

Nový systém pro sjednocené hodnocení tenkojehlových aspiračních cytologií slinných žláz: Co nového přinesl „tzv. Milánský systém reportování“ do cytodiagnostiky lézí slinných žláz?

Markéta Miesbauerová^{1,2}, Ivana Kholová³, Alena Skálová^{1,2}

¹Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň, Česká republika

²Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň, Česká republika

³Department of Pathology, Fimlab Laboratories, Tampere University Hospital and Faculty of Medicine and Life Sciences, Tampere University, Tampere, Finland

SOUHRN

Nově publikovaná klasifikace tenkojehlových aspiračních cytologií slinných žláz, tzv. Milánský systém reportování, je příspěvkem k mezinárodní standardizaci cytodiagnostických postupů. Minireview podává překlad základních cytodiagnostických kategorií do české terminologie, přináší stručnou definici a přehled obsahu diagnostických kategorií navržených Milánským systémem reportování salivárních cytologických nálezů s rizikem malignity v jednotlivých kategoriích, a doporučuje přijetí Milánské klasifikace jako národního standardu.

Klíčová slova: tenkojehlová aspirační cytologie – FNA – nádory slinných žláz – cytoblok – Milánský systém reportování cytologie

Minireview: The new system of unified evaluation of fine needle aspiration cytology of salivary glands: What is new in the Milan system for reporting of salivary glands lesions?

SUMMARY

The recently published Milan system for reporting salivary gland cytopathology represents an important contribution to the international standardisation of cytodiagnostic reports. The minireview provides translation of the diagnostic categories into Czech terminology and it discusses briefly the definition and explanatory notes of given diagnostic categories in correlation with risk of malignancy. The adopting of the Milan system as a national standard is recommended.

Keywords: fine-needle aspiration cytology – FNA – salivary gland tumors – cell block – Milan System for reporting salivary cytopathology

Cesk Patol 2019; 55(1): 61–65

Nádory slinných žláz patří mezi nejvíce heterogenní a variabilní nádorovou skupinu a zvláště cytologická diagnostika lézí slinných žláz je pro patologu velkou výzvou. Zatímco většinu salivárních nádorů lze v excizi a resekátu dobře určit, interpretace jehlové biopsie (core cut biopsy) a tenkojehlové aspirační cytologie (FNA) vyžaduje velkou opatrnost, erudici a uvědomění si limitů diagnostické metody. Nádory slinných žláz se vyskytují velmi vzácně s incidencí 5-10 nových případů/100 tis. obyvatel, představují asi 6 % nádorů z oblasti hlavy a krku a kolem 0,3 % všech malignit. Jsou častější u starších lidí a nejvíce je postižená příušní žláza. Přibližně 75 % nádorů slinných žláz je benigních; riziko malignity koreluje obráceně s velikostí žlázy. Zatímco až 80 % nádorů malých slinných žláz dutiny ústní je maligních, v submandibulární žláze jde o polovinu případů a v příušní žláze jen asi kolem 20 % nádorů odpovídá malignitě.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Markéta Miesbauerová

Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Fakultní nemocnice Bory

Ed. Beneše 13, 305 99 Plzeň, Česká republika

tel.: +420 723 102 662

fax: +420 377 402 634

e-mail: Marketa.Miesbauerova@outlook.com

Obecně se postižení slinných žláz nejčastěji projevuje jejich zduřením, které je buď lokalizované nebo difúzně zaujímá celou žlázu. Ve většině případů tumorů slinných žláz je léze dobře přístupná nejen palpačnímu a sonografickému vyšetření, ale i vyšetření cytologickému.

Jaká je role cytologie v diagnostickém algoritmu pacientů s lézemi slinných žláz? FNA je všeobecně vnímána jako efektivní primárně diagnostický test vhodný pro předběžné určení terapie lézí slinných žláz. Nejrozšířenější diagnostickou metodou vyšetření lézí slinných žláz je tenkojehlová aspirační biopsie (FNA – fine needle aspiration). Při správně provedeném odběru materiálu, buď za sonografické nebo palpační kontroly, je FNA zdrojem určujícím nejenom předběžnou diagnózu, ale i další terapeutický postup společně s určením míry radikality zákroku, pokud je indikován. V tomto ohledu je při evaluaci cytologického nátěru velice důležitá i mezioborová spolupráce s radiologem, jehož popis může být též vodítkem při vyhodnocování vyšetření. Zkušený cytodiagnostik dokáže ve většině případů určit diagnózu běžných benigních nádorů, jako je Warthinův tumor nebo pleomorfní adenom a odlišit nenádorové léze, které nevyžadují chirurgickou léčbu (1). V mnoha případech lze s přijatelnou mírou specificity odlišit low-grade a high-grade karcinomy. Zatímco nádory slinných žláz je většinou potřeba chirurgicky odstranit, většinu nenádorových lézí bude klinik pravděpodobně řešit konzervativně. FNA také může efektivně

příspěvek k volbě vhodné operační techniky, včetně rozhodnutí o míře radikality.

Celkové hodnoty senzitivity a specifity FNA cytologie jsou podle údajů v literatuře vysoké a pohybují se v rozmezí 86-100 %, ale míra přesnosti diferenciací mezi jednotlivými nádorovými jednotkami je velmi rozdílná a kolísá v rozmezí 48-94 % v závislosti na typu nádoru, kvalitě cytologického odběru, zkušenosti cytopatologa a mnoha dalších okolnostech (2). Takový rozptyl je dán především tím, že patolog sice nemá větších problémů při určování benigní/nízce maligní tumor versus vysoce maligní nádor, ale komplikace nastávají při určování konkrétního typu nádoru. Nejčastější diagnózou, kterou cytopatolog provádí je pleomorfní adenom a Warthinův tumor, s jejichž diagnostikou není většinou problém, tudíž specifita je v těchto případech vysoká. Na druhou stranu však specifita výrazně klesá při určování konkrétního typu nádoru mimo Warthinův tumor a pleomorfní adenom. To je dáno právě morfologickým přesahem a diverzitou mezi jednotlivými typy salivárních nádorů.

Milánský systém reportování cytologií slinných žláz byl vytvořen za účelem sjednocení terminologie a zlepšení stratifikace rizika malignity v jednotlivých diagnostických kategoriích (tab. 1) (3). Jde o praktický a diagnosticky zaměřený atlas, který nemění dosavadní diagnostická kritéria, ale navrhuje standardizovaný postup reportování nálezů takovým způsobem, aby byly srozumitelné v klinické praxi a využitelné pro plánování léčby pacientů. Systém zlepšuje komunikaci mezi patologií a klinikou a umožní srovnání diagnostiky mezi různými pracovišti (4).

Diagnostické kategorie navržené Milánským systémem reportování cytologických nálezů

I. Kategorie nediagnostická

Tato kategorie by neměla být použita ve více než 10 % vyšetřovaných vzorků. Hlavním, ale ne jediným kritériem adekvátnosti vzorku, je jeho buněčnost. Milánský systém doporučuje použít jako minimum celkem 6 skupin buněk sestávajících minimálně z 10 buněk v každé skupině. Nález izolovaných atypických nebo jasně maligních buněk cytologii posouvá z kategorie „nediagnostická“ do kategorie „suspektní z malignity“ nebo „maligní“.

II. Kategorie nenádorová

Kategorie „nenádorová“ se používá pro vzorky, které vykazují změny asociované s akutním nebo chronickým zánětem slinné žlázy, regresivními změnami nebo sialolithiázou. Cytologické vzorky jsou dostatečně buněčné, ale neobsahují žádné nádorové buňky. Buňky nevykazují atypickou morfologii a terapeutický postup se odvíjí od klinických symptomů pacienta. Doporučuje se používat tuto kategorii v korelaci s klinickým a radiologickým nálezem.

III. Atypie nejistého významu (AUS)

Cílem salivární FNA cytopatologie je odlišit nádorové a nenádorové aspiráty, protože to má bezprostřední dopad na klinické rozhodování. Pokud cytologický vzorek neumožňuje toto rozlišení, je kategorizován jako „atypie nejistého významu (AUS)“. Tato kategorie redukuje počet falešně negativních diagnóz v kategorii „nenádorová“ a počet falešně pozitivních v kategorii „nádorová“. Většinou tato kategorie obsahuje léze s reaktivními atypii nebo suboptimálně odebrané vzorky z nádorů.

IV A. Nádory: Benigni

Kategorie „nádory benigní“ se používá jen, pokud cytologický vzorek vykazuje cytomorfológické znaky specifické pro některý benigní nádor slinných žláz, zpravidla obsahuje diagnostické

znaky pleomorfního adenomu nebo Warthinova tumoru. Méně často je na základě FNA diagnostikován jiný benigní nádor.

IV B. Nádory: Salivární nádory s nejistým maligním potenciálem (Salivary gland neoplasm of Uncertain Malignant Potential - SUMP)

Diagnóza SUMP je rezervována pro FNA vzorky, které obsahují cytomorfológické jednoznačné známky nádoru, ale neumožňují s jistotou stanovit diagnózu nebo s určitostí rozlišit mezi benigním a maligním nádorem. Většina případů je následně v histologickém vyšetření klasifikována jako low-grade malignita.

V. Podezření z malignity (suspicious for malignancy - SM)

Kategorie SM umožňuje stratifikovat riziko malignity a informovat klinika, že příslušný FNA vzorek splňuje některá, ale ne všechna kritéria malignity. Velké procento případů s diagnózou SM představují suboptimální a málo buněčné vzorky, které obsahují atypické buňky, ale také artefakty nebo zánětlivou či krevní příměs znemožňující jasnou diagnózu.

VI. Maligní

Salivární aspiráty kategorizované jako „maligní“ obsahují cytomorfológické znaky diagnostické pro maligní nádor, buď samostatně nebo v kombinaci s molekulárními nebo imunohistochemickými testy. Pokud je to možné, v těchto vzorcích Milánský systém doporučuje určit grade a specifickou diagnózu karcinomu (např. „low-grade mukoepidermoidní karcinom“).

Speciální metody v cytopatologii slinných žláz: imunohistochemické a molekulární testy.

Dostupnost imunohistochemických a molekulárních metod v diferenciální diagnostice salivárních nádorů výrazně zefektivňuje Milánský systém, ale musí být k dispozici adekvátní materiál, zpracovatelný v cytobloku. Metody molekulární diagnostiky mají v patologii slinných žláz jak diferenciálně diagnostický význam, tak slouží ke klasifikaci některých karcinomů, protože mnohé translokace jsou specifické pro určitou nádorovou jednotku a příslušné zlomy genů lze detekovat metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH) (tab. 2) (5). Nejčastěji používané imunohistochemické markery, které lze s výhodou využít v cytologické diagnostice jsou uvedeny v tab. 3 (6).

Doporučený formát zprávy o cytopatologickém vyšetření slinné žlázy.

Doporučuje se, aby zpráva začínala obecnou diagnostickou kategorií (I.-VI.) - viz tabulka č. 1, vždy včetně slovního vyjádření a posouzení adekvátnosti odběru. Např. cytologie diagnostická pro pleomorfní adenom by měla mít následující formát:

Dostatečný vzorek pro hodnocení

Interpretace: diagnostická kategorie IV. A - benigní nádor

Diagnóza: pleomorfní adenom

U některých kategorií může být uvedena další specifikace, ale není to údaj povinný a často není ani možný. Míra přesnosti cytologické diagnózy závisí na více okolnostech, především na povaze odebraného vzorku, diagnostických kritériích, která nejsou patrná v cytologii, ale také na zkušenosti hodnotícího cytopatologa. Přiřazením cytologického vzorku do diagnostické kategorie současně klinikovi sdělujeme předpokládané riziko malignity (tab. 1).

ZÁVĚRY

Rozmanitost struktury a cytomorfológie nádorů slinných žláz, překrývání a sdílení struktur mezi jednotlivými nádorovými jednotkami, společně s nízkou incidencí, představují hlavní

Tabulka 1. Doporučené diagnostické kategorie Milánského systému reportování cytopatologických nálezů u lézí a nádorů slinných žláz.

Diagnostická kategorie	Definice a příklady	Riziko malignity (%)	Klinický význam
I. Nediagnostický nebo nedostatečný vzorek	Nedostatečná buněčnost odběru	25	Nutná klinicko-patologická a radiologická korelace nebo opakovat FNA
II. Nenádorová	Benigní léze bez nálezu jasných nádorových buněk, zahrnuje zánětlivé, metaplastické nebo reaktivní změny a nenádorové lymfoidní infiltráty*	10	Sledování a radiologická korelace
III. Atypie nejistého významu (AUS)	≤10% všech FNA vzorků, přítomny izolované atypické buňky, ale nález nesvědčí pro nádor	20	opakovat FNA nebo operovat
IV. Nádory			
A. Nádory: Benigní	Zahrnuje benigní nádory podle jasných cytologických kritérií, nejčastěji Warthinův tumor a pleomorfní adenom	≤5	Sledovat nebo operovat
B. Nádory: Salivární nádory s nejistým maligním potenciálem (SUMP)	Vzorky, které jsou diagnostické pro nádorovou lézi, ale diagnóza přesné nádorové jednotky je nemožná. Zpravidla zahrnuje celulární benigní nádory, nádory s atypickými rysy a low-grade karcinomy	35	Vždy operovat
V. Podezření z malignity (SM)	Tato kategorie vykazuje cytologické znaky velmi suspektní z malignity, ale přesné určení nádorové jednotky je nemožné	60	Vždy operovat
VI. Maligní	Jde o vzorky jednoznačně obsahující maligní buňky. Měl by být učiněn pokus subklasifikovat a určit specifickou diagnózu, případně odlišit metastázu. Kategorie zahrnuje také lymfomy a sarkomy.	90	Vždy operovat

*Doporučena průtoková cytometrie k vyloučení nebo potvrzení klonality

Tabulka 2. Molekulární markery v cytopatologické diferenciální diagnostice.

Nádorová jednotka	Translokace	Fúzní gen
Sekreční karcinom (mamárního typu) MASC	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3 ETV6-RET
Mukoepidermoidní karcinom	t(11;19)(q21;p13) t(11;15)(q21;q26)	CRTC1-MAML2 CRTC3-MAML2
Světlobuněčný karcinom	t(12;22)(q21;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREM
Adenoidně cystický karcinom	t(6;9)(q22-23;p23-24) t(8;9)	MYB-NFIB MYBL1-NFIB
Polymorfní adenokarcinom (dříve PLGA)	14q12	Hotspot activating PRKD1 somatická bodová mutace (E710D)
Kribriformní adenokarcinom malých slinných žláz	t(1;14)(p36.11;q12) t(X;14)(p11.4;q12)	ARID1A-PRKD1 DDX3X-PRKD1 PRKD2 and PRKD3 zlomy
Salivární duktální karcinom	17q21.1 3q26.32 inv(10)(q11.21q11.22)	HER2 amplifikace PIK3CA mutace NCOA4-RET
Pleomorfní adenom (PA) a karcinom ex PA	t(3;8)	PLAG1 HMGA2
Basocelulární adenom		CTNNB1

Tabulka 3. Vybrané imunohistochemické markery v cytopatologické diferenciální diagnostice.

Nádorová jednotka	pozitivní	negativní
Sekreční karcinom (mamárního typu) MASC	S100, CK7, MGA, SOX10	DOG1, p63
Mukoepidermoidní karcinom	P63, p40	S100, SOX10, DOG1
Acinický karcinom	DOG1, SOX10	S100, p63
Adenoidně cystický karcinom	MYB, S100, SOX10	MGA, AR, GATA3
Salivární duktální karcinom	GATA3, CK7, AR	S100, SOX10
Pleomorfní adenom (PA) a karcinom ex PA	PLAG1	
Myoepiteliální karcinom	S100, p63, CK14, SOX10	MGA, DOG1

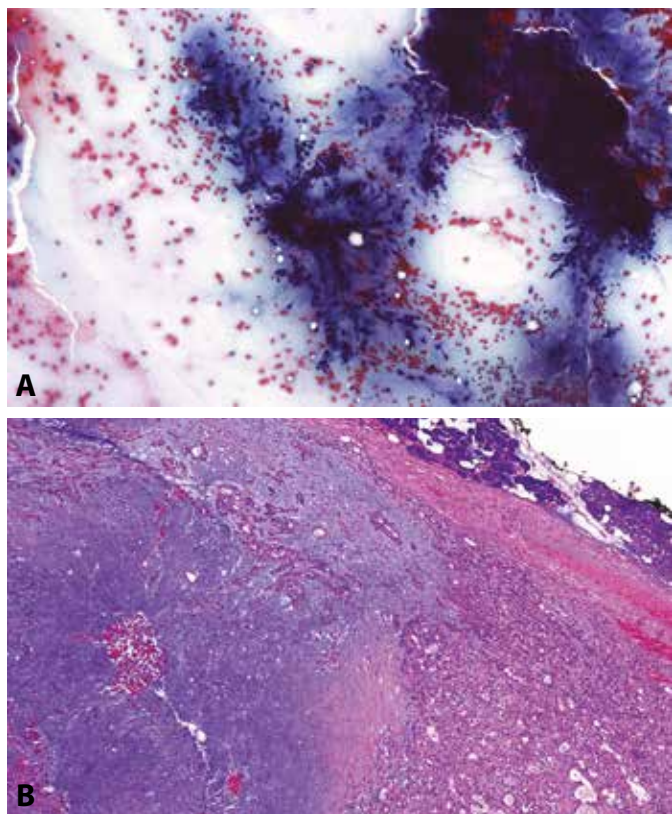
MGA- mamaglobin; AR- androgenní receptor

důvody diagnostických rozpaků při hodnocení FNA salivárních cytologií. Milánský systém doporučuje efektivní kategorizaci nálezů pro klinické použití. Vždy společně s klinickým vyšetřením a radiologickými nálezy má FNA cytologie nezastupitelnou roli v předoperační diagnostice lézí slinných žláz. Po Bethesda systémech pro cytologii děložního čípku a štítné žlázy (7), Papanicolaou Society systému pro cytologie slinivky a žlučových cest, Pařížském systému reportování močové cytologie je zda tak další (a ne poslední) systém, který přináší orgánově/systé-

mově specifickou terminologií pro cytologickou diagnostiku. Na internetové stránce <https://milansystem.org/> bude k dispozici přednáška o systému rovněž v českém jazyce.

PROHLÁŠENÍ

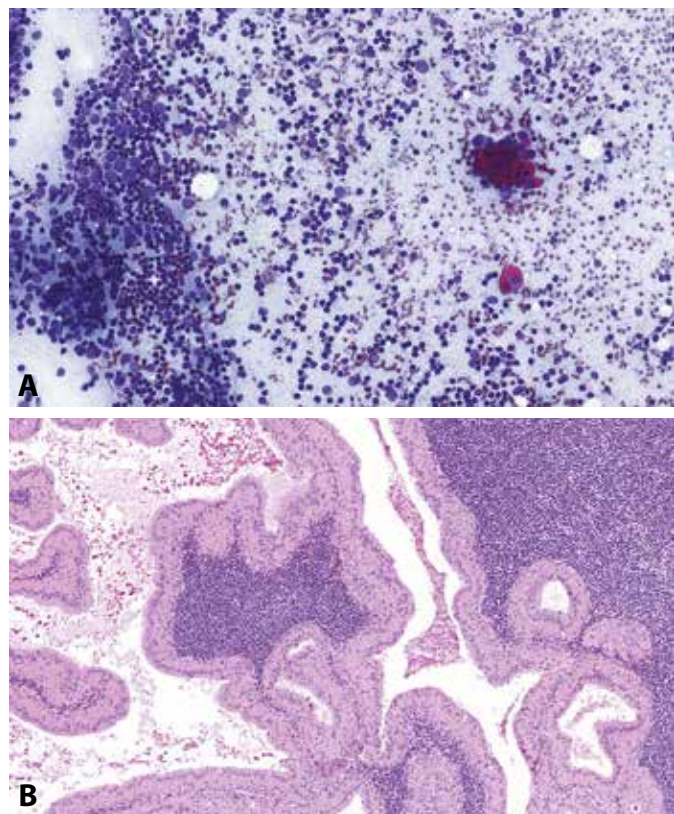
Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.



Obr. 1. Pleomorfni adenom príušní žlázy (PA).

A) Vřetenité až plazmocytoïdní myoepiteliální buňky „vystřelující“ z centra do periferie. Shluky buněk jsou obklopeny hojnou vláknitou chondromyxoidní matrix. Hodnocení dle Milánského systému: kategorie IVA, benigní nádor, pravděpodobně pleomorfni adenom. Cytologický nátěr, barveno dle Papanicolaoua (zvětšení 300x).

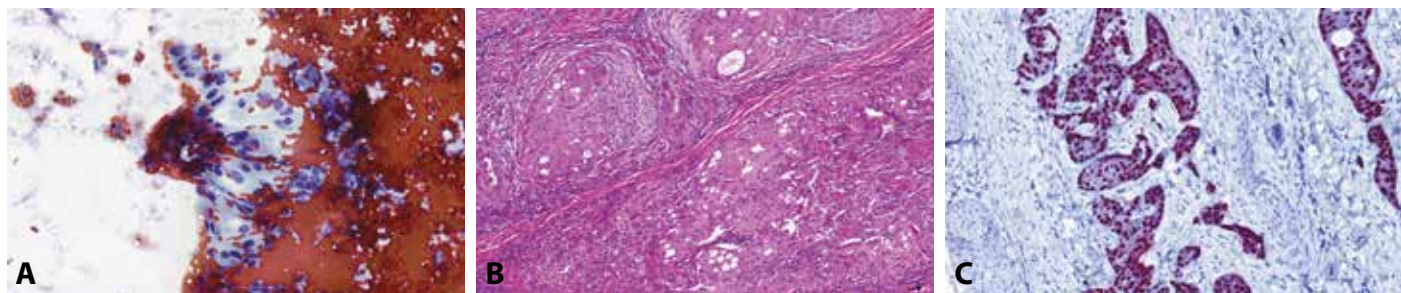
B) V levé části obrázku je predominantní chondromyxoidní matrix, zatímco v pravé části převládá epiteliální epiteliomyoepiteliální komponenta utvářející tubulární struktury. V pravém horním rohu je pak patrné dobře utvářené vazivové pouzdro s naléhajícími lalůčkami príušní žlázy. Barveno hematoxylinem eosinem (zvětšení 140x).



Obr. 2. Warthinův tumor príušní žlázy (WT).

A) Na lymfocyty hojně infiltrovaném pozadí se nacházejí buňky s výraznými onkocytárními rysy, které se nacházejí samostatně i ve shlucích. Hodnocení dle Milánského systému: kategorie IVA, benigní nádor, pravděpodobně Warthinův tumor. Cytologický nátěr, barveno dle Papanicolaoua (zvětšení 300x).

B) Konvenční WT s denzním lymfocytárním stromatem lemovaným dvouřadým epitelem s onkocytární diferenciací luminální vrstvy buněk. V cystických prostorách je přítomen buněčný detritus. Barveno hematoxylinem eosinem (zvětšení 160x).



Obr. 3. Salivární duktální karcinom príušní žlázy (SDC).

A) Málobuněčný materiál s nečetnými shluky buněk s výraznou pleomorfií jader a zvýšeným nukleocytoplasmatickým poměrem. Hodnocení dle Milánského systému: kategorie V, podezření z malignity. Cytospin, barveno dle Papanicolaoua (zvětšení 300x).

B) V hyalinizovaném stromatu jsou přítomny solidní okrsky buněk s hojnou eosinofilní cytoplasmou, pleomorfními jádry s prominujícím jádrem a nečetnými mitózami. Perineurální invaze je pro salivární duktální karcinom charakteristická. Barveno hematoxylinem eosinem (zvětšení 200x).

C) Imunohistochemický průkaz jaderné positivity androgenních receptorů (zvětšení 300x).

LITERATURA

1. **Rossi ED, Wong LQ, Bizzarro T, Petrone G, Mule A, Fadda G, Baloch ZW.** The impact of the FNAC in the management of salivary gland lesions: institutional experiences leading to a risk-based classification scheme. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 388-396.
2. **Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, Johnson J, Shin JJ.** Sensitivity, specificity, and post-test probability of parotid fine needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154(1): 9-23.
3. **Rossi ED, Faquin WC, Baloch ZW, Barkan GA, Foschini MP, Puztaszeri M, et al.** The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017; 125(10): 757-766.
4. **Faquin WC, Rossi ED, editors.** The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cham: Springer; 2018.
5. **Skálova A, Šteiner P, Vaněček T.** Novinky v molekulární diagnostice karcinomů slinných žláz: „translokační karcinomy“. *Cesk Patol* 2016; 52(3): 139-145.
6. **Puztaszeri MP, García JJ, Faquin WC.** Salivary gland FNA: new markers and new opportunities for improved diagnosis. *Cancer Cytopathol* 2016; 124(5): 307-316.
7. **Dušková J.** Nový systém pro sjednocené hodnocení tenkojehlových aspiračních biopsií štítné žlázy – Bethesda 2010. *Cesk Patol* 2011; 47: 8-14.