

LUOKITUSPERUSTEITA

INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY

SUOMEN OSASTO

LAADUNVARMISTUSTYÖRYHMÄ



Vastuuhenkilö: Heikki Aho

Julkaisupäivämäärä: 23.8.2021

Version numero: 3.3

SISÄLLYS

ESIPUHE	5
MUUTOSSIVU	8
1. IHO, PEHMYTKUDOKSET JA LUU.....	13
1.1 Dysplastinen luomi	13
1.2 Maligni melanooma.....	15
1.3 Levyepiteelikarsinooma	22
1.4 Malignit pehmytkudoskasvaimet.....	22
1.5 Käänteishyljintä	26
1.6 Kondrosarkooma.....	27
1.7 Pemfigoidi ja epidermolysis bullosa	29
1.8 Pehmytkudosten pyörösoluiset kasvaimet	30
1.9 Ihon epiteliaalisten kasvainten erotusdiagnoosi	31
2. RINTARAUHANEN.....	33
2.1 Rintasyöpä	33
2.2 Tumor phyllodes.....	42
3. IMUKUDOS	43
3.1 Non-Hodgkin-lymfooma ja Hodgkinin tauti.....	46
3.2. Myelooma.....	77
3.3 Myeloproliferatiiviset neoplasmat, myelodysplasia ja akuutti leukemia	81
3.4 Tumoora	86
4. VERENKIERTOELIMISTÖ.....	87
4.1 Sydäninfarktin iän määrittäminen	87
4.2 Sydänsiirteen hyljintä	89
4.3 Myokardiitti.....	91
5. HENGITYSELIMISTÖ	93
5.1 Asbesti	93
5.2 Bronkusepiteelin, kurkunpään ja suun epiteelin dysplasia.....	96
5.3 Levyepiteelikarsinooma	98
5.4 Mesotelioma	98
5.5 Keuhkon neuroendokriiniset kasvaimet	102
5.6 Ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman erotusdiagnoosi.....	103
5.7 Keuhkofibroosi	108

5.8 Pleuran sytologia	109
6. RUOANSULATUSELIMISTÖ	110
6.1 Sjögrenin syndrooma	110
6.2 Mahan krooninen gastriitti ja dysplasia	111
6.3 Inflammatorinen suolistosairaus	115
6.4 Paksu- ja peräsuolen adenoomat, sahalaitaleesiöt ja -polyypit.....	119
6.5 Adenokarsinooma	125
6.6 Levyepiteelikarsinooma ja anuksen prekanseroottiset muutokset.....	128
6.7 Gastrointestinaalinen stroomakasvain	129
6.8 Krooninen hepatiitti.....	131
6.9 Mukoepidermoidi karsinooma.....	134
6.10 Suolen käänteishyljintä.....	135
6.11 Barrettin ruokatorvi ja intraepiteliaalinen neoplasia.....	136
6.12 Keliakia	140
6.13 Suoliston ja haiman endokriiniset kasvaimet	141
6.14 Pseudomyxoma peritonei.....	143
6.15 Maksan adenooma	145
6.16 Hepatosellulaarinen karsinooma	147
6.17 Haimakarsinooman esiasteet.....	147
6.18 Sylkirauhasen sytologia	150
6.19 Asciteksen sytologia	151
7. VIRTSA TIET	151
7.1 Lupus erythematosus ja glomerulonefriitti	151
7.2 Henoch-Schönleinin purppura ja IgA-nefropatia	155
7.3 Munuaissiirteen hyljintä.....	158
7.4 Munuaiskarsinooma	163
7.5 Nefroblastooma	165
7.6 Virtsarakon uroteliaalinen karsinooma	167
7.7 Atypical small acinar proliferation ja adenoosi	171
7.8 Eturauhasen epiteelin sisäinen neoplasia (PIN)	173
7.9 Eturauhasen adenokarsinooma	175
7.10 Virtsan sytologia.....	186
8. GYNEKOLOGINEN PATOLOGIA.....	189
8.1 Endometriumien syklinmuutosten ajoitus.....	189
8.2 Vulvan levyepiteelimuutokset	192

Luokitusperusteita	Sivu	4
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

8.3 Kohdunkaulan levyepiteelimuutokset.....	195
8.4 Kohdunkaulan lieriöepiteelimuutokset	200
8.5 Endometriumien hyperplasiat ja adenokarsinooma	203
8.6 Munasarjojen epitelialiset kasvaimet	210
8.7 Mola hydatidosa	223
8.8 Kohdun sileälihaskasvaimet.....	225
8.9 Gynekologinen sytologia.....	230
9. NEUROPATHOLOGIA JA ENDOKRINOLOGIA.....	239
9.1 Aivoinfarktin iän määrittäminen.....	239
9.2 Alzheimerin tauti.....	240
9.3 Aivokasvaimet	244
9.4 Neuroblastooma.....	249
9.5 Lisämunuaisen kasvaimet	253
9.6 Kilpirauhasen sytologinen Bethesda-luokitus	257
9.7 Kilpirauhasen karsinoma	258
10. YLEISET LUOKITUSPERUSTEET.....	263
10.1 Sytologian diagnoosiperusteet.....	263
10.2 Histologian diagnoosiperusteet	266
10.3 Histologisen lausunnon rakenne	267
10.4 Ruumiinavauslausunnon rakenne	269
10.5 Leikkauspreparaattien dissektointi	271
10.6 Sytokeratiinien käyttö kasvainten lähtökohdan arvioinnissa	279
10.7 Hoitovastegradeeraukset	281

ESIPUHE

International Academy of Pathology — Suomen osaston syyskokous asetti 29.11.1996 Suomen IAP:n laadunvarmistustyöryhmän esityksestä työryhmän laatimaan yhtenäistä koko maan kattavaa luokituskriteeristöä. Tehtävä annettiin dosentti Heikki Aholle Turun yliopistollisen keskussairaalan patologian yksiköstä ja dosentti Stig Nordlingille Helsingin yliopistollisen keskussairaalan patologian osastolta. Kriteeristö koostuu elimittäin jaetuista etupäässä histologisista luokitusohjeista ja sisältää mm. kriteerit erilaisten kasvainten erilaistumisasteiden määrittämiseksi. Mukana on myös useita ei-neoplastisia tiloja ja myös sytologiaan liittyvää luokittelua. Kriteeristö perustuu pääosin Heikki Ahon laatimaan ja ylläpitämään Turun yliopistollisen keskussairaalan patologian yksikön laatukäsikirjan liitteeseen “Tutkimusohjeita ja luokitusperusteita”. Jokaisesta luokituksesta on annettu kirjallisuusviite. Lisäksi loppuun on liitetty malli tavasta ilmoittaa referenssikirjallisuutta, joka yksikön tulisi esittää omassa laatukäsikirjassaan määritellessään diagnostiikkansa perusteita. Teoksista saattaa olla saatavissa uudempikin painos tai samasta aihepiiristä on ilmestynyt aivan uusi kattava julkaisu.

Luokituskriteeristöä päivitetään tarpeen vaatiessa jatkuvasti. Uusin versio on aina luettavissa IAP:n Suomen osaston [www-sivuilla](http://www.sivuilla). Dokumentti tallennetaan jakelua varten .pdf –muodossa (luetaan ilmaisella Acrobat Reader –ohjelmalla). **Allekirjoittanut toivoo mahdollisimman valmiissa muodossa olevia parannusehdotuksia sähköpostiosoitteeseen heikki.aho@tyks.fi.**

Vuosien 1999 (versio 1.1) ja 2000 (versio 1.2) versioihin tehtiin useita muutoksia ja lisäyksiä ja vuoden 2001 (versio 1.3) versioon lisättiin muutossivu päivitettyjen ja lisättyjen kohtien löytämisen helpottamiseksi. Vuoden 2002 version (1.4) tärkein muutos on uusi WHO:n lymfohematopoieettisten malignoomien luokitus, joka sisältää myös leukemiat ja muita vastaavan tyyppisiä tauteja. Vuoden 2003 versioon (1.5) on muutettiin kroonisten hepatiittien gradeerausta, kohdun leiomyomien maligniteettiasteen määrittystä ja WHO:n lupusnefriittiluokitusta. Vuoden 2004 (versio 1.6) versiossa oli vähäisiä tarkennuksia ja lisäyksiä, samoin tässä uudessa vuoden 2005 versiossa 1.7, jossa

Luokitusperusteita

Sivu

6

International Academy of Pathology (IAP),
Suomen osastoPvm
Versio23.8.2021
3.3

muutokset tai lisäykset koskevat mm. tymoomaa, suolen GVH:ta, GIST:ä ja Barrettin ruokatorvea. Versioon 1.8 on lisätty rinnan intraduktaalisen karsinooman DIN-luokittelu, keliakia ja suoliston endokriiniset kasvaimet.

Versioon 1.9 on lisätty pienten pyörösoluisten pehmytkudoskasvainten immunohistokemia, kolorektaalisen karsinooman TNM-luokitus, uusi munuaissiirten Banff 2005 –luokitus, Weissin luokitus lisämunuaiskasvaimille ja täsmennettiin eturauhassyövän Gleason-luokitusta, nefroblastooman riskitasoja ja rypäleraskauden diagnostiikkaa.

Versioon 2.0 tehtiin WHO:n vuoden 2008 lymfoomaluokituksen edellyttämiä muutoksia. Lisäksi muutettiin suoliston neuroendokriinisten kasvainten luokituskappaletta ja lisättiin kappale keuhkon neuroendokriinisistä kasvaimista. Rintasyövässä EIC:n ja mikroinvaasion määrittelyyn liittyvät vaikeudet mainittiin. Yleisistä luokitusperusteista poistettiin luettelot suositeltavista referenssikirjoista, sillä ajantasaisen tuoreen kirjallisuuden päivittäminen tekstiin on osoittautunut vaikeaksi. Dissekointisuositukseen lisättiin joitain yksityiskohtia.

Versioon 2.1 lisättiin myokardiitin luokittelu ja kohdun sileän lihaksen kasvainten maligniteetin asteen määrittämistä päivitettiin. Versioon 2.2 lisättiin melanooman mitoosifrekvenssi, prostatan ASAP (atypical small acinar proliferation) ja peritoneumin pseudomyksooma. Uroteelin karsinoomaa, kolorektaalisia adenoomia ja suoliston neuroendokriinisia kasvaimia päivitettiin. Versioon 2.3 on tehty muutoksia keuhkokarsinooman diagnostiikkaan, suoliston neuroendokriinisiin kasvaimiin, suoliston adenoomiin ja Alzheimerin tautiin. Versioon 2.4 lisättiin ihon epiteliaalisten kasvainten immunohistokemiallinen erotusdiagnoosi, maksan adenooma, hepatooman gradeeraus, haimakarsinooman esiasteet, antineoplastisen hoitovasteen gradeerausjärjestelmät, lisämunuaisten kasvainten immunohistokemia ja feokromosytooman maligniteettiasteen määrittäminen. Paksusuolen adenoomakappaletta täydennettiin Jari Sundströmin, Ari Ristimäen ja kansallisen GI-työryhmän ohjeiden mukaan. Rintasyövän kappaletta päivitettiin uuden WHO-luokituksen mukaisesti ja

lisättiin kappale phyllodes-tuumorin luokittelusta. Versiossa 2.5 on laajasti päivitetty kohdunkaulan, endometriumien ja munasarjojen patologiaa Ralf Bützowin johtaman konsensustyöryhmän esityksen perusteella. Versioon 2.6 lisättiin myelofibroosin vaikeusasteen gradeeraus, anaalidysplasian luokitus, colonin polyyppeiden karsinoomien luokitus, keuhkon adenokarsinooman luokitus ja täsmennettiin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman tyyppejä, Barrettin syndrooman diagnosointia ja rintasyövän HER2-määrityksiä. Versiossa 2.7 päivitettiin ASCO/CAP:n kriteerejä Her-2:n arvioinnissa ja gynekologista patologiaa päivitettiin WHO 2014 -luokituksen perusteella. Versioon 2.8 tehtiin lisää gynekologista patologiaa koskevia WHO 2014:n mukaisia päivityksiä. Versioon 2.9 lisättiin uusi ISUP:n munuaiskarsinooman gradeeraus, eturauhasen adenokarsinooman gradeeraus ja tarkennettiin keliakian lymfosyyttimääriä, tehtiin WHO 2016 muita virtsateiden kasvainten luokitukseen liittyviä päivityksiä ja lisättiin virtsan sytologian Pariisi-luokitus ja kilpirauhasen sytologian Bethesda-luokitus. Versioon 3.0 tehtiin vähäisiä ruoansulatuskanavan dysplasioihin liittyviä päivityksiä. Aivokasvainten osalta huomioitiin WHO 2016 -luokitus. Versioon 3.1 liitettiin WHO 2017 pään ja kaulan alueen kasvainluokituksen tiedot levyepiteelin dysplasioista, IgA-nefropatian Oxford-luokitus ja WHO 2017 endokrinologisten kasvainten luokituksen perusteella kilpirauhasen karsinooma. Neuroblastooman kuvausta täsmennettiin. Vuoden 2019 päivityksessä huomioitiin ihon ja suoliston uusien WHO-luokitusten tuomia muutoksia. Sylkirauhasen kasvainten sytologinen Milanon luokitus lisättiin. Vuoden 2021 versioon päivitettiin mm. munuaissiirteen hyljinnän Banff-luokitusta ja tehtiin joitain WHO:n 2020 gynekologisen patologian luokituksen päivityksiä ja 2021 WHO:n rintakehän tuumoriluokituksen mesotelioomapäivityksiä sekä lisättiin uusi effuusiosytologian luokitusjärjestelmä. Luokitukseen on tulossa laajempi päivitys gynekologista patologiaa koskien.

MUUTOSSIVU

Muutettu kappale	Päivämäärä	Muutos
7.3 Munuaissiirteen hyljintä	22.1.2001	Banff-luokitus 1997
6.10	22.1.2001	Suolen käännteishyljintä
3.1, 3.2, 3.3	20.9.2001	WHO:n leukemia- ja lymfoomaluokitus ym.
5.1, 5.4	3.1.2002	Asbesti, mesoteliooma
1.2	29.1.2002	Melanooman staging
3.1	18.4.2002	Follikulaarisen lymfooman gradeeraus
Versio 1.5	2.1.2003	Uusi versio
6.8	2.1.2003	Krooniset hepatiitit
7.1	2.1.2003	Uusi lupusnefriitin luokitus
8.7	2.1.2003	Kohdun sileälihaskasvaimet
9.2	2.1.2003	Alzheimerin tauti
Versio 1.6	2.1.2004	Uusi versio
1.7	2.1.2004	Pemfigoidin ja EBA:n erotusdiagnoosi
2.1	2.1.2004	Rintasyövän mikrometastaasit
7.2	2.1.2004	IgA-nefropatia
8.8	2.1.2004	Bethesda-järjestelmä 2001
3.4	3.1.2005	Uusi WHO:n tymoomaluokitus
6.10	3.1.2005	Suolen käännteishyljinnän gradeeraustavan muutos
6.11	3.1.2005	Barrettin ruokatorvi
6.7	3.1.2005	GIST:n riskiluokat
2.1	3.1.2005	CISH rintasyöpädiagnostiikassa
9.3	3.1.2005	Aivokasvaimet, meningeooma
Versio 1.8 6.12	8.6.2006	Keliakia
6.13	8.6.2006	Suoliston ja haiman endokriiniset kasvaimet
2.1	8.6.2006	Rinnan intraduktaalisen karsinooman DIN- luokittelu

Versio 1.8.1 kappale 4.2	8.6.2007	Uusi sydänsiirteen rejektioluokitus ISHLT 2004
Versio 1.9	8.6.2007	
Kappale 6.5	8.6.2007	Kolorektaalikarsinooman TNM-luokitus
1.8	8.6.2007	Small round cell tumours
7.3	8.6.2007	Banff 2005 luokitus
7.5	8.6.2007	Nefroblastooman riskitasot
7.9	8.6.2007	Gleason luokituksen täsmentäminen
8.6	8.6.2007	Mola hydatidosan immunohistokemia
9.5	8.6.2007	Weissin luokitus
Versio 2.0	29.5.2008	Vuosipäivitys
2.1	1.12.2008	EIC:n ja mikroinvaasion määritelmä
3.1-3	1.12.2008	WHO:n lymfooma-leukemialuokitus 2008
5.5	1.12.2008	Keuhkon neuroendokriiniset kasvaimet
6.3	1.12.2008	GI-kanavan neuroendokriiniset kasvaimet
10	1.12.2008	Referenssikirjallisuus, dissekointiohjeet
Versio 2.1	18.2.2009	Vuosipäivitys
	18.2.2009	Myokardiitti
	18.2.2009	Kohdun sileälihaskasvaimet
	18.2.2009	GI-kanavan neuroendokriiniset kasvaimet
Versio 2.2	18.6.2010	Vuosipäivitys
1.2	18.6.2010	Melanooman mitootit
6.4	18.6.2010	Suoliston adenoomien 2-portainen gradeeraus
6.5	18.6.2010	Kolorektaalikarsinooman TNM-luokitus
6.7	18.6.2010	GIST:n uudet riskiluokat
6.13	18.6.2010	Suoliston neuroendokriinisten kasvainten gradus
6.14	18.6.2010	Pseudomyxoma peritonei
7.6	18.6.2010	Uroteelin kasvaimet, TNM, CIS:n erotusdiagnoosi
7.7	18.6.2010	Atypical small acinar proliferation ASAP
Versio 2.3	1.12.2011	Vuosipäivitys

5.6	1.12.2011	Ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman erotusdiagnostiikka
6.13	1.12.2011	Suoliston neuroendokriinisten kasvainten luokitus 2010
6.4	1.12.2011	Sahalaitamuutokset lisätty
9.2	1.12.2011	Braakin luokitus Alzheimerin taudissa
Versio 2.4	9.1.2013	Vuospäivitys
1.9	9.1.2013	Ihon epiteliaalisten kasvainten erotusdiagnostiikka
6.13	9.1.2013	Suoliston neuroendokriinisten kasvainten WHO 2010 –luokituksen HPF-kenttäkoon muutos
6.15	9.1.2013	Maksan adenooma
6.16	9.1.2013	Hepatosellulaarisen karsinooman gradeeraus
6.17	9.1.2013	Haimakarsinooman esiasteet
10.7	9.1.2013	Hoitovastegradeeraukset
6.4	9.1.2013	Paksusuolen adenoomien luokittelu
9.5	9.1.2013	Lisämunuaisen kasvainten immunohistokemia, feokromosytooman maligniteettiaste
2.1	9.1.2013	Rintasyöpä ja uusi WHO-luokitus
2.2	9.1.2013	Phyllodes-tuumori
Versio 2.5 Kappaleet 8.2-6	26.2.2013	Gynekologisen patologian päivitys (vulva, kohdunkaula, endometrium, munasarja)
Versio 2.6 2.1 3.1 3.3 5.6 6.5 6.6 6.11	17.11.2014	Päivitys HER2 rintasyövässä Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma Myelofibroosin aste Keuhkon adenokarsinooman luokitus Karsinooma colonin polyypissa Anaalinen dysplasia Barrettin syndrooma
Versio 2.6.1	2.12.2014	Korjattu GIST-taulukkoa (kappale 6.7)

Versio 2.7 2.1 5.6 8.3, 8.5, 8.6	8.1.2015	Her-2 ASCO/CAP –immunohistokemia Keuhkon adenokarsinooman gradeeraus Kohdunkaulan levyepiteelimuutokset, endometriumien hyperplasia, munasarjan kasvaimet
Versio 2.8 8.3-6, 8.8 5.5-5.6	21.8.2015	Kohdunkaulan, endometriumien ja munasarjan kasvaimet, kohdun rungon sileälihaskasvaimet WHO 2015 luokituksen aiheuttamia muutoksia keuhkokasvainten luokituksessa
Versio 2.9 7.4 7.6 7.9 7.10 9.6	1.5.2016	Munuaiskarsinooman ISUP gradeeraus WHO 2016 päivitystä uroteelikasvaimiin Eturauhasen karsinooman ISUP gradeeraus Virtsan sytologian Pariisi-luokitus Kilpirauhasen sytologinen Bethesda-luokitus
Versio 3.0 6.11 6.12 9.3	22.5.2017	Ruokatorven dysplasia Keliakian IEL-määrät WHO:n aivokasvainten luokitus
Versio 3.1 3 5.2 6.13 7.2 9.4 9.6	22.5.2018	WHO 2017 hematopoieettinen kudos ja imukudos Kurkunpään ja suun epiteelin dysplasia Haiman neuroendokriiniset tuumorit WHO 2017 IgA-nefropatian Oxford-luokitus Neuroblastooma WHO 2017 Kilpirauhasen karsinooma WHO 2017
Versio 3.2 Kappale 1.1-2 Kappale 5.7	30.12.2019	Dysplastinen luomi, melanooma Keuhkofibroosi

Luokitusperusteita

Sivu

12

International Academy of Pathology (IAP),
Suomen osastoPvm
Versio23.8.2021
3.3

Kappale 6.4 Kappale 6.18		Sahalaitaleesiot Milanon luokitus
Versio 3.3 Kappale 2.1 Kappale 5.4 Kappale 5.8 ja 6.19 Kappale 7.3 Kappaleet 8.2-8	23.8.2021	HER2-monistuma rintasyövässä, ASCO/CAP 2018 WHO 2021 mesotelioma Pleura- ja ascitesneen sytologinen luokitus Munuaissiirteen Banff-luokitus WHO 2020 Female Genital Tumours

1. IHO, PEHMYTKUDOKSET JA LUU

1.1 Dysplastinen luomi

Dysplastisen neevuksen eli epätyypillisen syntymämerkin (atypical mole) histologinen diagnoosi edellyttää *sekä* arkkitehtonisten *että* sytologisten kriteerien täyttymistä. Histologisesti ei voi erottaa familiaalista ja sporadista dysplastista neevusta. Diagnoosin asettamiseksi 2 - 3 patologin mielipide on suositeltava.

1. Arkkitehtoniset kriteerit

- a) lentiginoosi melanosyyttiproliferaatio
- b) junktiopesäkkeiden muodonvaihtelu ja yhtyminen viereisen retiekielekkeen pesäkkeisiin (“bridging”)
- c) heikentynyt solukoheus pesäkkeissä
- d) lateraalisesti ulottuva junktionaalinen komponentti (“shoulder”-ilmiö)

2. Sytologiset kriteerit

- a) sukkulasolut
- b) epiteloidityyppiset solut
- c) tuma-atypia (ei kaikissa tumissa)
= suurentunut tuma, pleomorfia, hyperkromasia, suuri tumajyvänen
- d) epäselvä sytoplasma
- e) suuret melaniinigranulat

3. Kudosvaste

- a) lymfosyytti-infiltraatio
- b) konsentrinen tai lamellaarinen fibroplasia
- c) korostunut suonitus

Ainakin kriteerien 1.a, 1.b, 2.c ja 3.b pitäisi selvästi täytyä. Neevus voi olla junktionaalinen tai yhdisteinen (“compound”). Intradermaalinen neevus ei voi kuulua

luokkaan dysplastinen neevus. Jos esiintyy merkittävästi melanosytaarisia soluja epidermisen tyvisolujen yläpuolella, kyseinen muodostuma luokitellaan vähintään prekanseroottiseksi melanoosiksi (Clark I -melanooma).

WHO:n 2018 ihotuumorien luokitus määrittelee dysplastisen neevuksen seuraavasti:

- Leveys yli 4 mm (fiksoitu kudos, tuoreena yli 5 mm)
- Arkkitehtoninen häiriö:
 - Epäsäännöllisiä (horisontaalisesti orientoituneita, kahden retiekielekkeen ylittäviä, vaihtelevan muotoisia ja kokoisia) ja/tai dyskohesiivisiä intraepidermaalisia nevosyyttipesäkkeitä
 - Yksittäisten junktionaalisten melanosyyttien määrän lisääntyminen (melanosyyttejä enemmän kuin keratinosyyttejä vähintään neliömillin alueella)
- Sytologinen atypia:
 - Low grade dysplasia: tuma 1-1,5 x basaalisolun tuma, hyperkromasia, tumavariaatio prominetti pienessä osassa soluja (small minority of cells), nukleolit pienet tai puuttuvat
 - High grade dysplasia: tuma yli 1,5 x basaalisolun tuma, hyperkromasia vahvempi, tumavariaatio prominentti suuremmassa osassa soluja (larger minority of cells), nukleolit pienet tai puuttuvat

Jos muutos on alle 4 mm, käytetään kategoriaa ”naevus with architectural disorder and minimal or mild cytological atypia”.

Dysplastisia neevuksia esiintyy nuorehkoilla henkilöillä. Kyseessä on benigni kasvain ja tavallisin paikka on selkä. Melanoomapotilailla dysplastisia neevuksia on enemmän (40 %:lla) kuin kontroleilla (10 %:lla). Dysplastiset neevukset ovat melanoomaa paljon yleisempiä ja riski progredioimisesta melanoomaksi on matala.

Kirjallisuus:

1. Barnhill, R.L. Current status of the dysplastic melanocytic nevus. J. Cutan. Pathol. 18:147-159, 1991
2. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 11. IARC, Lyon, France 2018

1.2 Maligni melanooma

Kasvaimen *syvyyskasvu* iholla ilmaistaan määrittämällä *Clarkin* luokat ja mittaamalla kasvaimen paksuus (*Breslowin* mitta) lupin avulla millimetrin kymmenesosan tarkkuudella sarveiskerroksen ja epidermoksen granulaarisolukerroksen rajalta tai haavautuneen leesio pohjasta. Adneksien mukana näennäisesti syvällä sijaitsevaa kasvaimen osaa ei huomioida paksuutta määritettäessä.

Table 2.01 Classification of melanoma

Melanomas arising in sun-exposed skin	Pathway I:	Low-CSD melanoma/superficial spreading melanoma
	Pathway II:	High-CSD melanoma/lentigo maligna melanoma
	Pathway III:	Desmoplastic melanoma
Melanomas arising at sun-shielded sites or without known etiological associations with UV radiation exposure	Pathway IV:	Malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)
	Pathway V:	Acral melanoma
	Pathway VI:	Mucosal melanoma
	Pathway VII:	Melanoma arising in congenital naevus
	Pathway VIII:	Melanoma arising in blue naevus
	Pathway IX:	Uveal melanoma
Low/high-CSD melanoma, melanoma in skin with a low/high degree of cumulative sun damage. Various: Nodular, naevoid, and metastatic melanomas.		

- Clark
- I: kasvainsoluja vain epidermiksessä (= prekanseroottinen melanoosi, maligni melanooma in situ)
 - II: kasvainsoluja papillaarisessa dermiksessä
 - III: kasvainsolut täyttävät papillaarisen dermoksen ja ulottuvat papillaarisen ja retikulaarisen dermoksen rajalle

Luokitusperusteita	Sivu	16
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- IV: kasvain infiltroituu retikulaariseen dermikseen
V: kasvain infiltroituu ihonalaiseen rasvakudokseen

Myös sivu- ja syvyysmarginaalit mitataan millimetreinä.

Lisäksi määritetään melanooman *tyyppi*:

- a) *Lentigo maligna* (= melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh, melanotic freckle of Hutchinson), joka on Clark I -tasoinen aurinkoaltisteisen (kasvojen) ihon premaligni muutos (basaaliset melanosyytit atyyppisiä ja niiden määrä on lisääntynyt), ja *lentigo maligna -melanooma*, joka on edellisen pohjalta kehittynyt Clark II - V -tasoinen leesio

- b) *Pinnallisesti leviävä* (pagetoidi, superficial spreading) melanooma (muutokseen liittyy vahva malignien melanosyyttien kasvu läpi koko epidermoksen paksuuden, Clarkin tasot I – V)

Pagetoidi intraepidermaalinen komponentti leviää lateraalisesti yli invasiivisen tuumorimaisen komponentin.

- c) *Akraalinen lentigomainen melanooma* (palmaariset, plantaariset, kynsien alaiset ja limakalvojen melanoomat, epidermoksen hyperplasia, Clarkin tasot I - V)

- d) *Nodulaarinen melanooma* (puuttuva tai vähäinen epidermoksen in situ -komponentti)

Epidermiksessä tuumorin päällä tavallisesti maligneja melanosyyttejä samaan tapaan kuin lentigo malignassa tai pinnallisesti leviävässä malignissa melanoomassa, mutta solut eivät leviä tuumoriosan ulkopuolelle.

-
- e) *Desmoplastinen melanooma* (yleensä kasvojen tai kaulan induroitunut usein pigmentoitumaton muutos, sukkulamaiset solut, kollageenia, neurotropismia)
- f) *Neurotrooppinen melanooma* (invasoi hermoja, useimmat sukkulasoluisia, monet desmoplastisia, mutta neurotropismia voi esiintyä kaikissa melanoomatyypeissä)
- g) *Maligni blue neevus* (maligni dermaalinen melanosyyttinen neoplasma, johon liittyy benigni, yleensä sellulaarinen blue-neevus)
- h) *Melanooma kongenitaalisessa neevuksessa*
- i) *Minimal deviation melanoma* (vertikaalinen kasvufaasi, solut vähemmän atyyppisia kuin melanoomassa yleensä)

(a ja b ovat ennusteeltaan suotuisampia, e lähinnä paikallisesti aggressiivinen)

Mahdollinen *haavautuminen* tai sen puuttuminen on kliinisessä luokituksessa tärkeää ja tulee mainita lausunnossa. Toinen tärkeä tekijä on *mitoosifrekvenssi*, joka tulee määrittää neliömillimetriä kohti. AJCC:n ihomelanooman staging-järjestelmässä mitoosien määrällä on merkitystä, kun on kyse invasiivisista melanoomista, joiden Breslow paksuus on pienempi tai yhtä suuri kuin 1 millimetri (Stage T1). Näistä tulee laskea mitoositiheys.

Stage T1a on ”Breslow 1 mm tai vähemmän, ei ulseraatiota ja mitooseja alle 1/mm²”.

Stage T1b on ”Breslow 1 mm tai vähemmän, ulseraatio tai mitooseja 1/mm² tai enemmän”.

In situ- ja Breslow paksuudeltaan yli 1mm melanoomista mitooseja ei lasketa. In situ –melanoomassa pagetoidia kasvua pitäisi olla vähintään 0.5 mm².

Mitoosit lasketaan vain invasiivisesta melanoomasolukosta dermiksessä, ei siis epidermikseen nousseista tai siinä olevista junktionaalisista melanoomasoluista.

Mitoosien laskenta aloitetaan suurimman mitoositiheyden alueelta (ns. hot spot).

Laskettavan pinta-alan tulee olla vähintään 2 mm², mikäli leikkeissä vain on kasvainta riittävästi. Mikäli leikkeistä löytyy vain yksi mitoosi, raportoidaan tämä ”1 mitoosi/mm²”. Tätä suuremmat mitoositiheydet raportoidaan taulukossa ”yli 1 mitoosi/mm²”. Lausunnon yhteenveto-osassa lisäksi mainitaan montako mitoosia löydettiin ja montako neliömillimetriä laskettiin.

Mikroskooppinen *satelliitti (in transit metastaasi)* on invasiivisen melanooman lähellä oleva yli 0,05 mm läpimittainen melanoomasolukon fokus, joka on normaalin dermiksen (ei fibroosia eikä inflammaatiota) melanoomasta erottama ja jonka etäisyys muuhun melanoomaan on vähintään 0,3mm. Tällainen melanooma luokitellaan TNM-luokkaan N2c vaikkei imusolmukkeesta löydy metastaasia ja luokkaan N3 jos imusolmukkeista löytyy metastaasi.

Melanooman AJCC TNM –luokittelukategoriat		
T	Paksuus (mm)	Haavautuminen/Mitoosit
Tis	ES	ES
T1	≤ 1.00	a. Ei haavautumista ja mitoosifrekvenssi < 1/mm ² b. Haavautunut tai mitoosifrekvenssi > 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a. Ei haavautumista b. Haavautunut
T3	2.01-4.00	a. Ei haavautumista b. Haavautunut
T4	> 4.00	a. Ei haavautumista b. Haavautunut
N	Imusolmukemetastaasien määrä	Imusolmukkeiden metastaasitaakka
N0	0	ES
N1	1	a. Mikrometastaasi*

		b. Makrometastaasi†
N2	2-3	a. Mikrometastaasi* b. Makrometastaasi† c. Satelliittimetastaaseja ilman imusolmukemetastaaseja
N4	4+ metastasoitunutta imusolmuketta tai yhteenkasautuneita imusolmukkeita tai satelliittimetastaaseja imusolmukemetastaasien kanssa.	
M	Sijainti	Seerumin LDH
M0	Ei ääreismetastaaseja	ES
M1a	Ääreismetastaaseja iholla, subkutiksessa tai imusolmukkeissa	Normaali
M1b	Keuhkometastaaseja	Normaali
M1c	Metastaaseja missä tahansa muussa sisäelimessä	Normaali
	Mikä tahansa ääreismetastaasi	Koholla
Lyhenteet: ES, ei sovellettavissa; LDH, laktaattidehydrogenaasi. *Mikrometastaasit diagnosoidaan vartijaimusolmukekoepalasta. †Makrometastaasit kliinisesti havaittavissa, varmistetaan patologisesti.		

Käsitteitä:

Radiaalinen (= horisontaalinen) kasvuvaihe

= Clark I -tason leesio, usein Clark II tai III:kin

Vertikaalinen kasvuvaihe

= infiltratiiviset leesiöt, varsinkin Clark III - IV, mutta myös Clark II, jos solupesäkkeet ovat 10 - 25 solun levyisiä (WHO: pesäkkeet suurempia kuin epidermiksessä ja/tai niissä on mitooseja)

Varhainen (= *early*) melanooma

= in situ -melanoomat (Clark I) ja alle 1 mm paksut leesiot

Jokaisesta kasvaimesta tulisi mainita mitä kasvuvaihetta muutos edustaa. Vasta vertikaalisen vaiheen katsotaan mahdollistavan metastasoinnin. Horisontaalisessa vaiheessa pitäisi paikallisen poiston riittää. Aikaiselle melanoomalle NIH (National Institute of Health) suosittelee 5 mm:n tervekkudosreunusta.

Tuumoria infiltroivat lymfosyytit (TIL) voidaan gradeerata kolmeen kategoriaan seuraavasti:

Kategoria	Kuvaus	Ennuste
Puuttuu	Ei lymfosyyttejä tai ne eivät infiltroidu kasvaimeen	Huonompi
Ei vahva	Infiltraatio fokaalista tai vain osittain vertikaalisen kasvun pohjassa	Ei vaikutusta
Vahva	Diffuusi infiltraatio koko vertikaalisen kasvun pohjassa tai koko invasiivisessa osassa	Parempi

Table 2.02 Definitions of terms related to melanoma progression

Radial growth phase (RGP)

An atypical melanocytic proliferation confined to the epidermis and superficial dermis, meeting the criteria for melanoma (in situ or invasive), but lacking a VGP.

Vertical growth phase (VGP)

A melanocytic proliferation in the dermis characterized by expansile growth (tumorigenic proliferation) and/or mitotic activity, meeting the criteria for melanoma. In the limiting case, there is a nest in the dermis larger than the largest intraepidermal nest. In a lentiginous melanoma with no nests, this criterion is necessarily more subjective.

Superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance (SAMPUS)^a

An atypical melanocytic proliferation confined to the epidermis and superficial dermis, with features insufficient for definitive diagnosis but not ruling out RGP malignancy, lacking a tumorigenic VGP.

Melanocytic tumour of uncertain malignant potential (MELTUMP)^a

An atypical melanocytic proliferation in the dermis that is tumorigenic but lacks the specific criteria needed to distinguish between benign and malignant proliferations.

Intermediate lesion

A junctional and sometimes also superficial dermal lesion considered to be benign or equivocal that is characterized by cytological and architectural atypia, intermediate between wholly benign and fully malignant lesions, and characterized genomically by mutations of two or more genes (but fewer than in fully evolved malignancy).

Melanocytic neoplasm of low malignant potential (provisional)

A proliferation that may fulfil traditional criteria for invasive melanoma but is not likely to be associated with melanoma-specific death. Provisionally, these lesions are thinner than 1 mm; lack a VGP, mitotic activity, ulceration, and regression; and occur in individuals aged <55 years.

Melanocytoma

A tumorigenic neoplasm of melanocytes that generally has increased cellularity and/or atypia (compared with a common naevus) and an increased (although generally still low) probability of neoplastic progression.

^a The differential diagnosis and potentially applicable microstaging attributes should be described, and the terms should be written out in full.

Kirjallisuus:

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis of Early Melanoma, January 27-29, 1992. Am. J. Dermatopathol. 15: 34-43, 1993
2. Cook, M.G. Problems in the histological assessment of the melanoma emphasizing the importance of the vertical/nodular component. Curr. Diagn. Pathol. 1: 98-104, 1994
3. Weedon, D. (toim.) The Skin. Kirjassa: Symmers, W.St.C. Systemic Pathology. Third Edition. Vol. 9. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1992
4. Heenan, P.J., Elder, D.E., Sobin, L.H.. Histological Typing of Skin Tumours. International Classification of Tumours. 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1996

5. Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S. et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J. Clin. Oncol. 27(36):6199-206, 2009
6. Piris, A., Mihm, M.C. Jr., Duncan, L.M.. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management J. Cutan. Pathol. 38:394-400, 2011
7. Simonson, V.T.N., Allison, K.H. Tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: implications for the diagnostic pathologist. Diagn. Histopathol. 17: 80-90, 2011
8. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 11. IARC, Lyon, France 2018

1.3 Levyepiteelikarsinooma

Ihon keratoakantooma ryhmitellään nykyään uusimmassa WHO:n ihokasvainten luokituksessa levyepiteelikarsinoomiin.

Gradeeraus, ks. Gynekologinen patologia 8.3.

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 11. IARC, Lyon, France 2018

1.4 Malignit pehmytkudoskasvaimet

Pehmytkudossarkoomille ei ole olemassa yleisesti hyväksyttyä gradeerausjärjestelmää. WHO:n kasvainluokitus suosittaa kolmiportaisia järjestelmiä, esim. aikuisten pehmytkudossarkoomien gradeeraukseen ranskalaista pisteytysjärjestelmää (French Federation of Cancer Centres, Coindre et al. 1986):

Luokitusperusteita	Sivu	23
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Erilaistumisaste

Muistuttaa läheisesti normaalia kudosta	1 piste
Solutyyppi tunnistettavissa	2 pistettä
Solutyyppi epävarma	3 pistettä

Nekroosi

Ei nekroosia	0 pistettä
< 50 % kasvaimesta nekroosissa	1 piste
> 50 % kasvaimesta nekroosissa	2 pistettä

Mitoosit (objektiivi x40)

0 - 9/10 HPF	1 piste
10 - 19/10 HPF	2 pistettä
> 20/10 HPF	3 pistettä

Gradus I	2 - 3 pistettä
Gradus II	4 - 5 pistettä
Gradus III	6 - 8 pistettä

SSG (Skandinavisk Sarkom Grupp) suosittelee aikuisten pehmytossarkoomien gradeeraukseen nelijakoista asteikkoa, jolloin GI- ja GII –kasvaimet luokitellaan “matalan maligniteettiasteen kasvaimiksi”, ja GIII- ja GIV –kasvaimet “korkean maligniteettiasteen kasvaimiksi”.

Gradeerauksessa käytetään neljää pääkriteeriä:

1. Kasvainsolujen erilaistumisaste
2. Nekroosin esiintyminen/määrä
3. Kasvaimen solukkuus

4. Mitoosien määrä

Monen kasvaimen gradus määräytyy jo diagnoosin perusteella joko korkean tai matalan maligniteettiasteen kasvaimeksi. Esimerkkinä Ewingin sarkooma, joka on suoraan gradus IV –kasvain ja lipooman kaltainen liposarkooma, joka on matalan maligniteettiasteen gradus I –kasvain.

USA:n *National Cancer Institute* jakaa pehmytkudossarkoomat kolmeen gradukseen seuraavasti:

Gradus I	Gradus II-III
Hyvin erilaistunut liposarkooma Myksoidi liposarkooma Dermatofibrosarcoma protuberans	Pyörösoluinen liposarkooma Maligni fibroottinen histiosytooma Kirkassolusarkooma Angiosarkooma Epiteloidi sarkooma Maligni granulaarisolukasvain Fibrosarkooma
Gradus I-III	Gradus III
Leiomyosarkooma Kondrosarkooma Maligni perifeerinen hermotuppikasvain Hemangioperisytooma	Ewingin sarkooma Rabdomyosarkooma Osteosarkooma Alveolaarinen pehmytosasarkooma Synoviaalisarkooma

(Gradus II nekroosi alle 15%, gradus III nekroosi yli 15%.)

Leikkausmarginaalit määrittävät toimenpiteen tyypin seuraavasti:

Intralesionaalinen toimenpide:

- resektiopinta menee kasvaimen tai kasvaimen pseudokapselin läpi

Marginaalinen poisto (marginal excision):

- resektiopinta menee kasvaimen pseudokapselin ulkopuolella, kasvainta ympäröivässä ei-neoplastisessa kudoksessa
- marginaali on fiksoituna alle 2.5 cm, eikä resektiopinta muodostu luonnollisista rakenteista (esim. faskia tai luu)

Laaja poisto (wide excision):

- kasvain poistettu ehjänä, resektiopinta menee normaalikudoksessa siten, että fiksoidun kasvaimen ja resektiopinnan väliin jää 2.5 cm

Kompartmentektomia (radikaali):

- koko anatominen rakenne on poistettu ehjänä luonnollisia rajoja myötäillen (esim. lihasaitio faskian kanssa)

Kirjallisuus:

1. Weiss, S.W. Histological Typing of Soft Tissue Tumours. Springer Verlag, Berliini 1993
2. Coindre, J-M., Trojani, M., Contesso, G. et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. Cancer 58: 306-309, 1986
3. Costa, J., Wesley, R.A., Glatstein, E., Rosenberg, S.A. The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 53: 530-541, 1982

4. Enneking, W.F., Spanier, S.S., Malawer, M.M. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft part sarcoma of the thigh. Cancer 47: 1005-1022, 1981
5. Enzinger FM, Weiss SW. Soft Tissue Tumors. C.V. Mosby, St.Louis 1995
6. Guillou, L., Coindre, J-M. How should we grade soft tissue sarcomas and what are the limitations. Pathol Case Rev 3: 105-110, 1998

1.5 Käänteishyljintä

Ihon akuutti graft-versus-host (GVH) -reaktio gradeerataan seuraavasti:

- | | |
|------------|--|
| Gradus I | Fokaalinen tai diffuusi epidermoksen basaalisolujen vakuolaarinen degeneraatio. |
| Gradus II | Basaalinen vakuolaarinen degeneraatio, fokaalinen tai diffuusi spongioosi ja dyskeratoosi tai yksittäisten epidermoksen solujen eosinofiilinen degeneraatio. |
| Gradus III | Basaalisolujen nekroosin pohjalta syntyneitä rakoja dermo-epidermaalisessa junktiassa. |
| Gradus IV | Epidermis puuttuu kokonaan. |

Kaikkiin muotoihin voi liittyä likkenoidi *lymfosyyttinen* tulehdussolureaktio. *Krooninen* GVH muistuttaa selvemmin *lichen planusta* (hyperkeratoosi, hypergranuloosi, akantoosi, basaalkerroksen nekroosi, nauhamainen lymfositareaktio, eksosytoosi, pigmentti-inkontinenssi, kolloidikappaleet) ja myöhemmin *sklerodermaa*. Erotusdiagnoosi erythema multiformen suhteen saattaa olla ongelmallinen.

Kirjallisuus:

1. Sale, G.E., Lerner, K.G., Barker, E.A., Shulman, H.M., Thomas, E.D. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft versus host disease in man. Am. J. Pathol. 89: 621-636, 1977
2. Sviland, L. The pathology of bone marrow transplantation. Curr. Diagn. Pathol. 6:242-250, 2000

1.6 Kondrosarkooma

Kondrosarkooma jaetaan kolmeen erilaistumisasteeseen, GI-GIII. Kriteerinä käytetään mm. kasvaimen solukutta ja tumapleomorfiaa.

Gradus I

- Pieni tumma tuma yli 8 mikrometriä
- Muutama monitumainen (yleensä 2-tumainen) solu
- Pieniä fokuksia pleomorfisia tumia saattaa esiintyä
- Strooma kondroidi, myksoidi yleensä puuttuu

Gradus II

- Vähemmän matriksia ja enemmän soluja kuin graduksessa I
- Lobulusten ääreisosat solukkaita ja matriksia vähän, joitain mitooseja
- Tumat lobulusten keskellä suurentuneita, vesikulaarisia tai hyperkromaattisia
- Usein enemmän kuin yksi tuma lakunassa
- Nekroosia vaihteleva määrä
- Strooma usein myksoidi

Gradus III

- Solukkuus ja tuma-atypia gradus II:ta voimakkaampaa
- Kondroidi matriks niukka tai puuttuu
- Solut juosteina tai rykelminä

- Säteittäisiä ja vahvasti epäsäännöllisiä solumuotoja
- Nekroosia miltei aina
- Tumat usein sukkulamaisia 5-10 kertaa normaalia suurempia

Matalan graduksen kondrosarkoomissa esiintyvät pienet korkeamman graduksen fokukset mainitaan lausunnossa lisähuomautuksena eivätkä ne muuta erilaistumisastetta.

Kondrosarkooman alatyypit

1. *Dedifferentioitunut kondrosarkooma*
 - yleensä gradus I:n kondrosarkooma yhdistyneenä selvästi maligniin ei-rustokomponenttiin (yleensä maligniin fibroottiseen histiosytoomaan)
2. *Kirkassoluinen kondrosarkooma*
 - soluissa kirkas, tarkkaan rajautunut sytoplasma
 - niukasti matriksia
3. *Mesenkymaalinen kondrosarkooma*
 - vaihteleva mikroskooppinen kuva
 - pieniä pyöreitä, soikeita tai sukkulamaisia soluja
 - yleensä vähän mitooseja
 - rustoalueet yleensä pieniä, "low grade" -tyyppisiä
 - osteoidityypistä kollageenia, perisytomatoottisia alueita

Kirjallisuus:

1. Tumors of the Bones and Joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Third series, Fascicle 8. Bethesda 1993

1.7 Pemfigoidi ja epidermolysis bullosa

Pemfigoidi ja epidermolysis bullosa aquisita (EBA) voidaan erottaa toisistaan immunofluoresenssin (IF) tai laminiinivärjäyksen avulla

Tautirakkulan tai perilesionaalisen ihon biopsiasta tehtävällä IF-tutkimuksella ei voi erottaa pemfigoidia ja EBA:a. Tähän on kaksi mahdollisuutta: joko perilesionaalisen ihon IF-tutkimukseen otetusta biopsiasta tehdään split skin -tutkimus tai rakkulasta otetun formaliinifiksoidun kudoksen biopsiasta tehdään immunohistokemiallinen tyvikalvovärjäys (laminiini, kollageeni IV).

Split skin –tutkimus tehdään perilesionaalisesta ihosta otetusta IF-biopsiasta.

Suolaliuoskäsittelyllä (1 mol/l NaCl 24-96 h +4°C) saadaan aikaan epidermoksen ja dermoksen irtoaminen siten, että epidermoksen tyvikalvo jää kokonaan dermoksen pintaan riippumatta siitä mikä tauti potilaalla on.

Pemfigoidiantigeenit ovat (useimmiten) split skin -irtoamistason yläpuolella, epidermolysis bullosa aquisitan antigeenit alapuolella.

IF-tutkimus	Pemfigoidi	EBA
IgG / C3	Rakkulan katossa	Rakkulan pohjassa

Tavallisesta biopsiasta tehdyssä immunohistokemiallisessa tutkimuksessa tautirakkulassa epidermoksen ja dermoksen irtoamistaso riippuu siitä, kummasta taudista on kyse.

Laminiini on tyvikalvossa pemfigoidi-antigeenin alla ja EBA-antigeenin päällä. Jollei näytteessä ole rakkulaa, ei tutkimusta voi tehdä.

	Pemfigoidi	EBA
Laminiini, kollageeni IV	Rakkulan pohjassa	Rakkulan katossa

Kirjallisuus:

1. Wuepper KD. Repeat direct immunofluorescence to discriminate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita. Arch. Dermatol. 126: 1365, 1990
2. Pardo RJ, Penneys NS. Location of basement membrane type IV collagen beneath subepidermal bullous diseases. J. Cutan. Pathol. 17: 336-341, 1990

1.8 Pehmytkudosten pyörösoluiset kasvaimet

Pienikokoisista pyöreistä soluista koostuvat pehmytkudoskasvaimet (small round cell neoplasms) muistuttavat histologisesti toisiaan, mutta niiden immunohistokemiallinen värjäytyminen on erilaista.

- Ewingin sarkooma / primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori
- Alveolaarinen rhabdomyosarkooma
- Desmoplastinen pienipyöreäsoluinen tuumori
- Synoviaalinen sarkooma
- Mesenkymaalinen kondrosarkooma
- Merkelin solujen karsinooma
- Non-Hodgkin lymfooma

	CD99	Des- miini	Myo- geniini	CK 20	LMW kerat.	CD45	Synapto- fysiini	EMA
Ewing/ PNET	95 %				20 %		20 %	5 %
Alveol. rabdom.	5 %	yli 90 %	yli 90 %					
Desmopl. SRCT		80 %			90 %		5 %	95 %

Synov. sark.	95 %				50 %			90 %
Mesenk. kondros.	95 %							
Merkel sol. kars.	40 %			yli 95 %	yli 95 %		90 %	
Non-H. lymph.	T-sol. lymf.				alle 1 %	90 %		

Desmiinin värjäytyminen desmoplastisessa pienipyöreäsoluisissa tuumorissa on tyypillisesti paranukleaarinen “dot”. Merkelin solujen karsinoomassa LMW-keratiini (esim. cam 5.2) on yleensä “dot” –tyyppinen.

Kirjallisuus:

1. Rossi S, Nascimento AG, Canal F, Dei Tos AP. Small round-cell neoplasms of soft tissues: an integrated diagnostic approach. Curr Diagn Pathol 13: 150-163, 2007

1.9 Ihon epiteliaalisten kasvainten erotusdiagnostiikka

Ihon epiteliaalisten kasvainten, erityisesti apuelintuumorien, erotusdiagnostiikkaa saattaa olla ongelmallista. Seuraavassa esitetään eräitä immunohistokemiallisia värjäyksiä, joita voidaan käyttää tietyissä tapauksissa erotusdiagnostisena apuna. Tulokset ovat kuitenkin vain suuntaa antavia, eikä mikään immunohistokemiallinen profiili ole ehdoton.

	BerEP4	EMA
Basaliooma	+	-
Levyepiteelikarsinooma	-	+

	Adrogeenireseptori	CK20+ Merkelin solut	Bcl-2	CD34
Basaliooma	+ (koko saareke)	-	+	-
Trikoepiteliooma	-		+ (periferia)	+ (strooma)
Desmopl. trikoep	-	+		
Trikoblastooma	-	+		

	CK15	CEA
Microystic adnexal ca	+	+ (tiehyeet)
Desmopl. trikoepiteliooma	+	-
Infiltratiivinen basaliooma	-	-

	CK15	CEA
Porokarsinooma	+	+ (tiehyeet)
Levyepiteelikarsinooma	-	+ (solut 30-80%)

	Ki67	Fosfohistoni 3 (PHH3)
Atyypinen hidradenooma	alle 11 %	alle 0,7 %
Hidradenocarcinoma	yli 11 %	yli 0,7 %

	BerEP4	EMA	Adipofiliini
Sebaceoma	-	+	+
Basaliooma	+	-	-

	BerEP4	CAM 5.2	Adipofiliini
--	--------	---------	--------------

Sebaseoosi ca	+	+	+
Levyepiteeli ca	-	-	-

	p63	CK15	D2-40
Prim. adnexal ca	+	+	+
Metastaasi	-	-	-

Kirjallisuus:

1. Hoang, M.P. Role of immunohistochemistry in diagnosing tumours of cutaneous appendages. Am J Dermatopathol 33: 765-774, 2011

2. RINTARAUHANEN

2.1 Rintasyöpä

Rinnan erityistyyppeihin kuulumaton invasiivinen karsinooma *invasive carcinoma of no special type* eli *duktaalinen invasiivinen karsinooma* luokitellaan WHO:n pisteytysjärjestelmän muunnelman perusteella. Seuraaville parametreille annetaan pisteitä yhdestä kolmeen:

1. Tubulusmuodostus:

75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 1 piste
10 - 75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 2 pistettä
Alle 10 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 3 pistettä

2. Tumapleomorfia:

Pienet säännöllisen muotoiset solut	= 1 piste
-------------------------------------	-----------

Kohtalainen tumien koon kasvu ja vaihtelu, pieni nukleoli = 2 pistettä

Huomattava vaihtelu, prominentti nukleoli = 3 pistettä

3. Mitooseja/10 HPF (objektiivi x40) aktiivisimmalla alueella yleensä tuumorin reunassa:

Koska mikroskooppien kenttien koot vaihtelevat, tulisi edellinen epätarkka laskutapa korvata seuraavaan taulukkoon pohjautuvalla järjestelmällä, jossa mikroskopioijan on tunnettava oman mikroskooppinsa kentän halkaisija käytettäessä objektiivia x 40.

Seuraava taulukko on WHO 2012 –luokituksen mukainen:

Kentän halkaisija (mm)	Mitoosipisteitä = 1 (score 1)	Mitoosipisteitä = 2 (score 2)	Mitoosipisteitä = 3 (score 3)
0.40	0-4	5-9	10-
0.41	0-4	5-9	10-
0.42	0-5	6-10	11-
0.43	0-5	6-10	11-
0.44	0-5	6-11	12-
0.45	0-5	6-11	12-
0.46	0-6	7-12	13-
0.47	0-6	7-12	13-
0.48	0-6	7-13	14-
0.49	0-6	7-13	14-
0.50	0-7	8-14	15-
0.51	0-7	8-14	15-
0.52	0-7	8-15	16-
0.53	0-8	9-16	17-
0.54	0-8	9-16	17-
0.55	0-8	9-17	18-
0.56	0-8	9-17	18-

0.57	0-9	10-18	19-
0.58	0-9	10-19	20-
0.59	0-9	10-19	20-
0.60	0-10	11-20	21-
0.61	0-10	10-21	22-
0.62	0-11	12-22	23-
0.63	0-11	12-22	23-
0.64	0-11	12-23	24-
0.65	0-12	13-24	25-
0.66	0-12	13-24	25-
0.67	0-12	13-25	26-
0.68	0-13	14-26	27-
0.69	0-13	14-27	28-

Pisteet 1 - 3 lasketaan yhteen ja gradus muodostuu seuraavasti:

Gradus I (hyvin erilaistunut)	3 - 5 pistettä
Gradus II (kohtalaisesti erilaistunut)	6 - 7 pistettä
Gradus III (huonosti erilaistunut)	8 - 9 pistettä

Duktaalinen in situ –karsinooma gradeerataan tumamorfologian ja luminaalisen nekroosin perusteella.

Gradus I	Lievä tuma-atypia ilman nekroosia
Gradus II	Lievä tuma-atypia ja nekroosi Kohtalainen tuma-atypia ilman nekroosia Kohtalainen tuma-atypia ja nekroosi
Gradus III	Vahva tuma-atypia ilman nekroosia Vahva tuma-atypia ja nekroosi

Invasiivisen lobulaarisen karsinooman kohdalla WHO 2013 –luokitus korostaa sitä, että gradeeraus on ongelmallista, sillä tubulusmuodostus puuttuu siitä aina. Vaikka lobulaarinen karsinooma voidaan gradeerata pelkän tumagraduksen perusteella, voidaan käyttää myös duktaalissa karsinoomassa käytettävää edellä kuvattua järjestelmää (= Nottingham system).

Lobulaarinen karsinooma in situ on prekanseroottinen muutos, jota ei hoideta syöpänä. Lobulaarinen neoplasia tai lobulaarinen intraepiteliaalinen neoplasia (LIN) käsittää jatkumon atyyppisestä lobulaarisesta hyperplasiasta (ALH) lobulaariseen in situ – karsinoomaan (LCIS). Koska ALH:ta ei voi luotettavasti erottaa LCIS:stä, niiden hoito on samanlainen.

Inflammatorinen karsinooma on kliininen käsite, jonka histologinen vastine on ihon imusuonikarsinoosi.

Seuraavassa esitettävän DIN-luokituksen yhteydessä suositellaan mainittavaksi myös perinteinen terminologia.

Intraduktaalisten proliferatiivisten leesioiden DIN (ductal intraepithelial neoplasia)-luokittelu (WHO 2003)	
Perinteinen terminologia	Duktaallinen intraepiteliaalinen neoplasia
Usual ductal hyperplasia UDH	Usual ductal hyperplasia UDH
Flat epithelial atypia	Ductal intraepithelial neoplasia DIN 1a
Atypical ductal hyperplasia ADH	Ductal intraepithelial neoplasia DIN 1b
Ductal carcinoma in situ (low grade) DCIS grade 1	Ductal intraepithelial neoplasia DIN 1c
Ductal carcinoma in situ (intermediate grade)	Ductal intraepithelial neoplasia DIN grade 2

DCIS grade 2	
Ductal carcinoma in situ (high grade) DCIS grade 3	Ductal intraepithelial neoplasia DIN grade 3

WHO 2012 –luokitus ei enää esitä DIN-jakoa, vaan:

- Usual ductal hyperplasia
- Columnar cell lesions
 - Columnar cell change and hyperplasia
 - Flat epithelial atypia (“several layers of cells that lack polarity”, tumat samanlaisia kuin low grade DCIS:ssa)
- Atypical ductal hyperplasia
- Ductal carcinoma in situ
 - Low nuclear grade
 - Intermediate nuclear grade
 - High nuclear grade

EIC=extensive intraductal component, vähintään 25 % intraduktaalista osaa (DCIS) ja DCIS ulottuu tuumorin reunojen ulkopuolelle.

Useissa lähteissä EIC:n määritelmään lisäksi kuuluu, että intraduktaalinen osa ulottuu invasiivisen komponentin reunojen ulkopuolelle. Joskus EIC-ryhmään myös sijoitetaan myös ne DCIS-kasvaimet, joissa näkyy mikroinvaasiota. Mikroinvaasiosta on olemassa WHO:n luokituksessa useita määritelmiä. Periaatteessa mikroinvasiivinen fokus ei saa ylittää kooltaan 1 mm (less than or equal to 1 mm). Tällaisia korkeintaan 1 mm:n fokuksia voi olla parikin, mutta kasvainta pidetään edelleen DCIS + mikroinvaasio –tasoisena, ei invasiivisena duktaalisenä karsinoomana.

Immunohistokemiallinen (IHC) HER2 -onkoproteiini (human epidermal growth factor receptor 2) määritetään asteikolla 0, 1+, 2+ tai 3+. Näistä 0 ja 1+ tarkoittavat negatiivista,

2+ raja-arvoista (equivocal) ja 3+ positiivista. Arvio tehdään invasiivisesta kasvainsolukosta.

ASCO/CAP:n (2018) suosittelema gradeeraustapa on seuraavanlainen:

0	Ei värjäytymistä tai membraanin myötäistä epätäydellistä heikkoa (faint) tai tuskin erottuvaa värjäytymistä korkeintaan 10 % soluista
1+	Heikosti (faint)/tuskin lainkaan erottuva epätäydellinen membraanivärjäytyminen yli 10 % tuumorisoluista (ei täydellistä membraanin myötäistä värjäytymistä)
2+	Täydellinen solukalvon myötäinen (circumferential) värjäytyminen joka on heikkoa (weak) tai kohtalaista (moderate) ja yli 10 % tuumorisoluista
3+	Täydellinen solukalvon myötäinen (circumferential) intensiivinen membraanivärjäytyminen yli 10 % tuumorisoluista

Intensiteetti voi leikkeen keskustaa kohti artefaktuaalisesti heiketä. Intrasytoplasminen värjäytyminen ilman solukalvoreaktiota on epäspesifistä. Gradeerauksessa ei huomioida intraduktaalista osaa eikä puhtaasti intraduktaalisien kasvaimen HER2 -määrittelyllä ole merkitystä.

Jos HER2-immunohistokemia on 2+ tai muuten raja-arvoinen (esim. kohtalainen tai intensiivinen, mutta epätäydellinen membraanivärjäytyminen) tulee HER2-geenin monistuma tutkia. Se voidaan osoittaa *in situ* –hybridisaation (ISH) avulla solujen tumissa, joko pelkällä HER2-koettimella (single-probe ISH assay) tai HER2-koettimen ja kromosomi 17 sentromeerikoettimen (Chr17) yhdistelmällä (dual-probe ISH assay). HER2/Chr17 -yhdistelmätesti on suositeltava. Monistuman tulee löytyä 10%:sta kasvainsoluja. Normaalissa diploidissa solussa näkyy ISH:ssa kaksi HER2- ja kaksi Chr17 -geenikopiotäplää. Selkeä geenimonistuma näkyy tyypillisenä HER2-täplien kasaumana (klusteri), runsaana lukumääränä yksittäisiä täpliä tai klustereiden ja yksittäisten täplien joukkona. Diagnostisesti hankalimpia ovat kasvaimet, joissa

monistuma on matala-asteista (6-10 geenikopiota/solu), jolloin on tarpeellista tarkan kopiomäärän ja HER2/Chr17 -suhteen laskeminen vähintään 20 solusta. Tulos on positiivinen tai negatiivinen.

ASCO/CAP:n (2018) suosittama HER2-ISH tulkinta:

Sekä HER2- että kromosomi 17- koetin (dual probe assay)				
HER2/Chr17: 2,0 tai yli		HER2/Chr17: alle 2,0		
HER2-kopioita 4 tai yli	HER2-kopioita alle 4	HER2-kopioita 6 tai yli	HER2-kopioita 4 tai yli, alle 6	HER2-kopioita alle 4
ISH positiivinen	Jos IHC 3+: positiivinen IHC 2+: lasketaan 20 solua lisää, jos sama tulos: negatiivinen	Jos IHC 3+: positiivinen IHC 2+: lasketaan 20 solua lisää, jos sama tulos: positiivinen	Jos IHC 3+: positiivinen IHC 2+: lasketaan 20 solua lisää, jos sama tulos: negatiivinen	ISH negatiivinen

Estrogeeni- ja progesteronireseptorit raportoidaan värjäytyneiden kasvainsolujen tumien prosenttisuutena 0-100%. Positiivisen raja ASCO/CAP:n mukaan on 1 % tai enemmän. Arvot välillä 1-10% saattavat eräisen tutkimusten mukaan merkitä käyttäytymistä hormoninegatiivisten tavoin. Yli 50% tumia merkitsee hyvää vastetta hormonihoitolle. ER-negatiivinen mutta PR-positiivinen kasvain on hyvin harvinainen.

Samoin *proliferaatiomerkki Ki-67 (MIB-1)* raportoidaan ilmoittamalla värjäytyneiden kasvainsolutumien prosenttisuus 0-100 %. Heikosti värjäytyviä tumia ei pitäisi laskea. Prosenttiosuutta ei saa silmäämääräisesti arvioida, vaan jokaisesta kasvaimesta pitäisi laskea riittävä määrä vierekkäisiä soluja. Proliferaatioaktiivisuus vaihtelee rintasyövissä

Luokitusperusteita	Sivu	40
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

huomattavasti. Ennusteellisesti merkitsevä raja-arvo on 14 % siten että korkea proliferaatioaktiivisuus ennustaa huonoa taudinkulkua.

Patologis-anatomisessa lausunnossa pitäisi ottaa kantaa seuraaviin asioihin myös niissäkin tapauksissa, joissa kyseinen löydös on ollut negatiivinen:

- Kasvaimen suurin koko lasilta mitattuna
- Pienin etäisyys marginaalista + kellonsuunta
- Histologinen erilaistumisaste (WHO:n gradeeraus pisteet) erikseen in situ –osasta ja invasiivisesta osasta
- Imusolmukkeet (metastaattiset/kokonaismäärä)
- EIC (ekstensiivinen intraduktaalinen komponentti)
- Suoni-invaasio
- Hermoinvaasio
- Ihoinvaasio ja etäisyys ihoon
- Syvyysmarginaali

Metastaaseista tulisi ottaa kantaa lisäksi seuraaviin asioihin:

- Onko kyseessä vartijaimusolmuke vai muu imusolmuke (lokalisaatio)?
- Makrometastaasi yli 2 mm
- Mikrometastaasi (läpimitta yli 0,2 mm mutta korkeintaan 2 mm tai yli 200 solua leikkeessä).
- Isolated cancer/tumor cells ITC (yksittäiset solut tai pienet soluryhmät kooltaan 0,2 mm tai vähemmän tai alle 200 solua leikkeessä, tavallisesti kapselissa tai sen alla)

Kasvaimen kokoa määritettäessä huomioidaan invasiivisen ja in situ –kasvaimen osuus niin, että sekä invasiivisen osan että koko tuumorin koko tulee ilmaista. Oheisessa esimerkkikuvassa satelliittia ei ole huomioitu kokoa mitattaessa. Komplisoiduissa rakenteissa sen sijaan kaikki fokukset on laskettu yhteen koko tuumoria mitattaessa.

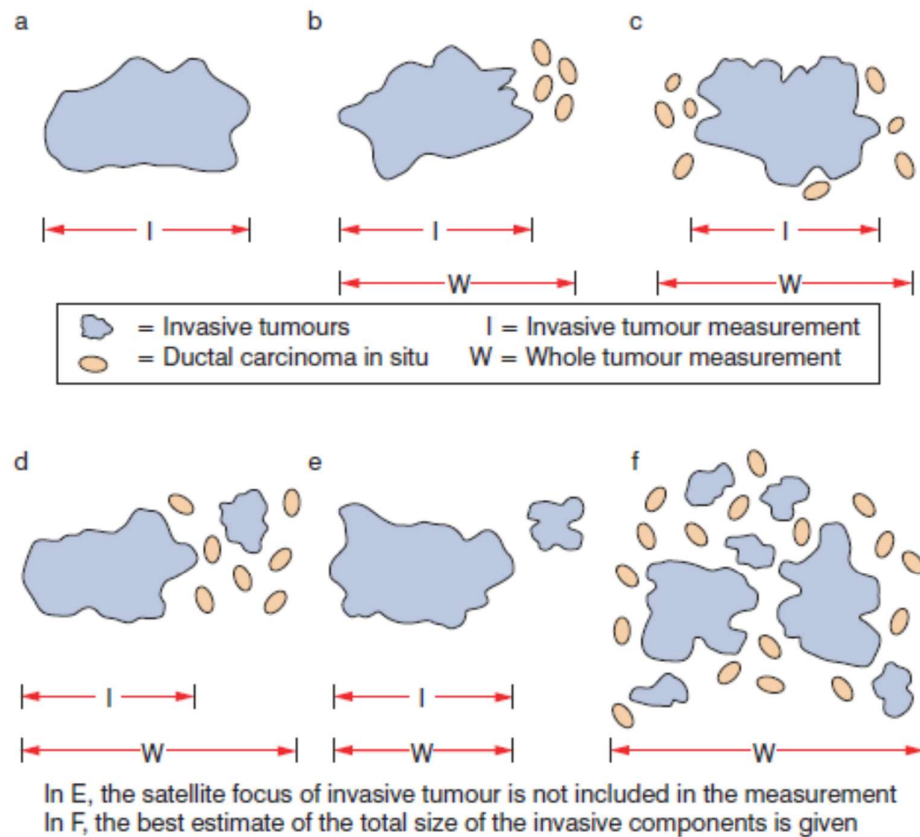


Figure 45 Measurement of carcinomas with an invasive component.

Kirjallisuus:

1. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. Am. J. Clin. Pathol. 102, Suppl. 1: S3-S8, 1994
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. Histopathology 1991, 19: 403-410
3. Elston CW, Ellis IO. The Breast. Systemic Pathology vol 13, Churchill-Livingstone, Edinburgh 1998
4. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Premalignant and malignant disease of the breast: the roles of the pathologist. Mod. Pathol. 11: 120-128, 1998

5. Rintasyöpä (diagnostiikka ja seulonta), Käypä hoito –suositus 29.10.2009,
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/naytaartikkeli/tunnus/hoi25030>
6. Rintasyöpä (hoito ja seuranta), Käypä hoito –suositus 1.11.2007,
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/naytaartikkeli/tunnus/hoi25001>
7. Tavassoli FA, DeVilee P. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast & Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2003.
8. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. WHO classification of tumours of the breast. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012.
9. Wolff AC et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol. 31: 3997-4014, 2013.
10. Han G. ER, PR and HER2 testing in breast cancer. Diagn Histopathol 20: 440-445, 2014
11. Wolff AC et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch. Pathol. Lab. Med. 142: 1364-1382, 2018.

2.2 Tumor phyllodes

Rintarauhasen phyllodes-tuumori jaetaan benigniin, rajalaatuiseen (borderline) ja maligniin usean histologisen parametrin perusteella. Kaikki parametrit on huomioitava arvioinnissa joten ratkaisua ei saa tehdä yhden muuttujan perusteella.

	Fibroadenooma	Benigni phyllodes	Borderline phyllodes	Maligni phyllodes
Tuumorin reuna	Tarkka	Tarkka	Tarkka, fokaalisesti	Permeatiivinen

			permeaatio	
Strooman solukkuus	Lievä, vaihteleva	Solukas, lievä, epätasainen tai diffuusi	Solukas, kohtalainen, epätasainen tai diffuusi	Solukas, huomattava, diffuusi
Strooman atypia	Ei	Ei tai lievä	Lievä tai kohtalainen	Vahva
Mitoottinen aktiivisuus	Ei tai matala	alle 5/10HPF	5-8/10HPF	10 tai yli/10HPF
Strooman ylikasvu	Ei	Ei	Ei/fokaalinen	Usein kyllä
Maligni heterologia	Ei	Ei	Ei	Kyllä/ei
Yleisyys	Yleinen	Epätavallinen	Harvinainen	Harvinainen
Phyllodes-tuumoreista		60-75 %	15-20 %	10-20 %

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. WHO classification of tumours of the breast. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2012.

3. IMUKUDOS

Myeloproliferative neoplasms		
Chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL 1</i> -positive	9875/3	
Chronic neutrophilic leukaemia	9963/3	
Polycythaemia vera	9950/3	
Primary myelofibrosis	9961/3	
Essential thrombocythaemia	9962/3	
Chronic eosinophilic leukaemia, NOS	9964/3	
Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3	
Mastocytosis		
Cutaneous mastocytosis	9740/1	
Indolent systemic mastocytosis	9741/1	
Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm	9741/3	
Aggressive systemic mastocytosis	9741/3	
Mast cell leukaemia	9742/3	
Mast cell sarcoma	9740/3	
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement		
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFR</i> rearrangement	9965/3	
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRB</i> rearrangement	9966/3	
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>FGFR1</i> rearrangement	9967/3	
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PCM1-JAK2</i>	9968/3*	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms		
Chronic myelomonocytic leukaemia	9945/3	
Atypical chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL 1</i> -negative	9876/3	
Juvenile myelomonocytic leukaemia	9946/3	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	9982/3	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3	
Myelodysplastic syndromes		
Myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia	9980/3	
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia	9982/3	
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia	9993/3*	
Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia	9985/3	
Myelodysplastic syndrome with excess blasts	9983/3	
Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)	9986/3	
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	9989/3	
<i>Refractory cytopenia of childhood</i>	9985/3	
Myeloid neoplasms with germline predisposition		
Acute myeloid leukaemia with germline <i>CEBPA</i> mutation		
Myeloid neoplasms with germline <i>DDX41</i> mutation		
Myeloid neoplasms with germline <i>RUNX1</i> mutation		
Myeloid neoplasms with germline <i>ANKRD26</i> mutation		
Myeloid neoplasms with germline <i>ETV6</i> mutation		
Myeloid neoplasms with germline <i>GATA2</i> mutation		
Acute myeloid leukaemia (AML) and related precursor neoplasms		
AML with recurrent genetic abnormalities		
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	9896/3	
AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	9871/3	
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML-RARA</i>	9866/3	
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</i>	9897/3	
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	9865/3	
AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>	9869/3	
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i>	9911/3	
AML with <i>BCR-ABL1</i>	9912/3*	
AML with mutated <i>NPM1</i>	9877/3*	
AML with biallelic mutation of <i>CEBPA</i>	9878/3*	
AML with mutated <i>RUNX1</i>	9879/3*	
AML with myelodysplasia-related changes	9895/3	
Therapy-related myeloid neoplasms	9920/3	
Acute myeloid leukaemia, NOS		
AML with minimal differentiation	9872/3	
AML without maturation	9873/3	
AML with maturation	9874/3	
Acute myelomonocytic leukaemia	9867/3	
Acute monoblastic and monocytic leukaemia	9891/3	
Pure erythroid leukaemia	9840/3	
Acute megakaryoblastic leukaemia	9910/3	
Acute basophilic leukaemia	9870/3	
Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3	
Myeloid sarcoma	9930/3	
Myeloid proliferations associated with Down syndrome		
Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome	9898/1	
Myeloid leukaemia associated with Down syndrome	9898/3	

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	9727/3	Alpha heavy chain disease	9762/3
Acute leukaemias of ambiguous lineage		Plasma cell neoplasms	
Acute undifferentiated leukaemia	9801/3	Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9765/1
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	9806/3	Plasma cell myeloma	9732/3
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged	9807/3	Solitary plasmacytoma of bone	9731/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, B/myeloid, NOS	9808/3	Extraosseous plasmacytoma	9734/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, T/myeloid, NOS	9809/3	Monoclonal immunoglobulin deposition diseases	
Mixed-phenotype acute leukaemia, NOS, rare types		Primary amyloidosis	9769/1
Acute leukaemias of ambiguous lineage, NOS		Light chain and heavy chain deposition diseases	9769/1
Precursor lymphoid neoplasms		Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	9811/3	Nodal marginal zone lymphoma	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	9812/3	<i>Paediatric nodal marginal zone lymphoma</i>	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged	9813/3	Follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>	9814/3	In situ follicular neoplasia	9695/1*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy	9815/3	Duodenal-type follicular lymphoma	9695/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (hypodiploid ALL)	9816/3	Testicular follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>	9817/3	Paediatric-type follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	9818/3	<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement</i>	9698/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like	9819/3*	Primary cutaneous follicle centre lymphoma	9597/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	9811/3	Mantle cell lymphoma	9673/3
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9837/3	In situ mantle cell neoplasia	9673/1*
Early T-cell precursor lymphoblastic leukaemia	9837/3	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	9680/3
<i>NK-lymphoblastic leukaemia/lymphoma</i>		Germinal centre B-cell subtype	9680/3
Mature B-cell neoplasms		Activated B-cell subtype	9680/3
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma	9823/3	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	9688/3
Monoclonal B-cell lymphocytosis, CLL-type	9823/1*	Primary DLBCL of the CNS	9680/3
Monoclonal B-cell lymphocytosis, non-CLL-type	9591/1*	Primary cutaneous DLBCL, leg type	9680/3
B-cell prolymphocytic leukaemia	9833/3	EBV-positive DLBCL, NOS	9680/3
Splenic marginal zone lymphoma	9689/3	<i>EBV-positive mucocutaneous ulcer</i>	9680/1*
Hairy cell leukaemia	9940/3	DLBCL associated with chronic inflammation	9680/3
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable</i>	9591/3	Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma	
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>	9591/3	Lymphomatoid granulomatosis, grade 1, 2	9766/1
<i>Hairy cell leukaemia variant</i>	9591/3	Lymphomatoid granulomatosis, grade 3	9766/3*
Lymphoplasmacytic lymphoma	9671/3	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	9679/3
Waldenström macroglobulinemia	9761/3	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9761/1*	ALK-positive large B-cell lymphoma	9737/3
Heavy chain diseases		Plasmablastic lymphoma	9735/3
Mu heavy chain disease	9762/3	Primary effusion lymphoma	9678/3
Gamma heavy chain disease	9762/3	Multicentric Castleman disease	
		HHV8-positive DLBCL, NOS	9738/3
		HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	9738/1*
		Burkitt lymphoma	9687/3
		<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration</i>	9687/3*
		High-grade B-cell lymphoma	
		High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements	9680/3
		High-grade B-cell lymphoma, NOS	9680/3
		B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma	9596/3

Mature T- and NK-cell neoplasms			Hodgkin lymphomas	
T-cell polymorphocytic leukaemia	9834/3		Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	9659/3
T-cell large granular lymphocytic leukaemia	9831/3		Classic Hodgkin lymphoma	9650/3
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>	9831/3		Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	9663/3
Aggressive NK-cell leukaemia	9948/3		Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma	9651/3
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	9724/3		Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma	9652/3
Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form			Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma	9653/3
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	9725/1*			
Severe mosquito bite allergy			Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	9827/3		Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)	
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	9719/3		Non-destructive PTLD	
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	9717/3		Plasmacytic hyperplasia PTLD	
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	9717/3		Infectious mononucleosis PTLD	
Intestinal T-cell lymphoma, NOS	9717/3		Floral follicular hyperplasia	
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</i>	9702/1*		Polymorphic PTLD	9971/1
Hepatosplenic T-cell lymphoma	9716/3		Monomorphic PTLD	**
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9708/3		Classic Hodgkin Lymphoma PTLD	9650/3
Mycosis fungoides	9700/3		Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	
Sézary syndrome	9701/3		Histiocytic and dendritic cell neoplasms	
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders			Histiocytic sarcoma	9755/3
Lymphomatoid papulosis	9718/1*		Langerhans cell histiocytosis, NOS	9751/1
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	9718/3		Langerhans cell histiocytosis, monostotic	9751/1
Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	9726/3		Langerhans cell histiocytosis, polystotic	9751/1
<i>Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>	9709/3		Langerhans cell histiocytosis, disseminated	9751/3
<i>Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma</i>	9709/3*		Langerhans cell sarcoma	9756/3
<i>Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i>	9709/1		Indeterminate dendritic cell tumour	9757/3
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	9702/3		Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/3
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	9705/3		Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Follicular T-cell lymphoma	9702/3		Fibroblastic reticular cell tumour	9759/3
Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype	9702/3		Disseminated juvenile xanthogranuloma	
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3		Erdheim-Chester disease	9749/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9715/3*			
<i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	9715/3*			

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (1257A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

** These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond, and are assigned the respective ICD-O code.

Italics: Provisional tumour entities.

1. Swerdlow, S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2017

3.1 Non-Hodgkin-lymfooma ja Hodgkinin tauti

Immunohistokemiallisen värjäyksen ja molekyyliatologisten löydösten perusteella non-Hodgkin –lymfoomat jaotellaan B- ja T –soluisiin. Sekä Hodgkinin tauti että non-Hodgkin –lymfoomat tyypitetään *WHO:n hematopoieettisen ja lymfoidin kudoksen luokituksen* mukaisesti. Luokitus käsittää sekä luuytimen että lymfaattisen kudoksen neoplasmat. Lymfaattiset leukemiat on esitetty lymfoomien joukossa.

Luokituksen piirteitä:

- Perustuu non-Hodgkin –lymfoomien jakoon B- ja T –soluisiin
- Luokittelu sisältää myös myeloproliferatiiviset taudit, mastosytoosin, myelodysplasian, leukemiat, myelooman, NK-solukasvaimet, Hodgkinin lymfooman, immunopuutoksiin liittyvät lymfoproliferatiiviset taudit ja histiosyyttis-dendriittiset neoplasmat
- Jaottelu perustuu muuhunkin kuin perushistologiaan (immunohistokemia, sytogenetiikka)
- Maligniteettiaste arvioidaan tarvittaessa tapauskohtaisesti johtuen eri luokkien sisällä esiintyvistä vaihtelusta

Lymfoomat ja lymfaattiset leukemiat		
Lymfoomatyyppi	Tärkeimpiä kriteereitä	Käyttäytyminen
<i>Precursor lymphoid neoplasms</i>		
<i>B lymphoblastic leukaemia / lymphoma, not otherwise specified</i>	• vahvasti proliferoiva keskikokoinen solu • pyöreä tai poimuuntunut (“convoluted”) tuma, pieni tumajyvänen	• lapsilla hyvä ennuste 80% • aikuisilla 50%
<i>B lymphoblastic leukaemia / lymphoma, with recurrent genetic abnormalities</i>	• niukka ei-basofiilinen sytoplasma (vrt. Burkitt) • CD45+/-, CD34+/-	

	• CD19+, TdT+, CD79a +, CD20 +/-, CD10+, PAX5+	
<i>T-lymphoblastic leukaemia / lymphoma</i>	• morfologia kuten vastaavassa B-soluvariantissa • TdT +, vaihtelevasti CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+ • 10 % CD79+	• 25% aikuisten ja 15% lasten akuutista lymfoblastisesta leukemiasta • erittäin aggressiivinen • parannettavissa hoidon avulla
Mature B-Cell Neoplasms Solut osoitettavissa B-lymfosyyttisiksi (esim. CD 20 eli L 26 +, CD79a+ immunohistokemiassa) Usein kappa- tai lamda –kloniteetti .		
<i>Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma</i>	• pieni lymfosit • ei sytoplasmista basofiliaa • voi olla plasmasytoidia erilaistumista • ei neoplastisia plasmajäviä • proliferaatiokeskukset (prolymfosyytit, paraimmunoblastit) • kasvutapa nodulaarinen, interstitiaalinen tai diffuusi • CD5+, CD19+, CD23+, CD43+, CD79a+	• rauhallinen taudinkulku • ei täysin parannettavissa • voi muuttua high grade-lymfoomaksi (Richterin syndrooma) 3.5%:ssa tapauksista (yleensä diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma) • CLL aina yli 5 x10⁹ /L monoklonaalisia CD5/CD23 + lymfosittejä veressä • SLL imusolmukemuutos

		muttei luuydinaffiisiota ja alle 5×10^9 /L monoklonaalisia CD5/CD23 + lymfosyyttejä veressä
<i>Monoclonal B-cell lymphocytosis</i>	• Monoklonaalisia B-soluja veressä alle 5×10^9/ml • Ei lymfadenopatiaa tai muita elinmuutoksia	• CLL kehittyy MBL:n kautta mutta kaikki MBL:t eivät progredioi CLL:ksi
<i>B-cell prolymphocytic leukemia</i>	• prolymfosyytti kaksi kertaa pientä lymfosyyttiä suurempi • pyöreä tuma, selvä tumajyvänen, pieni sytoplasma • CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5+/- , CD23-/+	• splenomegalia, anemia, trombositopenia
<i>Lymphoplasmacytic lymphoma</i>	• pieniä lymfosyyttejä, plasmasoluja (monoklonaalisia) • Dutcher- ja Russell -kappaleita • M-komponentti, makroglobulinemia mahdollisia • CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10-, CD5-, CD23- • pinta- ja sytoplasminen Ig	• rauhallinen taudinkulku • harvoin täysin parannettavissa • voi progredioida suurisoluiseksi lymfoomaksi

<i>Heavy chain diseases</i>	• Tuottavat raskas- muttei kevytketjuproteiineja • Kolme erilaista, kaikki harvinaisia • Gamma HCD (lymphoplasmacytic tyyppiä) • Mu HCD (CLL tyyppiä) • Alpha HCD (Malt lymfooma tyyppiä)	• Hidas progressiivinen taudinkulku
<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>	• marginaalivyöhykkeessä suurehkoja vaaleita soluja ja joitain blasteja • sisempänä pienisoluinen mantteli ja itukeskus • CD20+, CD79a+, CD5–, CD10–, CD23–, CD43–	• harvinainen • perna, pernan hiluksen imusolmukkeet, luuydin, veri • ei yleensä muissa imusolmukkeissa
<i>Hairy cell leukemia</i>	• pieni lymfaattinen runsassytoplasmainen solu, sivelyissä villooseja ulokkeita • pyöreä tai soikea tuma, harvoja mitooseja • tartraattiresistentti hapan fosfataasi positiivinen • CD20+, CD22+, CD79a+, CD5–, CD10 –/+, CD11c+, CD25+, DBA44+ • BRAF V600E –mutaatio	• veri, luuydin, perna • rauhallinen taudinkulku, remissio interferonilla

	yleinen	
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable</i>	• Ei sovi muihin kategorioihin • Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma • Hairy cell leukemia variant	• Indolentti tai vaihteleva taudinkulku
<i>Plasma cell neoplasms</i> <i>Plasma cell myeloma</i> <i>Plasmacytoma</i> <i>Monoclonal immunoglobulin deposition diseases</i> <i>Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome</i>	• smouldering (asymptomatic) plasma cell myeloma • non-secretory myeloma • plasma cell leukaemia • solitary plasmacytoma of bone • extraosseous plasmacytoma • primary amyloidosis • systemic light and heavy chain deposition diseases • POEMS syndrome • TEMPI syndrome	• myeloomassa luuytimessä yleensä 10 % tai enemmän plasmasoluja • CD138+, CD38+, CD45 – tai hyvin heikko • myelooma kappale 3.2
<i>Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</i>	• pieni solu, uurteinen sentrosyyttityyppinen tuma, runsas vaalea ei-basofiilinen sytoplasma, vähän mitooseja, niukka tumakoon vaihtelu • alle 10 % soluista transformoituneita • reaktiivisia itukeskuksia	• voi olla parannettavissa paikallisella hoidolla, jos rajoittunut • voi muuttua suurisoluiseksi lymfoomaksi • Helicobacter pylori, Sjögrenin syndrooma tai hashimoton tyroidiitti

	voi esiintyä (lymfooma syntyy itukeskuksen ja “mantle zonen” (=follikkeli) ulkopuolella olevasta “marginal zonesta”) • monoklonaalisia plasmasoluja • lymfoepiteliaaliset leesiot • CD20+, CD79a+, CD43+/-, CD5- (joskus +), CD10-, CD23-	voivat olla edeltäviä leesioita • alatyypin IPSID (immunoproliferative small intestinal disease) eli alfa-raskasketjautauti
<i>Nodal marginal zone B-cell lymphoma</i> <i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>	• marginaalivyohyke ja internodaalinen alue • sentrosyyttityypiset, monosytoidit ja pienen lymfosyytin tyyppiset solut • immunofenotyyppi kuten ektranodaalisessa variantissa	• imusolmukkeet, joskus luuydin ja veri • harvinainen • pediatriassa tyypissä suuria follikkeleja jotka infiltroivat manttelivyöhykkeen B-soluilla
<i>Follicular lymphoma</i>	• follikulaarinen rakenne • gradus 1 (= 0-5 sentroblastia / HPF=0.159mm²), gradus 2 (= 6-15 sentroblastia/ HPF), gradus 3 (= yli 15 sentroblastia / HPF, 3a = sentrosyyttejä jäljellä, 3b =	• rauhallinen taudinkulku • ei yleensä täysin parannettavissa • voi progredioida suurisoluiseksi lymfoomaksi • kolme ”patternia” • follikulaarinen =

	solideja juosteita sentroblastreja) • gradus 1-2 yhdistetään low grade -kategoriaksi • isoissa soluissa sytoplasmista basofiliaa, pienissä ei • CD20+, CD79a+, CD10+, CD43–, CD5–, cyclin D 1– • bcl2+ (myös useimmissa muissa lymfoomissa lymfosyyteissä, ei itukeskuksissa)	follikkeleja >75%, follikulaarinen ja diffuusi = 25-75% follikkeleja, fokaalisesti follikulaarinen = <25% follikkeleja • diffuusit alueet, joissa yli 15 sentroblastia / HPF raportoidaan diffuusina suurisoluisena lymfoomana follikulaarisessa lymfoomassa
<i>Pediatric type follicular lymphoma</i>	• suuret ryömivät follikkelit • monotoninen solukuva • follikkeleissa ”starry sky” rakenne • vahva proliferaatio • usein BCL-2 ja t(14;18) negatiivisia • gradus 3	• yleensä lapsilla tai nuorilla aikuisilla, joskus vanhemmilla • hyvä ennuste • follikulaarisen lymfooman variantti
<i>Duodenal type follicular lymphoma</i>	• ohutsuoli yleensä, tavallisesti duodenum • multippelit pienet polyypit • CD20+, bcl-2+, CD10+	• paikallinen, hyvä ennuste
<i>In situ follicular neoplasia</i>	• muutoin normaalissa imusolmukkeessa yksi tai useampia bcl-2+	• löydöksen merkitys on epäselvä • follikulaarisen lymfooman

	follikkeleja • myös CD10 vahva	riski 5 % tai vähemmän
<i>Primary cutaneous follicle centre lymphoma</i>	• osittain follikulaarinen kasvu, osittain diffuusi tai kokonaan diffuusi • perivaskulaarisia ja periadneksaalisia infiltraatteja • sentroblasteja ja sentrosyyttejä • usein bcl2– • bcl-2 -, bcl-6 +, CD10 + follikulaarisissa tyypeissä ja CD10-diffuuseissa tyypeissä • usein diffuuseja	• pään ja vartalon iho • follikulaarisen lymfooman alatyyppejä • 95 % elossa 5 v jälkeen
<i>Mantle cell lymphoma</i>	• pieni tai keskikokoinen solu, epäsäännöllinen (joskus pyöreä) tuma, pieni tumajyvänen • ei transformoituneita soluja (sentro- tai immunoblasteja) • ei proliferaatiokeskuksia • yksittäisiä runsasplasmaisia histiosyyttejä, yleensä ei fagosytoosia • blastoidissa variantissa (klassinen ja pleomorfinen	• 3-10% non-Hodgkin-lymfoomista • keski-ikäiset tai vanhahkot henkilöt, M:F=2:1 • imusolmukkeet, usein myös perna ja luuydin • suolistossa lymfomatoottinen polypoosi • kohtalaisen pahanlaatuinen • ei yleensä parannettavissa

	tyyppi) hienojakoinen kromatiini ja vahva proliferaatio • kasvu diffuusi tai heikosti nodulaarinen, joskus erottuu “mantle zone” – kasvutapa • mitoosien määrä vaihtelee • CD20+, CD79a+, CD5+, CD23–, CD43+, cyclin D 1 + (95 %), bcl-2+, bc-6-, CD10-, MUM1-/+, SOX11+ (90 %)	
<i>Diffuse large B-cell lymphoma = DLBCL</i>	• suuri vesikulaarinen tuma • 1-4 prominoivaa tumajyvistä • basofiilinen sytoplasma • sentroblastinen, immunoblastinen ja anaplastinen variantti • CD20+, CD79a+, CD45+/-, CD5-/+, CD30+/- • GCB = germinal center B-cell like: CD10+ tai CD10-, bcl-6+ ja MUM-1 – • ABC = activated B-cell like = non-germinal center like: CD10-, bcl-6- tai CD10-, bcl-6+ ja MUM-1	• aggressiivinen taudinkulku • parannettavissa hoidon avulla • plasmablastinen HIV-potilailla tyypillisesti suussa (EBV+ 60%:ssa) • GCB-ryhmällä parempi ennuste (ks. algoritmi lymfoomakappaleen lopussa) • double hit lymfoomat (GCB: myc- ja bcl2 -translokaatio; ABC: myc- ja bcl6 –translokaatio) erotetaan DLBCL:sta kategoriaan ”high grade B-cell lymphoma with myc

	+	and bcl2/bcl6 translocation”
<i>T cell / histiocyte-rich large B-cell lymphoma</i>	• diffuusi rakenne • B-solujen antigeenit CD19+, CD20+, CD79a+ • bcl-2 +/-, EMA +/- • CD15-, CD30-, CD138- • joukossa CD3+ ja CD5+ T-soluja ja CD68+ histiosyyttejä	• aggressiivinen • ei saa sekoittaa aggressiiviseen B-solulymfoomaan jossa on runsaasti T-soluja ja harvoja B-kasvainsoluja jotka ovat EBV+ ja morfologialtaan kuin Reed-Sternbergin solut
<i>Primary mediastinal(thymic) large B-cell lymphoma</i>	• DLBCL:n alatyyppejä • fibroosi • kateenkorvan jätteitä saattaa löytyä • CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD30+ 80%, CD5-, CD10-, bcl-2+ 55-80%, bcl-6 45-100%, MYC+ yli 30% • EBV-	• kateenkorva, etumediastinum • yleensä hyvä vaste intensiiviselle kemoterapialle
<i>Intravascular large B-cell lymphoma</i>	• DLBCL:n alatyyppejä • suurikokoiset tuumorisolut verisuonten sisällä • CD20+, CD79a+, CD5+/-	• laajalle levinnyt (iho, keuhko, munuainen, lisämunuainen, keskushermosto) • erittäin aggressiivinen
<i>Primary effusion lymphoma</i>	• DLBCL:n alatyyppejä • suuri anaplastinen immuno- tai plasmablastinen solu	• yleensä potilailla HIV+ tai muu immunosuppressio • pleura, pericardium, peritoneum

	• CD45+ mutta pan-B-antigeenit CD19, CD20, CD22 ja CD79a yleensä – • bcl-6 yleensä puuttuu • solut HHV-8/KSHV + • EBER+, LMP1-	• usein myös Kaposin sarkooma
<i>Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS</i>	• primaari intracerebraalinen tai intaoculaarinen lymfooma • perivaskulaarinen infiltraatio tuumorin reunoilla • nekrooseja • suuria atyyppisiä B-lymfosyyttejä PAX5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ • immunohistokemia ei spesifinen, 90 % MUM1 +	• Metotreksaatti dramaattisesti parantanut ennustetta
<i>Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type</i>	• suuria atyyppisiä B-soluja • todetaan yleensä jalan iholla • CD 20 +, CD 79 +, BCL2 +, MUM1 +, BCL6 +, CD 10 -	• ennuste 50% 5 vuotta
<i>EBV positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i>	• atyyppisiä suuri B-soluja • yleensä yli 50 v, 70-80 v tavallisin ikä mutta myös nuoremmilla • EBV-positiivinen, EBER	• 50 % elossa 2 vuoden jälkeen

	+ - CD20 +, CD 79 +, MUM1 +, LMP1 +, CD30+, CD10 -, BCL2 –	
<i>EBV-positive mucocutaneous ulcer</i>	- suun limakalvo tavallisin lokalisaatio - harvoin lymfadenopatiaa - atyyppisia immunoblastien tai Reed-Sternbergin solujen kaltaisia soluja - joukossa plasmakalvoja, histiosyyttejä ja eosinofiilejä - CD20+, PAX5+, CD10-, bcl-6-, MUM1+, CD30+, CD15-/+ - LMP1+, EBER+ = EBV	- taustalla yleensä iatrogeeninen immunosuppressio - taudinkulku varsin benigni
<i>DLBCL associated with chronic inflammation</i>	- histologia kuten DLBCL - usein onteloissa - krooninen pyothorax malliesimerkki - EBV +	aggressiivinen
<i>ALK positive large B-cell lymphoma</i>	- ALK+, CD 45 heikko+, EMA +, CD 138 +, CD 30-, CD 20 -, CD79a-, PAX5-, CD 3- - immunoglobuliinigeenin uudelleenjärjestäytyminen - ALK -geenissä muutoksia - immunoblastinen tai	aggressiivinen

	plasmablastinen morfologia	
<i>Plasmablastic lymphoma</i>	• B-immunoblasteja joilla plamasolujen fenotyyppi • HIV –potilailla tai muu immunosuppressio • CD138+, CD79a+ 40% • CD20, CD45 ja PAX5 yleensä negatiiviset • EBV +	• aggressiivinen
<i>HHV8-associated lymphoproliferative disorders</i> • <i>HHV8-positive DLBCL</i> • <i>Multicentric Castleman disease</i> • <i>HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder</i>	• HIV potilalla • plasmablasteja	• HHV8 + DLBCL aggressiivinen
<i>Burkitt lymphoma</i>	• monomorfinen keskikokoinen solu, pyöreä tuma, useita tumajyväsiä • keskirunsas voimakkaasti basofiilinen sytoplasma • kohesiivinen, vahvasti proliferoiva, “starry sky” –	• ekstrapodaalinen • lapset, aikuisilla usein immunosuppressio • korkea-asteisesti maligni • parannettavissa hoidon avulla • kliinisiä ja geneettisiä alatyyppejä

	- kuvioitus • morfologisia variantteja • atyyppinen / burkittin kaltainen • plasmasytoidi (immuunipuutokseen liittyvä) • CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+, CD10+, bcl6+, CD5 –, CD23–, TdT–, bcl2 –, Ki-67 lähes 100%	• endeeminen (EBV) • sporadinen • immuunipuutokseen liittyvä • kaikissa tapauksissa <i>MYC</i>:n translokaatio yleensä kromosomin 8 juovasta q24 raskasketjun alueelle kromosomin 14 juovaan q32
<i>Burkitt.like lymphoma with 11q aberration</i>	• <i>MYC</i>-uudelleenjärjestymä puuttuu • kromosomin 11q muutos	• kliininen käyttäytyminen kuin Burkittin lymfoomassa
<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	• eri kokoisia noduksia keuhkoissa • polymorfinen angiosentrinen ja angiodestruktiivinen infiltraatti • lymfosyytit, plasmasolut, immunoblastit, histiosyytit, neutro- ja eosinofiilit • gradus I ei tuma-atypiaa, EBV voi olla - • gradus II yksittäisiä atyyppisiä blasteja, EBV+	• harvinainen, yleensä aikuisilla miehillä • immunosuppressio altistaa • yleensä keuhkoissa • aivot, munuainen, maksa, iho • vaihteleva taudinkulku, yleensä aggressiivinen

	- soluja 5-20 / HPF - gradus III suuria atyyppisia soluja, EBV + soluja yli 50 / HPF - joukossa EBV+ B-soluja, jotka CD20+, CD79a+/-, CD30+/-, CD15-, LMP1+	
<i>High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements</i> <i>High-grade B-cell lymphoma NOS</i>	“double hit” –lymfooma - CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+, TdT- - CD10 ja bcl-6 + 75-90 % - Ki-67 yleensä 80-95 % - MYC-immunohistokemia vaihteleva - in situ hybridisaatio (FISH)	aggressiivinen
<i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma</i>	- vaihteleva morfologia - CD 20+, CD 79+, CD30+, CD 45 +, - CD 15 voi olla +	aggressiivinen

Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms

Solut osoitettavissa T-lymfosyyttisiksi
(esim. CD 3+ immunohistokemiassa)

--

Lymfoomatyyppi	Tärkeimpiä kriteereitä	Käyttäytyminen
<i>T-cell prolymphocytic leukemia</i>	• luuydin diffuusisti infiltroitunut pienillä tai keskikokoisilla soluilla • TdT –, CD1a –, CD2+, CD3+, CD5+, CD7+ • 60% CD4+, CD8– • 25% CD4+, CD8+ (vain T-PLL:ssä esiintyvä) • 15% CD4–, CD8+	• harvinainen, 2% kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta • B-soluvarianttia aggressiivisempi
<i>T-cell large granular lymphocytic leukemia</i>	• perifeerisessä veressä runsasplasmaisia lymfosyyttejä, joissa atsufofiilisia granuloita • CD3+, TCR alfa beeta +, CD4–, CD8+, TIA-1+, CD57+ yleensä	• yleensä rauhallinen taudinkulku, joskus aggressiivinen • harvinainen
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>	• perifeerisen veren NK-solujen määrä koholla yli 6 kuukautta • CD56+, CD3–, TIA1+, granzyme+	• indolentti taudinkulku
<i>Aggressive NK-cell leukemia</i>	• solu normaalia suurta granulaarista lymfosyyttiä hieman suurempi	• harvinainen • aggressiivinen • perifeerinen veri,

	• luuytimessä vaihteleva infiltraatio, hemofagosytoosia • CD2+, CD3–, CD16+/-, CD56+, CD57+/-	• luuydin, maksa, perna • ylimeno nasaalityypiseen NK/T-solulymfoomaan
<i>EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood</i> • <i>Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood</i> • <i>Chronic active EBV infection of T- and NK – cell type, systemic form</i> • <i>Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder</i> • <i>Severe mosquito bite allergy</i>	• klonaalinen sytotoksisten EBV infektoitujen T-solujen proliferaatio • Aasiassa yleisempi • pieniä säännöllisiä T-soluja • CD2+, CD3+, CD56-, TIA1+, CD8+	• yleensä fulminantti
<i>Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder</i>	• sytotoksisten pienten T-solujen lymfooma • EBV + • lapsilla • papulaarinen ihottuma etenkin kasvoilla	• vaihteleva taudinkulku
<i>Adult T-cell leukemia / lymphoma</i>	• vaihteleva solukuva, sekaisin pieniä ja suuria atyyppisiä soluja, lohkoiset tumat, Reed-	• endeeminen Lounais-Japanissa, Kaakkois-Yhdysvalloissa ja Karibian alueella

	Sternberg -tyyppisiä soluja • lyyttisiä luuleesioita, hyperkalsemia • CD2+, CD3+, CD5+, CD7–, CD 4+, CD 8–, CD 25+, CD30+/-, ALK–, TIA-1–, granzyme B–	• erittäin aggressiivinen • krooninen harvinainen alatyyppi rauhallinen
<i>Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i>	• polymorfinen lymfaattinen infiltraatti, invaasio verisuoniin ja niiden ympäristöön • erytrofagosytoosi, histiosyyttejä, nekrooseja • CD 2+, CD3-, CD5-, CD56+, CD43+, CD45RO+ • CD 7 ja CD 30 joskus + • sytotoksisten granuloiden proteiinit (granzyme B, TIA-1, perforiini) + • TIA=T-cell intacellular antigen • EBV yleensä + kasvainsoluissa	• nenäontelo, nenänielu, iho, pehmytkudokset, ruoansulatuskanava, kives • kutsutaan nasaalityypiksi kaikissa lokalisaatioissa • kulku rauhallinen tai aggressiivinen • hemofagosytoottinen syndrooma • muistuttaa “large granular lymphocyte leukemia of natural killer cell type” -tautia
<i>Intestinal T-cell lymphoma</i> • <i>Enteropathy associated T-cell lymphoma EATL</i> • <i>Monomorphic</i>	• pieniä, keskikokoisia, suuria tai anaplastisia soluja • voi olla runsaasti epiteelin sisäisiä T-soluja	• aggressiivinen • yleensä ei parannettavissa • yleensä aikuispotilaita, keliakia (EATL)

<i>epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma MEITL</i> • <i>Intestinal T-cell lymphoma, NOS</i> • <i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</i>	• usein villusatrofia, haavaumia, reaktiivisia histiosyyttejä • MEITL: kirkasplasmaisia lymfosyyttejä pintaepiteelissä • CD3+, CD5–, CD7+, CD4–, CD8+/-, CD103+, CD30+/- • EATL (ent. tyyppi I): CD3+, CD8-, CD4-, CD5-, CD56-, CD30+/-, TIA+, granzyme +, perforin + • MEITL (ent. tyyppi II): CD3+, CD8+, CD56+, TIA+, granzyme +, perforin +, CD4-, CD5-, CD20 + 20 %, EBV-	yleensä todetaan lymfooman diagnosointihetkellä • pienellä osalla keliakia lapsuudesta lähtien
<i>Hepatosplenic T-cell lymphoma</i>	• monotoninen • muodostuu keskikokoisista pyöreätumaisista soluista, joissa kalpea sytoplasmareunus • pieni tumajyvänen • CD 3+, CD 5–, CD 4–, CD 8–/+, CD56+/-, TIA-1+	• aggressiivinen taudinkulku • harvinainen • hepatosplenomegalia, ei lymfadenopatiaa
<i>Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i>	• subcutiksen rasvaseptoissa ja lobuluksissa atyyppisia	• yleensä paikallinen • useat potilaat

	yleensä pieniä tai keskikokoisia lymfaattisia soluja, joskus suuria soluja • vahva karyoreksis • solut renkaana rasvasolun ympärillä • PanT +, CD 8+, granzyme+, perforin+, TIA-1+	menehtyvät hemofagosytoottisen syndrooman komplikaatioihin
<i>Mycosis fungoides</i> <i>Sézary syndrome</i>	• pieniä tai suuria soluja, joissa “serebriformisia” tumia • ihomanifestaatiot • Sezaryn syndrooma leukeeminen • MF : CD2+, CD3+, CD5+, CD 4+, CD 8–, PanT + • SS : CD3+, CD4+, CD7–, CD8–	• rauhallinen taudinkulku • voi transformoitua korkea-asteisesti maligniksi • variantteja • pagetoidi retikuloosi (epidermaalinen) • MF:een liittyvä follikulaarinen musinoosi • granulomatous slack skin disease
<i>Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders: 1) Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> <i>2) Lymphomatoid papulosis</i>	• anaplastisia CD30+ soluja iholla • primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma • pan-T+, CD30+, CD4+, granzyme B+, perforin +, TIA-1+, ALK–	• lymfooma yleensä solitaarinen tuumorimainen tai nodulaarinen iholeesio • lymfooman ennuste hyvä, leviää joskus imusolmukkeisiin • lymfomatoidi papuloosi

	• lymfomatoidi papuloosi (ei varsinainen lymfooma): • tyyppi A: pleomorfisia soluja CD30+,CD4+, CD8- • tyyppi B: epidermotrooppinen CD30-/+ ,CD4+,CD8- • Tyyppi C: monotoninen solukko CD30+,CD4+,CD8- • Tyyppi D: epidermotropismi, pagetoidi CD30+,CD4-,CD8+ • Tyyppi E: angiosentrinen tai-destruktiivinen CD30+,CD4-,CD8+	ei ole varsinainen lymfooma, vaan tauti intermittoi tai saattaa parantua • maligni transformaatio 10-20%:ssa tapauksista
<i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes</i> <i>Primary cutaneous gamma delta T cell lymphoma</i>	• generalisoituneet iholeesiot, yleensä raajat • CD3+, CD5-, CD56+, CD4 ja CD8 yleensä – • TCR delta +	• resistentti kemoterapialle
<i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes</i>	• yleistyneitä iholeesioita • likkenoidi kuva, epidermotropismi,	• aggressiivinen taudinkulku

<i>Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T cell lymphoma</i>	- adneksien affisio - CD3+, CD8+, granzyme+, perforiini+, TIA1+	
<i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes</i> <i>Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i>	- keskikokoiset lymfosyytit - akraalinen, erityisesti korvalehti - CD3+, CD4-, CD8+, TIA1+, CD30-, CD56-, CD57-	hyvä ennuste
<i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes</i> <i>Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i>	- CD4 + pleomorfisia T soluja ilman mycosis fungoideksen läikkiä tai plakkeja - CD3+, CD4+, CD8-, CD30-	hyvä ennuste
<i>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i>	- imusolmukkeessa häiriytynyt rakenne (avoimet sinukset, haaroittuvia suonia, follikulaariset dendriittiset solut lisääntyneet = “burnt out follicles”) - pieniä, keskikokoisia ja suuria lymfaattisia soluja - suurissa soluissa usein	- yleistynyt lymfadenopatia, hepatomegalia, ihomuutoksia, luutimessa tautia - kohtalaisen aggressiivinen - keskimääräinen elinaika 3 vuotta - kehittyy sekundaarinen

	kirkas sytoplasma • plasmasuoluja, histiosyyttejä, eosinofiileja • PanT +, CD 4+, CD 8+, epäsäännöllisiä rykelmiä CD 21 + follikulaarisia dendriittisiä soluja, CD10+, bcl-6 + • EBV+ >75%	immuunipuutostila ja infektioita
<i>Follicular T-cell lymphoma</i>	• nodulaarinen / follikulaarinen proliferaatio • CD2+, CD3+, CD5+, bcl-6+, CD10+ • interfollikulaarisia CD20+ EBV+ immunoblasteja	• 50 % aggressiivinen
<i>Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i>	• vaihteleva solumorfologia pienistä keskikokoisiin ja aina suuriin soluihin asti (suurin osa sekatyypisiä) • vaihtelevasti eosinofiileja, harvoja Reed-Sternberg –soluja • yleensä CD 4+, CD 8–, PanT vaihteleva, CD30+ suurisoluisissa • T-zone –variantti • interfollikulaarinen kasvu hyperplastisten follikkelien välissä	• aggressiivinen • usein huono vaste hoidolle • relapsit yleisiä • EBV:n läsnäolo saattaa olla merkki huonosta ennusteesta

	• lymfoepitelioidi variantti eli Lennertin lymfooma	
<i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive</i>	• pleomorfinen erittäin atyyppinen solukuva, joukossa granulosyyttejä ja makrofageja • lymfohistiosyyttisessä variantissa vain harvoja tuumorisoluja histiosyyttien joukossa • pan-T+ tai – (0-soluinen), CD3– 75%:ssa tapauksista, CD 30+ (Ki-1+, Ber-H2+), EMA+/-, CD 45+/- • CD43+ 75%	• kohtalaisen aggressiivinen, mutta parannettavissa • ALK ennusteellisesti tärkeä • ALK+ 5-vuotisennuste 80% • ALK– 5-vuotisennuste 48%
<i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative</i>	• CD30+, ALK- • puolet tapauksista ekspressoi T solujen antigeeneja CD2, CD3, CD4, CD5 ja yleensä aina CD43 • TIA1+, granzyme+, perforiini+	• ennuste ALK-positiivista huonompi
<i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	• fenotyyppi kuten ALK-negatiivinen ALCL	• hyvä ennuste

Hodgkinin tauti jaetaan perinteisesti neljään *Rye-luokituksen* mukaiseen pääryhmään. Vallitseva solu imusolmukkeessa on T-lymfosyytti ja tyypillistä on CD 30 (Ber H2) –positiivisten ja CD 15 (Leu M1) –positiivisten Reed-Sternbergin solujen esiintyminen (paitsi lymfosyyttivaltaisessa tyypissä).

Hodgkin lymphoma

Rye -luokan tyyppi	Tärkeimpiä kriteereitä	Käyttäytyminen
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma		
<i>Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i>	• poikkeaa muista alatyypeistä histogeneesiltään • Reed-Sternbergin soluja muistuttavia L&H -tyypin B-lymfosyyttiperäisiä “popcorn”-soluja • ei yleensä suuria tumajyväsiä • vallitseva solutyyppi pieni B-lymfosyytti, lähinnä jättisolujen ympärillä T-lymfosyyttejä • L&H –solut CD 20+,	• erinomainen ennuste • progressio suurisoluiseksi lymfoomaksi 3-5%:ssa tapauksista

	CD79a+, bcl6+, CD45+, CD 30–, CD 15–, EMA+ (50% tapauksista) • joskus reaktiivisia CD30+ lymfoideja blasteja	
Classic Hodgkin lymphoma		
<i>Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma</i>	• lakunoissa R-S –soluja • yleensä kollageenista fibroosia • gradus I: vähintään 75% noduksista sisältää yksittäisiä RS-soluja lymfosyyttisessä, sekasoluisessa tai fibrohistiosyyttisessä taustassa • gradus II: vähintään 25% noduksista sisältää suuria määriä RS-soluja (sheet of cells filling a 40x HPF) • Reed-Sternberg –solu CD 15+/-, CD 30+, LMP1+ 10- 40%:ssa	• ennuste hieman parempi kuin sekasoluisen ja niukkalymfosyy- ttisen
<i>Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma</i>	• nodulaarinen (yleisempi) tai diffuusi rakenne	• ennuste parempi kuin

	• ei yleensä eosinofiilejä tai neutrofiilejä • klassisia RS-soluja laajentuneissa manttelivyöhykkeissä • CD 30+, CD 15+/-, CD20-/+	muissa klassisissa Hodgkinin taudin tyypeissä • 5% Hodgkinin taudista (osuus sama kuin nodulaarisessa lymfosyyttivaltaisessa tyypissä)
<i>Mixed cellularity Hodgkin lymphoma</i>	• Reed-Sternberg –solu CD 15+/-, CD 30+, LMP1+ 75%:ssa tapauksista	• ennen nykyisiä hoitomuotoja sekasolutyyppisen ennuste oli huonompi kuin sidekudoskyhmyisen ja parempi kuin niukkalymfosyyttisen; nykyään ero on kadonnut
<i>Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma</i>	• diffuusi fibroottinen • retikulaarinen • Reed-Sternberg –solu CD 15+/-, CD 30+ • LMP1+ useimmissa HIV-infektioon liittyvissä tapauksissa	• ennuste nykyään samanlainen kuin vastaavan asteisissa muissa tyypeissä • harvinainen • liittyy usein

		HIV-infektioon
--	--	----------------

Klassisen Hodgkinin lymfooman (= Hodgkinin taudin) ennusteeseen vaikuttaa kudoksessa esiintyvien CD68 –positiivisten makrofagien määrä. Jos kudoksen soluista 5 % tai enemmän on CD68 + makrofageja, taudin residivointiherkkyys on lisääntynyt ja potilaan kokonaisennuste heikentynyt.

Kudosnäytteestä, josta on tehty Hodgkinin lymfooman diagnoosi, tulee edustavasta kohdasta tehdä CD68-immunohistokemiallinen värjäys. Lausunnossa ilmoitetaan makrofagien prosenttiosuus kokonaissolukkuudesta voimakkaimmin värjäytyneeltä alueelta, jossa myös neoplastisia soluja selvästi tulee esiin.

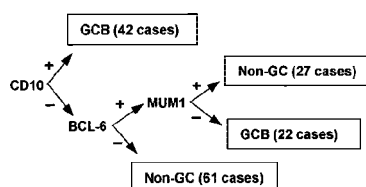
Matala-asteisesti malignien B-solulymfomien tavallisimmat immunofenotyypit										
Lymfoomatyyppi	CD 20	CD 79	CD 10	CD 23	CD 5	CD 43	DBA 44	bcl- 2	Cyclin D	TdT
Pienilymfosyyttinen	+	+	–	+	+	+	–	+	–	–
Follikulaarinen	+	+	+	–	–	–	–	+	–	–
Manteli	+	+	–	–	+	+	–	+	+	–
Lymfoplasmasytoidi	+	+	–	–	–	–/+	–	+	–	–
Marginaalivyöhyke	+	+	–	–	–	–/+	–/+	+	–	–
Pernan marg. vyöhy.	+	+	–	–	–	–/+	–/+	+	–	–
MALT	+	+	–	–	–	–/+	–	+	–	–
Karvasoluleukemia	+	+	–	–	–	–	+	+	–	–
Lymfoblastinen	–/+	+	+/-	–	–	–	–	+	–	+

Immunodeficiency Associated Lymphoproliferative Disorders
--

Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders	• Precursor lesions • B-cell neoplasms • Fatal infectious mononucleosis • Diffuse large B-cell lymphoma • Lymphomatoid granulomatosis • Burkitt lymphoma • T-cell neoplasms • Hogkin lymphoma
Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV)	• Burkitt lymphoma • Diffuse large B-cell lymphoma • Hodgkin lymphoma • Other lymphomas • Primary effusion lymphoma • Plasmablastic lymphoma • Lymphoma arising in HHV8 associated multicentric Castleman disease

Posttransplant lymphoproliferative disorder = PTLD	• Early lesions • Plasmacytic hyperplasia • Infectious mononucleosis like • florid follicular hyperplasia • Polymorphic PTLD • Monomorphic PTLD, B-cell neoplasms • Diffuse large B-cell lymphoma • Burkitt lymphoma • Plasma cell myeloma • Plasmacytoma like PTLD • Other • Monomorphic PTLD, T-cell neoplasms • Peripheral T-cell lymphoma • Hepatosplenic T-cell lymphoma • Other • Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease like PTLD
--	---

Diffuusin suurisoluisen lymfooman jakaminen ennusteellisiin luokkiin



GCB = germinal center B-cell like, parempi ennuste

Non-GBC = non-germinal center B-cell like, activated B-cell like (ABC), huonompi ennuste

Kirjallisuus:

2. Swerdlow, S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2017
3. Wotherspoon, A.C., Hasserjian, R.P. Immunophenotyping in the differential diagnosis of histologically low grade B cell lymphomas. Curr. Diagn. Pathol. 6: 55-63, 2000
4. Steidl C, Lee T, Shah SP et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. H. Engl. J. Med. 362: 875-885, 2010
5. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC ym. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 103: 275-282, 2004
6. Shroff S, Ganapathi KA. Enteropathy associated T-cell lymphoma: a review of diagnostic findings and therapeutic strategies. Diagn Histopathol 20: 151-155, 2014

3.2. Myelooma

Myelooma kuuluu WHO:n lymfoomaluokitukseen.

Plasmasolumyelooman diagnostiset kriteerit:

Symptomaattinen plasmasolumyelooma

- M-proteiini seerumissa ja virtsassa
- Luuytimessä klonaalisia plasmasoluja tai plasmasytooma
 - Yleensä soluja on yli 10% luuytimen soluista, mutta 5%:ssa oireisesta myeloomasta plasmasolujen osuus jää alle 10%:n
- Elin- tai kudosaivuri (CRAB = hyperkalsemia, munuaisen vajaatoiminta, anemia, luuleesiot)

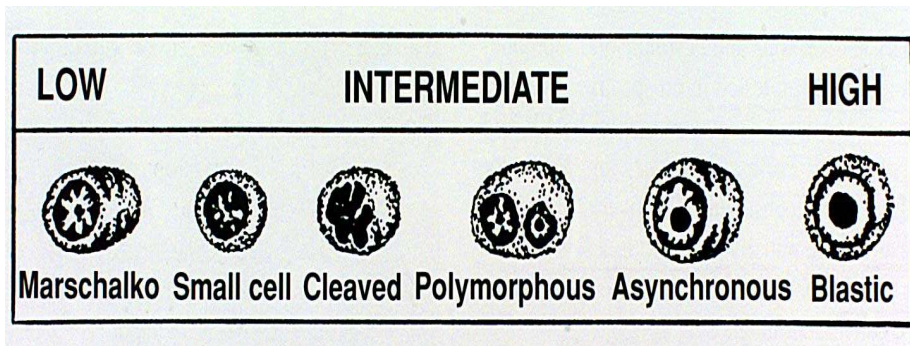
Oireeton (smoldering) myelooma

- Seerumin M-proteiini myeloomatasolla yli 30g/l
- Ja/tai yli 10% klonaalisia plasmasoluja luuytimessä
- Ja/tai elin- tai kudosaivurion merkkejä

Plasmasolujen tarkka laskeminen luuydinbiopsiasta ei ole mielekästä, mutta plasmasolumäärä voidaan arvioida.

Reaktiivisessa plasmasytoosissa solut ovat sijoittuneet kapillaarien ympärille, *myeloomassa* rasvasolujen väliin hematopoettisen solukon joukkoon.

Myeloomassa voidaan erottaa eri solutyyppejä:



Viite 1

Kasvutavan perusteella voidaan määrittää kolme ennusteellista ryhmää:

- Diffuusi (paras ennuste)
- Nodulaarinen (välimuotoinen ennuste)
- Pakkautunut (huonoin ennuste)

Luuytimen *infiltraatioasteen* kohotessa ennuste heikkenee. Infiltraatioaste voidaan jakaa ryhmiin:

- Infiltraatioaste < 5 %
- Infiltraatioaste 5-19 %
- Infiltraatioaste 20-50 %
- Infiltraatioaste > 50 %

Plasmasolutauteja:

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)**
 - M-komponentti alle 30g/l, luuytimen plasmasytoosi <10%, ei lyyttisiä luuleesioita, ei myeloomaan liittyviä oireita, ei viitteitä muusta B-solujen taudista
- Plasma cell myeloma**

- **Variants**
- Asymptomatic (smoldering) myeloma (kuten MGUS sekä M-komponentti myeloomatasolla, luuytimen plasmasytoosi 10-30%)
- Nonsecretory myeloma
- Plasma cell leukemia

- **Plasmacytoma**
 - Solitary plasmacytoma of bone
 - Extramedullary plasmacytoma
- **Immunoglobulin deposition diseases**
 - Primary amyloidosis
 - Systemic light and heavy chain deposition diseases
- **Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)**

Immunosecretory disorders	
Clinical syndrome	Neoplasm
Multiple myeloma	Plasma cell myeloma
Waldenström macroglobulinemia	Lymphoplasmacytic lymphoma
POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrine abnormalities, M-component, skin changes)	Osteosclerotic myeloma, multicentric Castleman disease
Heavy chain diseases	
Gamma heavy chain disease	Lymphoplasmacytic lymphoma
Alpha heavy chain disease	Extranodal marginal zone lymphoma
Mu heavy chain disease	Chronic lymphocytic leukemia
Immunoglobulin deposition diseases	
Light chain deposition disease	Plasma cell myeloma
Primary AL amyloidosis	Plasma cell myeloma

Kirjallisuus:

1. Bartl, R., Frisch, B. Diagnostic morphology in multiple myeloma. Curr. Diagn. Histopathol. 2: 222-235, 1995
2. Swerdlow, S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2017

3.3 Myeloproliferatiiviset neoplasmat, myelodysplasia ja akuutti leukemia

Aikaisemmin hematopoieettiset malignoomat ja premalignit tilat luokiteltiin *FAB* (*“French-American-British”*) -luokituksen mukaisesti myelodysplasioihin ja leukemioihin. Tässä esitetään aluksi FAB-luokituksen mukaiset käytännöt ja lopuksi WHO:n vuoden 2008 luokituksen mukainen terminologia.

Myelodysplastinen syndrooma (MDS) jaettiin hematologisiin alatyyppeihin. Tyypitys ei yleensä onnistu histologisista leikkeistä.

1. Refraktaarinen anemia

- luuytimessä < 5 % blasteja (veressä < 1 %) ja < 15 % tumallisista soluista rengassideroblasteja

2. Refraktaarinen rengassideroblastinen anemia

- luuytimessä < 5 % blasteja ja > 15 % tumallisista soluista rengassideroblasteja
- veressä anemia ja retikulosytopenia

3. RAEB (= refractory anemia with excess of blasts)

- luuytimessä blasteja 5-20 % (veressä < 5 %)
- anemia ja retikulosytopenia

4. Krooninen myelomonosyyttileukemia (CMML)

-
- luuytimessä < 20 % blasteja (veressä < 5 %)
 - promonosyyttien määrä lisääntynyt
 - veressä usein granulocytoosi
 - veressä monosyyttejä $> 1.0 \times 10^9/l$

5. Refraktaarinen anemia transformaatiossa

- luuytimessä blasteja 20-30 % (veressä > 5%)
- Auerin sauvoja veressä tai luuytimessä

Myelodysplastinen syndrooma voidaan erottaa *kroonisesta myeloproliferatiivisesta neoplasma*stä (polycythaemia vera, essentielli trombocytoosi, krooninen myeloinen leukemia, myelofibroosi) seuraavien kriteerien perusteella:

1. Myelodysplastinen syndrooma

- yksi tai useampia dysplastisia solulinjoja
- hieman lisääntynyt luuytimen solukkuus
- veressä yhden tai useamman solulinjan sytopenia ja dysplasia
- raudan määrä lisääntynyt
- ei silmiinpistävää luuytimen fibroosia
- megakaryosyytit eivät tavallisesti ole lisääntyneet (mikromegakaryosyyttejä)
- splenomegalia epätyypillistä

2. Krooninen myeloproliferatiivinen sairaus/neoplasma

- kaikki solulinjat muuntuneita
- solukkuus lisääntynyt
- yhden solulinjan määrä veressä lisääntynyt
- veressä solut morfologisesti melko normaaleja
- raudan määrä normaali tai alentunut
- luuydin fibroottinen
- megakaryosyyttejä runsaasti ja usein rykelmissä
- splenomegalia

Akuutit leukemiat luokitettiin aikaisemmin *FAB* ("French-American-British") -luokituksen mukaisesti eikä sitä täysin voitu tehdä kudosleikkeestä, vaan täydellinen luokitus edellytti hematologista sivelyvalmistetta ja niistä tehtyjä erikoisvärjäyksiä. Uusi WHO-luokitus perustuu pitkälti *immunofenotyyppiin* ja *sytogenetiikkaan* mikä edelleen vähentää mahdollisuuksia luokitella akuutteja leukemioita pelkän histologian perusteella.

FAB-luokitus:

M 1 Kypsymätön myeloblastileukemia

- blasteja, ei kypsymistä (heikko tai puuttuva Leder-reaktio)

M 2 Kypsyvä myeloblastileukemia

- kypsytminen vähintään promyelosyyteiksi
- yli 50 % luuytimen soluista myeloblasteja tai promyelosyyttejä

M 3 Hypergranulaarinen promyelosyyttileukemia

- suurin osa luuytimen soluista hypergranulaarisia

M 4 Myelomonosyyttileukemia

- granulotsyyttinen ja monosyyttinen erilaistuminen
- promonosyyttejä ja monosyyttejä > 20%

M 5 Monosyyttileukemia (monoblastinen)

- granulotsytopeniattisia soluja luuytimessä < 20%
 - a. Huonosti erilaistunut
 - monoblasteja
 - b. Erilaistunut
 - monoblasteja, promonosyyttejä ja monosyyttejä

M 6 Erytroleukemia

- joko erytropoieettisia soluja > 50% tumallisista luuytimen soluista tai erytropoieettisia soluja > 30% luuytimestä ja näistä > 10% erittäin atyyppisiä

ALL1 -akuutti lymfosyyttinen leukemia

- tyypillinen lasten akuutti lymfoblastileukemia
- pieniä blasteja, hienojakoinen kromatiini, pieni nukleoli, niukka sytoplasma

ALL2 -akuutti lymfosyyttinen leukemia

- edellistä suurempi ja vaihtelevamman muotoinen blasti

ALL3 -akuutti lymfosyyttinen leukemia

- suuri Burkitt -tyyppinen blasti

Akuuteissa leukemioissa tarkkaa leukemialuokkaa ei yleensä ole mahdollista liittää histologiseen diagnoosiin. Jos luokka ei ole selvä, sanotaan tyypityksen edellyttävän luuydinaspiraatin hematologista tulkintaa.

WHO-luokituksessa akuutin leukemian diagnoosi tehdään jo kun blastien määrä luuytimessä on 20%.

Luuytimen *fibroosin aste* (myelofibroosi) arvioidaan WHO:n luokituksen mukaisesti. Arvio tehdään vain hematopoieettisilta alueilta käyttäen retikuliinivärjäystä (Gömöri).

Gradus	Kuvaus (fibroosi)
MF-0	Paikoittaista lineaarista retikuliinisäikeistöä ilman poikkisäikeitä vastaten normaalia luuydintä
MF-1	Löyhä retikuliiniverkosto, paljon poikkisäikeitä, erityisesti verisuonten ympärillä
MF-2	Diffuusi ja tiivis retikuliinisäikeistön lisääntyminen, runsaasti poikkisäikeitä, fokaalisesti kollageenia tai osteoskleroosia
MF-3	Diffuusi ja tiivis retikuliinisäikeistön lisääntyminen, runsaasti poikkisäikeitä, karkeita kollageenisäiekimppuja, usein

	osteoskleroosia
--	-----------------

Gradus	Kuvaus (kollageeni)
0	Vain normaali perivaskulaarinen kollageeni
1	Fokaalinen paratrabekulaarinen tai sentraalinen kollageeni ilman yhdistävää verkostoa
2	Fokaalinen paratrabekulaarinen tai sentraalinen kollageeni, fokaalinen yhdistävä verkosto tai yleistynyt paratrabekulaarinen kollageeni
3	Diffuusi täydellinen yhdistävä verkosto yli 30% ytimeistä

Gradus	Kuvaus (osteoskleroosi)
0	Säännöllisiä luutrabekkeleita
1	Fokaalista silmuilua, koukkuja ja piikkejä tai paratrabekulaarista uuden luun muodostusta
2	Diffuusi paratrabekulaarinen uuden luun muodostus, palkkien paksuuntuminen, paikallisia liitoksia
3	Laaja yhdistävä verkosto uutta luuta, ydintilojen häipyminen

Kirjallisuus:

1. Swerdlow, S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2017
2. Walt, J D van der. An update on BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. Diagn Histopathol 21: 190-197, 2015

3.4 Tymooma

Kateenkorvassa voi olla epiteliaalisia, lymfaattisia, neuroendokriinisiä, itusoluperäisiä ja stromaalisia kasvaimia. Varsinaiset tymoomat jaotellaan seuraavasti:

Tyyppi A	Epiteliaalinen sukkulasoluinen, säännölliset tumat, vähän tai ei yhtään lymfosyyttejä, lähtösolukko medullaarinen epiteeli, benigni
Tyyppi AB	Sekatyyppi, sukkulasoluista niukkalymfosyyttistä A-tyyppiä ja runsaammin lymfosyyttejä sisältävää pienistä kulmikkaista soluista koostuvaa B-tyyppiä, benigni, uusiutuminen poikkeuksellista
Tyyppi B 1	Pääasiassa kortikaalinen, lymfosyyttinen, muistuttaa normaalia kateenkorvaa, lähtösolukko tyyminen sekä kortikaaliseen että medullaariseen suuntaan erilaistuva epiteeli, edellisiä hieman aggressiivisempi, 10 % uusiutuu
Tyyppi B 2	Suuret kulmikkaat kortikaalista epiteelisolua muistuttavat solut, suuret vesikulaariset tumat, suuri tumajyvänen, taustalla runsaasti T-lymfosyyttejä (yleensä enemmän kuin epiteeliä), usein invasiivinen, uusiutuu herkästi, 5-10 % metastasoi
Tyyppi B 3	Keskikokoisia pyöreitä tai kulmikkaita lievästi atyyppisia epiteelisoluja juosteina pienempänä komponenttina esiintyvien lymfosyyttien joukossa, melkein aina invasiivinen, 15-20 % uusiutuu, 20 % metastasoi
MNT	Mikronodulaarinen tymooma, useita selvästi erottuvia epiteelinoduksia runsaan lymfosyyttisolukon joukossa, lymfaattisia follikkeleita, benigni
Metaplastinen	Tarkkarajainen tuumori, anastomoivat epiteelisaarekkeet sekoittuvat sukkulamaisten solujen joukkoon, joskus uusiutuu
Muut	Mikroskooppinen tymooma, sklerosoiva tymooma, lipofibroadenooma
Karsinooma	Kateenkorvan karsinooma, normaali rakenne ei enää tunnistettavissa, useita erilaisia karsinoomatyppejä joita tavataan muissakin elimissä

Kombinoidussa tymoomassa on useaa eri tyyppiä joiden prosenttiosuudet pitäisi arvioida. Vielä vuoden 1999 luokituksessa esiintynyttä tyyppiä C kutsutaan nyt karsinoomaksi ja se voi olla esim. keratinisoituva tai keratinisoitumaton levyepiteelikarsinooma, lymfoepiteelialinen karsinooma, sarkomatoidi karsinooma, kirkassolukarsinooma, basaloidi karsinooma, mukoepidermoidi karsinooma, papillaarinen karsinooma, nonpapillaarinen adenokarsinooma erilaistumaton karsinooma, hyvin tai huonosti erilaistunut neuroendokriininen karsinooma. Myös itusolukasvaimia tavataan kateenkorvassa.

Tymooman epiteelialinen komponentti on sytokeratiiniposiitivista. Myasthenia gravis liittyy 15-50 %:iin tymoomista mutta ei kateenkorvan karsinoomiin.

Kirjallisuus:

1. Rosai, J. Histological Typing of Tumours of the Thymus. World Health Organization International Classification of Tumours. Springer, Berlin 1999
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon 2015

4. VERENKIERTOELIMISTÖ

4.1 Sydäninfarktin iän määrittäminen

1. Makroskooppiset kriteerit

- | | |
|---------------|---|
| 15 tuntia: | lihas kalpea ja ödeeminen |
| 36 tuntia: | keskusta samea tai kellertävä
reuna hemorraginen |
| 3 - 4 päivää: | kumimainen vaalean keltainen keskusta
reuna hemorraginen ja yleensä tarkka |

- 1 viikko: kumimainen keskusta
lievää kutistumista
- 3 viikkoa: myokardiumin oheneminen
- 6 - 8 viikkoa: arpeutuminen
ruskehtavia alueita
- 3 kuukautta: valkoinen ja kova kudosa
granulaatiokudosta jäljellä

2. Mikroskooppiset kriteerit

a) Myocardium

- 5 tunnissa turpoamista, kalpeutta, tumien syöpymistä
- 24 tunnissa eosinofiilisia säikeitä, myöhemmin karyolyysi ja pyknoosi
- poikkijuovat heikkenevät 6 - 12 tunnissa
- koagulaationekroosi maksimissaan 4. - 6. päivänä
- 2 viikossa puhdas reuna infarktin reunoille
- nekroottista lihasta voidaan tavata vielä kuukausien kuluttua

b) Neutrofiilit

- ilmestyvät 6 tunnissa
- tiivistyvät perifeerisesti 48 tunnissa tunkeutuen lihassolujen väliin
- alkavat degeneroitua 48 tunnin kuluttua siten, että 4 - 10 päivässä lihassolujen ympärillä on vain basofiilista debristä

c) Makrofagit

- ilmestyvät 4 päivässä
- maksimissaan 6 viikon kuluttua
- voi esiintyä vuodenkin kuluttua
- kellertävää granulaarista lihasperäistä pigmenttiä tavataan 9. päivään asti

d) Lymfosyytit

- joitakin periferiassa 4. päivänä
- maksimi 3 viikossa
- joitakin tavataan kuukausienkin kuluttua

e) Eosinofiilit

- ilmestyvät 7. tai 8. päivänä

— luonteenomaisia 3. viikolla

f) Fibroblastit

- ilmestyvät periferiaan 4. päivänä
- 9. päivänä runsaasti, lisäksi kollageenia
- 4. viikolla järjestyvät lihassolujen suuntaisiksi

g) Kapillaarit

- ilmestyvät 3 tai 4 päivän kuluttua
- runsaimmillaan 3. - 6. viikolla

Kirjallisuus:

1. Olsen, G.J. Ischemic disease of the myocardium and its complications. Kirjassa:
Silver, M.D. (toim.) Cardiovascular Pathology. Churchill-Livingstone, New York
1983

4.2 Sydänsiirteen hyljintä

Endokardiumin, myosyyttien, interstitiumin ja verisuonten muutokset gradeerataan ISHLT:n (International Society for Heart and Lung Transplantation) vuoden 2004 kriteerien mukaisesti (R = revised).

Akuutti sellulaarinen rejektio

Grade 0 R

- Ei rejektiota
- 1990 luokituksen gradus 0

Grade 1 R, mild

- Interstitielli ja/tai perivaskulaarinen mononukleaarinen (lymfosyyttinen ja histiosyyttinen) infiltraatti
- Korkeintaan 1 myosyyttivauriofokus
- 1990 luokituksen Grade 1, mild (A Focal ja B Diffuse) ja Grade 2, moderate

Grade 2 R, moderate

- Kaksi tai useampia infiltraattifokuksia joihin liittyy myosyyttivaurio
- 1990 luokituksen Grade 3, moderate A Focal

Grade 3 R, severe

- Diffuusi mononukleaarinen tai granulosyyttinen infiltraatti ja multifokaalinen myosyyttivaurio johon voi liittyä ödeemaa, hemorragiaa tai vaskuliittia
- 1990 luokituksen Grade 3, moderate B Diffuse ja Grade 4, severe

Ei-rejektionmuutokset

Iskeeminen vaurio

- Varhainen, korkeintaan 6 viikkoa transplantaation jälkeen
- Myöhäinen, liittyen allograftin koronaarien sairauteen

Quilty-muutos

- Nodulaarinen endokardiaalinen infiltraatti
- Ei enää jakoa 1990 luokituksen mukaisesti A (ei leviä myosyyttien joukkoon)- ja B (leviää myosyyttien joukkoon)-tyyppihin

Infektio

Lymfoproliferatiivinen tauti

Akuutti vasta-ainevälitteinen rejektio (antibody-mediated rejection = AMR)**AMR 0**

- Ei histologisia tai immunopatologisia AMR:n piirteitä

AMR 1

-
- Histologisia AMR:n piirteitä
 - Epäspesifinen (endoteelivaurio, kapillaareissa granulosityyttejä ja makrofageja, ödeemaa, hemorragiaa)
 - Positiivinen C4d-immunofluoresenssi (kapillaarien endoteeli) ja CD68-immunoperoksidaasi (kapillaareissa makrofageja)

Tekninen edustavuus

- Vähintään 3 biopsiaa
- 3 hematoksyliini-eosiini –värjättyä lasia
- 3 leiketasoa
- Ei tarvetta erikoisvärjäykseen

Kirjallisuus:

1. Stewart, S., Winters, G.L., Fishbein, M.C. et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant 24: 1710-1720, 2005

4.3 Myokardiitti

Myokardiitin diagnoosia varten esitettiin 1986 Dallasin kriteerit:

Ensimmäinen biopsia	
Aktiivinen myokardiitti	Myokardiumissa inflammatorinen infiltraatti ja viereiset myosyytit

	nekroosissa tai degeneratiivisia (ei iskeeminen vaurio)
Borderline myokardiitti	Tulehdussolujen infiltraatio vähäisempää eikä valomikroskooppista myosyyttien tuhoa
Toinen biopsia	
Jatkuva (persistoiva) myokardiitti	Myosyyttien tuho ja nekroosi jatkuu
Resoloituva (paraneva) myokardiitti	Tulehdussolujen infiltraation väheneminen eikä myosyyttien nekroosia enää esiinny
Resoloitunut (parantunut) myokardiitti	Tulehdussolujenkaan infiltraatiota ei enää tule esiin
Fibroosia voi esiintyä kaikissa myokardiittityypeissä sekä ensimmäisessä että sitä seuraavissa biopsioissa	

Tulehdussolujen määrän arvioimiseen ei ole olemassa yksiselitteisesti hyväksyttyä normaalin raja-arvoa. Immunohistokemia on hyödyllinen tulehdussolujen tunnistamisessa. Seuraavia arvoja on käytetty:

Korkeintaan 5 interstitiaalista tulehdussolua / HPF (400x)	Edwards et al. 1982
Alle 14 lymfosyyttiä tai makrofagia / mm ²	Maish et al. 2005
Alle 7 CD3 + solua / mm ² (vastaa alle 2 CD3 + lymfosyyttiä / HPF)	Kuhl et al. 1994

Kirjallisuus:

1. Chimenti, C., Frustaci, A. Histopathology of myocarditis. *Diagn Histopathol* 14: 401-407, 2008
2. Edwards, W.D., Holmes, D.R., Reeder, G.S. Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy: quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc* 57: 419-425, 1982
3. Maisch, B., Richter, A., Sandmöller, A., Portig, I., Pankuweit, S., Bmbf Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 30: 535-544, 2005
4. Kuhl, U., Seeberg, B., Schultheiss, H.P., Strauer, B.E. Immunohistochemical characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patient with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 15 (Suppl C): 62-67, 1994

5. HENGITYSELIMISTÖ

5.1 Asbesti

Suurin osa *mesotelioomista* on asbestialtistumiseen liittyviä ammattitautteja, joiden työperäisyyden osoittamiseen riittää jo lievä altistuminen.

Keuhkosityöpä katsotaan ammattitaudiksi, jos potilaan työhistorian tai asbestimääritysten perusteella arvioitu altistuminen aiheuttaa vähintään kaksinkertaisen keuhkosityöpäriskin. Kaksinkertainen riskisuhde liittyy 2-5 miljoonaan kuituun/g kuivattua keuhkokudosta. Keuhkosityövistä 10-20% on asbestin aiheuttamia ammattitautteja. Keuhkosityöpää pidetään aina ammattitautina kun potilaalla on myös kliininen tai histologinen asbestoosi.

Altistumiseen piin kiteisille muodoille, kvartsille tai kristobaliitille, liittyy myös kohonnut keuhkosityövän riskin. Kvartsipitoinen kivipöly aiheuttaa nodulaarista fibroosia eli silikoosia. *Silikoosipotilaan* keuhkosityöpä on myös ammattitauti.

Histologisesti vähäisimpänä *asbestoosiksi* kutsuttavana muutoksena pidetään respiratoristen bronkiolien seinämien fibroosia edellyttäen, että sitä esiintyy enemmistössä

asinuksista eikä pidemmälle edennyt fibroosia nähdä muualla. Interstitiaalinen tulehdus on yleensä lievää ja fibroosi kypsää. Asbestoosissa fibroosin jakauma keuhkoissa on saman tyyppinen kuin UIP:ssa, mutta fibroblastifokuksia ei yleensä esiinny.

Aggressiivisempi, enemmän UIP:tä muistuttava histologinen kuva voi mahdollisesti liittyä massiiviseen asbestialtistumiseen. Asbestikappaleita löytyy yleensä kymmenittäin tai sadoittain yhdestä histologisesta leikkeestä. Jos potilaalla on keuhkofibroosi ja työhistorian perusteella epäilyä asbestialtistumisesta, mutta asbestikappaleita ei mainittavasti löydy, on syytä tilata Työterveyslaitokselta asbestikuituanalyysi. Analyysi voidaan tehdä keuhkokudosta edustavasta formaliinifiksoidusta näytteestä tai parafiiniblokista.

Asbestoosin vaikeusaste arvioidaan seuraavien kriteerien mukaan:

Gradus 1:

Fibroosi rajoittuu respiratoristen bronkiolien seinämiin ja niitä lähinnä olevien alveolien seinämiin. Fibroosin esiintyminen kattaa yli 50% bronkioleista histologisessa leikkeessä.

Gradus 2:

Fibroosi ulottuu ductulus alveolaris -tasolle tai useampaan alveolikerrokseen respiratoristen bronkiolien ympärillä. Normaaleja alveoliseinämiä on jäljellä vierekkäisten respiratoristen bronkiolien välissä.

Gradus 3:

Fibroosi kattaa kaikki alveoliseinämät vähintään kahden vierekkäisen respiratorisen bronkiolin väliltä.

Gradus 4:

Esiintyy hunajakennomuutosta.

Asbestikappaleiden laskemista voidaan helpottaa rautavärjäyksellä, jossa asbestikappaleet erottuvat sinisinä. Keuhkokudoksessa on 1-5 asbestikappaletta tuhatta antofylliittikuitua kohden ja 1-10 asbestikappaletta kymmentä tuhatta krokidoliittikuitua kohden.

Antofylliittiasbestille altistuminen on tavallisempaa Suomessa kuin muualla maailmassa (antofylliittiasbestia louhittiin Suomessa vuoteen 1974 saakka). Antofylliittiä eristeissä ja muissa asbestituotteissa. Krokidoliitille on altistuttu esimerkiksi telakoilla ja asbestiruiskutuksen yhteydessä.

Bronkoalveolaarilavaatio- eli *BAL-näytteessä* asbestikappaleiden määrä riippuu sekä altistumisen voimakkuudesta että asbestityypistä:

	Altistumisen voimakkuus:		
Asbestityyppi	Lievä	Kohtalainen	Voimakas

Asbestikappaleita/ histologinen leike ¹ asbestityypin mukaan:			
Antofylliitti	jokunen	kymmeniä – satoja	satoja
Krokidoliitti	ei yleensä	jokunen – kymmeniä	kymmeniä – satoja
Krysotiili	ei yhtään	ei yhtään	jokunen (?)

Asbestikappaleita/ml BAL-näytettä asbestityypin mukaan:			
Antofylliitti	alle yksi – jokunen	jokunen – kymmeniä	satoja
Krokidoliitti	alle yksi	alle yksi – jokunen	kymmeniä – satoja
Krysotiili	ei yhtään	ei yhtään	jokunen (?)

Asbestikuitujen pitoisuus ^{2,3}	0, 2 – <1	1 – <10	≥10
---	-----------	---------	-----

¹Asbestikappaleiden lukumäärä rautavärjätysssä (Prussian blue) leikkeessä, joka on kooltaan n. 5 µm x 3 cm²

²Asbestikuitupitoisuus: x 10⁶ vähintään 1 µm pituista kuitua/g kuivattua keuhkokudosta

³Krysotiiliasbestikuituja ei aina havaita, vaikka altistuminen olisi ollut voimakas

Luokitusperusteita	Sivu	96
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Kirjallisuus:

1. Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health 23: 311-316, 1997
2. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, ym. Pathology of asbestosis – an update of the diagnostic criteria: report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. Arch Pathol Lab Med 134: 462-80, 2010
3. Roggli, V.L., Pratt, P.C. Asbestosis. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC. (Eds.) Pathology of asbestos-associated diseases. Ss. 77-108. Little, Brown and Company, Boston 1992
4. Karjalainen, A., Piipari, R., Mäntylä, T. ym. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibers in lung parenchyma. Eur Resp J 9: 1000-1005, 1996
5. Karjalainen, A., Nurminen, M., Vanhala, E. ym. Pulmonary asbestos bodies and asbestos fibers as indicators of exposure. Scand J Work Environ Health 22: 35-39, 1996

5.2 Bronkusepiteelin, kurkunpään ja suun epiteelin dysplasia

Keuhkoputkiepiteelin prekanseroottinen dysplasia jaetaan kolmeen asteeseen ja in situ -karsinoomaan.

1. *Lievä dysplasia*
 - lievästi paksuuntunut epiteeli (5-6 solukerrosta)
 - värekarvallinen epiteeli kadonnut, solut metaplastisia
 - lievä tuma- ja solukoon vaihtelu
 - basaalikerroksessa häiriytynyt polariteetti

2. *Kohtalainen dysplasia*

- epiteeli > 5 kerrosta paksu, värjäytyminen basofiilista
- selvä tuma- ja solukoon vaihtelu, tuma-sytoplasma –suhde kasvanut
- alimmissa kerroksissa polariteettihäiriö

3. *Vahva dysplasia*

- epiteeli selvästi paksuuntunut
- tumissa hyperkromasiaa, pleomorfiaa ja karkeutunut kromatiini
- suuri tuma-sytoplasma –suhde
- mitooseja epiteelin eri kerroksissa
- polariteetti täysin häiriytynyt

4. *Carcinoma in situ*

- epiteeli > 10 kerrosta paksu, pintaan ulottuva polariteettihäiriö
- muutos voi ulottua limarauhasiin
- tumapleomorfia ja -hyperkromasia voimakasta, suuri tuma-sytoplasma –suhde
- tumajyvänen voi olla korostunut, mitooseja
- muutos rajoittunut tyvikalvon päälle

Kurkunpään kuten äänihuulten alueen premaligni dysplasia on perinteisesti jaettu kolmeen luokkaan sen mukaan miten paksulta epiteeli on affisoitunut: lievä (epiteelin alakolmannes), kohtalainen (alakolmannes-yläkolmannes), vahva ja carcinoma in situ (yli kolmeneljännestä). WHO 2017 jakaa dysplasian kahteen luokkaan:

Low-grade dysplasia = epiteelin alakolmannes atyyppinen

High-grade dysplasia = epiteelin atyyppinen välillä alakolmannes-koko paksuus

High-grade dysplasia siis sisältää kohtalaisen ja vahvan dysplasian sekä in situ karsinooman.

Samaa jakoa on suositeltu käytettävän myös *suun* alueella, jossa kuitenkin edelleen WHO 2017 mainitsee myös kolmiportaisen jaon lievä (basaalinen kolmannes), kohtalainen (keskikolmannes) ja vahva (yläkolmannes). Vahva arkkitehtipäinen tai sytologinen atypia kyseisessä kolmanneksessa voi toisaalta nostaa gradusta. Carcinoma in situ on suussa = vahva dysplasia.

Kirjallisuus:

1. Saccomanno, G., Auerbach, V.E., Annbach, O. et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. Cancer 33: 256-270, 1974
2. Mackey, B., Lukemann, J.M., Ordóñez, M.G. Tumors of the Lung. Sarjassa: Major Problems in Pathology, Vol. 24. W.B. Saunders, Philadelphia 1991
3. Histological Typing of Lung Tumours. International Classification of Tumours. No.1, 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1981
4. El-Naqqar AK et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th Edition. IARC, Lyon 2017

5.3 Levyepiteelikarsinooma

Ks. Gynekologinen patologia 8.3.

5.4 Mesotelioma

Mesotelioma jaetaan histologisesti kolmeen ennusteeltaan erilaiseen alatyypin: epiteloidi, bifaasinen ja sarkomatoidi, jonka alatyypin on desmoplastinen mesotelioma.

Epiteloidin mesotelioman ja metastaattisen karsinooman erotusdiagnoosi edellyttää aina immunohistokemiallisia värjäyksiä. Suositellaan käytettäväksi vähintään kahta mesoteelimarkkeria ja vähintään kahta karsinooman markkeria. Käytettävien

karsinoomamarkkerien valinta riippuu histologisesta kuvasta, kasvaimen sijainnista (pleura/peritoneum) ja potilaan mahdollisista aikaisemmista maligniteeteista. Morfologiasta riippuen voidaan käyttää myös yleissytkeratiinia ja muita markkereita.

Värijäys	Epiteliaalinen mesotelioma	Keuhkon adenokarsinoma
TTF-1	Negatiivinen	Positiivinen
Claudin-4	Negatiivinen	Positiivinen ¹
Ber-EP4	Negatiivinen ²	Positiivinen ¹
Calretinin	Positiivinen ³	Negatiivinen ⁴
Sytokeratiini 5-6	Positiivinen	Yleensä negatiivinen
WT-1	Positiivinen ⁵	Negatiivinen
D2-40(podoplanin)	Positiivinen	Negatiivinen
GATA-3	Positiivinen	Yleensä negatiivinen

¹värijää myös useimpia muiden elinten adenokarsinomia

²paikallisesti voi esiintyä vähäistä membraanivärjäytymistä

³sytoplasminen ja tumareaktio

⁴sytoplasmista värjäytymistä esiintyy osassa keuhkon adenokarsinomista

⁵tumareaktio

Bifaasinen mesotelioma koostuu epiteloidista ja sarkomatoidista/desmoplastisesta komponentista. Molempia komponentteja tulisi olla vähintään 10 %, jotta bifaasisen mesotelioman diagnoosi voidaan asettaa. Patologin tulisi arvioida molempien komponenttien prosentuaalinen osuus näytteestä. Biopsiasta huomioidaan sarkomatoidin osuus myös silloin, kun sitä on vähemmän kuin 10 %. Yleissytkeratiinivärijäys ja GATA-3 voivat auttaa strooman ja mesotelioman sarkomatoidin komponentin erottamista. Erotusdiagnostisesti tulevat kyseeseen muut bifaasiset kasvaimet.

Sarkomatoidilla ja desmoplastisella (fibroosia muistuttavalla) mesoteliomalla ei ole spesifejä immunohistokemiallisia markkereita. Epiteloidin mesotelioman markkerit ovat puhtaasti sarkomatoideissa yleensä negatiivisia. Sarkomatoidi/desmoplastinen

mesoteliooma värjäytyy yleensä positiivisesti low molecular weight-sytokeratiineilla mukaan lukien yleissytokeratiinilla, mutta pieni osa on kirjallisuuden mukaan sytokeratiininegatiivisia.

Yleissytokeratiinin lisäksi muutamista muista immunovärjäyksistä ja molekyyli-merkeistä voi olla hyötyä (ks. taulukko alla).

Tutkimus	Sarkomatoidi mesoteliooma	Sarkomatoidi keuhkokarsinooma	Sarkooma
Yleissytokeratiini	Positiivinen	Positiivinen	Yleensä negatiivinen
GATA-3	Positiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen
MUC4	Negatiivinen	Positiivinen	Negatiivinen
9p21 FISH	Molempien alleelien deleetio	Toisen alleelin deleetio/normaali	Normaali

Patologin tulee ottaa tulkinnassaan huomioon kuvantamislöydös. Malignin mesoteliooman kasvutapa on ruumiinonteloa myötäilevä, kun taas sarkoomat muodostavat yhtenäisen, usein pyöreähkön tuumorimassan ja keuhkokasvaimissa pääosa tuumorista sijaitsee yleensä keuhkossa.

Mesoteeliproliferaation maligniteetin markkerit

BAP1:n hiljentyminen (negatiivinen tumavärjäys) todetaan 60-80 %:ssa epiteloidista mesotelioomista. Hiljentymistä ei esiinny reaktiivisessa mesoteeliproliferaatiossa. Muutos ei ole mesotelioomalle spesifinen, vaan sitä voi esiintyä myös muissa maligniteeteissa esim. munuaiskarsinoomissa. Keuhkosyövässä se on hyvin harvinainen.

Kromosomialueen 9p21 FISH-tutkimuksella havaittava homozygoottinen deleetio esiintyy lähes kaikissa sarkomatoidissa mesotelioomissa ja pienemmässä osassa epiteloidja mesotelioomia. Tätä muutosta ei tavata hyvänlaatuisissa

Luokitusperusteita	Sivu	101
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

mesoteeliproliferaatiossa eikä pleurafibroosissa. Tämäkään muutos ei ole mesotelioomalle spesifinen. Sitä esiintyy yleisesti esim. uroteelikarsinoomissa ja varsinkin toisen alleelin puutosta myös keuhkosyövissä.

Mesoteliooman ennusteeseen vaikuttavat tekijät

Ennustetta määrää ensisijaisesti mesoteliooman alatyypin. Paras ennuste on epiteloidilla ja huonoin sarkomatoidilla. Bifaasisen ennustetta määrää sarkomatoidin alatyypin osuus. Varhaisen vaiheen epiteloidia mesotelioomaa voidaan hoitaa kirurgisella pleurektomialla.

Epiteloidista mesotelioomasta voidaan erottaa ennusteeltaan erilaisia ryhmiä.

Pleomorfinen ja transitionaalinen solutyypin ovat yhtä huonoennusteisia kuin sarkomatoidi mesoteliooma.

EURACAN/IASLC suosittelee, että patologi raportoi epiteloidin mesoteliooman kaikki näytteessä havaitut kasvutavat (pleurektomianäytteessä mielellään prosenttiosuuksina) ja 2-portaisen graduksen, joka määritetään alla olevan ohjeen mukaan. Graduksen on tutkimuksessa havaittu säilyvän potilaan eri näytteiden välillä samana paremmin kuin kasvutavan. Pleomorfinen solutyypin on itsenäinen huonon ennusteen merkki ja muodostaa low-grade/high-grade - jaon lisäksi kolmannen, kaikkein huonoimman ennusteen ryhmän.

Epiteloidin mesoteliooman kasvutapoja/solutyyppejä

Hyvään ennusteeseen liittyviä: tubulopapillaarinen, adenomatoidi, mikrokystinen, myksoidi stroomatyypin

Huonoon ennusteeseen liittyviä: mikropapillaarinen, solidi, transitionaalinen ja pleomorfinen solutyypin.

Epiteloidin mesoteliooman 2-portaisen graduksen määrittäminen:

1. Tumagraduksen määrittäminen:

-
- a. Tuma-atypia: 1-3
 - b. Mitoosifrekvenssi: $1 = <1/2 \text{ mm}^2$; $2 = 2-4/2 \text{ mm}^2$; $3 = \geq 5/2 \text{ mm}^2$
 - c. Pisteet lasketaan yhteen: gradus 1: 2-3; gradus 2: 4-5; gradus 3: 6
2. 2-portaisen lopullisen graduksen määrittäminen:
Low-grade: tumagradus 1 tai tumagradus 2 eikä nekroosia
High-grade: tumagradus 2 ja nekroosia tai tumagradus 3

Kirjallisuutta:

1. Schulte JJ, Husain AN. Update on the pathological diagnosis of malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 9: 917-923, 2020
2. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: Towards a more multidisciplinary approach. J Thoracic Oncol. 15: 29-49, 2019
3. Zhang YZ, Brambilla C, Molyneaux PL, et al. Presence of pleomorphic features but not growth patterns improves prognostic stratification of epithelioid malignant pleural mesothelioma by 2-tier nuclear grade. Histopathology 2020 DOI: 10.1111/his.14127
4. Zhang YZ, Brambilla C, Molyneaux PL, et al. Utility of nuclear grading system in epithelioid malignant pleural mesothelioma in biopsy-heavy setting. An external validation study of 563 cases. Am J Surg Pathol. 44:347-356, 2020
5. Thoracic tumours. WHO Classification of tumours. 5th Edition. IARC Publications, 2021

5.5 Keuhkon neuroendokriiniset kasvaimet

Keuhkojen alueen neuroendokriiniset kasvaimet jaotellaan Righi et al (2007) esittämän luokituksen mukaan neljään pääryhmään biologisten käyttäytymistapojen mukaisesti. Vastauksessa on myös tuotava esille ne arvoit ja mitat, joitten perusteella määrittäminen on tehty.

	Tyypillinen karsinoidi	Atyyppinen karsinoidi	Suurisoluinen neuroendokriininen karsinooma	Pienisoluinen karsinooma
Organoidi rakenne	Tyypillinen	Tyypillinen	Havaittavissa, mutta ei laajalti	Puuttuu
Solukoko	Suuri	Suuri	Suuri	Pieni
Sytoplasma		Runsas	Runsas	Vähäinen
Tumien pleomorfia	Tavallisesti puuttuu	Esiintyy paikoitellen	Esiintyy	Esiintyy
Prominentit tumajyväset	Ei	Ei	Kyllä	Ei
Mitoseja per 2 mm ²	Alle 2	2-10	yli 10 (keskimäärin 70)	Keskimäärin 70
Nekroosi	Puuttuu	Fokaalinen	Laaja	Laaja
Ennuste 5 vuotta	100 %	70 %	25 %	Alle 10 %

WHO 2015 erottaa tyypillisen ja atyyppisen karsinoidin siten että atyyppisessä karsinoidissa mitoseja on 2-10 / 2 mm² (noin 10 HPF) ja/tai esiintyy nekroosia.

Kirjallisuus:

Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. Virchow Arch 451, Suppl 1: 51-59, 2007

Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon 2015

5.6 Ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman erotusdiagnoosi

Keuhkokarsinoma jaetaan histologisesti kahteen hoidolliseen ryhmään pienisoluinen ja ei-pienisoluinen karsinoma, joista jälkimmäinen soveltuu kirurgiseen hoitoon. Nykyisin käyttöön on tullut uusia lääkkeitä kuten epidermaalisen kudostekijän reseptorien inhibiittorit ja antivascular endothelial growth factor lääkkeit, joiden käyttö edellyttää ei-pienisoluisen karsinoman ryhmässä varmaa adenokarsinoman ja levyepiteelikarsinoman erotusdiagnoosia. Erotusdiagnoosissa voidaan käyttää apuna immunohistokemiallisia värjäyksiä.

	Adeno ca	Levyepiteeli ca	Suurisoluinen ca
CK 7	100 %	60 %	75 %
TTF-1	80 %	0 %	50 %
Napsin A	58 %	0 %	0 %
p40/p63	10 %	100 %	0 %
CK 5/6	0 %	73 %	0 %
CK 34beetaE12	60 %	100 %	0 %

Adenokarsinoma siis on selvästi CK 7 +, TTF-1 + ja heikommin napsiini + ja CK 34beetaE12 +. Levyepiteelikarsinoma on selvästi p40/p63 + ja CK 34beeta E12 + ja heikommin CK 7 +. p40 on spesifisempi kuin p63 jota voi esiintyä jopa kolmanneksessa adenokarsinomista.

Keuhkon adenokarsinoman WHO 2015 –luokitus on sama kuin 2011 IASLC/ATS/ERS luokitus:

Käsite bronkioloalveolaarinen karsinoma (BAC) hylätty

- Korvattu käsitteellä lepidinen kasvutapa
- Lepidus = siro, soma, hauska, nokkela

Atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia

- Yleensä alle 0,5 cm

Adenocarcinoma in situ

- Kokonaan lepidinen 3 cm tai pienempi kasvain ilman invaasiota
- Rajautuu tarkemmin kuin atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia ja on solukkaampi ja solut ovat enemmän kuutiomaisia tai lieriömäisiä ja ryhmittyneempiä

Minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma (MIA)

- Kasvutavaltaan valtaosin lepidinen 3 cm tai pienempi kasvain, jossa 0,5 cm tai pienempi invaasio

Invasiivinen adenokarsinooma

- Tyypitetään pääasiallisen kasvutavan perusteella arvioimalla alatyypit 5 % tarkkuudella
- Alatyypit ovat lepidinen vallitseva, asinaarinen vallitseva, papillaarinen vallitseva, mikropapillaarinen vallitseva, solidi limaa tuottava vallitseva
- Pääasiallista tyyppiä voi olla alle 50 %

Mikropapillaarinen oma tyyppinsä

- Huonompi ennuste

Musinoottinen BAC

- Luokitellaan invasiiviseksi musinoottiseksi adenokarsinoomaksi
- Useimmissa invaasiota, TTF-1 ekspressio vähäisempää, KRAS mutaatio usein, CT löydöksenä tiivistymä
- Ei-musinoottista lepidistä huonompi ennuste
- Ei vastetta tyrosiinikinaasi-inhibiittoreille

Kirkassoluinen ja sinettisormussoluinen tyyppi edustavat sytologista muutosta

- Voi esiintyä useassa kasvaintyyppissä

– Ei ole oma histologinen alatyypinsä

Gradus I	Gradus II	Gradus III
Lepidinen	Asinaarinen Papillaarinen	Mikropapillaarinen Solidi Kribriforminen Ragged-anastomosing Dispersed intra-alveolar cells

TABLE 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with >5 mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

Jos biopsiassa karsinooman tyypitys biopsiassa perustuu immunohistokemiaan, käytetään diagnostisia kategorioita NSCLC (non small cell lung cancer):

- NSCLC, favor adenocarcinoma
 - IHC osoittaa rauhasdifferentiaatiota
- NSCLC, favor squamous cell carcinoma
 - IHC osoittaa levyepiteelidifferentiaatiota
- NSCLC-NOS
 - IHC ristiriitainen tai materiaalia ei ole tarpeeksi
- NSCLC-NOS, possible adenosquamous carcinoma
 - IHC osoittaa kaksi kloonia

Kirjallisuus:

1. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-L. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63 and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 35:15-25, 2011
2. Travis WD et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thor Oncol* 6:244-285, 2011
3. Moreira AL, Mini-Kenudson M. Update on histologic classification of non-small cell lung cancer. *Diagn. Histopathol.* 20: 386-391, 2014
4. Sica G, Yoshizawa A, Sima C et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 34: 1155-1162, 2010
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon 2015

5.7 Keuhkofibroosi

Tavanomaisen keuhkofibroosin (UIP, usual interstitial pneumonia) diagnoosi voidaan jakaa neljään varmuusasteeseen: UIP, todennäköinen UIP, välimuoto ja vaihtoehtoinen diagnoosi.

Table 5. Histopathology Patterns and Features

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
- Dense fibrosis with architectural distortion (i.e., destructive scarring and/or honeycombing) - Predominant subpleural and/or paraseptal distribution of fibrosis - Patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis - Fibroblast foci - Absence of features to suggest an alternate diagnosis	- Some histologic features from column 1 are present but to an extent that precludes a definite diagnosis of UIP/IPF And - Absence of features to suggest an alternative diagnosis Or - Honeycombing only	- Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP or features favoring UIP secondary to another cause* - Some histologic features from column 1, but with other features suggesting an alternative diagnosis†	- Features of other histologic patterns of IIPs (e.g., absence of fibroblast foci or loose fibrosis) in all biopsies - Histologic findings indicative of other diseases (e.g., hypersensitivity pneumonitis, Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, LAM)

Definition of abbreviations: IIP = idiopathic interstitial pneumonia; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LAM = lymphangioleiomyomatosis; UIP = usual interstitial pneumonia.

*Granulomas, hyaline membranes (other than when associated with acute exacerbation of IPF, which may be the presenting manifestation in some patients), prominent airway-centered changes, areas of interstitial inflammation lacking associated fibrosis, marked chronic fibrous pleuritis, organizing pneumonia. Such features may not be overt or easily seen to the untrained eye and often need to be specifically sought.

†Features that should raise concerns about the likelihood of an alternative diagnosis include a cellular inflammatory infiltrate away from areas of honeycombing, prominent lymphoid hyperplasia including secondary germinal centers, and a distinctly bronchiolocentric distribution that could include extensive peribronchiolar metaplasia.

Kirjallisuus:

Raghu G et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 198: 44–68, 2018

5.8 Pleuran sytologia

Pleuranesteen ja ascitesnesteen sytologiaa varten on olemassa uusi Papanicolaou luokituksen korvaava luokitus The International System TIS for Reporting Serous Fluid Cytopathology.

Diagnostic category	Risk of malignancy, %	Differential diagnosis
I. Nondiagnostic	17.4 ± 8.9	Acellular or nearly acellular specimens, without atypia; ≥50-75 mL of volume should be processed, if available
II. Negative for malignancy	21 ± 0.3	Acute serositis; lymphocytic effusions (reactive); rheumatoid pleuritis; lupus pleuritic; other inflammatory and infectious disease
III. Atypia of undetermined significance	66 ± 10.6	If ancillary techniques not helpful in proving or excluding malignancy; atypical lymphocytic effusions; reactive atypia and degenerated tumor cells; marked obscuring artifacts
IV. Suspicious for malignancy	82 ± 4.8	Pseudomyxoma peritonei (acellular); as for malignant category but with lower certainty
V. Malignant	99 ± 0.1	Primary malignancies: malignant mesothelioma; primary effusion lymphoma; secondary malignancies: adenocarcinoma; pseudomyxoma peritonei (malignant cells present); squamous cell carcinoma; small cell carcinoma; melanoma; non-Hodgkin lymphoma; multiple myeloma; acute and chronic leukemias; myeloproliferative neoplasms; sarcomas; germ cell tumors

Kirjallisuus:

1. Chandra, A. et al. The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. Springer 2020

6. RUOANSULATUSELIMISTÖ**6.1 Sjögrenin syndrooma**

Sjögrenin syndroomaa epäiltäessä sylkirauhasnäytteet ja limakalvosylkirauhasia sisältävät suubiopsiat jaetaan viiteen luokkaan niiden sisältämän tulehduksen voimakkuuden mukaan.

Gradus 0: ei lymfosyyttejä

Luokitusperusteita	Sivu	111
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Gradus I	vähäinen lymfosyytti-infiltraatio
Gradus II	kohtalainen lymfosyytti-infiltraatio tai vähemmän kuin yksi fokus (fokus = 50 lymfosyyttiä)
Gradus III	yksi fokus
Gradus IV	enemmän kuin yksi fokus

Arvio tehdään 4 mm²:n leikealaa kohti.

Sjögrenin syndroomassa arvot vaihtelevat välillä gradus III-IV. Gradus III –asteisia muutoksia voi kuitenkin esiintyä joskus muiden autoimmuunitautien kuten nivelreuman ja skleroderman yhteydessä. Gradus I-II –tasoisia muutoksia voi esiintyä myös muissa kuin autoimmuunitaudeissa. Niitä on todettu myös valikoimattomassa obduktioaineistossa.

Kirjallisuus:

1. Chisholm, D.M., Mason, D.K. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J. Clin. Pathol. 21: 656-660, 1968
2. Sternberg, S.S. (toim.) Histology for Pathologists. s. 434. Raven Press, New Yourk 1992
3. Sankar V, Noll JL, Brennan MT. Diagnosis of Sjögren's syndrome. American-European and the American College of Rheumatology Classification criteria. Oral Maxillofac Surg Clin N Am 26:13-22, 2014

6.2 Mahan krooninen gastriitti ja dysplasia

Mahan limakalvon kroonisen tulehduksen aste määritetään *Sydney*-järjestelmän periaatteiden mukaisesti. Arvioitavia parametrejä on neljä ja asteikko vaihtelee negatiivisesta löydöksestä (0) lievään (1+), kohtalaiseen (2+) ja vahvaan (3+) muutokseen (ks.liitteet).

Krooninen inflammaatio

= mononukleaariset leukosyytit (lymfosyytti, plasmasolu, makrofagi) lamina propriassa

korkeintaan 2-3 solua foveolien välissä	0
muutamia soluja	1+
soluja näkyy pienellä suurennuksella	2+
lamina propria täynnä soluja	3+

Aktiivisuus

= neutrofiilien infiltraatio rauhasiin ja pintaepiteeliin

ei lohkotumaisia	0
< 1/3 infiltroitunut	1+
1/3 - 2/3 infiltroitunut	2+
> 2/3 infiltroitunut	3+

Atrofia

= limakalvon madaltuminen, korpuksessa funktionaalisen kerroksen oheneminen

ei atrofiaa	0
< 1/3	1+
1/3 - 2/3	2+
2/3 - kokonaan	3+

Metaplasia

= PAS-positiivisen mahaepiteelin korvautuminen pikarisoluja ja hapanta limaa sisältävällä ohutsuoliepiteelillä

ei metaplasiaa	0
< 1/3 pinnasta	1+
1/3 - 2/3 pinnasta	2+
> 2/3 pinnasta	3+

Helikobakteerit

= kierteisten helikobakteerien määrä pintalimassa ja rauhasen foveoleissa

ei helikobakteereita	0
yksittäisiä organismeja < 1/3 pinnasta	1+
välimuotoinen kolonisaatio	2+
suuria rykelmiä tai yhtenäinen kerros > 2/3 pinnasta	3+

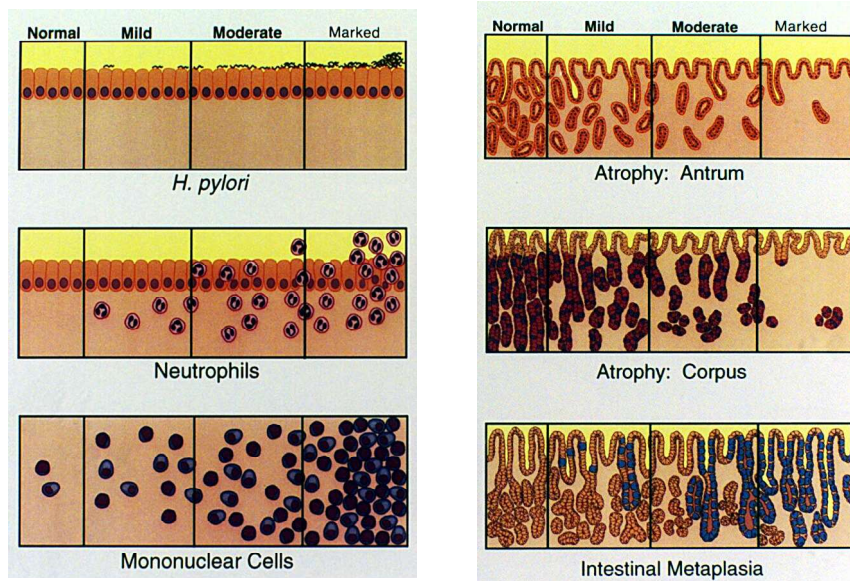
Luokitusperusteita

Sivu

113

International Academy of Pathology (IAP),
Suomen osastoPvm
Versio23.8.2021
3.3

Lokalisaation perusteella gastriitti jaetaan pangastrittiin (mahahaava, helicobakteereja), antraaliseen gastriittiin (pohjukaissuolihaava, helicobakteereja) ja korpusgastriittiin (atrofia, ei helicobakteereja).



Viite 4

Helikobakteerinegatiivinen gastriitti

1. Kemiallinen gastriitti (sappirefluksi, alkoholiärsytys, anti-inflammatoriset lääkkeet)
 - foveoleiden hyperplasia
 - lamina propriassa kongestio ja ödeema
 - sileän lihaksen hyperplasia
 - niukka lymfosyyttireaktio
2. Lymfosyyttigastriitti (mahdollisesti helikobakteerigastriitin jälkeinen autonominen tulehdus)
 - pinta- ja foveolaepiteelissä > 25 lymfosyyttiä 100 epiteelisolua kohti

Mahan limakalvon dysplasia

- **Intestinaalinen dysplasia**
 - Kehittyy yleensä suolimetaplasian pohjalta
 - Matala-asteinen low grade dysplasia: tumien suureneminen ja järjestyshäiriö solujen alemmassa puoliskossa

Luokitusperusteita	Sivu	115
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- Korkea-asteinen high grade dysplasia: voimakkaat sytologiset ja arkkitehtoniset muutokset (ryhmittyminen, seulamaisuus, apoptoosi)
- **Nonintestinaalinen = foveolaarinen dysplasia**
 - Rauhasen ryhmittyminen, tumien suureneminen, mikropapillaarinen kasvu, kuutiomaiset solut ja kirkas sytoplasma
 - Jakaantuu matalaan ja korkeaan asteeseen
- **Kryptadysplasia**
 - Jakaantuu matalaan ja korkeaan asteeseen
- **Tubule neck –dysplasia**
 - Suuria sinettimäisiä soluja rauhasen kauloissa
 - Familiaalisen diffuusin karsinooman edeltäjä

Kirjallisuus:

1. Misiewicz, J.J., Tytgat, G.N.J., Wyatt, J.I., Losowsky, M.S. Sydney classification of gastritis. J. Hepatol. Gastroent. 6:209-222, 1991
2. Dixon, M.F. Recent advances in gastritis. Curr. Diagn. Pathol. 1: 80-89, 1994
3. Andrew, A., Wyatt, J.I., Dixon, M.F. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. Histopathology 25:317-322, 1994
4. Dixon, M.F., Genta, R.M., Yardley, J.H., Correa, P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am. J. Surg. Pathol. 20: 1161-1181, 1996
5. Yantiss RK, Odze RD. Neoplastic precursor lesions of the upper gastrointestinal tract. Diagn Histopathol 23:43-61, 2017

6.3 Inflammatorinen suolistosairaus

Krooninen inflammatorinen suolistosairaus (inflammatory bowel disease) jaetaan *ulseratiiviseen koliittiin*, *Crohnin tautiin* (granulomatoottinen koliitti) tai *tarkemmin määrittelemättömään tautiin* (= inflammatory bowel disease). Läpi suolen seinämän ulottuvaa tulehdusreaktiota ja fibroosia sekä granuloomia pidetään Crohnin taudille

tyypillisenä. Ulseratiivisessa koliitissa tavataan kuitenkin tuhoutuneiden rauhasen ympärillä pieniä limagranuloomia, jotka sijaitsevat limakalvon keski- tai alaosissa. Ulseratiivisessa koliitissa määritetään biopsiasta tulehduksen *vaihe, aktiviteetti* ja *dysplasian aste*.

Ulseratiivisen koliitin vaihe ja aktiviteetti

1. Aktiivinen koliitti (lievä, keskivahva tai vahva)

- a) limakalvon pinta epätasainen
- b) runsas lymfoplasmasyyttinen reaktio lamina propriassa
- c) kongestio
- d) ödeema
- e) vähentynyt lima pikarisoluissa
- f) suolen lumenissa märkäsoluja
- g) haavautumia
- h) lohkotumaisia valkosoluja rauhasepiteelissä
- i) krypta-absesseja

—kohdat f - i liittyvät vahvaan aktiivisuuteen

2. Resoloituva koliitti

- a) vähentynyt kongestio
- b) niukasti lohkotumaisia valkosoluja ja krypta-absesseja
- c) pikarisolujen osuus lisääntynyt
- d) epiteelin hyperplasia
- e) lamina propria vain osittain pyörötumaisten solujen täyttämä

3. Koliitti remissiossa

- a) rauhaset säännöttömiä, haarautuvia kryptia
- b) lyhyitä, vaihtelevan pituisia, erillään olevia tubuluksia (= limakalvon atrofia)
- c) paksuuntunut muscularis mucosae
- d) Panethin solujen metaplasia

- e) endokriinisten solujen hyperplasia
- f) rasvaa lamina propriassa

Nancyn histologinen indeksi

	Tulehdus	Krooninen tulehdusinfilttraatti	Akuutti tulehdusinfilttraatti	Ulseraatio
Gradus 0	Ei tulehdusta	Normaali tai vähän lisääntynyt	Puuttuu	Puuttuu
Gradus I	Vain krooninen tulehdus	Kohtalaisesti tai vahvasti lisääntynyt	Puuttuu	Puuttuu
Gradus II	Lievä aktiivisuus	Mitä tahansa (yleensä vahva)	Heikko (joitakin neutrofiilejä kryptissa ja lamina propriassa)	Puuttuu
Gradus III	Kohtalainen aktiivisuus	Mitä tahansa (yleensä vahva)	Kohtalainen tai vahva (useita neutrofiilejä krypta-abskesseissa)	Puuttuu
Gradus IV	Vahva aktiivisuus	Mitä tahansa (yleensä vahva)	Ei merkityksellinen	Kyllä

Suoliston dysplasia

Dysplasia jaetaan *adenomatoottiseen* (= villous) tai *tasaiseen* (= flat). Villoosi dysplasia ei välttämättä muodosta polypoottista pullistumaa. Aktiivisessa koliitissa dysplasian astetta ei voi luotettavasti määrittää. Diagnoosia ei saa perustaa yhteen kryptaan vaan 3 - 4 kryptan kokoiseen alueeseen. Dysplasia jaetaan Wienin luokituksen mukaisesti viiten kategoriaan:

Category 1	Negative for neoplasia/dysplasia
Category 2	Indefinite neoplasia/dysplasia 3.1 Probably negative 3.2 Indefinite 3.3 Probably positive
Category 3	Non-invasive low grade neoplasia (low grade adenoma/dysplasia)
Category 4	Non-invasive high grade neoplasia 5.1 High grade adenoma/dysplasia 5.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ) 5.3 Suspected invasive carcinoma 5.4 Intramucosal carcinoma (invasion into the lamina propria or muscularis mucosae)
Category 5	Submucosal or deeper invasion by carcinoma

Kategoriassa “indefinite dysplasia” ei voida varmasti sanoa, onko kyseessä dysplasia johtuen esimerkiksi aktiivisesta tulehduksesta, jolloin ei voi varmasti sanoa, johtuvatko tumamuutokset reversiibelistä inflammaatioatyypistä vai autonomisesta dysplasiasta. Perinteisestä WHO:n luokituksen mukaisesta käsityksestä poiketen Wienin luokitus sisältää myös carcinoma in situ.

Käytännössä lievän ja vahvan dysplasian erottaminen on subjektiivista, mutta seuraavaa sääntöä voi käyttää apuna:

- Lievä (*low grade*) = tuma alle puolet solun korkeudesta
- Vahva (*high grade*) = tuma yli puolet solun korkeudesta

Koska vahvan dysplasian perusteella saatetaan tehdä kolektomia, suositellaan arvion tekemisessä vähintään kahden patologin kannanottoa.

Luokitusperusteita	Sivu	119
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Kirjallisuus:

1. Morson, B.C. Systemic Pathology. Third edition. Vol. 3, Alimentary Tract. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1987
2. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. J Gastroenterol Hepatol Suppl 15: G49-57, 2000
3. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract, and pancreas. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009
4. Lisovsky M, Srivastava A. Diagnostic problems in chronic inflammatory bowel disease related specimens. Diagn. Histopathol. 19: 410-418, 2013.
5. Yantiss RK, Odze RD. Neoplastic precursor lesions of the upper gastrointestinal tract. Diagn Histopathol 23:43-61, 2017
6. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G et al. Development and validation of the Nancy histological index for ulcerative colitis. Gut 66: 43-49, 2017

6.4 Paksu- ja peräsuolen adenoomat, sahalaitaleesiöt ja -polyypit

Paksusuolen adenoomien koko mitataan. Resektioleuna pyritään tunnistamaan ja ottamaan näytteet kohtisuoraan resektioleunaan nähden. Mikäli polyypin mukana tulee selvästi identifioitava kanta, voidaan siitä erikseen ottaa kannan suuntainen viipale resektiopinnasta.

Adenooman lausunnon tulee sisältää:

- *Histologinen tyyppi:* tubulaarinen, tubulovilloosi, villoosi. Tubulaarisissa adenoomissa villoottista komponenttia on < 25 %, villoottisissa > 75 % ja tubulovilloottisissa 25-75%.
- *Kasvutapa:* polypoidi, mattomainen/sessiili, tasainen tai kuoppamainen
- *koko*
- *Dysplasian aste*
- Arvio poiston *radikaliteetista*

Tubulaariseen, tubulovilloottiseen ja villoottiseen adenoomaan liittyy aina dysplasiaa, ja dysplasian vaikeusaste määritellään käyttäen kaksiportaista asteikkoa:

Lievä (low-grade) dysplasia

- Lievä tai kohtalainen epiteelin kypsymishäiriö (arvioi tumakoko ja -muoto, tumasytoplasmasuhde, kromatiini, nukleolit, limatuotanto ja mitoosit)
- Tumien pinoutuminen jää pääsääntöisesti epiteelin puolivälin alapuolelle
- Rauhasrakenteiden väliin jää lamina propriaa (back-to-back pakkautuminen vähäistä tai puuttuu) ja seulamaisuus (kribriformisuus) sekä muut kompleksiset rakenteet puuttuvat.

Vaikea (high-grade) dysplasia

- Vaikea-asteinen kypsymishäiriö (arvioi tumakoko ja -muoto, tumasytoplasmasuhde, kromatiini, nukleolit, limatuotanto, mitoosit)
- Tumien kerrostuminen pääsääntöisesti yli epiteelin puolivälin ja usein yli 2/3 epiteelin paksuudesta
- Rauhasrakenteet ovat tiiviisti (back-to-back) pakkautuneita ja usein seulamaisia (kribriformisia) tai esiintyy muita kompleksia rakenteita kuten prominenttiä villoottisuutta.

Vanha asteikko on kolmitasoinen eikä adenoomaa voi esiintyä ilman jonkin asteista dysplasiaa.

Sahalaitamuutokset luokitellaan seuraavasti:**Table 6.01** Histological and molecular features of serrated polyps

Type	Histological features				Molecular features		
	Crypt architecture	Proliferation zone	Cytological features	Mucin type	<i>BRAF</i> mutation	<i>KRAS</i> mutation	CpG-island methylation
MVHP	Funnel-shaped crypts with serrations limited to upper two thirds	Located uniformly in the basal portion of crypts	Small basally located nuclei; no dysplasia	Mixed microvesicular and goblet cell	70–80%	0%	+
GCHP	Elongated crypts that resemble enlarged normal crypts; little to no serration	Located uniformly in the basal portion of crypts	Small basally located nuclei; no dysplasia	Goblet cell predominant	0%	50%	–
SSL	Horizontal growth along the muscularis mucosae, dilation of the crypt base (basal third of the crypt), and/or serrations extending into the crypt base	Proliferation may be abnormally located away from the crypt base, variable from crypt to crypt	Small basally located nuclei with occasional larger nuclei with inconspicuous nucleoli; no dysplasia	Mixed microvesicular and goblet cell	> 90%	0%	++
SSLD	Complex architecture in the dysplastic component (crypt crowding, complex branching, cribriforming, villous architecture)	Like in SSL, but with more proliferation in the dysplastic component	Varied morphological appearance of dysplastic component	Varied type	> 90%	0%	+++
TSA	Slit-like serrations; often ectopic crypts	Present within ectopic crypts and crypt bases	Elongated pencillate nuclei with nuclear stratification and cytoplasmic eosinophilia; may develop overt dysplasia	Occasional scattered goblet cells; rare goblet cell subtype has been described	20–40%	50–70%	+

GCHP, goblet cell-rich hyperplastic polyp; MVHP, microvesicular hyperplastic polyp; SSL, sessile serrated lesion; SSLD, sessile serrated lesion with dysplasia; TSA, traditional serrated adenoma.

Hyperplastinen polyyppi

Yleisin sahalaitamuutos (yli 75%). Tavallisempi distaalisessa koolonissa ja on yleensä alle 5 mm läpimittaisia. Hyperplastiset polyypit jaetaan kahteen alatyyppiin joilla ei tunneta kliinistä merkitystä: mikrovesikulaarinen (MVHP) ja pikarisoluinen (GCHP). Pikarisoluinen voidaan tulkitaan herkästi reaktiiviseksi muutokseksi tai epiteliaaliseksi hyperplasiaksi. Rauhasrakenteet ovat pidentyneitä ja suorina, kryptan pohjat eivät ole leventyneitä eivätkä ole deformeja. Sahalaitaisuus rajoittuu 2/3 kryptan lumenin puoleiseen osaan. Proliferatiivisesti aktiivinen solukko rajoittuu kryptan pohjiin.

Sessiili sahalaitaleesio

Noin 15-25% sahalaitamuutoksista ovat tätä tyyppiä. Ne esiintyvät tavallisesti proksimaalisessa koolonissa ja ovat kooltaan yleensä yli 5 mm (15-20% yli 1 cm). Makroskooppisesti ne ovat yleensä matalia ja mattomaisia. Kryptan deformatumista on 1) kasvu muscularis mucosae pitkin (esim. L-, J- tai invertoitunut T-muotoiset), 2) alakolmanneksen leventyminen, 3) sahalaitaisuuden jatkuminen kryptan pohjaan ja 4) asymmetrinen proliferaatio. Näistä kriteereistä jo yhden täytyminen tarkoittaa että krypta on deformatunut. Joukossa voi olla hyperplastisessa polyypissa tavattavan kaltaisia suoria ja suppeina pysyviä kryptia, mutta mikäli tunnistetaan **yksikin** kiistaton deformaatio krypta, on diagnoosina sessiili sahalaitaleesio.

Sessiili sahalaitaleesio, jossa dysplasiaa

Katso muilta kuin dysplasian osalta yllä oleva teksti sessiilistä sahalaitaleesiosta. Dysplasia voi esiintyä sessiilissä sahalaitaleesiossa joko sahalaitatyyppisenä (vesikulaariset suurentuneet tumat, prominentit nukleolit, lisääntynyt mitotoittinen aktiivisuus, eosinofiilinen sytoplasma) tai ”perinteisenä adenomatoottisena”, jolloin morfologia muistuttaa tubulaarista adenoomaa. Kyseessä ei nykytietämyksen mukaan ole sekapolyyppi, vaan molekyylärisesti sahalaitaleesiosta alkunsa saanut dysplastinen muutos. Todellisia sekapolyyppejä voi esiintyä, mutta ne ovat harvinaisia. Dysplasia-astetta ei luokitella. MLH1-värjäystä voi käyttää apuna, joskaan sen ekspressio ei ole kaikissa dysplastisissa sahalaitaleesioissa menetetty.

Perinteinen sahalaita-adenooma

Harvinaisin sahalaitapolyypin muoto. Yleensä yli 5 mm läpimittainen ja yleensä distaalisessa koolonissa esiintyvä polypoidi leesio. Epiteeli on sahalaitaista, sytoplasma runsas ja eosinofiilinen, tumat pitkulaisia ja lievästi pinoutuvia (lievä dysplasia), mutta mitooseja ei yleensä todeta. Villoottisuus on tavallista. Kryptien rakenne on kompleksi ja tavataan ektooppisia kryptia (kryptia, jotka eivät ole yhteydessä muscularis mucosaeen).

Luokittelematon sahalaita-adenooma

Ne dysplastiset sahalaitamuutokset jotka eivät sovi perinteisiksi sahalaita-adenoomiksi tai dysplastisiksi sessiileiksi sahalaitaleesioiksi luokitellaan tähän ryhmään.

Muuta huomioitavaa:

Adenoomiin liittyvä syöpäriski on kohonnut, mikäli niitä todetaan useita, koko on yli 1 cm, dysplasia on vaikea-asteinen tai niihin liittyy villoottinen komponentti. Riskiluokitusta ja seurantaa on käsitelty viitteessä 3 (Ristikankare M, 2011).

Dysplasiaa ja sen astetta arvioitaessa tulee ottaa huomioon eroosiot ja esim. prolapsille alttiit alueet, joilla esiintyy regeneraatioon ja tulehdusreaktioon liittyvää atypiaa. Näissä tilanteissa voidaan tarvittaessa käyttää regeneraatio/tulehdusatypia –diagnoosia. Mikäli ei pystytä vahvistamaan/poissulkemaan dysplasian mahdollisuutta (”indefinitive for dysplasia”), suositellaan poistamaan limakalvovaurion aiheuttanut syy (esim. tulehduskipulääkkeiden käyttö) ja/tai hoitamaan krooninen (aktiivinen) tulehdus, ja ottamaan uudet biopsiat (3-12 kk kuluttua tilanteesta riippuen).

Dysplasiaa arvioitaessa näytteen tulee olla optimaalisesti orientoitu siten, että pintaepiteeli tulee edustavasti näkyviin, koska kryptat voivat olla regeneratiivisesti aktiivisia ja jopa lievästi atyyppisiä mm. hyperplasiaan liittyen, mutta pintaepiteeli kypsyy normaalisti, jolloin kyseessä ei luonnollisesti ole dysplastinen tila. Tangentiaalisesti leikkautuneista biopsioista hyperplastisen polyyppin ja sessiilin sahalaita-adenooman/polyyppin erotusdiagnoosi on usein mahdotonta, koska kryptadilataatio näkyy luotettavasti vain hyvin orientoituissa biopsianäytteissä. Tällöin on harkittava näytteen läpileikkaamista, ja mikäli läpileikkaus ei tuo selvyyttä tilanteeseen, epävarmuus on syytä ilmoittaa lausunnossa. Syvempiä leikkeitä on syytä pyytää myös tilanteessa, jossa esitetien perusteella biopsiat on otettu polyyppistä, mutta mikroskopiassa ei leesiota todeta.

Lievässä dysplasiassa esiintyy usein alueita, joissa tumien pinoutuminen näyttää nousevan muita alueita korkeammalle. Mikäli tätä esiintyy vain muutamissa kohdissa, epiteeli ei ole selvästi paksuuntunutta, sytologinen atypia vastaa muita alueita eikä kribriformisia tai muita kompleksisia rakenteita esiinny, voi dysplasian asteen diagnosoida lieväksi.

Etenkin vaikea-asteiseen dysplasiaan voi liittyä lamina propriaan invaasio, jolloin tämä kuvataan lausunnossa ja annetaan diagnoosiksi joko vaikea-asteinen dysplasia tai intramukosaalinen adenokarsinoma (ennuste vaikea-asteisessa dysplasiassa +/- intramukosaalinen karsinoma täydellisen muutoksen poiston jälkeen on samaa luokkaa). Pseudoinvasio (epithelial misplacement) tulee erottaa invaasiosta.

Avoleikkauksen vaihtoehtona voidaan käyttää endoskooppista mukosaresektiota (EMR) tai endoskooppista submukosan dissektiota (ESD). Näiden menetelmien tavoitteena on pinnallisen muutoksen radikaali poisto (esim. kookas sessiili adenooma tai intramukosaalinen/submukosaalinen adenokarsinoma). Optimiolosuhteissa preparaatti on yhtenä kiinteälle alustalle esim. nuppineuloilla kiinnitettynä kappaleena, mutta usein näin ei kuitenkaan ole muutoksen koosta ja poistotekniikan rajoituksista johtuen. EMR/ESD –näytteen reuna ja pohjan marginaalit hopeoidaan (tai merkitään kudosvärillä) ja näyte viipaloidaan kokonaisuudessaan 2 mm välein näytteeksi käyttäen yhdensuuntaisia leikkeitä. Muutoksen luonne (adenooma vai adenokarsinoma) ja reunan sekä pohjan marginaalit raportoidaan.

Kirjallisuus:

1. Morson, B.C. (toim.) Systemic Pathology. Third edition. Volume 3, Alimentary Tract. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1987
2. Arnold, C.A., Montgomery, E., Iacobuzio-Donahue, C.A. The serrated pathway of neoplasia: new insights into an evolving concept. Diagn Histopathol 17: 367-375, 2011

Luokitusperusteita	Sivu	125
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

3. Arends, M. et al. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Ed. IARC, Lyon 2019.
4. Odze, R.D. and Goldblum, J.R. (toim.) Surgical Pathology of the GI Track, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Second Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009.
5. Ristikankare M. Suojaako kolonskopia paksusuolisyövältä? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2011;127(9):865-7.

6.5 Adenokarsinooma

Paksusuolen ja mahan intestinaaliset *adenokarsinoomat* jaetaan kolmeen erilaistumisasteeseen:

- Gradus I: WHO 2010: yli 95 % rauhasrakenteita
(hyvin muodostuneet rauhaset
basaaliset lievästi atyyppiset tumat
ei tumien kerrostumista)
- Gradus II: WHO 2010: 50-95 % rauhasrakenteita
(rauhasmuodostus selvää, mutta epäsäännöllistä
selvä tuma-atypia
tumat kerrostuneet rauhasissa)
- Gradus III: WHO 2010: 1-49 % rauhasrakenteita
(rauhasmuodostus heikkoa tai puuttuu
kasvain infiltroi solideina rakenteina
vahva tuma-atypia
jättimäisiä tumia ja monitumaisia soluja)

WHO 2019 luokittelee kasvaimet kahteen gradukseen. low ja high, jossa edellinen käsittää aikaisemmat gradukset I ja II, high graduksen III.

Low grade: Gradus I + II

High grade: Gradus III

Jos histologinen rakenne on täysin solidia, kasvain on *erilaistumaton (undifferentiated)* (WHO 2010 Gradus IV). *Musinoottisia* karsinoomia (yli 50 % musinoottista) ei voi luotettavasti gradeerata, mutta *sinettisormussolukarsinoomat* ja mahan *diffuusit* karsinoomat edustavat huonoa erilaistumista.

Early gastric cancer: mahassa mucosaan tai submucosaan rajoittuva kasvain riippumatta siitä esiintyykö metastaaseja.

Kolorektaalikarsinooman levinneisyyden raportointiin käytetään *TNM-luokitusta*, sillä se antaa taudin levinneisyydestä tarkan kuvan.

Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliaalinen (syöpäsoluja rauhasen tyvikalvon sisällä) tai invaasio lamina propriaan (ei läpäise muscularis mucosaeta)
T1	Kasvain invasoi submucosaan
T2	Kasvain invasoi muscularis propriaan
T3	Kasvain invasoi subserosaan tai perikooliseen tai perirektaaliseen non-peritonealisoituun kudokseen (rasvaan)
T4	Kasvain perforoi viskeraalisen peritoneumin (T4a) tai suoraan invasoi muihin elimiin tai rakenteisiin (T4b)
N0	Ei paikallista imusolmukemetastaasia
pN0	Ei paikallista metastaasia imusolmukkeessa, mutta imusolmukkeita on tutkittu vähintään 12 kpl
N1	Metastaasi 1-3 paikallisessa imusolmukkeessa N1a = yksi metastaasi N1b = 2-3 metastaattista imusolmuketta N1c = tuumoridepositeja (satelliitteja) subserosassa, perikoolisessa tai

	perirektaalissa pehmytkudoksessa ilman imusolmukemetastaasia
N2	Metastaasi 4 tai useammassa imusolmukkeessa N2a = metastaasi 4-6 imusolmukkeessa N2b = metastaasi 7 tai useammassa imusolmukkeessa
M0	Ei ääreismetastaasia
M1	Ääreismetastaaseja M1a = metastaasi yhdessä elimessä (maksa, keuhko, munasarja, nonregionaalinen imusolmuke) M1b = metastaasi useammassa kuin yhdessä elimessä tai peritoneumilla

TNM-luokitukseen perustuen levinneisyys voidaan määrittää seuraavasti:

Levinneisyys (Stage)	TNM-luokitus*
I	T1N0M0
	T2N0M0
II	T3N0M0
	T4N0M0
III	T1-4N1M0
	T1-4N2M0
IV	T1-4N0-2M1

Jos **karsinoma on polyypissa**, käytetään Haggittin ja Kikuchin/Kudon luokituksia:

Haggittin luokitus polyypissa esiintyville karsinoomille	
Level 1	Submucosaan tapahtuva invaasio rajoittuu polyypin päähän
Level 2	Karsinoma ulottuu kaulaan = polyypin pään ja varren juktioon
Level 3	Karsinoma ulottuu polyypin varteen

Level 4	Karsinooma ulottuu varren alapuolelle submucosaan
----------------	---

Kikuchin/Kudon luokitus submucosan invaasiosyvyydelle	
Sm 1	Submucosan yläosa
Sm 2	Submucosan keskiosa
Sm 3	Submucosan alaosa

Kirjallisuus:

1. Norris, H.T. Pathology of the Colon, Small Intestine and Anus. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1983
2. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition 2009. Wiley-Blackwell 2010
3. Wang LM. Polyp pT1 colorectal cancer. Diagn. Histopathol. 19: 403-409, 2013.
4. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. IARC, Lyon 2010.
5. Arends, M. et al. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Ed. IARC, Lyon 2019.

6.6 Levyepiteelikarsinooma ja anuksen prekanseroottiset muutokset

Levyepiteelikarsinooman gradeeraus ks. Gynekologinen patologia 8.3.

Anaalisen dysplasian jaottelussa käytetään AIN (anal inytaepithelial neoplasia) – luokitusta, joka on saman tyyppinen kuin kohdunkaulan CIN-luokitus.

- AIN I = dysplastiset levyepiteelisolut (ja Ki-67) epiteelin alakolmanneksessa, p16 negatiivinen

Luokitusperusteita	Sivu	129
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- AIN II = dysplastiset levyepiteelisolut (ja Ki-67) epiteelin ala- ja keskikolmanneksessa, p16 positiivinen
- AIN III = dysplastiset levyepiteelisolut (ja Ki-67) epiteelin yläkolmanneksessa (sisältää in situ –karsinooman), p16 positiivinen

Dysplasiaan voi liittyä HPV-muutoksia kuten koilosyyttejä. Brittiläisessä käytännössä AIN I ja AIN II edistävät low grade –leesioita ja AIN III high grade –leesiota. Yhdysvaltalaisessa käytännössä AIN I on low grade SIL ja AIN II-III high grade SIL.

Kirjallisuus:

1. Cotter M, Sheahan K. The pathology of anal dysplasia. Diagn. Histopathol. 19: 419-425, 2013

6.7 Gastrointestinaalinen stroomakasvain

Gastrointestinaaliset stroomakasvaimet (“*GIST = gastrointestinal stromal tumor*”) voidaan jakaa histologisiin alatyyppeihin ja morfologia vaihtelee esiintymispaikan mukaan. Erityisesti mahassa histologia on vaihtelevaa: valtaosa on sukkulasoluisia, osa epiteeloideja. Sukkulasoluiset voivat olla sklerosoituvia tai palisadeja muodostavia vakuolisoituneita kasvaimia. Eiteloidit voivat olla runsaskollageenisia tai hyvin solukkaita. Sarkomatoottiseen ryhmään kuuluvat runsaasti mitooseja sisältävät sukkulasoluiset ja eiteloidit kasvaimet. GIST saa alkunsa Cajalin soluista. Valtaosa GIST:stä on CD117 eli c-kit +. Heikommin tai vain osittain positiivisia ovat mahalaukun eiteloidit GIST:t, erityisesti PDGFRA-mutaatioita sisältävät kasvaimet. Anoktamiini 1 eli DOG-1 on todettavissa miltei kaikissa kasvaimissa mukaan lukien monet CD117 –negatiiviset. CD34 on positiivinen 70-80 %:ssa, sileälihasaktiini noin kolmanneksessa. Desmiini on yleensä negatiivinen. Valtaosa GIST:stä sisältää KIT- tai PDGFRA-kasvutekijäreseptoreiden tyrosiinikinaasia aktivoivia mutaatioita, jotka voidaan määrittää.

Suoliston GIST:t ovat useammin pahanlaatuisia kuin mahan. GIST metastasoi yleensä maksaan, harvoin keuhkoihin.

Mahan GIST-tuumoreista sukkinaattidehydrogenaasi (SDH)- eli meripihkahappoanhydraasipuutoksiset ovat usein multinodulaarisia ja epiteloideja ja niissä esiintyy lymfovaskulaarista invaasiota ja metastaaseja imusolmukkeissa, joita yleensä GIST:ssä ei tavata. Näissä kasvaimissa ei ole KIT- tai PDGFRA-mutaatioita, joten hoito imatinibilla ei yleensä ole tehokasta. Potilaat ovat yleensä nuoria.

Maligniteettiastetta ei arvioida akselilla benigni-borderline-maligni vaan määrittämällä riskiluokka tuumorin koon, mitoosien (50 HPF = 5 mm²) ja sijainnin perusteella:

Mitoseja / 5 mm ²	Kasvaimen koko (cm)	Mahalaukku	Jejunum tai ileum	Duodenum	Rectum
5 tai alle	2 tai alle	ei riskiä	ei riskiä	ei riskiä	ei riskiä
5 tai alle	2-5	hyvin matala	matala	matala	matala
5 tai alle	5-10	matala	kohtalainen	korkea	korkea
5 tai alle	yli 10	kohtalainen	korkea	korkea	korkea
yli 5	2 tai alle	ei riskiä	korkea	ei tiedossa	korkea
yli 5	yli 2-5	kohtalainen	korkea	korkea	korkea
yli 5	yli 5-10	korkea	korkea	korkea	korkea
yli 5	yli 10	korkea	korkea	korkea	korkea

Ennusteeseen vaikuttavat myös kasvaimen puhkeaminen (ruptuura), peritoneaaliset etäispesäkkeet ja invaasio limakalvolle.

Kirjallisuus:

1. Amin, M.B., Ma, C.K., Linden, M.D., Kubus, J.J., Zarbo, R.J. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Am. J. Clin. Pathol. 100: 428-432, 1993

Luokitusperusteita	Sivu	131
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

2. Rosai, J. (toim.) Ackerman's Surgical Pathology. 9th Edition. Mosby, Edinburgh 2004 (riskiluokat)
3. Sircar, K., Hewlett, B.R., Huizinga, J.D., Chorneyko, K., Berezin, I., Riddell, R.H. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Surg. Pathol. 23: 377-389, 1999
4. Miettinen, M., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin. Diagn. Pathol. 23:70-83, 2006.
5. Miettinen, M. Ruoansultatuskanavan stroomatuumori eli GIST. Duodecim 128: 1441-1450, 2012.

6.8 Krooninen hepatiitti

Kroonisen hepatiitin luokittelu perustuu taudin etiologiaan ja korvaa aiemmat termit "krooninen aggressiivinen hepatiitti", "krooninen persistoiva hepatiitti" ja "krooninen lobulaarinen hepatiitti".

1. Autoimmuunihepatiitti

— ei lisämäärettä, koska on krooninen *a priori*

2. Krooninen hepatiitti B, C tai D

- taudin kesto vähintään 6 kuukautta
- C-hepatiitissa tyypillinen, mutta ei spesifinen histologia (portaaliset lymfaattiset follikkelit, nakerrusnekroosi, sappitievaurio)
- D-hepatiitissa samanaikainen B-hepatiittivirusinfektio
- E-hepatiittivirus aiheuttaa A-hepatiitin kaltaisen taudin, joka ei kroonistu

3. Krooninen virushepatiitti, tuntematon virus

4. Krooninen hepatiitti, luokittelematon

5. Krooninen lääkeainehepatiitti

— taudin kesto vähintään 6 kuukautta

6. Primaarinen biliaarinen kirroosi

— prefibroottinen (=stage 1 ja 2), prekirroottinen (=stage 3)

7. Primaarinen sklerosoiva kolangiitti8. Wilsonin tauti— *a priori* krooninen9. Alfa-1-antitrypsiinin puutos— *a priori* krooninen

Kroonisten hepatiittien gradeerauksen tarkoitus on antaa klinikolle kuva taudin aktiivisuudesta. Lisäksi gradeerauksesta on apua seurattaessa yksittäisen potilaan taudin kulkua toistuvilla biopsioilla. Tulehduksen aktiviteettia kuvataan METAVIR-luokituksella, joka alunperin on otettu käyttöön kroonisen hepatiitti C:n seurannassa.

Interfaasihepatiitti		Lobulaarinen nekroosi		Kokonaisaktiviteetti
0	+	0	=	0
0	+	1	=	1
0	+	2	=	2
1	+	0	=	1
1	+	1	=	1
1	+	2	=	2
2	+	0	=	2

2	+	1	=	2
2	+	2	=	3
3	+	0	=	3
3	+	1	=	3
3	+	2	=	3

Interfaasihepatiitti (aikaisemmin: piecemeal necrosis): 0 = puuttuu, 1 = lievä (fokaalinen muutos periportaalilevyssä muutamilla portaaliaalueilla), 2 = kohtalainen (diffuusi muutos periportaalilevyssä muutamilla portaaliaalueilla tai fokaaliset leesiot kaikkien portaaliaalueiden ympärillä), 3 = vahva (diffuusi muutos periportaalilevyssä kaikissa portaaliaalueissa)

Lobulaarinen nekroosi: 0 = ei yhtään tai vähän (vähemmän kuin yksi nekroinflammatorinen fokus lobulusta kohti), 1 = kohtalainen (ainakin yksi nekroinflammatorinen fokus lobulusta kohti), 2 = paljon (useita nekroinflammatorisia fokuksia lobulusta kohti tai yhtenäinen (konfluentti) nekroosi tai siltamainen (bridging) nekroosi)

Histologinen kokonaisaktiiviteetti: 0 = inaktiivinen, 1 = lievästi aktiivinen, 2 = kohtalaisesti aktiivinen, 3 = vahvasti aktiivinen

Stage	Fibroosin aste
0	Ei fibroosia
1	Fibroosia vain portaaliaalueilla
2	Periportaalinen tai porto-portaalinen septa
3	Fibroosi ja häiriytynyt yleisrakenne
4	Mahdollinen tai ilmeinen kirroosi

Gradus	Raudan määrä
0	Ei granuloita tai granuloita juuri ja juuri erotettavissa 400 x suurennoksella
1	Juuri ja juuri erotettavissa 250 x, voidaan varmistua 400 x suurennoksella
2	Granulat erotettavissa 100 x suurennoksella
3	Granulat erotettavissa 25 x suurennoksella
4	Värjäytyminen nähtävissä 10 x suurennuksella tai pelkällä silmällä

Kirjallisuus:

1. Goldin, R.D. Viral hepatitis. Curr. Diagn. Pathol. 1: 70-76, 1994
2. Ludwig, J. The new international terminology and codes for chronic hepatitis. Curr. Diagn. Pathol. 1: 77-79, 1994
3. Bedossa P, Boynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology 24:289-293, 1996
4. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatology 13: 372-374, 1991
5. MacSween et al. Pathology of the liver. Sivu 260. Churchill Livingstone, Lontoo 2002

6.9 Mukoepidermoidi karsinooma

Sylkirauhasen mukoepidermoidi karsinooma (mukoepidermoidi tuumori) gradeerataan kolmeen luokkaan AFIP:n suosituksen mukaan.

Muuttuja	Pistearvo
Intrakystinen komponentti alle 20%	+2
Neuraalista invaasiota tavataan	+2
Nekrooseja esiintyy	+2

Neljä tai useampia mitooseja / 10 HPF	+3
Anaplasiaa kasvainsolukossa	+4

Gradus	Yhteispistemäärä (score)
Low grade	0-4
Intermediate grade	5-6
High grade	7 tai enemmän

Kirjallisuus:

1. Ellis, G.L., Auclair, P.L. Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 17. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1996

6.10 Suolen käännteishyljintä

Suolen akuutti käännteishyljintä (graft-versus-host, GVH) gradeerataan seuraavasti:

Gradus I	Kryptasolujen degeneraatio tai epiteelisolujen apoptoosi
Gradus II	1-3 vierekkäisen kryptan katoaminen
Gradus III	4 tai useamman kryptan katoaminen
Gradus IV	Epiteelin täydellinen irtoaminen

Kirjallisuus:

1. Socié, G., Mary, J-Y., Lemann, M. et al. Prognostic value of apoptotic cells and infiltrating neutrophils in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in humans: TNF and Fas expression. Blood 103: 50-57, 2004

6.11 Barrettin ruokatorvi ja intraepiteliaalinen neoplasia

Distaalisen ruokatorven limakalvon intestinaalinen metaplasia, Barrettin ruokatorvi, on ruokatorven adenokarsinooman tärkein yksittäinen riskitekijä. Barrettin epteelissä on kaksi solutyyppiä, pikarisolu ja lieriösolu. Pinta on litteä tai villoosi ja muistuttaa gastrista epätäydellistä intestinaalista metaplasiaa (tyypit II ja III), harvemmin täydellistä intestinaalista metaplasiaa (tyyppi I). Atypia (dysplasia, intraepiteliaalinen neoplasia) arvioidaan samaan tapaan kuin ulseratiivisen koliitin yhteydessä. Intraepiteliaalisen neoplasian prevalenssi Barrettin ruokatorvessa on n. 10 %.

- Negatiivinen (ei intraepiteliaalista neoplasiaa)
- ”Indefinite” atypia tai intraepiteliaalinen neoplasia
- ”Low grade” intraepiteliaalinen neoplasia/dysplasia (vähentynyt liman eritys, rauhasepiteelin alempaan puoliskoon rajoittuva valekerrostuneisuus, satunnaisia mitooseja, lievä pleomorfia, tumat sijoittuneet sytoplasman alempaan puoliskoon, vähäisiä arkkitehtonisia häiriöitä)
- ”High grade” intraepiteliaalinen neoplasia/dysplasia (huomattava pleomorfia, liman erityksen väheneminen, lukuisia mitooseja, tumien kerrostumista ulottuen solujen ja rauhasen yläosiin, huomattava arkkitehtoninen häiriö = ryhmittäminen, haaroittuminen, villusmuodostus, seulamainen kasvu)

Määritelmän mukaan vain ruokatorven intestinaalinen metaplasia oikeuttaa Barrettin ruokatorven diagnoosiin. Brittiläinen ja japanilainen käytäntö on kuitenkin kutsua kaikkia ruokatorven alakolmanneksen lieriöepiteelimuutoksia Barrettin ruokatorveksi esiintyi suolimetaplasiaa tai ei (CLO = columnar lined esophagus). Tämä edellyttää sekä makroskooppista (endoskooppista) että mikroskooppista löydöstä. Patologi luokittelee metaplasian ja antaa diagnoosiksi gastrinen tai intestinaalinen metaplasia, jonka perusteella endoskopisti tai klinikko tekee synteisin ja diagnosoi edellä mainittujen edellytysten täyttyessä Barrettin ruokatorven. Endoskopia-lähetteen tieto biopsioiden tarkasta lokalisaatiosta on edelleen olennaista (ruokatorvesta, esofagogastrisesta junktiosta, kardiasta, mahalaukusta).

Luokitusperusteita	Sivu	137
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Gastrinen metaplasia (metaplasia gastrica, columnar cell metaplasia of gastric type)

- Lieriöepiteeliä (columnar cells) + AB-PAS positiivista punaista neutraalia limaa
- Vaikea erottaa histologisesti kardian tai funduksen limakalvosta
- Voi sisältää parietaalisoluja
- Eri asia kuin gastrinen heterotopia tai ektopia (inlet patch)
- Levyepiteelin, limarauhasten tai limarauhastiehyiden läsnäolo helpottaa diagnoosia
- Voi olla Barrettin ruokatorven esiaste
- Voi lisätä riskiä ruokatorvisyövälle, mutta riskin määrä on vielä epäselvä

Intestinaalinen metaplasia (metaplasia intestinalis, intestinal metaplasia)

- Pikarisoluja (goblet cells) ja AB-PAS positiivista sinistä hapanta limaa
- Kun välissä on lieriösoluja ja punaista neutraalia limaa, on kyseessä epäkypsä metaplasia (incomplete), jolla ei ole kliinistä merkitystä ruokatorvessa
- Kardian intestinaalinen metaplasia (usein kypsää) ei ole Barrett eikä tätä muutosta pidä seurata
- Lievä basaalinen tumakoon suurentuminen (atypia) on tavallista metaplasiassa eikä sellaisenaan osoita dysplasiaa
- Tunnista ”pseudogoblet” = AB-PAS heikko tai negatiivisia goblet-soluja
- Voimakkaasti AB-PAS positiivista sinistä hapanta limaa sisältävät limarauhaset tai limarauhastiehyet mucosassa ja submucosassa eivät ole Barrettin ruokatorvi

Dysplasia (intraepithelial neoplasia, IEN)

Kahden patologin tulisi diagnosoida ruokatorven dysplasia, joista toisen ja mielellään molempien tulisi olla perehtynyt gastrointestinaaliseen patologiaan. Erityisen tärkeää tämä on toteuttaa ennen

Luokitusperusteita	Sivu	138
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

invasiivisten hoitojen aloittamista.

Diagnostisia haasteita:

- Lievä (levis, low grade) dysplasia on vaikea erottaa tulehduksellisesta atypiasta
- Vaikea (gravis, high grade) dysplasia on vaikea erottaa intramukosaalisesta karsinoomasta
- Myös lievän ja vaikea-asteisen dysplasian erottaminen toisistaan vaatii perehtyneisyyttä
- Tapaukset, joissa dysplasiaa ei pystytä luotettavasti diagnosoimaan tai poissulkemaan (esim. epätavallisen voimakas tulehduksellinen atypia), tulkinta on ”indefinitive for dysplasia” (vaihtoehtoisesti ”atypia lieriöepiteelissä” tai ”dysplasian epäily”)
- Jos on epävarma intramukosaalisen adenokarsinooman suhteen, diagnoosi on ”suspicion for invasive cancer” (”adenokarsinooman epäily”)

Dysplasian morfologia

- Dysplasia on joko *intestinaalista* (adenooman kaltaista) tai *nonintestinaalista*
- Intestinaalinen dysplasia jakaantuu *foveolaariseen* eli gastriseen ja *sahalaitaiseen* (serrated)
- Foveolaarisessa dysplasiassa kuutiomaiset tai kulmikkaat solut ovat yhdessä kerroksessa ilman intestinaaliselle dysplasialle tyypillistä kerrostumista
- Yleisrakenteen häiriö, joka ilmenee mm. rauhasten pakkautumisena ja kribriformisina rakenteina (rauhanen-rauhasessa)
- Tumien pinoutuminen (ei aina), atypia, hyperkromasia, polariteettihäiriö
- Kypsyminen kohti pintaa puuttuu usein dysplasian yhteydessä

Tärkeää tunnistaa ei-neoplastinen kuten tulehduksellinen ja eroosioon tai ulkukseen liittyvä atypia dysplasiasta. Riskinä on lähinnä lievä-asteisen dysplasia ylidiagnostiikka. Jos diagnosoidaan ”indefinitive for dysplasia (vaihtoehtoisesti ”atypia lieriöepiteelissä” tai ”dysplasian epäily”), hoidetaan kolme kuukautta, jonka jälkeen otetaan uudet biopsiat. Syöpätapauksissa invaasiosyvyyden arvioiminen biopsioista vaikeaa. Muscularis mucosae on Barrettin ruokatorvessa usein paksu. Muscularis mucosae voi olla Barrettin ruokatorvessa kaksikerroksinen: syvempi kerros on varsinainen muscularis mucosae, joka usein jää biopsia-alueen ulkopuolelle.

Ruokatorven levyepiteelin dysplasia

- Matala-asteinen eli low grade dysplasia käsittää alle 50 % epiteelistä
- Korkea-asteinen eli high grade dysplasia käsittää yli 50 % epiteelin paksuudesta
- Osa levyepiteelin dysplasioista ei noudata edellä kuvattua vaan muodostaa hyperplastisen akantoottisen jopa verrukoottisen leesioissa jossa vain basaalikerroksessa on atypiaa eli on analoginen pään ja kaulan alueen ja genitaalisen leesioille

Kirjallisuutta:

1. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2000
2. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 140:1084-91, 2011.
3. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 55:442, 2006.
4. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. J Natl Cancer Inst. 103:1049-57, 2011.

5. Bennett C, Vakil N, Bergman J, ym. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. Gastroenterology 143:336-46, 2012.
6. Yantiss RK, Odze RD. Neoplastic precursor lesions of the upper gastrointestinal tract. Diagn Histopathol 23:43-61, 2017

6.12 Keliakia

Gluteenisensitiivisen enteropatian aiheuttaman suolimutosten (villusatrofia, lamina propriae ekspansio, enterosyyttimuutokset, kryptahyperplasia) vaikeusastetta voidaan arvioida biopsian avulla. Duodenumbiopsian on edustavuus on hyvä kun orientoituneita villus-krypta –pareja tulee näkyviin vähintään 4-5 kpl, kohtalainen kun pareja näkyy 2-3 kpl ja huono jos niitä tulee esiin yksi tai ei yhtään.

Intraepiteliaaliset lymfosyytit	Kryptat	Villusatrofia	Marsh- tyyppi
Vähäinen muutos	Normaali	Ei	0
Lisääntyneet	Normaali	Ei	1
Lisääntyneet	Hypertrofia	Ei	2
Lisääntyneet	Hypertrofia	Partielli (villukset tylppiä ja lyhyitä)	3a
Lisääntyneet	Hypertrofia	Subtotaalinen (lyhyitä villuksia erottuu vielä)	3b
Lisääntyneet	Hypertrofia	Totaalinen	3c

Luokitusperusteita	Sivu	141
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Lausunnossa tulee ottaa kantaa näytteen edustavuuteen ja villusatrofian asteeseen (partielli, subtotaalinen, totaalinen). Marsh-luokitusta käytetään kansainvälisissä tieteellisissä tutkimuksissa.

Intraepiteliaalinen lymfosyyttien määrän lisääntyminen saattaa olla epäspesifistä. Epäspesifinen intraepiteliaalisten lymfosyyttien määrän lisääntyminen yleensä vähenee villuksenärkeä kohti edettäessä. Normaali lymfosyyttien määrä 100 enterosyyttiä kohti on aikaisemmin ollut 40 jejunumissa ja 30 duodenumissa, mutta arvoa on laskettu 20:een tai 25:een lähteestä riippuen. CD3 + T-lymfosyytit villuksen kärjessä muutoin normaalin näköisellä limakalvolla auttavat erottamaan latentin keliakian epäspesifisistä muutoksista. CD4 -, CD8 -, TCR gamma/delta + lymfosyyttien osuus kohoaa keliakiassa 2%:sta jopa 50%:iin (mediaani 20%).

Kirjallisuus:

1. Mino-Kenudson, M., Brown, I., Lauwers, G.Y. Histological diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Curr Diagn pathol 11: 274-283, 2005.
2. Owens SR, Laoedis CJ, Greenson JK. Coeliac disease and other intraepithelial lymphocytic disorders of the upper gastrointestinal tract. Diagn Histopathol 23: 62-72, 2017

6.13 Suoliston ja haiman endokriiniset kasvaimet

Kasvaimen neuroendokriininen luonne tulisi osoittaa käyttäen kromograniniini A- ja synaptofysiiniväriäyksiä. Gastrointestinaalikanavan neuroendokriiniset kasvaimet voidaan yksinkertaisesti luokitella WHO:n esittämien periaatteiden mukaisesti viiteen kategoriaan. Vastauksessa on myös tuotava esille ne arviot ja mitat, joitten perusteella määrittäminen on tehty.

WHO 2019 luokituksessa neuroendokriiniset kasvaimet (NET) jaotellaan mittoosien ja proliferaatioaktiivisuuden perusteella. Jos ne ovat ristiriidassa, voimakkaampi muutos huomioidaan. 10 HPF = 2 mm². Tämä luokitus soveltuu *gastrointestinaalialueeseen, maksaan ja haimaan*.

- NET 1. Neuroendokriininen kasvain G 1
 - Erilaistumisaste hyvä
 - Mitoosi-indeksi alle 2/10HPF (lasketaan 50 kenttää, HPF = 0,2 mm²)
 - Ki-67-proliferaatioindeksi alle 3 % (vähintään 500 solusta, voimakkaimmin proliferoivalta alueelta)
- NET 2. Neuroendokriininen kasvain G 2
 - Erilaistumisaste hyvä
 - Mitoosi-indeksi 2-20/10 HPF
 - Ki-67-proliferaatioindeksi 3-20 %
- NET 3. Neuroendokriininen kasvain G3
 - Erilaistumisaste hyvä
 - Mitoosi-indeksi yli 20/10 HPF
 - Ki-67-proliferaatioindeksi yli 20 %
- SCNEC. NEC, small cell type
 - Huonosti erilaistunut
 - Mitoosi-indeksi yli 20/10 HPF
 - Ki-67-proliferaatioindeksi yli 20 %
- LCNEC. NEC, large cell type
 - Huonosti erilaistunut
 - Mitoosi-indeksi yli 20/10 HPF
 - Ki-67-proliferaatioindeksi yli 20 %
- MiNEN. Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm
 - Yleensä molemmat komponentit huonosti erilaistuneita, mutta komponentit voivat olla vaihtelevasti erilaistuneita
 - Adenokarsinooma, jossa on yksittäisiä neuroendokriinisia soluja, ei kuulu tähän ryhmään

Luokitusperusteita	Sivu	143
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Kirjallisuus:

1. Arends, M. et al. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Ed. IARC, Lyon 2019.

6.14 Pseudomyxoma peritonei

Vatsaontelon pseudomyksooma jaetaan makroskooppisesti kolmeen ryhmään:

1. Paikallinen (periappendikulaarinen)
2. Regionaalinen (vatsaontelon oikea alakolmannes)
3. Diffuusi

Pseudomyksooma johtuu yleensä umpilisäkkeen kasvaimen ruptuurasta vaikka umpilisäkkeen tuumori olisi munasarjan tuumoria pienempi. Sytokeratiini 7:n esiintyminen viittaa munasarjaperäisen leesioon, joka yleensä myös ekspressoi sytokeratiinia 20, CDX2:ta ja CEA:ta. Immunohistokemiallisen profiilin perusteella varmat johtopäätökset eivät kuitenkaan ole mahdolliset.

Myös muiden elinten (sappitiet, maha, paksusuoli, haima ym.) kasvaimet voivat joskus aiheuttaa pseudomyksooman. Keskeistä on tutkia, sisältääkö pseudomyksooman lima epiteelisoluja ja invasoivatko epiteelisolut peritoneumin pintaan. Soluton ekstra-appendikulaarinen lima voi olla seurausta epiteelin neoplasiasta mutta myös retentiivisten kystisten muutosten purkautumisesta umpilisäkkeen ulkopuolelle.

Umpilisäkkeen kasvaintyyppit pseudomyksooman yhteydessä:

- Low grade appendiceal mucinous neoplasm = LAMN
 - Ei invaasiota, tuma-atypia vähäinen
- High grade appendiceal mucinous neoplasm = HAMN

- Ei invaasiota, tuma-atypia vahva
- Mucinous adenocarcinoma
- Nonmucinous adenocarcinoma
 - Invaasiota esiintyy
- Goblet cell adenocarcinoma
- Mucinous goblet cell adenocarcinoma
 - Yli 50 % ekstrasellulaarista limaa
- Adenocarcinoma ex GCC, mucinous/nonmucinous (=MANEC)

Ryhmä 1: Musinoottinen (kyst)adenooma = low grade appendiceal mucinous neoplasm

- Umpilisäkkeessä *low grade* musinoottinen neoplasia
- Kystinen tai nonkystinen
- Litteä tai villoosi lieriösolujen proliferaatio
- *Ei ekstra-appendikulaarista limaa*

Ryhmä 2: Musinoottinen leesio, matala residiviriski

- Umpilisäkkeessä *low grade* musinoottinen neoplasia
- Kystinen tai nonkystinen
- Litteä tai villoosi lieriösolujen proliferaatio
- Ekstra-appendikulaarista limaa, *jossa ei ole kasvainsoluja*

Ryhmä 3: Musinoottinen leesio, kohonnut residiviriski

- Umpilisäkkeessä *low grade* musinoottinen neoplasia
- Kystinen tai nonkystinen
- Litteä tai villoosi lieriösolujen proliferaatio
- Ekstra-appendikulaarista limaa, *jossa on kasvainsoluja*

Ryhmä 4: Musinoottinen adenokarsinooma

- Umpilisäkkeessä *high grade* musinoottinen neoplasia
- Kystinen tai nonkystinen

Luokitusperusteita	Sivu	145
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- Litteä tai villoosi lieriösolujen proliferaatio
- Ekstra-appendikulaarista limaa, *jossa on kasvainsoluja*
- *Ekstra-apendikuulaarista invaasiota*

Kirjallisuus:

1. Hervieu, V. Pathologie de l'appendice. Cas no 2. Cystadénome mucineux de bas grade. Ann. Pathol. 30:101-107, 2010
2. Carr NJ ym. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia. The results of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI) modified Delphi process. Am J Surg Pathol 40:14-26, 2016

6.15 Maksan adenooma

Maksasolujen adenooma voidaan jakaa neljään päätyyppiin immunohistokemiallisten värjäysten perusteella.

HNF1 alfa-mutatoitunut heptosellulaarinen adenooma

- HNF = hepatocyte nuclear factor
- Adenoomista 30-35 %, voi olla multippeli
- Punaruskea
- Kohtalainen tai huomattava steatoosi
- Hepatosyyttien välissä useita ohuita arterioita ja venoja
- Epäsäännöllinen kapillarisaatio nähtävissä CD34 –värjäyksessä arterialisoituneilla alueilla
- Yksittäisiä CK7 + hepatosyyttejä
- LFABP (liver fatty acid binding protein) negatiivinen, ympäröivä maksa positiivinen

Beeta-kateniini mutatoitunut hepatosellulaarinen adenooma

- Adenoomista 10 %, saattaa malignisoitua, miesten yleisin tyyppi
- Epäspesifinen histologia
- Beeta-kateniini + tumissa fokaalisesti, sytoplasmassa vahva diffuusi reaktio
- Immunohistokemiassa glutamiinisyntetaasi (GS) + (normaalissa maksassa vain perivenulaarisesti)

Inflammatorinen hepatosellulaarinen adenooma

- Adenoomista 50-60 %, voi olla multippeli, obesiteetti, alkoholin käyttö
- Vaalean punainen, joukossa tummia juosteita
- Tulehtuneita pseudoportaalisia alueita (suuria ohutseinäisiä arterioita, ei venoja tai sappiteitä)
- Epiteloideja granuloomia, megakaryosyyttejä
- Laajoja sinusoideja (pelioosi)
- CD34 + pseudoporttialueiden ympärillä
- Immunohistokemiassa seerumin amyloidi A (SAA) + ja C-reaktiivinen proteiini (CRP) +

Luokittelematon hepatosellulaarinen adenooma

- Alle 10 %

Fokaalinen nodulaarinen hyperplasia (FNH) ja hepatosellulaarinen karsinooma ovat erotusdiagnostisia ongelmia. FNH:ssa GS värjäytyy karttamaisesti, LFABP on normaali (positiivinen) ja CRP puuttuu. Karsinoomassa GS on positiivinen, samoin beeta-kateniini.

Kirjallisuus:

Bioilac-Sage, P., Cubet, G., Balabaud, C. Pathological diagnosis of hepatocellular adenoma in clinical practice. Diagn Histopathol 17: 521-529, 2011.

Luokitusperusteita	Sivu	147
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

6.16 Hepatosellulaarinen karsinooma

Hepatosellulaarinen karsinooma gradeerataan seuraavin periaattein:

Gradus I, hyvin erilaistunut

- Enimmäkseen ohuita trabekkeleita
- Lievä atypia ja hieman lisääntynyt tuma/sytoplasma –suhde
- Koko yleensä alle 2 cm

Gradus II, kohtalaisesti erilaistunut

- Paksuja trabekkeleja tai pseudoglandulaarinen kasvutapa
- Kookkaat solut, prominentit tumajyväset

Gradus III, huonosti erilaistunut

- Solidi kasvutapa
- Korkea tuma/sytoplasma –suhde, tumapleomorfia

Erilaistumaton

- Solidi kasvu, solut sukkulamaisia tai pyöreitä
- Vähän sytoplasmaa, korkea tuma/sytoplasma –suhde

Kirjallisuus:

1. Salomao, M., McMillen, E., Lefkowitz, J.H. Recent advances in the classification of hepatocellular carcinoma. Diagn Histopathol 18: 37-45, 2012

6.17 Haimakarsinooman esiasteet

Luokitusperusteita	Sivu	148
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Haiman adenokarsinoomalla on useita esiasteita, joita edelleen voidaan jakaa vaikeusasteisiin.

Haiman intaepiteliaalinen neoplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia PanIN)

- Miehet:naiset 1:1
- Insidenssi lisääntyy iän mukana
- Caputissa useammin kuin korpuksessa tai kaudassa
- Esiintyy pienissä tiehyissä
- Yleensä ei paljain silmin erotettavissa (alle 5 mm)
- Lieriömäinen papillaarinen musinoottinen epiteeli
- Low grade (PanIN 1A)
 - Litteä (flat) epiteeli
 - Basaalisesti sijaitsevat yhdenmuotoiset pyöreät tai soikeat tumat kohtisuoraan tyvikalvoa vasten
- Low grade dysplasia (PanIN 1B)
 - Mikropapillaarinen arkkitehtuuri, muutoin kuin 1A
- Intermediate grade dysplasia (PanIN 2)
 - Tumapolariteetin häiriö, pseudokerrostuminen, hyperkromasia
- High grade dysplasia (PanIN 3, carcinoma in situ)
 - Huomattava sytologinen atypia, polariteettihäiriö, hyperkromasia, nukleolit, mitoosit
 - Mikropapillaarinen pikemmin kuin flat, nekroosia, kribriformisuutta

Intraduktaalinen papillaarinen musinoottinen neoplasia (IPMN)

- Naiset:miehet 2:3
- 60-70 tavallisin ikä
- Caputissa useammin kuin corpuksessa tai caudassa
- Päätiehyessä tai sivutiehyissä, koko yli 10 mm
- Laajentuneet liman täyttämät haimatiehyet
- Litteä, makroskooppisesti tai mikroskooppisesti papillaarinen epiteeli

-
- Parenkymiatrofia
 - Intestinaalinen, pankreatobiliaarinen, gastrinen tai onkosyyttinen epiteelityyppi
 - Atypian perusteella matala, intermediaarinen tai vahva dysplasia

Intraduktaalinen tubulopapillaarinen neoplasia (ITPN)

- Naiset:miehet 1:1
- Potilaat keskimäärin 55-vuotiaita
- Caputissa useammin kuin corpusessa tai caudassa
- Esiintyy laajentuneissa tiehyissä
- Muistuttaa pankreatobiliaarista IPMN:ää
- Tiehyissä solideja tai nodulaarisia rakenteita, ei limaa, ei kystia
- Kribriforminen kasvutapa, nekroosia

Musinoottinen kystinen neoplasia (MCN)

- Naiset:miehet 20:1
- 40-50 tavallisin ikä
- Corpus tai cauda
- Ei liity tiehyisiin
- Selväpiirteisiä kystia, paksut seinät, limaa tai hemorragista materiaalia
- Limaa tuottavia lieriösoluja, ovariotyyppinen strooma
- Matala-asteinen dysplasia
 - Vähäinen arkkitehtuurin häiriö, lievä tumakoon suureneminen, ei mitooseja
 - Tumien yläpuolella sytoplasmassa limaa
- Intermediaarinen dysplasia
 - Suurentuneet tumat, pseudokerrostuminen
- Korkea-asteinen dysplasia
 - Epäsäännöllisiä haarautuvia papilloja, kerrostumis- ja polariteettihäiriö, nukleoleja, mitooseja

Kirjallisuus:

1. Wilde, R.F de, Hriban, R.H., Maitra, A., Offerhaus, G.J.A. Reporting precursors to invasive pancreatic cancer: pancreatic intraepithelial neoplasia, intraductal neoplasms and mucinous cystic neoplasm. Diagn Histopathol 18: 17-30, 2012

6.18 Sylkirauhasen sytologia

Milanon luokitus on sylkirauhasen ohutneulanäytteitä varten kehitetty luokitusjärjestelmä.

	Diagnoosiluokka	Syöpäriski	Suositus
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. Hyvänlaatuinen	alle 5 %	Leikkaus tai kliininen seuranta
	B. Epävarma maligniteettiaste (SUMP)	35 %	Leikkaus
V	Epäily pahanlaatuisesta kasvaimesta	60 %	Leikkaus
VI	Pahanlaatuinen kasvain	90 %	Leikkaus

Näyte on riittämätön kun soluja on alle 60 kpl. Myös pelkät normaalit asinussolut ja ei-musinoottisen kystan sisältö kuuluvat riittämättömiin näytteisiin.

Kirjallisuus

Luokitusperusteita	Sivu	151
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

1. Kholova I ym. Sylkirauhasten ohutneulanäytteille Milanon luokitus. Suom. lääkäril. 74:764-765, 2019

6.19 Asciteksen sytologia

Ascites- ja pleuranesteen sytologiaa varten on olemassa uusi Papanicolaoun korvaava luokitus The International System TIS for Reporting Serous Fluid Cytopathology. Ks. kappale 5.8 Pleuranesteen sytologia.

7. VIRTSA TIET

7.1 Lupus erythematosus ja glomerulonefriitti

Systeemisen *lupus erythematosuksen* yhteydessä *glomerulonefriitti* luokitellaan WHO:n mukaisesti. Vanha vuoden 1982 revidoitu luokitus on seuraava:

WHO I:	—	normaali munuaisen valo- ja elektronimikroskopialöydös
	—	negatiivinen immunofluoresenssi
WHO II A:	—	immunofluoresenssissa ja elektronimikroskopiassa mesangiaalisia saostumia
II B:	—	kuten II A
	—	lisäksi valomikroskooppinen mesangiaalinen hypersellulaarisuus (yli 4 solua yhden verisuonisilmukan mesangiumissa)
WHO III:	—	fokaalinen segmentaalinen glomerulonefriitti (alle 50 % glomeruluksista affisoitunut)

Luokitusperusteita	Sivu	152
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- immunofluoresenssissa ja elektronimikroskoopiassa saostumia munuaiskeräsen mesangiumissa ja jonkin verran verisuonisilmukoissa

- WHO IV:
 - diffuusi glomerulonefriitti (yli 50 % glomeruluksista sairastunut, yli puolet glomeruluksen pinta-alasta affisoitunut)
 - vahvat mesangiaaliset ja endoteelin alaiset saostumat immunofluoresenssissa ja elektronimikroskopiassa

- WHO V:
 - membranoottinen glomerulonefriitti
 - vahvat epiteelinalaiset saostumat elektronimikroskoopiassa ja immunofluoresenssissa; mesangiumissa ja endoteelin alla vähemmän

- WHO VI
 - edennyt sklerosoiva glomerulonefriitti
 - myöhäisvaihe, epäspesifiset glomerulusmuutokset
 - lisäksi kroonisia tubulointerstitiellejä muutoksia

Immunofluoresenssin perusteella immunoglobuliini (IgA, G, M)- ja komplementtisaostumat voidaan erotella *mesangiaalisiin* ja *perifeerisiin*, mutta perifeeristen saostumien jako *endoteelin* (WHO IV) ja *epiteelin* (WHO V) alaisiin saostumiin edellyttää valomikroskooppista hopeaväryäystä ja elektronimikroskopiaa.

Uudessa vuoden 2002 WHO-luokituksessa vanhan luokituksen luokka IIA sisällytetty uuteen luokkaan I. Luokkien III ja IV alajakoa on tarkennettu.

WHO lupus glomerulonefriitti (LGN) 2002		
Luokka	I	Minimaalinen mesangiaalinen LGN • Normaalit valomikroskooppiset glomerulukset, mutta mesangiaalisia saostumia IF:ssa ja/tai EM:ssa
Luokka	II	Mesangiaalinen proliferatiivinen LGN

		• Mesangiaalinen hypersellulariteetti ja/tai matriksin lisääntyminen • Pääasiassa mesangiaalisia ja korkeintaan muutamia subepiteliaalisia tai subendoteliaalisia saostumia IF:ssa tai EM:ssa
Luokka	III	Fokaalinen LGN • Affisoi alle 50% glomeruluksista • Aktiivinen tai inaktiivinen fokaalinen segmentaalinen ja/tai globaalinen endo- tai ekstrakapillaarinen glomerulonefriitti • Fokaalisia subendoteliaalisia saostumia, mahdollisesti liittyen fokaalisiin tai diffuuseihin mesangiumin muutoksiin
	III A	Aktiivinen fokaalinen proliferatiivinen LGN • Pelkästään aktiivisia leesioita
	III A/C	Aktiivinen ja skleroottinen (krooninen) fokaalinen LGN • Aktiivisia ja kroonisia leesioita
	III C	Inaktiivinen skleroottinen (krooninen) fokaalinen LGN • Krooninen inaktiivinen ja glomerulusarpia
Luokka	IV	Diffuusi segmentaalinen (IV-S) tai globaalinen (IV-G) • Affisoi yli 50% glomeruluksista • IV-S kun yli 50%:ssa segmentaalisia, IV-G kun yli 50%:ssa globaalisia leesioita
	IV A	Diffuusi segmentaalinen tai globaalinen proliferatiivinen LGN • Aktiivisia leesioita
	IV A/C	Diffuusi segmentaalinen tai globaalinen proliferatiivinen ja skleroottinen LGN • Aktiivisia ja kroonisia leesioita
	IV C	Diffuusi segmentaalinen tai globaalinen skleroottinen LGN • Kroonisia leesioita
Luokka	V	Membranoottinen LGN • Useita globaalisia tai segmentaalisia subepiteliaalisia

		immuunisaostumia • Voi esiintyä luokkien III ja IV yhteydessä jolloin molemmat tyypit mainitaan
Luokka	VI	Pitkälle edennyt skleroottinen LGN • Yli 90% glomeruluksista globaalisesti skleroottisia

Histologisin perustein voidaan määrittää *aktiivisuus-* ja *kroonisuusindeksit* antamalla eri parametreille pisteitä 0-3 (0 = puuttuu, 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = voimakas).

Aktiivisuusindeksi:

1. Glomerulusten soluproliferaatio (0-3+)
2. Glomerulusten fibrinoidi nekroosi / karyorrhesis (0-3+) x 2
3. Sellulaariset kreskentit (0-3+) x 2
4. Glomerulusten hyaliiniset tromboosit/"wire loop"-leesiöt (0-3+)
5. Glomerulusten leukosyytti-infiltraatio (0-3+)
6. Tubulointerstiaalinen mononukleaarinen infiltraatio (0-3+)

Pisteet lasketaan yhteen siten, että fibrinoidin nekroosin ja kreskenttien arvot kerrotaan kahdella. Enimmäispistemäärä on näin 24 (mahdollisimman suuri aktiivisuus), 12 tai enemmän pisteitä viittaa huonompaan ennusteeseen.

Kroonisuus:

1. Glomerulaarinen skleroosi (0-3+)
2. Fibroottiset kreskentit (0-3+)
3. Interstitiaalinen fibroosi (0-3+)
4. Tubulusatrofia (0-3+)

Pisteet lasketaan yhteen. Enimmäispistemäärä on 12 (mahdollisimman krooninen leesio).

Luokitusperusteita	Sivu	155
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Ekstraglomerulaaristen muutosten ja intravaskulaaristen tromboosien olemassaolo ja voimakkuus tulisi erikseen mainita.

Kirjallisuus:

1. Tisher, C.C. ja Brenner, B.U. (toim.). Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations. s. 384. Lippincott, Lontoo 1989
2. Porter, K.A. (toim.) The Kidneys. Kirjassa: Symmers, W.St.C. (toim.) Systemic Pathology. Third Edition. Vol. 8. Churchill Livingstone, Edinburgh 1992
3. Picken, M.M. The role of kidney biopsy in the management of patients with systemic lupus erythematosus. Pathol Case Rev 3: 204-209, 1998
4. Jennette, J.C, Olson, J.L, Schwartz, M.M., Silva, F.G. Heptinstall's Pathology of the Kidney I-II. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998 (koko munuaispatologia)
5. Roberts, I.S.D., Furness, P.N., Cook, H.T. Beyond diagnosis: stage and grade in inflammatory renal disease. Curr Diagn Pathol 10: 22-35, 2004

7.2 Henoch-Schönleinin purppura ja IgA-nefropatia

Henoch-Schönleinin purppuran yhteydessä *glomerulonefriitin* jaottelu perustuu erityisesti kreskenttien eli puolikuumaisten ekstrakapillaaristen proliferaattien esiintymiseen.

Immunofluoresenssilöydös on vahvasti positiivinen erityisesti IgA:n suhteen.

International Study of Kidney Disease in Children –luokitus (ISKDC –classification, revised January 15, 1976) jakaa nefriitin kuuten luokkaan:

- I Normaali histologia tai vähäiset muutokset = “minor glomerular abnormalities”
- II Mesangiaalinen proliferaatio (yli 4 solua/verisuonisilmukka)
 - a) Fokaalinen/segmentaalinen
 - b) Diffuusi

Luokitusperusteita	Sivu	156
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- III a) “Minor glomerular abnormalities”, kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita (skleroosi, adheesio, tromboosi, nekroosi) < 50%:ssa glomeruluksista
 b) Diffuusi mesangiaalinen proliferaatio, kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita < 50 %:ssa glomeruluksista
- IV a) Kuten IIIa, mutta kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita 50 - 75 %:ssa
 b) Kuten IIIb, mutta kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita 50 - 75 %:ssa
- V a) Kuten IIIa, mutta kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita > 75 %:ssa
 b) Kuten IIIb, mutta kreskenttejä tai segmentaalisia leesioita > 75 %:ssa
- VI Membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti

IgA-nefropatian vaikeusasteen määrittämiseen on olemassa useita vaihtoehtoja. Haas-luokitus muistuttaa WHO:n lupusnefriittiluokitusta:

- I Vähäiset histologiset muutokset (normaali rakenne tai mesangiaalinen solukko lievästi lisääntynyt)
- II Fokaalisen segmentaalisen glomerulaarisen skleroosin kaltainen
- III Fokaalinen proliferatiivinen glomerulonefriitti (vähintään 50% glomeruluksista hypersellulaarisia, yleensä segmentaalisesti, kreskenttejä saattaa esiintyä)
- IV Diffuusi proliferatiivinen glomerulonefriitti (yli 50% glomeruluksista segmentaalisesti tai globaalisesti hypersellulaarisia, kreskenttejä saattaa esiintyä)

V Edennyt krooninen glomerulonefriitti (vähintään 40% glomeruluksista globaalisesti skleroottisia ja/tai vähintään 40% tubuluksista atrofioituneita tai kadonneita vaikka muidenkin luokkien muutoksia esiintyisi)

Oxford-luokitus:

M	Mesangiaalinen hypersellulaarisuus alle tai yli 50 %	M 0/1
E	Endokapillaarinen hypersellulaarisuus ei/kyllä	E 0/1
S	Segmentaalinen skleroosi/adheesiot ei/kyllä	S 0/1
T	Tubulaarinen atrofia/interstitiaalinen fibroosi 0-25%, 26-50%, yli 50%	T 0/1/2
Lisäksi		
Glomerulusten määrä		
Endokapillaarinen proliferaatio		%
Sellulaariset/fibrosellulaariset kreskentit		%
Nekroosi		%
Globaalinen glomeruloskleroosi		%

Esimerkki: IgA-nephropathy M1 E0 S1 T1 (=mesangiaalinen hypersellulaarisuus yli 50%, ei endokapillaarista hypersellulaarisuutta, segmentaalista skleroosia esiintyy, tubulointerstiaalinen vaurio 26-50%)

Kirjallisuus:

1. Yoshikawa, N., White, R.H.R., Cameron, A.H. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schoenlein nephritis. Clin. Nephrol. 16: 223-229, 1981
2. Roberts, I.S.D., Furness, P.N., Cook, H.T. Beyond diagnosis: stage and grade in inflammatory renal disease. Curr Diagn Pathol 10: 22-35, 2004
3. Trimarchi, H. et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. Kidney Int 91: 1014-1021, 2017

7.3 Munuaissirteen hyljintä

Munuaisen allograftin rejektion vaikeusasteen määrittämisessä käytetään *Banff*-luokitusta.

Banff 2018 kategoriat on esitetty seuraavissa taulukoissa (Roufosse et al. 2018):

Banff Diagnostic Categories form the core of the Banff Classification of Renal Allograft Pathology

Category 1: Normal Biopsy Or Nonspecific Changes

Requires exclusion of any diagnosis from the Banff Diagnostic Categories 2-4, 6 below.

Category 2: Antibody-mediated changes

Use the Diagnostic Criteria Groups (right column) to reach 1 Diagnosis (left column)

Diagnoses	Diagnostic Criteria Groups
C4d Staining Without Evidence of Rejection Banff Lesion Score <i>C4d</i> > 1 (IF on fresh frozen tissue) OR <i>C4d</i> > 0 (IHC on paraffin-embedded tissue) AND Banff Lesion Scores <i>ft</i>, <i>vft</i>, no arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima, no criterion from group 1 (AMR activity), no criterion from group 4 (histologic features of AMR chronicity), no increased expression of thoroughly validated gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with AMR	Criteria Group 1 AMR activity: – Banff Lesion Score <i>g</i> > 0 in the absence of glomerulonephritis and/or Banff Lesion Score <i>ptc</i> > 0 in the absence of TCMR or Borderline – Banff Lesion Score <i>v</i> > 0 – Acute Thrombotic Microangiopathy In The Absence Of Any Other Cause (Figure 18) – Acute Tubular Injury In The Absence Of Any Other Apparent Cause
Active AMR No criterion of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion from Criteria Group 1 (AMR activity) AND At least 1 criterion from Criteria Group 2 (antibody interaction with tissue) AND At least 1 criterion from Criteria Group 3 (DSA or equivalents)	Criteria Group 2 Antibody interaction with tissue: – Banff Lesion Score <i>C4d</i> > 1 (IF on fresh frozen tissue) or <i>C4d</i> > 0 (IHC on paraffin-embedded tissue) – At least moderate MM (<i>g</i> + <i>ptc</i> > 7) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis; Borderline (Diagnostic Category 3) or acute T cell-mediated rejection (TCMR; Diagnostic Category 4). If Borderline, acute TCMR, or infection are present, (Banff Lesion Scores <i>g</i> + <i>ptc</i>) > 7 is not sufficient and Banff Lesion Score <i>g</i> > 7 is required. – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR
Chronic Active AMR At least 1 feature of AMR chronicity (Criteria Group 4) AND At least 1 criterion of antibody interaction with tissue (Criteria Group 2) AND At least 1 criterion of DSA or equivalents (Criteria Group 3)	Criteria Group 3 DSA or equivalents: – DSA (anti-HLA or other specificity) – Banff Lesion Score <i>C4d</i> > 1 (IF on fresh frozen tissue) or <i>C4d</i> > 0 (IHC on paraffin-embedded tissue) – Increased Expression Of Thoroughly Validated Gene Transcripts/Classifiers In The Biopsy Tissue Strongly Associated With AMR
Chronic AMR Banff 2017 permits the use of this term for biopsy specimens showing TG and/or peritubular capillary basement membrane multilayering in the absence of criterion of current/recent antibody interaction with the endothelium (Criteria Group 2) but with a prior documented diagnosis of Active or Chronic Active AMR or documented prior evidence of DSA	Criteria Group 4 Histologic features of AMR chronicity – Banff Lesion Score <i>cg</i> > 0 (by LM or EM, if available), excluding biopsies with evidence of chronic thrombotic microangiopathy – 7 or more layers in 1 cortical peritubular capillary and 5 or more in 2 additional capillaries, avoiding portions cut tangentially by EM, if available (Severe Peritubular Capillary Basement Membrane Multilayering, see Figure 19) – Arterial Intimal Fibrosis Of New Onset, Excluding Other Causes; Leukocytes Within The Sclerotic Intima Favor Chronic AMR If There Is No Prior History Of Biopsy-Proven TCMR but are not required

Category 3: Suspicious (Borderline) For Acute TCMR

Foci of Banff Lesion Score $t > 0$ AND Banff Lesion Score $i \leq 1$ (retaining the Banff Lesion Score i threshold from Banff 2005 is permitted but it must be made transparent in the methods section of reports and publications)
OR
Foci of Banff Lesion Score $t1$ AND Banff Lesion Score $i \geq 2$

Category 4: TCMR

Acute TCMR IA
Banff Lesion Score $i \geq 2$
AND
Banff Lesion Score $t2$
Acute TCMR IB
Banff Lesion Score $i \geq 2$
AND
Banff Lesion Score $t3$
Acute TCMR IIA
Banff Lesion Score $v1$ regardless of Banff Lesion Scores i or t
Acute TCMR IIB
Banff Lesion Score $v2$ regardless of Banff Lesion Scores i or t
Acute TCMR III
Banff Lesion Score $v3$ regardless of Banff Lesion Scores i or t
Chronic Active TCMR Grade IA
Banff Lesion Score $t1 \geq 2$
AND
Banff Lesion Score $i/FTA \geq 2$, other known causes of i-IFTA (eg, pyelonephritis, BK-virus nephritis etc.) ruled out
AND
Banff Lesion Score $t2$
Chronic Active TCMR Grade IB
Banff Lesion Score $t1 \geq 2$
AND
Banff Lesion Score $i/FTA \geq 2$, other known causes of i-IFTA ruled out
AND
Banff Lesion Score $t3$
Chronic Active TCMR Grade II
Arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima

Category 5: IFTA

Grade I (Mild)
Banff Lesion Score $\alpha1$
OR
Banff Lesion Score $\alpha1$

Grade II (Moderate)
Banff Lesion Score $\alpha2$
OR
Banff Lesion Score $\alpha2$

Grade III (Severe)
Banff Lesion Score $\alpha3$
OR
Banff Lesion Score $\alpha3$

Category 6: Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection (Figure 20)

BK-Virus Nephropathy
Posttransplant Lymphoproliferative Disorder
Calcineurin Inhibitor Toxicity
Acute Tubular Injury
Recurrent Disease
De Novo Glomerulopathy (Other Than TG)
Pyelonephritis
Drug-Induced Interstitial Nephritis

We refer to the Banff Lesion Scores in the main body of this review as well as to the Additional Diagnostic Parameters listed in Table 3. Note that diagnoses from various Banff Diagnostic Categories can coexist in a given biopsy, for example, acute TCMR grade IB, chronic active AMR, moderate IFTA and calcineurin inhibitor toxicity. From each Banff Diagnostic Category except for 6, only 1 diagnosis must be made. Note that the Banff Diagnostic Categories suspicious for acute active AMR, suspicious for chronic AMR, suspicious for chronic active AMR from the Banff 2015 update have been deleted.¹²

AMR = antibody mediated rejection

DSA = Donor specific antibodies

TCMR = T-cell mediated rejection

Edellä esitettyjen kategorioiden numeeriset vaikeusastemäärittäimet asteikolla 0, 1, 2 ja 3 annetaan käyttäen kirjainlyhenteinä:

-
- g = glomeruliitti (segmentaalinen tai globaali, endoteelin laajeneminen, lumenin okluusio, lymfosyytit) (g0 = ei, g1 = alle 25 %, g2 = 25-75 %, g3 = yli 75 % glomeruluksista)
- ti = interstitielli totaalinen mononukleaarinen tulehdussoluinfiltraatio (ti0 = alle 10 %, ti1 = 10-25 %, ti2 = 26-50 %, ti3 = yli 50 % parenkyymista tulehtunut)
- i-IFTA inflammaation laajuus arpeutuneessa korteksissa (i-IFTA0 = alle 10 %, i-IFTA1 = 10-25 %, i-IFTA2 = 26-50 %, i-IFTS3 = yli 50 %)
- t = "tubuliitti" (t0 = ei, t1 = 1-4, t2 = 5-10, t3 = yli 10 lymfosyyttia/tubuluspoikkileikkaus tai 10 tubulussolua)
- v = intiman arteriitti (v0 = ei, v1 = lievä-keskivahva intima-arteriitti vähintään yhdessä poikkileikkauksessa, v2 = vahva intima-arteriitti, vähintään 25 % lumenin alasta, v3 = transmuraalinen arteriitti ja/tai fibrinoidi muutos ja median sileän lihaksen nekroosi ja lymfosyyttinen tulehdus)
- ah = afferentin arteriolin PAS+ hyalinoosi (ah0 = ei, aah1 = lievä-keskivahva vähintään yhdessä arteriolissa, ah2 = kohtalainen-vahva vähintään yhdessä arteriolissa, ah3 = vahva usean arteriolin paksuuntuminen)
- aah = hyaliininen arteriolipaksuuntuminen (syklosporiinitoksisuus, ei spesifinen), aah0 = ei, aah1 = degeneroituneen sileän lihassolun korvautuminen hyaliinilla vähintään yhdessä arteriolissa, ei circumferentiaalinen, aah2 = enemmän kuin yhdessä arteriolissa, ei circumferentiaalinen, aah3 = circumferentiaalinen affisio)
- cg = tyvikalvon kahdentuminen ja multilaminaatio (krooninen transplantaatioglomerulopatia) (cg0 = ei kahdentumia, cg1a = EM:ssa vähintään kolmessa kapillaarissa kahdentumia + endoteelin turpoaminen ja/tai subendoteliumin leveneminen, cg1b = 1-25%:ssa ei-skleroottisista glomeruluksista, cg2 = 26-50%:ssa, cg3 = yli 50%:ssa)
- mm = mesangiumin matriksin lisääntyminen (mm0 = ei, mm1 = 25%:ssa ei-skleroottisista glomeruluksista, mm2 = 26-50%:ssa, mm3 = yli 50%:ssa)

- ci = korteksin interstitiellinen fibroosi (johon usein liittyy mononukleaarinen
inflammatio) (ci0 = fibroosi ad 5 %, ci1 = 6-25%, ci2 = 26-50%, ci3 = yli
50% korteksista)
- ct = tubulusatrofia ja -kato (ct0 = ei atrofiaa, ct1 = 25%, ct2 = 26-50%, ct3 = yli
50% korteksista)
- cv = fibroottinen suoni-intiman paksuuntuminen ja elastiinifragmentaatio
(cv0 = ei, cv1 = 25%:n lumenin kaventuminen, cv2 = 26-50%, cv3 = yli
50%)
- ptc = peritubulaarinen kapillariitti (ptc0 = alle 3 leukosyyttiä, ptc1 = 1
leukosyytti vähintään 10 % kapillaareista ja 3-4 leukosyyttiä pahimmalla
alueella, ptc2 = 1 leukosyytti vähintään 10 % kapillaareista ja 5-10
leukosyyttiä pahimmalla alueella, cv3 = 1 leukosyytti vähintään 10 %
kapillaareista ja yli 10 leukosyyttiä pahimmalla alueella)
- C4d = Immunohistokemiallinen C4d-värjäytyminen peritubulaarisissa
kapillaareissa ja vasa rectoissa (C4d0 = 0%, C4d1 = alle 10%, C4d2 = 10-
50%, C4d3 = yli 50% suonista)

This is a synopsis of the thresholds for all Banff Lesion Scores

Banff lesion score,	Abbreviation	0	1	2	3
Interstitial inflammation	<i>i</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50
Tubulitis	<i>t</i>	None	1-4/tubular cross section or 10 tubular epithelial cells	5-10	>10 or foci of tubular basement membrane destruction with <i>i</i> ≥ 2 and <i>t</i> 2 elsewhere
Intimal arteritis	<i>v</i>	None	<25% luminal area lost	≥25% luminal area lost	Transmural and/or fibrinoid change and medial smooth muscle necrosis
Glomerulitis	<i>g</i>	None	<25%	25-75%	>75%
Peritubular capillaritis	<i>ptc</i>	<3 leukocytes/ PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of 3-4/PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of 5-10/PTC	≥1 leukocyte in ≥10% of PTCs with max. of >10/PTC
C4d	<i>C4d</i>	None	<10%	10-50%	>50%
Interstitial fibrosis	<i>ci</i>	≤5%	6-25%	26-50%	>50%
Tubular atrophy	<i>ct</i>	None	≤25%	26-50%	>50%
Vascular fibrous intimal thickening	<i>cv</i>	None	≤25%	26-50%	>50%
GBM double contours	<i>cg</i>	None	1a: only by EM 1b: ≤25% by LM	26-50%	>50%
Mesangial matrix expansion	<i>mm</i>	None	≤25%	26-50%	>50%
Arteriolar hyalinosis	<i>ah</i>	None	Mild to moderate in ≥1	Moderate to severe in >1	Severe in many
Hyaline arteriolar thickening	<i>aah</i>	None	1 without circumferential	≥1 without circumferential	circumferential
Total inflammation	<i>ti</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50%
Inflammation in the area of IFTA	<i>i-IFTA</i>	<10%	10-25%	26-50%	>50%

The user of this table should be familiar with the exact definitions underlying each individual Banff Lesion Score. Reliance on these thresholds alone without consideration of the regulatory statutes behind these scores is strongly discouraged. max., maximum; PTC, peritubular capillary.

Luokitusperusteita	Sivu	162
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Lisäksi arvioidaan näytteen edustavuus:

- kaksi erillistä lieriötä suositeltava
- minimaalinen = 7 glomerulusta ja arteria
- adekvaatti = 10 tai enemmän glomeruluksia ja 2 arteriaa
- sklerosoituneiden glomerulusten määrä
- interlobulaariset arterioiden määrä

Arvioinnissa pitäisi käyttää vähintään 7:ää lasia (3 HE, 3 PAS tai hopea ja 1 trikromi).

Kirjallisuus:

1. Solez, K., Axelsen, R.A., Benediktsson, H. et al. International standardization of criteria for the renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 44: 411-422, 1993
2. Racusen, L.C., Solez, K., Colvin, R.B. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 55: 713-723, 1999
3. Roberts, I.S.D., Solez, K. New developments in renal transplant pathology. *Curr. Diagn. Pathol.* 6: 219-228, 2000
4. Solez K. et al. Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination on chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am. J. Transpl.* 7: 518-526, 2006
5. Roufosse C. et al. A 2018 reference guide to the Banff Classification of renal allograft pathology. *Transplantation* 102: 1795-1814, 2018
6. Loupy et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I). Updates and clarification for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2020;00:1-14
<https://doi.org/10.1111/ajt.15898>

7.4 Munuaiskarsinoma

WHO:n luokitus jakaa munuaiskarsinomat seuraaviin tyypeihin:

- Kirkassoluinen (*renal cell carcinoma, hypernephroma*)
- Multilokulaarinen kirkassoluinen
- Papillaarinen
 - Tyyppi 1: niukkaplasmainen epiteeli, niukka atypia, papilloissa fibrovaskulaarinen ydin, jossa vaahtoplasmaisia makrofageja
 - Tyyppi 2: runsas eosinofiilinen sytoplasma, atyyppiset tumat (Fuhrman G2-3), solujen pinoutumista, huonompi ennuste, CK 7 harvemmin positiivinen
- Kromofobinen
- Kokojaaputkikarsinoma
- Medullaarinen
- Xp11 –translokaatioon liittyvä
- Neuroblastoomaan liittyvä
- Musinoottinen tubulaarinen ja sukkulasoluinen
- Luokittelematon

Munuaiskasvainten immunohistokemiallinen erotusdiagnostiikka				
	Sytoker 7	Vimentini	CD10	AMACR
Kirkassoluinen ca	-	+	+	-
Papillaarinen ca	+ / (-)	+	+	+
Kromofobinen ca	+	-	-	-
Onkosytooma	- / (+)	-	-	-

Munuaisten karsinomat gradeerataan *tumien* rakenteen perusteella. Lausunnossa tulee, onko käytetty kolmi- vai neliportaista gradeerausta.

Neliportainen gradeeraus (Fuhrman et al. 1982):

GRADUS	TUMAN MUOTO	TUMAN KOKO	NUKLEOLIT
I	pyöreä, säännöllinen	10 mikrom	pienet tai puuttuvat
II	vähän epäsäännöllinen	15 mikrom	selvät
III	hyvin epäsäännöllinen	20 mikrom	suuret prominoivat
IV	bisarri	yli 20 mikrom	suuret prominoivat

Sarkomatoidien sukkulasoluisten alueiden prosenttiosuus arvioidaan, koska niiden runsas esiintyminen heikentää ennustetta.

Uusin gradeerausjärjestelmä on ISUP 2013 = WHO 2016, jonka pitäisi korvata aikaisemmat käytössä olleet. Sitä käytetään sekä kirkassoluisessa karsinoomassa että papillaarisessa karsinoomassa.

ISUP 2013 = WHO 2016 gradeeraus	
Gradus 1	Nukleolit puuttuvat tai erottuvat huonosti ja ovat basofiilisiä x 400
Gradus 2	Nukleolit silmiinpistävät (conspicuous) ja eosinofiiliset x 400 Erottuvat mutta eivät prominentit x 100
Gradus 3	Nukleolit silmiinpistävät (conspicuous) ja eosinofiiliset x 100
Gradus 4	Äärimmäinen tumien pleomorfia ja/tai monitumaisia jättisoluja ja/tai rabdoidia erilaistumista ja/tai sarkomatoidia erilaistumista

Kirjallisuus:

1. Fuhrman, S.A., Lasky, L.C., Limas, C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 6: 655-663, 1982
2. Delahunt, B., Nacey, J.N. Renal cell carcinoma. II. Histological indicators of prognosis. Pathology 19: 258-263, 1987

3. Mostofi, F.K., Davis, C.J. Histological Typing of Kidney Tumors. International Classification of Tumours. 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1998
4. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. IARCC Press, Lyon 2004
5. Munuaisen ja virtsarakon syövät. Syöpäsäätiön XXXIV symposiumi 25-26.1.2007. Focus Oncologiae No8, 2007
6. Delahunt B et al. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. Histopathology 68: 475-481, 2016
7. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC, Lyon 2016

7.5 Nefroblastooma

Wilmsin tuumori eli *nefroblastooma* jaetaan histologisesti matalan, välimuotoisen ja korkean riskin kasvaimiin sen perusteella esiintyykö anaplasiaa vai ei:

Esihoidetut tapaukset	
Matalan riskin tuumorit	Kystinen osittain erilaistunut nefroblastooma
	Täysin nekroottinen nefroblastooma
Välimuotoisen riskin tuumorit	Nefroblastooma, epiteliaalinen tyyppi
	Nefroblastooma, stromaalinen tyyppi
	Nefroblastooma, mixed -tyyppi
	Nefroblastooma, regressiivinen tyyppi
	Nefroblastooma, fokaalinen anaplasia
Korkean riskin tuumorit	Nefroblastooma, blastemaalinen tyyppi
	Nefroblastooma, diffuusi anaplasia
Primaaristi nefrektomoidut tapaukset	

Matalan riskin tuumorit	Kystinen osittain erilaistunut nefroblastooma
Välimuotoisen riskin tuumorit	Ei-anaplastinen nefroblastooma variantteineen
	Nefroblastooma, fokaalinen anaplasia
Korkean riskin tuumorit	Nefroblastooma, diffuusi anaplasia

Fokaalinen anaplasia ei vaikuta ennusteeseen samalla tavalla kuin diffuusi anaplasia.

Lausunnosta pitäisi ilmetä, kummasta anaplasiaasta on kyse. Anaplasian kriteerit on myös tarkkaan määritelty ja kaikkien seuraavien piirteiden tulee täyttyä:

- Multipolaariset polyploidit mitosikuviot (metafaasi yhtä suuri tai suurempi kuin normaali metafaasi)
- Huomattava tumien suureneminen ja hyperkromasia (hyperkromaattinen tuma kooltaan vähintään kolminkertainen ei-anaplastiseen tumaan verrattuna)

Fokaalinen anaplasia määritellään seuraavasti:

- Yksi tai muutama tarkasti rajoittunut anaplasia-alue munuaisparenkyymissä
- Verisuonitiloissa ei saa esiintyä anaplasiaa

Kirjallisuus:

1. Zuppan, C.W., Beckwith, J.B., Luckey, D.W. Anaplasia in unilateral Wilm's tumor. A report from the National Wilm's Tumor Study Pathology Center. Hum. Pathol. 19:1199-1209, 1988
2. Govender, D., The pathology of nephroblastoma. Curr. Diagn. Pathol. 6: 45-54, 2000
3. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. IARCC Press, Lyon 2004
4. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC, Lyon 2016

Luokitusperusteita	Sivu	167
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

7.6 Virtsarakon uroteliaalinen karsinooma

Rakon epiteelimuutokset jaetaan *hyperplasiaan, dysplasiaan, rajalaatuiseen proliferaatioon* = *urothelial proliferation of uncertain malignant potential, in situ – karsinoomaan, papilloomaan, papillaariseen uroteelin matalan malignin potentiaalin neoplasiaan, papillaariseen ei-invasiiviseen matalan tai korkean graduksen uroteeliaaliseen karsinoomaan ja infiltratiiviseen uroteliaaliseen karsinoomaan*.

Hyperplasia:	säännölliset tumat > 6 solukerrosta
Dysplasia:	hyperplastinen tai ei-hyperplastinen kypsyvä epiteeli sateenvarjosoluja suurentuneita epäsäännöllisiä tumia vähäisempi kromatiinin jyväisyys ja pienemmät tumajyväset kuin in situ –karsinoomassa
In situ –karsinooma:	vaihtelevan paksuinen epiteeli (3 - 20 solukerrosta tai enemmän), ei papilloja solumuutoksia koko epiteelin paksuudelta tai vain osittain atypia voi olla pinnalla tai basaalisesti, pagetoidisti, soluryhmissä tai yksittäisissä soluissa voi olla von Brunnin pesäkkeissä tai cystitis cysticassa polariteettihäiriö suurentuneet, hyperkromaattiset epäsäännölliset tumat yksittäisiä monitumaisia soluja sytoplasman määrä vaihtelee
Papillooma:	uroteeli ei eroa normaalista rakon epiteelistä, papillojen päällä solukerroksia korkeintaan 6

Luokitusperusteita	Sivu	168
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

ei tuma-atypiaa

WHO/ISUP uroteelikasvainten jaottelu:

1. Papillaarinen uroteliaalinen matalan malignin potentiaalin neoplasia, "papillary urothelial neoplasm of low malignant potential" = PUNLMP

- kasvainsolukko järjestäytynyt
- ei solurakenteen variaatiota
- eroaa papilloomasta siten, että solukko on proliferoitunutta ylittäen paksuudeltaan 6 solukerrosta

2. Ei-invasiivinen papillaarinen uroteliaalinen matalan graduksen karsinooma, "non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade"

- kasvainsolukko järjestäytynyt
- solurakenteen variaatiota (atypiaa) havaittavissa
- = uusi WHO 1999 gradus I
- = WHO 1973 graduksen II alkupää

3. Ei-invasiivinen papillaarinen uroteliaalinen korkean graduksen karsinooma, "non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade"

- kasvainsolukko ei järjestäytynyt
 - fokaalista järjestäytymistä = entinen WHO:n gradus II (WHO 1973 graduksen II loppupää)
 - ei lainkaan järjestäytymistä = entinen WHO-gradus III

Infiltratiivinen uroteliaalinen karsinooma jaettiin kolmeen gradukseen I-III siten että atyyppisin komponentti määräsi graduksen. Uusi WHO 2016 kertoo, että suurin osa infiltroivista karsinoomista edustaa korkeaa gradusta ja kasvaimet jaetaan korkeaan ja matalaan gradukseen. Uroteelin infiltroivassa karsinoomassa voi olla levyepiteelin suuntaista eriliastumista, rauhasdifferentiaatiota ja trofoblastidifferentiaatiota.

Alatyyppejä ovat *nested uroteliaalinen karsinooma, mikrokystinen uroteliaalinen karsinooma, mikropapillaarinen uroteliaalinen karsinooma, lymfoepiteliooman kaltainen uroteliaalinen karsinooma, plasmasytoidi uroteliaalinen karsinooma, jättisoluinen uroteliaalinen karsinooma, lipid rich uroteliaalinen karsinooma, kirkassoluinen uroteliaalinen karsinooma ja sarkomatoidi uroteliaalinen karsinooma*. Rakon levyepiteelikarsinooman tulee koostua 100 % levyepiteelistä.

Syvyyskasvu ilmoitetaan sellaisella tarkkuudella että on mahdollista tehdä pT-luokitus:

- TX = primaarista tuumoria ei voida arvioida
T0 = ei näyttöä primaarituumorista
Tis = litteä in situ –kasvain
Ta = papillaarinen noninvasiivinen
T1 = invaasio epiteelin alaiseen sidekudokseen
T2 = invaasio lihaskerroksen
T2a sisempään (superficial) puoliskoon
T2b ulompaan (deep) puoliskoon
T3 = perivesikaaliseen rasvaan
T3a mikroskooppisesti
T3b makroskooppisesti (ekstravesikaalinen massa)
T4 = invaasio ympäröiviin elimiin
4a = kohtu, vagina, eturauhanen, siemenrakkula
4b = lantio tai vatsaontelon seinämä

- NX = imusolmukkeita ei voi arvioida
N0 = ei imusolmukemetastaaseja
N1 = yksi pelvinen imusolmukemetastaasi
N2 = useampia pelvisiä imusolmukemetastaaseja
N3 = metastaasi iliakaaliseen imusolmukkeeseen

- M0 = ei ääreismetastaaseja

M1 = ääreismetastaaseja

Uroteelin in situ-karsinooman erotusdiagnostiikka:

	Normaali	Reaktiivinen	In situ karsinooma
Sytokeratiini 5/6		Pos	Neg
Sytokeratiini 20	Sateenvarjosolut	Sateenvarjosolut	Poikkeava (70-80%)
p16		Neg	Pos
p53	Neg/fok heikko	Neg/fok heikko	Pos (60-80%)
CD 44	Vain basaaliensa	Kaikki tai osittain	CIS solut neg
Ki-67	alle 10%		yli 10 %

Papillaarisessa karsinoomassa tulokset ovat CD44:n värjäytymisessä ovat vaihtelevammat. Värjäytymisvaihtoehdot ovat:

- Normaali basaalin värjäytyminen
- Lisääntynyt värjäytyminen useimmissa epiteelikerroksissa
- Normaalin värjäytymisen väheneminen tai puuttuminen
- Lisääntyneen värjäytymisen puuttuminen fokaalisesti

Papillooma	Yleensä normaali basaalin, mutta voi osittain kadota
LMP	Yleensä lisääntynyt, mutta voi olla normaali tai puuttua osittain
Matalan graduksen karsinooma	Kuten LMP
Korkean graduksen karsinooma	Yleensä vähentynyt tai puuttuu, mutta voi olla millainen tahansa

Sytokeratiini 20 on papilloomassa ja LMP:ssä samanlainen kuin normaalissa epiteelissä, jossa vain sateenvarjosolut värjäytyvät. Maligniteettiasteen lisääntyessä CK20 värjäytyminen lisääntyy, mutta puuttuu kokonaan 10-15 % tapauksista. Korkean

Luokitusperusteita	Sivu	171
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

graduksen uroteliaalisessa karsinoomassa CK5/6 on negatiivinen ja p16 positiivinen. CK5/6, CK20 ja p16 tulevat vaihtelevasti esiin matalan graduksen uroteliaalisessa karsinoomassa.

Kirjallisuus:

1. Murphy, W.M. Urological Pathology, Second Edition. Saunders, Philadelphia 1997.
2. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition 2009. Wiley-Blackwell 2010
3. Epstein, J.I., Amin, M.B., Reuter, V.R., Mostofi, F.K. The World Health Organization / International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am. J. Surg. Pathol. 22: 1435-1448, 1998
4. Mostofi, F.K., Davis, C.J., Sesterhenn, I.A. Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. Second Edition. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin 1999
5. Mallofre C et al. Immunohistochemical expression of CD20, p53, and Ki-67 as objective markers of urothelial dysplasia. Mod Pathol 16:187-191, 2003
6. Desai S, Lim SD, Jimenez RE et al. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. Mod Pathol 13: 1315-23, 2000
7. Edgecombe A, Nguyen BN, Djordjevic B, Belanger EC, Mai KT. Utility of cytokeratin 5/6, cytokeratin 20, and p16 in the diagnosis of reactive urothelial atypia and noninvasive component of urothelial neoplasia. Appl Immunohistochem Mol Morphol 20:264-271, 2012
8. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC, Lyon 2016

7.7 Atypical small acinar proliferation ja adenoosi

Jos eturauhasen pienikokoisista rauhasista koostuvasta biopsialesiosista ei varmuudella kyetä sanomaan, onko kyseessä karsinooma vai ei, käytetään termiä ”atypical small acinar proliferation” eli ASAP. Käsite tulee hyvin lähelle aikaisemmin kuvattua adenoosia ja lienee osittain sen kanssa päällekkäinen. ASAP merkitsee selvästi kohonnutta riskiä karsinoomalle seurantabiopsioissa. ASAP:n indikaatiota ovat seuraavat:

- Fokuksen pieni koko
 - Alle 24 asinusta
 - Fokus 0,4 mm
 - Fokus lieriön kärjessä tai reunassa
- Ristiriitaiset morfologiset muutokset
 - Asinusten distorsio esimerkiksi atrofian yhteydessä
 - Ei vakuuttavia karsinooman kriteerejä (tumat tai tumajyvät eivät selvästi suurentuneita)
 - Rykelmöityvä kasvutapa muistuttaen benigniä prosessia kuten atyyppista adenomatoottista hyperplasiaa (adenoosi)
 - Vaahtoinen sytoplasma
- Ristiriitaiset immunohistokemialliset tulokset
 - Fokaalisesti positiivinen korkean molekyylipainon keratiini
 - Fokaalisesti positiivinen p63
 - Negatiivinen rasemaasi
- Muut
 - Artefaktat, kuten ylivärjäytyneet tumat
 - Tangentiaalinen high grade PIN-muutoksen leikkautuminen
 - Inflammaation aiheuttamat tumamuutokset

Adenoosi eli atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia muistuttaa histologisesti eturauhasen adenokarsinoomaa. Kyseessä on kuitenkin rintarauhasen sklerosoivan

adenoosin kaltainen benigni muutos. Se voidaan erottaa hyvin erilaistuneesta karsinoomasta (Gleasonin tyypit 1 ja 2) lähinnä tumajyväsien rakenteen, rauhasen sisällön, tyvisolukerroksen rakenteen ja strooman perusteella. Huomaa että molemmat muodostuvat melko tarkkaan rajoittuvasta pienten rauhasen rykelmästä.

	Adenoosi	Karsinooma
Rauhasen muoto	Vaihteleva	Vähemmän vaihteleva
Kiteet	Epätavallisia (16 %)	Tavallisia (75 %)
Corpus amylaceukset	Joskus (32 %)	Harvoin (13 %)
Hapan lima rauhasissa	Harvoin	Usein
Tumakoko	Hieman vaihteleva	Vaihteleva
Tumajyvänen	Erottuva ($> 1 \mu\text{m}$ 18 %)	Prominentti ($> 1 \mu\text{m}$ 77 %)
Tyvisolukeros	Fragmentoitunut	Puuttuu
Strooma	Uudismuodostunut	Ei muutosta

Kirjallisuus:

1. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate. Clinical significance in 2006. Arch Pathol Lab Med 130: 952-957, 2006
2. Young, R.H. Pseudoneoplastic lesions of the prostate gland. Pathol. Ann. 23, Part 1: 105-128, 1988

7.8 Eturauhasen epiteelin sisäinen neoplasia (PIN)

PIN (= prostatic intraepithelial neoplasia) on eturauhasen *prekanseroottinen* muutos. Kyseessä on epiteelin paksuuntuminen muutoin normaalin kokoisissa rauhasissa ja tihyissä. Diagnoosi edellyttää arkkitehtonisen muutoksen (= monikerroksinen epiteeli)

lisäksi sytologisen atypian osoittamista. PIN voidaan jakaa asteisiin 1 - 3 tai vain kahteen vaikeusasteeseen (low ja high grade PIN):

Low grade PIN (= PIN 1)

a) Arkkitehtuuri

— epiteelisolut rykelmöityneet ja kerrostuneet epäsäännöllisesti

b) Sytologia

- suurentuneet tumat, koon ja muodon vaihtelu vähäinen
- kromatiini normaali
- tumajyvän harvoin prominoiva

c) Tyvisolurivi

— intakti

d) Tyvikalvo

— intakti

High grade PIN (= PIN 2 ja PIN 3)

a) Arkkitehtuuri

- solujen rykelmöityminen ja kerrostuminen vahvaa
- neljä alatyyppeä: tupsuileva (= tufting)
mikropapillaarinen (= micropapillary)
seulamainen (= cribriform)
tasainen (= flat)

b) Sytologia

- suurentuneet tumat, koon ja muodon vaihtelu vahvaa
- kromatiini tiivistynyt ja kokkaroitunut
- osassa soluista on suuri, karsinoomasolun tumajyvästä muistuttava nukleoli
- joskus useita nukleoleja

c) Tyvisolukerros

— saattaa olla alueittain epäjatkua

d) Tyvikalvo

— saattaa olla alueittain epäjatkuva

Puuttuvaa tyvisolukerrosta on pidetty karsinooman merkinä. Tällöin tyvisoluja ei voida osoittaa monoklonaalisella korkeamolekyylipainoisen keratiinin vasta-aineella (kloonin 34 beta-E12, Enzo). Elektroresektiolastuissa tyvisolut saattavat vaurioitua ja jäädä artefaktuaalisesti negatiivisiksi normaaleissa ja hyperplastisissa rauhasissa.

Kirjallisuus:

1. Bostwick, D.G., Brawer, M.K. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 59:788-794, 1987

7.9 Eturauhasen adenokarsinoomaMääritelmiä (WHO)

Kliininen karsinooma: diagnoosi tehty kliinisesti oireiden perusteella ja vahvistettu histologisesti.

Okkultti karsinooma: kasvain havaittu metastaasien perusteella ennen kuin primaaripaikka löytyy.

Subkliininen (incidental) karsinooma: kasvain löydetty tutkittaessa mikroskoopilla hyvänlaatuisen muutoksen vuoksi poistettua eturauhaskudosta (tuumori voi olla laaja-alainenkin). Käytetään diagnoosissa kuitenkin vain, jos alle 5 % lastujen pinta-alasta sisältää karsinooman. PSA-tutkimuksen myötä suuri osa syövistä löytyy nykyään subkliinisenä. Hoitovaihtoehtoja mietittäessä klinikon ratkaisua tukee patologin antama tieto syövän laajuudesta biopsioissa, eli tieto sekä positiivisten biopsioiden määrästä että syövän osuudesta ja pituudesta positiivisissa biopsioissa.

Latentti karsinooma: kasvain löydetty ruumiinavauksessa eikä potilaalla ole ollut kliinisiä merkkejä kasvaimesta.

Ohutneulanäytteiden sytologinen gradeeraus

Ohutneulanäytteen käyttö prostatasyövän diagnostiikassa on nykyään harvinaista. Hyvä näyte edellyttää vähintään 20 epiteelisolurykelmää. *Ohutneulanäytteet* gradeerataan sytologisen kuvan perusteella seuraavasti kolmeen asteeseen:

- Gradus I: runsaasti mikroasinaarisia rakenteita
 solukoheesio jonkin verran alentunut
 solut ryhmissä
 solurajat paikoin epäselvät
 tumien koon vaihtelu
 eosinofiiliset tumajyväset erottuvat
- Gradus II: solut pienissä ei-kohesiivisissa ryhmissä
 yksittäisiä soluja
 tuma usein eksentrisen
 paksuuntunut tumakalvo
 selväpiirteinen tumien koon ja muodon vaihtelu
 suuret eosinofiiliset tumajyväset
- Gradus III: solukas näyte
 pieniä hajoavia alle 25 solun ryhmiä
 runsaasti irrallisia soluja
 tumissa eosinofiilinen makronukleoli
 pleomorfisia paljaita tumia

Histologinen gradeeraus

Histologisesti eturauhaskarsinooma voidaan gradeerata mm. vanhojen WHO:n luokitusten mukaan kolmeen luokkaan *rauhasrakenteen* perusteella ottamatta huomioon sytologisia muutoksia:

Gradus I: yksinkertaiset rauhaset
rauhaset pieniä tai suuria
papillaarisia rakenteita muodostavat kasvaimet

Gradus II: rauhaset seulamaisia (kribriformisia) tai sulautuneita

Gradus III: rauhasmuodostus hyvin vähäistä tai rauhaset abortiivisia

Kokonaan rauhasia muodostamaton kasvain on *erilaistumaton (undifferentiated)*

Gleasonin luokitus

Gleasonin histologinen viisiasteinen luokitus (*pattern 1 - 5*) on yleisimmin käytössä oleva luokitus. Alkuperäinen on vuosilta 1966 ja 1967 ja sitä muunneltiin 1974 ja 1977. Vuonna 2005 valmistui konsensusversio. Kasvaimesta etsitään *vallitseva (dominant) tyyppi* eli pattern 1 - 5 ja *väistyvä (nondominant) tyyppi* 1 - 5. Tyyppeihin liittyvät lukuarvot lasketaan yhteen, jolloin saadaan Gleason *-pisteytys* 2 - 10.

WHO 2016 jakaa edelleen Gleason tyypit ryhmiin (graduksiin):

Grade group 1 = Gleason 6 tai alle

Grade group 2 = Gleason 3+4=7

Grade group 3 = Gleason 4+3=7

Grade group 4 = Gleason 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8

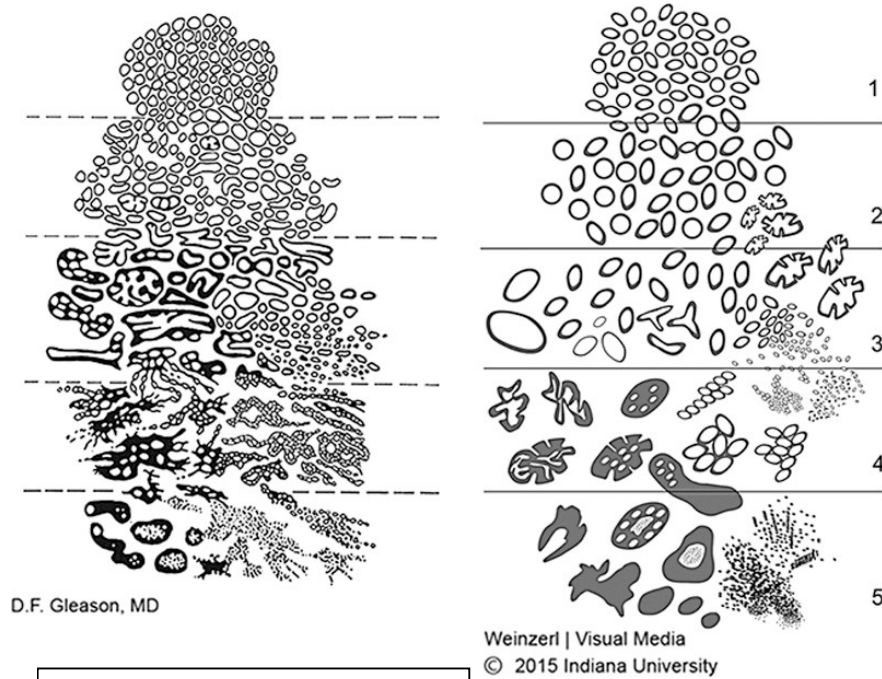
Grade group 5 = Gleason 9-10

Jos matalan graduksen tyyppiä on muutoin korkean graduksen näytteessä alle 5%, jätetään matala gradus huomioimatta. Korkea gradus, vaikka sitä olisi alle 5%, huomioidaan ainakin biopsioissa.

Kolmas tyyppi kasvaimen alueella myös huomioidaan biopsioissa siten, että summa lasketaan primaarisen tyypin ja korkeimman graduksen mukaan ja muu mainitaan (3+5=8, vaikka tyyppi 4 olisi sekundaarinen ja 5 tertiaarinen). Prostatektomioissa sen sijaan primaarinen ja sekundaarinen lasketaan yhteen ja tertiaarinen mainitaan, vaikka se olisi korkeampaakin gradusta.

Vastaus suositellaan annettavaksi biopsiakohtaisesti, minkä lisäksi annetaan yhteinen Gleasonin luokitus. Mikäli saman puolen biopsiat on otettu yhteen purkkiin, vastauksessa löydökset käsitellään purkkikohtaisesti ja annetaan yhteinen Gleasonin luokitus. Vastauksessa tulee ilmoittaa biopsioiden lukumäärä, biopsioiden pituus, syöpää sisältävien biopsioiden osuus ja syövän pituus ja tilavuusosuus. Vastaus on syytä antaa taulukkomuotoisena.

Prostatektomioissa sen sijaan primaarinen ja sekundaarinen lasketaan yhteen ja tertiaarinen mainitaan, vaikka se olisi korkeampaakin gradusta. Prostatektomiavastaus on myös syytä antaa taulukkomuotoisena (b). Koko eturauhanen käynnistetään histopatologiseen tutkimukseen standardoidulla tavalla. Patologin vastaus annetaan mieluiten taulukkomuotoisena ja se käsittää: Gleason pisteytyksen, kasvaimen laajuuden ja multifokaalisuuden arvion, kookkaimman fokuksen läpimitan, marginaalistatuksen ja mahdollisen marginaaliposiitivisuuden lokalisaation ja laajuuden, ekstraprostaattisen kasvun ja sen lokalisaation ja laajuuden, imusolmukkeiden määrän ja positiivisten solmukkeiden määrän. Myös perineuraalinen kasvu ilmoitetaan, samoin PIN-muutos.



Alkuperäinen (vas) ja 2015
kuva (oik)

Grade Group 1 (Gleason score ≤ 6) – Only individual discrete well-formed glands

Grade Group 2 (Gleason score $3 + 4 = 7$) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cirriiform glands

Grade Group 3 (Gleason score $4 + 3 = 7$) – Predominantly poorly-formed/fused/cirriiform glands with lesser component of well-formed glands†

Grade Group 4 (Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$)

Only poorly-formed/fused/cirriiform glands *or*

Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands†† *or*

Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands††

Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cirriiform glands†

†For cases with $> 95\%$ poorly-formed/fused/cirriiform glands or lack of glands on a core or at RP, the component of $< 5\%$ well-formed glands is not factored into the grade.

††Poorly-formed/fused/cirriiform glands can be a more minor component.

Luokitusperusteita	Sivu	181
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Tyyppi 1

- Hyvin rajoittunut nodus
- Erillisiä lähekkäin pakkautuneita rauhasia
- Ei infiltraatiota viereiseen stroomaan
- Rauhaset keskikokoisia ja melko yhdenkokoisia
- Hyvin harvinainen

Tyyppi 2

- Pyöreät tai soikeat sileät rauhaset
- Hieman löyhemmin järjestynyt kuin tyyppi 1
- Rauhaset eivät niin yhdenmuotoiset ja –kokoiset
- Minimaalista invaasiota
- Yleensä runsas kalpea sytoplasma

Tyyppi 3

- Yleisin tyyppi
- Rauhaset tyyppiä 2 infiltraatiivisempia ja niiden välit vaihtelevammat
- Infiltraatiota usein viereisten rauhasien väliin
- Rauhasmuoto vaihtelee, samoin niiden koko
 - Rauhaset voivat olla myös haaroittuneita
- Esiintyy kulmikkaita rauhasia, mutta myös suuria ja epäsäännöllisiä
- Jokaisessa rauhasessa on lumen ja ympärillä on stroomaa
- Kribriformista muotoa on vaikea erottaa kribriformisesta high grade PIN:stä
 - Borderline tapauksissa välillä 3-4 ja puristusartefaktoiden yhteydessä kasvain tulisi pyrkiä luokittelemaan alempaan tyyppiin
- Sisältää myös erikoistyyppit endometrioidi karsinooma ilman nekroosia, hyvin erilaistunut adenoidi basaalisolukarsinooma

Tyyppi 4

- Fuusioituneita rauhasia, jotka muodostavat ryhmiä

- Yksittäiset huonosti muodostuneet tai fuusioituneet rauhaset eivät vielä riitä nostamaan kasvainta tyyppiin 4
- Fuusioituneet rauhasryhmät eivät ole strooman kokonaan erottamia
- Fuusioituneet rauhasryhmät ovat reunoiltaan uurteutuneita ja joskus niissä on ohut sidekudosjuoste
- Kribriformiset invasiiviset kasvaimet ovat tyyppiä 4
 - Kribriformiset rauhaset ovat usein särmikäsreunaisia ja epäsäännöllisiä eikä niissä ole stroomaa
- Glomeruloidit rauhaset tyyppiä 4
- Sisältää myös erikoistyyppit musinoottinen (kolloidi) karsinooma, kohtalaisesti erilaistunut adenoidi basaalisolukarsinooma, adenokarsinooma androgeenideprivaatiohoidon jälkeen
 - Musinoottinen karsinooma tulee kuitenkin tyypittää kasvutavan mukaan pikemminkin kuin luokitaa ne kaikki tyyppiin 4

Tyyppi 5

- Rauhasen lumenit puuttuvat miltei täysin
- Epiteeli muodostaa solideja juosteita, levyjä tai solurivejä
- Komedonekroosi merkitsee tyyppiä 5
- Sisältää myös erikoistyyppit nekrotisoituva endometrioidi karsinooma, pienisolukarsinooma, sinettisormussolukarsinooma, sarkomatoidi karsinooma, karsinosarkooma, lymfoepiteliooma, huonosti erilaistunut adenoidi basaalisolukarsinooma, adenokarsinooma androgeenideprivaatiohoidon jälkeen

Gradeerausvariantit

- Vakuolit liittyvät yleensä tyyppiin 4, joskus tyyppiin 5 tai 3
- Foamy gland –karsinooma on yleensä 3+3=6, mutta korkeamman tyypin alueita voi esiintyä
- Aggressiivinen duktaalinen adenokarsinooma on 4+4=8
- Intraduktaalinen karsinooma ilman invaasiota ei vaikuta gradeeraukseen mutta lausunnossa tulisi mainita että ilmiö yleensä liittyy aggressiiviseen kasvuun

- Kolloidi eli musinoottinen karsinooma on periaatteessa $4+4=8$, mutta se pitäisi luokitella kasvutavan mukaan eli kaikki eivät ole tyyppiä 4
- Varsinaista pienisoluista karsinoomaa ei Gleason-gradeerata, mutta saman tyyppinen pieniasiaarinen karsinooma edustaa gradusta 5
- Musinoottisen fibroplasian (collagenous micronodules) esiintyessä muutos gradeerataan rauhasen perusteella ja tällöin kasvain on yleensä $3+3=6$
- Pseudohyperplastinen karsinooma (muistuttaa hyperplasiaa) on $3+3=6$

Esimerkki taulukkomuotoisesta vastauksesta:

Prostataneulabiopsioiden

strukturoidu vastaus

Neulabiopsioiden lukumäärä

Neulabiopsioiden yhteispituus,
mm

Gl Gl Gl

pituus ca pituus ca Pr Sek Pist
mm mm mm mm

1. Oikea basis

--	--	--	--	--	--	--

2. Oikea keski

--	--	--	--	--	--	--

3. Oikea apex

--	--	--	--	--	--	--

4. Vasen basis

--	--	--	--	--	--	--

5. Vasen keski

--	--	--	--	--	--	--

6. Vasen apex

--	--	--	--	--	--	--

7. Muu

--	--	--	--	--	--	--

Syövän yhteispituus

Syövän osuus, %

Positiivisten biopsioiden lkm

Tavallisin Gleason luokka

Toiseksi tavallisin Gleason luokka	
Gleason luokkien 4 ja/tai 5 osuus, %	
Gleason pistesumma	
Korkea-asteinen PIN (E/K)	
Perineuraalinen invaasio (E/K)	

Gl Pr = yleisin Gleason-gradus

Gl Sek = toiseksi yleisin

Gleason-gradus

Gl Pist = Gleason pistesumma

Strukturoitu vastauspohja täytetään kaikista totaaliprostatektomianäytteistä ja soveltuvin osin myös biopsioista ja resektiolastuista diagnosoiduista karsinoomista. Tässä on esitetty yksi taulukkopohja, mutta voidaan käyttää myös erillisiä taulukkopohjia biopsiavastauksille ja prostatektomianäytteille. Kasvaimen pinta-ala (%) arvioidaan suhteessa tutkittuun prostatan kokonaispinta-alaan (esim. arvioimalla tussilla rengastettujen kasvainalueiden osuus tai mittaamalla biopsioissa kasvaimen osuus biopsioiden kokonaispituudesta, tarkkoja kuva-analyysiohjelmiakin voi käyttää apuna). Biopsioista ja lastuista määritetään syöpää sisältävien kudospalojen osuus biopsioiden tai lastujen kokonaismäärästä, totaaliprostatektomioissa syöpää sisältävien tasojen osuus kaikista tutkituista tasoista (jokainen makroleike on oma tasonsa, apeksin palat muodostavat yhden tason, samoin basis on yksi taso). Syöpävolyymin laskemiseksi prostatan kokonaistilavuus tai lastujen paino pitää antaa.

PAD: Prostate, NOS: Adenocarcinoma, NOS

KASVAINPARAMETRIT

WHO:n gradus ..(I-III).....	
Gleason-pisteytys (2-10)	
- Yleisin Gleason-gradus (1 -5)	
- 2. yleisin (prostatektomia) tai aggressiivisin (biopsia) Gleason-gradus (1-5)....	
- Merkityksellinen kolmas Gleason-gradus (prostatektomia) (1-5)	
Kasvaimen pinta-ala (%)	
Kasvainta sisältävien/tutkittujen biopsioiden, lastujen tai tasojen lkm.....	
Syövän pituus/ biopsioiden kokonaispituus (mm/mm).....	
Fokaalinen syöpä ($\leq 3 \text{ mm} \leq \text{Gl pist } 3+3$ yhdessä biopsiassa) (K/E).....	
Syövän osuus $\leq 50 \%$ kaikissa positiivisissa biopsioissa (K/E).....	
Perineuraalinen hermoinsulaatio (K/E)	
Vaikea-asteinen PIN (K/E)	
Invaasio kapselin ulkopuolelle (K/E).....	
Ekstraprostaattisen invaasion pituus (mm).....	
Invaasio rakkularauhasiin (K/E)	
Kasvainta leikkausmarginaaleissa (K/E).....	
Positiivisen marginaalin pituus (mm).....	
Normaalia prostatakudosta marginaalissa (K/E)	
Vas. iliak. imusolmukkeet (metast./kokonaismäärä)	
Oik. iliak. imusolmukkeet (metast./kokonaismäärä)	
Kasvaimen pTNM-luokitus..(v. 2002).....	

Kirjallisuus:

1. Histological Typing of Prostate Tumours: International Histologic Classification of Tumours. No. 22. World Health Organization. Geneve 1980 (WHO:n luokitus)
2. Bostwick, D.G. Grading of prostate cancer. Am. J. Clin. Pathol. 102, Suppl. 1: S38-S56, 1994 (Gleasonin luokitus)

Luokitusperusteita	Sivu	186
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

3. Esposti, P.L. Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. A five-year follow-up study of 469 hormone treated patients. Scand. J. Urol. Nephrol. 5: 199-209, 1971 (sytologia)
4. Leisteschneder W, Nagel R. Atlas of Prostatic Cytology. Springer Verlag, Berlin 1984 (kuvateos sytologisten luokkien kriteereistä)
5. Eturauhassyövän hoito. Konsensuslausuma. Duodecim 109: 1695-1704, 1993
6. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. IARCC Press, Lyon 2004
7. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevall LL. The 2005 International Society of Urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am. J. Surg. Pathol 29: 1228-1242, 2005
8. Epstein JI ym. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference of Gleason grading of prostatic carcinoma. Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 40:244-252, 2016

7.10 Virtsan sytologia

Virtsan sytologiaa on pidetty ongelmallisena johtuen matalasta sensitiivisyydestä ja spesifisyydestä etsittäessä matalan graduksen ei-invasiivisia muutoksia (low grade urothelial neoplasm = LGUN). Myös standardisoidut diagnostiset kriteerit erilaisille solulöydöksille ovat puuttuneet ja katsojen välinen vaihtelu (interobserver variation) on ollut huomattavaa. International Academy of Cytology järjesti toukokuussa 2013 Pariisissa paneelin 18th International Congress of Cytology -kokouksen yhteydessä. Konsensusryhmä julkaisi 2015 uuden luokitusjärjestelmän The Paris System (TPS). Koska korkean graduksen uroteelin kasvainten (high grade urothelial carcinoma = HGUC) sytologinen diagnostiikka on sekä sensitiivistä että spesifistä, luokitus jakaa käytännössä näytteet korkean graduksen karsinomaan sopiviin löydöksiin ja muihin.

The Paris System (TPS)	
Ei-diagnostinen näyte (Nondiagnostic/unsatisfactory)	• Vähemmän kuin 2 uroteelisolua 10 vierekkäisessä HPF-kentässä • Jos poikkeavia soluja vähänkin, näyte on edustava
Negatiivinen näyte (Negative for high grade urothelial carcinoma HGUC)	• Ei HGUC-soluja • Ei sulje pois LGUN-leesiota • Soluryhmät jotka eivät sisällä sellaisia soluja kuin atyyppisissa kategorioissa
Atyyppisiä uroteelisoluja (Atypical urothelial cells = AUC)	• Korkea tuma-sytoplasma –suhde (vähintään 0,5) ja yksi seuraavista muutoksista: ○ Hyperkromasia ○ Epäsäännöllinen tumakalvo ○ Karkea kokkaroitunut kromatiini
Korkean graduksen uroteelin karsinooman epäily (Suspicious for high grade urothelial carcinoma HGUC)	• Korkea tuma-sytoplasma –suhde (vähintään 0,5-0,7) • Kohtalainen tai vahva hyperkromasia • Toinen seuraavista piirteistä: ○ Huomattavan epäsäännöllinen tumakalvo ○ Karkea kokkaroitunut kromatiini • Yksikin tällainen solu riittää diagnoosiin
Korkean graduksen uroteelin karsinooma (High grade urothelial carcinoma HGUC)	• Korkea tuma-sytoplasma –suhde (vähintään 0,7) • Kohtalainen tai vahva hyperkromasia • Huomattavan epäsäännöllinen

	tumakalvo • Karkea kokkaroitunut kromatiini • Muutokset vähintään 5 solussa
Matalan graduksen uroteelin kasvain (Low grade urothelial neoplasm LGUN)	• Harvoin kyseeseen tuleva kategoria • Fibrovaskulaarisen ytimen sisältävä papilla on varma merkki tästä kategoriasta
Muu löydös (maligni kasvain) (Other: primary and secondary malignancies and miscellaneous lesions)	• Ei-urotelialaiset kasvaimet • Primaarinen levyepiteelikarsinooma, adenokarsinooma, pienisoluinen karsinooma • Metastaasit ja suoraan rakkoon invasoivat kasvaimet

Luokitus huomioi myös mahdollisuuden käyttää diagnostiikassa muitakin tutkimuksia kuin puhdasta sytologiaa.

Kirjallisuus:

1. Van den Bussche, CJ. A review of the Paris system for reporting urinary cytology. Cytopathology 27: 153-156, 2016
2. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. The Paris system for reporting urinary cytology: The quest to develop a standardized terminology. Adv Anat Pathol 23: 193-201, 2016
3. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer 2016
4. Kholova I, Laurila M, Aho H, Ikonen E, Krogerus L, Kujala P, Mäkelä A, Rauramaa T, Tarkkanen J. Pariisin luokitus – uusi virtsan sytologian luokitusjärjestelmä. Suom lääkeil 72: 78-83, 2017

Luokitusperusteita	Sivu	189
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

8. GYNEKOLOGINEN PATOLOGIA

8.1 Endometriumien syklin muutosten ajoitus

Kohdun runko-osan limakalvolla tapahtuu seuraavanlaisia muutoksia kierron aikana:

Aikainen proliferaatio

- ohut pintaepiteeli
- harvoja kapeita suoria rauhasia
- harvoja mitooseja rauhasissa ja stroomassa
- lievää tumien valekerrostumista

Keskiproliferaatio

- rauhaset lievästi mutkaisia
- korkea lieriömäinen pintaepiteeli
- strooma ödeeminen, "naked nucleus" -tyyppisiä stroomasoluja, välissä anastomoivia ulokkeita
- mitooseja runsaasti

Myöhäisproliferaatio

- rauhaset mutkaisia
- strooma melko tiivis
- epiteelisolujen tumat soikeita ja valekerrostuneita

2. ovulaation jälkeinen päivä (16 pv)

- mutkaiset rauhaset
- tiiviissä stroomassa sytoplasmattomia tumia
- runsaasti mitooseja rauhasissa
- tumat valekerrostuneet johtuen tumanalaisista vakuoleista

3. ovulaation jälkeinen päivä (17 pv)

- tuma solun keskellä vakuolin päällä
- harvoja mitooseja
- valekerrostuminen vähentynyt

4. ovulaation jälkeinen päivä (18 pv)

- osa tumista palannut basaalitasoon
- vähäistä sekreettiä rauhaslumenissa

5. ovulaation jälkeinen päivä (19 pv)

- basaaliset vakuolit vähentyneet
- alkavaa sekreetiota

6. ovulaation jälkeinen päivä (20 pv)

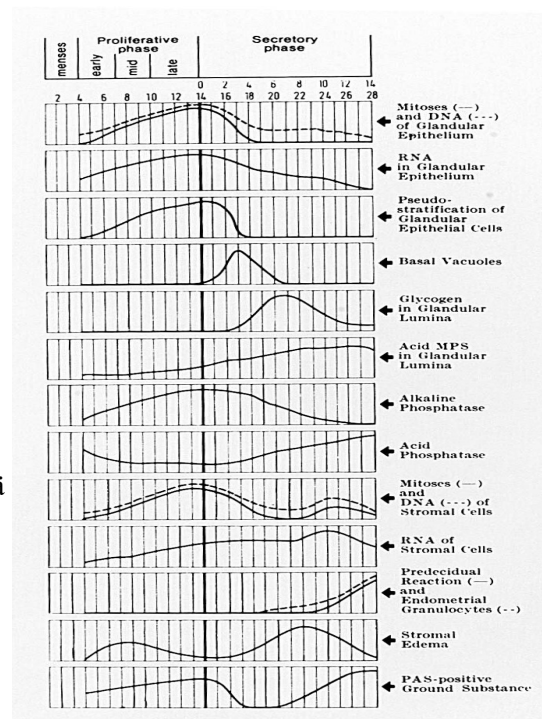
- rauhasonteloissa sekreettiä
- alkavaa strooman ödemaa
- tumanalaiset vakuolit harvinaisia
- tumat pyöreitä ja basaalisia

7. ovulaation jälkeinen päivä (21 pv)

- rauhasontelot laajentuneet, runsaasti eritettä
- rauhasepiteelin pinta riekaleista

8. ovulaation jälkeinen päivä (22 pv)

- strooman ödeema vahvimmillaan
- stroomasolut edelleen “sytoplasmattomia”
- aktiivinen mutta vähenevä sekreetio



Viite 1

9. ovulaation jälkeinen päivä (23 pv)

- kierteisvaltimot korostuneet strooman tiivistyessä niiden ympärillä
- stroomasolujen tumat ja sytoplasma suurentuneet suonien ympärillä

— aikaisin predesidua

10. ovulaation jälkeinen päivä (24 pv)

- kierteisvaltimot ja predesidua korostuneet
- ödeema vähentynyt
- strooman mitooseja

11. ovulaation jälkeinen päivä (25 pv)

- predesidua koko kompaktan alueella
- spongiosum edelleen ödeeminen paitsi valtimoiden ympärillä
- lukuisia “granulosyyttejä”

12. ovulaation jälkeinen päivä (26 pv)

- rauhasen alkava kollapsi

13. ovulaation jälkeinen päivä (27 pv)

- solidi pseudodesidua
- rauhasepiteeli sekreetorisesti “ekshaustiossa”
- salpautunutta eritettä rauhasissa
- rauhasseinämä vahvasti poimuileva
- granulosyyttejä stroomassa

14. ovulaation jälkeinen päivä (28 pv)

- alkava kompaktan hajoaminen
- rauhasepiteeli paikoin vahvasti kutistunut

15. ovulaation jälkeinen päivä (menstruaatio)

- kompakta irtautuu spongiosasta
- rauhaset ja strooma irtautuvat

Kirjallisuus:

1. Dallenbach-Hellweg, G, Poulsen, H. Atlas of Endometrial Histopathology. Springer-Verlag, Berliini 1996

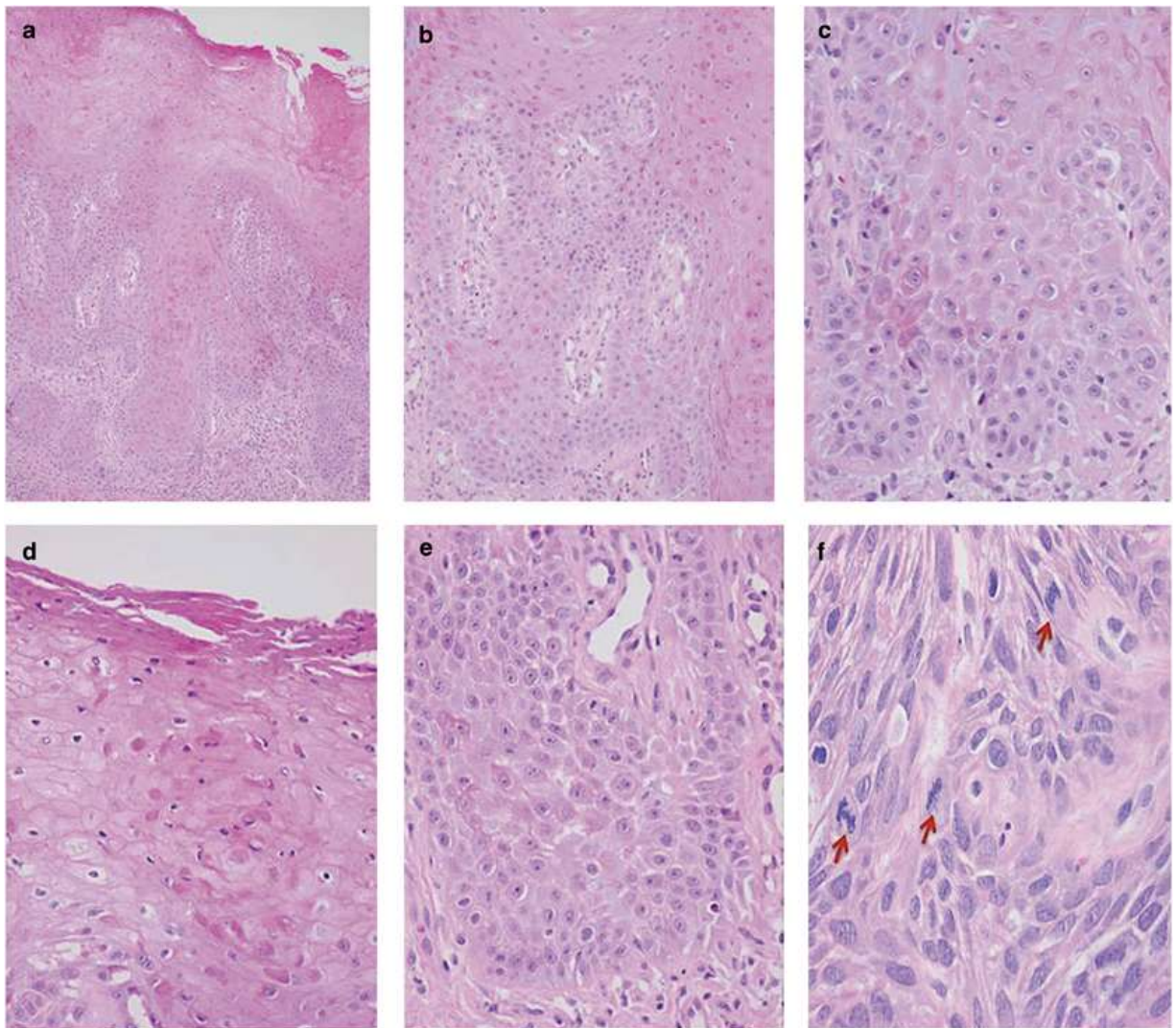
8.2 Vulvan levyepiteelimuutokset

Vulvan preinvasiivista levyepiteelimuutosta (vulvar intraepitheli neoplasia) on kahta tyyppiä: usual type (u-VIN, yleisempi muoto) ja differentiated (d-VIN, harvinaisempi muoto):

Ensimmäinen eli **u-VIN**-muutos esiintyy yleensä nuoremmilla naisilla ja se assosioituu vahvasti HR-HPV-infektioon (erityisesti HPV16 ja 18). Tähän sopien solukko on yleensä p16-positiivista ja p53-värjäystulos on normaali. *Basaloidinen u-VIN* koostuu pienistä atyyppisista basaalista kerrosta muistuttavista soluista, joissa tuma:sytoplasma-suhde on korkea eikä koilosytäärisiä piirteitä todeta. *Syylämäisen (warty) u-VIN:n* perusrakenne on kondyloomamainen (akantoosi, hyper- ja parakeratoosi, koilosytoosi). u-VIN graderataan samalla tavalla (VIN1-3) kuin vastaava muutos kohdunkaulakanavassa. u-VIN-muutos voi olla multifokaalinen ja sen yhteydessä nähdään usein muutoksia myös muualla genitaalialueen epiteelissä. Basaloidisia ja syylämäisiä piirteitä/alueita nähdään usein yhdessä, josta syystä u-VIN:n tarkempi alatyypitys ei ole aina mahdollista/välttämätöntä. Toinen eli **d-VIN** esiintyy useimmiten postmenopausaalisilla naisilla. Vulvan krooniset inflammatoriset tilat, erityisesti LSA mutta ei HPV-infektio, ovat sen riskitekijä. d-VIN:lle on ominaista epiteelin hyperkeratoosi, hyperplasia ja reteharjanteiden piteneminen. Suurentuneet tumat ovat vesikulaarisia, monimuotosia ja tyypillisesti niissä on kookas tymäjäyvänen ja runsas eosinofiilinen sytoplasma. Tuma-atypia on voimakkainta epiteelin basaalisessa osassa jossa myös mitosikuvioita tavataan. Atyyppinen solukko on p16-negatiivista ja p53-värjäystulos voi olla poikkeava. Reaktiivisen levyepiteelimuutoksen ja d-VIN:n erottaminen toisistaan on vaikeaa, mutta tärkeää, koska viimeksi mainittuun liittyvä malignisoitumisriski on suuri. d-VIN tulee erottaa lichen sclerosuksesta, jossa on mukana soluatypiaa.

Luotettava d-VIN- ja karsinoomadiagnostiikka edellyttää useita yleensä stanssibiopsiapaloja kookkaampia dermistä sisältäviä näytepaloja. Erityisesti keratinisoituvan levyepiteelikarsinooman yhteydessä todetaan usein samanaikaisesti d-VIN-asteisia muutoksia. Epiteelin basaali-osa on oleellinen diagnostiikan kannalta. Levyepiteelikarsinooman diagnoosi perustuu tyypillisen stroomainvaasion toteamiseen. WHO:n mukaan vulvan levyepiteelikarsinomat ovat ei-keratinisoituvia (*basaloidinen* ja *kondylomatoottinen*) tai keratinisoituvia (*tyypillinen levyepiteelikarsinooma*, *verrukoottinen karsinooma* eli Buschke-Lowenstein -tuumori ja *keratoakantooman kaltainen karsinooma*). Kahden viimeksi mainitun metastasointipotentiaali on hyvin vähäinen.

Levyepiteelikarsinooma jaetaan HPV:hen liittyviin (HPV-associated, p16 + tai HPV +) ja ei-liittyviin (HPV-independent). Levinneisyysasteen arvioinnissa käytetään FIGO:n luokitusta.



Low-power overview of **differentiated VIN (a)** with the five most important histopathological characteristics that can be recognized in an H&E stain: elongated rete ridges with anastomosis (**b**), disorderly basal cell layer and dyskeratosis (**c**), parakeratosis (**d**), prominent nucleoli (**e**) and atypical mitoses, indicated by arrows (**f**). Original magnifications: $\times 50$ (panel **a**), $\times 100$ (panels **b** and **d**), $\times 200$ (panels **c** and **e**) and $\times 400$ (panel **f**). (Nieuwenhof ym., 2010)

Kirjallisuus:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014.
2. Niuwenhof HP van de, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LFAG, Zee AGJ van der, Hullu JA de, Kempen LCLT van. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Mod Pathol 24: 297-305, 2011
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020

8.3 Kohdunkaulan levyepiteelimuutokset

Kohdunkaulan preinvasiiviset muutokset jaetaan kolmen vaikeusasteeseen, joista lievimmän erottaminen infektiivisenä pidettävästä muutoksesta (koilosytaarinen atypia) on vaikeaa.

Epiteelin pintaosien tumiltaan degeneratiiviset mutta kuitenkin selvästi atyyppiset *koilosyttiset* solut eivät vaikuta dysplasia-asteen määrittelyyn. Tällaisia soluja esiintyy erityisesti lievissä tai kohtalaisissa dysplasioissa. Koilosyttistä muutosta, jossa ei ole parabasaalista atyyppista proliferaatiota eikä selvästi atyyppisia soluja tai mitooseja alakolmanneksen alueella, ei tulkita dysplastiseksi. WHO:n 2014 gynekologisen patologian kasvainluokitus jakaa kohdunkaulan premalignit epiteelimuutokset kahteen ryhmään, matalan ja korkean graduksen intraepiteliaaliseen leesion.

LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION (LSIL)
CIN 1 (Cervical intraepithelial neoplasia) (= Lievä dysplasia, Condyloma),

Koilosyyttinen atypia

- Kypsymistä epiteelin ylimmissä kahdessa kolmanneksessa
- Pintasoluissa vaihteleva mutta usein lievä atypia
- Pintasoluissa voi olla virusmuutoksia eli koilosytoosia
- Tumamuutoksia tavataan koko epiteelissä mutta ne ovat lieviä
- Mitooseja alimmassa kolmanneksessa eikä niitä ole paljon
- Patologisia mitooseja harvoin

HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION (HSIL)**CIN 2 (= Kohtalainen dysplasia)**

- Kypsymistä epiteelin ylemmässä puoliskossa
- Huomattavaa tumien atypiaa sekä ylemmässä että alemmassa epiteelikerroksessa
- Mitooseja lähinnä epiteelin ala- ja keskikolmanneksessa
- Voi olla patologisia mitooseja

CIN 3 (= Vahva dysplasia) ja CIS (carcinoma in situ)

- Kypsyminen ja pinnan keratinisoituminen puuttuu tai rajoittuu epiteelin ylimpään kolmannekseen
- Huomattavia tumamuutoksia koko epiteelin paksuudelta
- Mitooseja saattaa olla lukuisia kaikilla tasoilla epiteeliä
- Patologisia mitooseja usein

Suosittelavat diagnoosit rekisterissä ovat seuraavat:

- *Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)*
- *High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*
 - Jos mahdollista/tarpeellista
 - *High-grade squamous intraepithelial lesion (CIN2)*
 - *High-grade squamous intraepithelial lesion (CIN3)*

Luokitusperusteita	Sivu	197
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Dysplasioiden histologiset kriteerit löytyvät myös:

http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/ASCCP/ASCCP_Guidelines_2012_comp.pdf

Produktiivinen HPV-infektio (koilosytoosi) ja CIN1-muutos voivat olla joko low-risk (LR) tai high-risk (HR) HPV:n aiheuttamia. Persistoiva infektio ja CIN2/3- muutos on pääsääntöisesti HR-HPV:n aiheuttama. Spontaani paranemistaipumus riippuu HR-HPV-alatyypistä (HPV16/18 vs. non-HPV16/18).

p16INK4a-positiivisuus on osoittanut hyväksi HR-HPV:n läsnäolon merkiksi, mutta sitä ei tulisi käyttää määräävänä tekijänä dysplasian vaikeusastetta arvioitaessa. p16-immunohistokemian aiheet ovat (Darragh ym 2012) :

- HE- morfologian perusteella differentiaalidiagnoseina on CIN2/3 vs. sitä jäljittelevät vaikeatulkintaiset hyvänlaatuiset levyepiteelimuutokset (epäkypsä metaplasia, atrofia, regeneratiivinen muutos, tangentialinen leiketaso).
- HE-morfologia on CIN2-diagnoosiin sopiva mutta tulkinta on epävarma. Tällöin voimakas diffuusi p16-positiivisuus tukee CIN2-diagnoosia ja p16-negatiivisuus/heikko läiskittäinen positiivisuus tukee ajatusta tätä lievempiasteisesta muutoksesta.
- Värjäys voi olla tarpeellinen mikäli morfologinen (HE) löydös on $\leq$ CIN1, mutta muilla perusteilla (Papassa HSIL, ASC-H, ASCUS + hrHPV-DNA +, atypia lieriöepiteelissä) keskivahvan/vahvan esiastemuutoksen todennäköisyys on kohtalaisen suuri. Tällaisessa tapauksessa p16-positiivisen leesioin luokittaminen $\geq$ CIN2+ - muutokseksi edellyttää että morfologia ei ole ristiriidassa tämän diagnoosin kanssa.
- p16 IHC-värjäystä ei tulisi käyttää mikäli HE-morfologian perusteella voidaan asettaa diagnoosi: ”ei muutoksia”, atypia condylomatosa, CIN1 tai CIN3.

<http://www.archivesofpathology.org/na101/home/literatum/publisher/pinnacle/journals/content/arpa/2012/15432165-136.10/arpa.lgt200570/20121005/images/large/i1543-2165-136-10-1266-f20.jpeg>

Levyepiteeli
Lievät muutokset • Atypia condylomatosa/koilocytica/litteä kondylooma • CIN 1 (= lievä dysplasia)
Esiastemuutokset • CIN 2 (= keskivahva dysplasia) • CIN 3 (= vahva dysplasia ja carcinoma in situ)
Pinnallisesti invasoiva levyepiteelikarsinooma (Stage IA1; invaasio $\leq$ 3 mm, laajuus $\leq$ 7 mm)
Levyepiteelikarsinooma ja sen variantit (Stage $\geq$ IA2)

Invasiivisessa levyepiteelikarsinoomassa (*epidermoid carcinoma*) todetaan desmoplastisen stroomareaktion lisäksi basaalimembraanin läpäisevää kasvainsolukkoa, jossa usein nähdään paradoksaalista kypsymistä (runsas eosinofiilinen sytoplasma). Invaasiosyvyydellä tarkoitetaan perifeerisimmän invasiivisen pesäkkeen etäisyyttä rikkoutuneesta basaalimembraanista.

Kohdunkaulan *levyepiteelikarsinoomat* gradeerataan käyttäen *Brodersin* luokituksen alkuperäisestä neliportaisesta asteikosta poikkeavaa kolmiasteista luokitusta, joka jakaa kasvaimet lisäksi *keratinisoituvaan* ja *keratinisoitumattomaan* tyyppiin. Tällaisella gradeerauksella ei ole todettu olevan toistettavaa ennusteellista merkitystä.

Gradus 1: — vahva keratinisoituminen (Broders I: > 75 % kasvaimesta)
 — tuma-atypia lievää
 — soluvälisillat erottuvat helposti
 — *keratinisoitumattomat* säännöllisistä soluista muodostuvat kasvaimet

-
- Gradus 2: — kohtalainen keratinisoituminen
(Broders II: 50 - 75%, Broders III: 25 - 50 %)
- tuma-atypia kohtalaista
- soluvälisiltoja löytyy erilaistuneilta alueilta
- vahva tumien koon ja muodon vaihtelu muutoin vahvasti keratinisoituneissa kasvaimissa
- *keratinisoitumattomat*, selvästi atyyppisista soluista muodostuvat kasvaimet
- Gradus 3: — heikko keratinisoituminen (Broders IV: < 25 %)
- vahva tumapleomorfia, monitumaisia soluja, jättimäisiä tumia (tumien koon vaihtelu useita satoja prosentteja)
- soluvälisillat miltei puuttuvat

Anaplastista karsinoomaa lähentelevät huonosti erilaistuneet mutta kuitenkin ilmeisen levyepitelialaiset karsinoomat luokitellaan *erilaistumattomiksi (undifferentiated)* karsinoomiksi. *Verrukoottinen* ja *kondylomatoottinen* karsinooma ovat hyvin erilaistuneen (gradus I) karsinooman alatyyppejä. *Basaloidista karsinoomaa* ei gradeerata. Levinneisyysasteen arvioinnissa käytetään uusittua FIGO:n luokitusta.

Kirjallisuus:

1. Broders, A.C. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. N.Y. State J. Med. 32: 667-671, 1932 (Brodersin luokitus)
2. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. International Histological Classification of Tumours. World Health Organization. Springer, Berliini 1994
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105:103-104, 2009. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 108:176, 2010.

5. Darragh ym. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions: Background and Consensus Recommendations From the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020

http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/ASCCP/ASCCP_Guidelines_2012_comp.pdf)

8.4 Kohdunkaulan lieriöepiteelimuutokset

Endokerviksistä saatu näyte (erityisesti endokervikskaave) on toisinaan niukka sekä fragmentoitunut ja varsinkin invaasioon voi olla mahdotonta ottaa kantaa. Tällaisesta näytteestä annettava diagnoosi on luonteeltaan lähinnä sytologinen (*atypia lieriöepiteelissä, lievä/vahva*).

WHO:n 2003 -luokituksessa *lieriösoludysplasia* asettuu hyvänlaatuisen reaktiivisena pidettävä muutoksen ja *in situ adenokarsinooman* väliin. Ns. Silverbergin kriteerien (Ioffe ym., 2003) soveltamisen on todettu parantavan lieriösolumuutosten histopatologisen diagnostiikan toistettavuutta.

Lieriöepiteeli	
Hyvänlaatuinen reaktiivinen rauhasmuutos	Atypia lieriöepiteelissä lievä
Lieriösoludysplasia (glandular dysplasia)	Atypia lieriöepiteelissä vahva
Adenocarcinoma in situ	Atypia lieriöepiteelissä vahva
Pinnallisesti invasoiva adenokarsinooma	Atypia lieriöepiteelissä vahva
Adenokarsinooma ja sen variantit	Atypia lieriöepiteelissä vahva

Feature	Score
Stratification	
None	0
Mild	1
Moderate	2
Up to the luminal surface	3
Nuclear atypia	
As normal	0
Small (size of normal) or slightly enlarged uniform nuclei, minimal hyperchromasia, little dipolarity, no nucleoli	1
Nuclear enlargement (up to 3 × normal), moderate anisocytosis, moderate hyperchromasia, moderate dipolarity, occasional small nucleoli	2
Large nuclei (>3 × normal), marked anisocytosis, marked hyperchromasia, severe dipolarity, frequent prominent nucleoli	3
Mitoses and apoptoses in two most active glands, number per gland (average between two glands)	
None	0
Less than 0.5 per gland	1
0.6–3.0 per gland	2
>3.0 per gland	3
Total score	
0–3 = benign	
4–5 = endocervical glandular dysplasia (EGD)	
6–9 = adenocarcinoma in situ (AIS)	

(Ioffe ym., 2003)

WHO:n 2014 gynekologisen patologian kasvainluokitus keskittyy AIS-tasoiseen muutokseen ja viittaa vain lyhyesti matalan graduksen servikaaliseen glandulaariseen intraepiteeliaaliseen neoplasiaan tai endokervikaaliseen glandulaariseen dysplasiaan mainiten että nämä diagnoosit ovat vaikeasti toistettavia eivätkä kriteerit ole vakiintuneita. Vuoden 2020 WHO-luokitus tuntee enää AIS:n ilman esiasteita.

WHO 2020 –luokituksen mukaiset kohdunkaulan luterioepiteelin kasvaimet ovat seuraavat:

Adenocarcinoma in situ

Adenocarcinoma, HPV-associated

Adenocarcinoma, HPV-independent

Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type

Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type

Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type

Adenocarcinoma, HPV-independent, other

FIGO:n levinneisyysluokistus ei erottele toisistaan kerviksin levyepiteeli- ja adenokarsinoomaa, joten *pinnallisesti invasoivan (superficially invasive, Stage IA1)* adenokarsinooman kriteerit ovat: syvyys ≤ 3 mm, laajuus $\leq 7,0$ mm. Invaasiosyvyydellä tarkoitetaan perifeerisimmän invasiivisen pesäkkeen etäisyyttä endokerviksin/kerviksin pinnasta ja laajuudella endokerviksin pinnan suuntaista läpimittaa.

Erilaistumisasteen (Gradus 1-3) lisäksi endokervikaalinen adenokarsinooma luokitellaan histologisen alatyypin mukaan; *musinoosi (endokervikaalinen, intestinaalinen, sinettisormussolu, minimal deviation)*, *endometrioidinen* (mukaan lukien *villoglandulaarinen*), *kirkassoluinen*, *seroosi*, *mesonefrinen*, *adenosquamoosi* (mukaan lukien *glassy cell-karsinooma*), *adenoid cystic*, *adenoid basal*, *neuroendokriiniset neoplasiat*.

	Endokervikaalinen adenokarsinooma	Endometrioidi adenokarsinooma
Estrogeenireseptori	- (harvoin fok. +)	+
Progesteronireseptori	-	+
Vimentini	-	+ (later. solureunat)
p16	+ (diffuusisti)	+ (läiskittäin)
CEA	+	-
HPV-DNA	+	-
CD10 (strooma)	-	+
CD34 (strooma)	+	-

Kirjallisuus:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014.

2. Ioffe OB, Sagae S, Moritani S, Dahmouch L, Chen TT, Silverberg SG. Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. Am J Surg Pathol 27: 452-460, 2003.
3. Pirog, E.C. Diverse facets of cervical adenocarcinoma: comprehensive review of clinicopathologic features and diagnostic criteria. Diagn. Histopathol. 16:455-467, 2010.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020.

8.5 Endometrium hyperplasiat ja adenokarsinooma

Perinteinen tapa jaotella endometrium hyperplasiat on seuraava:

Endometrium hyperplasiat

1. *Simple hyperplasia*, karsinoomariski 1 %
 - ei tuma-atypiaa, yksinkertaisia laajentuneita rauhasia
 - rauhaset aktiivisen strooman erottamia
 - voidaan jakaa lievään ja vahvaan
2. *Atypical simple hyperplasia*, karsinoomariski 8 %
 - yksinkertaisissa strooman erottamissa rauhasissa tuma-atypiaa
 - kiistelty entiteetti
3. *Complex (adenomatous) hyperplasia*, karsinoomariski 3 %
 - ei tuma-atypiaa, epäsäännölliset “uudismuodostuneet” rauhaset tai rauhaset ryhmittyneet, stroomaa niukasti (“back-to-back”-rakenne, rauhaskomponentin osuus poikkileikkauspinnasta > 55 %)
4. *Atypical complex (adenomatous) hyperplasia*, karsinoomariski 29 %
 - kuten kohta 3, mutta myös tuma-atypiaa, joka tavallisesti fokaalista

WHO:n 2014 ja 2020 kasvainluokitukset jakavat hyperplasiat vain kahteen ryhmään:

Ei-atyypinen hyperplasia = Hyperplasia without atypia	Atyyppinen hyperplasia = Atypical hyperplasia / Endometrioid intraepithelial neoplasia EIN
Sisältää nimikkeet • Simple hyperplasia • Ei-atyypinen adenomatoottinen complex hyperplasia	Sisältää nimikkeet • Atyyppinen adenomatoottinen complex hyperplasia • Atyyppinen simple hyperplasia • Endometriumien intraepitelialinen neoplasia
• Diffuusi estrogeenin kenttävaikutus, syöpäriski kasvaa ajan myötä (2-10x/10 v) • 1-3% kehittää syövän • Yksittäisissä tavallisen näköisissä rauhasissa somaattisia mutaatioita	• Rauhasen pinta-ala suurempi kuin strooman • Sytologia poikkeaa taustasta • Yhteneväinen läpimitta yli 1 mm
	• Pohjautuu klonaliteettimuutoksiin, morfometriaan ja syöpäriskiin • Ekspansiivinen klonaalinen muutos • 45x syöpäriski (endometrioidi adenokarsinoma) • 20-40% syöpä yhtäaikaan • Yksittäisten rauhasen klonaaliset muutokset (MSI, PAX2, PTEN, KRAS, b-cat-mut)

WHO 2014: Disordered proliferative phase:

- ”Epäsäännöllinen proliferaatio”: Normaalia proliferaatiovaiheen endometriumia runsaampi rauhasproliferaatio, johon ei liity soluatypiaa ja jossa rauhasen ruuhkautuminen ei ole vielä hyperplasian asteista.

- ”Stadium proliferationis irregularis/Irregular proliferative phase”

Endometriumien karsinomat WHO 2020 –luokituksessa:

- Endometrioid
- Serous
- Clear cell
- Mixed carcinomas
- Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas
- Other (mesonephric, squamous, mucinous intestinal, mesonephric like)

Adenokarsinoman histologisena kriteerinä on atyyppisen solukon stroomainvaasio, jota esiintyy yhtenäisenä alueena vähintään puolen (2.1 mm) “low power field” –kentän (4.2 mm) alueella. Stroomainvaasion kriteerit ovat:

- desmoplastinen reaktio
- huomattavasti suurentunut rauhasihteys ilman välissä olevaa stroomaa ja kribriforminen rauhasmuoto
- huomattava papillaarinen kasvutapa

Endometriumien *endometrioidinen adenokarsinoma* jaetaan kolmeen erilaistumisasteeseen:

- Gradus 1: korkeintaan 5 % kasvaimesta solidia, 95 % muodostaa rauhasia
Gradus 2: 6 - 50 % kasvaimesta solidia, loput muodostaa rauhasia
Gradus 3: yli 50 % kasvaimesta solidia, loput muodostaa rauhasia

Metaplastista levyepiteeliä ja moruloita ei katsota solidiksi komponentiksi. Gradukseen nähden suhteeton tuma-atypia nostaa graduksen yhdellä asteella (esim. gradus 1:n gradus 2:een). Tumien atypia-aste määritellään seuraavasti:

Lievä atypia

- pyöreä tai soikea tuma, tasaisesti jakautunut kromatiini, heikosti erottuva tumajyvänen

Keskivahva atypia

- epäsäännöllinen tuma, kokkaroitunut kromatiini, kooltaan kohtalainen tumajyvänen

Vahva tuma-atypia

- suuri pleomorfinen tuma, karkea kromatiini, suuri epäsäännöllinen tumajyvänen

Hyvin (G1) ja kohtalaisesti (G2) erilaistuneen endometrioidisen karsinooman (G1 + G2 = low grade) hoitolinjat ovat samankaltaisia. Karsinooman luokittaminen huonosti erilaistuneeksi (G3 = high grade) johtaa pääsääntöisesti adjuvanttihoitoihin leviämisteestä riippumatta.

Endometrioidisen erilaistumisen (mukaan lukien *adenopapillaarinen*, *sekretoorinen*, *villoglandulaarinen* variantti) lisäksi kohdun limakalvolla todetaan *seroosiä*, *kirkassoluista* ja *metaplastista (karsinosarkooma) karsinoma*, jotka kaikki ovat korkean maligniteettiasteen tuumoreita eikä niitä erikseen gradeerata.

Karsinooma luokitellaan *sekatyypiseksi (mixed type)* mikäli siinä on mukana useampia erilaistumissuuntia, vähintään 10 % kutakin. Vähintään yhden komponentin on oltava kirkassoluinen tai seroosi. Endometrioidisen erilaistumisen ohella todettava levyepiteliaalinen komponentti (> 10 %) huomioidaan kuitenkin lausunnossa lisämääreellä ”*with squamous differentiation*”. Ns. *erilaistumaton (undifferentiated) karsinooma* (Tafe ym, 2010) tulee erottaa huonosti erilaistuneesta (G3) adenokarsinoomasta, koska sen ennuste on tätäkin huonompi. Sekä huonosti erilaistunut endometrioidinen että erilaistumaton karsinooma voivat ilmentää neuroendokriinisiä antigeeneja (ad 20 % soluista).

Preoperatiivisen diagnostisen näytteen (endometrium aspiratiobiopsia) raportin tulee sisältää kannanotto karsinooman erilaistumisasteesta.

Levinneisyysasteen arvioinnissa käytetään uusittua FIGO:n luokitusta (Pecorelli, 2009). Karsinooman invaasiosyvyyttä arvioitaessa mitataan nimenomaan invaasiosyvyys eli mittausta tapahtuu myometriumien pinnan tasosta. Invaasiosyvyyttä arvioitaessa tulee ottaa huomioon erityisesti eksofyttisen kasvaimen myometriumia venyttävä vaikutus. Karsinooman tunkeutumista adenomyoosipesäkkeisiin ei lueta myometriaaliseksi invaasioksi. Erikseen ilmoitetaan kasvaimen mahdollinen leviäminen lymfovaskulaaritalaan kasvainpesäkkeen ulkopuolella (LVI+), mutta tätä ei huomioida myometriaalista invaasiosyvyyttä arvioitaessa.

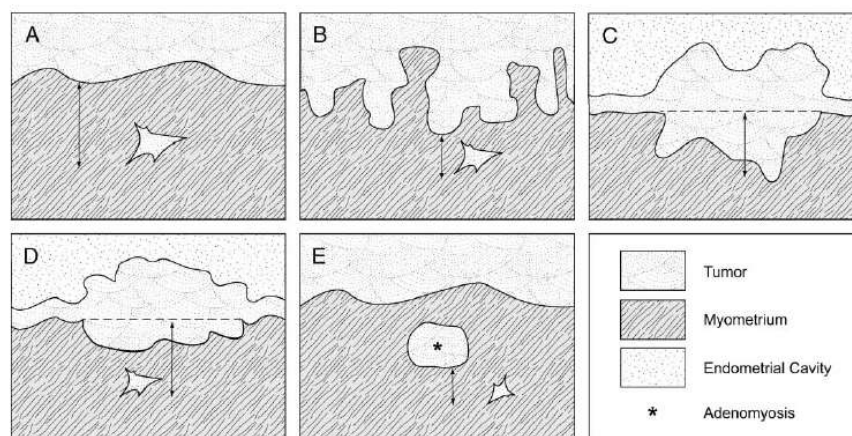


FIG. 3. Assessing DMI. (A) Measurement of DMI in an uncomplicated case. (B) Measurement of DMI in a tumor with an irregular endomyometrial junction. (C) and (D) Measurement of DMI in exophytic tumors. The depth of invasion should be measured, not the tumor thickness. (E) A proposal for measuring the DMI in cases showing deeply placed invasive carcinoma in proximity to adenomyosis colonized by carcinoma. The distance between the adenomyosis/myometrial interface and the deepest extent of invasive tumor is measured.

Int J Gynecol Pathol, Vol. 26, No. 2, April 2007

Immunohistokemia endometriumin adenokarsinoomien erotusdiagnostiikassa			
	Endometrioidi	Seroosi papill.	Kirkassoluinen
p53	Villi tyyppi	+++	Villi tyyppi
Ki-67	+	+++	++

ER	+++	+/-	-/+
Beeta-kateniini	+	-	-
p16	+/-	+++	+/-
HNF-1beeta	-	-	+

Erilaistumaton karsinooma (undifferentiated):

- Maligni epiteliaalinen kasvain, jossa ei ole differentiaatiota mihinkään suuntaan
- Mahdollinen assosiaatio Lynchin syndroomaan
- Ikä keskimäärin 55 vuotta, korpuksen alaosa
- Immunohistokemia
 - pan-CK, ER, PR, e-kadheriini negatiiviset EMA, CK18 ja vimentiini positiiviset, mahdollisesti vähän kromograniini tai synptofysiinipositiivisuutta

Dedifferentioitunut karsinooma

- Koostuu erilaistumattomasta karsinoomasta ja endometrioidista (FIGO gr I tai II) karsinoomasta
- Differentioitunut endometrioidi komponentti usein pinnassa ja erilaistumaton komponentti syvemmillä

Endometrioidin karsinooman molekulaarinen luokittelu (WHO 2020):

	POLE ultramutatoitunut	MMR puutteinen	p53 mutatoitunut	Ei spesifistä molekulaarista profiilia
Histologia	Usein high grade Sekava morfologia Jättisoluja Runsas TIL	Usein high grade Runsas TIL Musinoottinen Suoni-invaasio	Usein high grade Glandulaarinen ja solidi tyyppi	Yleensä low grade Squamoosi erilaistuminen Ei TIL
Diagnoosi	NGS/Sanger	Immunohistokemia	Immunohisto-	

	sekvenointi/hotspot analyysi	MLH-1, MLH-2, MSH-6, PMS-2 puutoksia	kemia p53 mutatoitunut	
Klinikka	Nuoria	Voi liittyä Lynchin syndroomaan	Laajalle levinnyt	Ylipainoisuus
Ennuste	Erinomainen	Välimuotoinen	Huono	Välimuotoinen tai erinomainen

TIL= tumour infiltrating lymphocytes

Kirjallisuus:

1. Kurman, R.J., Kaminski, P.F., Norris, H.J. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. Cancer 56: 403-412, 1985 (hyperplasiat)
2. Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 3, Bethesda 1992
3. Kurman, R.J., Norris, H.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well differentiated carcinoma. Cancer 49: 2547-2559, 1982 (hyperplasian ja karsinooman erotusdiagnoosi)
4. Dallenbach-Hellweg, G, Poulsen, H. Atlas of Endometrial Histopathology. Springer-Verlag, Berliini 1996
5. Zaino, R.J., Kurman, R.J., Diana, K.L., Morrow, C.P. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. Cancer 75: 81-86, 1995
6. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014.

Luokitusperusteita	Sivu	210
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105:103-104, 2009. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet 108:176, 2010.
8. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. Mod Pathol 23:781-789, 2010.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020.

8.6 Munasarjojen epiteliaaliset kasvaimet

Munasarjojen epiteliaaliset kasvaimet muodostuvat sidekudosstroomasta ja vaihtelevan kokoisista onteloista, joita verhoaa yksi- tai monikerroksinen, toisinaan papillaarisesti poimuileva epiteeli, joka määrää kasvaimen histologisen tyypin. Kasvaimen maligniteettiryhmä arvioidaan: *benigni*, *rajalaatuinen (borderline)* tai *maligni kasvain*. Munasarjassa todettavien epiteloidisten kasvainten kudosaikuperä, patogeneesi ja biologia sekä kliininen käyttäytyminen on osoittautunut aiemmin luultua monitahoisemmaksi. Viimeaikaisten morfologisten ja molekulaaristen tutkimusten perusteella ovarion karsinoomat voidaan jakaa kahteen pääryhmään. Tyyppi I tuumoreille (low-grade seroosi, endometrioidinen, kirkassoluinen, musinoosi, Brennerin tuumori) on ominaista tunnistetut esiasteet, villityyppinen p53 ja genominen stabiliteetti sekä yleensä paikallisuus toteamishetkellä. High-grade seroosin karsinooman (Tyyppi II) esiaste on todennäköisesti munajohtimen limakalvolla, p53 on säännönmukaisesti mutatoitunut/inaktivoitunut ja siihen liittyen kasvainten genomi on instabiili. Toteamishetkellä tyyppi II-karsinoomat ovat tyypillisesti levinneet ovarioiden ulkopuolelle (Kurman ja Shih, 2011).

Epiteelityypit

1. *Seroosi epiteeli* on värekarvallista tai värekarvatonta lieriösolukkoa, jossa on apikaaliosassa PAS+ ja/tai AB+ limaa. Muuta intrasellulaarista limaa ei ole, mutta

ekstrasellulaarista limaa on usein runsaasti. Psammoomakappaleita esiintyy kolmasosassa kasvaimista. Levyepiteelimetaplasiaa ei tavata. Erityistyyppi on runsaasti psammoomakappaleita sisältävä karsinooma.

2. *Musinoosi epiteeli* muodostuu limaa erittävistä soluista. Intra- ja ekstrasellulaarista limaa tavataan. Toisinaan esiintyy myös pikarisoluja ja endokriinisia soluja. Lima voi olla PAS –positiivista ja AB –positiivista. Levyepiteelimetaplasiaa tai psammoomia ei esiinny.
3. *Endometrioidi epiteeli* on lieriösolukkoa, jossa apikaaliosassa PAS –positiivista tai AB –positiivista limaa. Muuta intrasellulaarista limaa ei ole mutta ekstrasellulaarista voi olla. Levyepiteelimetaplasiaa saattaa esiintyä. Pikarisolut ja endokriiniset solut puuttuvat, samoin psammoomat.
4. *Kirkassoluinen epiteeli* muodostuu runsassytoplasmaisista usein glykogeneenia sisältävistä soluista. Intrasellulaarista limaa ei esiinny, mutta toisinaan tavataan ekstrasellulaarista PAS –positiivista ja AB –positiivista limaa ja limapalloja. Limapalloja esiintyy myös nuorten *endodermal sinus* tuumorissa, mutta alfa-fetoproteiini on negatiivinen kirkassolukarsinoomassa. Toisinaan kasvain on papillaarinen ja tällöin epiteelissä näkyy ns. hevosenkenkänaulasoluja (*hobnail-solut*). Pikarisolut, endokriiniset solut, levyepiteelimetaplasia ja psammoomat puuttuvat.
5. *Brennerin tuumorin epiteelisolukko* muistuttaa välimuotoisen epiteelin solukkoa.
6. *Transitionaalisolukarsinooma* vastaa histologialtaan välimuotoisen epiteelin karsinoomaa, jossa ei esiinny benignejä Brennerin tuumorialueita. Immunohistokemiallisesti transitiosellulaariset karsinoomat ovat samankaltaisia seroosin karsinooman kanssa ja luultavasti ovatkin seroosin high-grade karsinooman variantti.
7. *Sekasoluiset tuumorit(mixed type)* koostuvat vähintään kahdesta epiteelikomponentista (vähintään 10 % osuus epiteelistä). Endometrioidisten

Luokitusperusteita	Sivu	212
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

kasvainten yhteydessä todettava levyepiteliaalinen differentiaatio ei edellytä kasvaimen luokittamista sekatyypiksi.

8. *Luokittelemattomassa epiteelissä (unclassified)* solukkoa ei voi luokitella mihinkään yllä olevista ryhmistä.

Ovariotuumoreista käytettävät WHO 2014 –luokituksen histologiset alatyypit:

- *Seroosit*
- *Musinoosi*
- *Seromusinoosi*
- *Endometrioidi*
- *Kirkassoluinen*
- *Brennerin tuumori*
- *Erilaistumaton/NOS*
- **Välimuotoisista kasvaimista käytetään diagnoosia: *Borderline tumor (typical/micropapillary variant)***
- Karsinoomista käytetään diagnoosia ”*Carcinoma*” (ei Adenocarcinoma), esim. *Carcinoma serosum*
- Musinoottista karsinoomaa ei enää jaotella intestinaaliseen ja endoservikaaliseen tyyppiin vaan kahteen eri päätyyppiin, musinoosiin ja seromusinoosiin

Seroosit tuumorit

Serooseista munasarjakasvaimista valtaosa (n. 60 %) on benignejä, n. 15 % rajalaatuisia (borderline tumor) ja loput maligneja.

- Serous cystadenoma/adenofibroma/cystadenofibroma
- Serous cystadenoma/adenofibroma/cystadenofibroma with focal atypia

Luokitusperusteita	Sivu	213
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- Serous borderline tumor / atypical proliferative serous tumor (typical)
- Serous borderline tumor (micropapillary variant / noninvasive low grade serous carcinoma)
- Serous borderline tumor with microinvasion
- Serous borderline tumor with lymph node involvement
- Serous peritoneal implants, noninvasive/invasive
- Low-grade serous carcinoma
- High-grade serous carcinoma
- Primaari peritoneaalinen (seroosi) karsinooma
- Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)

Serous cystadenoma/adenofibroma/cystadenofibroma with focal atypia

Mikäli vain pienessä osassa (< 10 %) epiteeliä todetaan borderline-asteista atypiaa (tumagradus 1-2) ja proliferaatiota luokitellaan tuumori cystadenoma/adenofibroma/cystadenofibroma, jossa on fokaalista atypiaa.

Serous borderline tumor (typical, micropapillary variant)

Seroosissa borderline-tuumorissa proliferaatio ja tuma-atypia on runsaampaa kuin vastaavassa benignissä tuumorissa, mutta destruktiivista tai ilmeistä stroomainvaasiota ei voida osoittaa. *Tyypillisessä muodossa* hierarkkisten epäsäännöllisten papillaaristen rakenteiden pinnalla on atyypista, mitoottisesti aktiivista sytoplasmaltaan eosinofiilistä lieriösolukkoa, jonka tumat ovat lievästi-keskivahvasti atyyppisia ja N:C-suhde on suhteellisen matala. *Mikropapillaarisessa variantissa* sileäpintaisten papillien pinnalla on mikropapillaarisia (korkeus vähintään 5x leveys) tai kribriformisia rakenteita, joiden solut ovat niukkasytoplasmaisia ja N:C-suhde on suhteellisen korkea. Tuumorin

Luokitusperusteita	Sivu	214
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

luokittaminen mikropapillaariseksi edellyttää, että mikropapillaarisen/ kribriiformisen komponentin osuuden on oltava vähintään 5 mm.

Serous borderline tumor with microinvasion

Toisinaan (n. 15 %) tyypillisessä borderline-tuumorissa todetaan strooman keskellä yksittäisiä eosinofiilisiä soluja/soluryhmiä/kribriiformisia tai papillaarisia rakenteita ilman kudosreaktiota (yksittäisen leesio läpimitta < 5 mm tai pinta-ala < 10 mm²). Tämä ilmiö on raskauden aikana ja Stage II+ taudissa yleisempi (n. 25%:ssa ja 50 %:ssa, vastaavasti).

Eosinofiilisellä mikroinvaasiolla (yleisin muoto) ei ole ennusteellista merkitystä, mutta harvinaisempiin muotoihin (*mikropapillaarinen, solidi, kribriiforminen; ns. "nests with clefts"-rakenne*) näyttäisi liittyvän suurentunut residiviriski ja tautikuolleisuutta (10-28 %; Prat ym., 2002; McKenney ym., 2006) mistä syystä mikroinvaasio on tyypitettävä. Mikäli tuumorissa todettavan invaasion määrä ja luonne ylittää mikroinvaasion kriteerit luokitellaan tauti seroosiksi karsinoomaksi.

Serous borderline tumor with lymph node involvement

Seroosin rajalaatuisten tuumorin yhteydessä tehdyssä para-aortaalisten ja pelvisten imusolmukkeiden biopsioinnissa 21-25 %:lla löydös on positiivinen. Tällä löydöksellä ei ole ennusteellista merkitystä erityisesti jos fokuksen läpimitta on < 1 mm eikä leviämistä imusolmukkeen ulkopuolelle ole tapahtunut.

Serous peritoneal implants, noninvasive/invasive

Tyypillisen ja mikropapillaarisen borderline-tuumorin ennuste ja mahdollinen leikkauksen jälkeinen hoito riippuu peritoneaalisten muutosten olemassaolosta ja niiden luonteesta (benigni, ei-invasiivinen, invasiivinen).

Implantin invasiivinen luonne on useimmiten helposti todettavissa ilmeisen destruktiivisen kasvutavan perusteella. Erillisissä implanteissa mikropapillaarisuus, "solid nests with clefts"-rakenne ja vahva sytologinen atypia puhuvat implantin invasiivisen

Luokitusperusteita	Sivu	215
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

luonteen puolesta. Omentissa fibroottisen tuumorisoluja sisältävän pesäkkeen tarkka rajoittuminen rasvaan on merkki ei-invasiivisuudesta.

Mikäli implantin luonne (ei-invasiivinen vs. invasiivinen) ei ole luotettavasti määritettävissä voidaan se luokitaa kategoriaan ”*invasiivinen luonne epävarma*” (indeterminate of invasion, Longacre ym., 2005).

Verkkopohjainen kuvasto borderline tuumoreiden ja implanttien luokittelusta:
(<http://www.uic.edu/depts/mcpt/anatomic/>)

Benignejä seroosia epiteeliä sisältäviä kystispapillaarisia inkluusiota (*endosalpingioosi*) todetaan 40 %:lla borderlinetuumoripotilaista eikä niillä ole ennusteellista merkitystä. Noin 25 % tyypillisistä ja n. 60-70 % mikropapillaarisista tuumoreista on bilateraalisia. Mikäli muutokset rajoittuvat munasarjoihin (Stage I), tautispesifinen 5-vuotiselossaololuku on n. 100 %. Noin 25-35 % tyypillisistä ja n. 43-72 % mikropapillaarisista tuumoreista on leviämistehtään $\geq$ Stage II. Suurin osa implanteista on luonteeltaan *ei-invasiivisia* (ns. *epiteliaalinen* tai *desmoplastinen* implantti) ja näissä tapauksissa ennuste on hyvä (tautispesifinen 5-elossaololuku > 95 %). *Invasiiviset implantit* ovat yleisempiä mikropapillaarisissa (n. 10-15%) kuin tyypillisessä (n. 5 %) seroosissa borderline-tuumorissa. Niiden olemassaolo heikentää merkittävästi potilaan ennustetta (5-vuotiselossaololuku 33-70 %).

Serous carcinoma, low-grade (Carcinoma serosum, low-grade)

Tuumorissa voi olla mukana ei-invasiivisia alueita, koska se kehittyy seroosista borderline tuumorista/ sen mikropapillaarisesta variantista. Säännönmukaisesti p53-värjäystulos on normaali: vain osassa tumia todettava heterogeeninen ja yleensä heikko positiivisuus. *Psamocarcinoma* on low-grade seroosin karsinooman variantti, jonka lähtökohtana on usein pidettävä peritoneumia.

Serous carcinoma, high-grade (Carcinoma serosum, high-grade)

Serooseja karsinoomia ei gradeerata (1-3) vaan ne luokitellaan joko low- tai high-grade-kategoriaan. High-grade seroosille karsinoomalle on ominaista prominentti tuma-atypia ja

pleomorfia sekä runsas mitosikuvioiden määrä (>12/10 HPF, yli 5/mm²) Osassa high-grade seroosia karsinoomaa todetaan mikropapillaarisen kaltaista ei-invasiiviselta vaikuttavaa kasvutapaa. Näissä tapauksissa tumat ovat kuitenkin kookkaita sekä pleomorfisia ja p53-värjäystulos on poikkeava (homogeeninen vahva tumaposiitivisuus > 50-60%:ssa soluja tai karsinoomasolujen täydellinen negatiivisuus). Sekä high-grade seroosin karsinooman että huonosti erilaistuneen (G3) endometrioidisen karsinooman erottaminen toisistaan voi olla vaikeaa. Molempien ennuste on huono. Diffuusi ER- ja PR-positiivisuus ja WT1- sekä p16-negatiivisuus ja normaali p53-immunoprofiili puhuvat endometrioidisen differentiaation puolesta.

Primaari peritoneaalinen (seroosi) karsinooma

Seroosi alatyypin (psammokarsinooma, high grade seroosi karsinooma) on yleisin, mutta endometrioidinen ja kirkassoluinen (endometrioosi) sekä muukin differentiaatio on mahdollinen joskin harvinainen. Primaarisiksi peritoneaaliseksi karsinoomaksi luokiteltavaa tuumoria ei voi morfologian tai immunoprofiilin perusteella erottaa vastaavasta muusta gynekologisesta – esim. adneksiperäisestä – karsinoomasta. Seroosi karsinooma luokitellaan primaarisiksi peritoneaaliseksi mikäli: 1. Molemmat ovariot ovat kooltaan ja muodoltaan normaalit (poislukien benignit prosessit) 2. Adneksin ulkopuolinen tuumori on läpimitaltaan suurempi kuin ovarioissa todettavat tuumorit 3. Histologisesti ovariossa todetaan korkeintaan 5 mm läpimitaltaan oleva kortikaalinen tai muu karsinoomapesäke. Mikäli munajohtimen sisältä löytyy karsinoomapesäke ja/tai preinvasiivinen prosessi, karsinooman lähtöelin (munajohdin vs. primaaristi peritoneaalinen) tulee arvioida tapauskohtaisesti.

Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)

Sekä morfologisten että molekulaaristen tutkimusten perusteella on päädytty esittämään, että gynekologisiin seroosia alatyyppejä oleviin neoplasioihin liittyvät varhaisimmat muutokset tapahtuisivat munajohtimessa, nimenomaan fimbriapään sekretoorisessa epiteelissä (Kurman ja Shih, 2011). STIC-fokuksen epiteeli voi olla litteää tai eksofyttistä ja yksi- tai monikerroksista, mutta invaasiota ei todeta. Sytologisesti nähdään yleensä tumakoon suurenemista, prominentti nukleoli, mitosikuvioita (toisinaan

atyypisia) ja apoptoottisia kappaleita. p53-immunoprofiili on samankaltainen kuin high-grade seroosissa karsinoomassa (homogeeninen yleensä vahva positiivisuus valta-osassa (>75 %)) soluja ja Ki-67/MIB-1-indeksi tulee olla koholla (> 10 %). Atyyppisista epiteliaalisista leesioista, jotka eivät täytä STIC:n kriteerejä (erityisesti Ki-67/MIB-1-indeksi alle < 10 %) on kirjallisuudessa on käytetty esim. *dysplasia* ja *STIL (serous tubal intraepithelial lesion)* termejä. Näiden muutosten kriteerit ja kliininen merkitys on huonosti karakterisoitu eikä kyseisten histopatologisten diagnoosien käyttö tällä hetkellä ole perusteltua.

Munajohtimien käyntiinpano

Rutiininomaisesti munajohdin leikataan 2-3 mm siivuihin ja histopatologista tutkimusta varten otetaan edustavat leikkeet isthmuksesta ja ampullasta sekä 1-2 pitkittäistä leikettä fimbriapäästä. Erityistilanteissa, esim. munajohtimien profylaktisen poiston yhteydessä riskipotilailta, munajohtimen fimbriapää (n. 2 cm) käynnistetään kokonaisuudessaan 3-4 pitkittäisenä leikkeenä. Loput munajohtimesta leikataan 2-3 mm siivuihin, jotka kaikki käynnistetään histologista tutkimusta varten.

Endometrioidiset tuumorit

- Endometriosis (with or without atypia)
- Endometrioid cystadenoma/adenofibroma
- Endometrioid borderline tumors
- Endometrioid adenocarcinoma
- Carcinosarcoma

Endometriosis (with or without atypia)

Endometrioidisen epiteelin lisäksi tuumorista löytyy myös stroomakomponentti.

Endometrioid cystadenoma/adenofibroma

Epiteeliin ei liity endometrioidista stroomaa.

Ei-tyyppinen endometrioidinen epiteeli muodostaa rauhasmaisia tai kystisiä rakenteita ja mukana voi olla myös levyepitelialaista differentiaatiota. Adenofibroomassa fibroottinen strooma dominoi rakenteita.

Endometrioid borderline tumors

Perusrakenteeltaan adenofibroomamainen tuumori, jossa ei-tyyppisen strooman keskellä todetaan atyyppisen (tumagradus 1-2) endometrioidisen epiteelin muodostamia tiiviisti pakkautuneita rauhasrakenteita ilman invaasiota tai vallitsevasti kystamainen tuumori, jonka sisäpinnalla on atyyppista kompleksia hyperplasiaa vastaavaa endometrioidista mukosaa.

Endometrioid carcinoma (Carcinoma endometrioides)

Erilaistumisaste (G1-3) määritetään kuten kohdun limakalvon endometrioidisessa karsinoomassa. Varianteilla (*"with squamous differentiation"*, *"ciliary"*, *"oxyphilic"*, *"secretory"*) ei tiettävästi ole prognostista tai prediktivista merkitystä.

Carcinosarcoma

Nykykäsityksen mukaan karsinosarkooma on huonosti erilaistunut metaplastinen karsinooma, jonka epiteloidinen komponentti voi olla endometrioidinen tai seroosi (harvoin muu) ja sarkomatoottinen komponentti on joko homologinen (Müller-tyyppinen) tai heterologinen (muu). Endometrioidiseen karsinoomaan toisinaan liittyvän metaplastinen levyepiteelinkaltaisen sukkulamaisen mesenkymaaliselta vaikuttavan solukon perusteella tautia ei tule luokitaa karsinosarkoomaksi. Kohdun sarkoomilla (ESS, LMS, AS) on oma levinneisyysluokituksensa (FIGO Committee of Gynecologic Oncology, 2009). WHO:n nykyisessä luokituksessa karsinosarkoomaa pidetään sekatyypisenä kasvaimena, mutta levinneisyys arvioidaan endometriumien karsinooman tapaan.

Ovarion endometrioidisen karsinooman yhteydessä tavataan toisinaan vastaava karsinooma endometriumilla. Sääntönä pidetään sitä, että nämä kaksi tuumoria ovat

itsenäisiä karsinoomia ja luokitus tapahtuu sen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa toista tuumoria voi kuitenkin pitää metastaattisena esim. morfologian identtisyyden, levinneisyysprofiilin ja mahdollisten premalignina pidettävien muutosten (esim. ovariossa endometriooma, endometriumilla atyyppinen adenomatoottinen hyperplasia) toteamisen perusteella.

Kirkassoluiset tuumorit

- Clear cell cystadenofibroma/cystadenoma
- Borderline clear cell adenofibroma/tumor

Sekä hyvänlaatuiset että rajalaatuiset kirkasolukasvaimet ovat hyvin harvinaisia sopien siihen, että kirkassolukarsinooman esiaste on (atyyppinen) endometrioosi eikä hyvänlaatuinen/rajalaatuinen kirkasolukasvain.

- Clear cell adenocarcinoma (Carcinoma clarocellulare)

Kirkassolukarsinooman yleisrakenne voi olla kystinen tai adenofibroomamainen ja epiteelisolujen kasvutapa papillaarinen, tubulokystinen tai solidi. Kasvainsolujen sytoplasma voi olla kirkas tai karkean eosinofiilinen. Tuumorin sisällä tumagradus vaihtelee, mutta tyypillisesti kasvaimesta löytyy vahvaa tuma-atypiaa, johon nähden mitoosikuvioden määrä on suhteellisen matala.

Kirkassolukarsinooman eri histologisilla piirteillä ei ole todettu olevan prognostista tai prediktivista merkitystä. Kirkasolukarsinoomaa pidetään korkean maligniteettiasteen tuumorina eikä sitä gradeerata.

Musinoosit tuumorit

Ovarion musinoosit karsinoomat syntyvät musinooseista kystadenoomista rajalaatuisen kehitysvaiheen kautta. Tuumorissa on usein mukana eri kehitysvaiheita edustavaa kudosta ja heterogeenisyyden takia runsas näytteiden otto on tarpeellista: 1 kpl per tuumorin suurin läpimitta senttimetreissä 10 cm saakka ja sen jälkeen 1 näyte/2 cm. Esim.

Luokitusperusteita	Sivu	220
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

20 cm läpimittaisesta kasvaimesta otetaan 15 näytettä. Mikäli todetaan intraepiteliaalista karsinoomaa, leikkeitä tulisi ottaa 2 per cm (tuumorin läpimitta).

- Mucinous cystadenoma/adenofibroma
- Mucinous cystadenoma/adenofibroma, with focal atypia
- Mucinous borderline tumor, intestinal/endocervical-like
- Mucinous borderline tumor with intraepithelial carcinoma
- Mucinous adenocarcinoma
- Metastatic mucinous carcinoma

Mucinous cystadenoma/adenofibroma, with focal atypia

Mikäli vain pienessä osassa (< 10 %) epiteeliä todetaan borderline-asteista atypiaa (tumagradus 1-2) ja proliferaatiota, luokitellaan tuumori cystadenoomaksi, jossa on fokaalista atypiaa.

Mucinous borderline tumor, intestinal/endocervical-like

Enemmistö (80-95 %) musinooseista borderline-tuumoreista on intestinaalista (IMBT) ja vähemmistö (5-20 %) endokervikaalista tyyppiä (EMBT). Näiden alatyypien patogeneesi ja taudinkuva on toisistaan poikkeava (bilateraalisuus: IMBT 5 %, EMBT 40 %; endometrioosi tai endosalpingioosi: IMBT 0 %, EMBT 30-35 %; peritoneaaliset implantit IMBT 0 %, EMBT 20 %), josta syystä musinoosien borderline-tuumoreiden alatyypit on definioitava. IMBT on 100 %:ssa Stage I-tauti ja 5-vuotiselossaololuku on 100 %. Osassa intestinaalisia borderline-asteisesti atyyppisia tuumoreita todetaan mikroinvaasiota, jolla ei ole ennusteellista merkitystä.

Mucinous borderline tumor with intraepithelial carcinoma (WHO 2014)

Osassa tuumoreita joiden perusrakenne vastaa musinoosia borderline-tuumoria todetaan fokaalisesti voimakasasteisesti (tumagradus 3) atyyppista, mutta ei ei-invasiivista

Luokitusperusteita	Sivu	221
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

epiteeliä. Intraepiteliaaliseen karsinoomaan liittyy tautikuolleisuutta (6-25 %), mutta useimmiten näissä tapauksissa näytteidenotto on ollut riittämätöntä. Intraepiteliaalista karsinoomaa tulisikin pitää merkinä mahdollisesta invaasiosta. Mikäli invaasiota ei löydy ja prosessin metastaattinen luonne on poissuljettu, on intraepiteliaalisen karsinooman (IMBT) ennuste hyvä.

Mucinous adenocarcinoma (Carcinoma mucinosum)

Primaarinen musinoosi karsinooma ovariossa on aiemmin ajateltua harvinaisempi (< 3 %). Invaasiota on kahta tyyppiä: ekspansiilinen (80-90 %) ja infiltratiivinen (10-20 %), jonka ennuste on ensin mainittua huonompi (25 % uusiutuu). Tästä syystä invaasion tyyppi on ilmaistava lausunnossa. *Musinooseja karsinoomia ei gradeerata*. Mahdollista jatkohoitoa ajatellen (> Stage I tauti) kasvaimen molekulaarista profilointia (esim. HER2-, KRAS- ja EGFR-status) harkitaan tapauskohtaisesti.

Metastatic mucinous carcinoma

Suurin osa ovarion musinooseista karsinoomista on luonteeltaan metastaattisia. Niille tyypillistä on bilateraalisuus, monikyhmyinen rakenne, karsinooman esiintyminen tuumorin pinnassa, laaja lymfovaskulaarinen leviäminen erityisesti hiluksen seudussa ja > Stage I-tauti. Kuitenkin, merkittävä osa (25 %) metastaattisista tuumoreista on unilateraalisia eikä kasvainsolukkoa todeta tuumorin pinnassa. Lisäksi erityisesti pankreatikobiliaarisen ja endokervikaalisen karsinooman ovariometastaasissa voi olla mukana malignin komponentin lisäksi morfologialtaan benignilta/rajalaatuiselta näyttävää musinoosia solukkoa. Umpilisäkkeen musinoosit neoplasiat ja niiden leviäminen luokitellaan WHO:n (2010) mukaan seuraavasti solukon atypian, morfologian ja todettavan/puuttuvan invaasion perusteella:

Pseudomyksooma ks. kappale 6.14.

Kirjallisuus:

1. Bell, D.A. Nomenclature of borderline epithelial tumors of the ovary. Pathol. Case Rev. 2: 144-153, 1997

2. Silverberg, S.G. (toim.) Principles and Practice of Surgical Pathology. 2nd ed. ss. 1782-1789. Churchill Livingstone, Edinburgh 1990 (borderline-kasvaimet)
3. Gershenson, D.M., Silva, E.G. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. Cancer 65: 578-85, 1990
4. Dallenbach-Hellweg, G, Poulsen, H. Atlas of Endometrial Histopathology. Springer-Verlag, Berliini 1996
5. Seidman, J.D., Ronnett, B.M., Kurman, R.J. Evolution of the concept and terminology of borderline ovarian tumours. Curr. Diagn. Pathol. 6:31-37, 2000
6. McCluggage, W.G. Recent advances in immunohistochemistry in diagnosis of ovarian neoplasms. J. Clin. Pathol. 53: 327-334, 2000
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014
8. McCluggage, W.N. Ovarian borderline tumours: a review with emphasis on controversial areas. Diagn Histopathol 17: 178-192, 2011
9. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol. 2002 Sep;26(9):1111-28
10. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. Am J Surg Pathol. 2006 Oct;30(10):1209-21.
11. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. Am J Surg Pathol. 2005 Jun;29(6):707-23
12. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol. 2011 Jul;42(7):918-31. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003. Review.
13. FIGO Committee of Gynecologic Oncology, 2009. Figo staging of uterine sarcomas. Int J Gynecol Obstet 2009, 104, 179

14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020

8.7 Mola hydatidosa

Rypäleraskauteen liittyy geneettisiä muutoksia. Tila voi muuttua aggressiiviseksi trofoblastitautiksi eli invasiiviseksi molaksi tai korkea-asteisesti maligniksi korionkarsinoomaksi.

Epätäydellinen (partial) mola

- ei komplikaatioita
- isältä 2 ja äidiltä 1 kromosomisto
- usein triploidinen
- pieni kohtu
- seerumin HCG vähemmän koholla
- kudoksen HCG +
- alle 10 %:lle trofoblastitauti
- embryo

Täydellinen (complete) mola

- komplikaatiot yleisiä
- äidin tumamateriaali häviää ja isän duplikoituu, seurauksena homo- tai heterotsygoottinen mola
- harvoin tetra- tai triploidinen
- suuri kohtu
- seerumin HCG koholla
- kudoksen HCG +++
- 10 - 30 %:lle trofoblastitauti
- ei embryota

Histologia

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — pyöreät villusrakenteet — fokaalinen trofoblastiproliferaatio — ei tuma-atypiaa trofoblasteissa | <ul style="list-style-type: none"> — haaroittuvat villusrakenteet — lähes jatkuva trofoblastiproliferaatio — usein tuma-atypiaa trofoblasteissa |
|---|--|

— fokaalinen hydrooppinen
 degeneraatio, fibroosia
 villuksissa

— täydellinen hydrooppinen
 degeneraatio, ei fibroosia villuksissa

Immunohistokemia, virtausytometria ja in situ –hybridisaatio:

p57^{kip2} –proteiini on sykliiniriippuvainen kinaasi-inhibiittori, joka on maternaalisesti ekspressoituvan CDKN1C –geenin tuote. Täydellinen rypäleraskaus (complete hydatidiform mole) sisältää vain paternaalisen genomin, jolloin p57^{kip2} puuttuu kokonaan tai tulee vain niukasti esiin kun taas osittaisessa rypäleraskaudessa (partial hydatidiform mole), jossa on sekä paternaalista että maternaalista genomia, p57^{kip2} tulee normaaliin tapaan esiin.

Normaalissa raskaudessa, hydrooppisessa abortissa ja partiellissa molassa sytotrofoblasti on positiivinen, mutta kompletissa molassa sytotrofoblasti jää negatiiviseksi:

	Kompletti mola	Partielli mola	Hydrooppinen abortti
Villuksen sytotrofoblasti	-	+	+
Synsytiotrofoblasti	-	-	-
Villuksen stroomasolu	-	+	+
Intermediaarinen kolumnaarinen trofoblasti	+ (osa -)	+	+
Ekstravilloosi trofoblasti	+ (osa -)	+	+
Decidua	+	+	+

--	--	--	--

Tutkimusta voidaan käyttää hyväksi eroteltaessa kompletti ja partielli mola toisistaan. Partiellin molan (triploidinen) ja hydrooppisen (diploidinen) abortin erotteluun tarvitaan edelleen *virtaussytometriaa*, mikäli se ei muutoin ole selvää. Kromogeenisen *in situ – hybridisaation* tai FISH:n avulla voidaan myös saada käsitys polyploidiaasta esimerkiksi määrittämällä *kromosomin 17* määrä soluissa. Tällöin triploidisesta solusta löytyy kolme kromosomia 17.

Kirjallisuus:

1. Paradinas, F.J. The histological diagnosis of hydatidiform moles. Curr. Diagn. Pathol. 1: 24-31, 1994
2. Jun S-Y, Ro JY, Kim K-R. p57^{kip2} is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. Histopathology 43: 17-25, 2003
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020

8.8 Kohdun sileälihaskasvaimet

WHO 2014 –luokitus jaottelee silelihaskasvaimet seuraaviin ryhmiin:

Leiomyoma

Leiomyoman histologiset variantit

- *mitoottisesti aktiivinen*
- *sellulaarinen*
- *apoplektinen*
- *epitelodinen*
- *myksoidinen*
- *bisarri leiomyoma*

- *lipoleiomyoma*
- *hydrooppinen*
- *diffuusi leiomyomatoosi*
- *dissekoiva leiomyoma*
- *intravenoosi leiomyomatoosi*
- *metastasoiva leiomyoma*

*Stump**Leiomyosarkooma**-epiteloidi**-myksoidi*

Pahanlaatuisuusaste määritetään histologisesti perustuen ensisijaisesti *tuma-atypian* (vähäinen, kohtalainen, vahva), *mitoottisen aktiviteetin ja tuumorisolunekroosin* määrittämiseen. Mitoosit katsotaan kaikkein aktiivisimmalta alueelta käyttäen korkeinta indeksiä neljästä kymmenen kentän (HPF = high power field) kokonaisuudesta.

Kohdun leiomyoomat	
Tavanomainen leiomyooma	• Ei atypiaa tai korkeintaan lievää atypiaa • Ei tuumorisolunekroosia • Mitoosien määrä matala
Sellulaarinen leiomyooma	• Tavallista myoomaa muistuttava yleisrakenne • Solukkaampi kuin ympäröivä myometrium
Bisarri (symblastinen) leiomyooma	• Erittäin vahva tuma-atypia, suuri tuma-variaatio • Sytoplasma tiivis, eosinofiilinen ja runsas • Ei tuumorisolunekroosia • Matala mitoottinen aktiivisuus, alle 2/mm², alle 5/10 HPF
Fumaraattihydrataasipuutteinen	• Peuransarvisuonia

leiomyomma	• Ödeema • Bizarreja tumia • Rabdoideja inklusioita
Mitoottisesti aktiivinen leiomyooma	• Ei atypiaa tai korkeintaan lievää atypiaa • Ei tuumorisolunekroosia • Yleensä mitooseja 2,5-6/mm², 6-14/10 HPF, joskus 15 • Naiset nuorehkoja, hormonaalisesti aktiivisia • Tuumori yleensä pieni ja submukoottinen
Epiteloidi leiomyooma	• Pyöreät polygonaaliset solut • Eosinofiilinen granulaarinen tai krkas sytoplasma • Mitooseja alle 0,8/mm², 2/10 HPF

Alkuvaiheen infarkti ja hyaliininen nekroosi saattavat muistuttaa koagulaatiivista tuumorisolunekroosia. Tuumorisolunekroosi on erotettava hyaliinis-degeneratiivisesta nekroosista, joka on tavallista benigneissä kasvaimissa. DNA-ploiditeettia ja immunohistokemiallista proliferaatioaktiivisuutta mitanneet tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia.

Seuraavaan taulukkoon on koottu vanhat Bell et al. 1994 kriteerit:

Nekroosi	Atypia	Mitoosit/10hpf	Diagnoosi
Ei	Ei	5-20	Mitoottisesti aktiivinen leiomyooma
Ei	Ei	Yli 20	Mitoottisesti aktiivinen leiomyooma, kokemus käyttäytymisestä puuttuu
Ei	Kyllä (fok tai multifok)	Alle 20	Atyyppinen leiomyooma
Ei	Kyllä	Alle 10	Atyyppinen leiomyooma, vähäinen

	(diffuusi)		taipumus uusiutumiseen
Ei	Kyllä (diffuusi)	Yli 10	Leiomyosarkooma
Kyllä	Ei	Alle 10	Sileälihaskasvain, matala maligni potentiaali, kokemus puuttuu
Kyllä	Ei	Yli 10	Leiomyosarkooma
Kyllä	Kyllä	Mikä tahansa	Leiomyosarkooma

WHO:n 2014 ja 2020 gynekologisen patologian luokitukset esittävät epävarman malignin potentiaalin kasvaimista (STUMP = smooth muscle tumour of uncertain malignant potential) taulukon. Pelkkä mitoosien suuri määrä ei ennusta uusiutumista, atypiaan liittyy vähäinen riski ja nekroosiin kohtalainen riski.

Nekroosi	Kohtalainen tai vahva atypia tumissa	Mitoosit/mm² (Mitoosit/10hpf)	Mitoosit uusiutuneissa kasvaimissa /mm² (tai /HPF)	Uusiutumisia
Ei	Fokaalinen	alle 4 (alle 10)	1,4 (3,2)	17 %
Ei	Diffuusi	alle 4 (alle 10)	1,5 (3,5)	12 %
Kyllä	Ei (tai lievä)	alle 4 (alle 10)	1,1 (2,6)	28 %
Ei	Ei	yli 6,3 (15 tai enemmän)		0 %

Leiomyosarkooma	
Konventionaalinen leiomyosarkooma	Kaksi tai useampia kriteerejä: • Huomattava soluatypia • Tuumorisolunekroosi • Mitooseja 4 tai enemmän /mm², 10

	tai enemmän /HPF
Epitelioidi leiomyosarkooma	Yksi tai useampia kriteeri: • Kohtalainen tai vahva soluatyypia • Tuumorisolunekroosi • Mitooseja 1,6 tai enemmän /mm², 4 tai enemmän /10 HPF
Myksoidi leiomyosarkooma	Yksi tai useampia kriteerejä: • Kohtalainen tai vahva soluatyypia • Tuumorisolunekroosi • Mitooseja yli 0,4 /mm², 4 tai yli 1 /10 HPF • Infiltratiiviset rajat tai epäsäännölliset reubat

Endometriumien stroomakasvaimet:

- *Endometrial stromal nodule*
- *Endometrial stromal sarcoma, low grade*
- *Endometrial stromal sarcoma, high grade*
- *Undifferentiated uterine sarcoma*
- *Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor*

Kirjallisuus:

1. Bell, S.W., Kempson, R.L., Hendrickson, M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. Am. J. Surg. Pathol. 18: 535-558, 1994
2. Hendrickson, M.R., Kempson, R.L. A diagnostic approach to smooth muscle tumours of the uterus. Curr. Diagn. Pathol. 6:21-30, 2000

Luokitusperusteita	Sivu	230
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

3. Hart, W.R. Mesenchymal lesions of the uterus. *Histopathology* 41 (Suppl. 2): 12-31, 2002
4. Soslow, R.A. Uterine mesenchymal tumors: a review of selected topics. *Diagn Histopathol* 14: 175-188, 2008
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon 2014
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol. 4. Lyon, IARC, 2020

8.9 Gynekologinen sytologia

Gynekologisessa sytologiassa vuoden 1991 *Bethesda*-järjestelmässä (The Bethesda System = TBS) otettiin Papanicolaoun luokituksen tilalle spesifisiä diagnooseja. *Bethesda 2001* –järjestelmä poikkeaa jonkin verran vuoden 1991 versiosta. Yleisen luokituksen rakennetta on muutettu ja periaatteessa kategoria on optionaalinen. ”Normaalin solukuvan” ja ”Benignin solumuutoksen” tilalle tuli ”Ei epiteelisoluatypiaa”. Huomattavimmat muutokset olivat ASCUS- ja AGUS-kategorioissa. Levyepiteelin ASCUS-muutoksissa otetaan kantaa siihen, onko muutos epäspesifinen (ASC-US) vai sisältääkö se mahdollisesti HSIL-tasoisia soluja (ASC-H). Lieriöepiteelin AGUS-muutoksissa otetaan kantaa siihen, onko rauhassolumuutos epäspesifinen vai neoplasiasuspekti. HSIL-leesioissa mainitaan, onko muutoksessa invaasion viitteitä. Rauhassolut pitäisi osata luokitaa endokervikaalisiksi tai endometriaalisiksi. Uusin päivitys on vuodelta 2014. LSIL ja ASC-H saattavat esiintyä yhdessä.

Bethesda 2001 –kategoriat ovat seuraavat:

Specimen type

- Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid based vs. other

Luokitusperusteita	Sivu	231
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Specimen adequacy

- Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc.)
- Unsatisfactory for evaluation (specify reason)
- Specimen rejected/not processed (specify reason)
- Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

General categorization (optional)

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
- Epithelial Cell Abnormality: See Interpretation/Result (specify ‘squamous’ or ‘glandular’ as appropriate)
- Other: See Interpretation/Result (e.g. endometrial cells in a woman of 40 years or more of age)

Automated review

- If case examined by automated device, specify device and result.

Luokitusperusteita	Sivu	232
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Ancillary testing

- Provide a brief description of the test methods and report the result so that it is easily understood by the clinician.

Interpretation / result

- **Negative for intraepithelial lesion or malignancy**
- When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report, whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings.

Organisms:

- Trichomonas vaginalis
- Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp
- Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp.
- Cellular changes consistent with Herpes simplex virus

Other non-neoplastic finding (Optional to report; list not inclusive):

Reactive cellular changes associated with

- Inflammation (includes typical repair)
- Radiation
- Intrauterine contraceptive device (IUD)
- Glandular cells status post hysterectomy
- Atrophy

Other

- Endometrial cells in a woman of 40 years or more of age (Specify if ‘negative for squamous intraepithelial lesion’)

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

- Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)
- Atypical squamous cells of undetermined significance, cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1

- High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3
- High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3 with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
- Squamous cell carcinoma

Glandular cell

- Atypical endocervical cells (NOS or specify in comments)
- Atypical endometrial cells (NOS or specify in comments)
- Atypical glandular cells (AGC-NOS or specify in comments)
- Atypical endocervical cells, favor neoplastic
- Atypical glandular cells, favor neoplastic (AGC-FN)
- Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
- Adenocarcinoma, endocervical
- Adenocarcinoma, endometrial
- Adenocarcinoma, extrauterine
- Adenocarcinoma not otherwise specified (NOS)

Other malignant neoplasms: (specify)**Educational notes and suggestions (optional)**

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included).

Infektioiden ja reaktiivisten muutosten piirteitä:

Sekaflooraa luonnehtii kokkivoittoinen bakteeristo. Herpes simplex –solumuutoksia luonnehtii monitumaisuus (tumat pakkautuneet toisiinsa, eosinofiilinen “halon” ympäröimä tumainklusio, myös yksitumaisia soluja). Inflammaatiossa ja regeneraatiossa esiintyy lievää tumakoon kasvua ja hyperkromasiaa, kaksi- tai monitumaisia soluja, karyopyknoosia ja –reksistä, sytoplasman vakuolisaatiota ja polykromasiaa, tumakalvo on sileä ja pyöreä, mutta endokerviksissä tumat voivat olla huomattavan suuria. Atrofisessa vaginiitissa tavataan orangofiilisiä pyknoottistumaisia parabasaalisoluja, suuria tumia, “naked” -tumia, basofiilinen amorfinen tausta ja tulehdussoluja. Sädemuutoksessa esiintyy suuria “bisarreja” soluja, degeneratiivisia tuma- ja sytoplasmamuuutoksia, hyperkromasiaa ja yksi tai useampia tumajyväsia. IUD-muutos on 5-15 rauhassolun rykelmä, jossa on suurentuneita tumia ja tumadegeneraatiota, suurentunut tumajyvänen, sytoplasmassa suuria vakuoleja ja mahdollisesti myös kalkkiutumia.

Levyepiteelin Bethesdan mukaisten atypialuokkien piirteitä:ASC-US

- tuma- ja sytoplasmamuuutokset eivät SIL- tai karsinoomatasoa
- muutokset vahvempia kuin tulehdus- ja regeneraatiomuutoksissa
- voi olla täysin benigni tai edustaa neoplasian alkuvaihetta

ASC-H

- muutokset selvästi vahvempia kuin tulehdus- ja regeneraatiomuutoksissa
- mukana on pieniä niukkaplasmaisia hyperkromaattisia soluja
- voi olla täysin benigni tai edustaa neoplasian alkuvaihetta, nimenomaan vahvaa epiteeliatypiaa (HSIL)

LSIL = lievä dysplasia, CIN 1 (cervical intraepithelial neoplasia), HPV (human papilloma virus)

- koilosyyttejä (tumassa atypiamuutoksia, ympärillä kirkas “halo”, HPV-leesio)
- tuma kolminkertainen kooltaan normaaliin intermediaarisoluun nähden
- kohtalainen tumien koon ja muodon vaihtelu
- kaksi- tai monitumaisia soluja
- hyperkromasia, tasainen kromatiini (HPV-soluissa karkeutunut)
- tumajyvän harvoin erotettavissa
- dyskeratoottinen sytoplasma

HSIL = kohtalainen dysplasia, CIN 2; vahva dysplasia, CIN 3; carcinoma in situ, CIS

- yksittäisiä soluja tai löyhiä rykelmiä
- tumamuutokset kuten lievässä SIL:ssä mutta sytoplasman määrä vähäisempi
- solukoko pienempi kuin lievässä SIL:ssä
- hyperkromasia, epäsäännölliset tuman rajat
- CIS-tasoisessa leesiossa selvästi suurentunut tuma/sytoplasma -suhde

Levyepiteelikarsinooma

- malignin tuman kriteerit (ks. 10.1 Sytologian diagnoosiperusteet)
- ei-keratinisoituva tyyppi

- solut yksittäin tai aggregaateina
- huomattavasti karkeutunut kromatiini
- makronukleoli
- tuumoridiateesi (nekroottinen debris, vanha veri)
- keratinisoituva tyyppi
 - solut yleensä yksittäin
 - huomattava tumien koon ja muodon vaihtelu
 - karkea kromatiini
 - makronukleoleja joskus
 - “fiber”- ja “tadpole” -solut, “orangofiilinen sytoplasma”
 - tuumoridiateesi joskus

Lisäksi voidaan esittää vanhan järjestelmän mukainen puhtausaste 1 - 3 ja sytologinen *Papanicolaoun* luokka 0 - 5 (ks. 10.1 Sytologian diagnoosiperusteet) sekä määrittää muutoksen lokalisaatio (vagina, portio, cervix). Kypsyysindeksi ja luteaalivaikutus määritetään erikseen pyydettäessä tai jos hormonivaste on poikkeava. Bethesda-järjestelmässä ei ole puhtausastetta, joka perinteisesti jakautui asteisiin 1-3.

Kypsyysindeksi:

- parabasaalisolut/intermediaarisolut/pintasolut
- määritetään solutyypin prosentuaaliset osuudet vaginanäytteessä
- intermediaarisolun ja pintasolun erottamisessa käytetään karyopyknoosi-indeksiä (pintasolussa pyknoottinen tuma)
- puhtausasteen oltava 1
- pintasoluvoinnoinen indeksi viittaa estrogeenivaikutukseen

Luteaalivaikutus:

- intermediaarivoinnoinen solukuva
- solut toisiinsa liimautuneet

- solujen reunat käpristyneet
- vastataan sopii/ei sovi, positiivinen/negatiivinen, epäselvä

Puhtausaste 1:

- runsaasti Döderlein-sauvoja, korkeintaan kohtalaisesti leukosyyttejä
- kohtalaisesti Döderlein-sauvoja, niukasti muita bakteereja ja leukosyyttejä
- ei Döderlein-sauvoja, niukasti muita bakteereja, ei leukosyyttejä
- normaali tila

Puhtausaste 2:

- runsaasti Döderlein-sauvoja ja leukosyyttejä
- niukasti Döderlein-sauvoja, kohtalaisesti muita bakteereja ja leukosyyttejä
- ei Döderlein-sauvoja, kokki tai sekafloora, kohtalaisesti leukosyyttejä
- runsas (kokki)bakteerifloora, ei leukosyyttejä
- kohtalaisesti trikomonasta, kokki tai sekafloora, niukasti leukosyyttejä
- lievä tulehdus tai tulehdukselle otollinen tila

Puhtausaste 3:

- ei Döderlein-sauvoja, runsas kokki- tai sekafloora, runsaasti leukosyyttejä
- trikomonas, sekafloora, runsaasti leukosyyttejä
- aina hoitoa vaativa tulehdus

Kirjallisuus:

1. Kurman, R.J., Solomon, D. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Springer Verlag, New York 1994 (Bethesda-järjestelmä 1991)
2. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T. Jr., Young, N. The 2001 Bethesda System:

Luokitusperusteita	Sivu	239
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

terminology for reporting results of cervical cytology. J Am Med Ass 287: 2114-2119, 2002 (Bethesda-järjestelmä 2001)

3. Nayar R, Wilbur E. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer 2015

Definitions, Criteria, and Explanatory Notes

9. NEUROPATHOLOGIA JA ENDOKRINOLOGIA

9.1 Aivoinfarktin iän määrittäminen

1. Makroskooppiset kriteerit

- | | | |
|---------------|---|--|
| 12 tuntia: | — | vähäinen värinmuutos ja kudoksen pehmeneminen |
| | — | harmaan ja valkean aineen raja tulee epäselväksi |
| | — | valkea aine menettää hienojyväisen rakenteensa |
| 24 tuntia: | — | edellä kuvatut muutokset ovat yleensä vasta tässä vaiheessa selvät |
| 48-72 tuntia: | — | ödeema |
| | — | kudoksen pehmeneminen ja hajoaminen |
| | — | herniaatiot |

2. Mikroskooppiset kriteerit

- | | | |
|--------------|---|--|
| 1 tunti: | — | neuronien mikrovakuolisaatio
(mitokondriot turpoavat) |
| 4-12 tuntia: | — | neuronit värjäytyvät eosinofiilisesti |

Luokitusperusteita	Sivu	240
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

	—	sytoplasman basofilia (Nisslin jyväset, RER) katoaa
	—	neuronien tuman pyknoosi
15-24 tuntia:	—	ensimmäiset neutrofiilit
2-4 vrk:	—	makrofageja, fagosytoosi
	—	gitter-solut (suuria vaahtoplasmaisia fagosytoineita makrofageja)
	—	suurissa infarkteissa näitä soluja voidaan nähdä kuukausien, jopa vuosien ajan
1 viikko:	—	astrosyyttien proliferaatio nekroosialueen ulkopuolella
	—	glia-arpi

Resoluution lopputulos on pikemmin kysta kuin arpi, koska kollageenia on vain verisuonten ympärillä. Infarktin koosta riippuen prosessin kesto vaihtelee viikoista useisiin kuukausiin.

Kirjallisuus:

1. Cotran, R.S., Kumar, V. ja Robbins, S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. ss. 1404-1405. Saunders, Philadelphia 1994
2. Kalimo, H., Kaste, M. ja Haltia, M. Vascular diseases. Kirjassa: Graham, D. ja Lantos, P. (toim.) Greenfield's Neuropathology. 6th ed. Edward Arnold, Lontoo 1996

9.2 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti (Alzheimer's disease, AD) on etenevä neurodegeneratiivinen sairaus, jossa histopatologiset muutokset leviävät isoaiivokorteksilla ennalta arvattavaan tapaan.

AD:n histologisia muutoksia ovat aivoatrofia, *beeta-amyloidin* kertyminen solunulkoiseen tilaan ja hyperfosforyloituneen *tau-proteiinin* kertyminen hermosolujen sisälle (sekä perikaryoniin että ulokkeisiin).

AD:n kliininen vaikeusaste korreloi hyperfosforyloituneen taun levinneisyyteen.

Kertyminen alkaa hippokampuksen läheisyydestä leviten temporaalilohkon neokorteksille, myöhemmin myös frontaalilohkoon ja okkipitaalilohkoon. Näissä lokalisaatioissa hyperfosforyloitunut tau-proteiini kertyy

- hermosolujen sytoplasmaan liekkimäisiksi säiekimpuiksi (neurofibrillary tangles)
- neuriittiplakkeihin hermosolujen dystrofisiin aksoneihin
- hennompana hermosolujen dendriitteihin (neuropil threads)

Braakin mukainen luokitus erottelee Alzheimerin taudin neurofibrillaarisen patologian asteen topografian perusteella *lievään* (luokat I-II), *keskivaikeaan* (luokat III-IV) sekä *vaikeaan* (luokat V-VI). Luokittelua varten tarvitaan immunohistokemiallinen hyperfosforyloituneen taun värjäys kolmesta aivoalueesta.

Näytepalat otetaan poikittaisista aivoleikkeistä:

1. temporaalilohkon anteromediaaliosa: hippokampuksesta niin että mukaan tulee neokorteksia: parahippokampaalinen ja siitä seuraava okkipitotemporaalinen gyrus
2. temporaalilohkon yläosa: edellisen ylälateraalipuolelta, käsittäen ylimmän ja keskimmäisen temporaaligyruksen
3. okkipitaalilohko: okkipitaalilohkon keskiosassa on mediaalisesti syvä uurre (fissura calcarinea), näyte otetaan uurteesta alalateraalisuuntaan

Tau-värjäytymisen tulkinta hermosolujen dendriiteissä:

Neurofibrillaarinen AD-luokka	Blokki 1: Hippokampus	Blokki 1: Neokorteks	Blokki 2	Blokki 3
--	----------------------------------	---------------------------------	-----------------	-----------------

I-II	+	-	-	-
III	+	+	-	-
IV	+	+	+	-
V-VI	+	+	+	+

Blokista 2 kannattaa värjätä myös *beeta-amyloidi* ja näin välttää frontotemporaalisen dementian tulkitsemista AD:ksi. *Jos tau-värjäys on negatiivinen, kyseessä ei ole AD.* Näissä tapauksissa on muu neurodegeneratiivinen sairaus mahdollinen. Jos AD-muutokset ovat lieviä (luokat I-II) kliinisen dementian oltua vaikea, kannattaa harkita toisen diagnoosin mahdollisuutta. Toiseksi yleisimmässä dementoivassa sairaudessa, *Lewy-kappaledementiassa*, nähdään usein lieviä AD-muutoksia alfa-synukleiniinipatologian lisäksi.

CERAD:n (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) luokitus antaa todennäköisyysdiagnoosin sairastiko potilas Alzheimerin tautia vai ei. Luokitus on Braakin luokitusta vanhempi, työläämpi ja epäspesifisempi.

Näytteet:

- Superiorinen ja mediaalinen temporaalinen gyrus
- Mediaalinen frontaalinen gyrus
- Inferiorinen parietaalinen lobulus
- Hippocampus, mesencephalon (sisältäen substantia nigra)

Näytteistä tehdään Bielchowskyn hopeavärjäys ja tioflaviini S.

Arvioidaan neuriittisten plakkien määrä suurennosta 100 X käyttäen 1 mm² kohti eniten plakkeja sisältävältä alueelta:

Ei lainkaan	Plakkeja ei näy yhtään
Vähän	Pari plakkia (esim. 2 kpl)

Kohtalaisesti	Muutamia (esim. 6 kpl)
Paljon	Paljon (kymmeniä, esim. 38 kpl)

Ikä kuollessa	Neuriittisten seniilien plakkien määrä			
	Ei lainkaan	Vähän	Kohtalaisesti	Paljon
Alle 50 vuotta	0	C	C	C
50-75 vuotta	0	B	C	C
Yli 75 vuotta	0	A	B	C

Potilas on dementoitunut				
Diagnoosi	Iän mukaan painotettu puolikvantitatiivinen histologinen luokka			
	0	A	B	C
Ei Alz. tautia	X			
Mahdollinen Alz. tauti		X		
Todennäköinen Alz. tauti			X	
Varma Alz. tauti				X

Potilas ei ole dementoitunut				
Diagnoosi	Iän mukaan painotettu puolikvantitatiivinen histologinen luokka			
	0	A	B	C
Ei Alz. tautia	X	X		
Mahdollinen Alz. tauti			X	X
Todennäköinen Alz. tauti				
Varma Alz. tauti				

Edellä mainitussa jaottelussa diagnoosi riippuu potilaan iästä ja kliinisestä diagnoosista eikä huomioi neurofibrillivyyhtejä.

Kirjallisuus:

1. Mirra, S.S., Noel, M.N., Terry, R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Pathol Lab Med 117: 132-144, 1993.
2. Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., Del Tredici, K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol 112: 389-404, 2006.

9.3 Aivokasvaimet

Aivokasvainten histogeneettinen luokitus olettaa kasvainsolukon kehittyvän jostakin keskushermoston solutyypistä. Joidenkin alaryhmien kohdalla jaottelu on enemmän topografiaan perustuva. WHO:n vuoden 2016 keskushermoston kasvainten luokitus ottaa lisäksi huomioon tietyt mutaatiot, jotka jakavat kasvaimet ennusteellisiin tai hoidollisiin ryhmiin. Tämä koskee erityisesti glioomia ja medulloblastoomaa, joka jaetaan geneettisesti ja histologisesti määriteltyihin ryhmiin. Solitaarinen fibroottinen tuumori ja hemangioperisytooma on geneettisin perustein ryhmitelty samaksi kasvaimeksi.

WHO classification of tumours of the central nervous system

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal–glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9400/3</i>	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9401/3</i>	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Ependymoid glioblastoma</i>	<i>9440/3</i>	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	<i>9451/3</i>	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9382/3</i>	Embryonal tumours	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9382/3</i>	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Ependymal tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanyctic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion–positive	9396/3*	<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	<i>9478/3</i>
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
Other gliomas		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus tumours		<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	<i>9508/3</i>
Choroid plexus papilloma	9390/0	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
Meningiomas		Lymphomas	
Meningioma	9530/0	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningothelial meningioma	9531/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Fibrous meningioma	9532/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Transitional meningioma	9537/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Psammomatous meningioma	9533/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Angiomatous meningioma	9534/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Microcystic meningioma	9530/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Metaplastic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Chordoid meningioma	9538/1	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Clear cell meningioma	9538/1		
Atypical meningioma	9539/1	Histiocytic tumours	
Papillary meningioma	9538/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rhabdoid meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Rosai-Dorfman disease	
		Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours			
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germ cell tumours	
Grade 1	8815/0	Germinoma	9064/3
Grade 2	8815/1	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 3	8815/3	Yolk sac tumour	9071/3
Haemangioblastoma	9161/1	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioma	9120/0	Teratoma	9080/1
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3	Mature teratoma	9080/0
Angiosarcoma	9120/3	Immature teratoma	9080/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Lipoma	8850/0		
Angiolipoma	8861/0	Tumours of the sellar region	
Hibernoma	8880/0	Craniopharyngioma	9350/1
Liposarcoma	8850/3	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Myofibroblastoma	8825/0	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Pituicytoma	9432/1
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3	Metastatic tumours	
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.
*These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.
Italics: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Luokitusperusteita	Sivu	247
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

WHO:n luokituksen gradeeraus (malignisuusasteen määrittäminen)

Periaatteessa kasvaimet jaetaan neljään gradukseen (G1-G4), jossa karkeasti voidaan sanoa, että G1 on benigni, G2 matala-asteisesti maligni sekä G3 ja G4 selvästi maligneja.

G1 -kasvaimet ovat hyvin hidaskasvuisia, usein tarkkarajaisia ja kirurgisesti hoidettavia; tyypiesimerkkeinä glioomista vain **pilosyyttiset astrozytoma** sekä jotkut harvinaiset muut gliomat (ks. liitteenä oleva gradeeraustaulukko).

G2 -ryhmän kasvaimet ovat vielä hyvin erilaistuneita ja verraten hidaskasvuisia, mutta usein infiltratiivisia ja uusiutuvia sekä progredioivia. Hyvin erilaistuneet **matala-asteiset astrozytoma**, oligodendroglioma ja ependyoma ovat esimerkkejä tästä ryhmästä.

G3 -ryhmään kuuluvat selvästi anaplastiset gliomat (esim. **anaplastinen astrozytoma**), joissa on histologista atypiaa ja pleomorfiaa sekä selvä mitotinen aktiviteetti, mutta ei merkittävää nekroosimuodostusta.

G4 -ryhmän kasvaimet ovat nopeimmin kasvavia, tyypiesimerkkinä **glioblastoma**. Myös useimmat embryonaaliset kasvaimet (esim. **medulloblastoma**) kuuluvat tähän ryhmään.

Gradeeraustaulukosta ilmenee WHO:n gradusmäärittely myös muille kasvaimille kuin gliomille.

Gradeerauskriteerit astrozytoma

Neljä keskeistä gradeerauskriteeriä ovat: **tuma-atypia, mitotinen aktiviteetti, endoteeliproliferaatio ja nekroosi**.

G1: vain sovitut entiteetit (esim. **pilosyyttinen astrozytoma**).

Luokitusperusteita	Sivu	248
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

G2: vain yksi kriteeri, yleensä **tuma-atypia**.

— matala proliferaatio (MIB-1 –indeksi yleensä alle 5 %)

G3 : kaksi kriteeriä, yleensä **tuma-atypia** ja **mitoottinen aktiviteetti**.

— lisääntynyt proliferaatio (MIB-1 yleensä yli 5 %)

G4: kolme (useimmiten kaikki neljä) kriteeriä, **tuma-atypia**, **mitoosit**, **endoteeliproliferaatio** ja/tai **nekroosi**

— korkea proliferaatio (MIB-1 yli 12%)

Immunohistokemiallinen MIB-1 –proliferaatiovärjäys on lisäapu, ei virallisesti sovittu gradeeraus-kriteeri. Sen merkitys voi tulla esille tilanteessa, jossa matala-asteiseksi diagnosoitu gliooma osoittautuu voimakkaasti proliferoivaksi.

Oligodendroglioomissa mikrovaskulaarinen proliferaatio tai nekroosi merkitsevät edelleen vain G3-kasvainta. *Oligoastroosyyttisissä kasvaimissa* mikrovaskulaarinen proliferaatio vastaa G3-kasvainta, mutta nekroosin läsnäolo muuttaa diagnoosin glioblastoomaksi oligodendrogliaalisisessa komponentissa (GBM-O).

Meningeoomassa mitoottinen aktiviteetti rajaa kasvaimet kolmeen luokkaan:

1. Benigni (gradus I): alle 4 mitoosia/10 HPF
2. Atyyppinen (gradus II): 4-19 mitoosia/10 HPF tai kolme tai useampia seuraavista:
kasvainsolunekroosi, lisääntynyt solukkuus, suuri tuma/sytoplasma –suhde,
rakenteeton kasvu
3. Anaplastinen (gradus III): yli 19 mitoosia/10 HPF

Kirjallisuus:

1. Lewis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D, Cavenee, W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. WHO/IARC Lyon 2016

2. Ansorge, O. The neuropathological approach to the diagnosis of brain tumours. Diagn Histopathol 17: 465-475, 2011
3. Wesseling, P., Kros, J.M., Jeuken, J.W.M. The pathological diagnosis of diffuse gliomas: towards a smart synthesis of microscopic and molecular information in a multidisciplinary context. Diagn Histopathol 17: 486-494, 2011

9.4 Neuroblastooma

Neuroblastoomat jaetaan neljään luokkaan strooman ja solurakenteen perusteella:

Neuroblastoma (Schwannian stroma poor)	Sellulaarinen neuroblastinen tuumori ilman prominenttia Schwann-stroomaa	• Undifferentiated: small round blue cell, tarvitaan lisätutkimuksia (immuno ja/tai mopa) • Poorly differentiated: neuraalinen morfologia (neuropil, Homer Wright rosetit), differentioituvia neuroblasteja alle 5 % • Differentiating: erilaistuvia neuroblasteja yli 5 %
Ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma rich)	Neuroblastisia fokuksia yli 50 %, laaja Schwann-strooma	• Neuroblastiset fokukset mikroskooppisia, ei paljain silmin nähtävää nodulaarisuutta • Neuroblastit eri kypsyemisvaiheissa

Ganglioneuroblastoma, nodular (composite, Schwannian stroma rich/dominant, Schwannian stroma poor)	Paljain silmin nähtävä nodulaarinen ”stroma poor” komponentti, joukossa ”stroma rich” ganglioneuroblastooma tai ”stroma dominant” ganglioneurooma	• Komponenttien osuus vaihtelee • Stroma poor komponentti usein hemorraginen tai nekroottinen
Ganglioneuroma (Schwannian stroma dominant)	Pääasiassa Schwann-stroomaa, siellä täällä neuronaalisia elementtejä	• Maturing: kypsyviä ja kypsiä gangliosoluja • Mature: vain kypsiä gangliosoluja ja satelliittisoluja

Niukkastroomaisille kasvaimille voidaan määrittää *MKI-indeksi* laskemalla 5000 solusta mitoitettiset ja karyorektiset solut:

matala indeksi	alle 100/5000	(< 1/50)
välimuotoinen indeksi	100 - 200/5000	(1 - 2/50)
korkea indeksi	yli 200/5000	(> 2/50)

Niukkastroomaisten kasvainten ennuste:

a) ikä alle 1.5 vuotta:

MKI	< 200	= suotuisa ennuste
MKI	> 200	= epäsuotuisa ennuste

b) ikä 1.5 - 5 vuotta

erilaistumaton histologia = epäsuotuisa ennuste

erilaistunut histologia

MKI < 100 = suotuisa ennuste

Luokitusperusteita

Sivu

251

International Academy of Pathology (IAP),
Suomen osastoPvm
Versio23.8.2021
3.3

MKI > 100 = epäsuotuisa ennuste

c) ikä yli 5 vuotta

= epäsuotuisa ennuste

N-Myc amplifikaatio

N-Myc –status voidaan määrittää immunohistokemiallisesti tai FISH-tekniikalla. N-Myc on amplifioitunut 20-25 %:ssa tapauksista. FISH 4 tai yli 4 signaalia solussa = amplifioitunut, 2 - alle 4 signaalia 0 raja-arvoinen, s signaalia = ei amplifioitunut. Useimmat amplifioituneet neuroblastoomat ovat immunohistokemiallisesti N-Myc – positiivisia.

Jos kasvaimen liittyy suotuisa ennuste, merkitään diagnoosin määreeksi *favourable histology*. Muutoin merkitään *unfavourable histology* tai ei mitään, jos tiedot eivät riitä ennusteen arviointiin.

WHO-luokitus 2017:

Table 5.05 The Children's Oncology Group (COG) neuroblastoma risk grouping system (2114,2963)

INSS stage	Patient age	MYCN status	Ploidy (DNA index)	INPC histology group	Other	Risk group ^a
1	Any	Any	Any	Any		Low
2A/2B	Any	Unamplified	Any	Any	Resection ≥ 50%	Low
					Resection < 50%	Intermediate
		Amplified	Any	Any	Biopsy only	Intermediate
3	≤ 547 days	Unamplified	Any	Any	Any degree of resection	High
						Intermediate
	> 547 days	Unamplified	Any	Favourable		Intermediate
				Unfavourable		High
4	Any	Amplified	Any	Any		High
						High
	< 365 days	Unamplified	Any	Any		Intermediate
						High
	365–547 days	Unamplified	> 1	Favourable		Intermediate
						High
		Any	Any	Unfavourable		High
						High
4S	< 365 days	Unamplified	> 1	Favourable	Asymptomatic	Low
			Any	Any	Symptomatic	Intermediate
			Any	Unfavourable	Asymptomatic or symptomatic	Intermediate
			1	Any	Asymptomatic or symptomatic	Intermediate
		Unknown	Unknown	Unknown	Patient too sick for biopsy	Intermediate
		Amplified	Any	Any	Asymptomatic or symptomatic	High

INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification; INSS, International Neuroblastoma staging system.

^a The intermediate-risk group is further divided into three subgroups (not shown) on the basis of patient age, MYCN status, ploidy, INPC histology group, and the presence or absence of loss of heterozygosity of 1p/11q.

Table 5.06 The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) consensus pretreatment classification schema (536)

INRG stage	Patient age (months)	Histological category	Grade of tumour differentiation	MYCN status	Unbalanced 11q aberration	Ploidy	Pretreatment risk group
L1		GN maturing or GNB intermixed					Very low
		Any except GN maturing or GNB intermixed		Unamplified			Very low
				Amplified			High
L2	< 18	Any except GN maturing or GNB intermixed		Unamplified	No		Low
					Yes		Intermediate
					No		Low
	≥ 18	GNB nodular or neuroblastoma	Differentiating	Unamplified	Yes		Intermediate
			Poorly differentiated or undifferentiated	Unamplified	(Any)		Intermediate
M	Any age			Amplified			High
	< 18			Unamplified		Hyperdiploid	Low
	< 12			Unamplified		Diploid	Intermediate
	12 to < 18			Unamplified		Diploid	Intermediate
	< 18			Amplified			High
	≥ 18						High
MS	< 18			Unamplified	No		Very low
					Yes		High
				Amplified			High

GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma.

Source: Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report (536). Reprinted with permission. ©2009 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Kirjallisuus:

1. Shimada, H., Chatten, J., Newton, W.A. et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. J. Nat. Canc. Inst. 73: 405-416, 1984
2. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Lyon 2017

9.5 Lisämunuaisen kasvaimet

Lisämunuaisen kuorikerroksen ja ytimen kasvainten erottamisessa voidaan käyttää immunohistokemiallisia värjäyksiä. Melanosyyttiantigeeni, inhibiini ja kalretiniini ovat kortikaalisia antigeeneja, synaptofysiini ja kromograniini medullaarisia (feokromosytooma).

	Kortikaalinen	Medullaarinen	Metastaasi
Keratiini	neg/pos (fokaalinen)	neg/pos (30 %)	pos
EMA	neg	neg	pos
Elinkohtaiset vasta- aineet (TTF-1, PSA)	neg	neg	pos
Melan A	pos (95 %)	neg (pos 5 %)	neg
Inhibiini	pos (95 %)	neg (pos 5 %)	neg
Kalretiniini	pos (95 %)	neg (pos 15 %)	neg
Synaptofysiini	pos 65 %, neg 35 %	pos	neg
Kromograniini	neg	pos	neg

Lisämunuaisen *kuorikerroksen* adenoomista on tunnistettu useita maligniteettiin viittaavia tekijöitä:

*	Mitoottinen aktiivisuus yli 5 / 50 HPF
*	Kirkassoluinen komponentti 25 % tai vähemmän
*	Patologisia mitooseja
*	Nekroosi
*	Kapseli-invaasio
	Tumapleomorfia
	Laskimoinvaasio
	Diffuusi kasvutapa
	Sinusoidaalinen invaasio
	Leveät fibroottiset juosteet

Weiss ym. (1989) alkuperäisen tutkimuksen mukaan kaksi tai vähemmän näitä kriteerejä sopivat vain harvoin metastasoiviin kasvaimiin, mutta kolme tai enemmän viittasi maligniteettiin. Aubert ym. (2002) raportoi, että viisi näistä kriteereistä (* tähdellä merkityt) on merkitseviä, joista kolme tai enemmän liittyvät aggressiiviseen käyttäytymiseen. Myös yli 4 % proliferatiivisia Ki-67 (MIB-1) –positiivisia soluja liittyy maligniin käyttäytymiseen.

Feokromosytooman maligniteettiasteen määrittämiseen ei ole olemassa luotettavia yleisesti hyväksyttyjä kriteerejä. WHO:n endokriinisten kasvainten luokituksen mukaan maligneiksi feokromosytoomiksi ja paraganglioomiksi luokitellaan vain metastasoituneet kasvaimet. Jos metastaasi sijaitsee alueella, jossa voi esiintyä paraganglioomia, on huomioitava myös kahden primäärituumorin mahdollisuus. Seuraavassa esitetään kaksi menetelmää feokromosytooman maligniteettiasteen arvioimiseksi.

Luokitusperusteita	Sivu	255
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Feokromosytoomien ja paraganglioomien diagnostiikassa käytettävät histopatologiset parametrit perustuvat Helsingin luokituksessa Kaisa Salmenkiven väitöskirjatyöhön 2003:

1. *Tuumorinekroosi* (usein esiintyvää degeneraatiota/hemorragiaa ei huomioida)
2. *Kapseli-invaasio* (kapselin läpi ympäröivään pehmytkudokseen)
3. *Suoni-invaasio* tuumorin ulkopuolella esim. kapselin suonessa tai pehmytkudoksen suonessa
4. *Proliferaatio* yli 5 mitoosia/10HPF ja/tai Mib-1/Ki-67 yli 5%

Jos metastasoitumattomasta feokromosytoomasta tai paraganglioomasta löytyy yksi tai useampia yllämainituista histologisista piirteistä, kutsutaan kasvainta **rajalaatuiseksi (borderline)**. HUS:n alueella tämä johtaa potilaan tarkempaan seurantaan mahdollisen uusimisen varalle. Kaikista HUS:n alueella todetuista maligneista feokromosytoomista tai paraganglioomista on toistaiseksi löytynyt vähintään yksi tai useampi yllämainituista histologisista piirteistä.

Phaeocromocytoma of the adrenal scaled score (PASS)

Muuttuja	Pisteet
Suuria pesäkkeitä tai diffuusi kasvu yli 10 % tuumorin volyymista	2
Sentraalinen tai yhtenäinen tuumorenekroosi	2
Korkea solukkuus	2
Monotoninen solukko	2
Tuumorisolujen osittainenkin sukkuloituminen	2
Yli 3 mitoosia / 10 HPF	2
Atyyppisiä mitooseja	2
Leviäminen rasvaan	2
Suoni-invaasio	1
Kapseli-invaasio	1
Huomattava tumien pleomorfia	1

Tumien hyperkromasia	1
Pisteiden yhteismäärä	20
Benigni	0-3
Maligni	4-20

Eräässä tutkimuksessa metastaattisen potentiaalin rajaksi esitettiin 6 pistettä. Maligniin käyttäytymiseen viittaavat lisäksi S-100 –positiivisten sustentakulaarisolujen puuttuminen, korkea (yli 2,5 %) Ki-67/MIB-1 proliferaatioindeksi ja p53 –ekspressio.

Kirjallisuus:

1. Weiss LM, Medeiros J, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 13: 202-206, 1989.
2. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X ym. Weiss system revisited. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am. J. Surg. Pathol. 26: 1612-1619, 2002.
3. Al-Nafussi AI. Tumor diagnosis. Practical approach and pattern analysis. Second edition. Holder Arnold, Lontoo 2005.
4. Moonim MT. Adrenocortical tumours. Diagn Histopathol 18:245-252, 2012
5. Moonim MT. Tumours of chromaffin cell origin: pheochromocytoma and paraganglioma. Diagn Histopathol 18: 234-244, 2012
6. Salmenkivi K, Haglund C, Ristimäki A, Arola J, Heikkilä P. Increased expression of cyclooxygenase-2 in malignant pheochromocytomas. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86: 5615-5619, 2001
7. Salmenkivi K, Heikkilä P, Haglund C, Louhimo J, Arola J. Lack of histologically suspicious features, proliferative activity, and p53 expression suggests benign diagnosis in pheochromocytomas. Histopathology 43: 62-71, 2003
8. Thompson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and

Luokitusperusteita	Sivu	257
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

immunophenotypic study of 100 cases. The American Journal of Surgical Pathology, 26, 551-566, 2002

9. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Lyon 2017

9.6 Kilpirauhasen sytologinen Bethesda-luokitus

Bethesda-luokitusta tulisi käyttää kilpirauhasen sytologisessa ohutneladiagnostiikassa. Luokitus keskittyy kasvaindiagnostiikkaan. Luokille annetaan sanallinen kuvaus, joka muodostaa diagnostisten kategorioiden rungon.

Ohutneulanäytteet jaetaan kuuteen luokkaan:

- Ei-diagnostinen tai riittämätön näyte
 - Ei epiteelisoluja, kymmenen solun ryhmiä 6 tai vähemmän
 - Vastaa papaluokkaa 0
 - Suositus uusi näyte
- Hyvänlaatuinen löydös
 - Alakategoriat normaali, follikulaarinen nodus/struuma, tyreoidiitti ym.
 - Vastaa papaluokkaa 1
 - Suositus seuranta
- Epäselvä muutos
 - Alakategoriat merkitykseltään määrittelemätön atypia tai follikulaarinen muutos
 - Todennäköisesti struumakyhmy mutta follikulaarista kasvainta ei voi pois sulkea
 - Vastaa papaluokkaa 2 tai 3
 - Suositus uusi näyte
- Follikulaarinen kasvain
 - Mainittava onko Hürthle-soluja vai ei

Luokitusperusteita	Sivu	258
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- Vastaa papaluokkaa 3
 - Suositus lohkon kirurginen poisto
- Epäily syövästä
 - Epäilty syöpätyyppi eriteltävä
 - Vastaa papaluokkaa 4
 - Suositus lohkon kirurginen poisto tai täydellinen tyreoidektomia
- Pahanlaatuinen löydös
 - Syöpätyyppi eriteltävä
 - Vastaa papaluokkaa 5
 - Suositus täydellinen tyreoidektomia

Kuhunkin luokkaan liitetään edelleen sanallinen kuvaus, joka tarkoittaa diagnoosia.

Kirjallisuus:

1. Arola J, Kholova I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. Duodecim 126: 2449-2453, 2010.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 132: 658-665, 2009.

9.7 Kilpirauhasen karsinooma

Follicular adenoma (FA, ICD-O 83300)

- Alatyypit: hyperfunctioning (=toxic), FA with papillary hyperplasia, lipoadenoma, FA with bizarre nuclei, clear cell, spindle cell, black

Hyalinizing trabecular tumour (ICD-O 83361)

- Ki-67 plasmamembraanin myötäinen positiivisuus

Luokitusperusteita	Sivu	259
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Kapseloituneet follikulaariset kilpirauhasen kasvaimet

Follicular tumour of uncertain malignant potential (ICD-O 83351)

- Ei papillaarisen karsinooman tumapiirteitä
- Kapseli- tai verisuoni-invaasio epävarmat

Well differentiated tumour of uncertain malignant potential (ICD-O 83481)

- Papillaarisen karsinooman tumapiirteet todettavissa tai ne ovat epäselvät
- Kapseli- ja suoni-invaasio epävarma

NIFTP = Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (ICD-O 83491)

Aikaisempi nimi: "noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (EFVPTC)"

NIFTP on maligniteettiasteeltaan erittäin matala kilpirauhasen papillaarisen karsinooman follikulaarisen tyypin variantti, joka ei metastasoi. Se käsittää 25 % kilpirauhasen papillaarisista karsinoomista ja 20 % kilpirauhasen kaikista karsinoomista.

Pääkriteerit

- Kapseloituminen tai selvä rajoittuminen (koko kapseli käynnistettävä)
- Follikulaarinen (mikro, normo, makro) kasvutapa (alle 1 % papilloja)
- Solidia, trabekulaarista tai insulaarista kasvua alle 30 %
- Ei psammoomia
- Papillaarisen karsinooman tumat: suureneminen, ryhmittyminen, pidentyminen, epätarkat rajat, uurteet, pseudoinklusiot, kirkas kromatiini; tumagradus 2 tai 3

Sivukriteerit

- Tumma kolloidi
- Epäsäännölliset follikkelit
- Sprinkling sign (sprinkle = sirotella), pieniä tummia follikkeleja tavallisten välissä

Luokitusperusteita	Sivu	260
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- Rako follikkelin ja strooman välillä
- Jättisoluja follikkeleissa

Poissulkukriteerit

- Kapseli- tai suoni-invasio (jos koko kapselia ei ole tutkittu, niin diagnoosi on: ”noninvasive encapsulated FVPTC (EFVPTC)”, ei NIFTP)
- Papilloja yli 1 %, psammoomia, invaasiota
- Nekroosi (pois lukien mahdollinen ohutneulan aiheuttama), yli 3 mitoosia / 10 HPF
- Muun papillaarisen karsinooman alatyypin (tall cell, columnar cell, cribriform-morular, diffuse sclerosing ym.) solurakenne tai onkosyyttinen

Papillary thyroid carcinoma (=PTC, ICD-O 82603)

Follicular variant (ICD-O 8340)

- Follikulaarinen rakenne kokonaan
- Infiltratiivinen tyyppi ja kapseloitunut jossa invaasiota

Encapsulated variant (ICD-O 83433)

Papillary microcarcinoma (ICD-O 83413)

- Lämpimä 1 cm tai vähemmän
- Epäsäännöllinen arpimainen konfiguraatio

Diffuse sclerosing

- Skleroosi, psammoomia, krooninen tyroidiitti

Tall cell variant

- Solu 2-3 kertaa korkeampi kuin leveä, onkosyyttinen sytoplasma
- Korkeita soluja yli 30 %

Columnar cell variant (ICD-O 83443)

- Ei papillaarisen karsinooman tumamorfologiaa, pseudokerrostunut epiteeli
- TTF-1 +, usein CDX-2 +

Cribriform morular variant

Hobnail variant**PTC with fibromatosis/fasciitis like stroma****Solid/trabecular variant****Oncocytic variant (ICD-O 83423)****Spindle cell variant****Clear cell variant****Warthin like variant****Follicular carcinoma, NOS (FTC=follicular thyroid carcinoma) (ICD-O 83303)**

- Diagnoosi edellyttää kapsulaarista ja/tai vaskulaarista invaasiota
- Invaasion on tapahduttava koko kapselin läpi
- Suoni-invaasion tapahduttava venoihin koosta riippumatta kapselissa tai tuumorin kapselin ulkopuolella
- Suoneen invasoineen kasvaimen täytyy olla kiinni suonen seinässä, joko endotelisoitunut tai tromboosin sisällä
- Imusuoni-invaasiota ei tavata vaan silloin kasvain on todennäköisesti papillaarinen

FTC minimally invasive (ICD-O 83353)

- Vain kapsulaarista invaasiota

FTC encapsulated angioinvasive (ICD-O 83393)

- Invaasio alle 4 suonta = limited vascular invasion
- Invaasio 4 tai useammassa suonessa = extensive vascular invasion

FTC widely invasive (ICD-O 83303)

- Ekstensiivinen invaasio kilpirauhasessa tai sen vieressä
- Angioinvaasio on usein vahvaa mutta ei yksin riitä

Hürthle (oncocytic) cell tumours

- Yli 75 % onkosyyttisiä soluja

Hürthle (oncocytic) cell adenoma (ICD-O 82900)**Hürthle (oncocytic) cell carcinoma (ICD-O 82903)**

- Samat maligniteetin kriteerit kuin follikulaarisen karsinooman yhteydessä

- Toisin kuin tavallinen FTC, HCC voi levitä kaulan imusolmukkeisiin
- Poorly differentiated HCC = yli 4 cm, nekroosifokuksia, paljon mitooseja, pienten tuumorisolujen fokuksia

Poorly differentiated thyroid carcinoma (ICD-O 83373)

- Follikulaarinen differentiaatio osoitettavissa
- Solidi, trabekulaarinen tai insulaarinen kasvutapa
- Ei papillaarisen karsinooman tumien tyyppipiirteitä
- Vähintään yksi seuraavista: ”convoluted” tumamorfologia, 3 tai enemmän mitooseja / 10 HPF, tuumorinekroosi

Anaplastic thyroid carcinoma (ICD-O 80203)**Medullary thyroid carcinoma (ICD-O 83453)**

Immuno	CK	Thyrog1	TTF1	PAX8	Ki67 %	Bcl2	p53	Cyclin	p21,p27
Normaali	+	+	+	+	alle 3	+	-	-	+
Well differentiated	+	+	+	+	alle 10	+	-	+/-	+/-
Poorly differentiated	+	+(-)	+	+	10-30	+	+	+	+ fok
Anaplastic	+/-	- (+)	- (+)	+ (-)	yli 30	-	+	+	-

Kirjallisuus:

1. Jug R, Poller D, Jiang X. Thyroid gland papillary carcinoma. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP).

Pathology Outlines.

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidglandNIFTP.html>

2. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Lyon 2017.

10. YLEISET LUOKITUSPERUSTEET

10.1 Sytologian diagnoosiperusteet

Papanicolaoun luokitus

Luokka määritetään sen mukaisesti miten monta malignin/poikkeavan löydöksen kriteeriä näyttemateriaalissa voidaan osoittaa.

Malignin/poikkeavan löydöksen kriteerit:

1. Rungas solukkuus
2. Alentunut solukoheus
3. Solurykelmien poikkeava järjestäytyminen
 - “kannibalismi”
 - papillaariset rakenteet välimuotoisessa epiteelissä
4. Tumien koon ja muodon vaihtelu
5. Kohonnut tuma/sytoplasma -suhde
6. Tuman kromatiinin karkeutuminen
7. Tumajyväsmuutokset (koon kasvu, lisääntynyt lukumäärä, muuntunut värjäytyminen)
8. Sytoplasmamuutokset (muuntunut solun koko ja muoto)
 - levyepiteeli (mm. dyskeratoosi, “fiber”- ja “tadpole” -solut)
 - lieriöepiteeli (muuntunut limaneritys, sinettisormussolut)
9. Kasvainspesifinen erityispiirre

- solujen liiskautuminen (pienisoluinen keuhkokarsinoma)
- psammoomakappaleet kilpirauhasessa (papillaarinen karsinoma)
- 10. Tuumoridiateesi
- 11. Muu normaalista poikkeava muutos

Papanicolaoun luokan määrittäminen:

Luokka 0 (epäedustava näyte)

- soluja niukasti tai ei lainkaan
- solukko ei edusta kohde-elintä (esim. alveolimakrofagien puuttuminen ysköksestä)
- solukko vahvasti degeneroitunut tai nekroottinen
- solukko tuhoutunut näytteenvalmistuksen yhteydessä

Luokka 1 (ei soluatypiaa/normaali löydös)

- malignin löydöksen kriteereitä ei ole todettavissa
- yksi kriteeri (esim. lisääntynyt solukkuus tai lievät tumamuutokset)

Luokka 2 (atyyppisia ei-maligneja soluja)

- yksi tai korkeintaan pari kriteeriä todettavissa
- yksittäiset todetut muutokset voimakkuudeltaan vähäisiä

Luokka 3 (lievä epäily maligniteetista)

- malignin solun kriteereitä todettavissa yksi tai useampia

Luokka 4 (vahva epäily maligniteetista)

- suurin osa malignin löydöksen kriteereistä todettavissa

Luokka 5 (maligni löydös)

- kaikki tai melkein kaikki malignin löydöksen kriteerit todettavissa

Jos näyte on niukka tai solukko vaurioitunutta, luokka-arvio laskee.

Löydöksen runsauden arviointi:

Tämä riippuu näyte- ja solutyypistä. Arvioitaessa näytteen yleistä solumäärää ja eri solutyypien osuutta *asteikolla 0-3* käytetään seuraavaa yleisohjetta (mikroskoopin objektiivi x 10):

Löydös puuttuu (arvo 0)

— kyseistä solutyyppiä ei tavata lainkaan

Vähän (arvo 1 tai +)

- mikroskooppikentässä muutama ko. solutyypin edustaja
- osassa kentistä ei ole ko. solutyyppiä

Kohtalaisesti (arvo 2 tai ++)

- mikroskooppikentässä useita ko. solutyypin edustajia
- solu esiintyy suurimmassa osassa kentistä

Runsaasti (arvo 3 tai +++)

- mikroskooppikentässä suurin osa soluista on ko. tyyppiä
- kenttä miltei täyttyy soluista

Ei-neoplastiset sytologiset löydökset:

Diagnostiikka perustuu spesifiseen löydökseen (esim. mikro-organisme, vierasaine)

Yksikön tulisi määritellä maligniteettiasteen arvioinnissa ja muussa sytologisessa diagnostiikassa referenssimateriaalina käytetty kirjallisuus. Diagnostiikan tulee perustua

Luokitusperusteita	Sivu	266
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

ajanmukaiseen kirjallisuuteen niin että voidaan laatia lausunto, jonka perusteella potilasta hoitava lääkäri voi määrittellä hoidon. Kirjallisuus voidaan jaotella pääryhmiin:

- Yleisreferenssiteokset (Koss ym.)
- Elin- tai menetelmäkohtaiset referenssiteokset
 - Gynekologinen sytologia
 - Eksfoliatiivinen sytologia
 - Ohutneulasytologia
- Bronkoalveolaarinen lavaatio

Keskeisimmät alan julkaisusarjat voidaan myös määrittellä.

10.2 Histologian diagnoosiperusteet

Histologisessa diagnostiikassa käytettävä referenssikirjallisuus, johon diagnostiikka perustuu, tulisi nimetä. Diagnostiikan tulee perustua ajanmukaiseen kirjallisuuteen niin että voidaan laatia lausunto, jonka perusteella potilasta hoitava lääkäri voi määrittellä hoidon. Kirjallisuus voidaan jaotella pääryhmiin:

- Kasvainluokitukset (WHO, AFIP ym.)
- Yleisreferenssiteokset ("Ackerman" ym.)
 - Kirurginen patologia
 - Dissekointi
- Elinkohtaiset referenssiteokset
 - Sydän- ja verisuonipatologia
 - Keuhkopatologia
 - Neuropatologia
 - Lihaspatologia
 - Silmäpatologia

- Luupatologia
- Pehmytkudospatologia
- Suupatologia
- Ruoansulatuskabavan patologia
- Maksapatologia
- Haimapatologia
- Rintapatologia
- Munuaispatologia
- Virtsateiden patologia
- Gynekologinen patologia

Keskeisimmät alan julkaisusarjat (American Journal of Surgical Pathology ym.) voidaan myös määritellä.

10.3 Histologisen lausunnon rakenne

Histologisten näytteiden lausuntojen tulee olla yhtenäisen rakenteen mukaisia.

Makroskooppinen kuvaus ja pilkonta

- pienentämistä vaativat kudospalat ja leikkauspreparaatit
 - kudopalat mitataan ja tarvittaessa valokuvataan
- keskeiset resektiopinnat ja muut kohdat on merkittävä lakalla, hopenitraatti-hydrokinonilla tai tussilla
- jos pintoja ei ole merkitty, on pilkonnan yhteydessä tehtävä sellaiset merkinnät, että muukin henkilö kuin näytteen pilkkoja tunnistaa resektio- ym. pinnat näytteistä

Histologinen kuvaus

- kaikkien tutkittujen palojen mikroskooppisen rakenteen lyhyt kuvaus noudattaen palojen
 - jaottelua kasetteihin

-
- käytetyt erikoisvärjäykset
 - immunohistokemialliset värjäykset siten että tutkitut antigeenit mainitaan
 - kasvaimista pyritään mainitsemaan lisäksi:
 - erilaistumisaste (asteikko ja perusteet mainitaan jos luokitus ei ole vakiintunut)
 - proliferatiivinen aktiivisuus (ilmoitettaessa *mitoosiluku* mikroskooppikenttää kohti tulee kentän *pinta-ala* ilmoittaa)
 - invaasiosyvyys
 - mahdollinen verisuoni-invaasio
 - kasvaimen koko
 - kasvaimen tyyppi
 - poiston radikaalisuus ja terve kudoksen reunoituksen koko
 - terve reuna mitataan tai muulla tavalla arvioidaan sen koko (esimerkiksi terve reuna sivusuunnassa 2,5 mm / niukka / kohtalainen / runsas)
 - stage-määrittämiseen vaadittavat tiedot (imusolmukkeiden tila ja lukumäärä ym.)
 - laboratoriossa on käytössä kirjalliset ohjeet kasvainten erilaistumisasteen ja tautimuutosten vaikeusasteen määrittämiseksi

Muut tutkimukset

- kaikkien näytteistä tehtyjen tutkimusten tulos mainitaan ja ellei tutkimus ole valmis esitetään arvio mahdollisesta valmistumisajankohdasta (mikrobiologiset tutkimukset, virtaussytometria, nukleinihappohybridisaatio, morfometria, röntgenkuvaus)
- jäljelle jääneen materiaalin normaalista poikkeava säilytys

Muut mainittavat seikat

- jos näytteestä on konsultoitu laitoksen toista lääkäriä tai näyte on lähetetty ulkopuoliseen konsultaatioon
- mahdolliset kirjallisuusviitteet
- jos lausunto on vanhan lausunnon korjaus, se mainitaan selvästi

Yhteenveto

- jos lausunto ei ole kovin lyhyt, liitetään siihen erillisenä jaksena yhteenveto

Diagnoosi

- yksikössä tulisi olla yhtenäinen diagnoosijärjestelmä
- patologis-anatominen diagnoosi (PAD) annetaan jokaisesta tutkittavaksi lähetetystä kudoksesta
- diagnoosista tulisi ilmetä elin, tautimuutos ja diagnoosin mahdolliset lisämääreet

Allekirjoitus

- loppuun merkitään näytteen tutkija joko omakätisenä allekirjoituksena tai ATK-kuittauksena

Kirjallisuus:

1. Silverberg, S.G. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for neoplasm reporting. Pathol. Case Rew. 3: 215-216, 1998
(teemanumero 5/98, sisältää ADASP:n elinkohtaiset suositukset)

10.4 Ruumiinavauslausunnon rakenne

Lääketieteellisen obduktiokertomuksen tulee noudattaa soveltuvin osin

Lääkintöhallituksen yleiskirjeen n:o 1789 liitettä, joka käsittelee oikeuslääketieteellistä ruumiinavausta.

Ulkotarkastelu

- ihon rakenteeseen, väriin ja raajojen muotoon liittyvät asiat
- arvet, hoitoon liittyvät laitteet kuten katetrit ym.
- ruumiinrakenne yleensä
- sekundaaristen kuolemanmerkkien toteaminen

Luokitusperusteita	Sivu	270
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Keskushermosto

- lähinnä aivoihin liittyvät muutokset

Verenkiertoelimistö

- sydän ja suuret suonet

Hengityselimistö

- keuhkot ja keuhkoputket

Ruoansulatuselimistö

- suu, ruokatorvi, maha, suolikanava ja ruoansulatusrauhaset

Virtsatiet

- munuaiset, munuaisallas, ureterit, virtsarakko

Imukudos- ja verta muodostava elimistö

- perna, imusolmukkeet, luuydin, kateenkorva

Sukuelimet

Sisäeriterauhaset

Muut tutkitut kudokset

Muut näytteet ja tutkimustoimenpiteet

Yhteenveto jaksotetaan seuraavasti:

- tärkeimpien löydösten kertaus
- ehdotus kuolinmekanismista ja kuolinsyystä (erillisenä kappaleena)
- maininta, että estettä hautaamiselle ei ole

Luokitusperusteita	Sivu	271
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Diagnoosit

- ruumiinavauskertomukseen diagnoosit muodostetaan samalla tavalla kuin histologisten lausuntojen diagnoosit

Mikroskooppinäytteet tulisi tutkia kuukauden kuluessa avauksesta. Lausunto tulee jaksottaa niin, että siitä ilmenee mitä kustakin leikkeestä on lausuttu. Kaikista obduktiossa otetuista näytepaloista on esitettävä histologinen arvio. Lausuntoon laitetaan yhteenveto ja lopulliset diagnoosit samalla tavalla kuin makroskooppiset diagnoosit.

1. Ludwig, J. Autopsy practice. 3rd Edition. Humana Press 2002

10.5 Leikkauspreparaattien dissekointi

Leikkauspreparaateista tulisi tutkia histologisesti tietty minimimäärä ennalta sovituilta alueilta otettuja paloja. Palat valitaan dissekoinnin yhteydessä siten, että em. rutiinien lisäksi kaikista makroskooppisista löydöksistä otetaan histologinen näyte. Tämä toiminta kuvataan lausuntoon liitettyssä makrokuvauksessa. Jos normaalilta näyttäneestä elimestä, sen osasta tai jostain kudoksesta ei ole otettu dissekoitaessa mikroskooppinäytettä, kohteen histologinen tutkimus korvataan makroskooppisella kuvauksella.

Kaikkia leikkauspreparaatteja dissekoitaessa tulee huomioida seuraavat seikat:

- palojen otto tuumoreista ja muista muutoksista
 - määrä koon mukaan
 - muutoksen reuna mukaan
 - resektiopinnat tuumorien yhteydessä
- resektiopinnan ja mahdollisten muiden alueiden merkitseminen mikroskoopissa näkyvän värin avulla
 - koko palan hopeointi silloin kun se on koon puolesta mahdollista

-
- muissa tapauksissa kirurgin tekemä pinta tulee merkitä (hopeointi tai muu väri)
 - eri suunnat merkitään erilaisilla väreillä
 - värien merkitys tulee kirjata lausuntoon tai muualle siten, että näytettä myöhemmin tarkasteltaessa värien osoittamat suunnat voidaan määritellä helposti
 - paloja elimen muista osista
 - imusolmukkeet
 - kokonaismäärä, kasvainta sisältävien määrä, imusolmukkeiden koko
 - mittaukset
 - pituus, pinta-ala, paino
 - ainakin kudospalan koko ja muutosalueen koko tulee mitata
 - elimen ja tuumorin koon raportointi

Seuraavassa esitetään elinkohtainen suositus histologisten näytteiden otosta leikkauspreparaatteja dissekoitaessa:

Kohtu adneksineen

- palat pitkittäin kohdunkaulan etu- ja takaseinästä
 - vaginamansetti kerviksin kasvaimissa
- pala poikittain kohdunkaulan yläosasta
 - maligniteeteissa pitkittäin niin että etäisyys kohdunkaulan tuumorista vaginaan ja korpuksen tuumorista kerviksiin voidaan mitata
- parametriot maligniteeteissa
- pala kohdunrungon etu- ja takaseinästä
 - endometrium, koko myometrium ja serosa mukaan näytteisiin
- palat poikittain munatorvista
- palat munasarjoista
 - munasarjatuumoreista palojen määrä perustuu kasvaimen kokoon
 - eri tyyppisistä alueista näytteet

Kohdunkaulan konisaatti

- lähettäjän merkinnät preparaattissa huomioidaan
 - konisaatti hopeoidaan ja proksimaali- ja distaalipinnat merkitään
 - mahdollinen avauskohta (esim. klo 12) huomioidaan
- siivutus pitkittäin ja koko materiaalin valu esimerkiksi sektoreittain (klo 12-3, klo 3-6, klo 6-9, klo 9-12)
 - sarjaleikkeet blokeista
- lausunnossa kuvaus leesio- laajuudesta pituus- tai pinta-alayksiköiden avulla

Eturauhanen (totaaliprostatektomia)

- resektiopintojen värjääminen
 - oikea ja vasen puoli merkitään eri väreillä
- koko preparaatin siivutus poikittain
 - apex tutkitaan erikseen siivuttamalla eri puolet pitkittäin
- kaikki materiaali valetaan
 - tarvittaessa käytetään makroblokkeja
 - palojen järjestys säilytetään blokkimerkinnöissä
- uretra
- rakkularauhaset
- imusolmukkeet

Virtsarakko

- näytteet tuumoreista ja muista muutoksista
 - rakon seinämä koko paksuudeltaan näytepaloihin
- uretra
- ureterit
 - laskukohta rakossa ja ylempi katkaisupinta
- eturauhanen
- imusolmukkeet

Munuainen

- palat kasvaimesta ja muusta munuaisesta
 - rasva ja resektiomarginaali mukaan
 - näyte makroskooppisesti terveeseen näköisestä kudoksesta
- munuaisallas
- ureterien katkaisukohta
- munuaislaskimo (katkaisukohta)
 - kasvaininfiltraatio
- munuaisvaltimo
 - skleroosiaste
- imusolmukkeet
- lisämunuainen

Kives

- näytteet tuumoreista ja muista muutoksista
- tunica albuginea (kasvaimen suhtautuminen siihen)
- epididymis
- vas deferens
 - katkaisukohta, keskeltä ja tyvestä

Suolet (ohut-, paksu- ja peräsuoli, ruokatorvi)

- palat tuumorista
 - reuna mukaan
 - suolen seinämä koko paksuudeltaan näytepaloihin
- paloja muualta suolesta
- ympäröivä rasva
- resektiopäät
 - tuumorin makroskooppinen etäisyys preparaatin päihin mitataan
- imusolmukkeet
 - kaikki löydetty imusolmukkeet näytteeksi
 - vähintään 12 imusolmuketta (ruokatorvi 6)

-
- verisuonten tila
 - mikroskooppinäyte, jos muutoksia

Maha

- palat tuumorista
 - reuna mukaan
 - mahan seinämä koko paksuudeltaan näytepaloihin
- paloja muualta korpukselta ja antrumista
- ympäröivä rasva ja vatsapaita
- resektiopinnat
- imusolmukkeet
 - kaikki löydetty imusolmukkeet näytteeksi
 - vähintään 15 imusolmuketta

Haima

- palat tuumorista
 - preparaatin koko, tuumorin sijainti ja koko
- paloja poikittain muualta haimasta
 - elimen jokaisesta kolmanneksesta näyte
 - ductus mukaan
 - papilla Vateri
 - ympäröivä duodenum ja suolen katkaisupinnat
 - ympäröivä rasva
- imusolmukkeet
 - vähintään 10 kpl
- suonet
 - mikroskooppinäyte, jos muutoksia
- perna

Perna

- mittaust ja punnitus

-
- mahdollisten tuumorien ja muutoalueiden koko
 - näytteet niin, että kasvaimen tervemarginaali määritettävissä, jos ulottuu hilukseen
 - hiluksen imusolmukkeet

Sappirakko

- palat mahdollisesta tuumorista
 - näytteet niin, että kasvaimen koko ja tervemarginaali määritettävissä
- rakon seinämä koko paksuudeltaan näytepaloihin
- palat muualta sappirakosta
 - fundus
 - kaula
 - ductus cysticus
- mahdolliset imusolmukkeet

Umpilisäke

- pala pitkittäin kärjestä
- pala poikittain keskeltä
- pala pitkittäin tyvestä
 - mahdollistaa radikaaliteetin arvioinnin jos umpilisäkkeestä löytyy kasvain
- mesenteriolum jos muutoksia

Keuhko

- palat tuumorista
 - keuhkoputki ja pleura mukaan
 - näytteet niin, että etäisyys katkaisupintaan määritettävissä
- paloja muualta keuhkoista
 - pleura mukaan
 - asbestin määrän arviointi
- keuhkoputkien katkaisupinnat
- kaikki imusolmukkeet

Kurkunpää

- tuumorin mittausta ja suhtautuminen kurkunpään rakenteisiin
- palat tuumorista
 - reuna mukaan
- palat muualta kurkunpäästä
 - molemmat äänihuulet, taskuhuulet, kurkunkansi
- palat ympäröivistä rakenteista
 - sylkirauhaset, lihakset
 - imusolmukkeet
- palat marginaalista

Rinta

- tuumori ja tuumorin reuna
- resektiopinta
 - osaresekaateissa palan suunnat merkitään ja näytteet otetaan niin, että marginaali eri suuntiin voidaan määrittää
- muu rintakudos
 - näytteet vähintään jokaisesta neljännessektorista ja kaikista muutosalueista
- mamilla ja iho
- kaikki imusolmukkeet
 - jääleikkeeksi lähetetty vartijaimusolmuke/imusolmukkeet puhdistetaan ympäröivästä rasvasta ja koko imusolmuke viipaloidaan 1 – 1,5 mm:n leikkeiksi
 - viipalointi tehdään imusolmukkeiden pitkittäistä akselia vasten

Iho

- koko veneresekaatin mittausta ja pienen hopeointi kokonaisuudessaan ennen dissekointia
- tuumorin mittausta
- palat poikittain tuumorista (yleensä keskeltä)
 - määrä tuumorin koon mukaan (pieni kokonaan)

Luokitusperusteita	Sivu	278
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- alaresektiopinta mukaan
- tarvittaessa pitkittäin veneen kärjistä
 - huomaa, että veneen kärki on kärjen ja lateraalisimman marginaalin väliin jäävää aluetta epätodennäköisempi paikka kasvaimen leviämislle marginaaliin
- pyöreistä resekaateista palat otetaan siten että marginaali voidaan määrittää vähintään neljään suuntaan

Kilpirauhanen

- koko resekaatin mittaus ja tarvittaessa punnitus
 - tuumorin koko
- palat tuumorista
 - reuna terveeseen kudokseen mukaan
- resektiopinta näytteisiin
- marginaalin merkitseminen
- näytteet istmuksesta ja vastakkaisesta lohkoista
- kyhmystruomassa molemmista lohkoista, istmuksesta ja kaikista muutosalueista
- mahdollinen lisäkilpirauhanen

Pehmytkudossarkoomat ja luukasvaimet

- leikkauspreparaatin punnitus ja mittaus
 - tuumorin mittaus
- resektiomarginaalin arviointi
 - resektiopintojen värjääminen
- palat tuumorista
 - eri puolilta kasvainta (myös nekroottiset alueet)
 - paloja yhtä monta kuin kasvaimen läpimitta senteissä
 - reuna terveeseen kudokseen mukaan
- malleista luukasvaimista sahataan koko luun pituinen siivu joka otetaan kokonaan näytteeksi useisiin kasetteihin jaettuna
 - näyte luun katkaisupinnasta

Luokitusperusteita	Sivu	279
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

- paloja ympäröivistä rakenteista
 - erityishuomio pienimmän marginaalin alueisiin
- imusolmukkeet

The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP) on julkaissut Pathology Case Review –lehden teemanumerossa 5 vuodelta 1998 seuraavien elinten malignien kasvainten raportointisuositukset:

- paksusuoli
- eturauhanen
- virtsarakko
- munuainen
- rintarauhanen
- ihomelanooma
- keuhko
- kurkunpää
- haima

Kirjallisuus:

1. Rosai, J. Ackerman's Surgical Pathology. 9th Edition. Mosby, St. Louis 2004
2. Silverberg, S.G. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for neoplasm reporting. Pathol. Case Rev. 3: 215-216, 1998
3. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition 2009. Wiley-Blackwell 2010

10.6 Sytokeratiinien käyttö kasvainten lähtökohdan arvioinnissa

Luokitusperusteita	Sivu	280
International Academy of Pathology (IAP), Suomen osasto	Pvm Versio	23.8.2021 3.3

Sytokeratiineja 7 ja 20 voidaan käyttää tiettyjen karsinoomien tyypityksessä ja metastaasien sijaintikohdan määrittämisessä.

Sytokeratiini 7 –, sytokeratiini 20 +

- Kolorektaalinen karsinooma
- Merkelin solujen karsinooma

Sytokeratiini 7 –, sytokeratiini 20 –

- Hepatosellulaarinen karsinooma
- Munuaisen kirkassoluinen karsinooma
- Eturauhasen adenokarsinooma
- Levyepiteelikarsinooma (keuhkoissa CK 7 + 60%)
- Pienisoluinen karsinooma

Sytokeratiini 7 +, sytokeratiini 20 +

- Uroteelin (välimuotoisen epiteelin) karsinooma
- Haimakarsinooma (CK7 + 91%, CK20 + 43%)
- Kolangiokarsinooma (CK7 + 94%, CK20 + 47%)
- Munasarjan musinoottinen karsinooma
- (Merkelin solujen karsinooma, 20% tapauksista)

Sytokeratiini 7 +, sytokeratiini 20 –

- Rintasyöpä
- Munasarjan seroosi karsinooma
- Endometriumien adenokarsinooma
- Epiteliaalinen mesotelioma
- Haimakarsinooma (CK7 + 91%, CK20 + 43%)
- Kolangiokarsinooma (CK7 + 94%, CK20 + 47%)
- Kilpirauhaskarsinooma
- Bronkopulmonaarinen adenokarsinooma

- Tymooma
- Kordooma
- Synoviaalisarkooma

Kirjallisuus:

1. Leroy, X., Copin, M.-C., Boman, F., Gosselin, B. Les cytokératines 7 et 20: aide au typage des tumeurs. Ann. Pathol. 18: 103-109, 1998
2. McCluggage, W.G. Recent advances in immunohistochemistry in diagnosis of ovarian neoplasms. J. Clin. Pathol. 53: 327-334, 2000
3. Jensen, K., Kohler, S., Rouse, R.V. Cytokeratin staining in Merkel cell carcinoma: an immunohistochemical study of cytokeratins 5/6, 7, 17 and 20. Appl. Immunohist. Mol. Morphol. 8: 310-315, 2000

10.7 Hoitovastegradeeraukset

Antineoplastisen kemo- tai sädehoidon vasteen arviointiin on olemassa lukuisia elin- tai tutkimuskohtaisia luokituksia. Seuraavassa esitetään yleisimpiä käytössä olevia, joita on käytetty useissa tutkimuksissa.

Osteosarkooman hoitovasteen histologinen arviointi Huvosin ja Rosenin järjestelmän mukaisesti	
Gradus I	Elossa olevia kasvainsoluja yli 50 %
Gradus II	Elossa olevia kasvainsoluja 11-50 %
Gradus III	Elossa olevia kasvainsoluja korkeintaan 10 %
Gradus IV	Elossa olevia kasvainsoluja 0 %

Kirjallisuus:

1. Rosen, G., Marcove, R.C., Caparros, B., Nirenberg, A., Kosloff, C., Huvos, A.G.
Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and
delayed surgery. Cancer 43: 2163-2177, 1979.
2. Rosen, G., Caparros, B., Huvos, A.G., Kosloff, C., Nirenberg, A., Cacavio, A. et
al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative
adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to
preoperative chemotherapy. Cancer 49: 1221-1230, 1982.

Chevallierin järjestelmä rintasyövän preoperatiivisen hoitovasteen arvioimiseksi	
Gradus I	Täydellinen vaste, ei kasvainsoluja
Gradus II	Osittainen hoitovaste, in situ jäljellä, ei invasiivista eikä metastaasia imusolmukkeissa
Gradus III	Osittainen hoitovaste, karsinoomasoluja jäljellä, stroomamuutoksia kuten fibroosia
Gradus IV	Ei hoitovastetta, vähän tai ei lainkaan muutoksia

Sataloffin gradeeraus rintasyövän preoperatiivisen hoitovasteen arvioinnissa	
Rinnan tuumorin muutokset	Imusolmukkeiden muutokset
Ta = täydellinen tai melkein täydellinen	Na = hoitovasteen merkkejä todettavissa, ei metastaasia
Tb = vaste yli 50 %	Nb = ei metastaasia eikä hoitovasteen merkkejä
Tc = vaste vähemmän kuin 50 %	Nc = hoitovastetta nähtävissä, mutta edelleen metastaattisia soluja
Td = ei vastetta	Nd = metastaattisia soluja edelleen ilman hoitovasteen merkkejä

Kirjallisuus:

1. Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J.P., Chollet, P., Hurteloup, P. et al.
Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in high histologic response. Am J Clin Oncol 16:223-228, 1993.
2. Sataloff, D.M., Mason, B.A., Prestipino, A.J., Seinige, U.L., Lieber, C.P., Baloch, Z. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. Am J Coll Surg 180: 297-306, 1995.

Dworakin järjestelmä peräsuolisyyövän preoperatiivisen hoitovasteen arvioimiseksi	
Dworak 0	Ei regression merkkejä
Dworak 1	Suurin osa kasvainta, muu fibroosia ja/tai limaa
Dworak 2	Suurin osa fibroosia tai limaa, joitain kasvainrakenteita jäljellä
Dworak 3	Hyvin harvoja kasvainsoluja fibroosin tai liman joukossa
Dworak 4	Täydellinen vaste, ei kasvainsoluja, vain fiobroosia ja limaa

Kirjallisuus:

1. Dworak, O., Keilholz, L., Hoffmann, A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 12: 19-23, 1997

Mandardin järjestelmä ruokatorven ja mahan karsinooman preoperatiivisen hoidon vasteen arvioimiseksi (TRG = tumor regression grade)	
TRG 1	Täydellinen vaste kasvaimen primaaripaikassa
TRG 2	Joitain kasvainsoluja jäljellä

TRG 3	Huomattavasti kasvainsoluja, mutta fibroosi vallitsevana
TRG 4	Residuaalikasvain vallitsevampi kuin fibroosi
TRG 5	Ei merkkejä tuumorin regressiosta

CAP = College of American Pathologists -hoitovastegradeeraus	
TRG 0, täydellinen vaste	Ei kasvainsoluja elossa
TRG 1, kohtalainen vaste	Erillisiä kasvainsoluja tai pieniä ryhmiä jäljellä
TRG 2, heikko vaste	Jäljellä olevat kasvainsolut hallitsevampia kuin fibroosi
TRG 3, vähäinen vaste	Vähäinen vaste tai ei vastetta

Kirjallisuus:

1. Mandard, A.M., Dalibard, F., Mandard, J.C, Marnay, J., Henry-Amar, M., Petiot, J.F. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 73: 2680-2686, 1994.

Maksametastaasin preoperatiivisen hoitovasteen arviointi		
	Rubbia-Brandt	Blazer
Ei kasvainsoluja	TRG 1	Täydellinen vaste
Harvoja kasvainsoluja fibroosin joukossa	TRG 2	Huomattava vaste, alle 50 % kasvainsoluja
Fibroosi vallitsee, kasvainsoluja hajallaan	TRG 3	
Paljon kasvainta, fuibroosi vähäistä	TRG 4	Vähäinen vaste, yli 50 % kasvainta
Paljon kasvainta, ei regressiota	TRG 5	

Kirjallisuus:

1. Rubbia-Brabdt, L., Giostra, E., Brezault, Roth, A.D, Andres, A., Audard, V. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol 18: 299-304, 2007.
2. Blazer, D.G, Kishi, Y., Maru, D.M, Kopetz, S., Chun, Y.S. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 26: 5344-5351, 2008.