



Spottkörtel cytologi – MILAN klassifikation

Eva Darai-Ramqvist MD PhD

Överläkare

Patologi och Cancerdiagnostik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
UNIVERSITY HOSPITAL

FNA i spottkörteltesioner

- Finnålspunktion är ännu idag den primära diagnostiska metoden av spottkörteltesioner

FNA i spottkörteltesioner

FÖRDELAR

- Enkel
- Billig
- Snabb
- Minimalt invasiv
- Bra material för mol-analyser



NACKDELAR

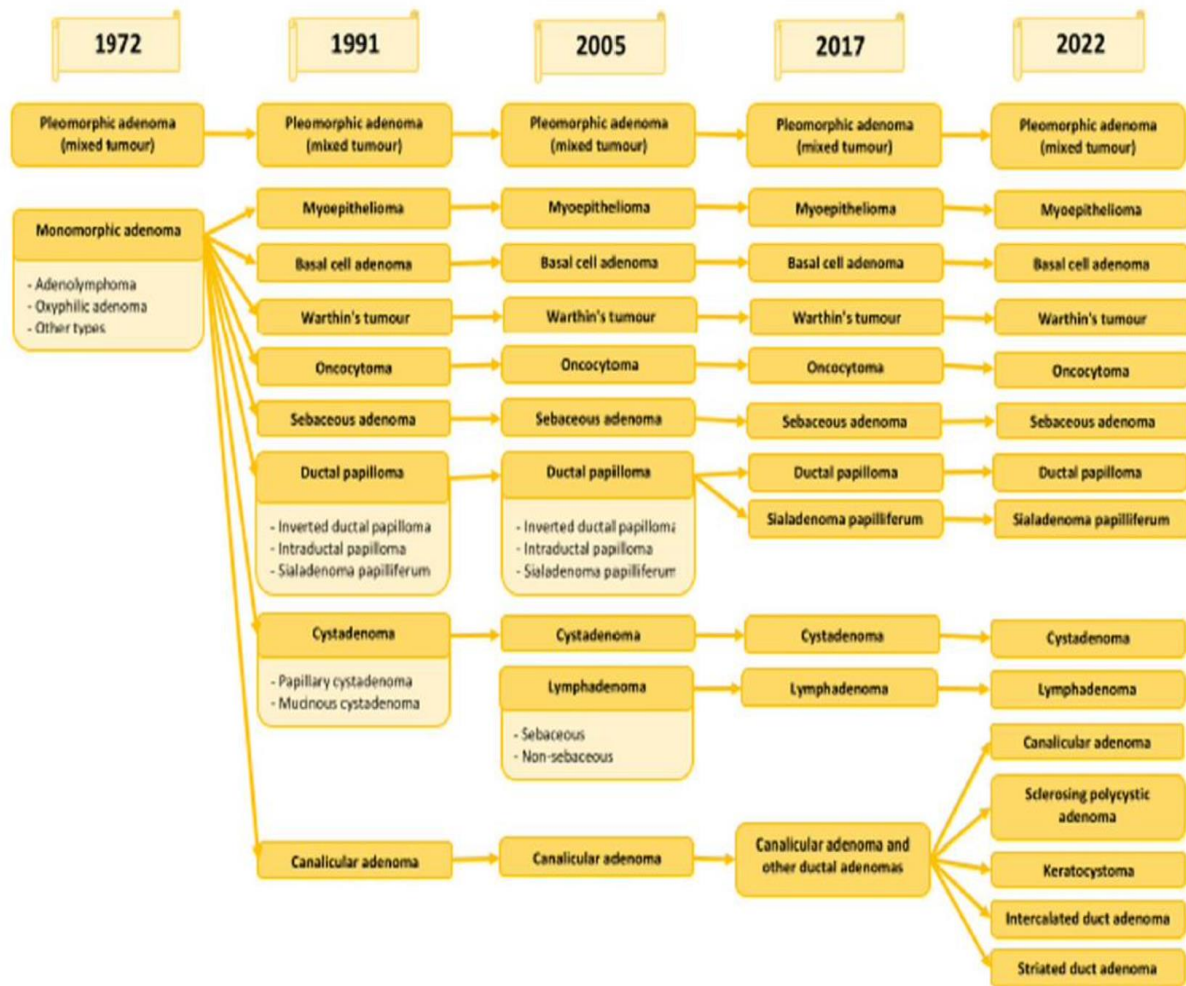
- Ingen arkitektur
- Ingen invasivetsbestämning
- Mindre mängd material

VIKTIGT FÖR BRA CYTOLOGISK DIAGNOSTIK

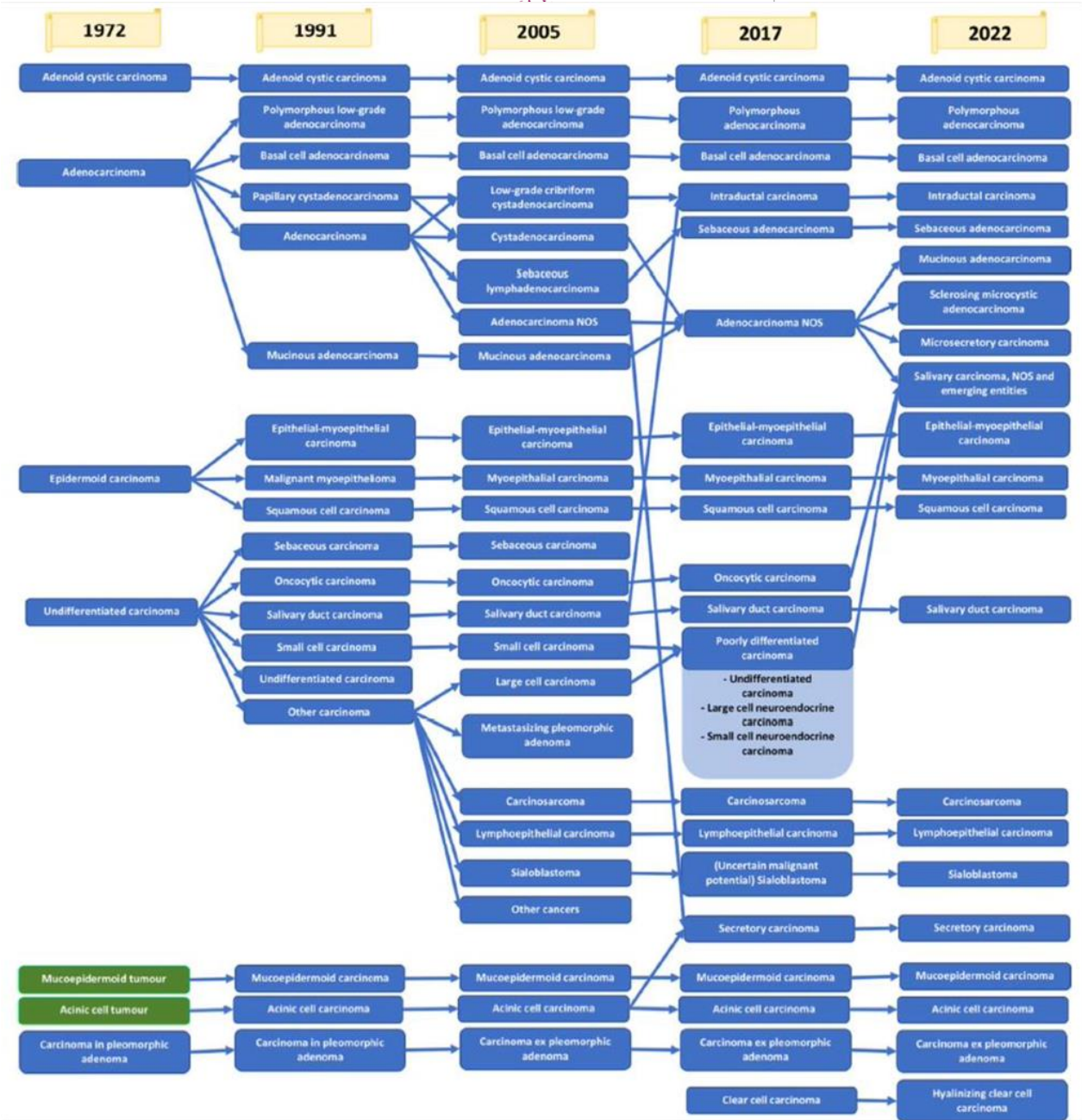
- **Punktionsteknik**
- **Ultraljud ledning**
- **Kunskap**
- **ROSE**
- **Rätt tillvaratagande av material (spara för IHC, MOL)**

FNA i spottkörtlesioner

- Hög effektivitet i att identifiera benigna tumörer
- Hög effektivitet i att skilja benigna och låg-maligna tumörer från höggradiga
- Specificiteten är mellan 48%-94% vid exakt subtypning av tumörer baserat på morfologi, men IHC och MOL-analys kan vara till hjälp



Trettital olika tumörentiteter



MILAN klassifikation

- är ett standardiserat system för att kategorisera cytologiska fynd från finnålsaspiration av spottkörtlar
- **hjälper till att bedöma risken för malignitet (ROM) ger underlag för standardiserade kliniska beslut**

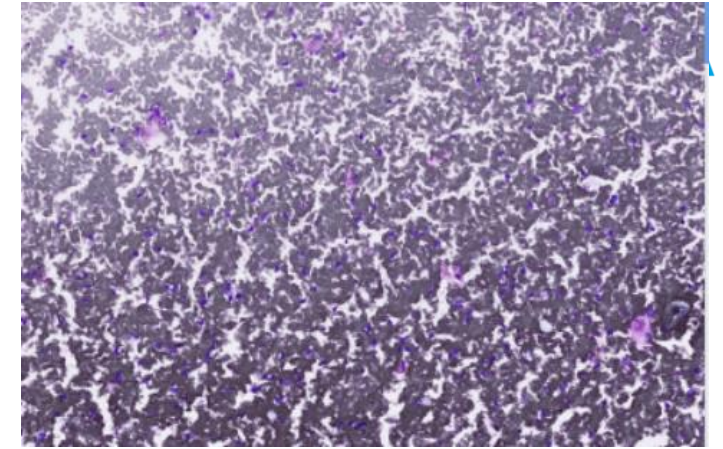
MILAN- klassifikation

- Sex kategorier med tillhörande ROM och rekommendation om vidare omhändertagande
- Vid diagnostik rekommenderas användning av Milan systemet men kategorierna bör beskrivas med ord. Använd inte bara siffror!

MILAN- klassifikationen - diagnostiska kategorier

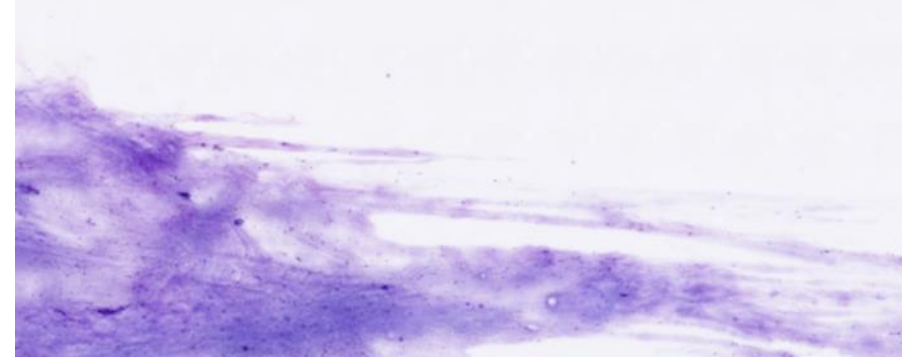
1. Icke-diagnostisk
2. Icke-neoplastisk
3. Atypi av oklar signifikans (AUS)
4. Neoplasm:
 - 4 A. Benign tumör
 - 4 B. Spottkörteltumör av oklar malign potential (SUMP)
5. Misstanke om malignitet
6. Malign tumör

1. Icke-diagnostisk / Otillräcklig

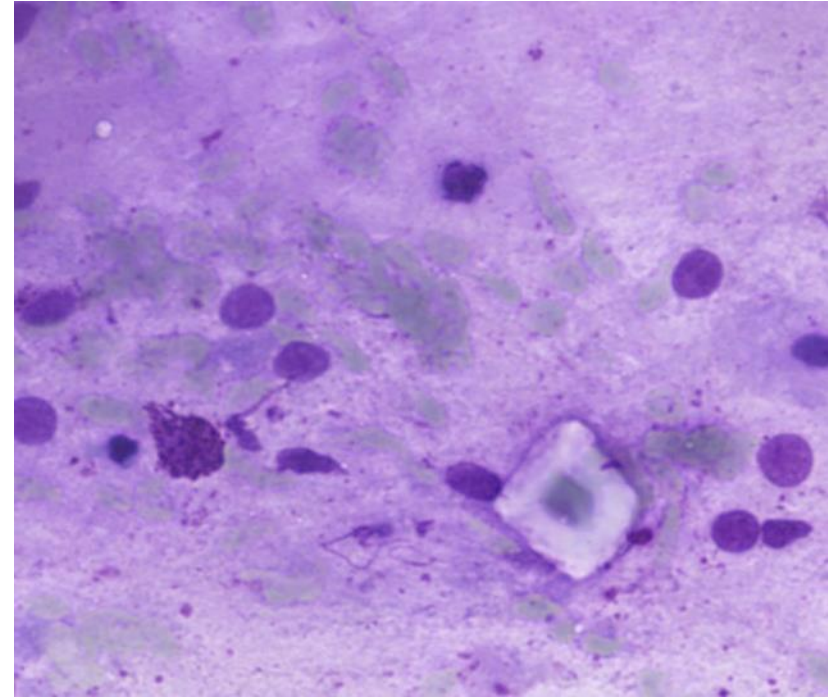
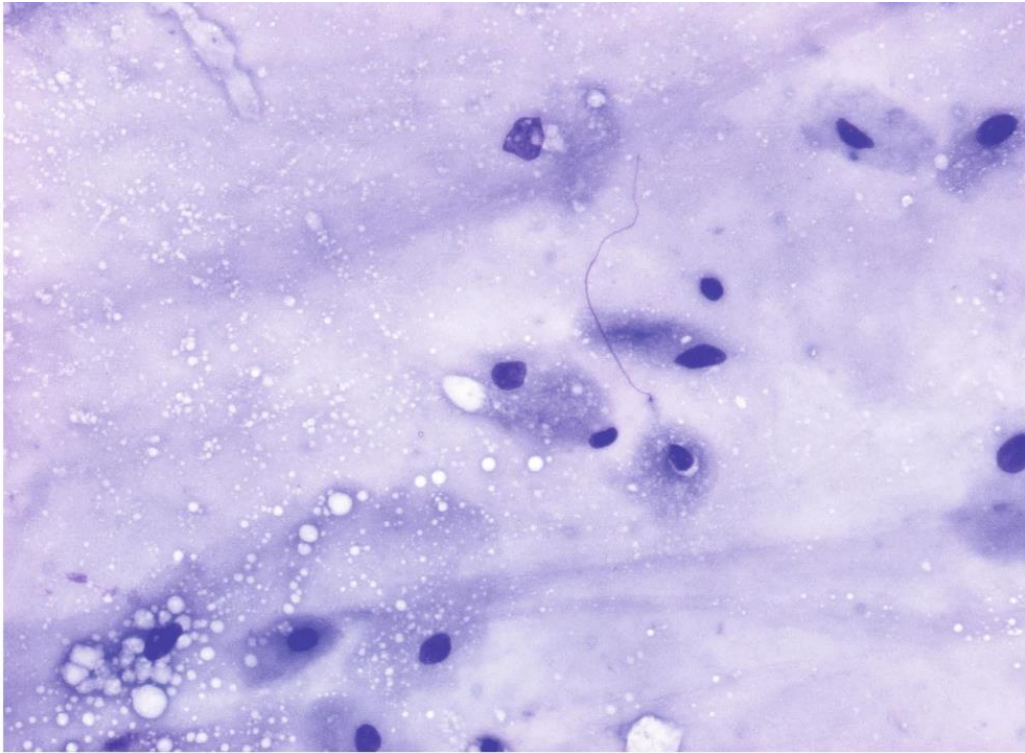


- **Definition:**
 - Otillräckligt material för en diagnostisk bedömning.
 - Kan bero på låg cellhalt, blodkontaminering eller dåligt bevarad morfologi.
- **Exempel:**
 - Dåligt bevarade celler.
 - Mucoitt material eller proteinrik vätska utan epitelceller.
- **Risk för malignitet (ROM): ~15%**
- **Rekommenderad handledning:**
 - Upprepad FNA, eventuellt med ultraljudsstyrning.
 - Vid hög misstanke kan kirurgisk biopsi eller excision övervägas.

2. Icke-neoplastisk = ingen tumör



- **Definition:**
 - Cytologiska fynd som indikerar en godartad, icke-neoplastisk process.
- **Exempel:**
 - Kronisk sialadenit (t.ex. Sjögrens syndrom).
 - Cystiska lesioner (kan vara retentionscystor).
 - Granulomatös inflammation (t.ex. tuberkulos, sarkoidos).
- **Risk för malignitet: ~10%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Klinisk uppföljning och behandling av bakomliggande sjukdom.
 - Vid kvarstående misstanke, överväg upprepad FNA eller biopsi.



Insänt material utan relevant klinisk information ----- **Icke-diagnostisk – Milan 1**

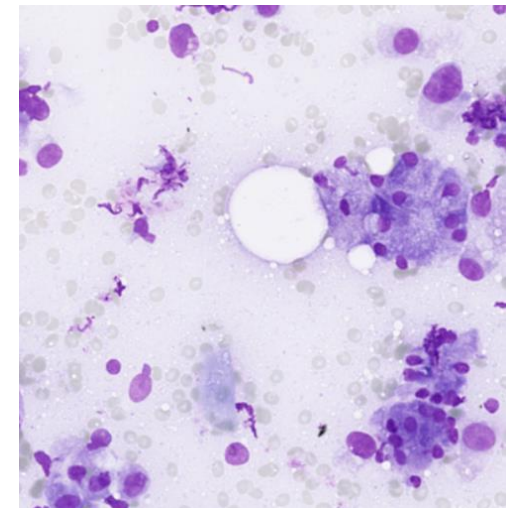
MEN

Cytolog själv tar provet med ultraljudsledning

eller pålitlig information om röntgenfynd av en enkel cysta och inga andra komponenter ----- **Benign cysta – Milan 2**

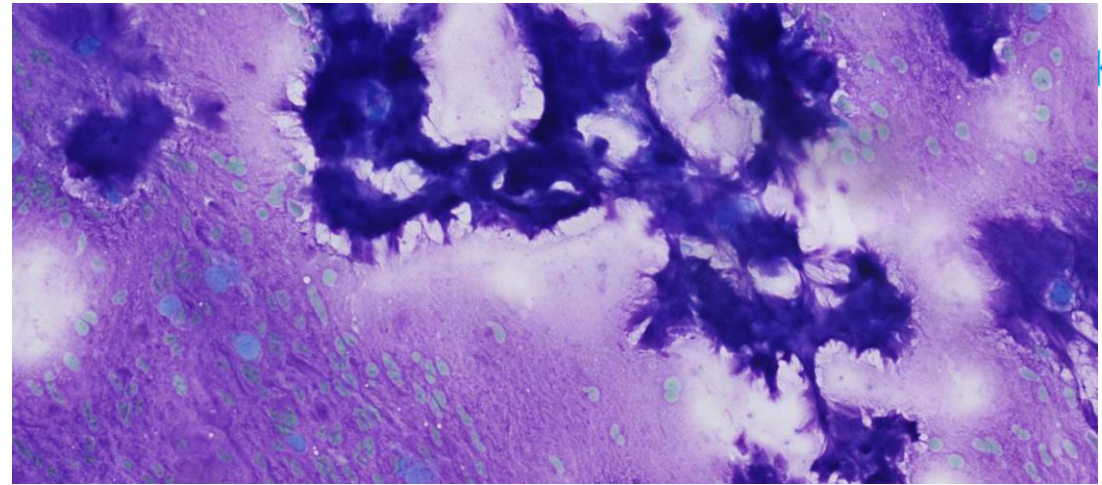
3. Atypisk / Atypi av oklar signifikans (AUS – Atypia of Undetermined Significance)

- **Definition:**
 - Förändringar som inte tydligt kan klassificeras som benigna eller maligna.
 - Kan bero på låg cellhalt, degenerativa förändringar eller ovanliga cytologiska drag.
- **Exempel:**
 - Lätt cellulär atypi i en annars benign, icke-neoplastisk lesion.
 - Cellrika prover utan tydlig neoplastisk arkitektur.
- **Risk för malignitet: ~30%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Upprepad FNA eller kompletterande bilddiagnostik.
 - Vid fortsatt osäkerhet kan kirurgisk excision övervägas.



4. Neoplasi:

A) Benigna tumörer



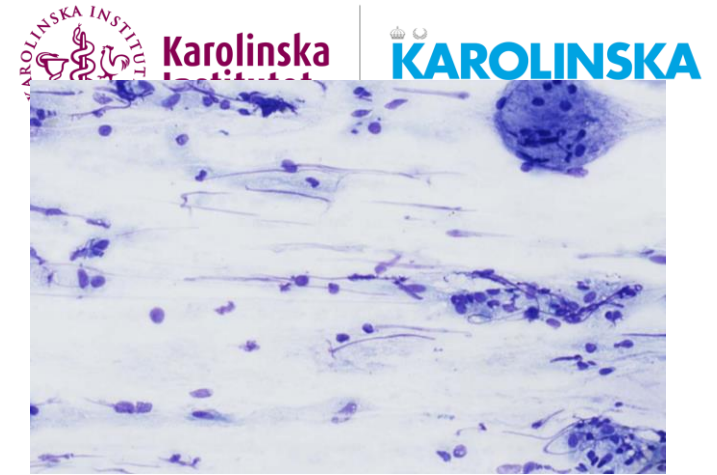
- **Definition:**
 - Klara cytologiska tecken på en benign tumör.
- **Exempel:**
 - **Pleomorft adenom** (vanligaste spottkörteltumören, blandning av epitel- och myoepitelceller med karakteristisk bakgrund/stroma).
 - **Warthins tumör** (lymfocytrik bakgrund med onkocyter).
- **Risk för malignitet: <3%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Ofta konservativ kirurgi
 - Kirurgisk excision rekommenderas för pleomorft adenom på grund av risk för malign transformation.
 - Warthins tumör kan ofta observeras om asymtomatisk.

4. Neoplasi

B) Neoplasi av oklar malign potential (SUMP – Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential)

- **Definition:**
 - Neoplastisk lesion där malignitet inte kan uteslutas.
- **Exempel:**
 - Cellrika tumörer där en specifik neoplasm kan ej diagnostiseras, men en malign tumör kan ej säkert uteslutas
 - Exempel: basalcellsdominerande tumörer där distinktionen mellan benign och malign är svår.
- **Risk för malignitet: ~35%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Kirurgisk excision rekommenderas för definitiv diagnos.

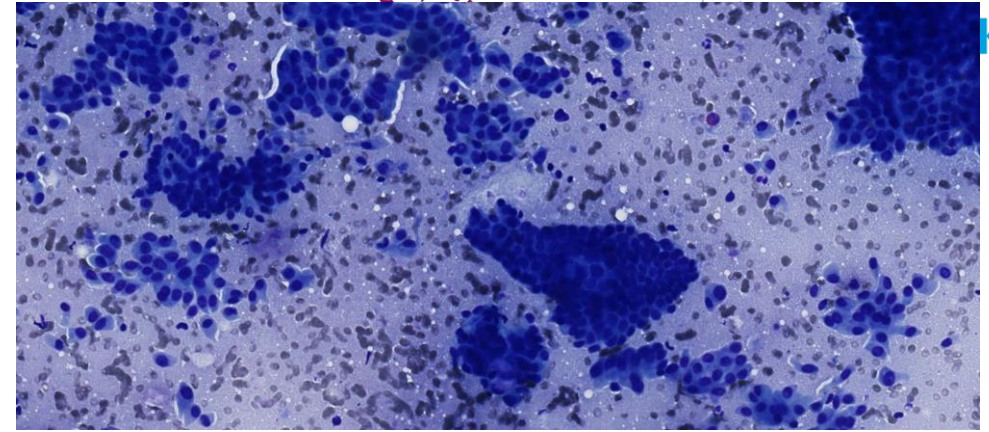
5. Misstänkt malign tumör (SM – Suspicious for Malignancy)



- **Definition:**
 - Stark misstanke om malignitet baserat på cytologi, men inte tillräckliga kriterier för en definitiv diagnos.
- **Exempel:**
 - Markant cellulär atypi, pleomorfism och mitoser.
 - Vissa fall av lågt differentierade karcinom som är svåra att subklassificera
- **Risk för malignitet: ~60–75%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Kirurgisk excision och histopatologisk analys.

6. Malign

- **Definition:**
 - Klara cytologiska tecken på en malign tumör.
- **Exempel:**
 - **Mucoepidermoid cancer** (blandning av mucinösa celler, skivepitelceller och intermediära celler).
 - **Adenoidcystiskt cancer** (basaloid cellpopulation, hyalinisering).
 - **Högt differentierade carcinom** (t.ex. acinic cell carcinoma, adenocarcinom).
- **Risk för malignitet: ~90–100%**
- **Rekommenderad hantering:**
 - Radikal kirurgi med eller utan adjuvant behandling (t.ex. strålning).



Här inkluderas metastaser och lymfom

När det är möjligt bör låg eller högmalign karaktär av tumören bedömas och anges i svaret

Immunohistokemiska markörer vid spottkörteltumörer (exempel)

| Markör | Typiska tumörer |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| S100 | Pleomorft adenom, myoepiteliom, adenoidcystiskt carcinom, secretory carcinoma |
| Mammoglobin | Secretory carcinoma (tidigare MASC) |
| GFAP, PLAG1 | Pleomorft adenom |
| p63 / p40 | Skivepitelcancer, adenoidcystiskt carcinom |
| DOG1, NR4A3 | Acinic cell carcinoma |
| CD117/MYB | Adenoid cystisk cancer |
| Androgenreceptor/HER2 | Duktalt carcinom |
| Ki-67 | Kan användas för att skilja benign från malign lesion (hög Ki-67 i maligna tumörer) |

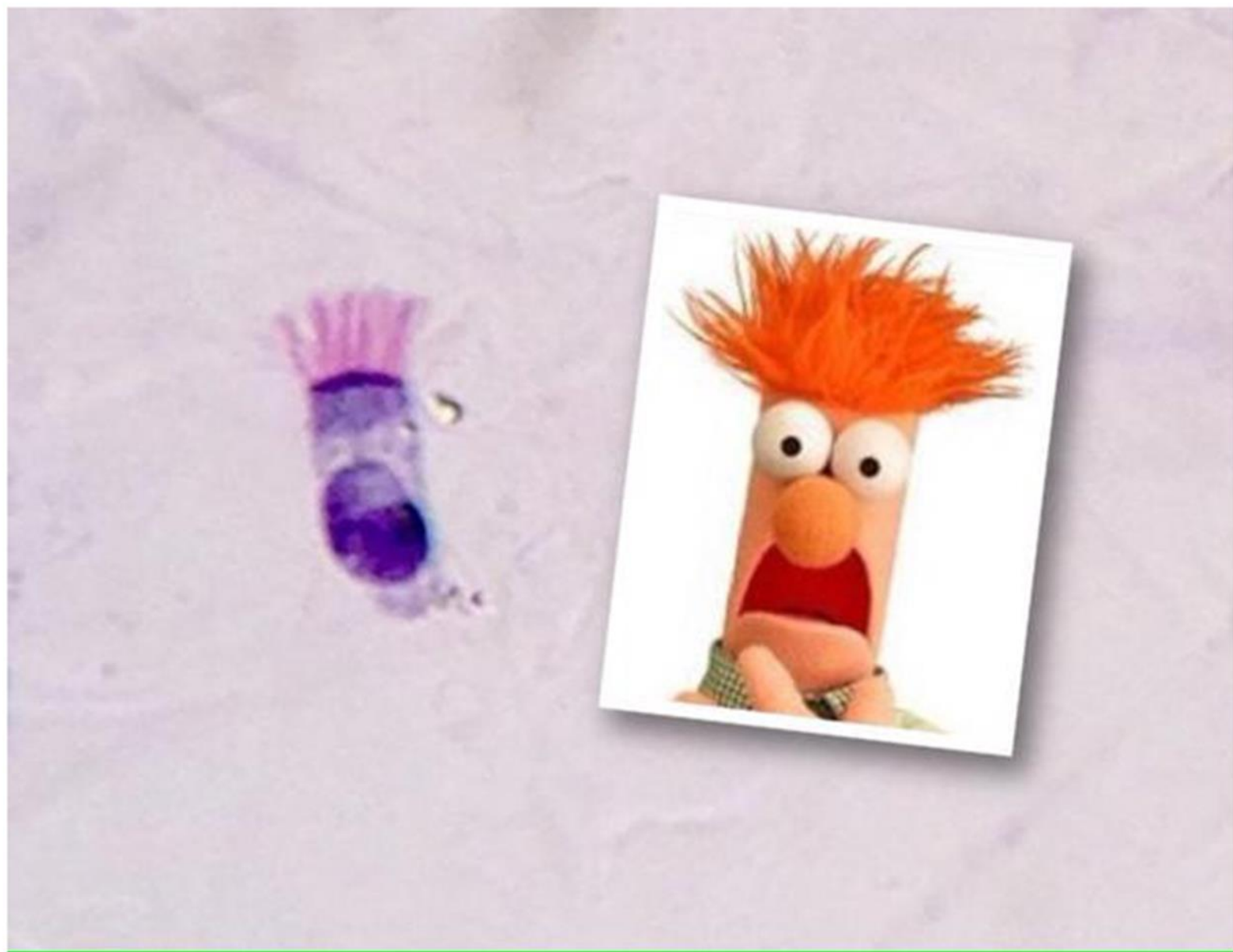
De vanligaste molekylära förändringar i spottkörteltumörer

| Tumour | Chromosomal alteration Gene fusion/ rearrangement |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Secretory carcinoma | t(12; 15) ETV6-NTRK3 t(12; X) ETV6-RET |
| Mucoepidermoid carcinoma | t(11; 15) CRTC1-MAML2 t(11; 19) CRTC3-MAML2 t(6; 22) EWSR1-POU5F1 |
| Adenoid cystic carcinoma | t(6; 9) MYB-NFIB; t(8; 9) MYBL1-NFIB |
| Salivary duct carcinoma | 17q21.1 HER2 amplification 3q26.32 PIK3CA mutation |
| 'Intraductal' carcinoma | NCOA4-RET TRIM27-RET |
| Polymorphous adenocarcinoma Cribriform adenocarcinoma | 14q12 PRKD1 point mutation t(1; 14) t(X; 14) ARID1A-PRKD1 DDX3-PRKD1 PRKD2 & PRKD3 rearrangements |
| Hyalinising clear cell carcinoma | t(12; 22) EWSR1-ATF1 |
| Acinic cell carcinoma | t(4; 9) NR4A3 upregulation |

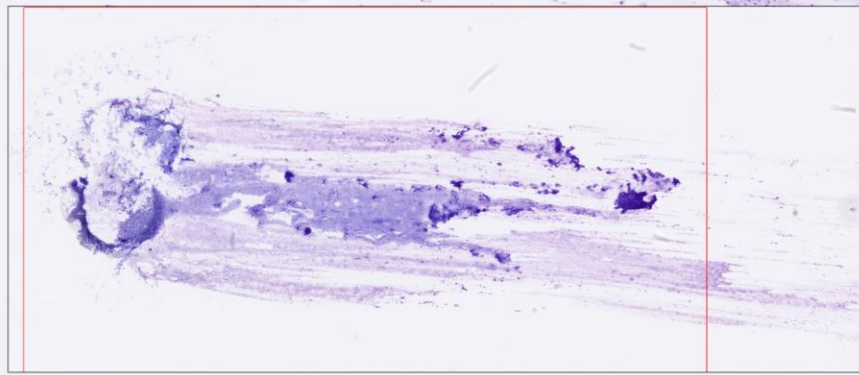
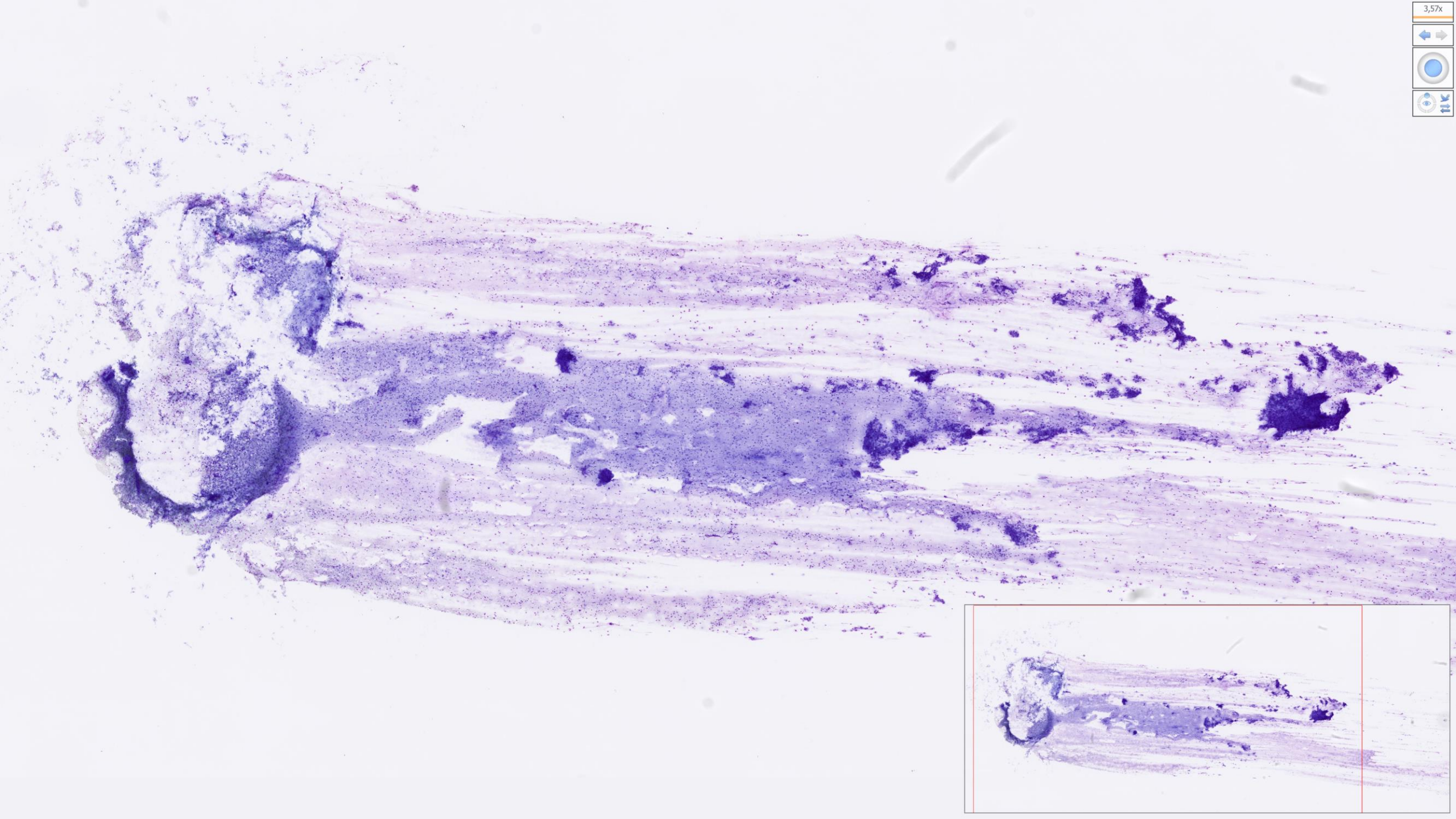
Comparison of Milan system I and II edition-Risk of malignancy

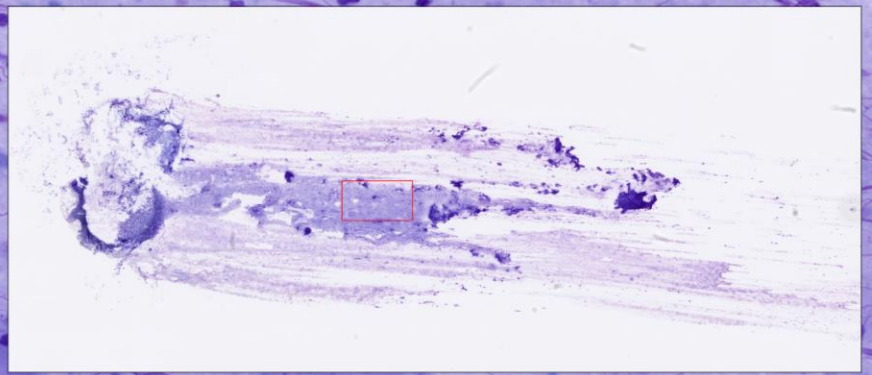
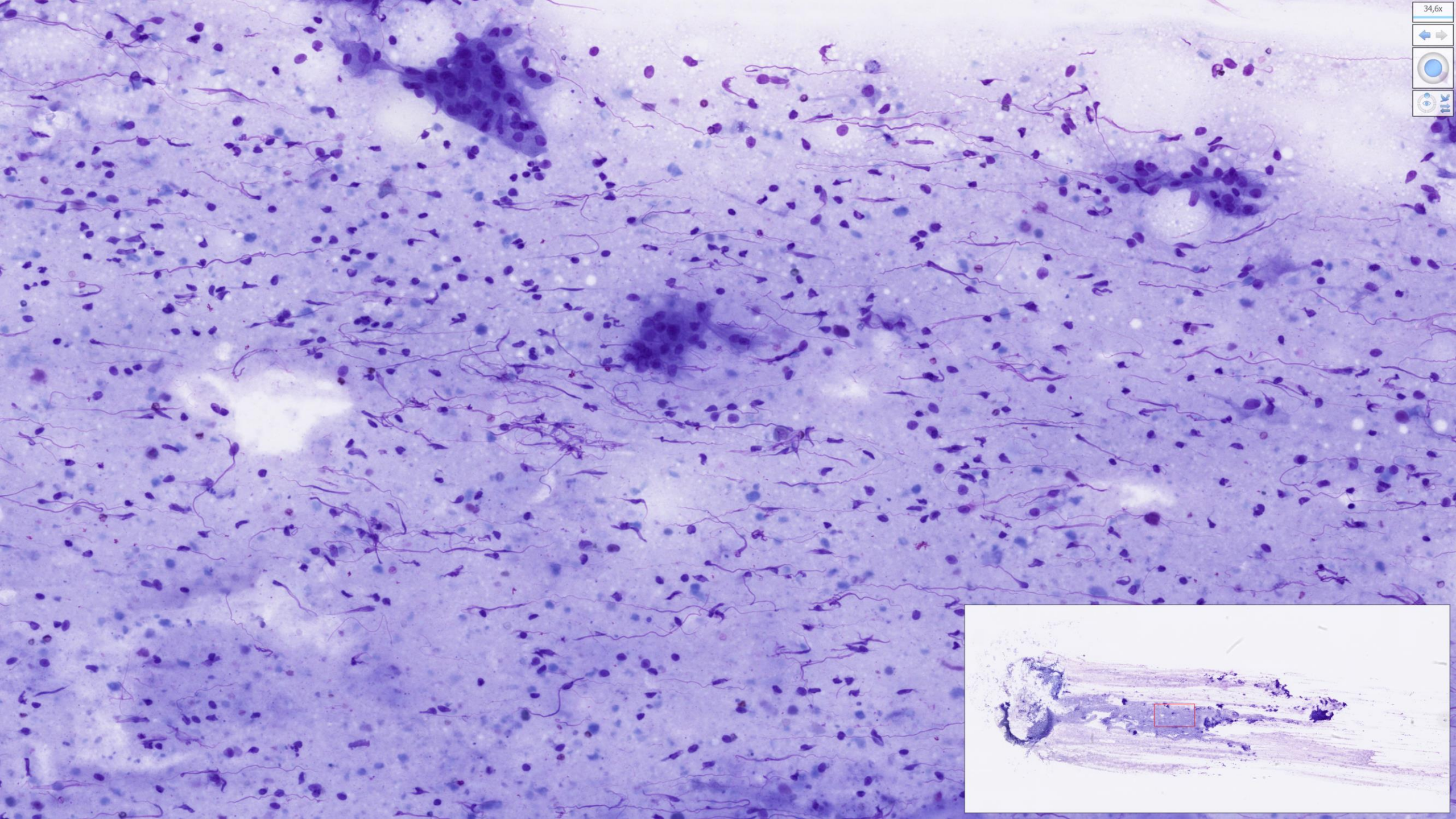
From: [The Milan System for Classifying Salivary Gland Cytopathology](#)

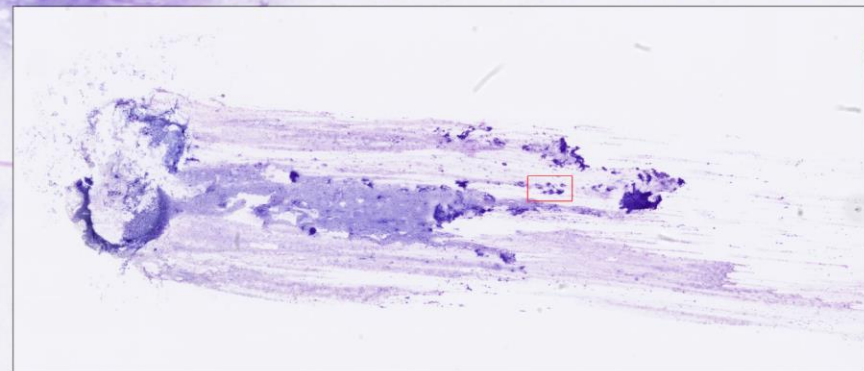
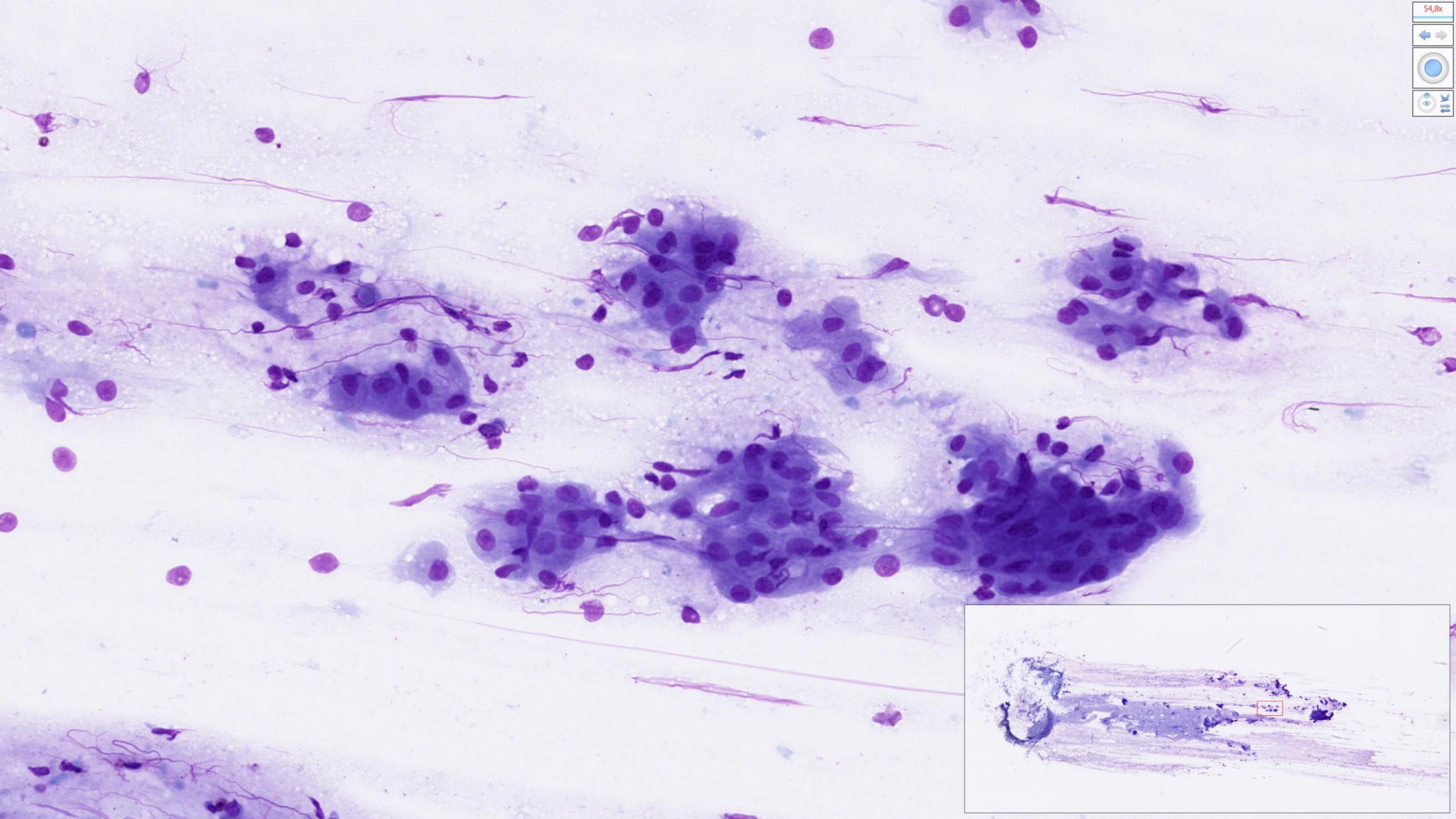
| | ROM (I ed-2018) | ROM (II ed-2023) | Management |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| Non-diagnostic | 25% | 15% | Clinical and/o radiological correlation. Repeat FNA |
| Non-neoplastic | 10% | 11% | Follow-up |
| Atypia of undetermined significance-AUS | 20% | 30% | Repeat FNA and/or surgery |
| Neoplastic Benign | < 5% | < 3% | Conservative surgery |
| Neoplasms of Uncertain malignant potential-SUMP | 35% | 35% | Conservative surgery |
| Suspicious for malignancy | 60% | 83 | Surgery |
| Malignant | >90% | 98% | Surgery |



82 årig man med förstorad lymfkörtel-lik lesion vänster käkvinkel motsvarande regio 2 till vänster på halsen. MR visar flera rundade lesioner i parotis.

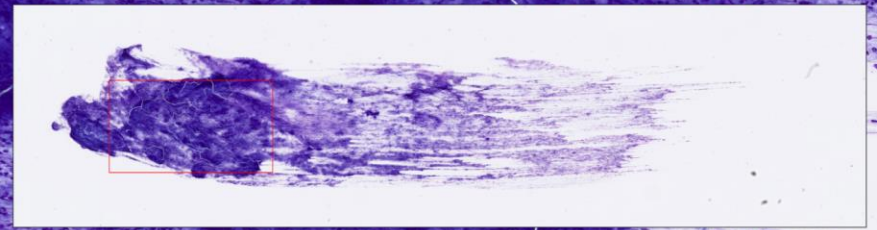
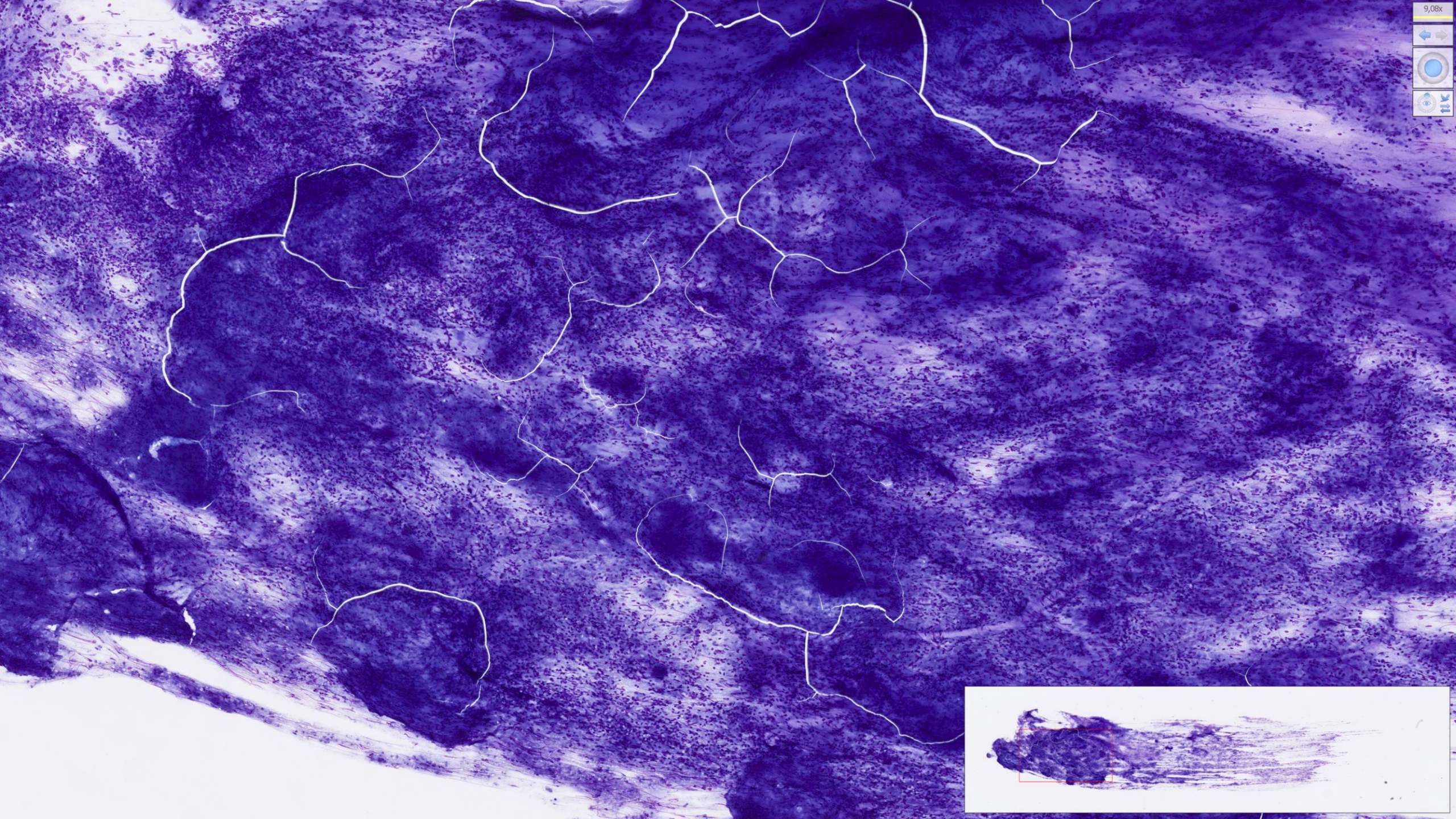


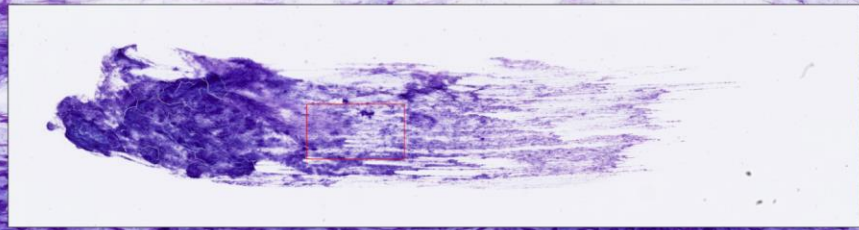
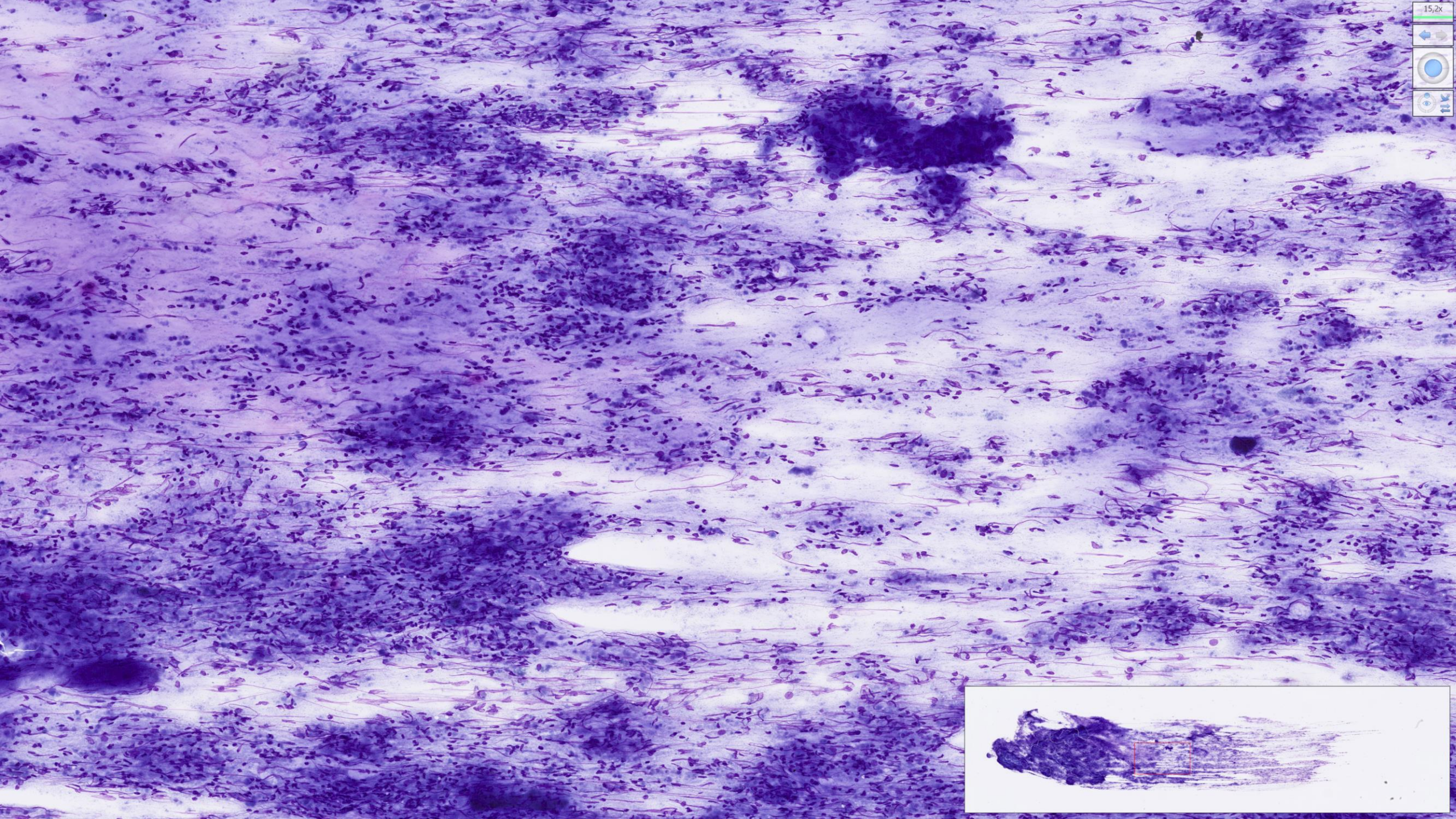


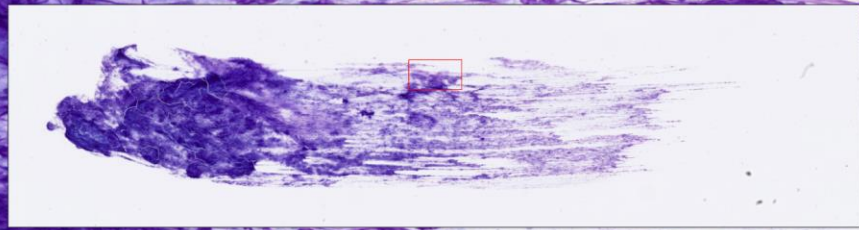
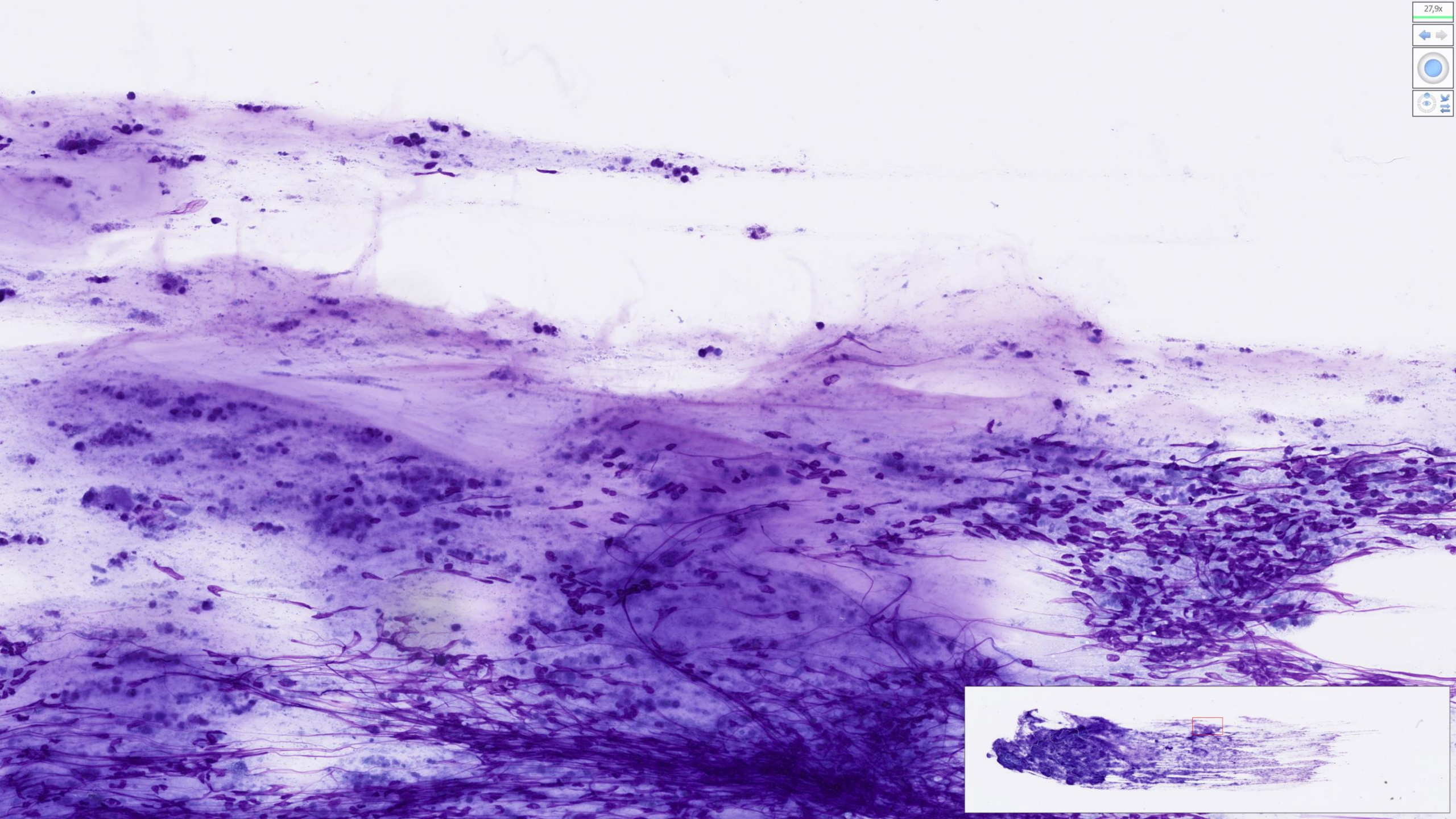


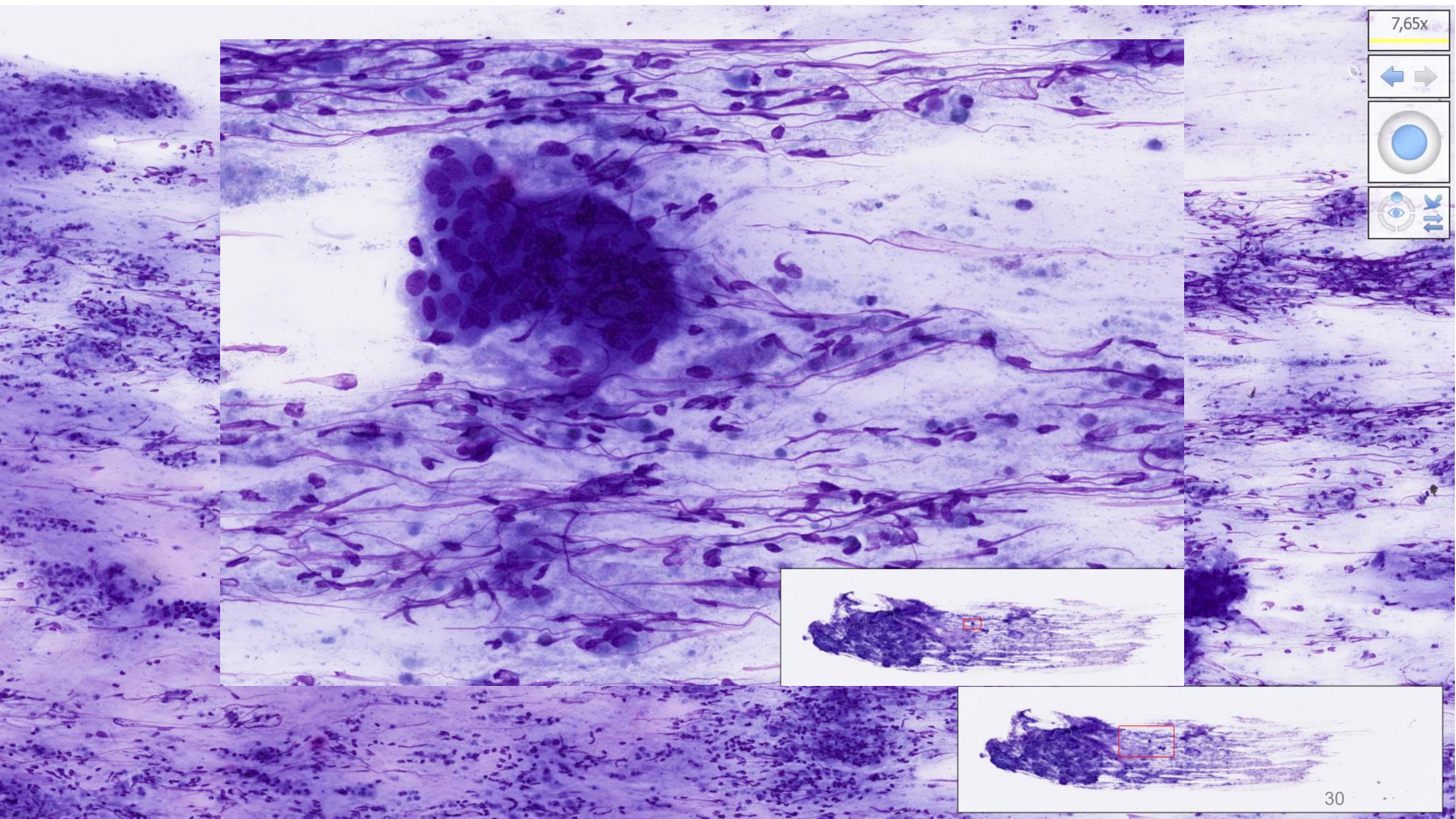
Whartins tumör – Milan 4 A

55 årig kvinna. Resistens bakom vänster öra mot käkvinkeln. Patienten tycker att den växer och är orolig. Den 1,5 cm förändringen punkteras.

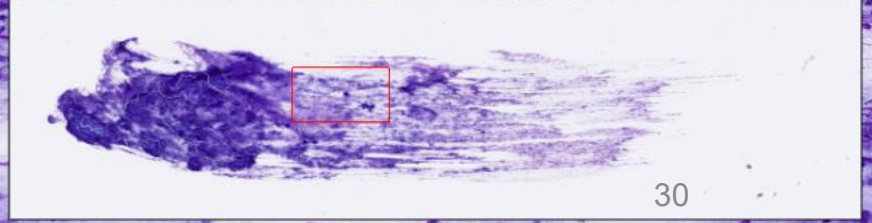
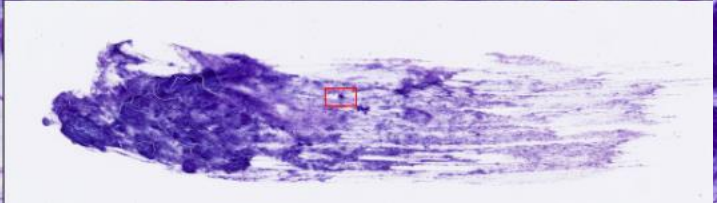


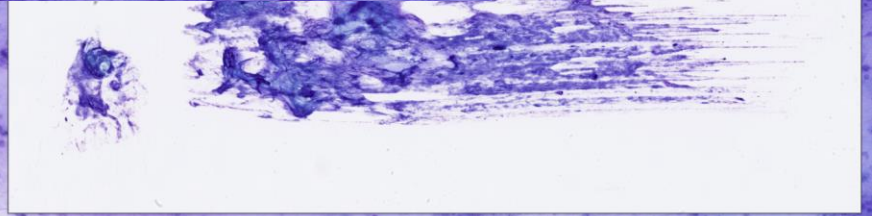
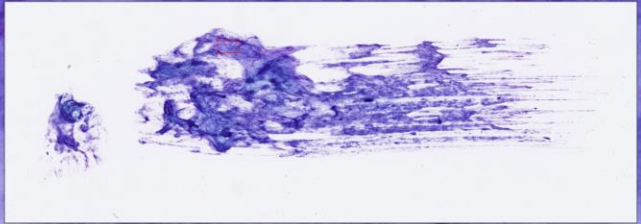
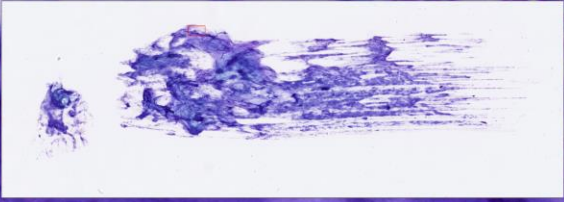
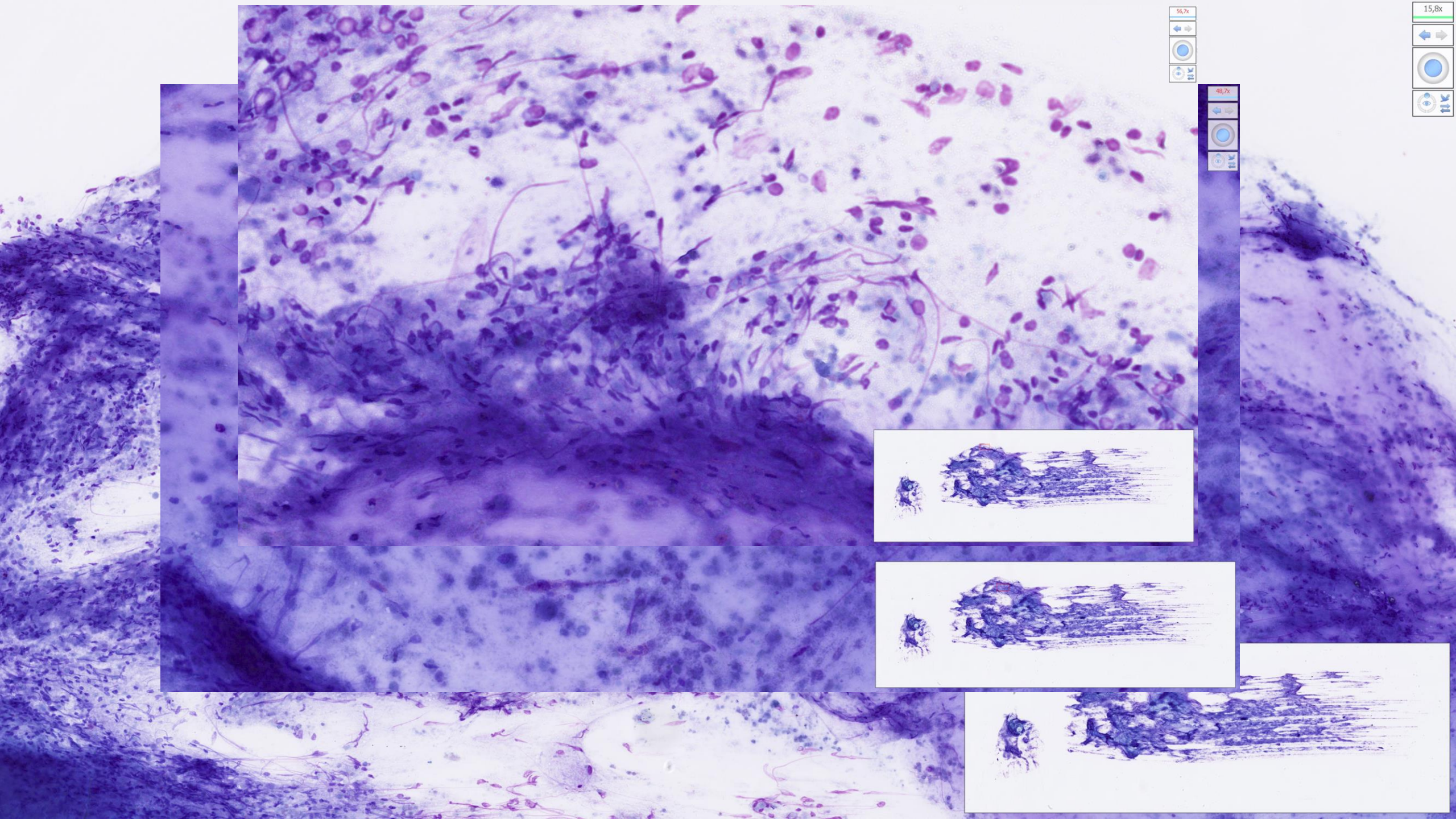






7,65x



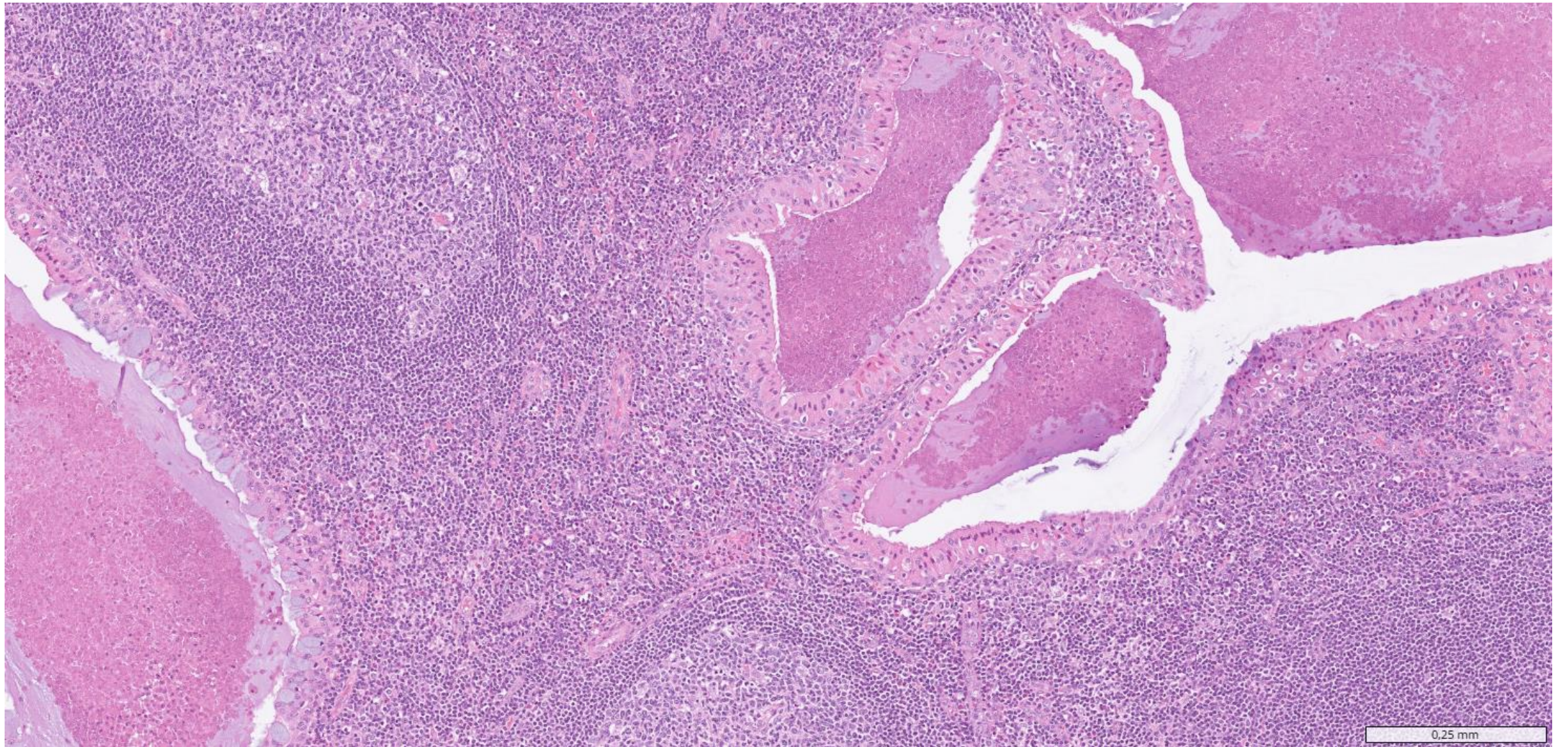


SUMP - Milan 4 B.

”Tre punktioner utförs och vid samtliga tillfällen fås ett material som domineras av tjockt slem. I utstryken ses stark tillblandning av små lymfatiska celler men trots tre försök återfinns enbart fåtalet små epitelgrupper med något varierande kärnmorfologi, delvis av onkocytär karaktär. Fynden talar här sålunda för en slemmig/cystisk dilaterad tumörlesion som är svårtypad då det trots upprepade punktat erhålls väldigt sparsamt med epitelceller.

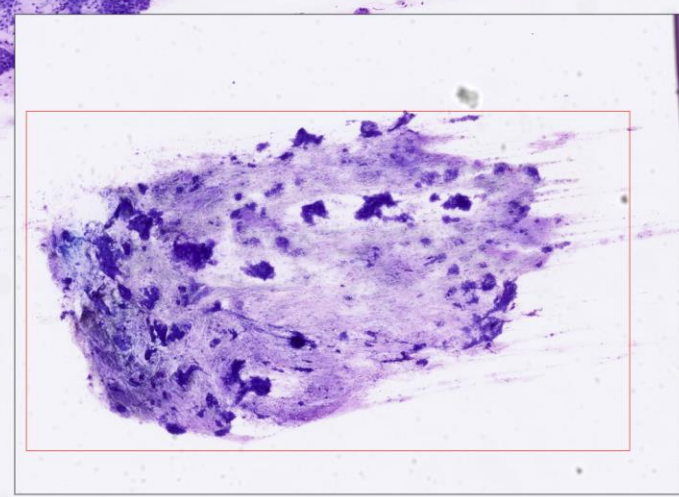
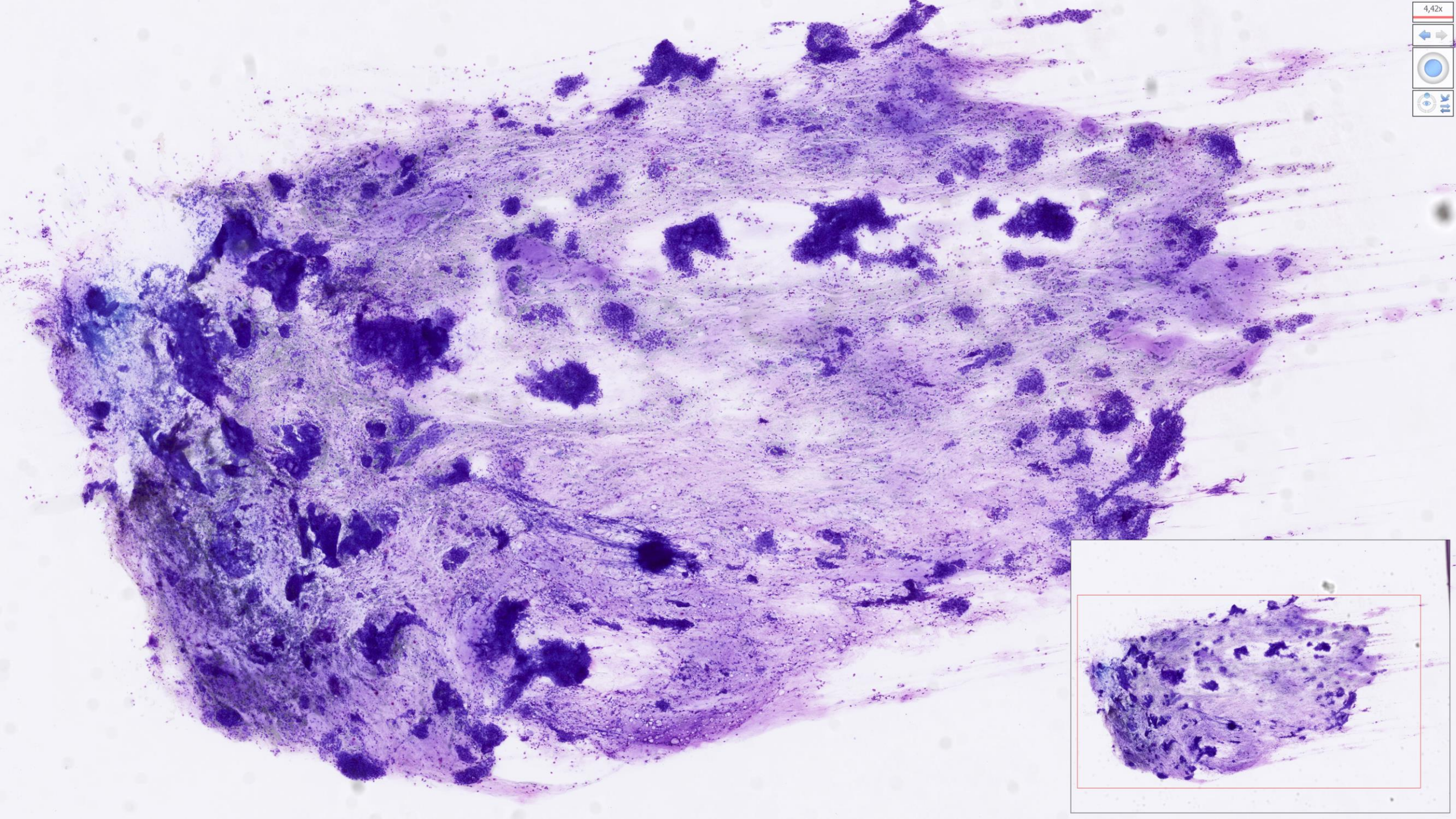
Sammantagna fynden är sådan är att möjligheten av en lågradig mukoepidermoid cancer ej kan säkert uteslutas.”

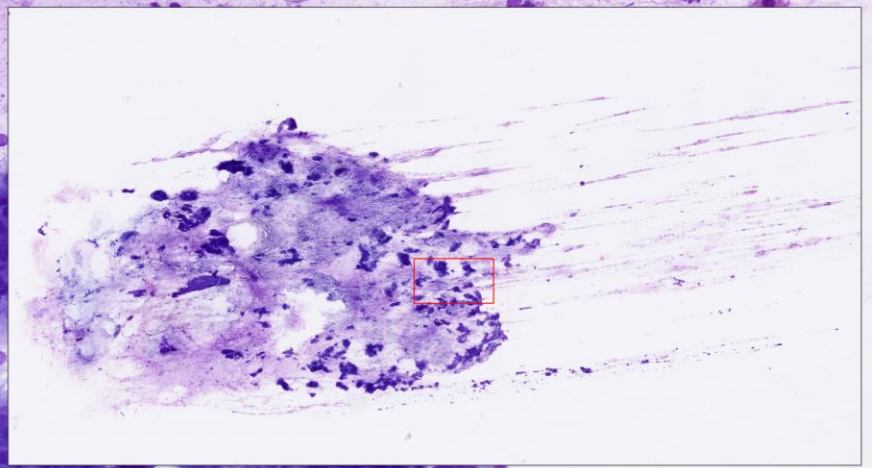
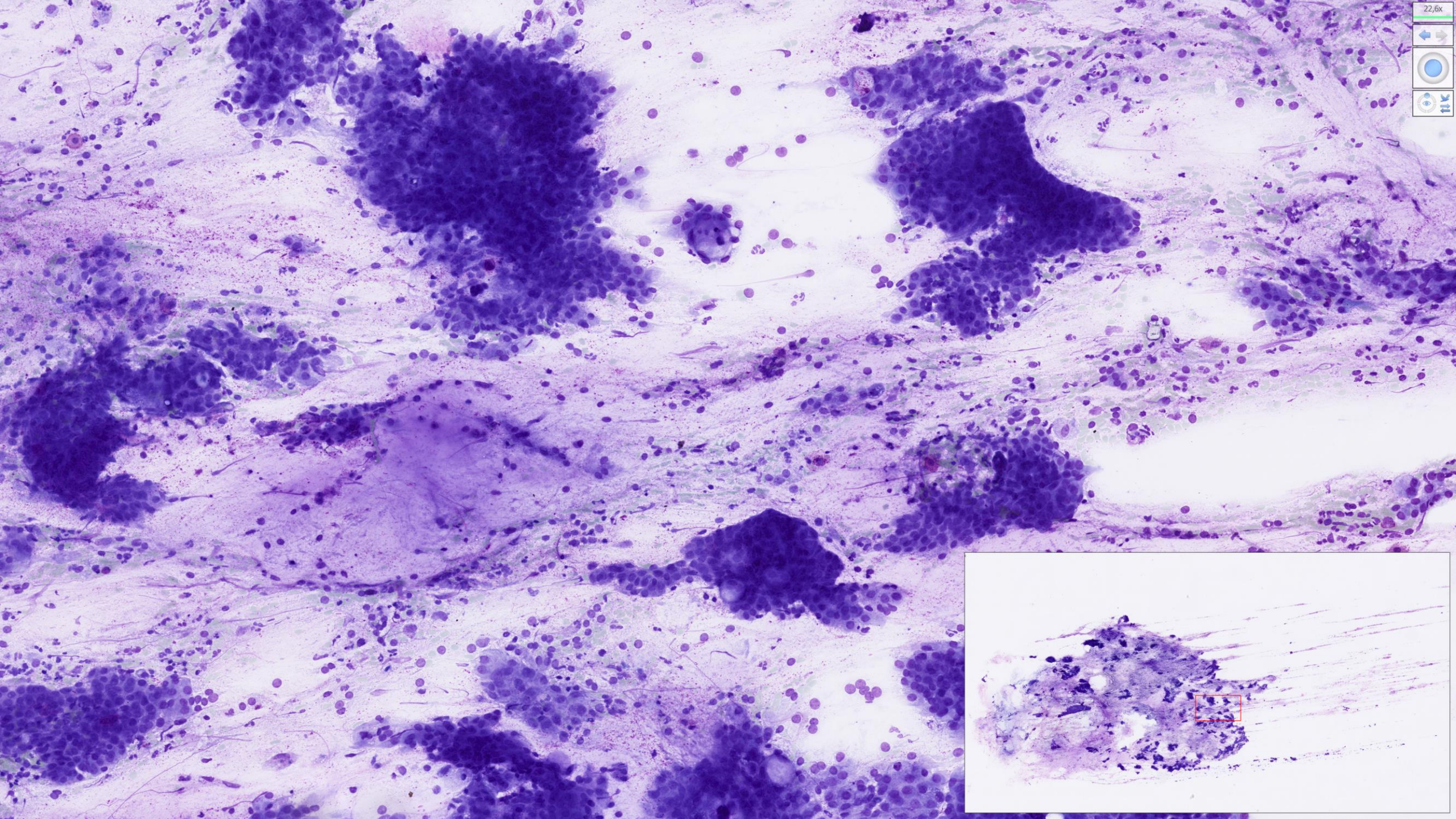
- Molekylär analys kan ej påvisa några MAML2 fusioner.
- Operation med konservativ kirurgi

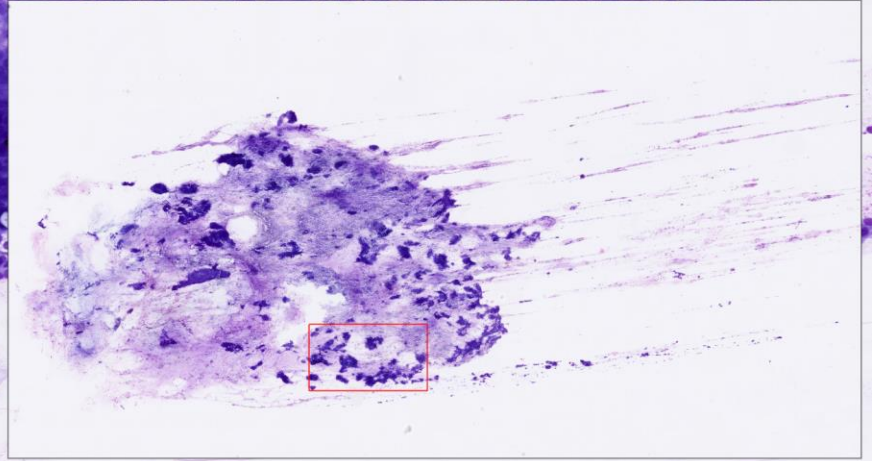
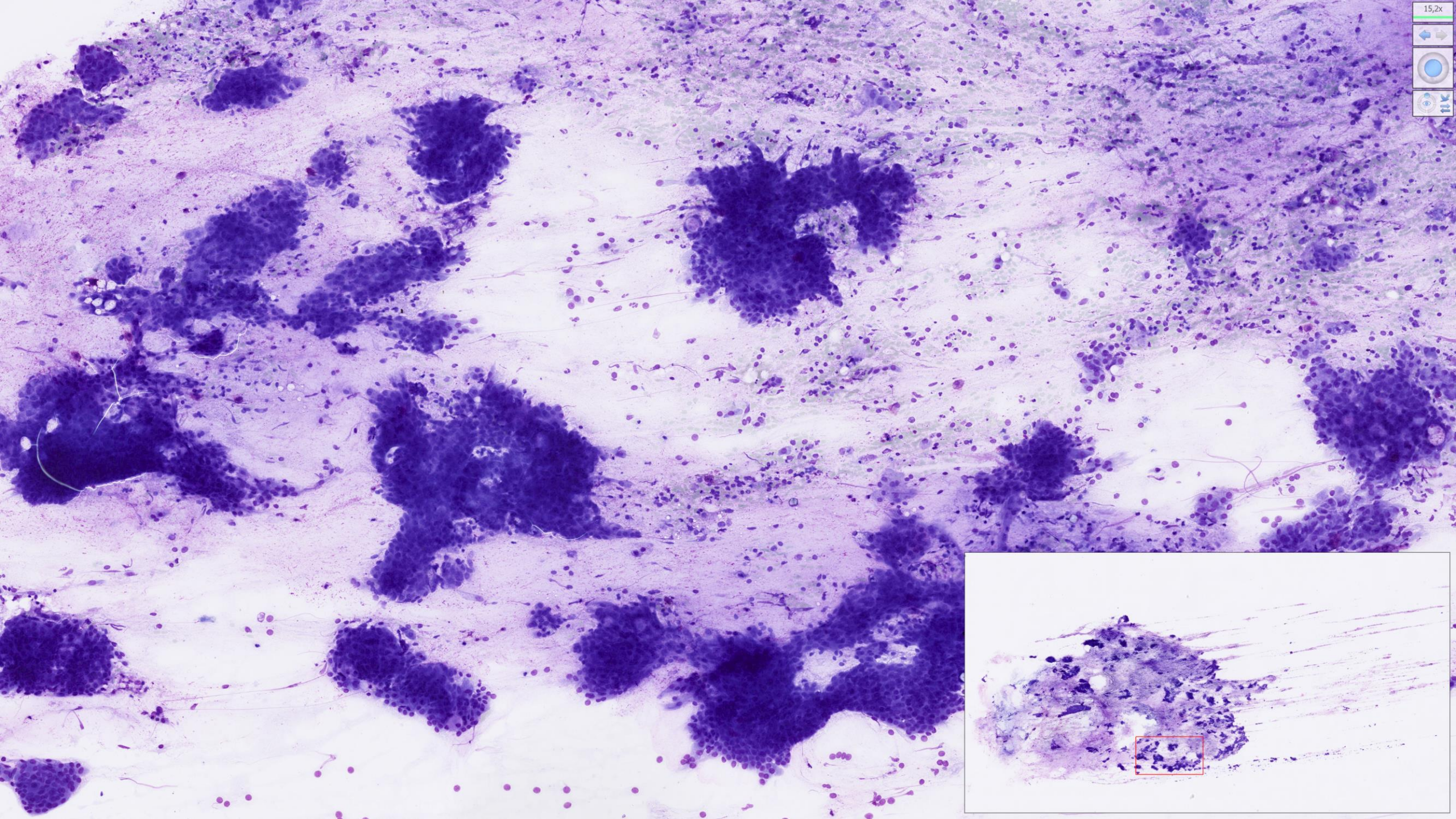


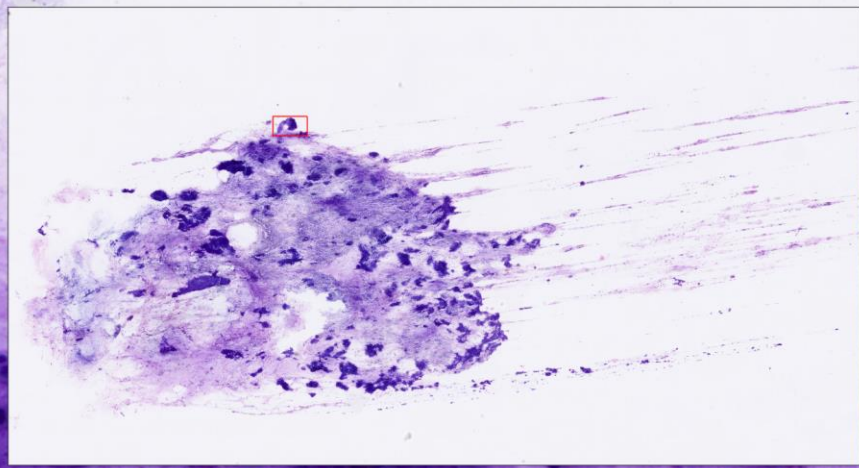
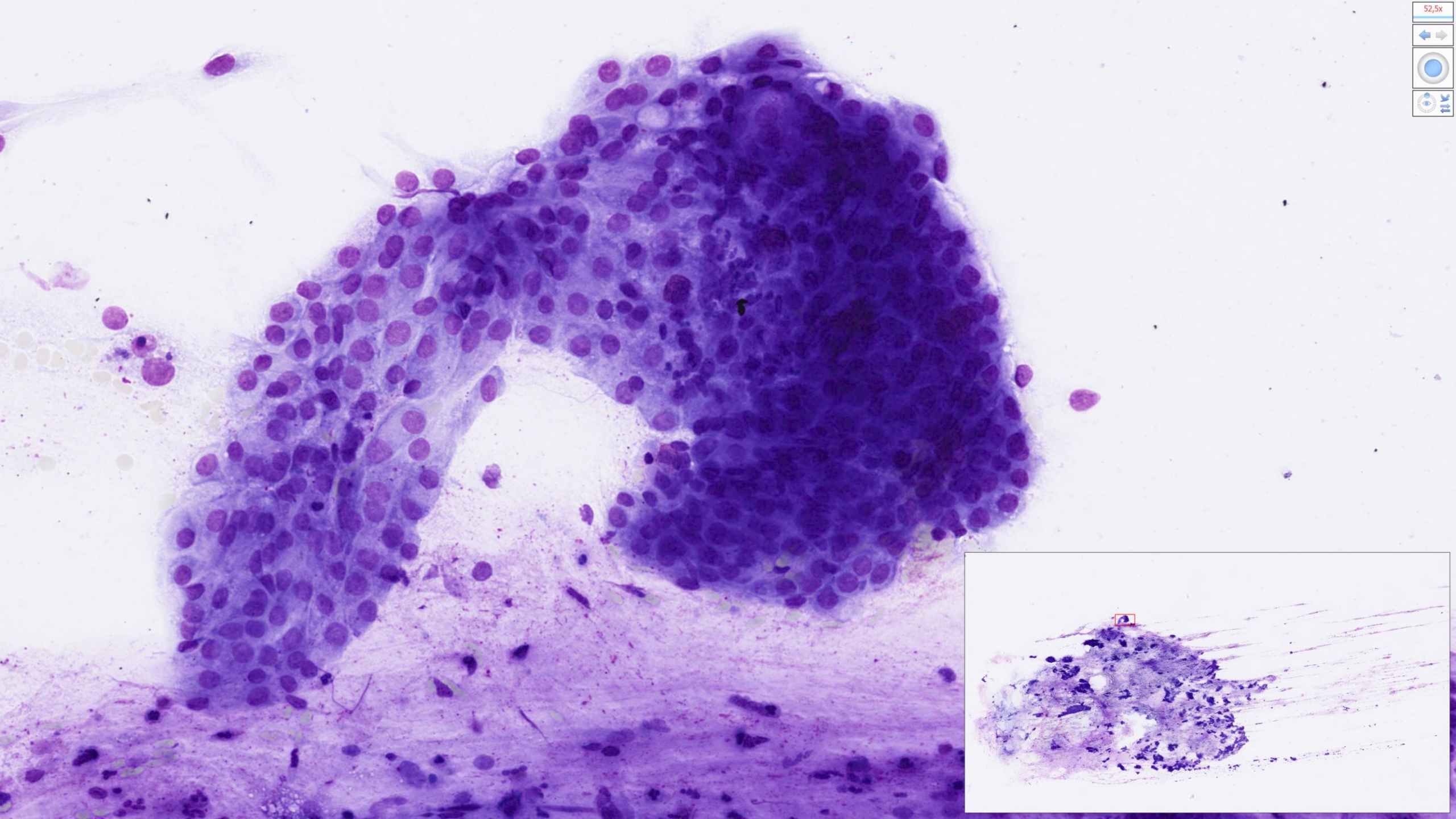
Whartins tumör med mucinös metaplasi

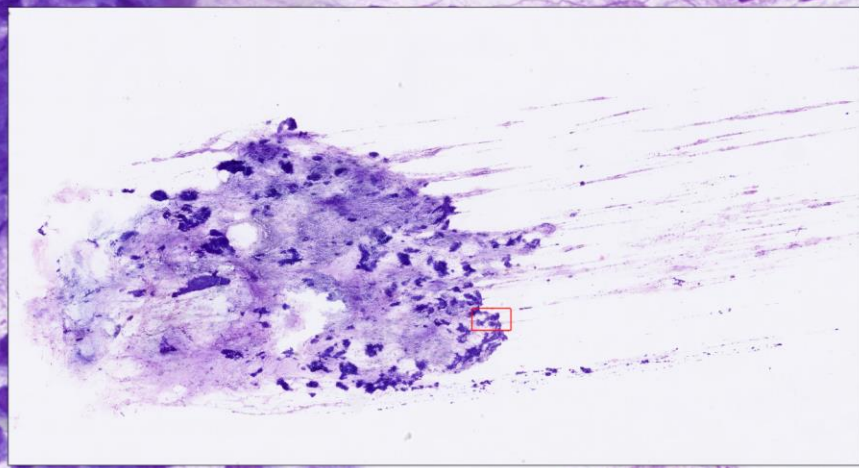
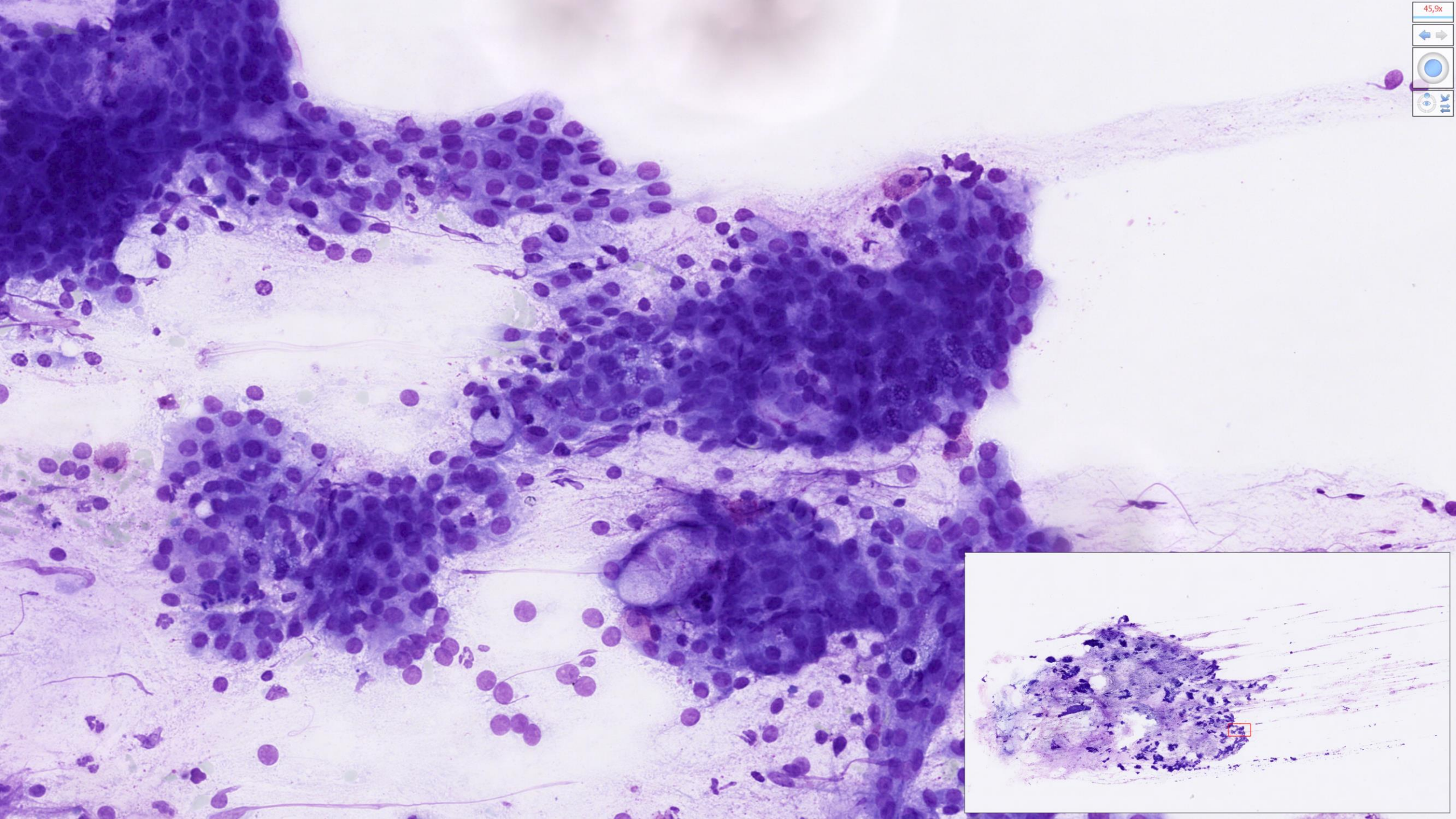
65 årig man. Sedan 6-8 veckor noterat en liten knöl vid vänster käkvinkel som orsakar obehag. Palpabel, oöm 1 cm resistens punkteras.





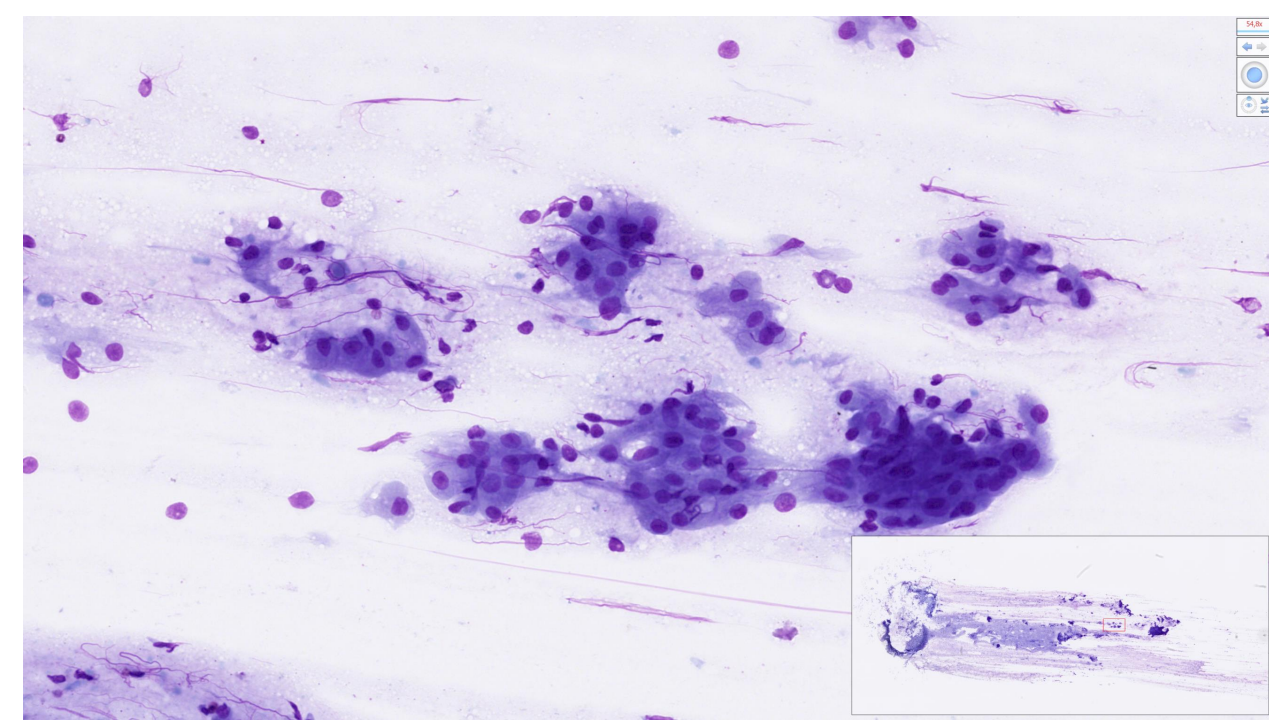




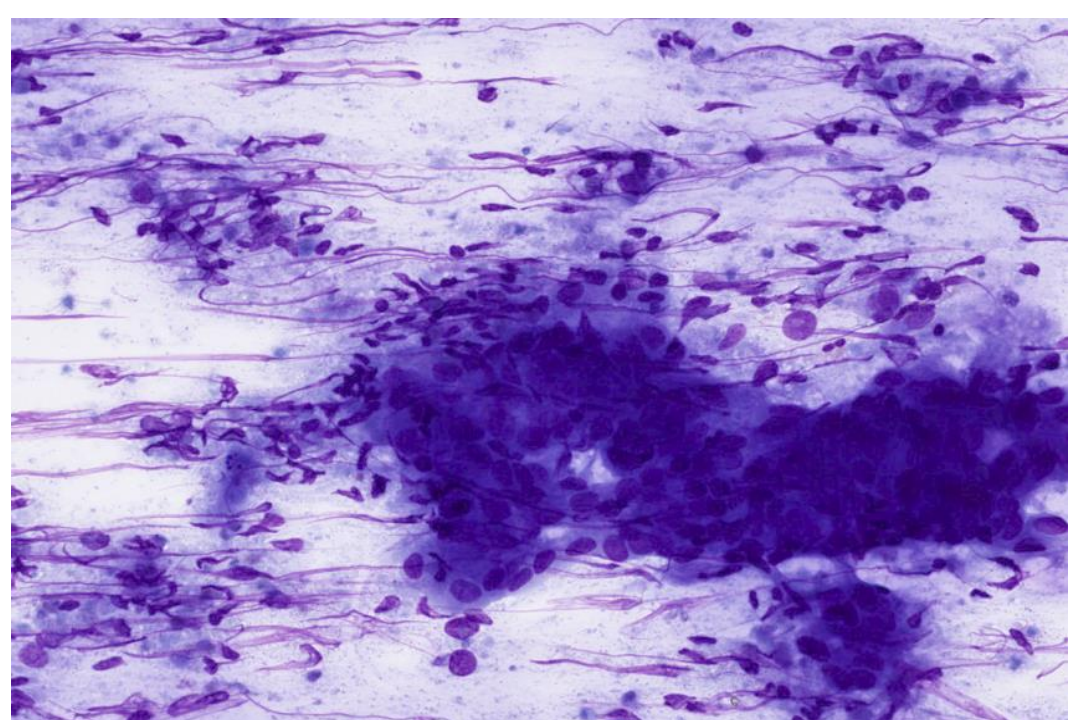


Mucoepidermoid cancer - Milan 6

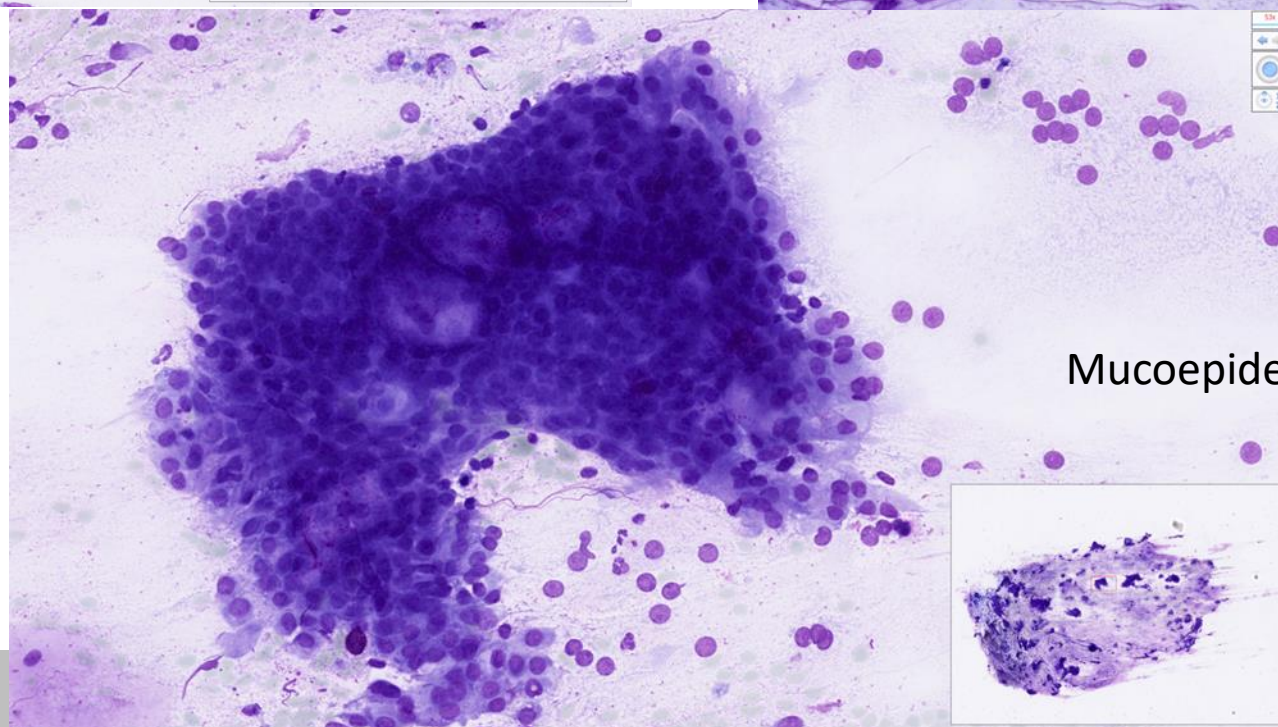
- Molekylär analys bekräftar diagnosen: CRTC1-MAML2 fusion
t(11;19) (q21; p13)



Whartins tumör – Milan 4A

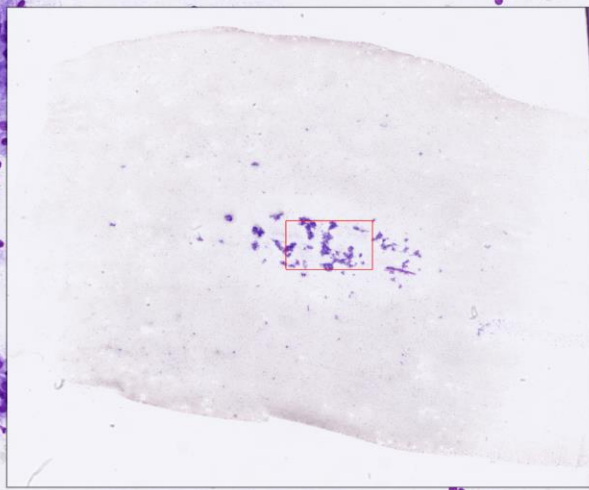
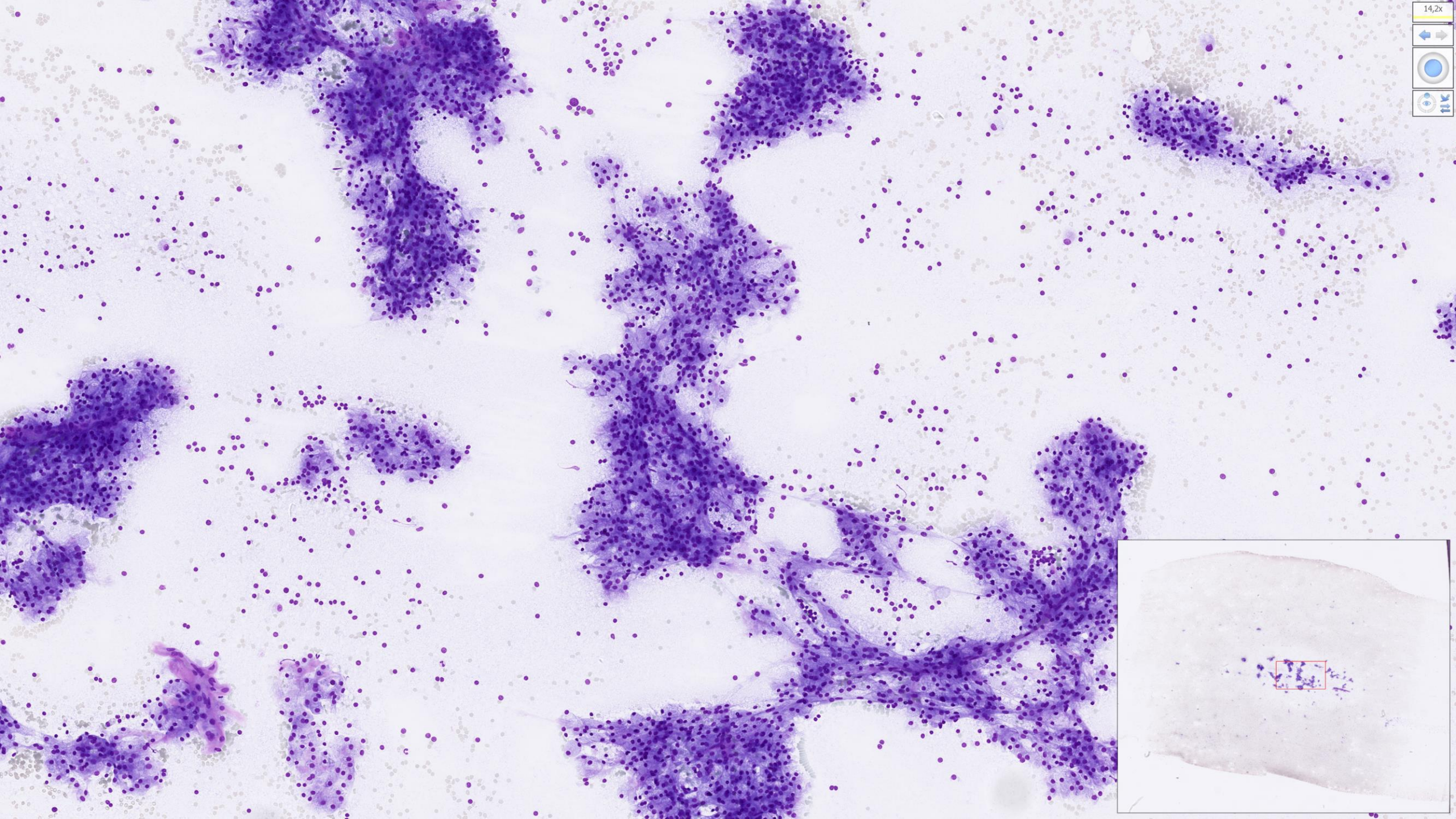


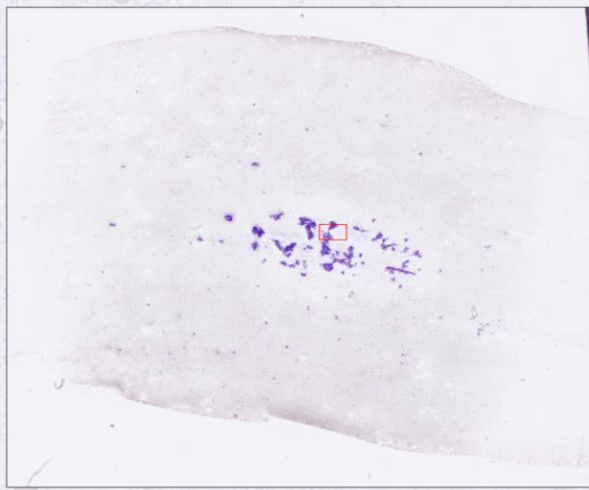
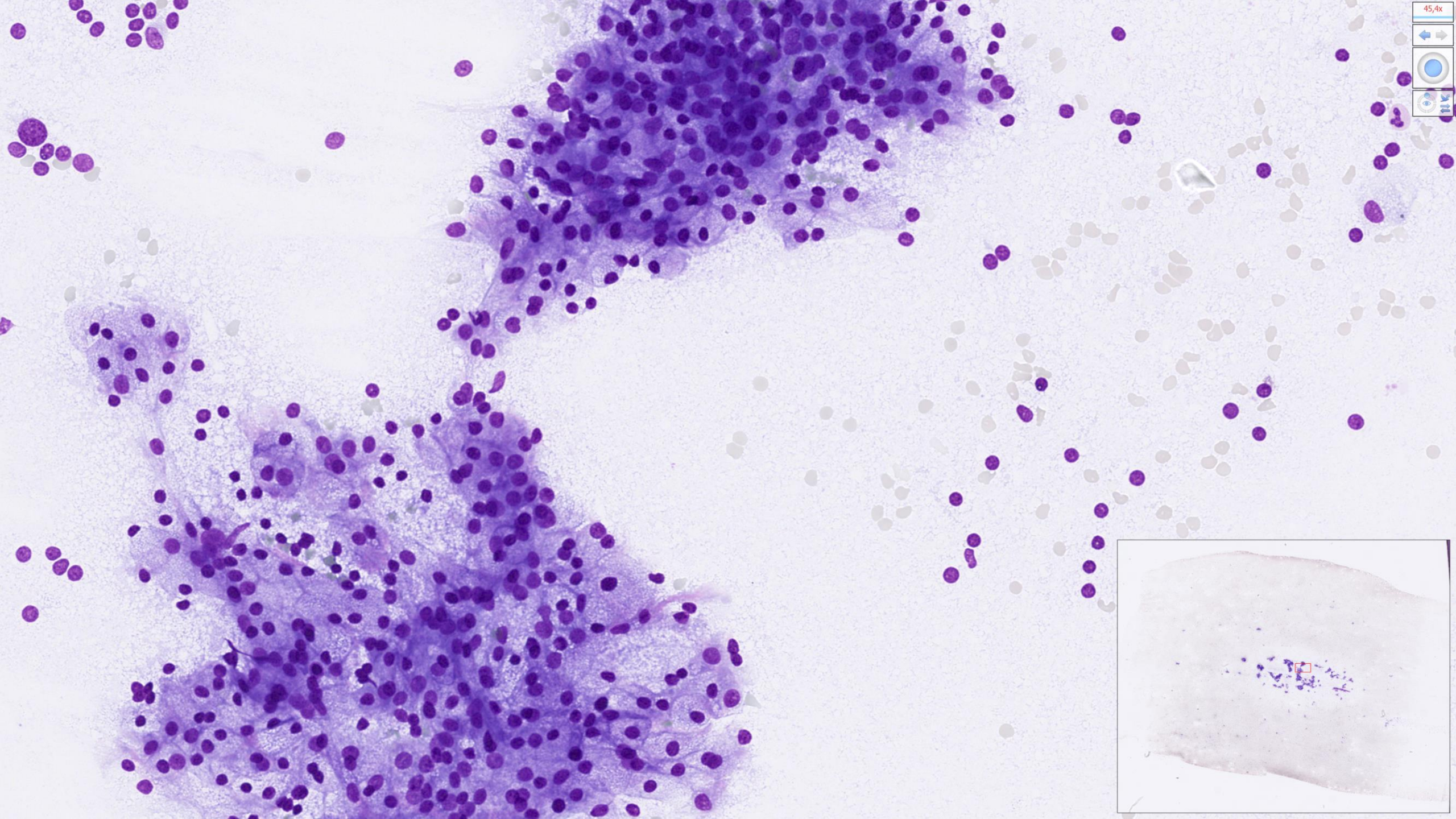
SUMP – Milan 4B

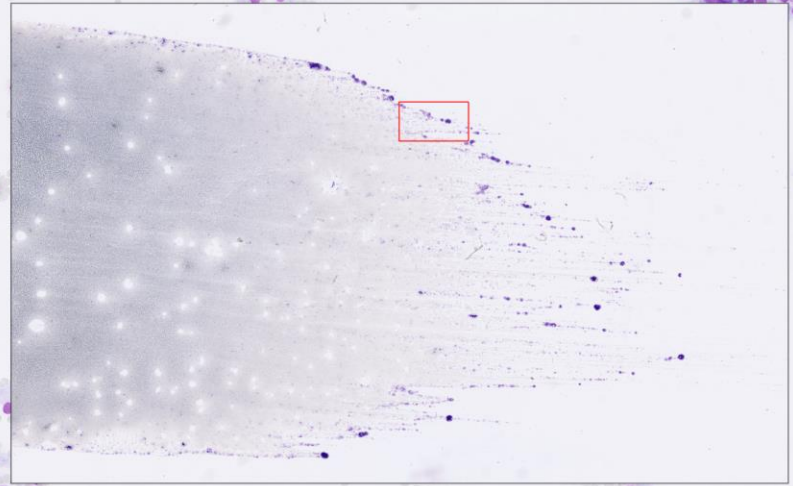
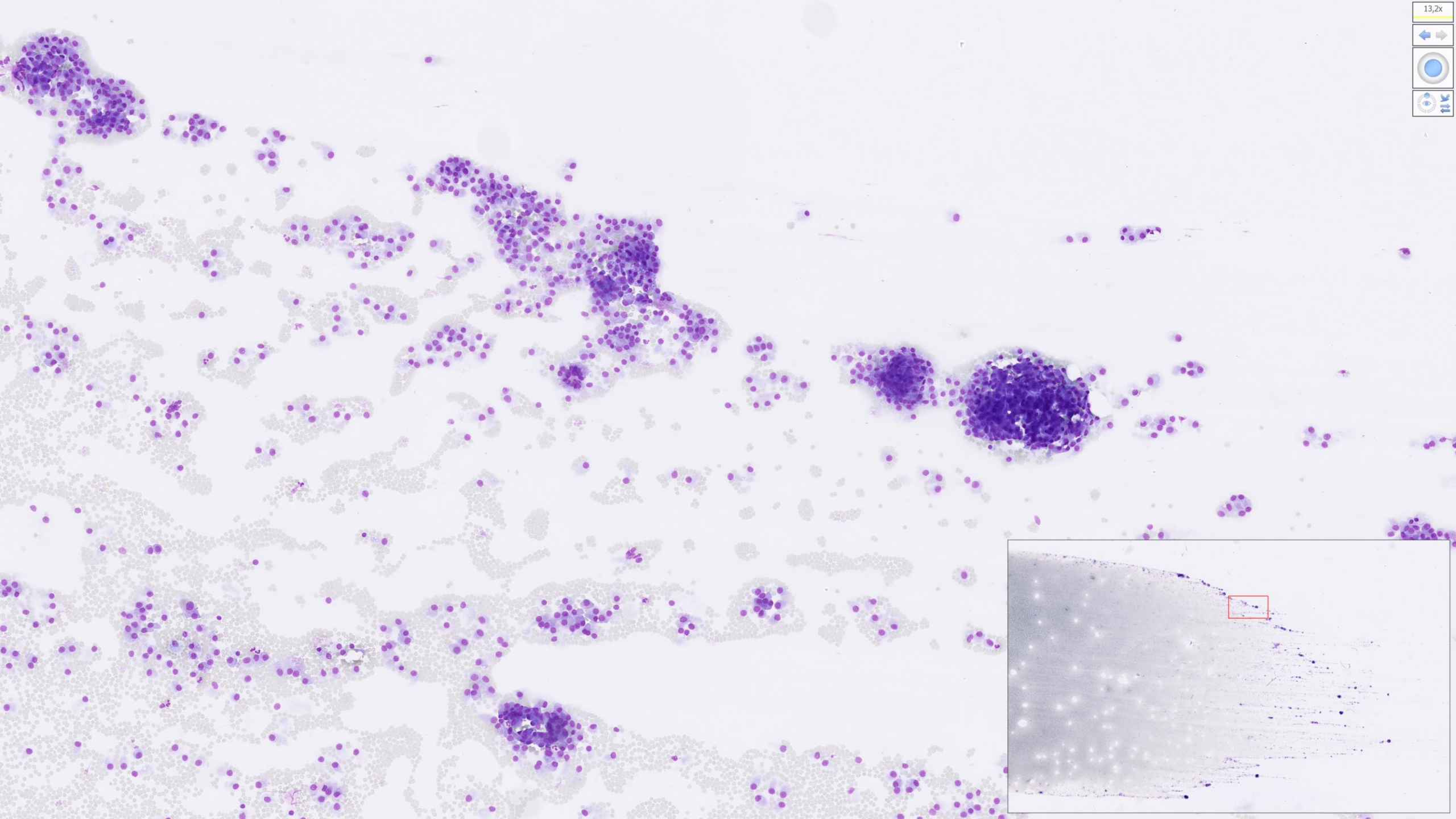


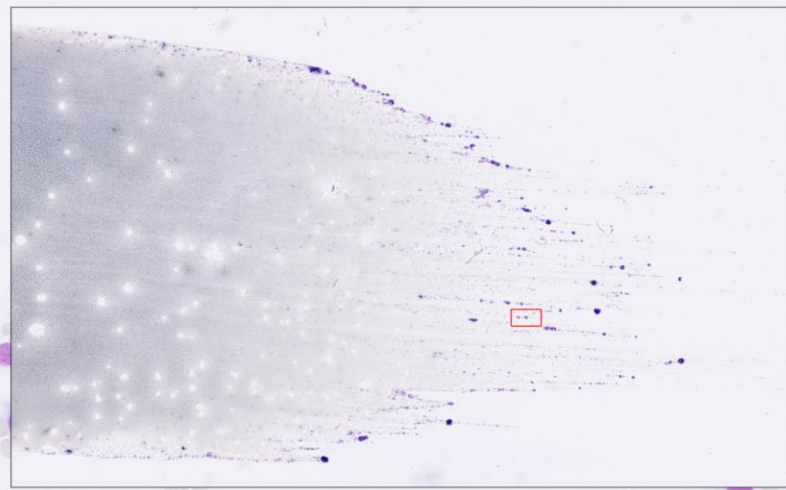
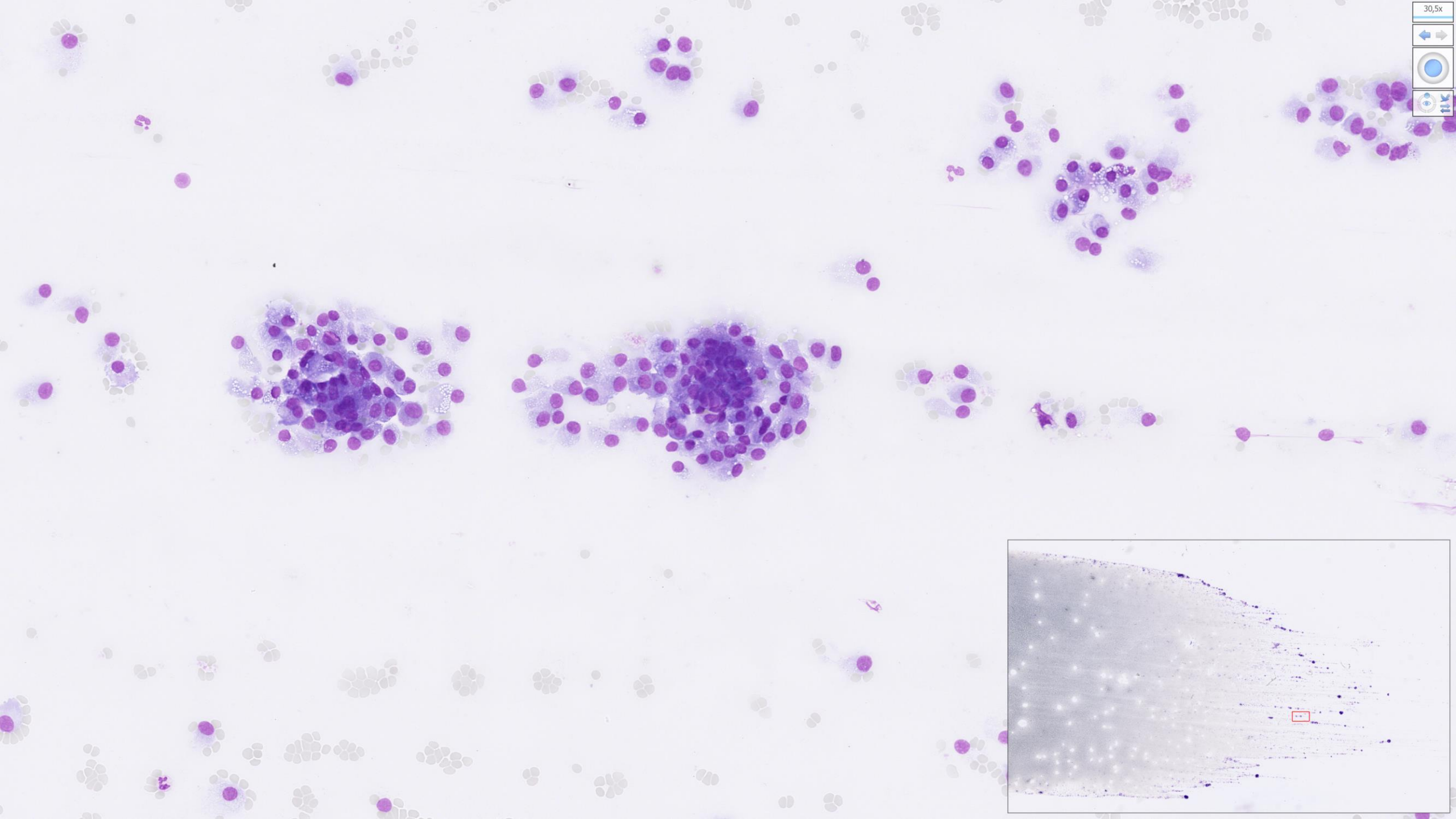
Mucoepidermoid cancer – Milan 6

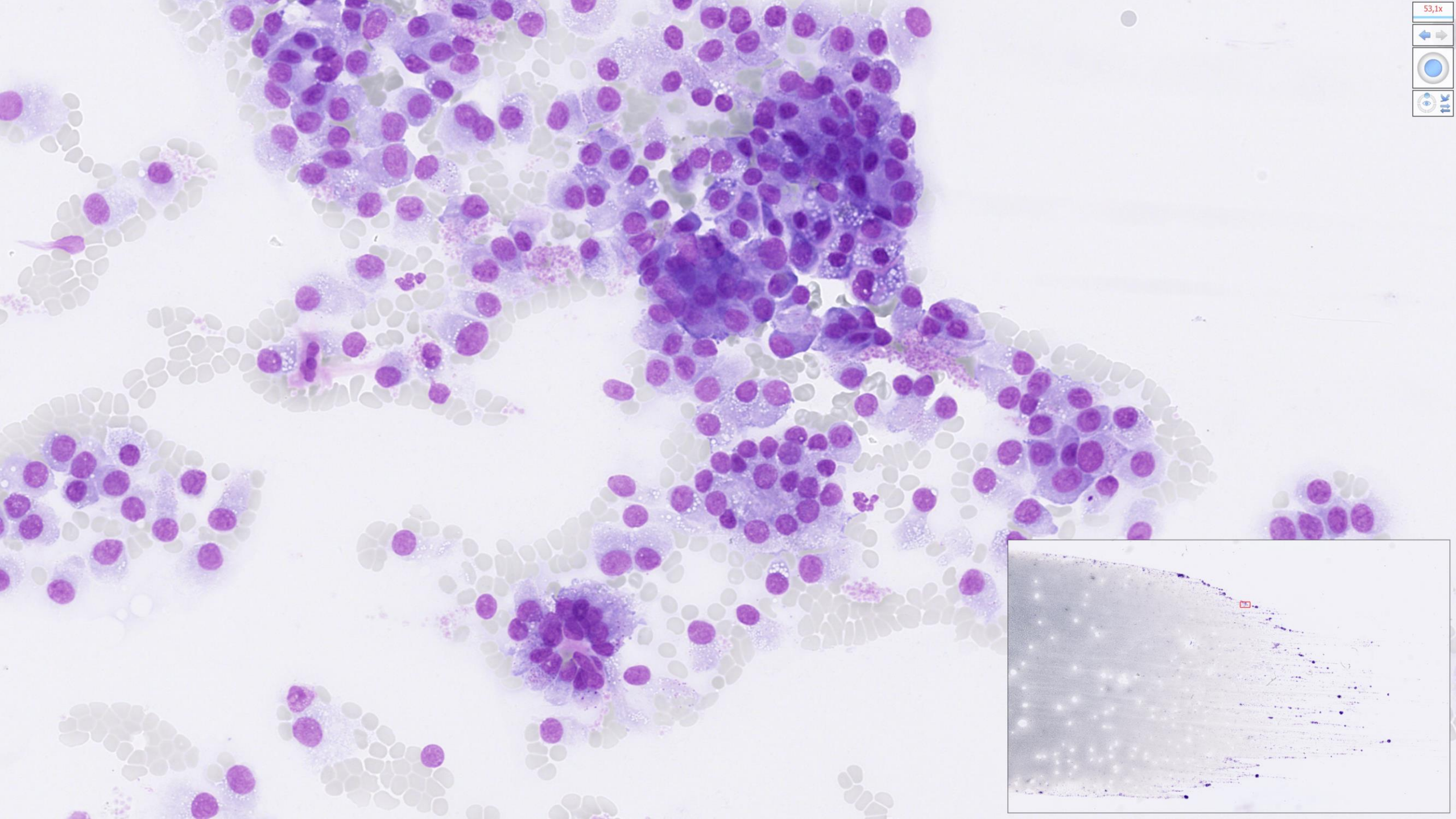
13 årig pojke. 4 månader sedan märkt en knöl i vänster käkvinkel. Då hade han blåsor i munnen och feber. Knölen var oförändrad trots att sedan dess alla symtom försvann. Palpabel 2 x 3 cm knöl punkteras.

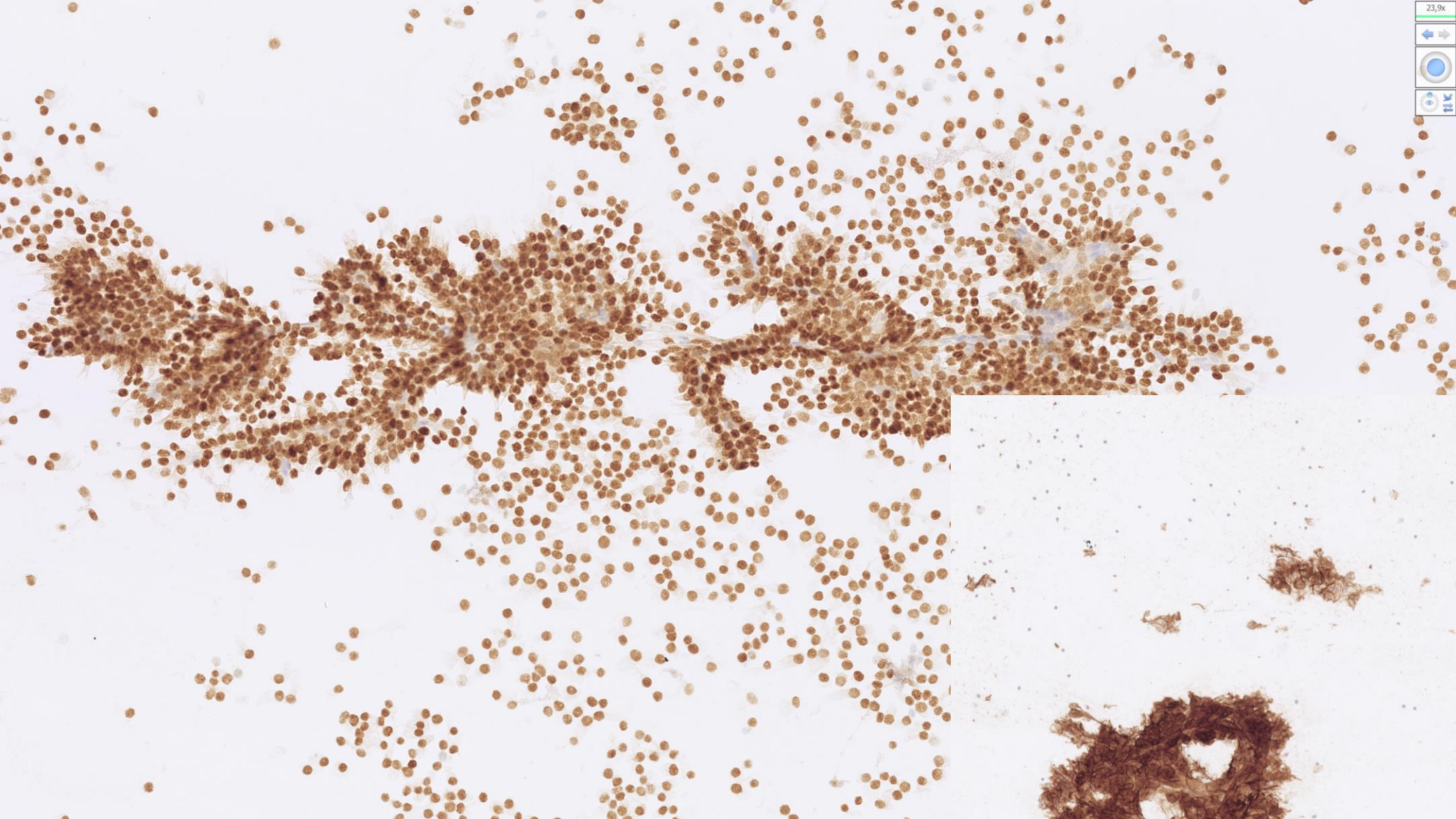




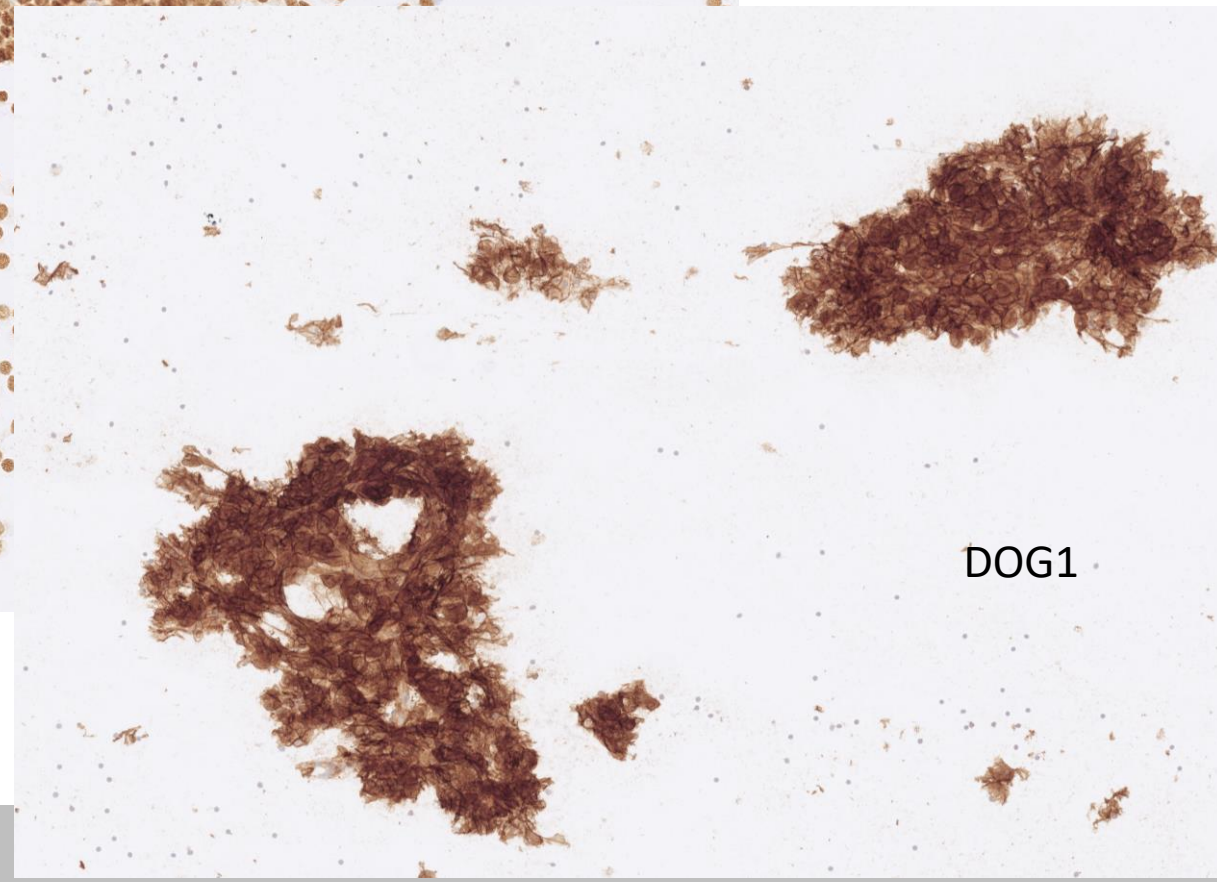








SOX10



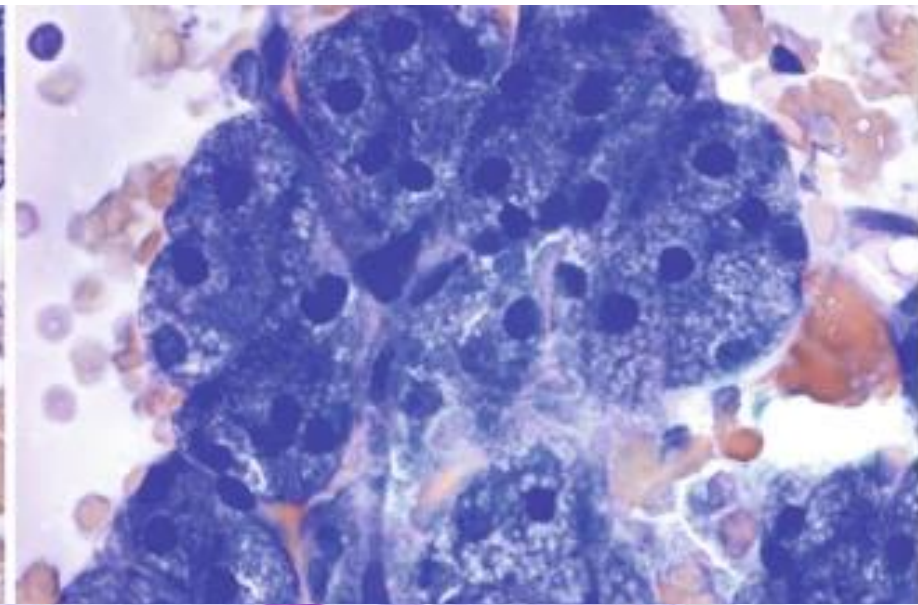
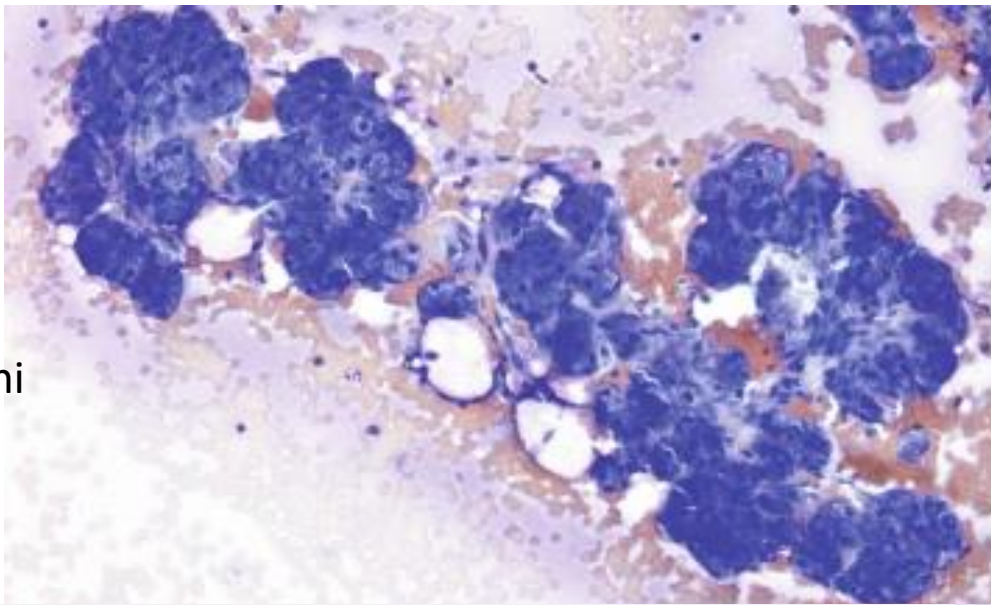
DOG1

Acinic cell carcinoma – Milan 6

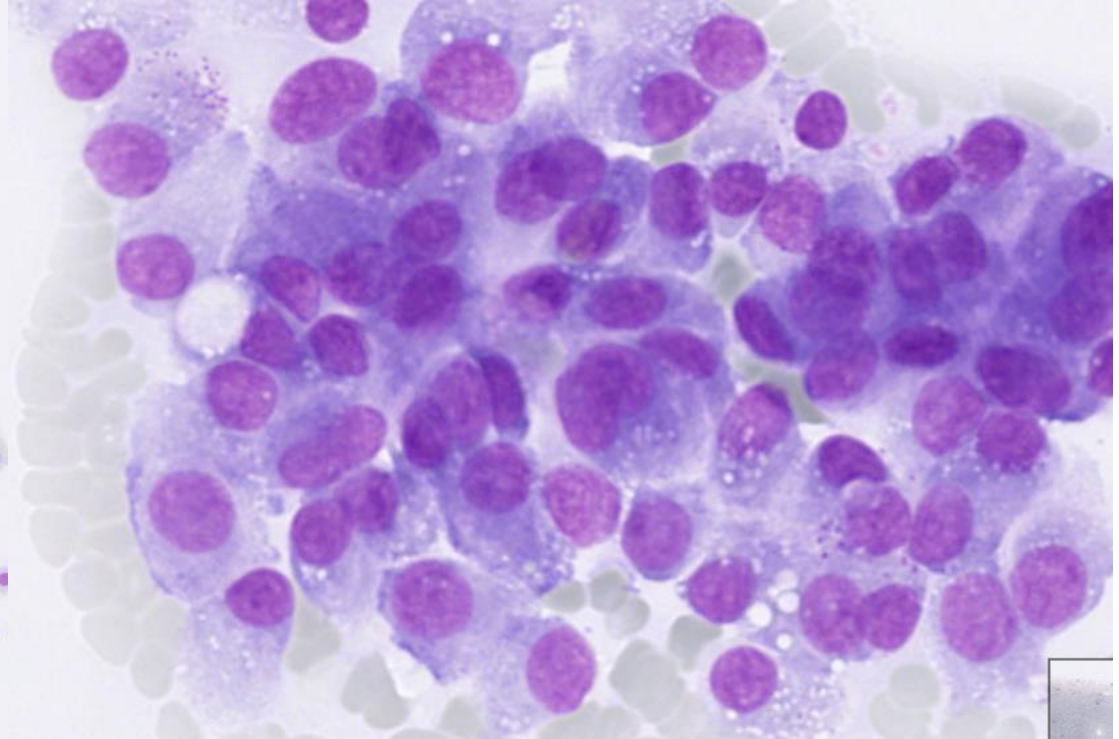
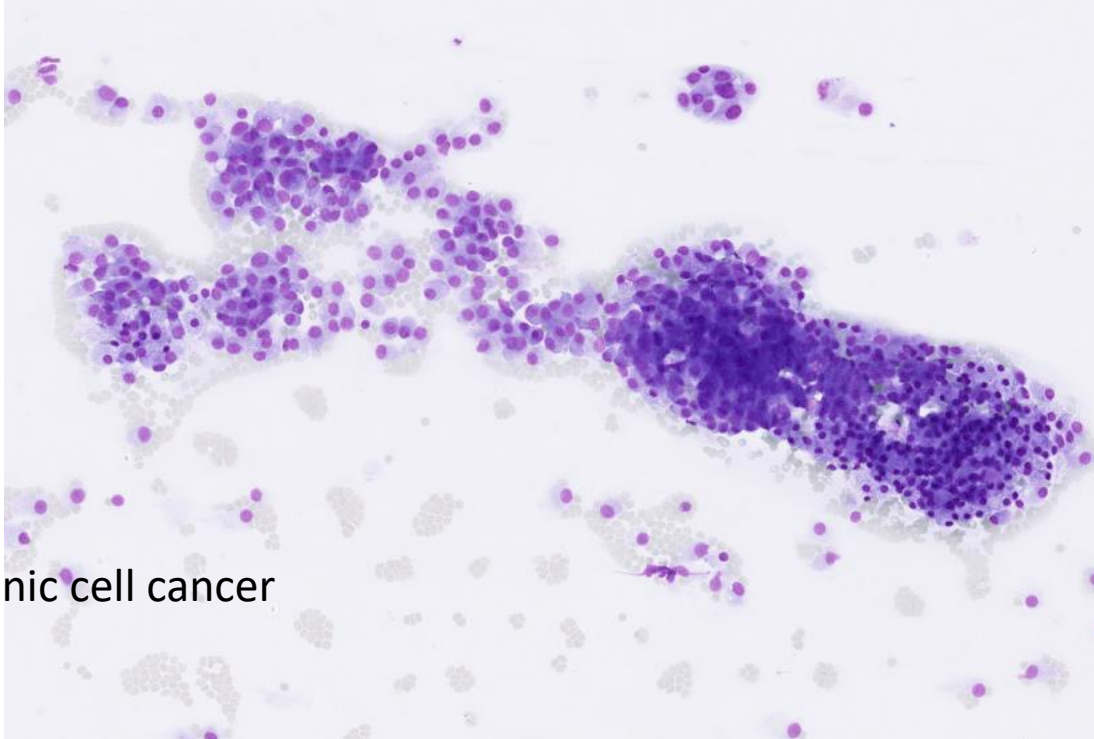
Molekylär analys:

- Ingen specifik mutation i detta fall
- Beskrivet i litteraturen att NR4A3 aktivering via t(4,9) (q13; q31) förekommer i ACC

Benigna acini

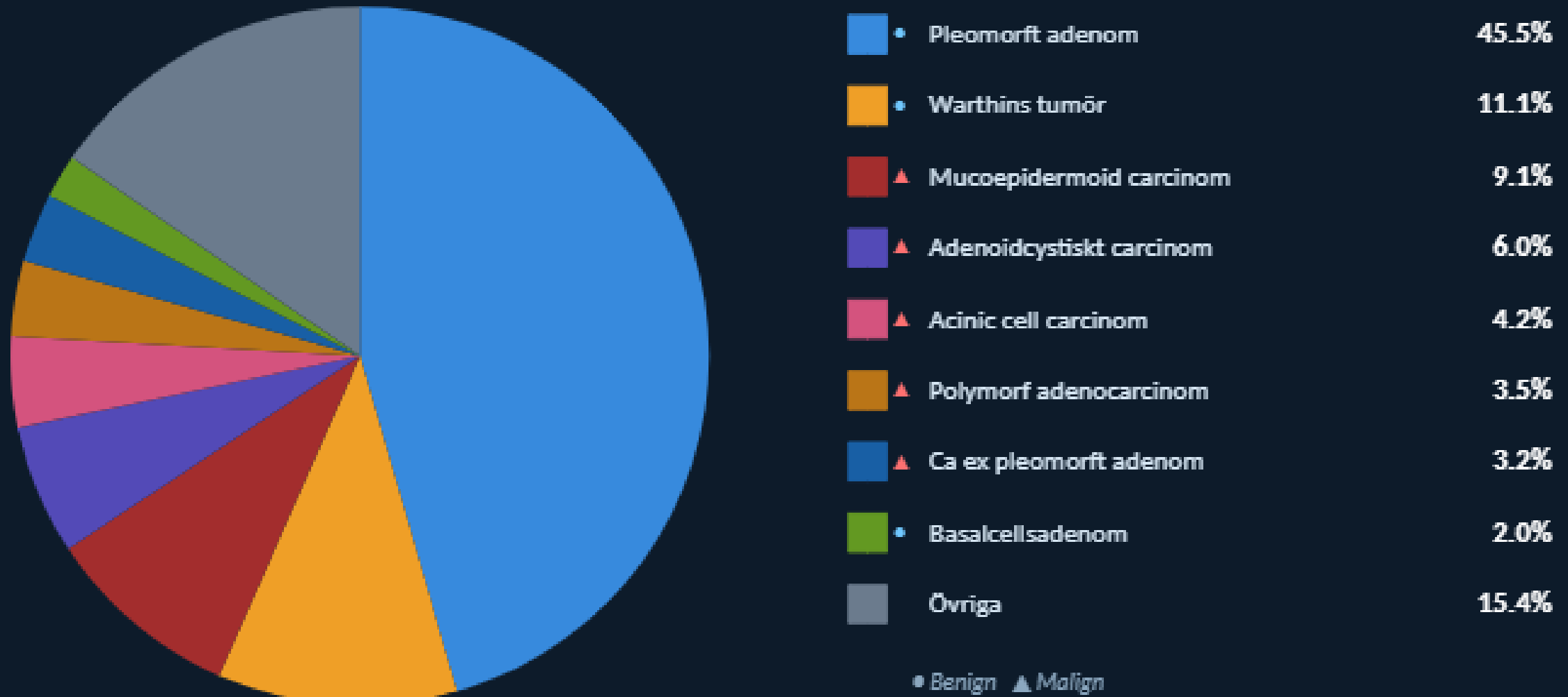


Acinic cell cancer



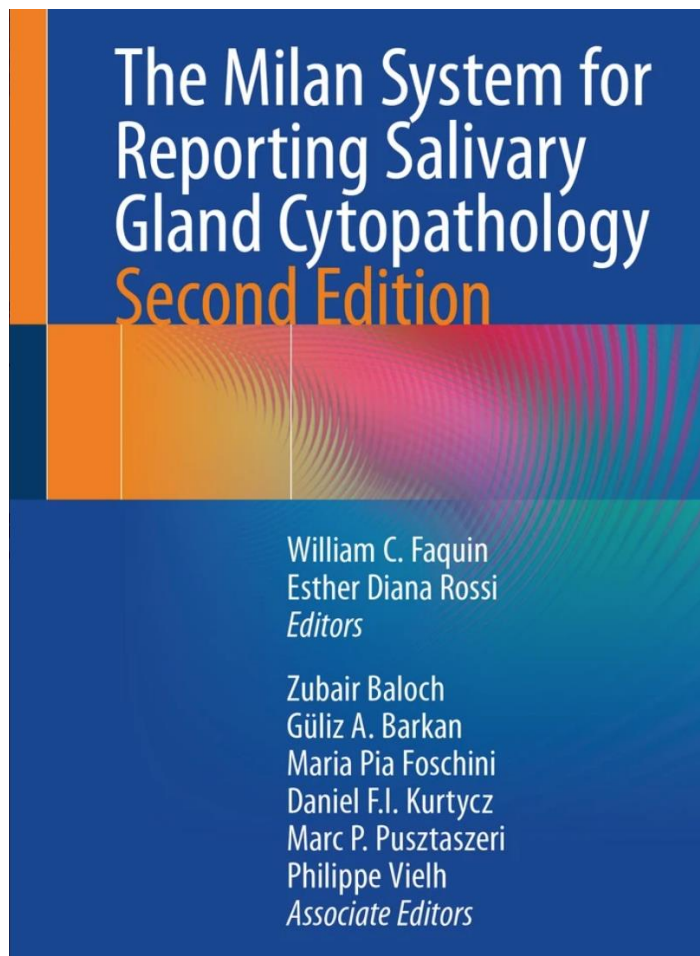
Vanligaste spottkörtelstumörerna

Fördelning av alla SGT (n=5 739) - Alsanie et al., Head & Neck Pathology 2022



Källa: Alsanie I et al. Head Neck Pathol. 2022;16:1043-1054. WHO 2017-klassifikation. Andelar omräknade till % av alla 5 739 SGT.

2023



| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------|--------------|
| Svensk Förening för Klinisk Cytologi och Svensk Förening för Klinisk patologi | | | |
| Dokumentnamn: Milan klassifikation - spottkörtelcytologi | | | Dok.nr: 1 |
| Framtaget av: KVASt-Punktion | Utgåva: 2025 | Fastställt2025-09-01 | Sidor: 1 (9) |

Detta KVASt-dokument omfattar:

1. Innehållsförteckning
 2. Milan klassifikation i spottkörtelcytologi – bakgrund
 3. Anvisning för provtagarens hantering av provet
 4. Anamnestisk remissinformation
 5. Anvisningar för laboratoriets hantering av provet
 6. Rekommenderade klassifikationssystem
 7. Milan-klassifikationens kategorier och deras kliniska betydelse
 8. Information i remissens svarsdel
 9. Administrativt; SNOMED-koder
 10. Övrigt
 11. Referenser
- Appendix 1 - Vanliga spottkörteltumörer och deras diagnostiska kriterier

Klinisk tillämpning av Milan-systemet

- **Standardiserad klassificering** – hjälper kliniker **tolka** våra diagnoser
- Underlag för standardiserat **behandlingsbeslut**

Molekylära analyser: diagnos
prognos
behandling

eva.darai-ramqvist@regionstockholm.se

TACK!