

Aus dem Pathologischen Institut der medizinischen Fakultät

Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klauschen



**Zur Pathologie des Karzinoms ex pleomorphes Adenom: Fokussierung auf die
seltene Variante des Karzinomsarkoms ex pleomorphes Adenom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

David Stiefel

aus

Frankfurt a.M.

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Stephan Ihrler
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christoph Walz
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Bernhard G. Weiß

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| ZUSAMMENFASSUNG: | 5 |
| ABSTRACT (ENGLISH):..... | 6 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 7 |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 8 |
| 1. EINLEITUNG..... | 10 |
| 1.1. Die funktionelle Anatomie der Speicheldrüsen | 10 |
| 1.2. Epidemiologie und Pathologie der Speicheldrüsentumore..... | 11 |
| 1.3. Aspekte der Molekularpathologie von Speicheldrüsentumoren | 12 |
| 1.4. Das pleomorphe Adenom | 12 |
| 1.5. Das Karzinom ex pleomorphes Adenom | 15 |
| 1.5.1. Definition und Epidemiologie | 15 |
| 1.5.2. Die Mehrschrittkanzerogenese des Karzinoms ex pleomorphes Adenom | 15 |
| 1.6. Das Karzinosarkom der Speicheldrüsen | 19 |
| 1.6.1. Definition und Epidemiologie | 19 |
| 1.6.2. Unklare Pathogenese des Karzinosarkoms der Speicheldrüsen | 19 |
| 1.6.3. Die Abgrenzung des Karzinosarkoms vom sarkomatoiden Plattenepithelkarzinom | 21 |
| 1.7. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung | 21 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | 22 |
| 2.1. Untersuchung der eigenen Serie von Karzinosarkomen der Speicheldrüsen | 22 |
| 2.2. Systematische Literaturrecherche zum Karzinosarkom der Speicheldrüsen | 25 |
| 2.3. Molekularpathologie | 26 |
| 3. ERGEBNISSE | 27 |
| 3.1. Ergebnisse unserer Fallserie..... | 27 |
| 3.2. Ergebnisse der Literaturrecherche | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3. Vergleich der Ergebnisse aus unserer Fallserie mit der Literatur | 39 |
| 3.4. Vergleich der Ergebnisse unserer Fallserie mit dem CEPA und dem sarkomatoid dedifferenzierten Speicheldrüsenkarzinom | 40 |
| 4. DISKUSSION..... | 43 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 47 |
| EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG..... | 53 |
| DANKSAGUNG..... | 54 |
| PUBLIKATIONSLISTE..... | 55 |

Zusammenfassung:

Die Pathogenese des Karzinosarkoms der Speicheldrüsen ist bisher unzureichend erforscht. Zentrale Fragestellungen waren zum einen, ob sich das Karzinosarkom sekundär aus einem pleomorphen Adenom oder „de novo“ entwickelt und zum anderen, wie die verschiedenen Karzinomkomponenten und Sarkomkomponenten zusammenhängen.

Mit Hilfe der vorliegenden, bislang größten Fallserie von 16 Fällen eines Karzinosarkoms, ihrer Analyse hinsichtlich histopathologischer und molekularer Aspekte, sowie einer ausführlichen Literaturrecherche von 111 Fällen, gelang es, ein präexistentes pleomorphes Adenom in 15 von 16 Fällen zu identifizieren. Diese Detektionsrate von 93,8% in unserer Serie übersteigt somit die Rate in der Literatur von knapp 50%. Gründe hierfür sind vor allem ein umfangreiches Einbetten mit durchschnittlich 11,6 Blöcken pro Fall sowie die individuelle, kombinierte Anwendung adäquater Immunhistochemie und Molekularpathologie (zum Nachweis pleomorphes Adenom-typischer Translokationen).

In einer analogen Mehrschrittkanzerogenese sind frühe intrakapsuläre Stadien identisch zum konventionellen Karzinom ex pleomorphes Adenom, wohingegen spätere, extrakapsuläre Stadien durch eine sekundäre, häufig heterologe sarkomatöse Transformation mit teils großen Tumoren von mehr als 60 mm Durchmesser, charakterisiert sind. Zudem gelang es uns aufzuzeigen, dass sich das Karzinosarkom auf 2 verschiedenen Wegen entwickeln kann. Einerseits der intraduktale Weg (56,3%) und andererseits der myoepitheliale Weg (37,5%).

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass sich das Karzinosarkom (fast) immer sekundär aus einem pleomorphen entwickelt und dabei eine komplexe Mehrschrittkanzerogenese durchläuft, deren Grundlage zwei verschiedene Entstehungswege sind. Auf Basis unserer Studie ergibt sich, dass das Karzinosarkom als pathogenetisch und terminologisch seltene, komplexe und aggressive Variante des Karzinoms ex pleomorphes Adenom betrachtet werden sollte.

Abstract (English):

The pathogenesis of carcinosarcoma of the salivary glands has been insufficiently studied. Central questions were, on the one hand, whether carcinosarcoma develops secondarily from a pleomorphic adenoma or "de novo" and, on the other hand, how the different carcinoma and sarcoma components are related.

With the help of the present, so far largest case series of 16 cases of a carcinosarcoma, their analysis with regard to histopathological and molecular aspects, as well as an extensive literature search of 111 cases, it was possible to identify a preexisting pleomorphic adenoma in 15 of 16 cases. This detection rate of 93.8% in our series thus exceeds the rate in the literature of just under 50%. This is mainly due to extensive embedding with an average of 11.6 blocks per case and the individual combined application of adequate immunohistochemistry and molecular pathology (to detect pleomorphic adenoma-typical translocations).

In an identical multistep carcinogenesis, early intracapsular stages are identical to conventional carcinoma ex pleomorphic adenoma, whereas later, extracapsular stages are characterized by a secondary, often heterologous sarcomatous transformation with sometimes large tumors of more than 60 mm in diameter. In addition, we succeeded in demonstrating that carcinosarcoma can develop by 2 different pathways. On the one hand, the intraductal pathway (56.3%) and, on the other hand, the myoepithelial pathway (37.5%).

The results of our study demonstrate that carcinosarcoma (almost) always develops secondarily from a pleomorphic adenoma undergoing a complex multistep carcinogenesis based on two different pathways of development. Based on our study, it follows that carcinosarcoma should be considered as a pathogenetically and terminologically rare, complex and aggressive variant of carcinoma ex pleomorphic adenoma.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Konzept der histomorphologischen Differenzierungsprozesse des pleomorphen Adenoms [6] | 14 |
| Abbildung 2: Das intraduktale Frühstadium des CEPA; Unterteilung in PA und CEPA | 16 |
| Abbildung 3: CK14 (braun)-Ki67(rot) [16] Abbildung 4: CK14 (braun)-p53(rot) [16]..... | 17 |
| Abbildung 5: Pathogenetisches Konzept der Entwicklung des CEPA [16] | 18 |
| Abbildung 6: Profilansicht eines 56- Jahre alten Patienten mit diagnostiziertem CS aus unserer Fallserie (links) und Bild eines CT-Scans desselben Patienten, Durchmesser der Raumforderung: 150 mm (rechts) (Fall 1) [106] | 30 |
| Abbildung 7: HE-Färbung eines stark sklerotischen PA mit intrakapsulärem Karzinom (IC) und extrakapsulärem Karzinosarkom (EC); die Pfeile deuten auf die Kapsel des PA (Fall 2) [106] | 31 |
| Abbildung 8: Stärkere Vergrößerung des extrakapsulären Karzinosarkomanteils von Abbildung 7; die Peile deuten hier auf den Karzinosarkomanteil [106] | 31 |
| Abbildung 9: Beispiele für CS; Beispiel A, C und D in HE-Färbung; Beispiel B in Desmin Färbung [106] | 32 |
| Abbildung 10: Fallserie Karzinosarkom [106] | 33 |
| Abbildung 11: Immunhistologie unserer Fallserie für ID-Karzinom und Karzinom- bzw. Sarkomkomponenten . | 35 |
| Abbildung 12: Beispiele von Fällen mit sehr großen CS aus der Literatur | 38 |
| Abbildung 13: Vergleich der Hauptunterschiede im CS in unserer Serie mit den Fällen aus der Literatur [106].. | 40 |
| Abbildung 14: Vergleich der Hauptmerkmale zwischen dem CS aus der Fallserie dieser Arbeit mit dem CEPA aus einer früheren Publikation unserer Arbeitsgruppe [15] [106] | 41 |
| Abbildung 15: Unterschiede zwischen dem CS unserer Serie und dem Karzinom der Speicheldrüsen, meistens das Speichelgangkarzinom, mit sarkomatoider Dedifferenzierung [106] | 42 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| % | Prozent |
| Abb. | Abbildung |
| ASCO/CAP | The American Society of Clinical Oncology / College of American pathologists |
| CEPA | Karzinom ex pleomorphes Adenom |
| CK | Zytokeratin |
| CS | Karzinom Sarkom |
| CT | Computer Tomographie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EC | extrakapsulär |
| ERG | ETS-related gene |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| Gl. | Glandula |
| HE | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| Her2Neu | Human epidermal growth factor |
| IC | intrakapsulär |
| ID | intraduktal |
| IH | Immunhistologie |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität |
| MyoD1 | Myogenic differentiation 1 |
| NGS | Next generation sequencing |
| PA | pleomorphes Adenom |

| | |
|--------------|---------------------------------|
| PLECA | Plattenepithelkarzinom |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SOX10 | SRY-Box Transcription Factor 10 |
| TNM (System) | Tumor-Nodus-Metastasen (System) |
| WHO | World Health Organization |

Zur Pathologie des Karzinoms ex pleomorphes Adenom: Fokussierung auf die seltene Variante des Karzinosarkoms ex pleomorphes Adenom

1. Einleitung

1.1. Die funktionelle Anatomie der Speicheldrüsen

Im menschlichen Körper werden die großen Speicheldrüsen (Glandula parotidea, Glandula submandibularis, Glandula sublingualis), welche außerhalb der Mundschleimhaut liegen, von den kleinen Speicheldrüsen unterschieden (Glandulae labiales, Glandulae buccales, Glandulae palatinae, Glandulae linguales), welche ihrerseits in der Mundschleimhaut liegen. Die verschiedenen Speicheldrüsen des Menschen sind anatomisch sehr ähnlich aufgebaut. Sie teilen die Gemeinsamkeit eines Läppchenbaus, getrennt durch Bindegewebssepten, und die Anlage als tubuloazinöse Drüse. Die Speichelsekretion wird über das vegetative Nervensystem gesteuert.

Die großen Speicheldrüsen sind paarig angelegt. Von ihnen ist die Glandula parotidea die größte und rein serös, das heißt, ihre Azini bestehen aus serösen Drüsenzellen, welche von äußeren Myoepithelzellen umgeben sind. Die Azini gehen in dünne Schaltstücke mit engen Lumen über, die den pH-Wert regulieren. Die Modifikation des Primärspeichels sowie seine Hypotonie gewährleisten die sich anschließenden Streifenstücke über Ionenaustausch. Der modifizierte Speichel gelangt über Ausführungsgänge nach Vereinigung zum Ductus parotideus als Sekundärspeichel in die Mundhöhle. Die insgesamt größte Speichelmenge wird von beiden Glandulae submandibulares produziert. Der überwiegende Anteil der Drüse ist gemischt, d.h. ein seröses Azinussystem mit Schalt- und Streifen-Stücken wechselt sich mit mukösen Arealen ab. Das Sekret der kleinen Speicheldrüsen, die Richtung Mundeingang liegen, ist eher serös, wohingegen das Sekret der Drüsen, die Richtung Schlund liegen, eher mukös ist.

Funktionell bedeutsam ist der Sekundärspeichel, der durch die Modifikation des Primärspeichels und anschließender Sekretion in die Mundhöhle entsteht. Er dient der Befeuchtung der Mundhöhle, gewährleistet die Gleitfähigkeit der Nahrung und hat neben seiner Verdauungsfunktion auch eine desinfizierende bzw. reinigende Wirkung im Mundraum. Unterschiedlich ist auch die produzierte Speichelmenge der einzelnen Drüsen in Bezug auf Ruhespeichel und stimulierte Speichelproduktion. Den meisten Ruhespeichel produziert die Glandula submandibularis. Kommt es zur Speicheldrüsenstimulation durch Reize wie Geschmack und Geruch, produziert die Glandula parotis den meisten Speichel. [1]

1.2. Epidemiologie und Pathologie der Speicheldrüsentumore

64-80% aller epithelialen Tumore der Speicheldrüsen entstehen in der Parotis, 7-11% in der Submandibulardrüse, weniger als 1 % in der Sublingualdrüse und ca. 21% in den kleinen Speicheldrüsen. Der überwiegende Anteil der Tumore ist gutartig (54-79%), bösartige Tumore (21-46%) sind seltener, wobei die Häufigkeiten deutlich von der Lokalisation abhängen. So sind etwa 15-32% der Tumore in der Parotis maligne, in der Submandibulardrüse 41-45%, in der Sublingualdrüse 70-90% und in den kleinen Speicheldrüsen die Hälfte aller Tumore. [2, 3] Bezüglich maligner Geschehen in den Speicheldrüsen sind Frauen häufiger betroffen als Männer, jedoch ist die Geschlechterprävalenz abhängig vom Tumortyp. [2] Die histologische Diagnostik der Speicheldrüsen ist oft sehr schwierig. Diese Tatsache wird durch eine hohe Tumervielfalt (11 benigne und 24 maligne Speicheldrüsentumore) und durch teils hohe Seltenheit der einzelnen Entitäten bedingt. [3]

Generell lässt sich über die Pathologie der Speicheldrüsen sagen, dass Tumoren der kleinen Speicheldrüsen schwieriger zu diagnostizieren sind als die der großen Speicheldrüsen. Dieser Zusammenhang wird durch eine Publikation aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ihrler anhand von 14 klinischen und histopathologischen Kriterien erklärt. [4] Zu den häufigsten benignen Tumorarten gehören das pleomorphe Adenom und der Warthin-Tumor (Zystadenolymphom), wobei das pleomorphe Adenom (PA) mit Abstand der häufigste Speicheldrüsentumor ist und am häufigsten in der Parotisdrüse auftritt. [2, 3] Maligne Entitäten weisen eine Vielzahl an Typen auf, die auf Basis ihrer unterschiedlichen histologischen Eigenschaften voneinander

abgegrenzt werden müssen. Zu den häufigsten Entitäten gehören das Mukoepidermoid-Karzinom, das adenoidzystische Karzinom, das Azinuszellkarzinom und die Adenokarzinome. [3] Das Staging der Speicheldrüsentumore erfolgt nach Tumorgröße, Ausdehnung und Metastasierung und bestimmt maßgeblich die Prognose für den Patienten. Dieser Umstand betont die Wichtigkeit einer frühen, richtigen Diagnose bei Speicheldrüsentumoren. [3]

1.3. Aspekte der Molekularpathologie von Speicheldrüsentumoren

Tumorgenetische Aberrationen von Tumoren der Speicheldrüsen wurden lange Zeit kaum untersucht. Ihre systematische Erforschung hat über die Jahre aber einen erheblichen Fortschritt gesehen. In der aktuellen Auflage der WHO-Klassifikation werden bereits bei über der Hälfte der Speicheldrüsenkarzinome charakteristische Aberrationen genannt. [2, 3, 5] Bestimmte Translokationen sind spezifisch für bestimmte Entitäten, woraus sich ein hoher Stellenwert der Molekularpathologie bei der Diagnose von schwierig einzuordnenden Tumoren ableitet.

1.4. Das pleomorphe Adenom

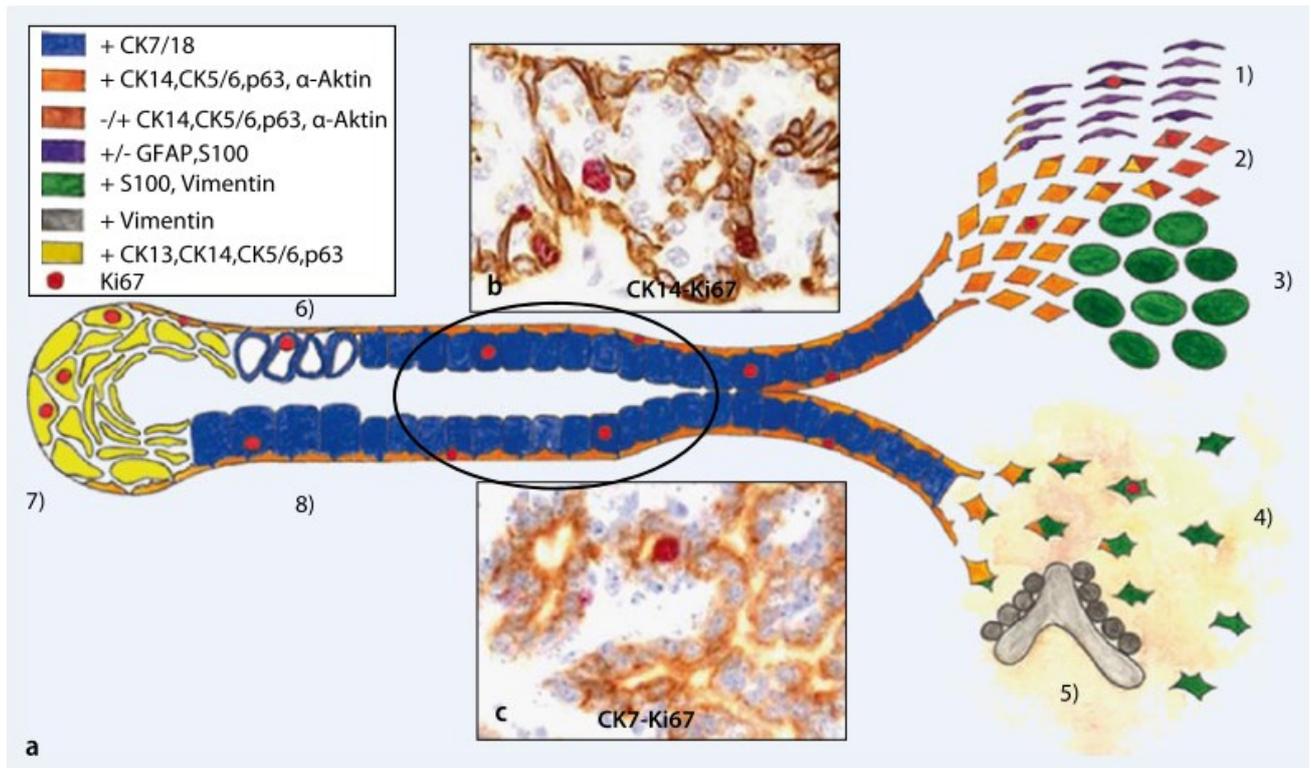
Das pleomorphe Adenom ist mit 50-60% der häufigste Tumor der großen Speicheldrüsen. Die histologische Diagnose ist in ca. 2/3 der Fälle unkompliziert, wenn eine charakteristische Kombination aus vielfältigen („pleomorphen“) epithelialen und mesenchymalen Differenzierungsformen vorliegt. [6] Der Tumor tritt vorwiegend in der Parotis, seltener auch im Gaumen oder der Submandibulardrüse, auf. [2] Das PA ist langsam wachsend, nicht schmerzhaft und oft über viele Jahre hinweg präsent. [2] Die Rezidivrate des pleomorphen Adenoms variiert zwischen 20% und 40% nach einfacher Tumorenukleation. [7-9] Dieser Umstand wird auf die fokal dünne Kapsel des Adenoms mit teilweise ausgebildeten Satellitenknoten und/oder Pseudopodien zurückgeführt, welche nach Enukleation des Primärtumors verbleiben. [6, 7, 10] Man hat sich allgemein darauf verständigt, dass eine sog.

extrakapsuläre Dissektion chirurgische Therapie der Wahl ist, da hier die Rezidivrate bei nur 0%-2,5% liegt. [7, 11]

Die histomorphologischen Differenzierungsprozesse im PA sind komplex. Abb. 1 zeigt diese schematisch auf: Ausgangspunkt für alle Varianten des PA sind neoplastische, zweireihige Tubuli mit äußeren Myoepithelzellen und inneren Duktalzellen. Es kommt zu einem Verlust der inneren Duktalzellen, welcher einen Polaritäts- und Strukturverlust der Tubuli mit konsekutiver Akkumulation der Myoepithelzellen zur Folge hat. Die Myoepithelzellen weisen eine äußerst variable Transformation in unterschiedliche mesenchymale Zelldifferenzierungen auf, wobei es zu einem z.T. vollständigen Expressionsverlust von epithelialen immunhistologischen Markern kommt. [3, 6]

Es resultieren zwei relevante Problemfelder. Ersteres besteht in der histologischen Abgrenzung von anderen Entitäten wie dem Basalzelladenom oder dem Myoepitheliom bei dominierender epithelialer Differenzierung. Des Weiteren ist vor allem bei randständig pseudoinfiltrativen PA die Abgrenzung gegenüber niedrigmalignen Speicheldrüsenkarzinomen kritisch. Das zweite Problem ist die Komplikation, welche das PA mit sich ziehen kann. Es neigt nach nicht vollständiger Entfernung zu multiknotigen Rezidiven und besitzt zudem die Fähigkeit, maligne in ein Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA) sekundär zu transformieren. [6] Zum besseren Verständnis wird in den folgenden Abschnitten der Arbeit auf die komplexe Entstehung des CEPA eingegangen.

Abbildung 1: Konzept der histomorphologischen Differenzierungsprozesse des pleomorphen Adenoms [6]



a) Konzept der histomorphologischen Differenzierungsprozesse des pleomorphen Adenoms in schematischer Darstellung: Ausgangspunkt sind biphasische neoplastische Tubuli (Kreis) aus äußeren Myoepithelzellen (b: CK14/Ki67) und inneren Duktalzellen (c: CK7/Ki67; Vergr. 250:1 in b und c).

Rechte Bildseite: Ein Verlust der inneren Duktalzellen geht einher mit Struktur- und Polaritätsverlust der Tubuli und konsekutiver Umdifferenzierung der Myoepithelzellen in 1) schwannomartige, 2) myoepitheliale, 3) lipomatöse, 4) myxoid-chondroide und selten 5) osteoide Differenzierung mit entsprechender Matrixproduktion. Begleitend ein variabler, z. T. vollständiger Verlust einer immunhistologischen epithelialen und/oder myoepithelialen Differenzierung).

Linke Bildseite: Seltener 6) mukoide, 7) squamöse und 8) onkozytäre Differenzierung in luminaler Orientierung

1.5. Das Karzinom ex pleomorphes Adenom

1.5.1. Definition und Epidemiologie

Die WHO klassifiziert das Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA) als einen malignen Tumor, der eindeutige Zeichen von Malignität, wie zytologische Atypie, Mitosen und/oder infiltratives Wachstum aufweist und sekundär aus einem vorbestehenden pleomorphen Adenom (PA) entstanden ist. [12, 13] Es macht ca. 12% aller malignen Tumore der Speicheldrüsen aus [14] und entsteht entweder aus einem primären PA oder aber, deutlich seltener, aus einem rezidierten, fast immer multiknotigen PA. Der prozentuale Anteil von CEPA, die aus einem rezidierten PA entstehen, liegt laut Literatur zwischen 10% und 30%. [15, 16]

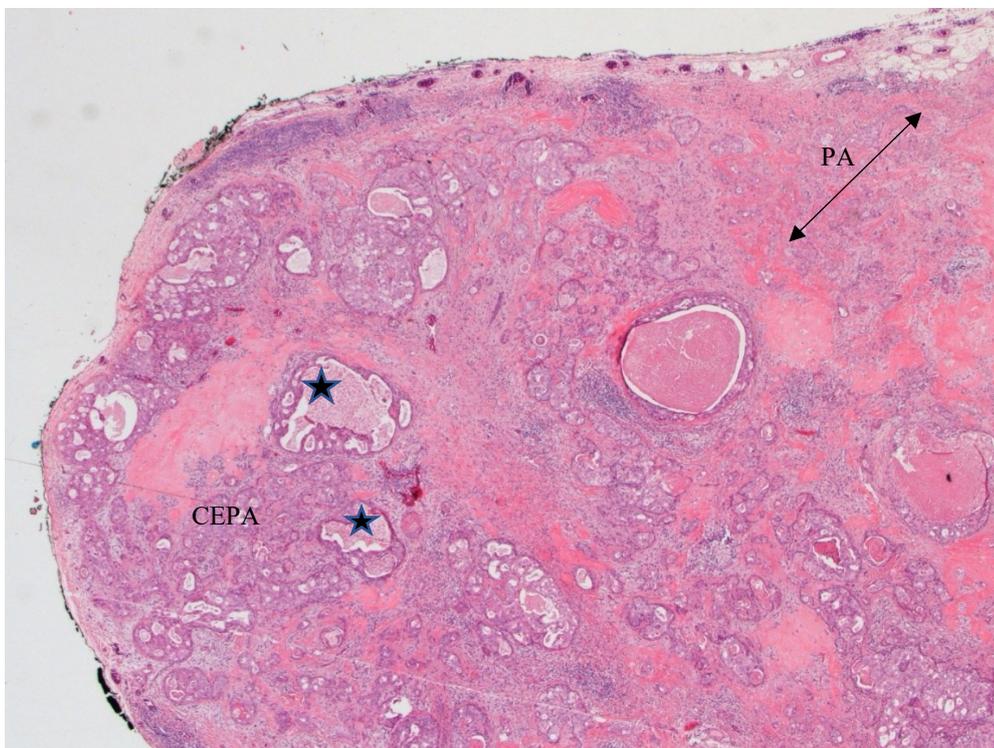
1.5.2. Die Mehrschrittkanzerogenese des Karzinoms ex pleomorphes Adenom

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine Entwicklung des CEPA in mehreren Schritten (Mehrschrittkanzerogenese) nachgewiesen, woran unsere Arbeitsgruppe maßgeblich beteiligt war. [5, 14, 16] Das CEPA lässt sich zunächst grob in ein frühes intrakapsuläres CEPA und ein fortgeschrittenes extrakapsulär invasives CEPA unterteilen, wobei Ersteres sich auf die Fläche des PA beschränkt und Letzteres über die Pseudokapsel des PA hinaus infiltriert. Relevant wird diese Unterteilung in klinischer Hinsicht, da die intrakapsuläre Variante eine sehr gute, und die extrakapsuläre Variante eine schlechte Prognose aufweist.[14]

Der erste Schritt in der Mehrschrittkanzerogenese (siehe Abb. 5) wird als intraduktales Frühstadium (siehe Abb. 2) bezeichnet. Dieses ist durch eine intraduktales Expansion von maligne transformierten luminalen Duktalzellen (CK7/18+) innerhalb der tubulären Strukturen des PA [6] definiert, wobei die äußeren Myoepithelzellen nicht atypisch bzw. Teil des vorbestehenden PA sind (siehe Abb. 3 und 4). [16] Charakteristisch für dieses Stadium ist häufig eine hohe Proliferationsaktivität und Zellatypie sowie häufige Komedonekrosen und damit assoziierte Verkalkungen. [6] Eine p53 Mutation der luminalen Zellen ist häufig und

kommt zwischen 30% und 40% der Fälle vor. [16] Der zweite Schritt der Mehrschrittkanzerogenese wird durch einen Durchbruch der Basalmembran der Tubuli des PA durch das intraduktale Karzinom definiert, jedoch beschränkt sich das infiltrative Wachstum auf den Bereich des PA. Die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung ist auch in diesem Stadium sehr gering und daher die Prognose bei vollständiger Resektion sehr gut. Der dritte Schritt wird durch eine Überschreitung der PA-Pseudokapsel mit extrakapsulär invasivem Wachstum charakterisiert. Die invasiven Karzinomzellen infiltrieren das umliegende Gewebe und können somit sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren. [6] Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ihrler war wesentlich beteiligt an der phänotypischen und genetischen Charakterisierung dieser Schritte sowie auch an der Definition der folgenden, prognostisch wichtigen Grenzziehung: Das Stadium der extrakapsulär invasiven CEPA besitzt eine prognostisch hoch relevante Grenze, welche abhängig ist von der Invasionstiefe ab Adenomkapsel. Die Grenze liegt bei einer Invasionstiefe von vermutlich 4-6 mm, bis zu welcher die Prognose noch als günstig zu erachten ist bzw. das CEPA selten metastasiert bzw. rezidiert. [14, 15] CEPA mit einer Infiltrationstiefe über 6 mm werden als prognostisch schlecht erachtet. [5]

Abbildung 2: Das intraduktale Frühstadium des CEPA; Unterteilung in PA und CEPA



zellarmes PA rechts oben, links intraduktales Karzinom (CEPA) mit typischer zystisch-kribriformer Architektur und zentralen Komedonekrosen (★), vom soliden Wachstumstyp

Das CEPA zeigt bei den malignen Komponenten eine große Variabilität der histologischen Differenzierung. Zu den häufigsten Differenzierungstypen des CEPA gehören das Speichelgangkarzinom, das Adenokarzinom NOS und das myoepitheliale Karzinom. Das myoepitheliale Karzinom zeigt als einzige Form des CEPA keine Ableitung vom intraduktalen Karzinom, da es sich aus den äußeren Myoepithelzellen des PA entwickelt. Andere, seltene Varianten sind ebenfalls Teil der Mehrschrittkanzerogenese des CEPA, darunter auch die sehr seltene Variante des Karzinosarkoms. [15]

Abbildung 3: CK14 (braun)-Ki67(rot) [16]

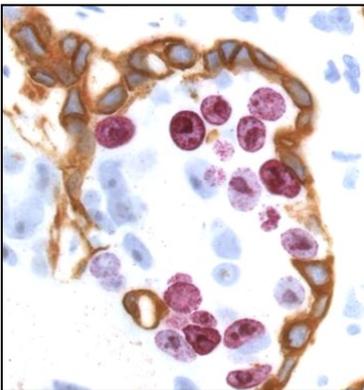
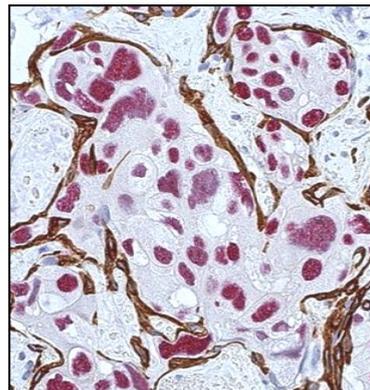
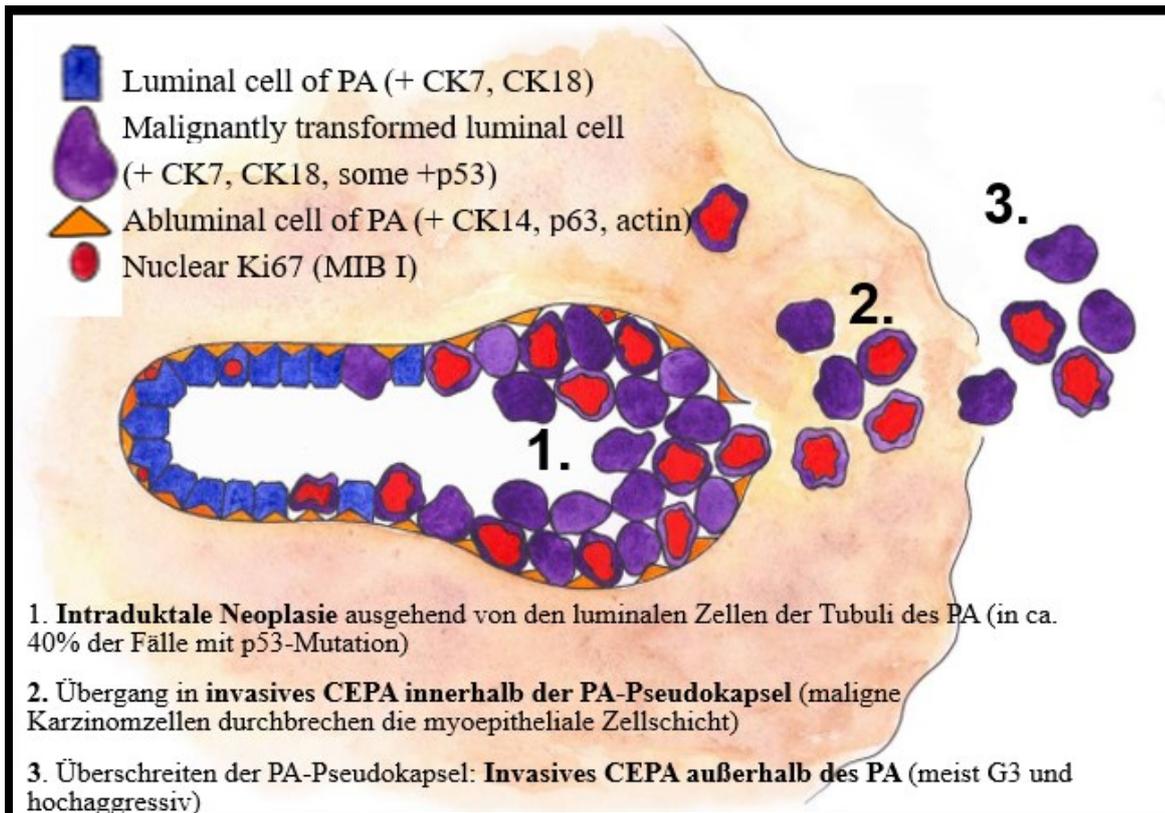


Abbildung 4: CK14 (braun)-p53(rot) [16]



Die äußeren, atypischen myoepithelialen Zellen sind mit CK14 braun angefärbt. Die luminalen Duktalzellen sind in Abb. 3 rot mit Ki67 und in Abb. 4 rot mit p53 angefärbt.

Abbildung 5: Pathogenetisches Konzept der Entwicklung des CEPA [16]



1.6. Das Karzinosarkom der Speicheldrüsen

1.6.1. Definition und Epidemiologie

Das Karzinosarkom wird als bösartiger Tumor beschrieben, der sowohl epitheliale als auch mesenchymale Komponenten aufweist, die beide histologische Malignitätskriterien erfüllen und in fast allen epithelialen Organen, vor allem aber im Ovar und Uterus, vorkommen kann. Mit Ausnahme des Uterus und der Speicheldrüsen wurde in allen anderen Organen von der WHO der Begriff des CS verlassen und ersetzt durch den Terminus eines entsprechenden „Karzinoms mit sarkomatoider Dedifferenzierung“.

Aufgrund der Analogie zum englischen Begriff des „mixed tumors“ (Misch tumor; Synonym: pleomorphes Adenom), mit gutartiger mesenchymaler und epithelialer Komponente, verwendete King [17] als Erster den Begriff „true malignant mixed tumor“. [17] Der Tumor macht ca. 0,15% aller malignen Speicheldrüsentumore aus, mit einer Sterblichkeitsrate von 60% bei einer mittleren Überlebensdauer von 29 Monaten. [18] Der Altersgipfel liegt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr [19], mit dem jüngsten berichteten Patienten von 10 Jahren [20] und dem ältesten Patienten von 84 Jahren. [21] Der Tumor tritt vor allem in den großen Speicheldrüsen auf, wie der Glandula parotis [18-74] und der Glandula submandibularis [18, 19, 26, 28, 30, 40, 75-87], wobei kleine Speicheldrüsen, Gaumen [17, 18, 28, 38, 48, 88, 89], Glandula sublingualis [90] und Glandula labialis [91], ebenso als Lokalisation beschrieben wurden. Der Tumor besitzt laut Literatur einen Durchschnittsdurchmesser von 38 mm. [28]

1.6.2. Unklare Pathogenese des Karzinosarkoms der Speicheldrüsen

Nach den bisherigen Daten aus der Literatur entstehen etwa die Hälfte der Karzinosarkome der Speicheldrüsen aus einem vorbestehenden PA. [19] Die restlichen Fälle werden de novo beschrieben, also ohne nachgewiesenes PA. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass auch in diesen Fällen ein PA vorangegangen ist, dieses aber möglicherweise durch das Karzinosarkom zerstört worden ist, nicht danach gesucht wurde, nicht genügend eingebettet worden ist oder es

histologisch nicht erkannt wurde. Den möglichen Umstand, dass weit fortgeschrittene Karzinosarkome das PA weitestgehend zerstört haben könnten, beschreibt Volker [83] bereits im Jahr 2007. Dies könnten Faktoren sein, welche die Anzahl an beschriebenen Karzinosarkomen ex PA bzw. de novo beeinflussen.

Die Tatsache, dass sowohl die Karzinomkomponente als auch die Sarkomkomponente eine gemeinsame Vorläuferzelle haben, zeigt Vékony et al. [59] durch eine DNA-Microarray auf, mit welcher eine 75%ige Homologie zwischen der mesenchymalen und epithelialen Komponente festgestellt wurde. Somit sind gute Hinweise bekannt, dass das Sarkom sich sekundär aus dem Karzinom entwickelt.

Die Arbeitsgruppe von Professor Dr. Ihrler war maßgeblich an der Definition einer Mehrschrittkanzerogenese des CEPA beteiligt. In einzelnen Fällen wurde dabei gezeigt, dass auch das Karzinosarkom in analoger Weise aus einem intraduktalen Karzinom entstehen kann. [14] Das Karzinosarkom weist sowohl verschiedene Karzinomtypen als auch verschiedene Sarkomtypen auf. Der häufigste epitheliale Tumortyp innerhalb des Karzinosarkom ist laut Staffieri, et al. [19] das Adenokarzinom, das undifferenzierte Karzinom und das Speicheldrangkarzinom. Als mesenchymale Komponente der Tumorentität tritt vor allem das Chondrosarkom und Osteosarkom auf. [19] Eine detaillierte Analyse der Literatur, hier in Bezug auf die Sarkom- und Karzinomkomponenten, ist ein Teil der Arbeit.

Die Mehrzahl der Karzinosarkome der Speicheldrüsen zeigen heterologe Komponenten auf (Chondrosarkom, Osteosarkom). Jedoch gibt es offenkundig auch Fälle ohne heterologe Komponente. Hier wird die Abgrenzung von Karzinomen mit sarkomatoider Dedifferenzierung problematisch.

1.6.3. Die Abgrenzung des Karzinosarkoms vom sarkomatoiden Plattenepithelkarzinom

Bei der Betrachtung von Kopf- und Halstumoren gibt es einen Tumor, welcher histologisch dem Karzinosarkom ähnelt: das sarkomatoide PLECA. Die sarkomatoiden PLECA treten häufig im Bereich des Larynx und des Oro- und Hypopharynx auf. [92, 93] Es wird genauso von einem monoklonalen Ursprung ausgegangen [92, 94] wie beim Karzinosarkom (ex PA) [59] und weist histologisch ebenfalls epitheliale und mesenchymale Komponenten auf.

Das sarkomatoide PLECA tritt nicht in Speicheldrüsen, sondern im Plattenepithel der Schleimhaut auf. Hier kann sich dennoch ein Abgrenzungsproblem ergeben, da kleine Speicheldrüsen rein anatomisch eng in Bezug zum Plattenepithel der Mundschleimhaut liegen.

Ein weiterer entscheidender, histologischer Abgrenzungsfaktor kann eine heterologe, mesenchymale Differenzierungskomponente sein, im Karzinosarkom ex PA v.a. in Form des Chondrosarkoms und /oder Osteosarkoms. Viswanathan, et al. [92] hat in einer Serie von 103 sarkomatoiden PLECA keinen Fall eines Tumors mit einer heterologen Komponente beschrieben. [95, 96]

1.7. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung

Es handelt sich bei dieser Arbeit um die bisher größte vorliegende Fallserie von Karzinosarkomen der Speicheldrüsen, mit dem Ziel, dessen Pathogenese besser zu verstehen. Dabei soll geklärt werden, wie sich das Karzinosarkom in die Entstehungsreihe des CEPA eingliedert. Dazu erfolgt neben einer umfangreichen histologischen, immunhistologischen und molekularpathologischen Aufarbeitung der vorliegenden Serie von 16 Fällen auch ein umfangreicher Vergleich dieser Fallserie mit der Literatur, mit Fällen von 1951 [22] bis in das Jahr 2020. [73]

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchung der eigenen Serie von Karzinosarkomen der Speicheldrüsen

Die Serie aus 16 Fällen von Karzinosarkomen der Speicheldrüsen setzt sich aus Konsilfällen von Herrn Prof. Dr. Ihrler sowie Fällen aus europäischen Kliniken und Instituten wie etwa aus London, Graz und Tschechien zusammen. Fünf der 16 Fälle sind bereits Teil der CEPA-Serie aus dem Jahr 2017 gewesen [14] und wurden zum Zweck dieser Arbeit nochmals aufgearbeitet und analysiert. In schwierigen Fällen wurde zusätzlich Herr Prof. Dr. Agaimy, Universität Erlangen, konsultiert, um Diagnosen zu bestätigen. Alle vorhandenen Blöcke wurden anhand der HE-Färbung analysiert, vor allem im Sinne der Suche nach einem PA. Darüber hinaus wurden ebenfalls geeignete immunhistologische Färbungen verwendet, um unklare Bereiche im Schnitt, in denen ein PA nicht sicher zu diagnostizieren war, zu untersuchen. Die Zahl der zur Verfügung stehenden Blöcke variierte stark und reichte von zwei Blöcken bis zu 39 Blöcken, mit einem Durchschnitt von 11,6 Blöcken pro Fall.

Die vorliegenden klinischen Informationen wurden ebenfalls aufgearbeitet, insbesondere im Hinblick auf primäre, vorbestehende PA, vorangegangene Operationen an einem PA sowie rezidierte multiknotige Fälle eines PA. Der weitere Krankheitsverlauf war in den meisten Fällen aufgrund des fehlenden oder unzureichenden klinischen Follow-Ups nicht bekannt. Die Basis unserer Analyse stellt das bekannte Konzept der Mehrschritt-Kanzerogenese des CEPA dar, eingeteilt in ein intraduktales, intrakapsulär-invasives und extrakapsulär-invasives Stadium. [13-16, 97-99] Fälle eines sarkomatoid „dedifferenzierten“ Typs eines Speicheldrüsentumors wurden von der Fallserie exkludiert. [92, 100, 101]

Bei den standardmäßig verwendeten immunhistologischen Markern handelte es sich um CK14, CK18, p63, SOX10, Ki67, p53, Her2Neu und Androgenrezeptor. Ziel dieser Marker ist die Darstellung antigener Strukturen mittels Antikörper-Farbkomplexen. Die verwendeten Methoden sind identisch zu denen der früheren Publikationen aus dem Arbeitskreis von Prof. Ihrler zum Thema CEPA. [14, 16] Zur Anwendung kommt ein Zwei-Schritt Prinzip, wobei zunächst ein primärer Antikörper verwendet wird, der spezifisch an das Epitop des gesuchten Antigens im Gewebe oder der Zelle binden soll. In einem zweiten Schritt erfolgt die Lokalisierung und damit eine Visualisierung der Antigen-Antikörper Bindungsstelle, welche

mittels Markermolekül in Form z.B. eines Enzyms oder einer zusätzlichen immunologischen Reaktion mit z.B. einem sekundären Antikörper erzielt wird. [14, 102, 103]

CK14 und CK18 gehören zu den Zytokeratinen, also Proteine, die von epithelialen Zellen gebildet werden und für das epitheliale Zytoskelett verantwortlich sind. Durch die Anwendung selektiver Zytokeratinantikörper lassen sich einzelne Zelltypen selektiv darstellen. Hierbei dient CK14 der Darstellung myoepithelialer/basaloider Zellen und CK18 der Darstellung duktaler (z.B. intraduktaler) Zellen. Diese Unterscheidung zellulärer Strukturen ist vor allem bei der Diagnose eines intraduktalen Karzinoms von großer Bedeutung. [14, 103]

Ki67-Antigen ist ein Proliferationsmarker, das in der G1-, der S-, der G2- und der M-Phase des Zellzyklus exprimiert wird. Zellen in der G0 Phase exprimieren das Antigen nicht, wodurch mittels Ki67 auf die Wachstumsgeschwindigkeit geschlossen werden kann. [14, 102, 103] Die Einschätzung des Markers erfolgt subjektiv semiquantitativ in 10% Schritten, mit der Besonderheit von 3% Schritten bei Werten unter 10%.

Gewisse molekulare Aspekte sind durch die immunhistologische Expression des Tumorsupressorgens p53, des human epidermal growth receptor 2 (Her2Neu) und des Androgenrezeptors, einem Transkriptionsfaktor, indirekt darstellbar. [103]

Bei Tumorsupressorgenen handelt es sich um zelluläre Gene, die das Zellwachstum regulieren. Ein Funktionsverlust bedeutet die unkontrollierte Proliferation tumoröser Zellen. Das p53 Gen entscheidet dann über die Reparaturmechanismen jeder Zelle, insbesondere bei zu großen Schäden des Erbguts, bei denen die Zelle nicht in der Lage wäre, die ursprüngliche DNA-Sequenz wiederherzustellen. Folglich wird die Apoptose eingeleitet. Kommt es z.B. zu einer Mutation des p53 Gens, kann weder die genetische Struktur der Zelle hergestellt noch ihr Zelltod eingeleitet werden. Folglich akkumuliert das p53 Protein im Zellkern, was immunhistochemisch nachgewiesen werden kann. [102, 103]

Das Auswertungssystem ist ein zwölf Punktsystem, das die relative Stärke der Expression von p53 in positiven Zellen (0 = nicht, 1 = schwach, 2 = moderat, 3 = stark) und die relative Menge positiv gefärbter Zellen (1 = 1-20%, 2 = 21-50%, 3 = 51-80% und 4 = 81-100%) berücksichtigt. Beide Faktoren werden multipliziert, wodurch sich ein Wert zwischen 0 und 12 ergibt. Ein Score von mindestens 6 wird als Hinweis auf eine vermutlich zugrunde liegende Genmutation angesehen. [103]

Her2Neu, human epidermal growth receptor 2, regt die Zellproliferation an und hemmt die Apoptosefunktion. Der Rezeptor ist membranständig und kann tumorassoziiert überexprimiert werden. [102, 103] Als Auswertungssystem für die immunhistologische Detektion von Her2Neu wird das „ASCO/CAP scoring system“ verwendet. [103-105] Dabei handelt es sich um ein Vier-Schritt- System von 0 - 3+, das Stärke der Färbung, die Anzahl positiver Zellen sowie die Lokalisation der Färbereaktion beinhaltet. Ein Wert von 0 bedeutet, dass keine membranöse Färbung zu erkennen ist oder weniger als 10% der Zellen angefärbt sind. Ein Wert von 1+ bedeutet eine inkomplette Färbung in mehr als 10% der Zellen. 2+ ergibt sich bei einer schwach bis moderat ausgeprägten kompletten membranösen Färbung bei mehr als 10 % der Zellen. 3+ bedeutet eine starke komplette membranöse Färbung von mehr als 30% der Zellen, wobei nur Werte von 3+ als eindeutig positiv gewertet werden.

Der Androgenrezeptor ist ein Steroidrezeptor und als Transkriptionsfaktor für die Transkription spezifischer Zielgene verantwortlich. Er interagiert direkt mit den regulatorischen Sequenzen in der DNA, was eine verstärkte Synthese von bestimmten Proteinen bewirkt. Eine Störung des Androgenrezeptorgens, hier als Beispiel eine Mutation zu nennen, kann den Verlust seiner Bindungsfähigkeit bewirken. [102] Für den Androgenrezeptor kommt das „Allred scoring system for breast cancer“ zur Anwendung. [103, 104] Auch hier sind die Faktoren die Stärke der Färbung, die Anzahl der positiven Zellen sowie ihre Lokalisation. Zusammen ergibt sich ein 8 Punktsystem. Für die Stärke der Färbung sind Werte von 0 = nicht, 1 = schwach, 2 = moderat und 3 = stark etabliert. Für die Anzahl der positiven Zellen wird ihre Menge prozentual semiquantitativ subjektiv eingeschätzt und für Werte von 0 bis $\leq 1\%$ 1 Punkt, 1-10% 2 Punkte, 11-33% 3 Punkte, 34-66% 4 Punkte und 67-100% 5 Punkte vergeben. Beide Kategorien des Punktesystems werden miteinander addiert, wodurch sich Summen zwischen 0 und 8 ergeben können. Alle Werte größer 3 werden als positiv angesehen.

Darüber hinaus wurden weitere Färbungen, wie Aktin, Desmin, Myogenin, MyoD1, S100, CD21, CD31, CD34, ERG und Vimentin bei Bedarf herangezogen, um verschiedene Sarkomtypen zu unterscheiden bzw. zu belegen.

Die Aufarbeitung und Beurteilung der verschiedenen Karzinom- und Sarkomkomponenten erfolgte semiquantitativ, mittels Gegenüberstellung der dominanten und nicht-dominanten Komponente. Der histopathologische Grad der Differenzierung wurde jeweils für den intra- und extrakapsulären Anteil, sofern vorhanden, bestimmt. Wichtig in der Analyse der Fälle

waren die Frage nach einer heterologen sarkomatösen Komponente und die Infiltrationstiefe des extrakapsulären Tumoranteils.

2.2. Systematische Literaturrecherche zum Karzinosarkom der Speicheldrüsen

Die Literaturrecherche erfolgte vorwiegend in den Datenbanken von PubMed und Google Scholar mittels dem Literaturprogramm EndNote® (Version X.9.3.3.). Die Schlüsselwörter der Literaturrecherche waren: salivary gland, carcinosarcoma, “(true) malignant mixed tumor”, carcinoma ex PA. Die Suche hatte keine zeitliche Begrenzung in Bezug auf das Veröffentlichungsdatum, da das übergeordnete Ziel der Literaturrecherche darin bestand, eine möglichst präzise Wiedergabe aller historischen Fälle eines Karzinosarkoms zu erzielen. Dementsprechend waren nicht alle älteren Veröffentlichungen in den digitalen Datenbanken vorhanden, weswegen die Suche von vor allem älteren Publikationen auf die „Bayerische Staatsbibliothek“ in München ausgeweitet wurde.

Die Artikel wurden zunächst anhand ausgewählter Kriterien analysiert und mittels Literaturtabelle zusammengefasst. Kriterien der Tabelle waren: Autor und Jahrgang, Art der Veröffentlichung, Anzahl von Karzinosarkomfällen, Lokalisation, Alter des/der Patienten/innen, Geschlecht, Existenz eines pleomorphen Adenoms, Rezidiv eines pleomorphen Adenoms. Größe des malignen Anteils, Histologie der Tumorkomponenten, Prognose/klinischer Verlauf, Terminologie. Alle Daten der Literatur wurden statistisch ausgewertet, um einen Vergleich mit unserer Fallserie anstellen zu können. [106]

2.3. Molekularpathologie

Die Mehrheit benigner und maligner Neoplasien der Speicheldrüsen ist durch spezifische genetische Translokationen nachgewiesen. [107-111] In den meisten Fällen eines PA sind die häufigsten Translokationen bzw. intrachromosomalen Genaberrationen PLAG1 (Chromosomsegment 8q12) sowie HMGA2 (Chromosomsegment 12q13-15), welche bei der Detektion von PAs in dieser Arbeit Anwendung gefunden haben. [111, 112] Somit konnte die Anwesenheit eines PAs nachgewiesen werden, auch in den Fällen, in denen histologisch kein PA auszumachen war.

Goldstandard der DNA-Sequenzierung war bis Anfang der 2000er die Sanger Sequenzierung (Sanger et. al. 1977), welche durch das Next-Generation Sequencing, kurz NGS, abgelöst wurde. Vorteile sind die niedrigeren Kosten, die deutlich schnellere Sequenzier-Geschwindigkeit und eine extrem hohe Sequenzierkapazität bei gleichzeitig sehr hoher diagnostischer Sensitivität.

Bei der Untersuchung der Fälle unserer Arbeit auf o.g. genetische Translokationen fand das NGS Anwendung. Die Tumor-RNA wurde mit dem RNeasy FFPE RNA Isolation Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) aus manuell mikrodisektierten, formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Geweben (etwa fünf Schnitte von 6-8 Mikron) isoliert. Die Qualität der RNA-Proben wurde mit dem RNA ScreenTape auf einem Agilent Bioanalyzer 2100 bewertet. Nur Proben mit >30 % RNA-Fragmenten > 200nt (d. h. Fragmentverteilungswert, DV200) wurden berücksichtigt. Die Bibliotheken für die Sequenzierung wurden mit dem Illumina TruSight RNA Fusion Panel (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) erstellt, das auf 507 Gene anreichert, die häufig an Genfusionen beteiligt sind. Insgesamt 500 ng RNA wurden als Input für die Bibliotheksvorbereitung verwendet, die gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt wurde. Amplifizierte Bibliotheken wurden entweder auf einem MiSeq-Gerät oder auf einem NextSeq 550-Gerät (Illumina) mit 151 Basenpaaren (paired-end reads) mit mindestens 3 Millionen reads pro Probe sequenziert. Die Vorverarbeitung der sequenzierten Illumina-Bibliotheken erfolgte über die Illumina Cloud BaseSpace RNA-Seq Alignment App. Hier wurden die Sequenzierungs-Reads am menschlichen Referenzgenom (UCSC hg19) unter Verwendung des STAR Aligners¹ ausgerichtet und der Manta Genfusions-Caller wurde für die Erkennung von Genfusionen eingesetzt.). Zur Visualisierung der Daten wurde der Integrative Genomics Viewer (IGV), Version 2.2.13 (Broad Institute, REF) verwendet. [113, 114]

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse unserer Fallserie

Eine Zusammenfassung der wichtigsten klinischen und histomorphologischen Daten unserer Fallserie erfolgt in der Tabelle in Abb. 10. Es gab sieben Männer (43,8%) und neun Frauen (56,2%), deren Alter zwischen 22 und 86 Jahren lag, mit einem Altersdurchschnitt von 65,8 Jahren. 13 von 16 Tumoren waren in der Gl. Parotis lokalisiert (81,2%) (siehe Abb. 6), ein Tumor in der Gl. submandibularis (6,3%) und zwei in kleinen Speicheldrüsen (12,5%; Wange und Gaumen). [106]

Ein PA konnte histologisch in 13 der 16 Fälle nachgewiesen werden (Fälle 1-13), sofern möglich histomorphologisch und falls nötig zusätzlich immunhistologisch. Die Größe der PA lag zwischen 13 und 60 mm, im Mittel bei 21 mm. Bei den Fällen 8 und 13 handelte es sich um multiknotige PA-Rezidive, wobei bei Fall 8 der transformierende PA-Knoten nachweisbar war, jedoch nicht bei Fall 13. In den Fällen 14-16 konnte histologisch ein PA nicht nachgewiesen werden. [106]

Auf Basis der Pathogenese des CEPA [14] ließen sich die Tumore in unserer Fallserie grundsätzlich in ein intrakapsuläres und ein extrakapsuläres Stadium unterteilen (Beispiel in Abb. 7). In zwölf der 16 Fälle war ein intrakapsulärer maligner Tumor im transformierenden PA nachweisbar (Fälle 1-12). In neun dieser zwölf Fälle (Fälle 1-9) war ein intraduktales Karzinom innerhalb von PA-Tubuli auszumachen. Elf Fälle hatten ein intrakapsulär-invasives Karzinom, wobei es sich meistens um undifferenzierte Karzinome (fünf Fälle) und Speichelgangkarzinome (vier Fälle) handelte. Acht Fälle wiesen ein intrakapsuläres Sarkom auf, davon am häufigsten, in sechs Fällen, ein Chondrosarkom. Elf der zwölf Fälle mit intrakapsulärem malignen Tumor wiesen ein Grading G3 auf, nur der Fall Nummer 12 wurde mit G2 bewertet. [106]

Die extrakapsulären Tumoranteile wiesen in zwölf Fällen eine sehr große Varianz in Bezug auf die Kombination von Sarkom- und Karzinomtypen auf, bei drei Fällen war nur eine Sarkomkomponente präsent, in einem Fall fehlte eine extrakapsuläre Komponente ganz. Die häufigsten Karzinomtypen in der extrakapsulären Komponente waren das undifferenzierte und das myoepitheliale Karzinom (jeweils viermal), die häufigsten Sarkomtypen das Chondrosarkom (achtmal), das pleomorphe Sarkom (sechsmal) (vergleiche Abb. 8) und das

Osteosarkom (dreimal). Histomorphologisch waren die extrakapsulären Sarkomanteile häufig groß bis manchmal riesig (>60mm bis 150mm), wiesen oft ausgedehnte Nekrosen auf und waren generell gering differenziert (G3). Die Sarkomkomponente war extrakapsulär in fast allen Fällen quantitativ dominierend, die Karzinomkomponente im Vergleich kleiner. [106]

Bei der Erfassung der Gesamtzahl der verschiedenen Entitäten und zusammenfassender Betrachtung sowohl der intra- als auch der extrakapsulären Anteile, gab es zwei maligne Komponenten (jeweils ein Karzinom- und ein Sarkomtyp) in 37,5%, drei verschiedene Komponenten in 43,7% und vier Komponenten in 12,5% der Fälle. Zusammengefasst gab es eine heterologe Sarkomkomponente in 13 Fällen, also in 81,3%. [106]

Abb. 11 zeigt die detaillierten immunhistologischen Scores auf. In den neun Fällen mit intraduktalem Karzinom fanden wir eine Überexpression für p53 in sechs Fällen, für den Androgenrezeptor in sieben Fällen und für Her2Neu in drei Fällen. Sieben der 15 Fälle mit extrakapsulärem Tumor wiesen eine Überexpression von Androgenrezeptor und p53 auf, jedoch nur einer mit Her2Neu. Bei der Analyse und dem Vergleich der extrakapsulären malignen Komponente mit den intraduktalen Karzinomen hinsichtlich ihrer Überexpression bzw. Negativität für p53 und Androgenrezeptor, ergaben sich sechs Fälle mit Übereinstimmung und drei Fälle ohne Übereinstimmung. Ein Vergleich der Sarkom- und Karzinomkomponenten ergab eine Übereinstimmung in neun Fällen, hier in Bezug auf p53, ein Fall wies keine Übereinstimmung auf. Bezüglich dem Androgenrezeptor fanden sich in sechs Fällen eine Übereinstimmung, bei sechs Fällen war dies nicht der Fall. [106]

Eine RNA-Sequenzierung war in technischer Hinsicht bei elf Patienten erfolgreich, Genfusionen wurden dabei in acht Fällen festgestellt. Als die häufigste Mutation ist PLAG1 zu nennen (fünf von acht Fälle). CTNNB1 (zweimal), FGFR1 (zweimal) und HNRNPA2B1 (einmal) waren Fusionspartner von PLAG1. Ein Tumor offenbarte eine HMGA2::WIF1 Mutation, ein weiterer eine neuartige YWHAEE::GNB1 Fusion, welche mit Hilfe der „YWHAEE break-apart FISH probe“ verifiziert wurde. Da keine funktionelle Analyse erfolgt ist, kann keine Aussage über die Relevanz dieser neuartigen Mutation getroffen werden. Ein weiterer Fall wies eine KDM5A::CACNA1C Fusion auf, welcher ebenso keine Relevanz zugeschrieben werden konnte. Damit konnte in sechs Fällen eine PA-typische Translokation nachgewiesen werden, in vier dieser Fälle konnte gleichzeitig der histomorphologische Nachweis für ein PA erbracht werden. Folglich fehlte der mikroskopische Nachweis eines PA in zwei Fällen (vergleiche Abb. 10). Dieser Umstand kann auf die Karzinosarkomkomponente zurückgeführt

werden, welche das PA überwachsen bzw. überwuchert haben kann. Auch möglich ist ein ungenügendes Sampling, wodurch das PA nicht miterfasst wurde (Fallnummern 14 und 15). Zusammenfassend konnte mittels Histologie und Genetik die Existenz eines PA in 15 von 16 Fällen belegt werden.

Die Analyse der Tabelle in Abb. 11 hat ergeben, dass eine Unterteilung der 16 Fälle in unterschiedliche Entstehungswege möglich ist: ein Weg über ein intraduktales Karzinom und ein Weg über ein myoepitheliales Karzinom. [106]

Die größere Gruppe, die eines intraduktalen Entstehungswegs, weist neun Fälle auf (Fall 1 bis 9) und macht damit 56,3% der gesamten Serie aus. Histopathologisch charakteristisch ist hier das obligate Vorhandensein eines PA sowie eines intraduktalen Karzinoms. Bei den Karzinomanteilen handelte es sich in sechs Fällen um ein undifferenziertes Karzinom und in drei Fällen um ein Speicheldrüsenkarzinom. Der sarkomatöse Anteil präsentierte sich am häufigsten als pleomorphes Sarkom (vier Fälle) und/oder Osteo- (drei Fälle) bzw. Chondrosarkom (vier Fälle). [106]

Die zweite, kleinere Gruppe, genannt myoepithelialer Entstehungsweg, beinhaltet sechs Fälle (Fall 11 bis 16) und macht 37,5% der Serie aus. Auch diese Gruppe weist in der Mehrzahl der Fälle ein PA auf (fünf von sechs Fälle), sie weist jedoch ausnahmslos kein intraduktales Karzinom auf. Die Karzinom- und Sarkomanteile der Tumoren in dieser Gruppe waren fast immer eine Kombination eines myoepithelialen Karzinoms (fünf Fälle) mit einem Chondrosarkom (sechs Fälle). Der Vergleich beider Gruppen ergab keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Art der Speicheldrüse sowie pT-Staging. [106]

Es befanden sich elf der 16 Tumore bereits im fortgeschrittenen Stadium (pT3/4), eine extrakapsuläre Infiltrationstiefe von mehr als 6 mm lag in zwölf von 13 für diesen Aspekt auswertbaren Fällen vor. Der Durchschnittsdurchmesser betrug 45 mm, dabei mit einem Durchmesser von 60 mm bis 150 mm bei den fünf größten Tumoren. Klinisch auffällig war ein häufig schnelles Wachstum. Lymphknotenmetastasen lagen in fünf Fällen vor. In sechs Fällen waren die klinischen Daten nicht ausreichend vorliegend, sodass hier keine Aussage über Metastasen gemacht werden konnten. In den verbleibenden fünf Fällen wurden Metastasen ausgeschlossen. Generell waren die Verlaufsdaten des klinischen Follow-Up unzureichend. Zwei Patienten verstarben vier Monate nach ihrer Initialdiagnose, bei einem Patienten wurden Lungenmetastasen diagnostiziert, und lediglich ein Patient war nach zwölf Jahren Follow-Up tumorfrei. [106]

Abbildung 6: Profilansicht eines 56- Jahre alten Patienten mit diagnostiziertem CS aus unserer Fallserie (links) und Bild eines CT-Scans desselben Patienten, Durchmesser der Raumforderung: 150 mm (rechts) (Fall 1) [106]



Abbildung 7: HE-Färbung eines stark sklerotischen PA mit intrakapsulärem Karzinom (IC) und extrakapsulärem Karzinosarkom (EC); die Pfeile deuten auf die Kapsel des PA (Fall 2) [106]

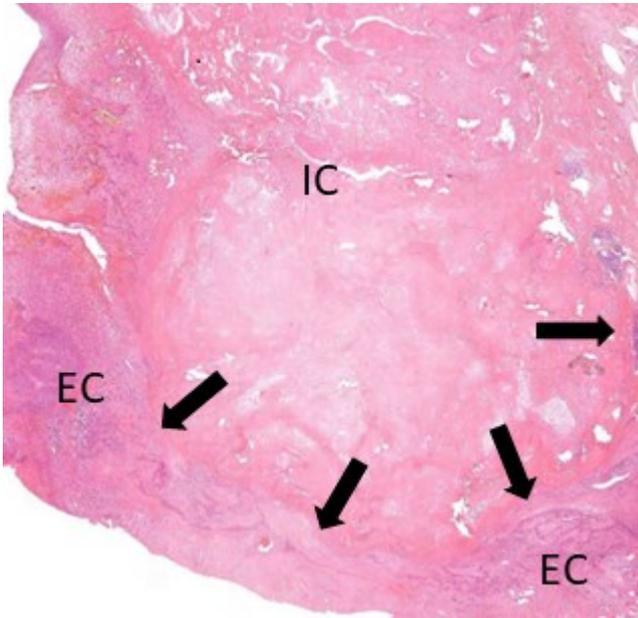


Abbildung 8: Stärkere Vergrößerung des extrakapsulären Karzinosarkomanteils von Abbildung 7; die Pfeile deuten hier auf den Karzinosarkomanteil [106]

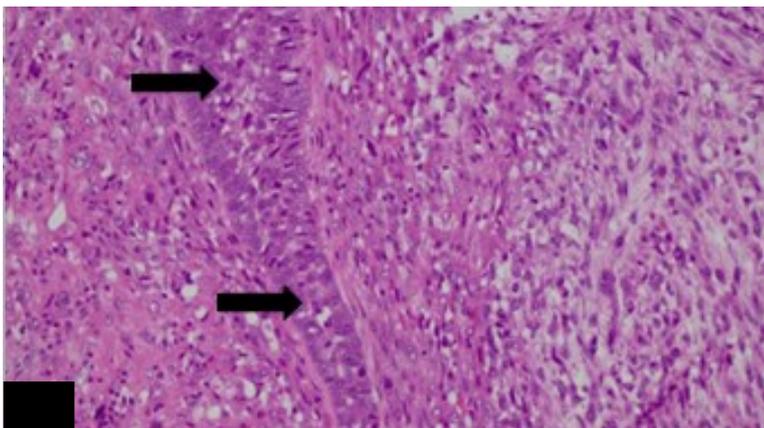
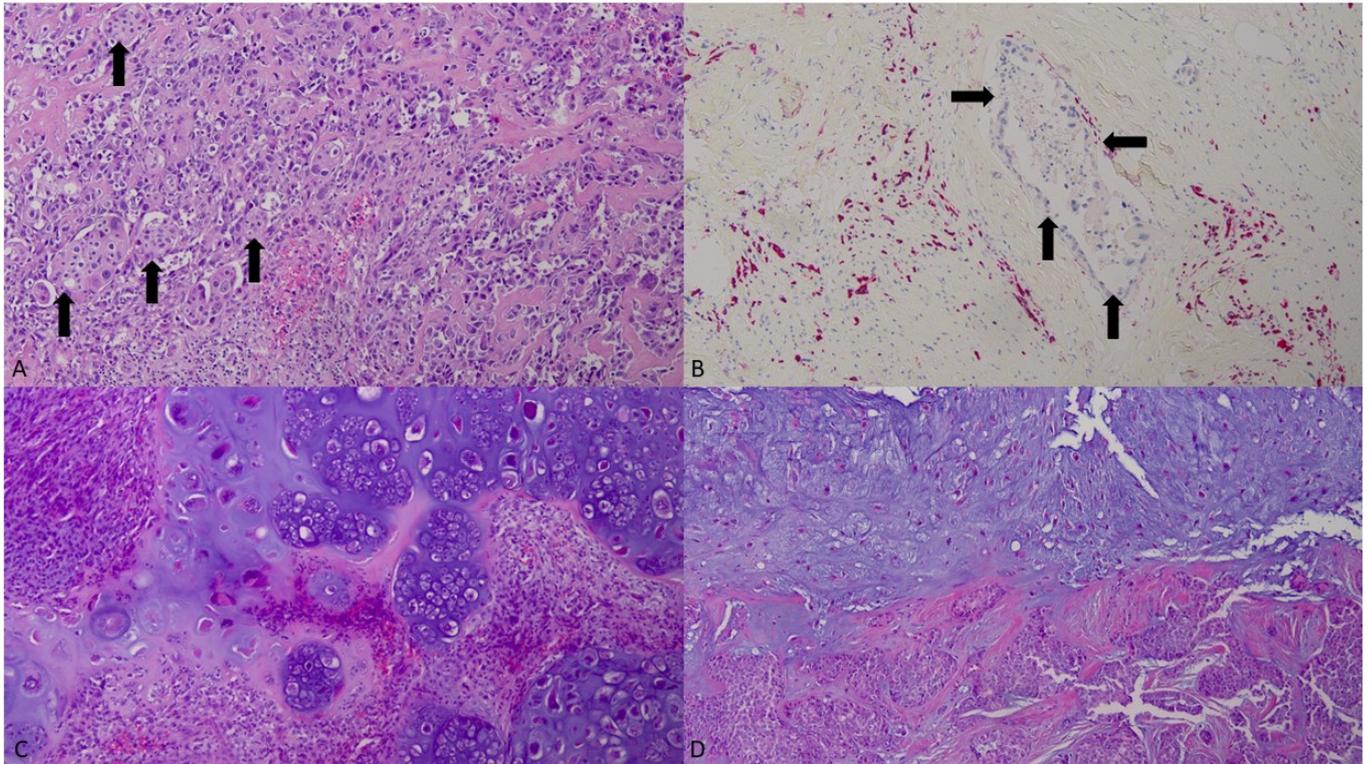


Abbildung 9: Beispiele für CS; Beispiel A, C und D in HE-Färbung; Beispiel B in Desmin Färbung [106]



A: Fallnummer 3; dominantes Osteosarkom mit kleinerem Speicheldrüsenkarzinom (Pfeile)

B: Fallnummer 7; intraduktale Neoplasie (Pfeile) und myogenes Sarkom (Desmin: rot)

C: Fallnummer 8: dominierendes Chondrosarkom und undifferenziertes Karzinom

D: Fallnummer 13: Chondrosarkom (oben) und myoepitheliales Karzinom (unten)

Abbildung 10: Fallserie Karzinosarkom [106]

| Klinische Daten | | | | | PA | | Intrakapsulär maligne Komponente | | | Extrakapsulär maligne Komponente | |
|-----------------|---------|-------|------|-------|---------------|---------------------|--|-----------------------|--------------------------------|--|-----------------------|
| Nr. | Geschl. | Alter | Lok. | pTN | PA histol. | NGS | ID | Invasives Karzinom | Sarkom | Karzinom | Sarkom |
| 1 | M | 56 | P | T4,Nx | ja | YWFAE/GNB1 | ID | spg | ∅ | spg | pleomorph chondro |
| 2 | M | 46 | P | T2,N0 | ja | Kein Nachweis | ID | spg | ∅ | spg | pleomorph |
| 3 | M | 51 | P | T4,N2 | ja | Keine Fusion | ID | undiff | pleomorph osteo, chondro | undiff | osteo pleomorph |
| 4 | F | 50 | P | T2,N0 | ja | Kein Nachweis | ID | Pleca | osteo chondro | undiff | osteo |
| 5 | F | 85 | P | T3,N1 | ja | Kein Nachweis | ID | undiff | pleomorph | ∅ | pleomorph |
| 6 | M | 78 | P(d) | T4,N2 | ja | KDM5A/CACNA1C | ID | undiff | chondro | undiff | osteo |
| 7 | F | 64 | P | T3,Nx | ja | CTNNB1/PLAG1 | ID | spg undiff | myogen | ∅ | myogen |
| 8 | F | 83 | P | T3,N0 | ja * | CTNNB1/PLAG1 | ID | undiff | ∅ | undiff | chondro |
| 9 | F | 81 | P | T2,N0 | ja | Kein Nachweis | ID | spg | chondro | spg | chondro |
| 10 | F | 59 | M | ? | ja | HMGA2/WIF1 | ∅ | aden zyst | ∅ | aden zyst | spindelzell undiff |
| 11 | M | 57 | S | T4,N2 | ja | Keine Fusion | ∅ | myoep | chondro | ∅ | pleomorph |
| 12 | F | 22 | P | T1,Nx | ja | HNRNPA2B1- PLAG1 | ∅ | ∅ | chondro | ∅ | ∅ |
| 13 | F | 72 | K | T2,Nx | ja * | Kein Nachweis | - | - | - | myoep | chondro |
| 14 | F | 85 | P | T3,N0 | nein | FGFR1/PLAG1 | - | - | - | myoep | pleomorph chondro |
| 15 | M | 86 | P | T3,Nx | nein | FGFR1/PLAG1 | - | - | - | myoep | chondro |
| 16 | M | 78 | P | T4,N3 | nein | Keine Fusion | - | - | - | myoep pleca | chondro |

M, männlich; F, weiblich; P, parotis; P(d), tiefe Parotis; K, kleine Speicheldrüse; S, Submandibulardrüse; NGS, Next generation sequencing: Translokationen, typisch für PA; *, PA-Rezidiv; ID, Intraduktales CEPA; spg, Speichelgangkarzinom; undiff, Undifferenziertes Karzinom; Pleca, Plattenepithelkarzinom; aden zyst, adenoidzystisches Karzinom; myoep, myoepitheliales Karzinom; pleomorph, pleomorphes Sarkom; osteo, Osteosarkom; chondro, Chondrosarkom; myogen, Myogenes Sarkom; spindelzell, Spindelzellsarkom; ø, negatives Ergebnis/abwesend; -, nicht existent; fettgedruckt: dominierende maligne Tumorkomponente; blau: histologischer + molekularer Nachweis eines PA; gelb: intraduktales Weg; grau: myoepitheliales Weg

Abbildung 11: Immunhistologie unserer Fallserie für ID-Karzinom und Karzinom- bzw. Sarkomkomponenten

| Klinische Daten | | | | | ID-Karzinom | | | Karzinom; Sarkom | | | |
|-----------------|---------|-------|------|--------|-------------|---------|-----------------|------------------|---------|----------|--------------------------|
| Fall | Geschl. | Alter | Lok. | pTNM | p53 | Her2Neu | Andro- genr. | p53 | Her2Neu | Androgen | Heterologe Komponente |
| 1 | M | 56 | P | T4,Nx | 12 | 0 | 5 | 12; 12 | 0; 0 | 5; 0 | + |
| 2 | M | 46 | P | T2,N0 | 0 | 0 | 6 | 2;2 | 0; 0 | 8; 8 | - |
| 3 | M | 51 | P | T4, N2 | 8 | 1+ | 6 | 9; 9 | 1+; 1+ | 5; 0 | + |
| 4 | F | 50 | P | T2, N0 | 9 | 0 | 6 | 0; 0 | 0; 0 | 6; 0 | + |
| 5 | F | 85 | P | T3, N1 | 12 | 3+ | 2 | 0; 0 | 1+ | 0; 12 | - |
| 6 | M | 78 | P(d) | T4, N2 | 12 | 0 | 4 | 12; 12 | 0; 0 | 0; 0 | + |
| 7 | F | 64 | P | T3, Nx | 0 | 3+ | 5 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 | + |
| 8 | F | 83 | P | T3, N0 | 1 | 3+ | 5 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 | + |
| 9 | F | 81 | P | T2, N0 | 9 | 0 | 8 | 12; 12 | 3+, 0 | 8, 3 | + |
| 10 | F | 59 | K | ? | - | - | - | 2 | 0 | 0 | ? |
| 11 | M | 57 | S | T4, N2 | / | / | / | 0; 12 | 0; 0 | 0 | + |
| 12 | F | 22 | P | T1, Nx | / | / | / | 2* | 0* | 0* | + |
| 13 | F | 72 | K | T2,Nx | / | / | / | 2; 4 | 0; 0 | 0; 0 | + |
| 14 | F | 85 | P | T3,N0 | / | / | / | 9; 9 | 0; 0 | 0; 0 | + |
| 15 | M | 86 | P | T3,Nx | / | / | / | 2; 2 | 1+; 0 | 0; 0 | + |
| 16 | M | 78 | P | T4, N3 | / | / | / | 4, 12 | 0 | 2, 6 | + |

∅ = nicht nachweisbar

/ = entfällt

3.2. Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergab 78 Artikel mit insgesamt 111 Fällen eines Karzinosarkoms, mit dem frühesten zurückliegenden Fall im Jahr 1953. Auffällig war die unterschiedliche Terminologie für den heute als Karzinosarkom bekannten Tumor. Bis ca. 1990 dominierte der Begriff „(true) malignant mixed tumor“ [17, 18, 26-29, 31, 75, 88, 90] (siehe Abb. 8), nach 1990 setzte sich der Begriff Karzinosarkom regelmäßig durch (siehe Abb. 9). [30, 38, 48, 59, 60, 62, 64, 73, 74, 80, 87, 115] Bei der Mehrzahl an Artikeln handelte es sich um Einzelfallberichte. Neun Publikationen präsentierten zwei und mehr Fälle, wobei die bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit größte Fallserie [28] zwölf Fälle umfasste. Karzinosarkome ex PA machten zwischen 2% und 7% der größeren CEPA-Serien aus. [14, 26, 106]

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60,1 Jahre, mit einem jüngsten Patienten von zehn Jahren und einem ältesten Patienten von 86 Jahren. Männer waren mit 57,3% häufiger als Frauen, 42,7%, vertreten. 70,3% der Fälle waren in der Parotis, 18,9% in der Submandibulardrüse und 11,8% in den kleinen Speicheldrüsen, davon 8,1% am Gaumen, lokalisiert. Die Durchschnittsgröße betrug 39 mm, identisch zur größten Fallserie von Stephen et al. [28] Tumoren von mehr als 60 mm Größe (Abb. 12) waren häufig mit einem schnellen Wachstum und exophytischem Erscheinungsbild assoziiert. [29, 30, 38, 48, 62, 69, 74, 80, 87] Tumoren nach Bestrahlung gab es viermal in der Literatur [54, 58, 88], alle vor 1990 und alle bei einem rezidivierenden PA. [106]

Die Gesamtzahl der malignen Entitäten (Karzinom- und Sarkomtypen) in einem Tumor belief sich in 66,3% der Fälle auf zwei, also Fälle mit einer karzinomatösen und einer sarkomatösen Komponente. In 19,8% der Fälle betrug die Zahl 3, in 8,1% 4 und in 5,8% 5 oder mehr. Die häufigsten Karzinomtypen waren das Adenokarzinom NOS (43,0%), das Speichelgangkarzinom (29,1%), das undifferenzierte Karzinom (26,7%) und das PLECA (18,6%). Myoepitheliale Karzinome waren mit 2,3% der Fälle sehr selten. [106]

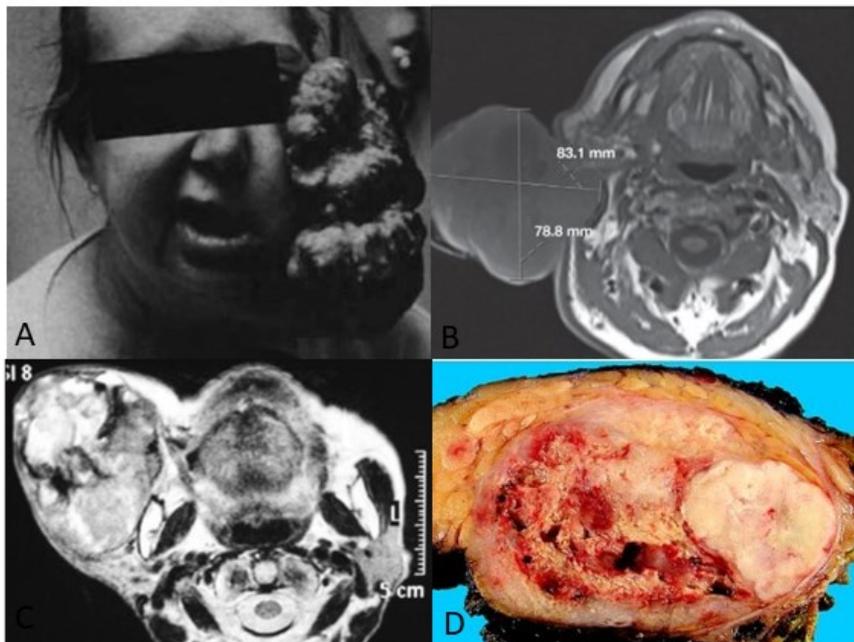
Die häufigsten Sarkomtypen waren das Chondrosarkom (51,2%), das Osteosarkom (29,1%), das Spindelzellsarkom (27,9%), das pleomorphe Sarkom (8,1%) und das Rhabdomyosarkom (7,0%). Heterologe Komponenten waren in insgesamt 75,6% aller Fälle in der Literatur vorzufinden. [17-21, 24-30, 32, 34-40, 43, 46, 48-50, 52-54, 58, 63, 64, 66, 69-72, 74-78, 80,

82, 84, 86, 88-91, 101, 115] In der bis heute größten Fallserie [28] wurde die sarkomatöse Komponente in elf von zwölf Fällen als dominierend beschrieben. [106]

Von einem vorbestehenden PA wurde in 49,6% der Fälle berichtet, eine „de novo“ Entwicklung (kein vorhandenes PA) wurde in 24,3% der Fälle berichtet, während in 26,1% der Fälle die Frage nach einem PA nicht diskutiert wurde. [19, 28, 62] In 8,1% der Fälle waren keine Informationen zu finden. Nur in zwei Fällen wurde von einer intraduktalen oder intrakapsulären malignen Tumorkomponente berichtet. [48, 62, 106]

Informationen über den klinischen Verlauf bzw. den Follow-Up fehlten komplett in 53,2% der Fälle. Der Rest des klinischen Follow-Up ergab: 7,2% der Fälle ohne Tumornachweis (Voraussetzung: ein Minimum von 3 Jahren Follow-Up), 9,9% am Leben mit Krankheitsleiden (27% dieser Patienten verstarben meist an den Folgen von Lungen bzw. Lebermetastasen). [19, 26, 28, 30, 38, 62]

Abbildung 12: Beispiele von Fällen mit sehr großen CS aus der Literatur



A: 57-jährige Patientin; verstarb 2 Monate später; Fallbericht aus 1989 [30]

B: MRT eines 77-jährigen Patienten; der Tumor maß 83 mm im Durchmesser, aus 2020 [74]

C: MRT einer 76-jährigen Patientin mit einem schnell wachsenden Tumor mit 85 mm im Durchmesser; Fallbericht aus 2015 [66]

D: Makroskopische Übersichtsaufnahme eines resezierten Tumors eines 50-jährigen Patienten; Durchmesser von 65 mm; Fallbericht aus 2013 [62]

3.3. Vergleich der Ergebnisse aus unserer Fallserie mit der Literatur

Der bedeutsamste Unterschied zwischen Literatur und Fallserie spiegelt sich in der Rate an nachgewiesenen PA wider. In unserer Fallserie beträgt sie 93,8%, während in der Literatur nur bei knapp der Hälfte der Fälle, 49,7%, ein PA diagnostiziert wurde. Bei der Rezidivrate des PA besteht kein wesentlicher Unterschied, mit 13,3% in unserer Fallserie und 20,4% in der Literatur. [106] (vgl. Abb. 13)

Bei den Karzinomtypen fällt auf, dass in sechs von 16 Fällen (37,5%) das undifferenzierte Karzinom in der Fallserie dominiert, wohingegen in der Literatur das Adenokarzinom mit 43,0% aller Fälle am Häufigsten auftritt. Als auffälligster Unterschied ist das myoepitheliale Karzinom sehr selten in der Literatur vertreten (2,3%), in unserer Serie macht es aber knapp ein Drittel (31,3%) der Karzinomarten aus. [106]

Gemeinsamkeiten fallen vor allem bei den dominierenden Sarkomtypen auf. Das Chondrosarkom ist sowohl in unserer Fallserie (75,0%) als auch in der Literatur (51,2%) der häufigste Vertreter, gefolgt vom pleomorphen Sarkom (37,5%) in der Fallserie und vom Osteosarkom (29,1%) in der Literatur als zweithäufigste Entität. [106]

Die erhobenen Daten weisen hinsichtlich aller untersuchten Kriterien (Geschlecht, Alter, Lokalisation, Größe des PA und CS) keine relevanten Unterschiede auf, auch das Vorkommen von heterologen Tumorkomponenten unterscheidet sich nicht wesentlich.

Abbildung 13: Vergleich der Hauptunterschiede im CS in unserer Serie mit den Fällen aus der Literatur [106]

| | Fallserie | Literatur |
|--|--|---|
| Nachweis eines PA (histologisch+/-molekular) | 93.8% (15/16) | 49.6% (55/111) |
| PA-Rezidive (in Relation zu den Fällen mit PA) | 13.3% (2/15) | 20.0% (11/55) |
| Häufigste Karzinomtypen | Undifferenziertes (37.5%) und myoepitheliales (31.3%) Karzinom | Adeno- (43.0%) und Speichelgangkarzinom (29.1%) |
| Häufigste Sarkomtypen | Chondro- (75.0%) und pleomorphes Sarkom (37.5%) | Chondro- (51.2%) und Osteosarkom (29.1%) |
| Heterologe Differenzierung im Sarkom | 81.3% (13/16) | 75.6% (65/86) |

3.4. Vergleich der Ergebnisse unserer Fallserie mit dem CEPA und dem sarkomatoid dedifferenzierten Speicheldrüsenkarzinom

Generell sind sich das CEPA und das CS sehr ähnlich, besonders im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Lokalisation und der Häufigkeit und Größe eines PA sowie der Häufigkeit eines intraduktalen Karzinoms (siehe Abb. 14). Jedoch gibt es einen sehr bedeutsamen Unterschied: rein intrakapsuläre Frühstadien kommen im CEPA (36,5%) [14] wesentlich häufiger vor als im CS (6,3%). Der intraduktale Entstehungsweg ist im CS seltener als er es im CEPA ist. Folglich verhält es sich mit dem myoepithelialen Weg umgekehrt: dieser ist im CS verhältnismäßig öfter vertreten als im CEPA. [106]

Die Durchschnittsgröße der CS beträgt 45 mm und ist somit etwas größer als die des CEPA (39 mm). [116] Auffällig ist ebenfalls, dass sehr große Tumoren (60 mm und größer) [29, 30, 38, 48, 62, 69, 74, 80, 87] im CS häufig sind, jedoch selten im CEPA. [106]

Aufgrund einer potentiellen histomorphologischen Ähnlichkeit muss das CS auch mit dem sarkomatoid dedifferenzierten Karzinom der Speicheldrüsen verglichen werden. Auffallend

sind drei wesentliche Unterschiede. Zum einen ist das Vorhandensein eines PA im CS (fast immer) obligat, im sarkomatoid dedifferenzierten Karzinom jedoch per Definition ausgeschlossen. Zum anderen gilt es die heterologe Differenzierung im CS zu nennen, welche mit 81,3% in unserer Serie und 75,6% in der Literatur sehr häufig vorkommt, im sarkomatoid dedifferenzierten Speicheldrüsenkarzinom aber sehr selten ist (vgl. Abb. 15). [74, 100, 106]
Die Tumorgröße ist im CS größer als bei sarkomatoiden Karzinomen. [106]

Bezüglich der Abgrenzung vom sarkomatoid dedifferenzierten PLECA der Mukosa:
Viswanathan et al. [92] beschreibt keinen einzigen Fall mit heterologer Komponente in einer großen Serie von 103 sarkomatoid dedifferenzierten PLECA der Mukosa.

Abbildung 14: Vergleich der Hauptmerkmale zwischen dem CS aus der Fallserie dieser Arbeit mit dem CEPA aus einer früheren Publikation unserer Arbeitsgruppe [15] [106]

| | CS (unsere Serie) | CEPA [15] |
|---|------------------------|------------------------------|
| Allgemeine Häufigkeit | sehr selten (16 Fälle) | selten (85 Fälle) |
| Entwicklung aus einem PA | 93.8% (15/16) | 100% (85/85; per Definition) |
| Häufigkeit eines PA-Rezidivs | 13.3% (2/15) | 25.9% (22/85) |
| Größe | häufig > 60 mm | selten > 60 mm |
| Intraduktales Karzinom (in Fällen mit PA) | 75.0% (9/12) | 75.9% (60/79) |
| Rein intrakapsuläres Tumorstadium | 6.3% (1/16) | 36.5% (31/85) |
| Intraduktaler Entstehungsweg | 56.3% (9/16) | 76.5% (65/85) |
| Myoepithelialer Entstehungsweg | 37.5% (6/16) | 23.5% (20/85) |

Abbildung 15: Unterschiede zwischen dem CS unserer Serie und dem Karzinom der Speicheldrüsen, meistens das Speichelgangkarzinom, mit sarkomatoider Dedifferenzierung [106]

| | CS (unsere Serie) | Karzinom der Speicheldrüsen mit sarkomatoider Dedifferenzierung [100, 101] |
|---|---------------------------------|--|
| Allgemeine Häufigkeit | sehr selten | selten |
| Größe | Mehrheit > 40 mm | meistens < 30 mm |
| Entwicklung aus PA | 93.8% (15/16) | entfällt per Definition |
| Dominierende sarkomatoide Differenzierung | Chondro- und pleomorphes Sarkom | Spindelzell- und pleomorphes Sarkom |
| Heterologe Differenzierung | 81.3% (13/16) | sehr selten |

4. Diskussion

Das Karzinosarkom der Speicheldrüsen stellt eine sehr seltene Entität dar, dessen pathogenetische Entstehung bisher weitestgehend ungeklärt ist. Dies betrifft zum einen den Aspekt der Beziehung vom CS zum PA und zum anderen das Verhältnis der karzinomatösen und sarkomatösen Komponente. Diese ungeklärten Aspekte bildeten die Grundlage der vorliegenden histologischen, immunhistologischen und molekularpathologischen Studie, welche mit 16 Fällen die bisher größte Fallserie von CS der Speicheldrüsen darstellt. Eine parallele Literaturrecherche mit derselben Fragestellung stellt ebenfalls die bislang umfangreichste Analyse von Fällen eines CS dar. [106]

Aus den Ergebnissen der Literatur ist zu entnehmen, dass in 49,6% der Fälle ein mutmaßlich vorbestehendes PA identifiziert worden war. Als Alternative zur Entwicklung aus einem vorbestehenden PA wurde die Entstehung „de novo“ in 24,3% der Fälle postuliert. Jedoch ist es durchaus wahrscheinlich, dass viele PA nicht entdeckt worden waren und folglich fälschlicherweise als „de novo“ diagnostiziert wurden. Verschiedene Gründe können für diese Hypothese sprechen, wie z.B. eine ungenügende Gewebseinbettung oder ein durch ein großes CS zerstörtes PA. [19, 26, 28, 30, 48, 62, 74, 106]

Um möglichst jedes PA zu erfassen und etwaige nicht im HE zu diagnostizierende PA zu lokalisieren, basierte unsere Vorgehensweise auf einer umfangreichen Einbettung (11,6 Blöcke im Durchschnitt pro Fall), geeigneter Immunhistochemie und zusätzlicher Molekularpathologie. Letztere ermöglichte das Feststellen eines PA mit Hilfe von etablierten Translokationen mit den häufigsten Partnern PLAG1 und HMGA2. [107, 110, 117] Im Vergleich ist unsere Nachweisrate eines PA mit 93,8% weitaus höher als 49,6% in der Literatur. Aus o.g. Daten lässt sich schlussfolgern, dass sich (fast) alle CS der Speicheldrüsen aus einem präexistenten PA entwickeln, hierbei am häufigsten aus einem primären PA, seltener aus einem PA-Rezidiv (2 von 16 Fälle). Umgekehrt ist sehr wahrscheinlich, dass die bisher alternativ postulierte „de novo“ Variante eines zweiten pathogenetischen Entstehungsweges gar nicht existiert. [106]

Zusammenfassend sprechen alle genannten Argumente für eine komplexe Mehrschritt-Kanzerogenese des CS, ähnlich dem bereits etablierten Prinzip beim klassischen CEPA. [13-16, 97-99] Diese gliedert sich in ca. zwei Drittel aller Fälle anfangs in das Auftreten eines intraduktalen Karzinoms, hier ohne sarkomatöse Komponente. Im zweiten Schritt, der intrakapsulär-invasiven Phase, ist der karzinomatöse Anteil insgesamt gegenüber dem sarkomatösen Anteil quantitativ dominierend. In vier Fällen fehlt die sarkomatöse Komponente in diesem Stadium noch gänzlich. Im letzten Schritt, dem extrakapsulären Stadium, verhält es sich umgekehrt, die sarkomatösen Komponenten sind jetzt quantitativ stark dominierend, in drei Fällen fehlt das Karzinom jetzt vollständig. Eine häufige Übereinstimmung einer Überexpression bzw. Negativität von p53 und des Androgenrezeptors sowie eine häufige Übereinstimmung von p53 in der karzinomatösen und sarkomatösen Komponente, unterstützen die pathogenetische Analogie des CS zum CEPA. [106]

In der bisherigen Literatur dominieren hinsichtlich der postulierten Pathogenese die beiden Hypothesen, dass sich die sarkomatöse Komponente im CS entweder aus myoepithelialen Zellen des PA oder aus einer vorbestehenden Karzinomkomponente entwickelt. [28, 29, 38] Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen jedoch auf, dass sich das CS primär als Karzinom aus einem PA entwickelt, soweit analog zum CEPA, und sich im weiteren Verlauf eine sekundäre sarkomatöse Komponente bildet, die in der Mehrzahl der Fälle letztlich in Relation zur karzinomatösen Komponente dominiert. [106]

Bei der Analyse der Daten hat sich zusätzlich als völlig neuer Befund herauskristallisiert, dass sich die Fälle histogenetisch in zwei große Entstehungsgruppen einordnen lassen (vgl. Abb. 10). Die größere Gruppe, hier bezeichnet als „Entstehungsweg des intraduktalen Karzinoms“ (Fälle 1-9), beinhaltet Tumore mit einem obligaten PA, kombiniert mit einem ebenfalls obligaten intraduktalen Karzinom und gleichzeitig dominierendem undifferenzierten Karzinom und/oder Speichelgangkarzinom, sowie einem pleomorphen und/oder Osteo- und Chondrosarkom. [106]

Die zweite Gruppe, bezeichnet als „Entwicklungsweg des myoepithelialen Karzinoms“ (Fälle 11-16), beinhaltet ebenfalls in den meisten Fällen auf histologischer bzw. molekularer Ebene ein PA, es fehlt jedoch konsequent ein intraduktales Karzinom, und es zeigt sich fast obligat die Kombination eines myoepithelialen Karzinoms mit einem Chondrosarkom.

Beide pathogenetischen Entstehungswege sind analog zur Situation wie beim CEPA, der Weg über das intraduktale Karzinom ist zudem in beiden Entitäten quantitativ dominierend. [13-

15, 97, 98, 106] Diese beiden alternativen pathogenetischen Entstehungswege sind für das CS eine völlig neue Erkenntnis, da es auch in der Literatur keine vergleichbaren Daten gibt und eine Entwicklung von einem Karzinom dominierten zu einem Sarkom dominierten Tumor (intra-/extrakapsulär) bisher nicht beschrieben wurde. [106]

Sowohl unsere, als auch die Daten der Literatur, zeigen, dass das CS im Durchschnitt größer als konventionelle CEPA ist. Als charakteristisch für das CS ist eine Größe von über 60 mm bei exophytischen, manchmal pilzartigen Erscheinungsbild zu erachten. Fälle mit außerordentlicher Größe sind auf das besonders dominante Wachstum der sekundär sarkomatösen Komponente im späten extrakapsulären Stadium zurückzuführen. Im Vergleich zum CEPA, welches bei fortgeschrittenen, extensiv infiltrierenden Fällen bereits eine sehr schlechte Prognose aufweist [2, 13-15, 97-99, 116], lassen die begrenzt vorliegenden klinischen Daten, sowohl unserer Fallserie als auch der Literatur, darauf schließen, dass das CS noch aggressiver sein könnte. [26, 28, 38, 62] Eine klare Aussage über die Prognose des CS ist aber schwierig zu treffen, da das CS der Speicheldrüsen sehr selten ist, und die klinischen Verlaufsdaten in den meisten Fällen ungenügend sind. [106]

In der Arbeit von 2017 des Arbeitskreises von Prof. Dr. Ihrler zum Thema der Pathogenese des klassischen CEPA mit 85 Fällen waren 36,5% der Karzinome zum intrakapsulären Frühstadium zu rechnen und besaßen dabei eine sehr gute Prognose. Das CS hingegen weist in unserer Serie mit nur 6,3% eine auffällig geringe Häufigkeit an rein intrakapsulären Tumoren auf. Dies ist ohne Zweifel durch die sekundäre sarkomatöse Komponente bedingt, welche ausschlaggebend für die Diagnose eine CS ist, sich aber eben erst in späteren Tumorstadien entwickelt bzw. dann dominiert. [106]

Schwierig ist in manchen Fällen die Abgrenzung des CS vom sarkomatoid dedifferenzierten Speicheldrüsenkarzinom, meist in Form eines Speichelgangkarzinoms. Dieser Umstand resultiert aus der histomorphologischen Ähnlichkeit beider Entitäten, da insbesondere auch die intrakapsuläre Komponente des CS (somit auch des CEPA) [14-16] mit typischerweise high-grade, kribiformem intraduktalen Karzinom eine große Ähnlichkeit zum invasiven Speichelgangkarzinom besitzt. Dies wird noch verstärkt durch eine häufige Überexpression des Androgenrezeptors in beiden Entitäten. [74, 100, 101] Eine Fehlinterpretation eines CS als sarkomatoid dedifferenziertes Speichelgangkarzinom und auch andersherum, scheint aufgrund dieser morphologischen Ähnlichkeit als plausibel. [48, 62, 74, 100, 101] Ein Beispiel hierfür ist der Artikel von Nagao et al. aus dem Jahr 2005 [101], in welchem die

Autoren zweifelsfreie CS als sarkomatoid dedifferenzierte Speicheldrüsenkarzinome interpretierten. Eine Unterscheidung gelingt in der Regel anhand der Anwesenheit eines PA sowie einer heterologen Differenzierung der sarkomatösen Komponente. Die genannten Faktoren sprechen für ein CS und gegen ein sarkomatoid dedifferenziertes Speicheldrüsenkarzinom. [106]

Nur in Ausnahmefällen stellt sich die Differenzialdiagnose eines CS der Speicheldrüsen in der Abgrenzung von einem sarkomatoid dedifferenzierten Plattenepithelkarzinom der Schleimhäute. Im Gegensatz zum CS der Speicheldrüsen zeigen sarkomatoid dedifferenzierte Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute ein Fehlen eines präexistenten PA, ein Fehlen einer heterologen Differenzierungskomponente und einen direkten Bezug zur Mukosa (in einem Teil der Fälle mit einem mukosalen Karzinom in Situ). [92, 106]

Zusammenfassend gelingt es in unserer Studie sehr starke Anhaltspunkte dafür aufzuzeigen, dass sich das CS pathogenetisch prinzipiell aus einem PA entwickelt, in allen bzw. nahezu allen Fällen. Diese Annahme schließt aus unserer Sicht weitgehend das alternative Konzept eines CS, das sich „de novo“ entwickeln kann, aus. [106]

Von weiterhin großer Bedeutung ist unser Nachweis, dass das CS im Frühstadium, hier dem intraduktalen und intrakapsulären Stadium, identisch mit dem etablierten Konzept der Mehrschrittkanzerogenese des klassischen CEPA ist. Die klinischen Besonderheiten und seine teils immense Größe mit zuletzt häufig schnell zunehmendem Wachstum, sind nach unseren Befunden durch die sekundär auftretende sarkomatöse Komponente verursacht. Diese ist im späteren extrakapsulären Stadium quantitativ dominierend gegenüber dem Karzinomanteil und verantwortlich für o.g. klinisches Erscheinungsbild. [106]

Auch konnten wir aufzeigen, dass sich die Pathogenese in zwei verschiedene Entstehungswege, den sog. intraduktalen und den myoepithelialen Weg, unterscheiden lässt. Das Frühstadium beider Entstehungswege ist dabei wiederum identisch zu dem des klassischen CEPA.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass das CS eigentlich nicht als eigenständige Entität, nur mit Ähnlichkeit zum CEPA anzusehen ist, so wie in der aktuellen WHO-Klassifikation beschrieben. [118] Unserer Überzeugung nach präsentiert sich das CS als sehr seltene, sehr spezielle und höchst aggressive Variante des CEPA mit sekundär sarkomatöser Transformation und reiht sich somit in dessen Mehrschrittkanzerogenese ein.

Literaturverzeichnis

- [1] G. Aumüller, J. Engele, J. Kirsch, and S. Mense, *Anatomie*. Thieme, 2014.
- [2] A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, and P. J. Slootweg, *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. International Agency for Research on Cancer, 2017.
- [3] L. Thompson, "World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours," *Ear Nose Throat J*, vol. 85, no. 2, p. 74, Feb 2006. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16579185>.
- [4] S. Ihrler *et al.*, "Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult?," *Histopathology*, vol. 79, no. 5, pp. 779-790, Nov 2021, doi: 10.1111/his.14421.
- [5] S. Ihrler, O. Guntinas-Lichius, C. Haas, and M. Mollenhauer, "[Updates on tumours of the salivary glands : 2017 WHO classification]," *Pathologe*, vol. 39, no. 1, pp. 11-17, Feb 2018, doi: 10.1007/s00292-017-0407-5. Neues zu Tumoren der Speicheldrüsen : WHO-Klassifikation 2017.
- [6] S. Ihrler, S. Schwarz, P. Zengel, O. Guntinas-Lichius, T. Kirchner, and C. Weiler, "[Pleomorphic adenoma: pitfalls and clinicopathological forms of progression]," *Pathologe*, vol. 30, no. 6, pp. 446-56, Nov 2009, doi: 10.1007/s00292-009-1204-6. Das pleomorphe Adenom: Pitfalls in der Diagnostik und klinisch-pathologische Progressionsformen.
- [7] O. Guntinas-Lichius, C. Kick, J. P. Klussmann, M. Jungehuelsing, and E. Stennert, "Pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 13-year experience of consequent management by lateral or total parotidectomy," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 261, no. 3, pp. 143-6, Mar 2004, doi: 10.1007/s00405-003-0632-9.
- [8] S. O. Krolls and R. C. Boyers, "Mixed tumors of salivary glands. Long-term follow-up," *Cancer*, vol. 30, no. 1, pp. 276-81, Jul 1972, doi: 10.1002/1097-0142(197207)30:1<276::aid-cnrcr2820300138>3.0.co;2-v.
- [9] F. Naeim, M. I. Forsberg, J. Waisman, and W. F. Coulson, "Mixed tumors of the salivary glands. Growth pattern and recurrence," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 100, no. 5, pp. 271-5, May 1976. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/178290>.
- [10] G. Henriksson, K. M. Westrin, B. Carlsoo, and C. Silfversward, "Recurrent primary pleomorphic adenomas of salivary gland origin: intrasurgical rupture, histopathologic features, and pseudopodia," *Cancer*, vol. 82, no. 4, pp. 617-20, Feb 15 1998, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<617::aid-cnrcr1>3.0.co;2-i.
- [11] K. Natvig and R. Soberg, "Relationship of intraoperative rupture of pleomorphic adenomas to recurrence: an 11-25 year follow-up study," *Head Neck*, vol. 16, no. 3, pp. 213-7, May-Jun 1994, doi: 10.1002/hed.2880160302.
- [12] S. Di Palma, A. Skalova, T. Vanieek, R. H. Simpson, I. Starek, and I. Leivo, "Non-invasive (intracapsular) carcinoma ex pleomorphic adenoma: recognition of focal carcinoma by HER-2/neu and MIB1 immunohistochemistry," *Histopathology*, vol. 46, no. 2, pp. 144-52, Feb 2005, doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02058.x.
- [13] S. Di Palma, "Carcinoma ex pleomorphic adenoma, with particular emphasis on early lesions," *Head Neck Pathol*, vol. 7 Suppl 1, pp. S68-76, Jul 2013, doi: 10.1007/s12105-013-0454-z.
- [14] S. Ihrler, O. Guntinas-Lichius, A. Agaimy, A. Wolf, and M. Mollenhauer, "Histological, immunohistological and molecular characteristics of intraductal precursor of carcinoma ex pleomorphic adenoma support a multistep carcinogenic process," *Virchows Arch*, vol. 470, no. 6, pp. 601-609, Jun 2017, doi: 10.1007/s00428-017-2106-2.
- [15] C. Weiler *et al.*, "Carcinoma ex pleomorphic adenoma with special reference to the prognostic significance of histological progression: a clinicopathological investigation of 41 cases," *Histopathology*, vol. 59, no. 4, pp. 741-50, Oct 2011, doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03937.x.
- [16] S. Ihrler *et al.*, "Intraductal carcinoma is the precursor of carcinoma ex pleomorphic adenoma and is often associated with dysfunctional p53," *Histopathology*, vol. 51, no. 3, pp. 362-71, Sep 2007, doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02736.x.
- [17] O. H. King, Jr., "Carcinosarcoma of accessory salivary gland. First report of a case," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, vol. 23, no. 5, pp. 651-9, May 1967, doi: 10.1016/0030-4220(67)90348-9.
- [18] D. R. Gnepp, "Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review," *Pathol Annu*, vol. 28 Pt 1, pp. 279-328, 1993. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380049>.
- [19] C. Staffieri, G. Marioni, S. M. Ferraro, F. Marino, and A. Staffieri, "Carcinosarcoma de novo of the parotid gland," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 104, no. 2, pp. e35-40, Aug 2007, doi: 10.1016/j.tripleo.2006.06.055.
- [20] H. Kiratli, H. G. Soysal, and S. Demir, "Orbital metastasis and intraocular invasion of malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the parotid gland in a child," *Arch Ophthalmol*, vol. 122, no. 1, pp. 114-8, Jan 2004, doi: 10.1001/archophth.122.1.114.
- [21] K. F. Fan, S. E. Connor, A. D. Macbean, and J. D. Langdon, "MRI findings of carcinosarcoma in the parotid gland," *Oral Oncol*, vol. 42, no. 3, pp. 323-6, Mar 2006, doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.023.

- [22] J. W. Kirklin, D. J. Mc, S. W. Harrington, and G. B. New, "Parotid tumors; histopathology, clinical behavior, and end results," *Surg Gynecol Obstet*, vol. 92, no. 6, pp. 721-33, Jun 1951. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14835236>.
- [23] D. P. Slaughter, H. W. Southwick, and L. Walter, "The fate of recurrent or persistent parotid tumors," *Surg Gynecol Obstet*, vol. 96, no. 5, pp. 535-40, May 1953. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13056882>.
- [24] W. A. Clapp, "Histologically benign mixed tumor of the parotid gland with delayed metastases," *J Maine Med Assoc*, vol. 57, no. 3, pp. 49-50, Mar 1966. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5904798>.
- [25] K. T. Chen, R. A. Weinberg, and D. Moseley, "Carcinosarcoma of the salivary gland," *Am J Otolaryngol*, vol. 5, no. 6, pp. 415-7, Nov-Dec 1984, doi: 10.1016/s0196-0709(84)80058-7.
- [26] M. E. Tortoledo, M. A. Luna, and J. G. Batsakis, "Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. Histomorphologic indexes," *Arch Otolaryngol*, vol. 110, no. 3, pp. 172-6, Mar 1984, doi: 10.1001/archotol.1984.00800290036008.
- [27] H. W. Huntington and I. Dardick, "Intracranial metastasis from a malignant mixed tumor of parotid salivary gland," *Ultrastruct Pathol*, vol. 9, no. 3-4, pp. 169-73, 1985, doi: 10.3109/01913128509074569.
- [28] J. Stephen, J. G. Batsakis, M. A. Luna, U. von der Heyden, and R. M. Byers, "True malignant mixed tumors (carcinosarcoma) of salivary glands," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, vol. 61, no. 6, pp. 597-602, Jun 1986, doi: 10.1016/0030-4220(86)90102-7.
- [29] I. Dardick, J. Hardie, M. J. Thomas, and A. W. van Nostrand, "Ultrastructural contributions to the study of morphological differentiation in malignant mixed (pleomorphic) tumors of salivary gland," *Head Neck*, vol. 11, no. 1, pp. 5-21, Jan-Feb 1989, doi: 10.1002/hed.2880110104.
- [30] S. L. Garner, R. A. Robinson, M. D. Maves, and C. H. Barnes, "Salivary gland carcinosarcoma: true malignant mixed tumor," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 98, no. 8 Pt 1, pp. 611-4, Aug 1989, doi: 10.1177/000348948909800808.
- [31] Y. P. Talmi, M. Halpren, Y. Finkelstein, R. Gal, and Y. Zohar, "True malignant mixed tumour of the parotid gland," *J Laryngol Otol*, vol. 104, no. 4, pp. 360-1, Apr 1990, doi: 10.1017/s0022215100112721.
- [32] J. K. Granger and H. Y. Houn, "Malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland diagnosed by fine-needle aspiration biopsy," *Diagn Cytopathol*, vol. 7, no. 4, pp. 427-32, 1991, doi: 10.1002/dc.2840070419.
- [33] R. T. Grenko, M. Tylor, and B. Boeryd, "Giant-cell tumour of the salivary gland with associated carcinosarcoma," *Histopathology*, vol. 23, no. 6, pp. 594-5, Dec 1993, doi: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb01256.x.
- [34] V. Rumnong, A. K. Banerjee, K. Joshi, and R. N. Kataria, "Carcinosarcoma of parotid gland having osteosarcoma as sarcomatous component: a case report," *Indian J Pathol Microbiol*, vol. 36, no. 4, pp. 492-4, Oct 1993. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8157325>.
- [35] R. F. Gandour-Edwards, P. J. Donald, P. J. Vogt, R. Munn, and K. W. Min, "Carcinosarcoma (malignant mixed tumor) of the parotid: report of a case with a pure rhabdomyosarcoma component," *Head Neck*, vol. 16, no. 4, pp. 379-82, Jul-Aug 1994, doi: 10.1002/hed.2880160414.
- [36] J. I. Lopez, C. Ballestin, M. D. Garcia-Prats, and P. De Agustin, "Carcinosarcoma of the parotid gland: immunohistochemical study of a case," *Histopathology*, vol. 25, no. 4, pp. 388-90, Oct 1994, doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb01360.x.
- [37] P. D. Spraggs, D. S. Rose, H. R. Grant, and A. P. Gallimore, "Post-irradiation carcinosarcoma of the parotid gland," *J Laryngol Otol*, vol. 108, no. 5, pp. 443-5, May 1994, doi: 10.1017/s0022215100127045.
- [38] H. J. Carson, D. P. Tojo, J. M. Chow, R. Hammadeh, and W. F. Raslan, "Carcinosarcoma of salivary glands with unusual stromal components. Report of two cases and review of the literature," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 79, no. 6, pp. 738-46, Jun 1995, doi: 10.1016/s1079-2104(05)80309-9.
- [39] M. de la Torre and E. Larsson, "Fine-needle aspiration cytology of carcinosarcoma of the parotid gland: cytohistological and immunohistochemical findings," *Diagn Cytopathol*, vol. 12, no. 4, pp. 350-3, Jun 1995, doi: 10.1002/dc.2840120413.
- [40] P. H. Lai, J. M. Chang, Y. Y. Hou, S. T. Chu, S. L. Lin, and C. F. Yang, "Carcinosarcoma of the salivary gland on CT," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 16, no. 8, pp. 1733-5, Sep 1995. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7502984>
<http://www.ajnr.org/content/ajnr/16/8/1733.full.pdf>.
- [41] K. Vajda and I. Bogi, "[True malignant mixed tumor of the parotid gland (carcinosarcoma)]," *Orv Hetil*, vol. 136, no. 46, pp. 2511-4, Nov 12 1995. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532316>. A parotis valodi malignus vegyes tumora (carcinosarcoma).
- [42] C. Alvarez-Canas and I. G. Rodilla, "True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the parotid gland. Report of a case with immunohistochemical study," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 81, no. 4, pp. 454-8, Apr 1996, doi: 10.1016/s1079-2104(96)80023-0.

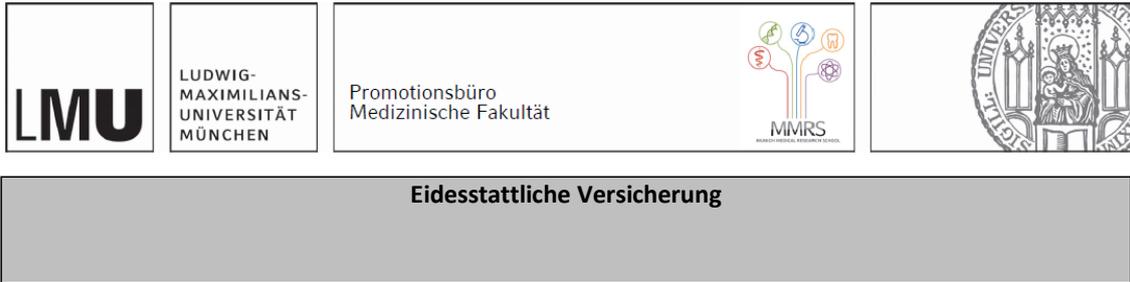
- [43] T. Kim, G. S. Yoon, O. Kim, and G. Gong, "Fine needle aspiration diagnosis of malignant mixed tumor (carcinosarcoma) arising in pleomorphic adenoma of the salivary gland. A case report," *Acta Cytol*, vol. 42, no. 4, pp. 1027-31, Jul-Aug 1998, doi: 10.1159/000331953.
- [44] P. Latkovich and R. L. Johnson, "Carcinosarcoma of the parotid gland: report of a case with cytohistologic and immunohistochemical findings," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 122, no. 8, pp. 743-6, Aug 1998. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701339>.
- [45] A. D. King, A. T. Ahuja, E. W. To, E. C. Chan, and P. W. Allen, "Carcinosarcoma of the parotid gland: ultrasound and computed tomography findings," *Australas Radiol*, vol. 43, no. 4, pp. 520-2, Nov 1999, doi: 10.1046/j.1440-1673.1999.00720.x.
- [46] A. C. Ford, G. J. Petruzzelli, K. D. McClatchey, and A. G. Candel, "Carcinosarcoma of the parotid gland: report of a case with parapharyngeal presentation," *Am J Otolaryngol*, vol. 21, no. 2, pp. 136-40, Mar-Apr 2000, doi: 10.1016/s0196-0709(00)85013-9.
- [47] K. Gotte, F. Riedel, J. F. Coy, V. Spahn, and K. Hormann, "Salivary gland carcinosarcoma: immunohistochemical, molecular genetic and electron microscopic findings," *Oral Oncol*, vol. 36, no. 4, pp. 360-4, Jul 2000, doi: 10.1016/s1368-8375(00)00016-6.
- [48] H. Harada, "Histomorphological investigation regarding to malignant transformation of pleomorphic adenoma (so-called malignant mixed tumor) of the salivary gland origin: special reference to carcinosarcoma," *Kurume Med J*, vol. 47, no. 4, pp. 307-23, 2000, doi: 10.2739/ikumemedj.47.307.
- [49] M. Y. Kwon and M. Gu, "True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland with unusual mesenchymal component: a case report and review of the literature," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 125, no. 6, pp. 812-5, Jun 2001, doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0812:TMMTCO>2.0.CO;2.
- [50] P. C. Pang, E. W. To, W. M. Tsang, and T. L. Liu, "Carcinosarcoma (malignant mixed tumor) of the parotid gland: a case report," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 59, no. 5, pp. 583-7, May 2001, doi: 10.1053/joms.2001.22697.
- [51] S. Manuel, A. Mathews, K. Chandramohan, and M. Pandey, "Carcinosarcoma of the parotid gland with epithelial-myoepithelial carcinoma and pleomorphic sarcoma components," *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 40, no. 6, pp. 480-3, Dec 2002, doi: 10.1016/s0266435602002462.
- [52] K. Mardi and J. Sharma, "True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland : a case report," *Indian J Pathol Microbiol*, vol. 47, no. 1, pp. 64-6, Jan 2004. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15471136>.
- [53] Q. Liu, J. S. Zhu, and Y. P. Xu, "Parotid gland carcinosarcoma with follicular dendritic cell sarcoma as mesenchymal component: a case report," *Chin Med J (Engl)*, vol. 118, no. 6, pp. 516-8, Mar 20 2005. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788137>.
- [54] T. Ueo *et al.*, "Carcinosarcoma of the parotid gland: an unusual case with large-cell neuroendocrine carcinoma and rhabdomyosarcoma," *APMIS*, vol. 113, no. 6, pp. 456-64, Jun 2005, doi: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_231.x.
- [55] B. D. Liess, S. Hirschi, R. P. Zitsch, 3rd, S. Frazier, and A. Konrad, "Carcinosarcoma of the parotid gland: report of a case with immunohistochemical findings," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 116, no. 9, pp. 702-4, Sep 2007, doi: 10.1177/000348940711600913.
- [56] K. Nowak, "[Carcinosarcoma arising from a preexisting pleomorphic adenoma--true malignant mixed tumor of the parotid gland]," *Otolaryngol Pol*, vol. 61, no. 6, pp. 1024-7, 2007, doi: 10.1016/S0030-6657(07)70576-0. Miesakorak rozwijajacy sie w obrebie gruczolaka wielopostaciowego--"prawdziwy" zlosliwy guz mieszanly slinianki przyusznej.
- [57] P. Khadse, K. Prabhaskar, C. S. Pramesh, P. Chaturvedi, and T. Shet, "Fine-needle aspiration biopsy of pleural metastases from a carcinosarcoma or true malignant mixed tumor of the parotid gland mimicking a mesothelioma," *Diagn Cytopathol*, vol. 37, no. 9, pp. 680-5, Sep 2009, doi: 10.1002/dc.21087.
- [58] W. C. Lin *et al.*, "Atypical pulmonary metastases from a true malignant mixed tumor of the parotid gland," *Korean J Radiol*, vol. 10, no. 2, pp. 202-5, Mar-Apr 2009, doi: 10.3348/kjr.2009.10.2.202.
- [59] H. Vekony, C. R. Leemans, B. Ylstra, G. A. Meijer, I. van der Waal, and E. Bloemena, "Salivary gland carcinosarcoma: oligonucleotide array CGH reveals similar genomic profiles in epithelial and mesenchymal components," *Oral Oncol*, vol. 45, no. 3, pp. 259-65, Mar 2009, doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.009.
- [60] S. M. Keh, A. Tait, and F. Ahsan, "Primary carcinosarcoma of the parotid gland," *Clin Pract*, vol. 1, no. 4, p. e117, Sep 28 2011, doi: 10.4081/cp.2011.e117.
- [61] H. P. Zhang, H. F. Zhang, and P. Q. Chen, "[Parotid gland carcinosarcoma: report of a case]," *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, vol. 40, no. 10, pp. 703-4, Oct 2011. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321553>.
- [62] F. Petersson and K. S. Loh, "Carcinosarcoma ex non-recurrent pleomorphic adenoma composed of TTF-1 positive large cell neuroendocrine carcinoma and myofibrosarcoma: apropos a rare Case," *Head Neck Pathol*, vol. 7, no. 2, pp. 163-70, Jun 2013, doi: 10.1007/s12105-012-0385-0.

- [63] N. H. Taki, N. Laver, T. Quinto, and R. O. Wein, "Carcinosarcoma de novo of the parotid gland: Case report," *Head & Neck*, vol. 35, no. 5, pp. E161-E163, 2013, doi: 10.1002/hed.22900.
- [64] N. Ishikura, T. Kawada, M. Mori, H. Maegawa, M. Ohta, and Y. Imamura, "Cytological Features of Carcinosarcoma ex Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: A Case Report," *Acta Cytol*, vol. 58, no. 4, pp. 419-26, 2014, doi: 10.1159/000365272.
- [65] D. Tomas, D. Vagic, V. Bedekovic, and B. Kruslin, "Carcinosarcoma de novo of the parotid gland with unusual sarcomatous component," *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 80, no. 4, pp. 364-5, Jul-Aug 2014, doi: 10.1016/j.bjorl.2014.05.002.
- [66] D. Feng *et al.*, "Carcinosarcoma of parotid gland (malignant mixed tumor)," *Ann Maxillofac Surg*, vol. 5, no. 2, pp. 240-3, Jul-Dec 2015, doi: 10.4103/2231-0746.175757.
- [67] A. Velez-Perez *et al.*, "Carcinosarcoma of the parotid: investigating its biology with morphoproteomics," *Int J Surg Pathol*, vol. 23, no. 2, pp. 116-21, Apr 2015, doi: 10.1177/1066896914562278.
- [68] Y. Mok, N. Min En, L. Chwee Ming, and F. Petersson, "Minimally invasive carcinosarcoma ex pleomorphic adenoma: A case report and literature review with cytohistological correlation," *Head Neck*, vol. 38, no. 9, pp. E2483-9, Sep 2016, doi: 10.1002/hed.24462.
- [69] T. N. Chao, C. H. Rassekh, S. B. Cannady, and V. A. LiVolsi, "Giant Parotid Carcinosarcoma Arising in a Pleomorphic Adenoma: Facial Nerve Preservation by Retrograde Dissection," *OTO Open*, vol. 1, no. 3, p. 2473974X17719416, Jul-Sep 2017, doi: 10.1177/2473974X17719416.
- [70] V. Jha, S. Kolte, S. Goyal, and A. K. Mandal, "Osteosarcoma Arising in Carcinosarcoma De Novo Parotid Gland in a Young Man: An Unusual Case with Review of Literature," *J Clin Diagn Res*, vol. 11, no. 4, pp. ED08-ED10, Apr 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/25259.9636.
- [71] H. N. M. Phan, Y. T. Hong, and K. H. Hong, "Primary Carcinosarcoma of the Parotid Gland Mimicking as Parotid Abscess With Deep Neck Infection," *J Craniofac Surg*, vol. 28, no. 3, pp. e210-e213, May 2017, doi: 10.1097/SCS.00000000000003465.
- [72] C. G. Woo and S. M. Son, "Carcinosarcoma of the parotid gland with abdominal metastasis: a case report and review of literature," *World J Surg Oncol*, vol. 16, no. 1, p. 103, Jun 2 2018, doi: 10.1186/s12957-018-1406-6.
- [73] A. M. Santisi, M. T. DiMarcangelo, X. Zhang, N. Ahmad, and J. D. Brody, "Carcinosarcoma of the parotid gland with mucoepidermoid carcinoma component," *Radiol Case Rep*, vol. 15, no. 8, pp. 1202-1206, Aug 2020, doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.020.
- [74] L. Katsakhyan, V. A. LiVolsi, A. A. Chalian, and P. J. Zhang, "Giant Cell Carcinosarcoma of the Parotid Gland With a PLAG 1 Translocation in Association With a Pleomorphic Adenoma With HMGA2 Translocation," *Am J Clin Pathol*, vol. 154, no. 6, pp. 811-815, Nov 4 2020, doi: 10.1093/ajcp/aqaa104.
- [75] T. Yamashita, N. Kameda, K. Katayama, N. Hiruta, M. Nakada, and Y. Takeda, "True malignant mixed tumor of the submandibular gland," *Acta Pathol Jpn*, vol. 40, no. 2, pp. 137-42, Feb 1990, doi: 10.1111/j.1440-1827.1990.tb01552.x.
- [76] J. Suzuki, M. Takagi, N. Okada, S. Hatakeyama, and H. Yamamoto, "Carcinosarcoma of the submandibular gland. An autopsy case," *Acta Pathol Jpn*, vol. 40, no. 11, pp. 827-31, Nov 1990, doi: 10.1111/j.1440-1827.1990.tb02496.x.
- [77] I. J. Bleiweiss, A. G. Huvos, J. Lara, and E. W. Strong, "Carcinosarcoma of the submandibular salivary gland. Immunohistochemical findings," *Cancer*, vol. 69, no. 8, pp. 2031-5, Apr 15 1992, doi: 10.1002/1097-0142(19920415)69:8<2031::aid-cncr2820690804>3.0.co;2-3.
- [78] J. Gogas, C. Markopoulos, V. Karydakos, G. Gogas, and J. Delladetsima, "Carcinosarcoma of the submandibular salivary gland," *Eur J Surg Oncol*, vol. 25, no. 3, pp. 333-5, Jun 1999. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383250>.
- [79] R. K. Bhalla, T. M. Jones, W. Taylor, and N. J. Roland, "Carcinosarcoma (malignant mixed tumor) of the submandibular gland: A case report and review of the literature," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 60, no. 9, pp. 1067-9, Sep 2002, doi: 10.1053/joms.2002.34422.
- [80] S. Owaki *et al.*, "Carcinosarcoma of the submandibular gland: an autopsy case," *Auris Nasus Larynx*, vol. 30, no. 4, pp. 439-42, Dec 2003, doi: 10.1016/s0385-8146(03)00086-5.
- [81] A. C. Thome Capuano, D. Dos Santos Pinto Junior, A. A. Carvalhosa, and V. C. de Araujo, "Immunoprofile of a carcinosarcoma of the submandibular gland," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 103, no. 3, pp. 398-402, Mar 2007, doi: 10.1016/j.tripleo.2006.01.013.
- [82] J. Tanahashi *et al.*, "Carcinosarcoma ex recurrent pleomorphic adenoma of the submandibular gland," *APMIS*, vol. 115, no. 6, pp. 789-94, Jun 2007, doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_647.x.
- [83] H. U. Volker, G. Muhlmeier, H. Maier, K. Kraft, H. K. Muller-Hermelink, and A. Zettl, "True malignant mixed tumour (carcinosarcoma) of submandibular gland--a rare neoplasm of monoclonal origin?," *Histopathology*, vol. 50, no. 6, pp. 795-8, May 2007, doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02646.x.
- [84] S. Yura, S. Terahata, N. Ohga, and T. Yamashita, "A case of carcinosarcoma arising in the submandibular gland," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 103, no. 6, pp. 820-4, Jun 2007, doi: 10.1016/j.tripleo.2006.04.015.

- [85] H. J. An, H. J. Baek, J. P. Kim, M. H. Kim, and D. H. Song, "Fine-Needle Aspiration Cytology of Carcinosarcoma in the Salivary Gland: An Extremely Rare Case Report," *J Pathol Transl Med*, vol. 52, no. 2, pp. 136-139, Mar 2018, doi: 10.4132/jptm.2017.07.27.
- [86] Y. Endo *et al.*, "Carcinosarcoma ex Pleomorphic Adenoma of the Submandibular Gland in a 64-Year-Old Man: A Case Report," *J Nippon Med Sch*, vol. 85, no. 1, pp. 51-55, 2018, doi: 10.1272/jnms.2018_85-8.
- [87] S. Bhalla, N. Akhtar, P. Prakash, M. Kumari, and M. M. Goel, "Carcinosarcoma of Submandibular Salivary Gland with a Rare Sarcomatous Variant," *Indian J Surg Oncol*, vol. 10, no. 1, pp. 61-64, Mar 2019, doi: 10.1007/s13193-018-0822-y.
- [88] H. Hellquist and L. Michaels, "Malignant mixed tumour. A salivary gland tumour showing both carcinomatous and sarcomatous features," *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, vol. 409, no. 1, pp. 93-103, 1986, doi: 10.1007/BF00705409.
- [89] Y. Takeda, "True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of palatal minor salivary gland origin," *Ann Dent*, vol. 50, no. 1, pp. 33-5, Summer 1991. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872589>.
- [90] T. Takata, H. Nikai, I. Ogawa, and N. Ijuhin, "Ultrastructural and immunohistochemical observations of a true malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the tongue," *J Oral Pathol Med*, vol. 19, no. 6, pp. 261-5, Jul 1990, doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00838.x.
- [91] S. C. Toynton, M. J. Wilkins, H. T. Cook, and N. D. Stafford, "True malignant mixed tumour of a minor salivary gland," *J Laryngol Otol*, vol. 108, no. 1, pp. 76-9, Jan 1994, doi: 10.1017/s0022215100125927.
- [92] S. Viswanathan *et al.*, "Sarcomatoid (spindle cell) carcinoma of the head and neck mucosal region: a clinicopathologic review of 103 cases from a tertiary referral cancer centre," *Head Neck Pathol*, vol. 4, no. 4, pp. 265-75, Dec 2010, doi: 10.1007/s12105-010-0204-4.
- [93] D. Gerry, V. A. Fritsch, and E. J. Lentsch, "Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: an analysis of 341 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 123, no. 8, pp. 576-83, Aug 2014, doi: 10.1177/0003489414525337.
- [94] R. Torenbeek, M. A. Hermsen, G. A. Meijer, J. P. Baak, and C. J. Meijer, "Analysis by comparative genomic hybridization of epithelial and spindle cell components in sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma: histogenetic aspects," *J Pathol*, vol. 189, no. 3, pp. 338-43, Nov 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199911)189:3<338::AID-PATH429>3.0.CO;2-Q.
- [95] J. G. Batsakis and P. Suarez, "Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts," *Adv Anat Pathol*, vol. 7, no. 5, pp. 282-93, Sep 2000, doi: 10.1097/00125480-200007050-00002.
- [96] N. Katase *et al.*, "A spindle cell carcinoma presenting with osseous metaplasia in the gingiva: a case report with immunohistochemical analysis," *Head Face Med*, vol. 4, p. 28, Dec 1 2008, doi: 10.1186/1746-160X-4-28.
- [97] C. C. Griffith *et al.*, "Salivary duct carcinoma and the concept of early carcinoma ex pleomorphic adenoma," *Histopathology*, vol. 65, no. 6, pp. 854-60, Dec 2014, doi: 10.1111/his.12454.
- [98] N. Katabi, D. Gomez, D. S. Klimstra, D. L. Carlson, N. Lee, and R. Ghossein, "Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases," *Hum Pathol*, vol. 41, no. 7, pp. 927-34, Jul 2010, doi: 10.1016/j.humpath.2009.12.011.
- [99] M. Rito and I. Fonseca, "Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the salivary glands has a high risk of progression when the tumor invades more than 2.5 mm beyond the capsule of the residual pleomorphic adenoma," *Virchows Arch*, vol. 468, no. 3, pp. 297-303, Mar 2016, doi: 10.1007/s00428-015-1887-4.
- [100] J. D. Henley, I. S. Seo, D. Dayan, and D. R. Gnepp, "Sarcomatoid salivary duct carcinoma of the parotid gland," *Hum Pathol*, vol. 31, no. 2, pp. 208-13, Feb 2000, doi: 10.1016/s0046-8177(00)80221-x.
- [101] T. Nagao *et al.*, "Sarcomatoid variant of salivary duct carcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases with review of the literature," *Am J Clin Pathol*, vol. 122, no. 2, pp. 222-31, Aug 2004, doi: 10.1309/5J40-08QR-Y1HW-W5W4.
- [102] W. Böcker, H. Denk, and P. U. Heitz, Eds. *Pathologie : mit 164 Tabellen; [Online-Zugang + interaktive Extras]*. München ; Jena: Elsevier, Urban und Fischer, 2006, pp. XXXII, 1290 S. : 1 Spickzettel Pathologie.
- [103] A. Wolf, *Intraduktales Frühstadium des Karzinoms ex pleomorphes Adennom*. München, 2017, p. 42 Seiten.
- [104] S. Di Palma *et al.*, "Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes," *Histopathology*, vol. 61, no. 4, pp. 629-43, Oct 2012, doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04252.x.
- [105] M. E. Hammond and D. G. Hicks, "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 139, no. 8, pp. 970-1, Aug 2015, doi: 10.5858/arpa.2015-0074-ED.
- [106] S. Ihrler *et al.*, "Salivary carcinosarcoma: insight into multistep pathogenesis indicates uniform origin as sarcomatoid variant of carcinoma ex pleomorphic adenoma with frequent heterologous elements," *Histopathology*, Nov 14 2022, doi: 10.1111/his.14840.

- [107] A. Agaimy *et al.*, "HMGA2-WIF1 Rearrangements Characterize a Distinctive Subset of Salivary Pleomorphic Adenomas With Prominent Trabecular (Canalicular Adenoma-like) Morphology," *Am J Surg Pathol*, vol. 46, no. 2, pp. 190-199, Feb 1 2022, doi: 10.1097/PAS.0000000000001783.
- [108] G. Stenman, "Fusion oncogenes and tumor type specificity--insights from salivary gland tumors," *Semin Cancer Biol*, vol. 15, no. 3, pp. 224-35, Jun 2005, doi: 10.1016/j.semcancer.2005.01.002.
- [109] I. Weinreb, "Translocation-associated salivary gland tumors: a review and update," *Adv Anat Pathol*, vol. 20, no. 6, pp. 367-77, Nov 2013, doi: 10.1097/PAP.0b013e3182a92cc3.
- [110] A. Skalova *et al.*, "The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas," *Am J Surg Pathol*, vol. 42, no. 2, pp. e11-e27, Feb 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000000980.
- [111] G. Stenman, "Fusion oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences," *Head Neck Pathol*, vol. 7 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S12-9, Jul 2013, doi: 10.1007/s12105-013-0462-z.
- [112] S. Andreasen, S. L. von Holstein, P. Homoe, and S. Heegaard, "Recurrent rearrangements of the PLAG1 and HMGA2 genes in lacrimal gland pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma," *Acta Ophthalmol*, vol. 96, no. 7, pp. e768-e771, Nov 2018, doi: 10.1111/aos.13667.
- [113] A. Agaimy *et al.*, "Recurrent novel HMGA2-NCOR2 fusions characterize a subset of keratin-positive giant cell-rich soft tissue tumors," *Mod Pathol*, vol. 34, no. 8, pp. 1507-1520, Aug 2021, doi: 10.1038/s41379-021-00789-8.
- [114] J. T. Robinson *et al.*, "Integrative genomics viewer," *Nat Biotechnol*, vol. 29, no. 1, pp. 24-6, Jan 2011, doi: 10.1038/nbt.1754.
- [115] M. Sironi, G. Isimbaldi, R. Claren, C. Delpiano, F. Di Nuovo, and M. Spinelli, "Carcinosarcoma of the parotid gland: cytological, clinicopathological and immunohistochemical study of a case," *Pathol Res Pract*, vol. 196, no. 7, pp. 511-7, 2000, doi: 10.1016/s0344-0338(00)80053-9.
- [116] K. D. Olsen and J. E. Lewis, "Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review," *Head Neck*, vol. 23, no. 9, pp. 705-12, Sep 2001, doi: 10.1002/hed.1100.
- [117] N. Katabi *et al.*, "Consistent PLAG1 and HMGA2 abnormalities distinguish carcinoma ex-pleomorphic adenoma from its de novo counterparts," *Hum Pathol*, vol. 46, no. 1, pp. 26-33, Jan 2015, doi: 10.1016/j.humpath.2014.08.017.
- [118] A. Skalova, M. D. Hycza, and I. Leivo, "Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands," *Head Neck Pathol*, vol. 16, no. 1, pp. 40-53, Mar 2022, doi: 10.1007/s12105-022-01420-1.

Eidesstattliche Versicherung



Stiefel, David _____

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Zur Pathologie des Karzinoms ex pleomorphes Adenom: Fokussierung auf die seltene Variante des Karzinosarkoms ex pleomorphes Adenom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 16.04.2024

David Stiefel

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Danksagung

Diese Doktorarbeit war für mich eine der wertvollsten Erfahrungen, die ich meinem bisherigen Leben machen durfte. Überhaupt eine Doktorarbeit zu schreiben und dafür zu forschen, ist, so denke ich, heutzutage nicht mehr selbstverständlich. Vielen Absolventen, gerade in der Zahnmedizin, ist ein Dokortitel kaum noch wichtig, da der hohe Zeitaufwand abschreckend wirkt.

Für mich jedoch hat diese Arbeit einen extrem hohen Stellenwert. Nicht nur durfte ich über den „Tellerrand der Zahnmedizin“ blicken, sondern ich wurde in ein unglaublich interessantes und gleichzeitig komplexes Thema in der Pathologie eingeführt: Speicheldrüsentumore. Eine erste Hürde war das Verständnis für die Theorie, welche der Mehrschrittkanzerogenese des CEPA zugrunde liegt. Das theoretische Einarbeiten in Form von zahlreichen wissenschaftlichen Artikeln, ist für einen damals 23-Jährigen ohne wissenschaftliche Erfahrungen anfangs sehr schwierig gewesen. Gesteigert wurde der Anspruch durch den wesentlichen Teil der Forschung: das Mikroskopieren. Meine Geduld wurde die ersten Wochen sehr strapaziert, der Blick ins Mikroskop war frustrierend. Aber je mehr ich geübt hatte, desto besser wurde ich. Dieser Fortschritt in einem mir anfangs fremden Fachgebiet war unglaublich motivierend. Wesentlichen Anteil daran hatte Herr Ihrler, dem ich zu sehr großem Dank verpflichtet bin. Jede Woche saßen wir zusammen und haben die Fälle durchgearbeitet, Sie haben mir die Zusammenhänge erklärt und mich in Ihr Fachgebiet eingeführt. Zu jederzeit war ich von Ihrer Faszination begeistert, vor allem haben Sie es geschafft, diese auch in mir zu wecken. Sie haben mir den „Märchenerzähler“ ausgetrieben und mir gezeigt, wie man wissenschaftlich und präzise arbeitet. Herzlichen Dank für Ihre Zeit, Ihre Geduld und vor allem Ihr Engagement, dass Sie in mich investiert haben. Ich denke mit großem Stolz an das Ergebnis unserer Arbeit.

Ein weiterer, sehr großer Dank gilt meiner Familie, die mich in allem unterstützt hat und es mir möglich gemacht hat, gleichzeitig zu studieren und zu promovieren. Ohne diesen Halt wäre ich heute nicht Zahnarzt.

Ebenso einen großen Dank an die Mitarbeiter des Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München, ohne die das Erstellen der immunhistologischen Färbungen nicht möglich gewesen wäre.

Vielen, vor allem herzlichen Dank!

Publikationsliste

1. Ihrler S, Stiefel D, Jurmeister P, Sandison A, Chaston N, Laco J, Zidar N, Brcic L, Stoehr R, Agaimy A. Salivary carcinosarcoma: insight into multistep pathogenesis indicates uniform origin as sarcomatoid variant of carcinoma ex pleomorphic adenoma with frequent heterologous elements. *Histopathology*. 2022 Nov 14. doi: 10.1111/his.14840. Epub ahead of print. PMID: 36376255.