



CME

Zertifizierte Fortbildung

Speicheldrüsenkarzinome – ein aktueller Überblick

Fortschritte in der molekularen Typisierung: Teil I

Niels J. Rupp^{1,2} · Sandra N. Freiberger¹

¹ Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

² Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Charakterisierung der Speicheldrüsenkarzinome einen großen Wandel durchlebt. Morphologisch definierte Entitäten konnten zu einem Großteil auch molekular mit einem oftmals distinkten Genotyp charakterisiert werden. Der erste Teil des Artikels gibt einen Überblick über die Fortschritte der molekularen Charakteristiken des Mukoepidermoidkarzinoms, adenoid-zystischen Karzinoms, Azinuszellkarzinoms, des sekretorischen und intraduktalen Karzinoms sowie des hyalinisierenden klarzelligigen Karzinoms. Der molekulare Genotyp kann dabei insbesondere bei der Klassifizierung ungewöhnlicher morphologischer Varianten von großem Nutzen sein. Rekurrente *NTRK*- oder *RET*-Genfusionen können dabei nicht nur als diagnostisches Hilfsmittel, sondern auch für eine potenzielle gezielte Therapie genutzt werden.

Schlüsselwörter

Klassifikation · Morphologische und mikroskopische Befunde · Speicheldrüsenneoplasien · Genfusion · Mutation

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- können Sie relevante molekulare Alterationen in Speicheldrüsenkarzinomen benennen;
- können Sie die immunhistochemischen Surrogatmarker der beschriebenen molekularen Alterationen sicherer evaluieren;
- kennen Sie die spezifischen molekularen Alterationen des Mukoepidermoidkarzinoms und des adenoid-zystischen Karzinoms;
- kennen Sie die molekularen Spektren zur Differenzialdiagnose des Azinuszellkarzinoms, sekretorischen Karzinoms und intraduktalen Karzinoms.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

Speicheldrüsenkarzinome sind seltene Neoplasien, die aufgrund überlappender morphologischer Muster insbesondere an biopsischem und zytologischem Material herausfordernd sind. In den letzten Jahren konnten zahlreiche, oftmals spezifische molekulare Alterationen identifiziert werden, die insbesondere bei ungewöhnlichen morphologischen Varianten oder limitiertem Material diagnostisch sehr hilfreich sein können. Weiterhin sind **rekurrente Genfusionen** nicht nur von diagnostischem Nutzen, sondern können potenziell auch gezielt therapeutisch angegangen werden. Diese Arbeit soll einen Überblick über den aktuellen Stand der morphomolekularen Typisierung von Speicheldrüsenkarzinomen geben.

Fallbeispiel

Sie erhalten das laterale **Parotidektomiepräparat** eines 58-jährigen Patienten. Histologisch zeigt sich eine relativ scharf umgrenzte Speicheldrüsenneoplasie von maximal 1,8 cm Durchmesser. Diese besteht aus ausschließlich zytologisch blanden, morphologisch onkozytär aufgebauten Zellen mit voluminösem eosinophilem Zytoplasma und rundlichen Kernen mit feinen Nukleolen. Stellenweise zeigen sich fibröse Bänder, die die Läsion durchziehen. Es finden sich praktisch keine Mitosefiguren, keine Nekrosen und keine Perineuralscheideninfiltration. Die breite **Differenzialdiagnose** umfasst benigne und „low grade“ maligne onkozytär differenzierte Speicheldrüsenneoplasien.

Molekulare Eigenschaften etablierter Entitäten

Mukoepidermoidkarzinom

Das Mukoepidermoidkarzinom zeigt typischerweise ein triphasches Muster unter Einschluss squamoider (epidermoide), intermediärer (zumeist heller) Zellen und Mukozyten (**Abb. 1**; [1]). Die klassischen Varianten lassen sich in der Regel ohne größere Schwierigkeiten diagnostizieren, jedoch besteht auch eine Reihe **ungewöhnlicher Varianten**. Diese umfassen unter anderem die onkozytäre Variante (OMEC; **Abb. 1**), die sklerosierende, zillierte oder auch Warthin-ähnliche Variante sowie das kürzlich beschriebene mukoaziniäre Karzinom [2, 3, 4, 5]. Diese Varianten haben

Salivary gland tumors—an overview. Advances in molecular characterization: Part I

In recent years, the characterization of salivary gland tumors has undergone a major transformation. Morphologically defined entities could to a large extent also be characterized molecularly with an often distinct genotype. The first part of this article reviews the advances in the molecular characteristics of mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma, acinic cell carcinoma, secretory carcinoma, intraductal carcinoma, and hyalinizing clear cell carcinoma. The molecular genotype can be particularly useful in classifying unusual morphologic variants. Recurrent *NTRK* or *RET* gene fusions can be used not only as a diagnostic tool but also for potential targeted therapy.

Keywords

Classification · Morphological and microscopic findings · Salivary gland neoplasms · Gene fusion · Mutation

gemeinsam, dass sie häufig molekular eine Genfusion im *MAML2*-Gen, zumeist mit dem Fusionspartner *CRTC1* oder seltener *CRTC3*, zeigen (**Tab. 1**) und die klassischen morphologischen Eigenschaften praktisch vollständig fehlen können. Diese Genfusionen sind hochspezifisch und im Kontext eines Speicheldrüsentumors molekular praktisch beweisend für das Spektrum der Mukoepidermoidkarzinome ([6]; cave: auch Adnextumoren der Haut wie das **Hidradenom** können identische Fusionen zeigen [7]). In einer kürzlich publizierten Studie konnten auch andere molekulare Alterationen, wie z. B. *HRAS*- oder *KRAS*-Mutationen detektiert werden, wobei diese ohne zusätzlichen Nachweis einer ***MAML2*-Umlagerung** naturgemäß für die Entitätsdiagnose aufgrund fehlender Spezifität weniger hilfreich sind [8]. Das vorgestellte Fallbeispiel lässt sich durch den molekularen Nachweis einer *CRTC3-MAML2*-Genfusion einer onkozytären Variante eines Mukoepidermoidkarzinoms (OMEC) zuordnen.

► Merke

Der Nachweis einer ***MAML2*-Genfusion** kann die Diagnose eines Mukoepidermoidkarzinoms, insbesondere in ungewöhnlichen Varianten, molekular untermauern.

Adenoid-zystisches Karzinom

Das adenoid-zystische Karzinom zeigt klassischerweise einen **biphasischen Aufbau** mit peripheren myoepithelialen Zellen und

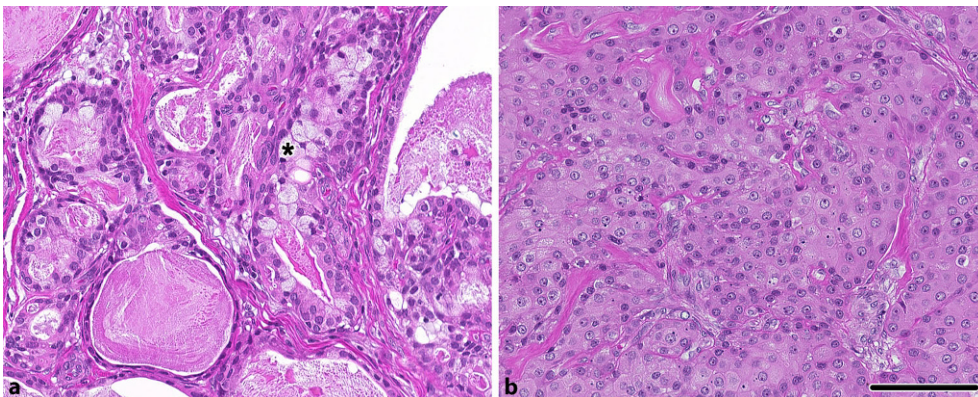


Abb. 1 ◀ Fall eines Mukoepidermoidkarzinoms (MEC). **a** Klassische triphasische Differenzierung, wobei im Besonderen die Mukozyten (*Stern*) auffallend sind. **b** Es zeigt sich ein praktisch ausschließlich onkozytär differenziertes Areal des gleichen Falls, in dem die Stigmata eines MEC nicht erkennbar sind. Molekular findet sich in beiden Komponenten eine *MAML2*-Translokation, sodass diese auch in der onkozytären Komponente die Diagnose MEC untermauert. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Maßstab 100 µm

Tab. 1 Auflistung ausgewählter, typischer molekularer Alterationen in verschiedenen Entitäten des Speicheldrüsenkarzinoms		
Entität	Molekulare Alteration	Quelle
Mukoepidermoidkarzinom	<i>CRTC1-MAML2</i> - und <i>CRTC3-MAML2</i> -Genfusion	[4]
Adenoid-zystisches Karzinom	<i>MYB-NFIB</i> -, <i>MYBL1-NFIB</i> -Genfusion; <i>NOTCH1</i> -Mutation	[9, 10]
Azinuszellkarzinom	<i>NR4A3</i> -Hochregulierung („enhancer hijacking“); <i>HTN3-MSANTD3</i> -Genfusion	[11, 12]
Sekretorisches Karzinom	<i>ETV6-NTRK3</i> -, <i>ETV6-RET</i> -, <i>ETV6-MET</i> -, <i>VIM-RET</i> -Genfusion	[13, 14, 15, 16]
Intraduktales Karzinom	<i>NCOA4-RET</i> -, <i>TRIM27-RET</i> - und <i>TRIM33-RET</i> -Genfusion; <i>BRAF(V600E)</i> -Mutation	[17, 18]
Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom	<i>EWSR1-ATF1</i> -Genfusion, <i>EWSR1-CREM</i> -Genfusion	[19, 20]

zentralen duktal bzw. epithelial differenzierten Zellformationen. Das klassische Bild umfasst dabei eine tubuläre und kribriorme Differenzierung mit intra(pseudo)luminalem myxoidem Material (**Abb. 2**) neben **Inklusionen** hyalinisierter Basallamina. Bei ausgehnter solider Komponente ist die Diagnostik erschwert, da die biphasische Differenzierung unter Umständen nicht mehr nachvollzogen werden kann. Außerdem können ungewöhnliche Varianten, wie eine sklerosierende Variante, eine spindelzellige Differenzierung (**Abb. 2**) oder das sog. metatypische adenoid-zystische Karzinom die eigentliche Tumorentität verschleiern [21, 22, 23]. Insbesondere Feinnadelpunktionen können diagnostisch sehr herausfordernd sein und eine Menge relevanter Differenzialdiagnosen umfassen. Hier kann der molekulare Nachweis einer *MYB*- oder ***MYBL1*-Genfusion**, typischerweise mit dem Fusionspartner *NFIB*, diagnostisch beweisend sein [9]. Diese molekulare Alteration ist bisher in anderen Speicheldrüsentumoren nicht beschrieben. Eine weitere, seltenere Subgruppe mit häufiger solider Differenzierung zeigt pathogene *NOTCH1*-Mutationen, typischerweise ohne Nachweis einer *MYB*- oder *MYBL1*-Genfusion [10]. Gelegentlich kann ebenfalls der fehlende Nachweis einer immunhistochemischen Biphasizität verwirrend sein. Eine Negativität für p40 bzw. p63 ist dabei in etwa 10 % der Fälle beschrieben [24]. Ein weiterer relevanter Punkt ist die Diagnose einer „high grade“ **Transformation**, die typischerweise mit einer nuklearen Anaplasie, einer desmoplastischen Stromareaktion, Mikropapillen mit squamoider Differenzierung sowie einem deutlich erhöhten Ki-67-Proliferationsindex, Komedonekrosen und einem aberranten p53 Muster einhergeht [25]. Diese sollten von der **soliden Variante** (> 30 % solide Anteile gemäß Weltgesundheitsorganisation, WHO; [1]) abgegrenzt werden, da diese typischerweise einen nochmals aggressiveren biologischen Verlauf zeigen können.

► Merke

Der Nachweis einer *MYB-NFIB*- oder *MYBL1-NFIB*-Genfusion kann die Diagnose eines adenoid-zystischen Karzinoms, insbesondere in ungewöhnlichen Varianten, molekular untermauern.

Azinuszellkarzinom

Das Azinuszellkarzinom bereitet bei klassischer Morphologie in der Regel wenige diagnostische Schwierigkeiten, wobei in limitiertem Material, insbesondere in Feinnadelpunktionen der Zytologie, die Abgrenzung zum normalen azinären Speicheldrüsenewebe herausfordernd sein kann. In Einzelfällen kann auch die Abgrenzung zum sekretorischen Karzinom schwierig sein, was erklärt, dass vor Charakterisierung des sekretorischen Karzinoms diese typischerweise als Azinuszellkarzinome klassifiziert wurden [13]. Kürzlich konnte eine in hohem Maße rekurrente molekulare Alteration, das „enhancer hijacking“ des ***NR4A3(NOR-1)*-Gens**, identifiziert werden [11]. Dabei kommt es zur Translokation von Enhancerabschnitten des *SCPP*-Genclusters vor das *NR4A3*-Gen, was konsekutiv zu einer starken **Überexpression** des *NR4A3*-Gens bzw. der entsprechenden mRNA und des Proteins führt. Dieses kann sowohl mittels quantitativer mRNA-Analyse sowie mittels spezifischer *NR4A3*-Immunhistochemie nachgewiesen werden ([22, 26]; **Abb. 3**). Die Fluoreszenz-in-situ-Untersuchung (FISH) von *NR4A3* kann ein positives **Break-apart-Muster** zeigen, sofern die Region des Bruchpunkts über das Sondendesign abgedeckt ist [11]. Am besten diagnostisch verwertbar ist jedoch die „downstream“ gelegene *NR4A3*-Überexpression: Die Immunhistochemie kann auch erfolgreich an Zellblockmaterial von Feinnadelpunktionen mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität (≥ 90 %) durchgeführt werden [27]. Auch Azinuszellkarzinome mit „high grade“ Transformationen, die

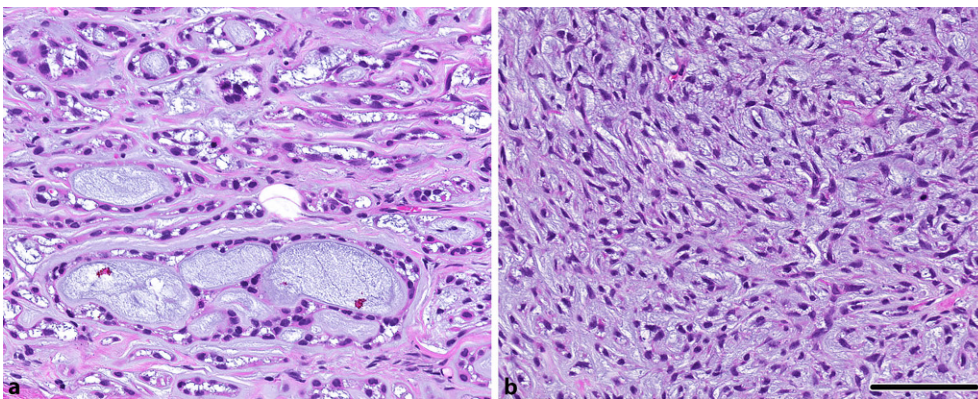


Abb. 2 ◀ Fall eines adenoid-zystischen Karzinoms. **a** Erkennbare klassische tubuläre und kribriorme Komponente. **b** Ausschließlich spindelzellig imponierende, monophasische Komponente, die isoliert nicht als adenoid-zystisches Karzinom zu diagnostizieren ist. Molekular findet sich in beiden Komponenten eine *MYBL1-NFIB*-Genfusion, die wiederum auch isoliert in der Komponente in **b** diagnostisch beweisend ist [22]. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Maßstab 100 µm

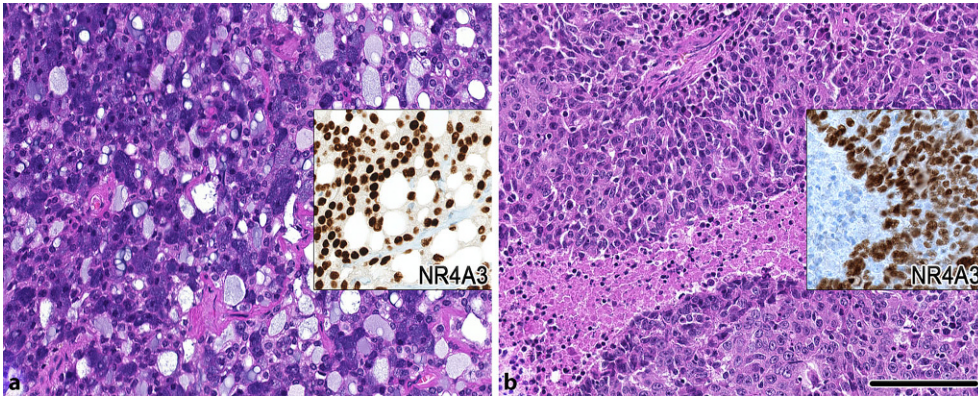


Abb. 3 ▲ Fall eines Azinuszellkarzinoms. **a** Klassische („low grade“), zymogenhaltige Morphologie. **b** „High-grade“ Transformation des gleichen Falls mit Verlust der Zymogengranula und Nekrosen, die wiederum das diagnostische Bild verschleiern. Die immunhistochemische nukleäre Expression von NR4A3 in den Einschüben in **a** und **b** zeigt das Resultat der molekularen Alteration mit Hochregulation des NR4A3-Gens in beiden Komponenten und kann somit diagnostisch für ein Azinuszellkarzinom mit „high grade“ Transformation in **b** verwendet werden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Maßstab 100 µm

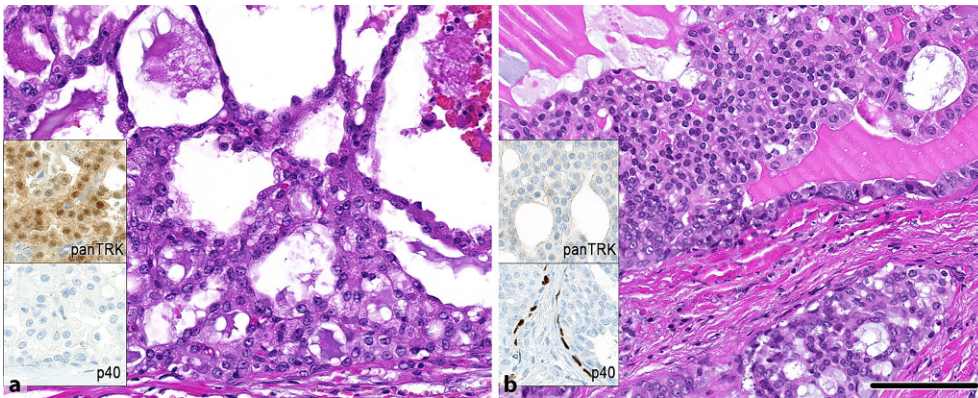


Abb. 4 ▲ Vergleichende Abbildung zwischen sekretorischem Karzinom (**a**) und intraduktalem Karzinom vom „Intercalated-duct-Subtyp“ (**b**). Morphologisch zeigen sich gewisse Ähnlichkeiten mit mittelgroßen Zellen mit Nucleolen sowie eosinophilem Zytoplasma und blasigen Sekretionen. Die Einschübe in **a** und **b** zeigen die nukleäre Positivität für panTRK im sekretorischen Karzinom, die auf die klassische *ETV6-NTRK3*-Genfusion hinweist. Hingegen zeigt das intraduktales Karzinom bei typischer *NCOA4-RET*-Genfusion keine nukleäre panTRK-Expression und eine zweite myoepitheliale differenzierte Zellschicht (p40 positiv). Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Maßstab 100 µm

die typische Morphologie verlieren können, sind oftmals mittels NR4A3-Expression zu überführen (**Abb. 3**). In sehr seltenen Fällen sind *HTN3-MSANTD3*-Genfusionen beschrieben [12].

► Merke

Eine positive immunhistochemische Expression von NR4A3 kann die Diagnose eines Azinuszellkarzinoms, insbesondere bei ungewöhnlicher Morphologie, untermauern.

Sekretorisches Karzinom

Das sekretorische Karzinom ist mittlerweile gut charakterisiert und kann verschiedene morphologische Varianten zeigen, darunter z. B. die makrozystische Variante [13, 28]. Morphologisch gemeinsam haben sekretorische Karzinome typischerweise ein voluminöses Zytoplasma mit „hobnail“-artigen Kernen und blasigen Sekretionen (**Abb. 4**). Die Immunhistochemie zeigt charakteristisch eine Posi-

tivität für **Mammaglobin**, S-100 und MUC4 [29]. In den meisten Fällen (>90%) findet sich molekular eine *ETV6-NTRK3*-Genfusion, in selteneren Fällen sind auch *ETV6-RET*-, *ETV6-MET*- und *VIM-RET*-Genfusionen beschrieben [14, 15, 16]. Typischerweise zeigen die *NTRK3*-translozierten sekretorischen Karzinome eine immunhistochemische, nukleäre Expression von panTRK (**Abb. 4**), sodass diese in Zusammenschau mit der Morphologie und dem übrigen Immunphänotyp diagnostisch verwendet werden kann [30].

► Merke

Eine nukleäre panTRK-Expression kann auf die für sekretorische Karzinome typische *ETV6-NTRK3*-Genfusion hinweisen.

Intraduktales Karzinom

Das sog. intraduktales Karzinom (IDC) ist neben dem Azinuszellkarzinom die wichtigste Differenzialdiagnose zum sekretorischen Karzinom. Je nach Subtyp des IDC teilt es sich das Immunprofil (S-100 und Mammaglobinexpression) mit dem sekretorischen Karzinom. Es zeigt jedoch zusätzlich klassischerweise eine zweite, myoepithelial differenzierte Zellpopulation (**Abb. 4**), ist negativ für MUC4 bzw. panTRK und weist je nach morphologischem Subtyp ein molekular distinktes Spektrum auf (u. a. *NCOA4-RET*-, *TRIM27-RET*-, *TRIM33-RET-Genfusion*, *BRAF(V600E)*-Mutation; [17, 18]).

Hyalinisierendes klarzelliges Karzinom

Das hyalinisierende klarzellige Karzinom (HCCC) ist eine in der klassischen Form langsam wachsende Entität und findet sich üblicherweise in der oralen Mukosa. Es weist einen hyalinisierten Hintergrund mit trabekulären und strangförmigen Tumorzellproliferationen mit eosinophil- bis klarzelligem, optisch leerem Zytoplasma auf [31]. Immunhistochemisch exprimieren die Zellen typischerweise **squamoide Marker**, wie p63, p40 oder CK5/6 [1], was gleichzeitig als Abgrenzung zu einer Metastase eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms hilfreich sein kann. Molekular finden sich rekurrente Genfusionen im *EWSR1*-Gen, am häufigsten *EWSR1-ATF1*-Translokationen [19], seltener *EWSR1-CREM*-Translokationen [20]. Das HCCC zeigt ein überlappendes morphologisches und molekulares Profil mit dem klarzelligen odontogenen Karzinom (CCOC) des Kiefers [31].

Fazit für die Praxis

- Speicheldrüsenkarzinome zeigen häufig typische molekulare Alterationen.
- Genfusionen zeigen dabei in der Regel eine hohe Spezifität.
- Molekulare Alterationen können im Kontext mit der Morphologie zur Diagnoseunterstützung bzw. Entitätseinordnung verwendet werden.
- Immunhistochemische Surrogatmarker, wie NR4A3 und panTRK, können diagnostisch hilfreich sein.
- Die *NTRK*- oder *RET*-Genfusionen können als potenzielles molekulares Ziel dienen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Niels J. Rupp
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich, Schweiz
niels.rupp@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und

Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. N. Rupp: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Das SalivGlandDX-NGS-Panel wurde mithilfe eines Zuschusses der Iten-Kohaut-Stiftung entwickelt. – Eingeladener Referent, Schnittseminare und Jahrestagungen der IAP Schweiz/Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (Reise-/Übernachungskosten und bezahlte Teilnehmergebühren); Eingeladener Referent, Europäischer Kongress für Pathologie (ECP; bezahlte/reduzierte Teilnehmergebühren); Teilnahme als eingeladen Referent beim DGHNO-Jahreskongress 2022 in Hannover (Reise-/Übernachungskosten und bezahlte Teilnehmergebühren). – Teilnahme am Advisory Board der F. Hoffmann-La Roche AG (Honorar). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt mit erweiterter Verantwortung, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz; Assistenzprofessor für Theragnostische Tumorpathologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz; Lehrauftrag „Tumorpathologie“ an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich, Schweiz | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP); Sprecher der Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Pathologie der DGP; Schweizerische Gesellschaft für Pathologie; Coautor IARC-WHO-Klassifikation „Head & Neck Tumours, 5th Edition“. **S. N. Freiberger-Rupp:** A. Finanzielle Interessen: S. N. Freiberger-Rupp gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz | Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP).

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

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

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9). Lyon (France); 2022 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://tumourclassification.iaarc.who.int/chapters/52>
2. Bundele M, Weinreb I, Xu B, Chiosea S, Faquin W, Dias-Santagata D et al (2021) Mucoacinar carcinoma: a rare variant of mucoepidermoid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 45(8):1028–1037
3. Skálová A, Agaimy A, Stanowska O, Baneckova M, Ptáková N, Ardighieri L et al (2020) Molecular profiling of salivary oncocytic mucoepidermoid carcinomas helps to resolve differential diagnostic dilemma with low-grade oncocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 44(12):1612–1622
4. Nakano S, Okumura Y, Murase T, Nagao T, Kusafuka K, Urano M et al (2022) Salivary mucoepidermoid carcinoma: histological variants, grading systems, CRTC1/3-MAML2 fusions, and clinicopathological features. *Histopathology* 80(4):729–735
5. Bishop JA, Cowan ML, Shum CH, Westra WH (2018) MAML2 rearrangements in variant forms of mucoepidermoid carcinoma: ancillary diagnostic testing for the ciliated and warthin-like variants. *Am J Surg Pathol* 42(1):130–136

6. Skálová A, Vanecek T, Simpson RHW, Vazmitsel MA, Majewska H, Mukensnabl P et al (2013) CRTC1-MAML2 and CRTC3-MAML2 fusions were not detected in metaplastic Warthin tumor and metaplastic pleomorphic adenoma of salivary glands. *Am J Surg Pathol* 37(11):1743–1750
7. Kyrpychova L, Kacerovska D, Vanecek T, Grossmann P, Michal M, Kerl K et al (2016) Cutaneous hidradenoma: a study of 21 neoplasms revealing neither correlation between the cellular composition and CRTC1-MAML2 fusions nor presence of CRTC3-MAML2 fusions. *Ann Diagn Pathol* 23:8–13
8. Morita M, Murase T, Okumura Y, Ueda K, Sakamoto Y, Masaki A et al (2020) Clinicopathological significance of EGFR pathway gene mutations and CRTC1/3-MAML2 fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma. *Histopathology* 76(7):1013–1022
9. Togashi Y, Dobashi A, Sakata S, Sato Y, Baba S, Seto A et al (2018) MYB and MYBL1 in adenoid cystic carcinoma: diversity in the mode of genomic rearrangement and transcripts. *Mod Pathol* 31(6):934–946
10. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P et al (2017) Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to notch1 inhibitors. *J Clin Oncol* 35(3):352–360
11. Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A et al (2019) Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands. *Nat Commun*. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08069-x>
12. Andreasen S, Varma S, Barasch N, Thompson LDR, Miettinen M, Rooper L et al (2019) The HTN3-MSANTD3 fusion gene defines a subset of Acinic cell carcinoma of the salivary gland. *Am J Surg Pathol* 43(4):489–496
13. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B et al (2010) Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 34(5):599–608
14. Rooper LM, Karantanos T, Ning Y, Bishop JA, Gordon SW, Kang H (2018) Salivary secretory carcinoma with a novel ETV6-MET fusion: expanding the molecular spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol* 42(8):1121–1126
15. Skalova A, Vanecek T, Martinek P, Weinreb I, Stevens TM, Simpson RHW et al (2018) Molecular profiling of mammary analog secretory carcinoma revealed a subset of tumors harboring a novel ETV6-RET translocation: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 42(2):234–246
16. Skálová A, Banekcova M, Thompson LDR, Ptáková N, Stevens TM, Brcic L et al (2020) Expanding the molecular spectrum of secretory carcinoma of salivary glands with a novel VIM-RET fusion. *Am J Surg Pathol* 44(10):1295–1307
17. Skálová A, Ptáková N, Santana T, Agaimy A, Ihrler S, Uro-Coste E et al (2019) NCOA4-RET and TRIM27-RET are characteristic gene fusions in salivary Intraductal carcinoma, including invasive and metastatic tumors: is “Intraductal” correct? *Am J Surg Pathol* 43(10):1303–1313
18. Bishop JA, Nakaguro M, Whaley RD, Ogura K, Imai H, Laklouk I et al (2020) Oncocytic Intraductal carcinoma of salivary glands: a distinct variant with TRIM33-RET fusions and BRAF V600E mutations. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.14296>
19. Tanguay J, Weinreb I (2013) What the EWSR1-ATF1 fusion has taught us about hyalinizing clear cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 7(1):28–34
20. Chapman E, Skalova A, Ptakova N, Martinek P, Goytain A, Tucker T et al (2018) Molecular profiling of hyalinizing clear cell carcinomas revealed a subset of tumors harboring a novel EWSR1-CREM fusion: report of 3 cases. *Am J Surg Pathol* 42(9):1182–1189
21. Albores-Saavedra J, Wu J, Uribe-Uribe N (2006) The sclerosing variant of adenoid cystic carcinoma: a previously unrecognized neoplasm of major salivary glands. *Ann Diagn Pathol* 10(1):1–7
22. Freiburger SN, Brada M, Fritz C, Höller S, Voetseder A, Horcic M et al (2021) SalivGlandDx—a comprehensive salivary gland neoplasm specific next generation sequencing panel to facilitate diagnosis and identify therapeutic targets. *Neoplasia* 23(5):473–487
23. Mathew EP, Todorovic E, Truong T, Dickson BC, Enepekides D, Poon I et al (2021) Metatypical adenoid cystic carcinoma: a variant showing prominent squamous differentiation with a predilection for the Sinonasal tract and skull base. *Am J Surg Pathol*. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001850>
24. Rooper L, Sharma R, Bishop JA (2015) Polymorphous low grade adenocarcinoma has a consistent p63+/p40– immunophenotype that helps distinguish it from adenoid cystic carcinoma and cellular pleomorphic adenoma. *Head Neck Pathol* 9(1):79–84
25. Seethala RR (2009) An update on grading of salivary gland carcinomas. *Head Neck Pathol* 3(1):69–77
26. Haller F, Skálová A, Ihrler S, Märkl B, Bieg M, Moskalev EA et al (2019) Nuclear NR4A3 immunostaining is a specific and sensitive novel marker for acinic cell carcinoma of the salivary glands. *Am J Surg Pathol* 43(9):1264–1272
27. Viswanathan K, Beg S, He B, Zhang T, Cantley R, Lubin DJ et al (2022) NR4A3 Immunostain is a highly sensitive and specific marker for acinic cell carcinoma in cytologic and surgical specimens. *Am J Clin Pathol* 157(1):98–108
28. Hernandez-Prera JC, Holmes BJ, Valentino A, Harshan M, Bacchi CE, Petersson F et al (2019) Macrocytic (mammary analogue) secretory carcinoma: an unusual variant and a pitfall in the differential diagnosis of cystic lesions in the head and neck. *Am J Surg Pathol* 43(11):1483–1492
29. Taverna C, Baněčková M, Lorenzon M, Palomba A, Franchi A, Skalova A et al (2021) MUC4 is a valuable marker for distinguishing secretory carcinoma of the salivary glands from its mimics. *Histopathology* 79(3):315–324
30. Bell D, Ferrarotto R, Liang L, Goepfert RP, Li J, Ning J et al (2020) Pan-Trk immunohistochemistry reliably identifies ETV6-NTRK3 fusion in secretory carcinoma of the salivary gland. *Virchows Arch* 476(2):295–305
31. Weinreb I (2013) Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland: a review and update. *Head Neck Pathol* 7(Suppl 1):S20–S29



Speicheldrüsenkarzinome – ein aktueller Überblick

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-pathologie

? Welche ist die typische und diagnostische molekulare Alteration in Mukoepidermoidkarzinomen der Speicheldrüse?

- CRTC1-MAML2*-Genfusionen
- MYB-NFIB*-Genfusionen
- MYBL1-NFIB*-Genfusionen
- EWSR1-ATF1*-Genfusionen
- HTN3-MSANTD3*-Genfusionen

? Welche sind typische und diagnostische molekulare Alterationen in adenoid-zystischen Karzinomen?

- HRAS*-Punktmutationen
- MYB-NFIB*- und *MYBL1-NFIB*-Genfusionen
- ETV6-RET*-Genfusionen
- BRAF*-Punktmutationen
- HTN3-MSANTD3*-Genfusionen

? Mit welchem molekularem Mechanismus wird die *NR4A3*-Expression in Azinuszellkarzinomen am besten erklärt?

- Punktmutation von Enhancer-Elementen
- Translokation von Enhancer-Elementen
- Genamplifikation von Enhancer-Elementen
- Fehlender proteolytischer Abbau von Enhancer-Elementen
- Deletion von Enhancer-Elementen

? Sie sehen eine überwiegend solide und fokal kribriforme, biphasische maligne Neoplasie in der Parotis. Molekular findet sich eine pathogene *NOTCH1*-Mutation. Zu welcher Entität passt diese Konstellation am besten?

- Adenoid-zystisches Karzinom
- Sekretorisches Karzinom
- Intraduktales Karzinom
- Mukoepidermoidkarzinom
- Azinuszellkarzinom

? Mit welcher Methodik ist die typische molekulare Alteration im Azinuszellkarzinom am besten zu erkennen?

- NR4A3*-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
- NR4A3*-DNA-Sequenzierung
- NR4A3*-Immunhistochemie
- NR4A3*-Fragmentlängenanalyse
- NR4A3*-Chromogen-in-situ-Hybridisierung

? Sie sehen ein partiell zystisches Karzinom der Speicheldrüsen mit voluminösem Zytoplasma und fokalen blasigen Sekretionen. Welche immunhistochemischen Untersuchungen helfen Ihnen vor allem in der Differenzialdiagnose zwischen sekretorischem und intraduktalem Karzinom?

- p40 und MUC4
- p40 und *NR4A3*
- RAS*^{Q61R} und *NR4A3*
- HER2/neu und panTRK
- Androgenrezeptor und HER2/neu

? Gegen welche molekularen Alterationen besteht die grundsätzliche Möglichkeit einer gezielten Therapie?

- RET*- und *NTRK*-Genfusionen
- MYB*- und *MYBL1*-Genfusionen
- MAML2*- und *MYB*-Genfusionen
- NR4A3*- und *ETV6*-Genfusionen
- EWSR1*- und *HTN3*-Genfusionen

? Sie haben in der oralen Mukosa ein eosinophiles bis klarzelliges Karzinom mit *EWSR1-ATF1*-Genfusion diagnostiziert. Welche der Aussagen trifft zu?

- Hyalinisierende klarzellige Karzinome sind typischerweise hochaggressiv
- Eine klinisch-radiologische Korrelation ist anzuraten
- Hyalinisierende klarzellige Karzinome zeigen typischerweise eine zusätzliche *BRAF*(V600E)-Mutation
- Seltenerer Genfusionen im hyalinisierenden klarzelligen Karzinom umfassen *EWSR1* und *FLI1*
- Das klarzellige Nierenzellkarzinom als Differenzialdiagnose zeigt häufig ebenfalls *EWSR1-ATF1*-Genfusionen

? Etwa wie viel Prozent der sekretorischen Karzinome zeigen eine *ETV6-NTRK3*-Genfusion?

- < 10 %
- Ca. 20–30 %
- Ca. 40–50 %
- Ca. 60–70 %
- > 90 %

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

? Welche beiden immunhistochemischen Surrogatmarker können Ihnen insbesondere in der Differenzialdiagnose zwischen einem sekretorischen Karzinom und einem Azinuszellkarzinom helfen?

- Androgenrezeptor und NR4A3
- HER2/neu und panTRK
- panTRK und NR4A3
- Androgenrezeptor und HER2/neu
- RAS^{Q61R} und NR4A3



www.springermedizin.de/cme Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die auf www.SpringerMedizin.de/cme erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin elektronisch an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen
Möchten Sie Ihre auf CME.SpringerMedizin.de gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
www.SpringerMedizin.de/cme

Unser Tipp: Mit den **e.Med-Kombi-Abos** stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
www.springermedizin.de → „Abo-Shop“
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)