

Komentář k nové WHO klasifikaci nádorů slinných žláz

Skálová A.^{1,2}, Michal M.¹

¹Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK, Plzeň

²Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

Nová klasifikace nádorů slinných žláz je koncipována jako součást nové série publikací Světové zdravotnické organizace (WHO) s názvem „Pathology and Genetics of Tumours of Head and Neck“. Klasifikace salivárních nádorů vznikla z vyžádaných příspěvků 38 patologů z různých zemí a na základě jednání tzv. konsenzuální konference (Consensus Conference), která se konala v centru Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer, IARC) v Lyonu v červnu 2003.

K účasti na jednání této konference bylo přizváno celkem 8 mezinárodně uznávaných expertů v onkologii slinných žláz, včetně autorky této práce, kteří na společném týdenním jednání konference v Lyonu na základě kritického zhodnocení předložených textů klasifikaci slinných nádorů pro novou WHO sérii dotvořili (obr. 1). Navrhovaná klasifikace je shrnuta v tabulce 1. Podrobněji budeme komentovat změny, kterými se tato nově navržená klasifikace liší od WHO klasifikace z roku 1991 (1), a nádorové jednotky, o jejichž zařazení do nové verze klasifikace se diskutovalo. Nově koncipovaná klasifikace WHO je poměrně konzervativní, nebylo přijato mnoho změn.

Kribriformní adenokarcinom jazyka (ICD-0 kód 8201/3)

Kribriformní adenokarcinom je nově popsán nádor dospělých, nejčastěji v 5. a 6. dekádě života, který vychází pravděpodobně z malých slinných žláz sliznice kořene jazyka (2). Charakteristickým znakem tohoto karcinomu je tendence k časnému metastazování do regionálních lymfatických uzlin. Histologicky karcinom roste infiltrativně v měkkých tkáních jazyka, má lobulární strukturu, kterou formují jemná vazivová septa (obr. 2a). Vlastní karcinom tvoří solidní, kribriformní a mikrocystické struktury s ložisky tubulární diferenciací. Typickým znakem jsou arteficiální tkáňové štěrbinové kolem solidně uspořádaných ložisek karcinomu (obr. 2b). Cytologicky je karcinom tvořený pravidelnými uniformními buňkami s jádry, která se podobají papilokarcinomu štítné žlázy (obr. 2c). V současné době není jasné, zda jde o samostatnou nádorovou jednotku nebo polymorfni níže maligní adenokarcinom slinných

Tab. 1. WHO histologická klasifikace nádorů slinných žláz

Karcinomy	
Acinický karcinom	8550/3
Mukoepidermoidní karcinom	8430/3
Adenoidně cystický karcinom	8200/3
Polyformní níže maligní adenokarcinom	8525/3
Kribriformní adenokarcinom jazyka	
Epiteliálně-myoepiteliální karcinom	8562/3
Světlobuněčný karcinom (NOS)	8310/3
Bazocelulární adenokarcinom	8147/3
Maligní sebaceózní tumory	8410/3
Sebaceózní karcinom	
Sebaceózní lymfadenokarcinom	
Cystadenokarcinom	8450/3
Níže maligní kribriformní cystadenokarcinom	
Mucinózní adenokarcinom	8480/3
Onkocytární karcinom	8290/3
Salivární duktální karcinom	8500/3
Adenokarcinom (NOS)	8140/3
Myoepiteliální karcinom	8982/3
Karcinom ex pleomorfní adenom	8941/3
Neinvazivní (in situ)	
Minimálně invazivní	
Invazivní	
Metastazující benigní pleomorfní adenom	8941/3
Dlaždicobuněčný karcinom	8070/3
Malobuněčný nediferencovaný karcinom	8041/3
Velkobuněčný nediferencovaný karcinom	8012/3
Lymfoepiteliální karcinom	8082/3
Sialoblastom	8974/3
Adenomy	
Pleomorfní adenom	8940/0
Myoepiteliom	8982/0
Bazocelulární adenom	8147/0
Warthinův tumor	8561/0
Onkocytom	8290/0
Kanalikulární adenom	8149/0
Sebaceózní adenom	8410/0
Lymfadenom	8410/0
Duktální papilomy	
Invertovaný duktální papilom	8503/0
Intraduktální papilom	8503/0
Sialadenoma papilliferum	8260/0
Cystadenomy	8440/0
Papilární cystadenom	8450/0
Mucinózní cystadenom	8470/0
Ne-epitelové nádory	
Hemangiom	9131/0
Hematolymfoidní nádory	
Hodkinův lymfom	
Nehodkinský lymfom	
Extranodální B-lymfom marginální zóny	9699/3
Extramedulární plazmocytom	9734/3
Sekundární nádory metastatické	

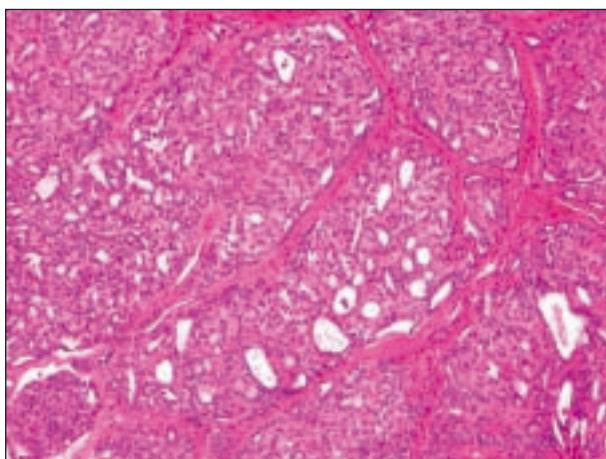


Obr. 1. Účastníci konsenzuální konference v Lyonu 2003: zleva Toshitaka Nagao, John W. Eveson, Doug R. Gnepp (sedí), Adel K. El-Naggar, Rodderick H. W. Simpson, Alena Skálová, Garry L. Ellis a Paul L. Auclair

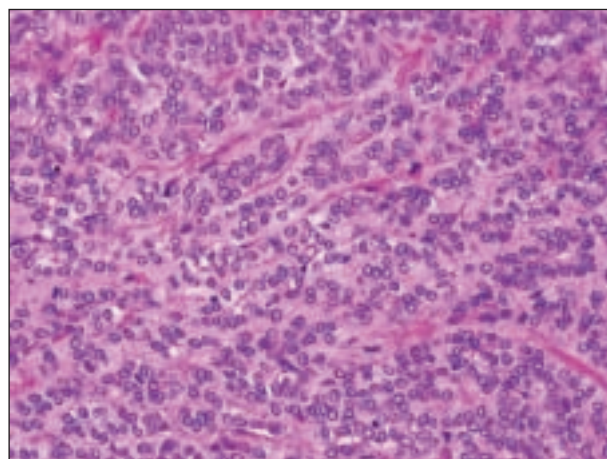
žláz, jehož morfoloii a neobvykle agresivní klinický průběh modifikuje lokalizace v kořeni jazyka. Na rozdíl od konvenčního polymorfního nízce maligního adenokarcinomu, který téměř nikdy nemetastazuje, kribriformní adenokarcinom jazyka má u velké části pacientů metastázu již v době diagnózy primárního tumoru. V nové verzi WHO klasifikace je kribriformní karcinom jazyka zařazen jako agresivní a místně specifická varianta polymorfního, nízce maligního adenokarcinomu, nikoliv jako samostatný nádor

Světlobuněčný karcinom (ICD-0 kód 8310/3)

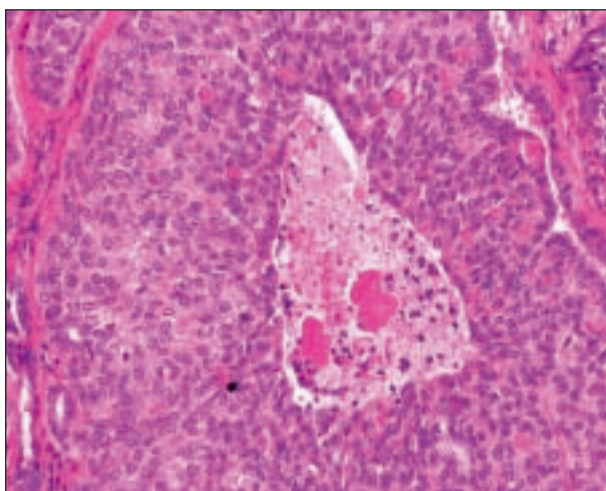
V předchozích klasifikacích nebyla samostatná kategorie pro nádory sestávající výhradně z buněk s vodojasnou plazmou. V nové klasifikaci byla vytvořena kategorie světlobuněčný kar-



Obr. 2a. Kribriformní adenokarcinom má lobulární strukturu, kterou tvoří solidní, kribriformní a mikrocystická ložiska, rozdělená vazivovými septy

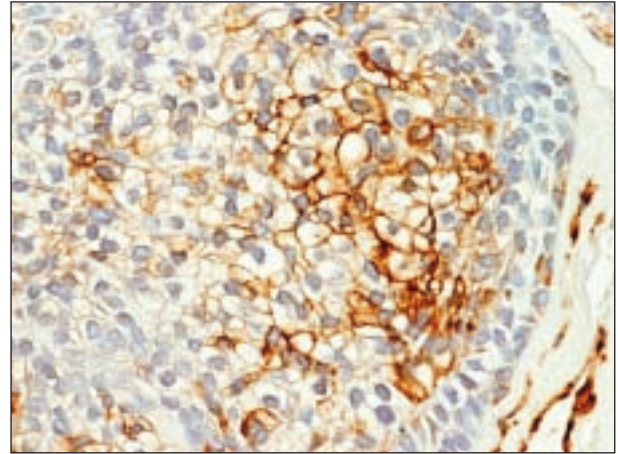
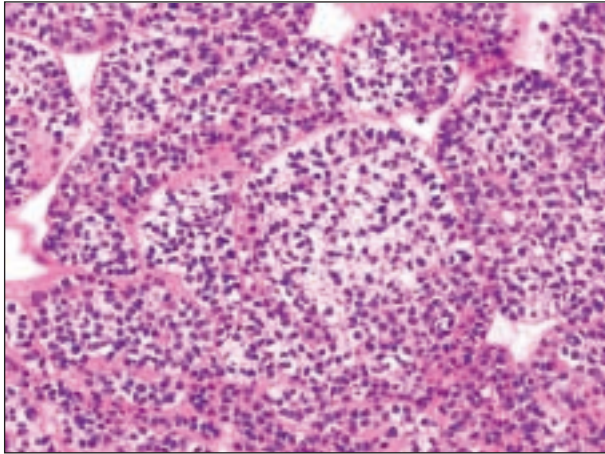


Obr. 2c. Karcinom sestává z pravidelných buněk s měchýřkovitými jádry, která se podobají papilokarcinomu štítné žlázy

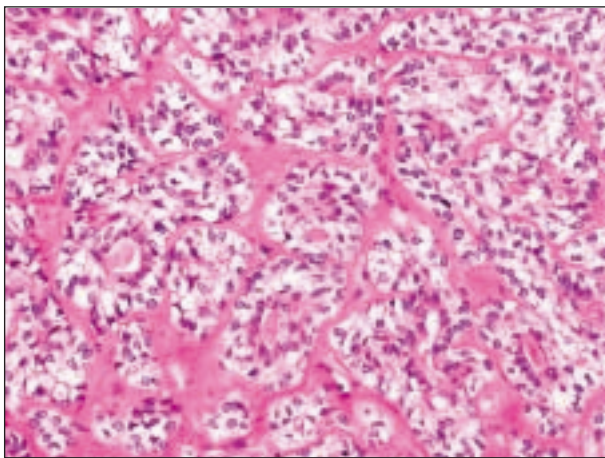


Obr. 2b. Některá solidní ložiska mají v centru nekrózy; typickým znakem je arteficiální odloučení nádorových ložisek od stromatu

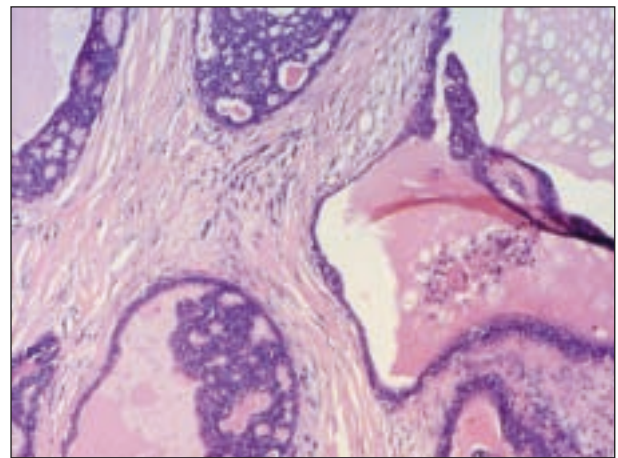
cinom (NOS), který sestává z monomorfní populace buněk se světlou cytoplazmou. Řada dobře definovaných nádorových jednotek může obsahovat světlobuněčnou komponentu, např. acinický karcinom (3) a mukoepidermoidní karcinom (4). Diagnózu světlobuněčného karcinomu NOS vylučuje přítomnost struktur diagnostických pro jakýkoliv jiný typ karcinomu. Převážně světlobuněčný karcinom, pokud má myoepiteliální diferenciaci (obr. 3. a,b) (5) se diagnostikuje jako myoepiteliální karcinom, světlobuněčná varianta. Bifázický světlobuněčný karcinom tvořený tubulárními strukturami ze zevní světlé myoepiteliální a vnitřní duktální vrstvy se nazývá epiteliálně-myoepiteliální karcinom (obr. 4) Naopak hyalinizující světlobuněčný karcinom patří do spektra světlobuněčného karcinomu NOS (obr. 5) (6). Světlobuněčný karcinom slinných žláz NOS má vynikající prognózu (7).



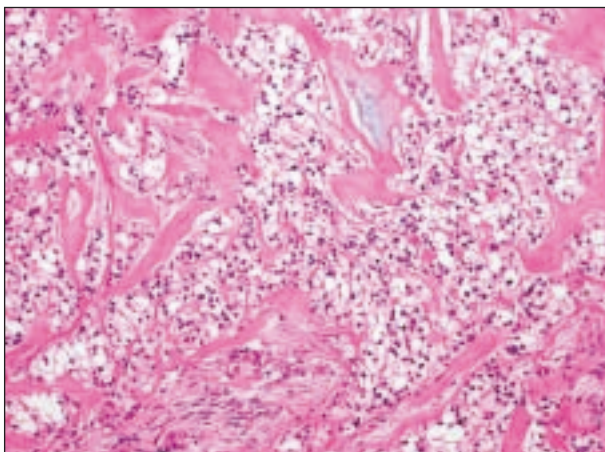
Obr. 3a,b. Světlobuněčná varianta myoepiteliálního karcinomu. Obr. 3b ukazuje pozitivní expresi hladkosvalového aktinu v nádorových buňkách



Obr. 4. Bifázický epiteliálně-myoepiteliální karcinom



Obr. 6. Nízce maligní kribriformní cystadenokarcinom



Obr. 5. Hyalinizující světlobuněčný karcinom

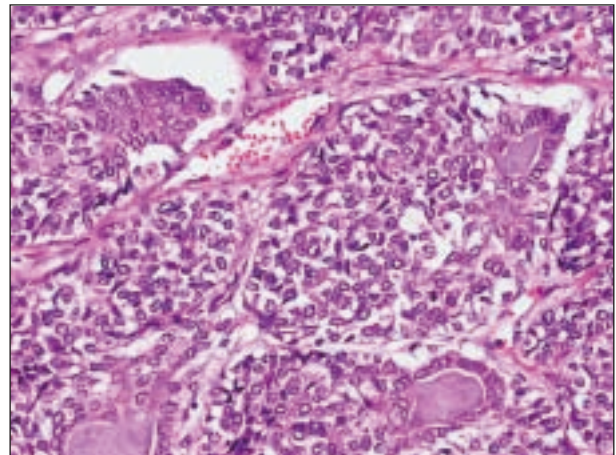
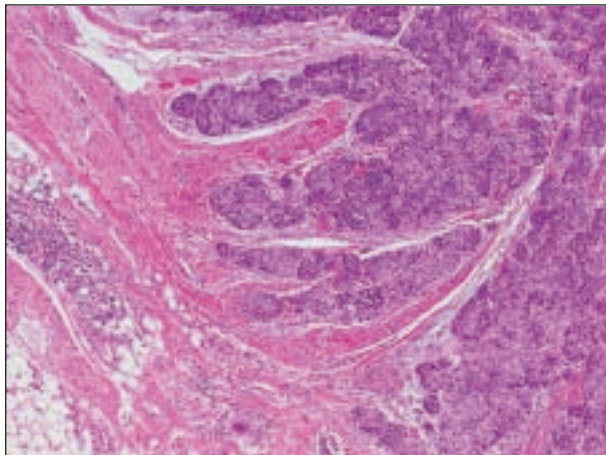
Nízce maligní kribriformní cystadenokarcinom (ICD-0 kód 8450/3)

Salivární duktální karcinom je vysoce maligní, agresivní a rychle rostoucí karcinom velkých slinných žláz, který se morfoloicky podobá duktálnímu karcinomu prsu (8). Podobně jako karcinom

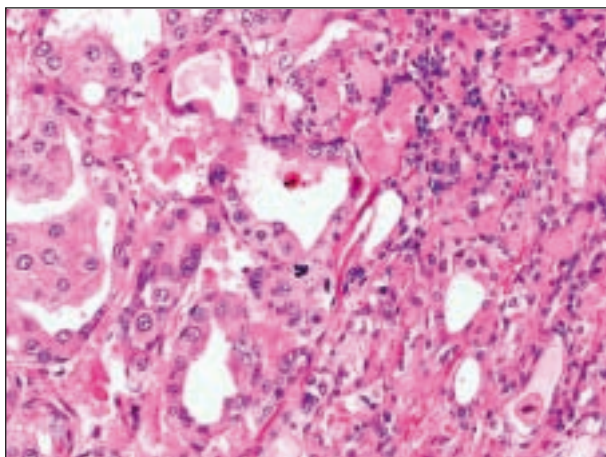
prsu, i salivární duktální karcinom sestává z intraduktální a invazivní komponenty. Nedávno byl charakterizován salivární karcinom, který roste převážně intraduktálně a na rozdíl od salivárního duktálního karcinomu je cytologicky nízce maligní, bez výrazné buněčné polymorfie, s nízkou mitotickou a proliferační aktivitou a většinou bez komedonových nekros (obr.6) (9). Tento nádor byl autory nazván nízce maligní salivární duktální karcinom (9). Přestože byl tento nádor zařazen jako varianta salivárního duktálního karcinomu do prestižní monografie (10) a znovu nedávno dále charakterizován (11), konsenzuální komise WHO neshledala dostatečné důvody pro to, hodnotit jej jako salivární duktální karcinom. Proto byla vytvořena nová samostatná jednotka s deskriptivním názvem „nízce maligní kribriformní cystadenokarcinom“.

Sialoblastom (ICD-0 kód 8974/3)

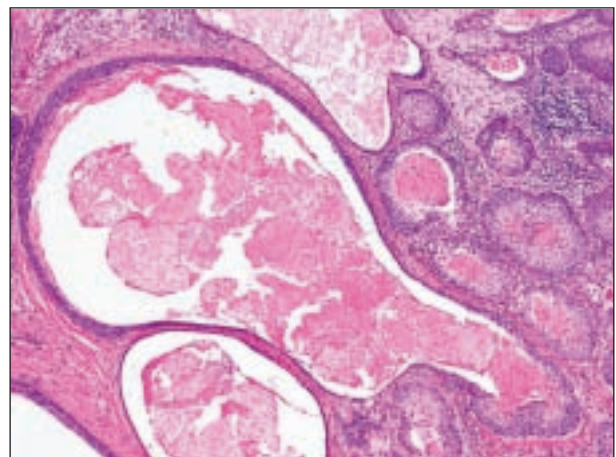
Sialoblastom nebyl v předchozích klasifikacích zahrnut jako samostatná jednotka. Je to vzácný, potenciálně agresivní nádor příušní a submandi-



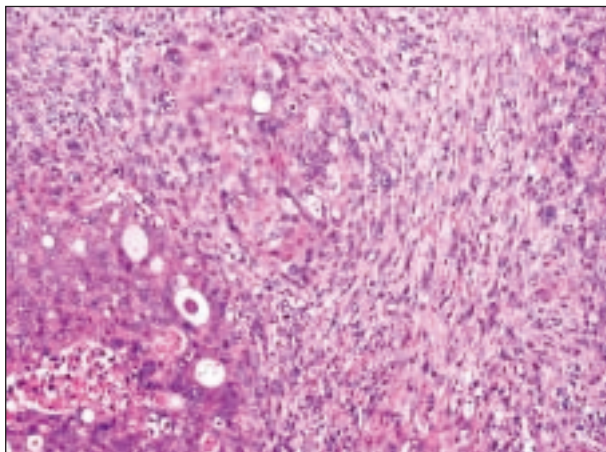
Obr. 7. Sialoblastom. Obr. 7a ukazuje invazivní růst sialoblastomu a obr. 7 b při větším zvětšení nediferencované nezralé buňky sialoblastomu s nečetnými tubulárními formacemi



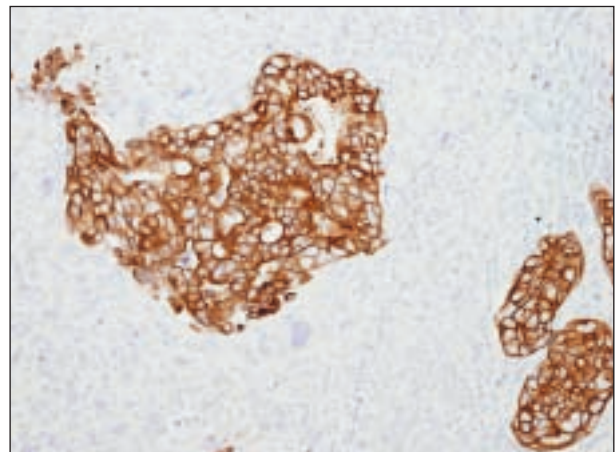
Obr. 8. Výrazná buněčná polymorfie v ložisku in situ karcinomu v pleomorfním adenomu



Obr. 10. Keratocystom sestává z cystických struktur vystlaných vrstevnatým dlaždicovým epitelem bez mitóz a polymorfii



Obr. 9a. Karcinosarkom parotis



Obr. 9b. demonstruje expresi cytokeratinů AE1-3 v karcinomovém ložisku

bulární žlázy, který je kongenitální a histologickou strukturou rekapituluje primitivní anlage slinných žláz (obr. 7a,b). Bylo navrženo, aby sialoblastom byl rozlišen na benigní a maligní variantu

podle cytologické anaplazie, přítomnosti nekróz a neurální a vaskulární invaze (12,13). Vzhledem k prokázané tendenci sialoblastomu k metastazování, byl zavzat do kategorie maligních nádorů.

Karcinom v pleomorfním adenomu (ICD-0 kód 8941/3)

Oproti předchozí klasifikaci se zpřesnila terminologie týkající se malignit vznikajících v pleomorfním adenomu. Dříve používaný název „maligní smíšený nádor“ je považován za nevhodný a upřednostňují se názvy: karcinom v pleomorfním adenomu, karcinosarkom a metastazující pleomorfní adenom. Karcinom v pleomorfním adenomu je dále klasifikován jako neinvazivní karcinom (synonyma: intrakapsulární, karcinom in situ, dysplastický pleomorfní adenom), pokud nádor vykazuje jednoznačné cytologické známky malignity, ale neroste invazivně přes pouzdro žlázy (obr. 8), minimálně invazivní karcinom v pleomorfním adenomu, pokud invaze přes pouzdro nepřesahuje 1,5 mm, a invazivní karcinom v pleomorfním adenomu, při invazi přesahující 1,5 mm. Bylo prokázáno, že karcinomy prvních dvou kategorií mají vynikající prognózu (14), zatímco invazivní karcinom v pleomorfním adenomu patří k nejagresivnějším salivárním karcinomům.

Karcinosarkom (ICD-0 kód 8941/3), metastazující pleomorfní adenom (ICD-0 kód 8941/3)

Karcinosarkom a metastazující pleomorfní adenom jsou klasifikovány jako samostatné jednotky odděleně od karcinomu v pleomorfním adenomu. Karcinosarkom je maligní nádor tvořený směsí struktur karcinomu a sarkomu (obr. 9 a, b) a vzniká buď de novo, nebo maligním zvratem pleomorfního adenomu. Metastazující pleomorfní adenom je nádor histologicky neodlišitelný od konvenčního pleomorfního adenomu, který ale vytváří metastázy buď v regionální lymfatické uzlině, nebo metastázy vzdálené. Karcinosarkom i metastazující pleomorfní adenom jsou extrémně vzácné nádory.

Ve skupině benigních nádorů slinných žláz byly provedeny jen mírné úpravy.

Lymfadenomy se dělí na sebaceózní a nesebaceózní. *Sebaceózní lymfadenom* je vzácný, dobře ohraničený a opouzdřený benigní nádor sestávající ze sebaceózních žlázy a tubulárních struktur v hojném lymfoidním stromatu (15, 16). *Lymfadenom* je obdobný nádor, který nemá sebaceózní diferenciaci (17).

Keratocystom je nedávno nově popsán vzácný benigní nádor velkých slinných žláz, který sestává z mnohotných cystických struktur až několik milimetrů v průměru, vystlaných stratifikovaným dlaždicovým rohovějícím epitelem a ze solidních epiteliálních ložisek (obr. 10) (18). Od dlaždicobuněčného karcinomu jej odlišuje úplně vyzrálý dobře diferencovaný epitel bez mitóz a polymorfii. Nádor je dobře ohraničený a obklopený úplným vazivovým pouzdrém. Žádný z dosud popsaných případů nerecidivoval ani ne-

metastazoval. Tato neobvyklá varianta benigního salivárního nádoru byla dosud publikována pouze v jediné práci (18), a proto bylo rozhodnuto, že zatím nebude keratocystom uveden jako samostatná jednotka.

Sialolipom a lipoadenom jsou benigní nádory slinných žláz, které byly popsány jako samostatné jednotky v nedávné literatuře (19,20), ale konsenzuální konference zatím neshledala dostatečné argumenty pro jejich zařazení do nové WHO klasifikace.

Nádory měkkých tkání

Nádory vycházející z mezenchymálních struktur slinných žláz, které byly v předchozích klasifikacích detailně probírány, v této nové verzi chybí, respektive nacházíme odkaz na příslušné kapitoly a svazky WHO měkkých tkání (21).

Hematolymfoidní nádory

V klasifikaci jsou zahrnuty pouze Hodgkinův lymfom a z nehodgkinských lymfomů pouze extranodální B lymfom marginální zóny a extramedulární plazmocytom. Pro podrobnější výklad a popis dalších jednotek je čtenář odkazován do příslušného speciálního svazku WHO klasifikace (22).

Nenádorové léze a cysty

Na rozdíl od předchozí verze WHO klasifikace (1) nejsou v nové knize nenádorové, pseudotumorozní afekce a salivární cysty uvedeny.

Poděkování: Autoři vyjadřují své poděkování prim. MUDr. Petrovi Mukenšnabovi za expertní pomoc při mikrofotografii. Za laskavé zapůjčení mikrofotografie č. 6 děkujeme RHW Simpsonovi, MD, z Exeteru v Anglii.

Literatura

1. Seifert, G., Sobin, L. H. (Eds.): *Histological Typing of Salivary Gland Tumours*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1991. – 2. Michal, M., Skálová, A., Simpson, R. H. W. et al.: Cribriform adenocarcinoma of the tongue: a hitherto unrecognized type of adenocarcinoma characteristically occurring in the tongue. *Histopathology*, 35, 1999, s. 495–501. – 3. Echevarria, R. A.: Ultrastructure of the acinic cell carcinoma and clear cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer*, 20, 1967, s. 563–571. – 4. Terada, T., Ikeuchi, S., Inomoto, Ch., Shimumara, K.: Mucoepidermoid carcinoma of the palate composed exclusively of clear cells (clear cell variant). *Virchows Arch.*, 404, 2004, s. 541–543. – 5. Michal, M., Skálová, A., Simpson, R. H. W., Rychterová V, Leivo I.: Clear cell malignant myoepithelioma of the salivary glands. *Histopathology*, 28, 1996, s. 309–315. – 6. Milchgrub, S., Gnepp, D. R., Vuitch, F., Delgado, R., Albores-Saavedra, J.: Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland. *Am. J. Surg. Pathol.*, 18, 1994, s. 74–82. – 7. Wang, B., Brandwein, M., Gordon, R., Robinson, R., Urken, M., Zarbo, R. J.: Primary salivary clear cell tumors – a diagnostic approach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 patients with clear cell carcinoma, clear cell myoepithelial car-

cinoma, and epithelial-myoepithelial carcinoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 126, 2002, s. 676–685. – 8. **Delgado, R., Vuitch, F., Albores-Saavedra, J.:** Salivary duct carcinoma. Cancer, 72, 1993, s. 1503–1512. – 9. **Delgado, R., Klimstra, D., Albores-Saavedra, J.:** Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with a low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. Cancer, 78, 1996, s. 958–967. – 10. **Gnepp, D. R., Brandwein, M. S., Henley, J. D.:** Salivary and lacrimal glands. In: Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Gnepp DR, and Saunders, WB, eds. New York, 2001, s. 325–430. – 11. **Brandwein-Gensler, M., Hille, J., Wang, B. Y. et al.:** Low-grade salivary duct carcinoma: description of 16 cases. Am. J. Surg. Pathol., 28, 2004, s. 1040–1044. – 12. **Brandwein, M., Al Naeif, N. S., Manwani, D. et al.:** Sialoblastoma: clinicopathological/immunohistochemical study. Am. J. Surg. Pathol., 23, 1999, s. 342–348. – 13. **Luna, M. A.:** Sialoblastoma and epithelial tumors in children: their morphologic spectrum and distribution by age. Adv. Anat. Pathol., 6, 1999, s. 287–292. – 14. **Brandwein, M., Huvos, A. G., Dardick, I., Thomas, M. J., Theise, N. D.:** Noninvasive and minimally invasive carcinoma ex mixed tumor: a clinicopathologic and ploidy study of 12 patients with major salivary gland tumors of low (or no?) malignant potential. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 81, 1996, s. 655–664. – 15. **Gnepp, D. R.:** Sebaceous neoplasms of salivary gland origin: a review. Pathol. Annu., 18, pt.1, 1983, s. 71–102. – 16. **Gnepp, D. R.**

Brannon, R.: Sebaceous neoplasms of salivary gland origin. Report of 21 cases. Cancer, 53, 1984, s. 2155–2170. – 17. **Ma, J., Chan, J. K., Chow, C. W., Orell, S. R.:** Lymphadenoma: a report of three cases of an uncommon salivary gland neoplasm. Histopathology, 41, 2002, s. 342–350. – 18. **Nagao, T., Serizawa, H., Iwaya, K., et al.:** Keratocystoma of the parotid gland: a report of two cases of an unusual pathologic entity. Mod. Pathol., 15, 2002, s. 1005–1010. – 19. **Nagao, T., Sugano I, Ishida Y, et al.:** Sialolipoma: a report of seven cases of a new variant of salivary gland lipoma. Histopathology, 38, 2001, s. 30–36. – 20. **Yau, K. C., Tsang, W. Y., Chan, J. K.:** Lipoadenoma of the parotid gland with probable striated duct differentiation. Mod Pathol, 10, 1997, s. 242–246. – 21. **Fletcher, C. D. M., Unni, K. K., Mertens, F. (Eds.):** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, IARC Press: Lyon 2001. – 22. **Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J. W. (Eds.):** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press: Lyon 2001.

Prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.
Patologicko-anatomický ústav LF UK
Dr. Ed. Beneše 13
305 99 Plzeň
e-mail: skalova@fnplzen.cz



100 LET VYDÁVÁNÍ ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ PSYCHIATRIE

Supplementum časopisu Česká a slovenská psychiatrie – 2/2004

V roce 1904 založil přední neurolog prof. Ladislav Haškovec první odborný časopis s neurologickou a psychiatrickou tematikou s titulem „Revue v neurologii, psychiatrii a diaetické terapii“ a stal se zároveň jeho prvním šéfredaktorem. Jak předznamenal prof. Haškovec ve svém úvodním článku prvního čísla časopisu 15. února 1904, cílem tohoto počínu byla snaha přinášet odborné veřejnosti aktuální informace, obsáhlé referáty i překlady cizích prací týkající se všeho, co souvisí s anatomii, fyziologií, patologií a terapií nervového ústrojí. Přestože v průběhu desetiletí měnil časopis šéfredaktory i svůj název, odkazu svého zakladatele zůstal věrný až do dnešní doby.

Autoři publikace doc. MUDr. Petr Smolík, CSc., prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc., a za slovenskou psychiatrickou obec prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc., doplnili své referáty autentickými odbornými dobovými články, a to v přepisu i v kopiích. Nechybí ani přetisky důležitých dokumentů, fotografie významných osobností a ukázky publikovaných reklam. Čtenáři si připomenou jaké úspěchy sdíleli a jakými úskalími procházeli předchůdci dnešních lékařů a jak postupně formovali své názory na léčbu chorob mozku. Společný časopis měly oba obory až do roku 1956, kdy vznikly dva samostatné časopisy – Československá neurologie a Československá psychiatrie. V roce 1993 byl časopis přejmenován na Česko-slovenská psychiatrie a v roce 1995 pod vlivem politických událostí byl název opět pozměněn a ten již trvá do současné doby. Zájemcům o historii psychiatrie ve světle publikovaných článků připomínáme, že již po celý minulý ročník byly v každém čísle časopisu Česká a slovenská psychiatrie uveřejňovány články z pera předních lékařů své doby a pro ilustraci tehdejšího grafického ztvárnění i kopie příslušných obálek.

Rok vydání 2004. Pro předplatitele České a slovenské psychiatrie je supplementum zdarma. Ostatní zájemci si jej mohou objednat za cenu běžného čísla, tj. 50 Kč (68 Sk) na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz