

# WHO klasifikace nádorů trávicího systému Konec nejasností?

Ondřej Daum

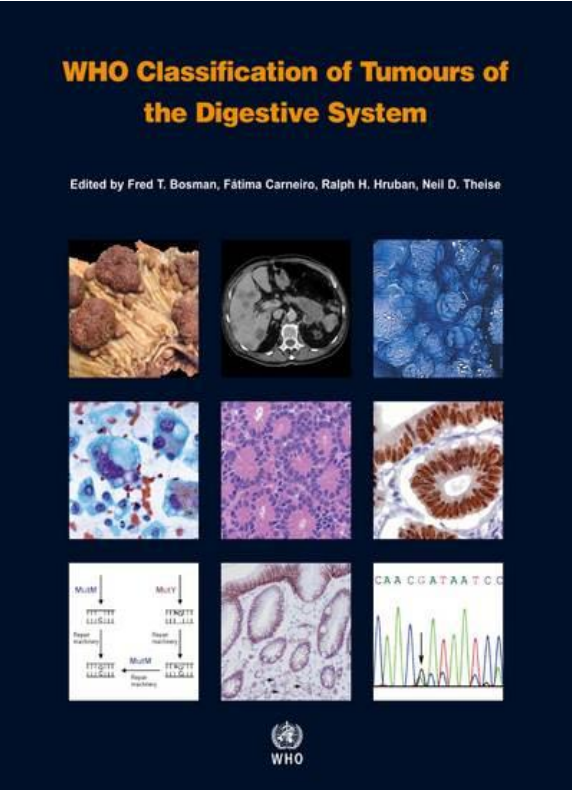
*Šiklův ústav LFP UK a FN  
Bioptická laboratoř s.r.o.  
Plzeň*



## DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr	X		
Vlastník / akcionář	X		
Konzultant	X		
Přednášková činnost	X		
Člen poradních sborů (advisory boards)	X		
Podpora výzkumu / granty	X		
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	X		

4th edition, 2010

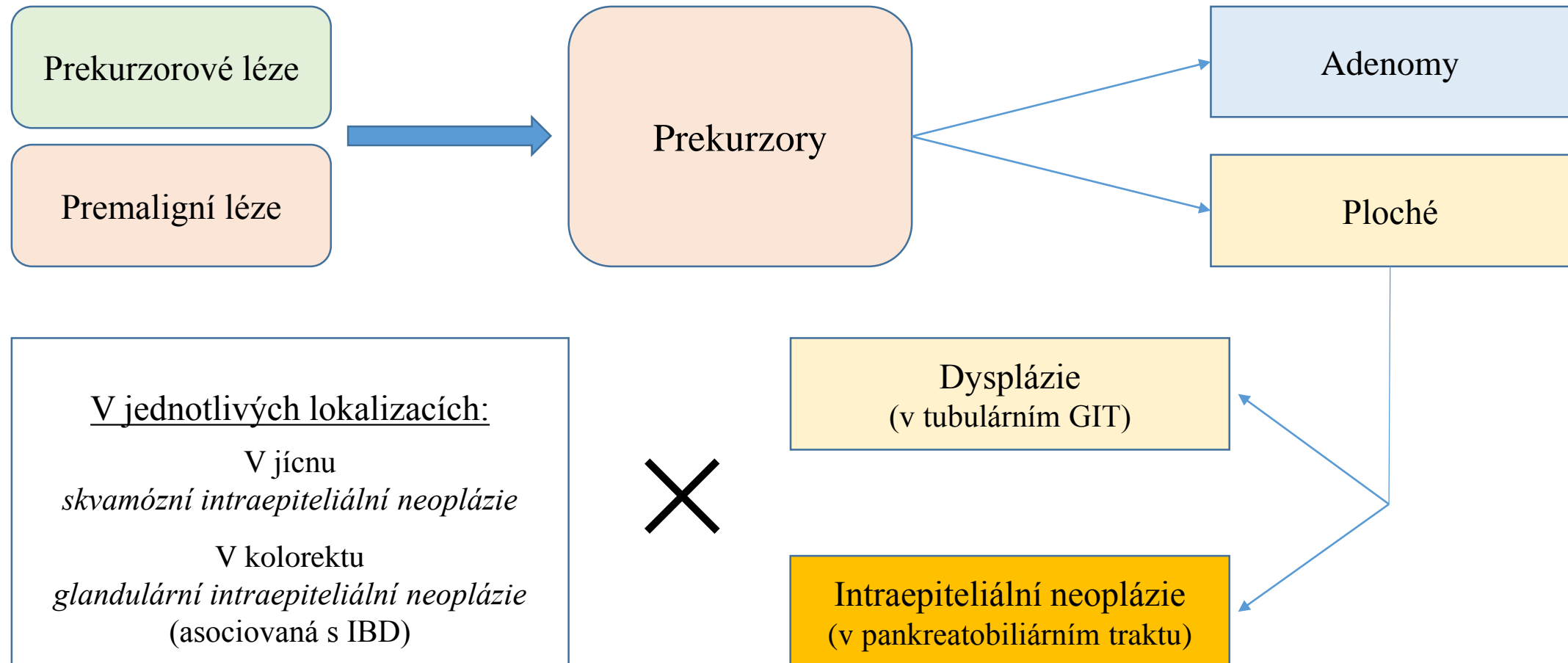


5th edition, 2019



Nové problémy

# 1. Obecné terminologické problémy



## 2a. Žaludek - prekurzory

Termín	Kód MKN-O
Glandulární dysplázie (intraepiteliální neoplázie), LG *	8148/0
Glandulární dysplázie (intraepiteliální neoplázie), HG	8148/2
• intestinálního typu	
• foveolárního (gastrického) typu	
• pit/crypt dysplázie	
• serrated (pilovitá) dysplázie, LG *	8213/0
• serrated (pilovitá) dysplázie, HG	8213/2
Adenom intestinálního typu s LG dysplázií	8144/0
Adenom intestinálního typu s HG dysplázií	8144/2
Jiný adenom s LG *	8210/0
Jiný adenom s HG	8210/2
• foveolárního typu	
• z pylorických žlázek	
• z oxyntických žlázek **	

\* Používá se nejen pro ploché léze, ale i pro dysplázie vznikající v „neadenomových“ polypech (*FGP, hyperplastické, hamartomové*)

\*  
 1. Od pit/crypt dysplázie se liší minimálně  
 2. Její význam je nejasný  
 3. Pro LG a HG nejsou uvedena dg. kritéria  
 4. Obecně se grading serrated dysplázie ani nedoporučuje

\* V originále “adenomatous polyp”, termín na přelomu tisíciletí veřejný nepřítel č. 1

\*\*  
 1. Jako jediný definován jako benigní  
 2. Obsahuje dysplázií a popsána vysoká míra progresu v ca.  
 3. Prekurzor „adenokarcinomu typu z fundických žlázek“

## 2b. Žaludek – maligní epitelové nádory

Termín	Kód MKN-O
Tubulární adenokarcinom *	8211/3
Papilární adenokarcinom	8260/3
Smíšený adenokarcinom	8255/3
Mucinózní adenokarcinom	8480/3
Špatně kohezivní karcinom NOS *	8490/3
Karcinom z prstěncitých buněk	8490/3
Medulární karcinom s lymfoidním stromatem	8512/3
Mikropapilární karcinom	8265/3
Mukoepidermoidní karcinom	8430/3
Karcinom z parietálních buněk	8214/3
Karcinom z Panethových buněk	
Adenokarcinom z fundických žlázek	
AFP-produkující nádory: *	
○ Hepatoidní adenokarcinom	8576/3
○ Dobře diferencovaný tubulární nebo papilární karcinom se světlou cytoplazmou	
○ Adenokarcinom s enteroblastickou diferenciací	
○ Yolk-sac tumor-like karcinom	
Skvamózní (dlaždicobuněčný) karcinom NOS	8070/3
Adenoskvamózní karcinom	8560/3
Nediferencovaný karcinom NOS	8020/3
○ Velkobuněčný karcinom s rhabdoidním fenotypem	8014/3
○ Pleomorfní karcinom	8022/3
○ Sarkomatoidní (vřetenobuněčný) karcinom	8033/3
○ Karcinom s obrovskými buňkami podobnými osteoklastům	8035/3
Gastroblastom *	8976/1

\* = intestinálního typu dle Lauréna  
Pouze tyto 2 typy mají morfologický grading

\* = difúzního typu dle Lauréna  
„Ca. z prstěncitých buněk“ je pouze variantou  
„Špatně kohezivního ca.“

\* Skupina nádorů s obdobnými IHC rysy a  
různorodou morfologií

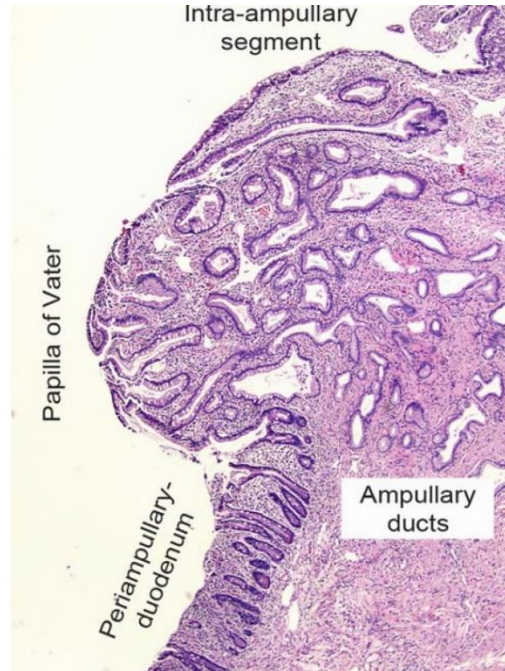
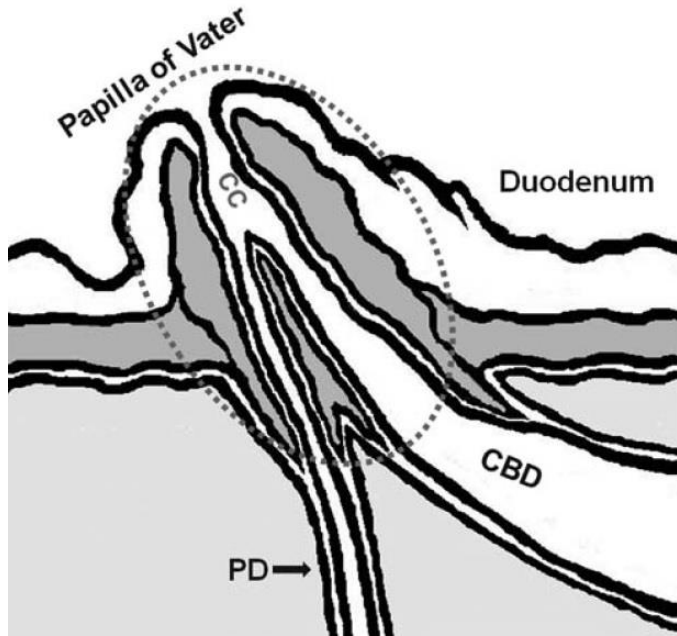
\* Dg. vyžaduje průkaz fúze *MALAT1-GLI1*

Graham RP, et al. *Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene*. Mod Pathol. 2017; 30(10): 1443-1452.

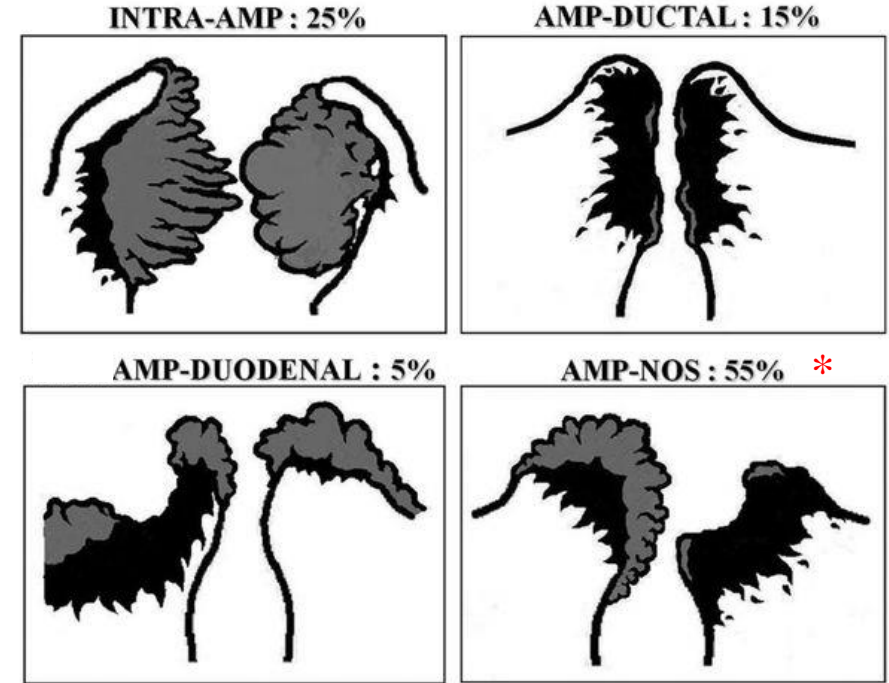
Koo SC, et al. *Gastroblastoma with a novel EWSR1-CTBP1 fusion presenting in adolescence*. Genes Chromosomes Cancer. 2021; 60(9): 640–646.

Banerjee S, et al. *Loss of the PTCH1 tumor suppressor defines a new subset of plexiform fibromyxoma*. J Transl Med. 2019; 17(1): 246.

# 3a. Ampula - topografie



\*  
NOS (not otherwise specified) zde ve smyslu topografickém, nikoli „typingovém“

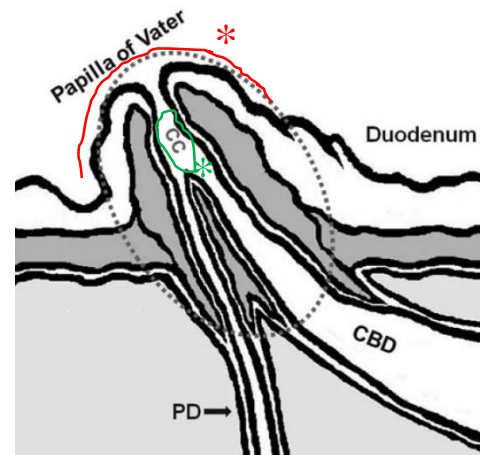


Adsay V, et al. *Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases.* Am J Surg Pathol. 2012; 36(11): 1592-1608.

**Ampulární ca.:** epicentrum a/nebo 75 % objemu nádoru musí být v oblasti ampuly

# 3b. Ampula - nádory

Termín	Kód MKN-O
<i>Neinvazivní nádorové léze</i>	
• Adenom intestinálního typu s LG dysplázií *	8144/0
• Adenom intestinálního typu s HG dysplázií	8144/2
• Intraampulární papilárně-tubulární nádor (IAPN) *	8163/2
<i>Karcinomy ampuly</i>	
• Adenokarcinom NOS *	8140/3
• Adenokarcinomy s tubulární architektonikou	
* ○ Adenokarcinom intestinálního typu	8144/3
○ Adenokarcinom pankreatobil./gastrického typu	8163/3
○ Tubulární adenokarcinom se smíšenými rysy	8211/3
• Karcinomy s netubulární architektonikou	
○ Mucinózní adenokarcinom	8480/3
○ Špatně kohezivní karcinom	8490/3
○ Karcinom z prstěčitých buněk	8490/3
○ Medulární karcinom	8510/3
○ Adenoskvamózní karcinom	8560/3
○ Nediferencovaný karcinom	8020/3



Adsay V, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. Am J Surg Pathol. 2012; 36(11): 1592-1608.

- \* **IAPN**: nový termín pro původní „neinvazivní pankreatobiliární papilární nádor s LG/HG dysplázií“, ale:
  - V textu (a dokonce i v tabulce) uvedeny i původní termíny
  - Kód MKN-O uveden pouze pro původní termíny
  - Rozlišení na LG a HG uvedeno pouze pro původní termíny
 → *Graduje se IAPN stejně, negraduje se, nebo je vždy HG?*  
 (v 80 % případů LG i HG komponenta)  
 (v 75 % případů již invaze)

\* **NOS** (not otherwise specified) zde ve smyslu „typingovém“

- \* • Mezi pankreatobiliárním a gastrickým typem minimální rozdíly → nerozlišují se
- Spolehlivé rozlišení mezi pankreatobiliárním/gastrickým a intestinálním typem vyžaduje IHC → často „adenokarcinom NOS“
- Smíšené ve 40 %



# 4. Appendix

Termín	Kód MKN-O
Hyperplastický polyp	
Sesilní serrated léze (SSL) bez dysplázie *	
Serrated dysplázie, LG a HG	8213/0 a 8213/2
Low grade apendikální mucinózní nádor (LAMN)	8480/1
High grade apendikální mucinózní nádor (HAMN) *	8480/2
Adenokarcinom NOS	8140/3
Mucinózní adenokarcinom	8480/3
Adenokarcinom z prsténčitých buněk	8490/3
Nediferencovaný karcinom	8020/3
Adenokarcinom z pohárkových buněk *	8243/3

\* Problematika HP a SSL obecně dále řešena sub 5.  
 Problematika „serrated dysplázie“ nedává smysl  
 • (rozpor mezi tabelární a textovou formou, obecně se nedoporučuje LG/HG)

\* HAMN nově ve WHO klasifikaci  
 Staging (podle 7. vydání TNM, kde není uveden) jako LAMN:  
 • pTis: až do muscularis propria  
 • pT3: do subserózy (= pT1 a pT2 neexistuje)

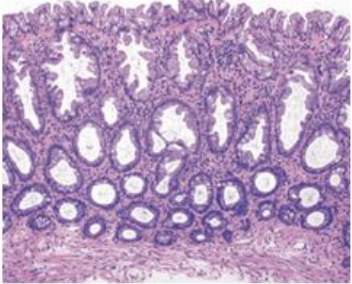
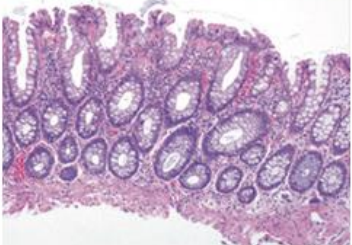
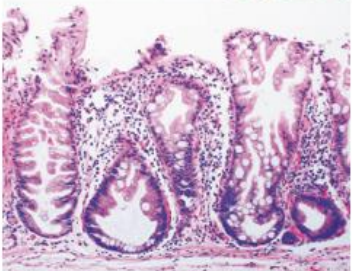
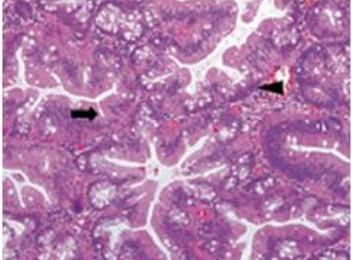
\* = nový název pro „karcinoid z pohárkových buněk“  
 Pro dg. není vyžadována IHC  
 3st. grading založen na poměru obrazů HG a LG (ten nezbytný pro diagnózu)

G	Apendikální nádor	Peritoneum *
1	LAMN	Hypocelulární depozita mucinu s LG atypii buněk  Bez infiltrativního charakteru invaze
2	HAMN  Mucinózní adenokarcinom bez komponenty prsténčitých buněk	Hypercelulární depozita mucinu s HG atypii buněk  S infiltrativním charakterem invaze v desmoplastickém stromatu  Nebo s četnými malými hlenovými jezírky s klastry nádorových buněk
3	Adenokarcinomu z prsténčitých buněk  Invazivní adenokarcinom s komponentou prsténčitých buněk v hlenových jezírkách nebo infiltrovaném stromatu	Mucinová depozita s prsténčitými buňkami

\*

Vůbec nejsou zmíněny tradiční termíny peritoneálních lézí (pseudomyxoma peritonei, diseminovaná peritoneální adenomucinóza, peritoneální mucinózní karcinomatóza)

# 5a. Serrated (pilovité) léze kolorekta

Typ	Krypty	Mucinózní buňky	Histologie
MVHP	Trychtýřovitého tvaru, pilovitost lumina pouze v horních 2/3	Směs mikrovesikulárních a pohárkových	
GCHP	Skoro jako normální krypty, ale delší, skoro žádná až žádná pilovitost	Pouze pohárkové	
SSL	Horizontální extenze krypt podél lamina muscularis mucosae (L nebo obrácené T), (asymetrická) dilatace spodní 1/3 krypt, pilovitost zasahující do spodní 1/3 krypt	Směs mikrovesikulárních a pohárkových	
TSA	Štěrbínovitá pilovitost (slit-like serrations), často fokusy ektopických krypt	Mezi „červenými buňkami“ nečetné disperzní pohárkové buňky	

**MVHP:** mikrovesikulární hyperplastický polyp

**GCHP:** hyperplastický polyp z pohárkových buněk (goblet cell hyperplastic polyp)

- snadno přehlédnutelný, případně považovaný za povrchovou hyperplázií
- krypty jsou jen trochu delší a širší, můžou se i trochu kroutit a větvit
- tvoří se opravdové „zuby pily“, jen „chomáčky“ při ústí krypt (není důležité rozlišit mezi MVHP a GCHP, důležité je poznat, že jde o HP)

**SSL:** sesilní serrated léze (dříve SSA nebo SSP)

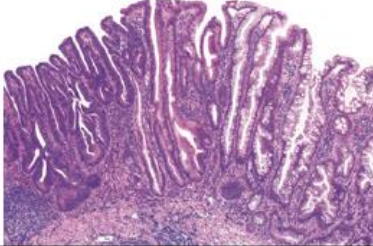
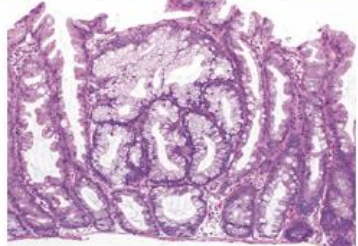
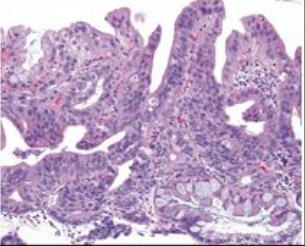
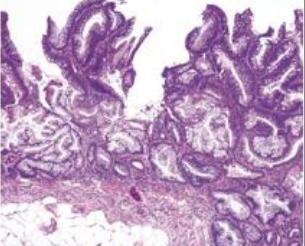
- většina krypt v těchto lézích nevykazuje typické „serrated“ znaky
- (nyní podle WHO) k diagnóze stačí jedna typická „sesilní serrated“ krypta

**TSA:** tradiční serrated adenom

- *hlavní architektonické znaky:* slit-like serration + ectopic crypt foci
- *cytologické znaky:* eosinofilní cytoplazma, protáhlá ale blandní palisádovaná jádra
  - v přítomnosti obou architektonických znaků stačí fokusy cytologických znaků k diagnóze TSA
  - při kombinaci slit-like serrations a charakteristické cytologie diagnóza TSA jasná
  - fokusy ektopických krypt nejsou k diagnóze nutné
- ! poddiagnostikovávaný, protože pokročilý vypadá jako konvenční adenom

Pai RK, et al. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. Mod Pathol. 2019; 32(10): 1390-1415

# 5b. SSL-D – state of the art

Typ	Architektura	Cytologie	ztráta MLH1	Obraz
NOS	Variabilní prodloužení, nahloučení, komplexní větvení a odlišná pilovitost krypt	Amfofilní až eosinofilní cytoplasma, hyperchromní pseudostratifikovaná jádra se ztrátou polarizace a s mitózami	> 80 %	
MD	Mírné nahloučení krypt s trochu odlišným větvením a snížením pilovitosti	Buňky hypermucinózní nebo gastrického typu, jádra bazálně, s mírnou hyperchromasií	Pro diagnózu nezbytná	
SD	Těsně nahromaděné až křibřiformní malé žlásky se sníženou pilovitostí	Kubické buňky s eosinofilní cytoplasmou, vezikulární jádra s výraznými jadérky a mitózami	vzácně	
AD	Podobná konvenčním adenomům – absence pilovitosti krypt, dysplastická komponenta v povrchové části léze	Jako v konvenčních adenomech amfofilní až basofilní cytoplasma, elongovaná hyperchromní jádra	vzácně	

## Poznámky:

**NOS:** dysplasia not otherwise specified

- na rozdíl od (nejzácnější) adenomatózní dysplázie
  - atypie v celé tloušťce sliznice
  - není tak bazofilní
  - mívá variabilitu obrazů v jednom polypu

**MD:** minimal deviation dysplasia

**SD:** serrated dysplasia

**AD:** adenomatous dysplasia

- vzácná
- téměř vždy MLH1p → možná kolizní léze?

Frekvence výskytu



## Grading SSL-D:

- rozumně vypadající publikace doporučují neprovádět (z rozumně znějících důvodů)
- 5. vydání WHO klasifikace Nádorů trávicího systému dělí na LG a HG, ale nepopisuje jak

# 5c. Serrated léze a SSL-D – WHO 2019

## Colon & Rectum – Tabelární část

### Benign epithelial tumours and precursors

8213/0*	Serrated dysplasia, low grade
8213/2*	Serrated dysplasia, high grade
	Hyperplastic polyp, microvesicular type
	Hyperplastic polyp, goblet cell
8210/0*	Adenomatous polyp, low-grade dysplasia
8210/2*	Adenomatous polyp, high-grade dysplasia
8211/0*	Tubular adenoma, low grade
8211/2*	Tubular adenoma, high grade
8261/0*	Villous adenoma, low grade
8261/2*	Villous adenoma, high grade
8263/0*	Tubulovillous adenoma, low grade
8263/2*	Tubulovillous adenoma, high grade
	Advanced adenoma
8148/0	Glandular intraepithelial neoplasia, low grade
8148/2	Glandular intraepithelial neoplasia, high grade

## Colon & Rectum – Textová část

- HP, SSL, TSA, neklasifikovaný serrated adenom\*
- Popsána (vágně) serrated dysplázie a několik dalších typů dysplázie v SP
- “Stratification of dysplasia into low- grade vs. high-grade is not recommended ...”



CZ-GE

## CZ-PAT DIY

Termín	MKN-O
<b>Serrated (pilovité) léze</b>	
• Hyperplastický polyp	
• SSL	8213/0
• SSL-D	8213/2
• TSA-LG	8213/0
• TSA-HG	8213/2
<b>Konvenční adenomy</b>	
• TA-LG	8211/0
• TA-HG	8211/2
• TVA-LG	8263/0
• TVA-HG	8263/2
• VA-LG	8261/0
• VA-HG	8261/2
<b>Jiný (neklasifikovatelný) adenom, LG*</b>	8210/0
<b>Jiný (neklasifikovatelný) adenom, HG*</b>	8210/2
GIN-LG (při IBD)	8148/0
GIN-HG (při IBD)	8148/2

WHO Classification of Tumours Editorial Board.  
*Digestive system tumours*. 1st vol. 5th ed. Lyon, France:  
 IARC; 2019.

\* **Neklasifikovaný serrated adenom:** nelze-li rozlišit mezi SSL a TSA, serrated tubulovilózní adenom

\* Zahrnuje *neklasifikovaný serrated adenom*

# Děkuji za pozornost

PŘEHLEDOVÝ  
CLÁNEK

## Novinky v páté verzi WHO klasifikace nádorů trávicího systému – 1. Gastrointestinální trakt

Ondřej Daum<sup>1,2</sup>, Magdaléna Daumová<sup>1,2</sup>, Marián Švajdler<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

daum@fnplzen.cz



### SOUHRN

Nové vydání WHO klasifikace nádorů trávicího systému z roku 2019 přináší některé novinky týkající se molekulárně genetického podkladu vybraných nádorových onemocnění a jejich etiopatogeneze, ucelenější pohled na neepitelové nádory gastrointestinálního traktu a rozšíření spektra genetických nádorových syndromů. Nově popisuje gastroblastom a „syndrom žaludečního adenokarcinomu a proximální polypózy žaludku“ včetně molekulárních alterací asociovaných s těmito jednotkami. Na druhou stranu jsou některá témata, jako třeba grading serrated (pilovitých) lézí nebo onkologické kódování adenomů a dysplázií, zpracována diskutabilně až kontroverzně. Za vyloženě nešťastný lze považovat rozpor v definici pTis kolorektálního karcinomu podle WHO a podle 8. vydání TNM klasifikace AJCC/UICC, zejména v podmínkách ČR, kde se součástí povinného hlášení novotvarů do Národního onkologického registru stane i hlášení adenomů tlustého střeva.

**Klíčová slova:** gastrointestinální trakt – trávicí systém – nádory – WHO klasifikace

### Comments on the 5th edition of WHO classification of digestive system tumors – Part 1. Gastrointestinal tract

#### SUMMARY

The new 2019 WHO classification of digestive system tumors reflects some important advancements in our understanding of etiopathogenesis and molecular background of selected neoplastic diseases of the gastrointestinal tract, offers more integrated review of non-epithelial neoplasms and updates the spectrum of genetic tumor syndromes of the digestive system. Recently recognized conditions, such as gastroblastoma and “gastric adenocarcinoma and proximal polypoidosis of the stomach” are described, including molecular alterations associated with these entities. On the other hand, the new interpretation of some topics, mainly grading of serrated lesions or ICD-O coding of adenomas and dysplasia, is rather controversial. Last but not least, the definition of pTis in the large intestine according to WHO conflicts its definition according to AJCC/UICC TNM classification, 8th edition, issued in 2017.

**Keywords:** gastrointestinal tract – digestive system – tumors – WHO classification