

IVANA KHOLOVÁ

dosentti, patologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri ja kliininen opettaja
Fimlab Laboratoriot Oy ja Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

HEIKKI AHO

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
TYKS Laboratoriotuotimialue, patologian vastuualue

PIA BOSTRÖM

LT, patologian erikoislääkäri
TYKS Laboratoriotuotimialue, patologian vastuualue

JAANA HAGSTRÖM

dosentti, suupatologian erikoishammaslääkäri
HUSLAB, Patologia, HYKS

ESSI IKONEN

LL, patologian erikoislääkäri
KYS, patologia

LEENA KROGERUS

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUSLAB, Patologia, Jorvin sairaala

SINIKKA PORRE

LL, patologian erikoislääkäri, neuropatologi
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

TUOMAS RAURAMAA

LT, patologian erikoislääkäri, yliopistonlehtori
KYS kuvantamiskeskus, kliinisen patologian osasto
Itä-Suomen yliopisto, kliininen lääketiede, patologia

ALEKSI RYTKÖNEN

HLL, suupatologian erikoishammaslääkäri
OYS, patologian osasto

JUSSI TARKKANEN

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUSLAB, Patologia, Meilahden laboratorio

SATU TOMMOLA

LL, patologian erikoislääkäri
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

Sylkirauhasten ohutneulanäytteille Milanon luokitus

Sylkirauhasen ohutneulanäytteiden uusi luokitus tarkentaa sytologisia kriteereitä ja antaa hoidon tai seurannan kannalta olennaista tietoa hoitavaan yksikköön. Vastaukskäytännöt on sovittava kliinikoiden kanssa.

Sytologia on merkittävä osa patologian diagnostiikkaa (1,2). George Papanicolaou loi 1950-luvulla ensimmäisen sytologisen raportointijärjestelmän. Elinkohtaisten luokitusjärjestelmien kehittämiseen asti Papanicolaoun luokkia käytettiin sytologisten näytteiden vastauksissa maailmanlaajuisesti. Nyt niille on koittanut lopun alku.

Elinkohtaisissa luokitusjärjestelmissä pystytään paremmin huomioimaan näytteen riittävyys, poikkeavien solujen tyyppi, tarkentamaan sytologisia kriteereitä ja antamaan hoidon tai seurannan kannalta olennainen tieto hoitavaan yksikköön. Luokituksia päivitetään säännöllisesti. Niissä voidaan huomioida vastaavuus histologiseen kasvaintyyppiin ja uusiin kasvainluokitukseen. Samalla niihin voidaan myös sisällyttää täydentävien menetelmien kuten DNA-tutkimusten löydökset (3).

Papanicolaoun luokista luovuttiin ensimmäiseksi kohdunkaulan irtosolunäytteiden tutkimuksissa, ja niille luotiin oma Bethesdan luokitus (4–6). Kilpirauhasen ohutneulanäytteet vastataan omalla Bethesdan järjestelmällään (7,8), joka on laajasti käytössä Suomessa (9). Virtsan sytologisille näytteille on Pariisin luokitus (10,11).

Sytologialla on tärkeä rooli kaulakymyjen diagnostiikassa (12). Osa kaulakymyistä on sylkirauhaslähtöisiä, ja niissä ohutneulanäyte on ensisijainen diagnostinen tutkimusmenetelmä. Sylkirauhasten kasvainten sytologia voi olla haasteellista, koska monella kasvaimella on samantyyppiset sytologiset piirteet. Hyvänlaatuisen ja pahanlaatuisen kasvaimen sytologinen erottelu on kuitenkin usein mahdollista.

Sylkirauhasten ohutneulanäytteille on hiljattain julkaistu Milanon luokitus (taulukko 1) (13). Se sisältää kuusi luokkaa, joista jokaisesta esitetään sytologinen kuvaus, pahanlaatuisuusriski ja toimenpidesuositus.

I Riittämätön näyte

Näyte on riittämätön, mikäli näytteessä on alle 60 diagnostista solua tai soluja ei ole ollenkaan. Tähän luokkaan kuuluvat myös näytteet, joissa on vain normaaleja sylkirauhassoluja tai ei-mu-sinoottisen kystan sisältöä. Riittämättömäksi näytteeksi katsotaan myös teknisesti epäonnistuneet näytteet (värjäys, veri).

II Ei kasvainkudosta

Kasvainsoluja sisältämättömissä näytteissä nähdään vain sylkirauhasen rakenteellisiin muutoksiin tai tulehdukseen liittyviä reaktiivisia muutoksia. Näyte on usein niukkasolainen ja sisältää pääasiassa tulehdussoluja sekä normaali-rakenteita. Epiteloidihistiosyytit, jättisolut tai nekroosi liittyvät granulomatoottiseen sylkirauhastulehdukseen. Lymfaattiseen kudokseen liittyvät hyvänlaatuiset muutokset, sialadenooosi sekä onkosyyttiset hyperplasiat kuuluvat myös tähän luokkaan.

III Merkitykseltään määrittelemätön atypia

Sylkirauhasen atyyppinen sytologinen löydös, joka on kuitenkin epäselvä neoplasian suhteen, luokitellaan merkitykseltään määrittelemättömäksi atypiaksi (AUS). Tämän luokan solunäytteissä on päällekkäisiä piirteitä, jotka voivat viitata neoplasiaan tai tulehduskellisiin muutoksiin: esimerkiksi niukasti soluja tutkittavasta muutoksesta tai soluissa on näytteenottoon liittyviä artefakteja (vahva verisyys, väärä tai puutteellinen fiksaatio, solujen murskaantuminen sivelyssä). Suurimassa osassa AUS-näytteistä on reaktiivista atypiaa tai näyte edustaa puutteellisesti tutkittavaa muutosta.

Diagnoosia AUS ei pitäisi käyttää kovin usein. Vertailuaineistojen perusteella tähän luokkaan pitäisi kuulua alle 10 % sylkirauhas-näytteistä.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kholová I. Sytologian merkitys diagnostiikassa tämän päivän patologian laboratoriossa. *Moodi* 2015;6:203–7.
- 2 Krogerus L, Kholová I. Sytologia syntyy uudelleen. *Duodecim* 2014;130:2387–8.
- 3 Kholová I. Uudet elinkohtaiset luokitukset sytologian alalla. *Moodi* 2017;39(3):22,27–30.
- 4 Nieminen P, Timonen T. Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen tulevaisuus. *Duodecim* 2014;130:2391–5.
- 5 Nayar R, Wilbur D, toim. The Bethesda System for reporting cervical cytology, 3. painos. New York: Springer 2015:1–313.
- 6 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntien solumuutokset. Käypä hoito -suositus 23.11.2016. www.kaypahoito.fi
- 7 Ali CZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer 2010:1–166.
- 8 Arola J, Kholová I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. *Duodecim* 2010;126:2449–53.
- 9 Paajanen I, Metso S, Jaatinen P, Kholová I. Dissection of thyroid fine-needle aspiration diagnostics in a real-life setting: Experiences of the implementation of the Bethesda system in Finland. *Cytopathology* 2018;29:189–95.
- 10 Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF, toim. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. New York: Springer 2015:1–220.
- 11 Kholová I, Laurila M, Aho H ym. Pariisin luokitus – uusi virtsan sytologian luokitusjärjestelmä. *Suom Lääkäril* 2017;72:60–1.
- 12 Atula T, Tarkkanen J, Aro K. Kaulakylmy – ohutneulabiopsia diagnostiikassa ja hoidon suunnittelussa. *Duodecim* 2014;130:2405–12.
- 13 Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z ym, toim. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. New York: Springer 2018:1–182.
- 14 Rossi ED, Faquin WC. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC): An international effort toward improved patient care-when the roots might be inspired by Leonardo da Vinci. *Cancer Cytopathol* 2018;126:756–66.
- 15 Layfield LJ, Baloch ZW, Hirschowitz SL, Rossi ED. Impact on clinical follow-up of the Milan System for salivary gland cytology: A comparison with a traditional diagnostic classification. *Cytopathology* 2018;29:335–42.
- 16 <http://pathologycast.com/category/cytopathology/milan-system/>



TAULUKKO 1.

Sylkirauhasen ohutneulanäytteiden Milanon luokitus

Diagnostinen luokka	Syöpärisi, %	Toimenpidesuositus
I. Riittämätön näyte	25	Kliininen ja radiologinen korrelaatio, uusi näyte
II. Ei kasvainkudosta	10	Kliininen seuranta ja radiologinen korrelaatio
III. Merkitykseltään määrittelemätön atypia (AUS)	20	Uusi näyte tai leikkaus
IV. Kasvaimen sopiva löydös		
A. Hyvänlaatuisen kasvain	< 5	Leikkaus tai kliininen seuranta
B. epävarma (SUMP)	35	Leikkaus
V. Epäily pahanlaatuisesta kasvaimesta	60	Leikkaus
VI. Pahanlaatuinen kasvain	90	Leikkaus

IV Neoplasia

Tämän kategorian sylkirauhasen neoplasiat (hyvänlaatuiset ja rajatapaukset) luokitellaan seuraavasti:

IV A Hyvänlaatuiset epiteliaaliset tuumorit: a) pleomorfinen adenooma (PA, yleisin, noin 50 % sylkirauhaskasvaimista) tai b) Warthinin tuumori (WT) tai c) onkosytooma.

Hyvänlaatuiset mesenkymaalaiset tuumorit: a) lipooma, b) schwannooma, c) lymfangiooma tai d) hemangiooma.

IV B Eiteliaaliset tuumorit, joiden pahanlaatuisuusaste on epäselvä (salivary gland tumour of uncertain malignant potential, SUMP). Sytologisesti todetaan neoplasian kriteerit, mutta muutos ei aivan varmuudella ole hyvän- tai pahanlaatuinen. Tämä on kirjava ryhmä, johon sisältyvät epätyypilliset pleomorfiset adenoomat ja vaikeasti tulkittavat basaloideit, onkosyyttiset sekä kirkassoluiset neoplasiat.

V Epäily pahanlaatuisesta kasvaimesta

Tässä diagnoosiluokassa solukuva viittaa pahanlaatuiseen kasvaimen ja todetaan joitakin, muttei kaikkia pahanlaatuisten kasvaimen piirteitä. Näytteessä voi olla huomattavan atyyppisiä soluja, mutta myös tulkintaa häiritsevää tekijä, kuten verisyys tai näytteen huono laatu.

Näytteessä voidaan myös todeta huomattavan atyyppisiä piirteitä yhdessä hyvänlaatuisten sylkirauhaskasvaimen piirteiden kanssa tai joitakin piirteitä pahanlaatuudesta muutoksesta niukkasoluisessa näytteessä.

VI Pahanlaatuinen kasvain

Tässä luokassa soluissa on piirteitä, jotka yksin tai yhdessä täydentävien menetelmien kanssa ovat diagnostisia pahanlaatuiseen kasvaimelle. Kasvain tulisi myös pyrkiä nimeämään aina kun mahdollista. Primaarikasvaimen lisäksi kyseessä voi olla metastaasi.

Lisätutkimukset

Yleensä lisätutkimukset edellyttävät, että aineesta on riittävästi ohutneulabiopsioista tehtävään ns. solublokkiin. Tutkimuksia ovat histokemialliset ja immunohistokemialliset värjäykset, in situ -hybridisaatiot, käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR), virtausytometriset tutkimukset sekä DNA:n sekvensointi (next generation sequencing, NGS).

Lisätutkimusten avulla voidaan päästä diagnoosiin löydöksen ollessa muuten epävarma ja usein myös erottaa hyvänlaatuiset muutokset pahanlaatuista. Immunohistokemiallisten värjäysten avulla voidaan erotella mm. basaloideja, onkosyyttisiä ja kirkassoluisia tuumoreita. Geneettisten tutkimusten avulla voidaan päästä esimerkiksi mukoepidermoidin, adenokystisen, sekreetorisen karsinooman varmaan diagnoosiin, jos näytteestä löytyy näille taudeille tyypillinen translokaatio.

Lopuksi

Uusi luokitus mahdollistaa paremman tiedonkulun näytteen tutkijan ja päätöksiä tekevän klinikon välillä. Tämä edellyttää uuden järjestelmän sisäistämistä ja vastauskäytännön sopimista klinikoiden kanssa (13,14).

Suomen Kliinisen sytologian yhdistys kannattaa sylkirauhasten sytologian Milanon luokituksen käyttöönottoa sylkirauhasten solunäytteiden raportoinnissa. Luokituksesta on luentoja verkkosivuilla (15). ●