

| Svensk Förening för Klinisk Cytologi och Svensk Förening för Klinisk patologi |                     |                              |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|
| <b>Dokumentnamn: Milan klassifikation - spottkörtelcytologi</b>               |                     |                              | <b>Dok.nr: 1</b>     |
| <b>Framtaget av:</b><br>KVASt-Punktion                                        | <b>Utgåva:</b> 2025 | <b>Fastställt</b> 2025-09-01 | <b>Sidor:</b> 1 (10) |

Detta KVASt-dokument omfattar:

1. Innehållsförteckning
2. Milan klassifikation i spottkörtelcytologi – bakgrund
3. Anvisning för provtagarens hantering av provetjga vill inte
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

## 2. Milan-klassifikation i spottkörtelcytologi – bakgrund

Cytologi med finnålsaspiration (FNA) är ännu idag den primära diagnostiska metoden av spottkörtellesioner. Cytologiska fynd har inkluderats i de flesta avsnitt av den nya WHO boken om spottkörteltumörer, med hänsyn till vikten av FNA som en initial diagnostisk metod.

Användning av Milan-systemet rekommenderas i spottkörteldiagnostiken.

Milan-klassifikationen för rapportering av cytopatologi vid spottkörtellesioner (MSRSGC) är ett standardiserat system för att kategorisera cytologiska fynd från FNA av spottkörtlar. Det introducerades först år 2018 och reviderades 2023 med uppdaterade risk för malignitet (ROM).

Systemet kategoriserar FNA-resultat i sex diagnostiska grupper, där varje kategori har en specifik risk för malignitet (ROM) och motsvarande rekommendationer för klinisk hantering. Dessa grupper är numrerade men det rekommenderas inte användning av siffror i utlåtanden. Grupperna ska beskrivas med ord och inte siffror (siffror kan användas men bör alltid följa en förklarande text om respektive kategori).

### 3. Anvisning för provtagarens hantering av provet

Provtagning kan ske på en punktionsmottagning eller av inremitterande och kan tas med eller utan ultraljudsguidning.

Det är av största vikt att man före provtagning funderar över hur man ska hantera det. Rekommenderas att tillvarata material även för eventuella tilläggsanalyser enligt lokala rutiner.

Till exempel: utstryksglas, kyvett med alkohol, rör för vätska, rör med PBS alternativt ThinPrep-burk eller motsvarande för cellblock, immunfärgningar och eventuella molekylära analyser

### 4. Anamnestic remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Datum för remiss men även av provtagare när provet togs.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd; lokalisation, storlek, form och konsistens.
- Beskriv punktionsutbytets karaktär: ex fettartat, gelatinöst, vätskigt osv
- Antalet glas och burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket).
- Datum för planerat återbesök, multidisciplinär konferens, om det är av vikt.

### 5. Anvisningar för laboratoriets hantering av provet

Inregistrering av glas och burkar och registrering av provtyp sker vid ankomstregistrering.

På cytologilaboratoriet:

- Glas med utstrykt material ska torka före preparering och färgning med i första hand MGG men man kan även färga med Htx/eosin eller PAP efter rehydrering
- Etanol-fixerat glas färgas med PAP
- Rör med vätska kan centrifugeras och ett utstryk på glas kan göras, alternativt cytospin preparat kan framställas.
- PBS kan användas för cytospin där man preparerar ett bestämt antal glas och immunfärgning kan göras.
- PBS kan även snurras ned och göra en pellet som kan användas till ett cellblock eller cellpellet som kan användas direkt eller frysas för senare molekylär analys.

- Fixerad burk ex ThinPrep kan användas för vätskebaserat prov som färgas för PAP för diagnostik, immunfärgningar eller bedömning av cellhalt. Av det kan man sedan göra ett cellblock. Då använder man även kontroller.

## 6. Rekommenderade klassifikationssystem

### Milan-klassifikationens kategorier

1. **Icke-diagnostisk:**
  - Preparat som är otillräckliga för utvärdering.
2. **Icke-neoplastisk:**
  - Benigna icke-neoplastiska lesioner, såsom inflammatoriska tillstånd.
3. **Atypi av osäker betydelse (AUS):**
  - Atypiska celler förekommer, men inte tillräckligt för att klassificeras som neoplastiska.
4. **A: Benigna tumörer:** Exempelvis pleomorft adenom.  
**B: Spottkörtelneoplasm med osäker malign potential (SUMP):**  
 Neoplastisk men osäkert om benign eller malign.
5. **Misstanke om malignitet:**
  - Tecken som tyder på malignitet men inte är definitiva.
6. **Malign:**
  - Otvetydiga tecken på malignitet
  - Även metastas

## 7. Milan-klassifikationens kategorier och deras kliniska betydelse

### Klinisk tillämpning av Milan-systemet

- Förbättrar diagnostisk precision vid cytologisk bedömning av spottkörtellesioner.
- Hjälper till att styra behandlingsbeslut, från observation till kirurgisk excision.
- Minskar onödiga operationer för benign patologi samtidigt som maligna fall identifieras tidigt.

### 1. Icke-diagnostisk / Otillräcklig (ND – Non-diagnostic)

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

## 2. Icke-neoplastisk (NN – Non-neoplastic)

- Definition:
  - Cytologiska fynd som indikerar en godartad, icke-neoplastisk process.
- Exempel:
  - Kronisk sialoadenit (t.ex. Sjögrens syndrom).
  - Cystiska lesioner (kan vara retentionscystor eller mucoceler).
  - Granulomatös inflammation (t.ex. tuberkulos, sarkoidos).
- Risk för malignitet: <11%
- Rekommenderad hantering:
  - Klinisk uppföljning och behandling av bakomliggande sjukdom.
  - Vid kvarstående misstanke, överväg upprepad FNA.

Tabell: ROM i de två utgåvor av Milan Systemet (ed I-2018 och ed II-2023)

|                                                 | 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                                             |

## 3. Atypisk / Atypi av oklar betydelse (AUS – Atypia of Undetermined Significance)\*

- Definition:
  - Cytologiska förändringar (som inte tydligt kan klassificeras som neoplas) som inte tydligt kan klassificeras som benign eller malign.
  - Kan bero på låg cellhalt, degenerativa förändringar eller ovanliga cytologiska drag.
- Exempel:
  - Lätt cellulär atypi i en annars benign 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.
- \*OBS! Om det handlar om säker tumör/neoplasi använd ej "Atypi gruppen".

#### 4 A. Godartad neoplasi (BN – Benign Neoplasm)

- Definition:
  - Klara cytologiska tecken på en benign tumör.
- Exempel:
  - Pleomorft adenom (vanligaste spottkörteltumören, blandning av epiteliala- och myoepiteliala celler).
  - Warthintumör (smutsig och lymfocytrik bakgrund med onkocytära celler)
- Risk för malignitet: <3%
- Rekommenderad hantering:
  - Kirurgisk excision rekommenderas för pleomorft adenom på grund av risk för malign transformation.
  - Warthintumör kan ofta observeras som asymtomatisk.

#### 4 B. Neoplasi av oklar malignitetsgrad (SUMP – Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential)

- Definition:
  - Neoplastisk lesion där malignitet inte kan uteslutas.
- Exempel:
  - Cellrika neoplasier med oklar arkitektur.
  - Myoepiteliala tumörer där distinktionen mellan benign och malign är svår.
- Risk för malignitet: ~35%
- Rekommenderad hantering:
  - Kirurgisk excision rekommenderas för definitiv diagnos.

#### 5. Misstanke om malignitet (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 carcinom som är svåra att typbestämma på FNA.
- Risk för malignitet: ~83%
- Rekommenderad hantering:
  - Kirurgisk excision och histopatologisk analys.

#### 6. Malign (M – Malignant)

- Definition:
  - Klara cytologiska tecken på en malign tumör.
- Exempel:
  - Mucoepidermoid carcinom (blandning av mucinösa celler, skivepitelceller och intermediära celler).
  - Adenoidcystiskt carcinom (basaloid cellpopulation, cylindromönster, hyalinerings).
  - Högt differentierade ilan cell carcinoma, adenocarcinom).
- Risk för malignitet: >95%
- Rekommenderad hantering:

- Radikal kirurgi med eller utan adjuvant behandling (t.ex. strålning).

## 8. Information i remissens svarsdel

Läs informationen på remissen. Besvara frågeställningen om sådan finns.

Diagnosrad: beskrivande text, Milan 1–6.

Exempel:

Spottkörtelpunktat regio parotis höger sida: Pleomorft adenom, Milan 4a.

Parotispunktat höger sida: svårtolkad atypi/AUS, Milan 3.

Punktionsutbyte vänster parotis: mucoepidermoid cancer, Milan 6.

## 9. Administrativt

SNOMED:

| TOPO- koder   |                          |
|---------------|--------------------------|
| <b>T55000</b> | Spottkörtel              |
| <b>T55100</b> | Parotis                  |
| <b>T55200</b> | Sublingualis             |
| <b>T55300</b> | Submandibularis          |
|               |                          |
| <b>T55400</b> | Accesoriska spottkörtlar |

| MORFOLOGISKA- koder |                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>M09000</b>       | Otillräckligt                                               |
| <b>M80000</b>       | Benign tumör                                                |
| <b>M89400</b>       | Pleomorft adenom                                            |
| <b>M85610</b>       | Whartin (adenolymfom)                                       |
| <b>M82900</b>       | Oxyfilt/oncocytärt adenom                                   |
| <b>M81470</b>       | Basalcells adenom                                           |
| <b>M69700</b>       | Atypi                                                       |
| <b>M00030</b>       | Oklart fall (använd för SUPM)                               |
| <b>M84303</b>       | Mucoepdermoid cancer                                        |
| <b>M85503</b>       | Acinic cell cancer                                          |
| <b>M82003</b>       | Adenoidcystisk cancer                                       |
| <b>M89403</b>       | Cancer ex pleomorft adenom                                  |
| <b>M81403</b>       | Adenocarcinom (malign tumör där man kan ej subklassificera) |
| <b>M8*</b>          | För övriga tumördiagnoser var god se aktuell WHO lista      |

**Rekommendation:** Uppdatera era SNOMED-koder och för framtida uppföljningar i kvalitetssäkrings syfte, rekommenderas att ha lokala spårningssystem som underlättar inrapportering av olika Milan-kategorier.

## 10. Övrigt

Kvastgruppens medlemmar i Punktionscytologi vg se aktuell lista på svfp.se

## 11. Referenser

The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology [The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology | SpringerLink](#)

Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 9, 2024. [WHO Classification of Tumours Online](#)

Rossi ED, Baloch Z, Barkan G, et al. Second edition of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: refining the role of salivary gland FNA. *Cancer Cytopathol.* 2024; 132(1): 10-21. doi:[10.1002/cncy.22753](#)

Maleki Z, et al. Application of the Milan System for Reporting Submandibular Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2019 May;127(5):306-315. doi: 10.1002/cncy.22135.

## Appendix 1

### Vanliga spottkörteltumörer och deras diagnostiska kriterier

#### Pleomorft adenom (PA) – *Vanligaste benigna tumören*

- Cytologi (FNA):
  - Blandning av epitelceller, myoepiteliala celler och en fibrillär myxoid/stromal bakgrund.
  - Små, runda till spolformade celler, ofta i en chondroid-matrix.
- Immunohistokemi:
  - S100+, GFAP+ (stroma och myoepiteliala celler), PLAG1+ (genetisk translokation).
- Klinisk betydelse:
  - *Långsamväxande, men kan transformera till karcinom ex pleomorft adenom (Ca ex PA).*
  - Kirurgisk excision rekommenderas pga recidivrisk.

#### Warthins tumör (Papillär cystadenolymfom) – *Associerad med rökning*

- Cytologi (FNA):
  - Rikligt med onkocyter (granulär cytoplasma, runda kärnor).
  - Lymfoid bakgrund (många lymfocyter).
  - Cystiskt innehåll möjligt.
- Immunohistokemi:
  - Cytokeratin 7 (CK7)+ (epitel), CD20+ (B-lymfocyter).
- Klinisk betydelse:
  - *Godartad och ofta multifokal.*
  - Ingen kirurgi behövs om asymtomatisk, men kan tas bort vid tillväxt eller obehag.

#### Mucoepidermoid carcinom (MEC) – *Vanligaste maligna spottkörteltumören*

- Cytologi (FNA):
  - Blandning av mucinösa celler, skivepitelceller och intermediära celler.
  - Bakgrund av mucin och nekros vid högt differentierade former.
- Immunohistokemi:
  - MAML2-translokation (CRTC1/CRTC3-MAML2 fusion) → Stark diagnostisk markör.
  - p63/p40+ i myoepiteliala celler.
- Klinisk betydelse:
  - *Låggradiga har god prognos (90% 5-årsöverlevnad), höggradiga har sämre prognos (30–50% 5-årsöverlevnad).*
  - Behandling: Kirurgi + ev. strålning vid höggradiga former.

#### Adenoidcystiskt carcinom (AdCC) – *Perineural invasion är typiskt*

- Cytologi (FNA):
  - Små, basaloida celler med hyperkromatiska kärnor.
  - Cylindriska strukturer i hyaliniserad matrix ("cylindromönster").
- Immunohistokemi:
  - MYB-NFIB fusion i många fall.
  - S100+, p63+, CK7+.
- Klinisk betydelse:
  - *Långsamväxande men hög metastasrisk (lungor och skelett).*
  - Behandling: Radikal kirurgi + postoperativ strålning.

#### Acinic cell carcinoma (AciCC) – *Kan imitera benigna lesioner*

- Cytologi (FNA):
  - Celler med granulär, basofil cytoplasma.
  - Vakuoler i cytoplasman (serös differentiering).
- Immunohistokemi:
  - DOG1+, SOX10+, NR4A3 rearrangemang.
- Klinisk betydelse:
  - *Låggradig, men kan recidivera och metastasera sent.*
  - Behandling: Kirurgisk excision.

Salivärt duktalt carcinom (SDC) – *Liknar duktalt carcinom i bröstet*

- Cytologi (FNA):
  - Pleomorfa celler, distinkta nukleoler, nekros och mitoser.
  - Kribriforma och papillära strukturer.
- Immunohistokemi:
  - Androgenreceptor (AR)+, HER2+, p53 muterade i vissa fall.
- Klinisk betydelse:
  - *Aggressiv tumör, metastaserar tidigt.*
  - Behandling: Radikal kirurgi + strålning + ev. HER2-riktad terapi.

### Immunohistokemi och kompletterande analyser vid spottkörtelcytologi

**Immunohistokemi (IHC)** är ett viktigt diagnostiskt verktyg vid utvärdering av spottkörteltumörer, särskilt när cytologiska fynd är osäkra. FNA-cytologi kan ibland ge begränsad information om arkitektur och differentiering, vilket gör att IHC används på cellblock, utstryksglas eller cytospinpreparat.

### Exempel på immunohistokemiska markörer vid spottkörteltumörer

| Markör                                        | Användningsområde                                           | Typiska tumörer                                                             |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>S100</b>                                   | Myoepitelial differentiering                                | Pleomorft adenom, myoepiteliom, adenoidcystiskt carcinom                    |
| <b>GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)</b> | Myoepitelial komponent                                      | Pleomorft adenom                                                            |
| <b>p63 / p40</b>                              | Basaloid/malign epitelial komponent                         | Skivepitelcancer, adenoidcystiskt carcinom                                  |
| <b>DOG1</b>                                   | Acinärcellsdifferentiering                                  | Acinic cell carcinoma                                                       |
| <b>MAML2</b>                                  | Specifik translokation                                      | Mucoepidermoid carcinom (MAML2-positiv vid CRTC1/CRTC3-MAML2-translokation) |
| <b>Androgenreceptor (AR)</b>                  | Distinktion mellan sekretoriska och salivära dukta karcinom | Salivärt duktalt carcinom (AR-positiv)                                      |
| <b>HER2</b>                                   | Onkogen amplifikation                                       | Salivärt duktalt carcinom (HER2-positiv)                                    |

| Markör       | Användningsområde    | Typiska tumörer                                                                |
|--------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ki-67</b> | Proliferationsmarkör | Används för att skilja benign från malign lesion (hög Ki-67 i maligna tumörer) |

### Molekylära analyser och translokationer

För vissa spottkörteltumörer är genetiska förändringar diagnostiskt viktiga och kan identifieras med **FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)** eller **PCR-baserade metoder**.

| Genetisk förändring                    | Associerad tumör                               | Diagnostisk betydelse                                 |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>CRTC1/CRTC3-MAML2 fusion</b>        | Mucoepidermoid carcinom                        | Finns i ~70% av fallen, associerat med bättre prognos |
| <b>MYB-NFIB fusion</b>                 | Adenoidcystiskt carcinom                       | Finns i ~50–60% av fallen                             |
| <b>ETV6-NTRK3 fusion</b>               | Sekretoriskt carcinom                          | Diagnostisk för denna tumörtyp                        |
| <b>PLAG1 &amp; HMGA2 rearrangemang</b> | Pleomorft adenom, karcinom ex pleomorft adenom | Finns i majoriteten av pleomorfa adenom               |
| <b>NR4A3 rearrangemang</b>             | Acinic cell carcinoma                          | Distinkt genetisk profil                              |