

ΠΜΣ

Μυοσκελετική Ογκολογία:
Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα

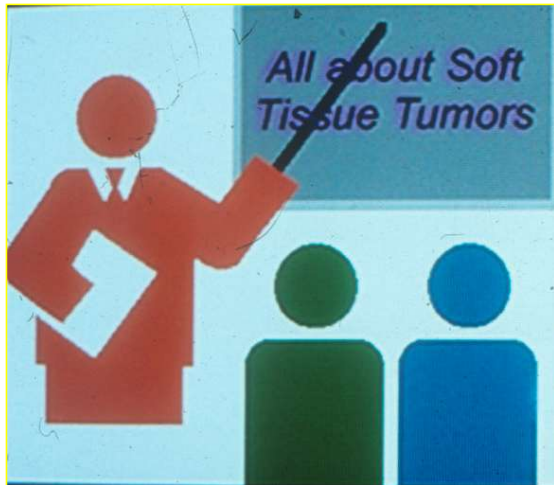
Μεσεγχυματικά Νεοπλάσματα: Αρχιτεκτονικά και Κυτταρικά Πρότυπα- Διαβάθμιση Κακοήθειας

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

Μαλακά μόρια: εξωσκελετικοί μη επιθηλιακοί ιστοί πλην της γλοίας και του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος



Συμπεριλαμβάνονται:

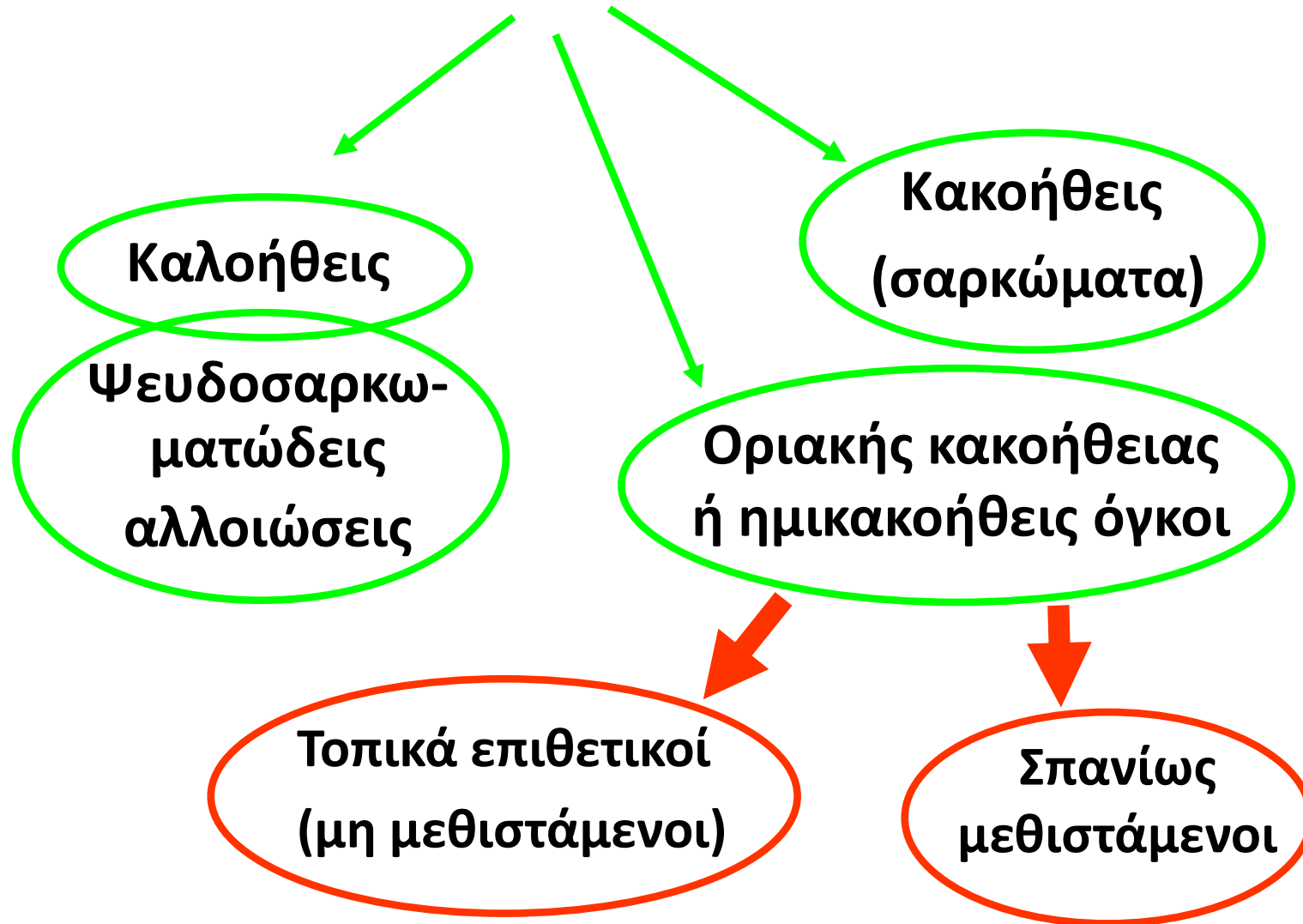
- Μυϊκός ιστός
(λείος - γραμμωτός)
- Αγγεία
(αιμοφόρα - λεμφικά)
- Λιπώδης ιστός
- Ινώδης ιστός

Μεσέγχυμα

- Περιφερικό
νευρικό σύστημα

Εξώδερμα

Πρωτοπαθείς όγκοι μαλακών μορίων



Διάγνωση όγκων μαλακών μορίων

**Κλινικό
υπόστρωμα**

**Ανοσο-
ϊστοχημεία**

Μορφολογία

Μορφολογική Εκτίμηση

Κυτταρική μορφολογία

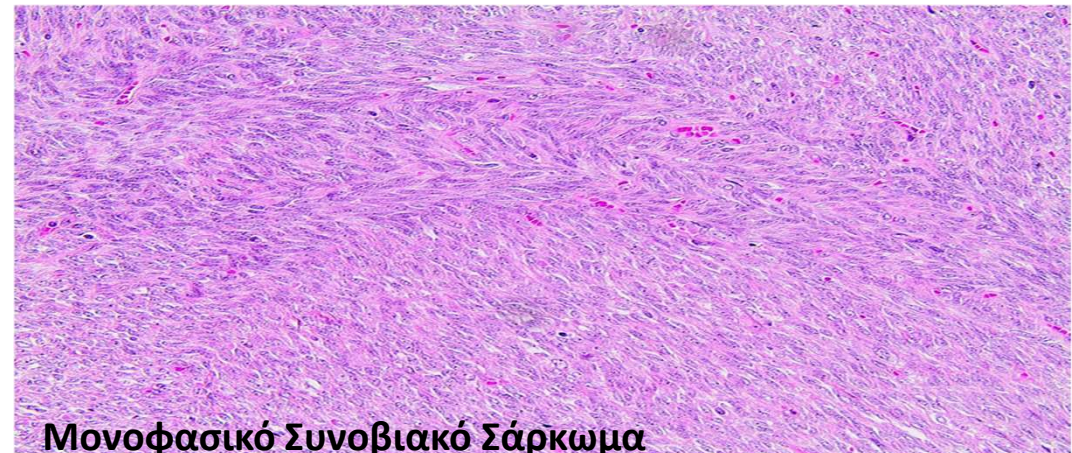
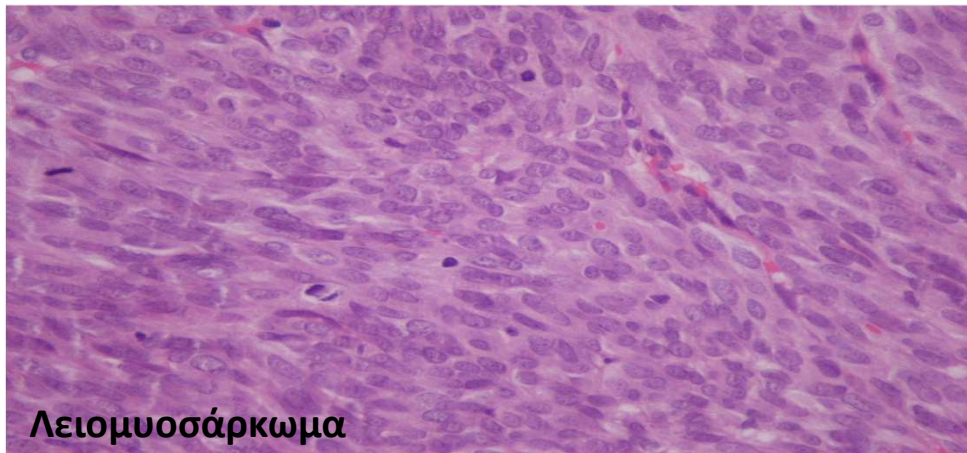
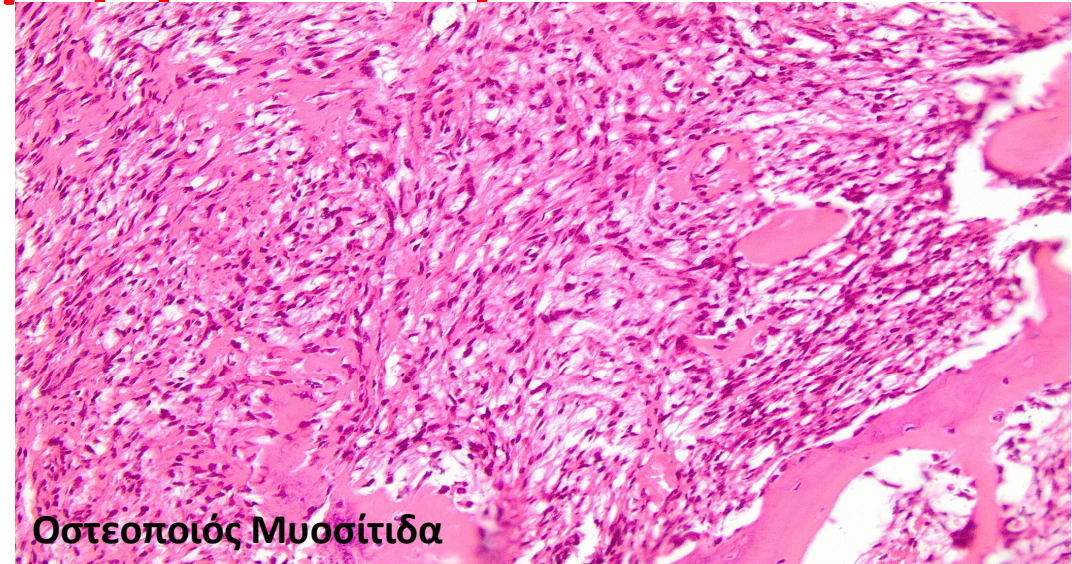
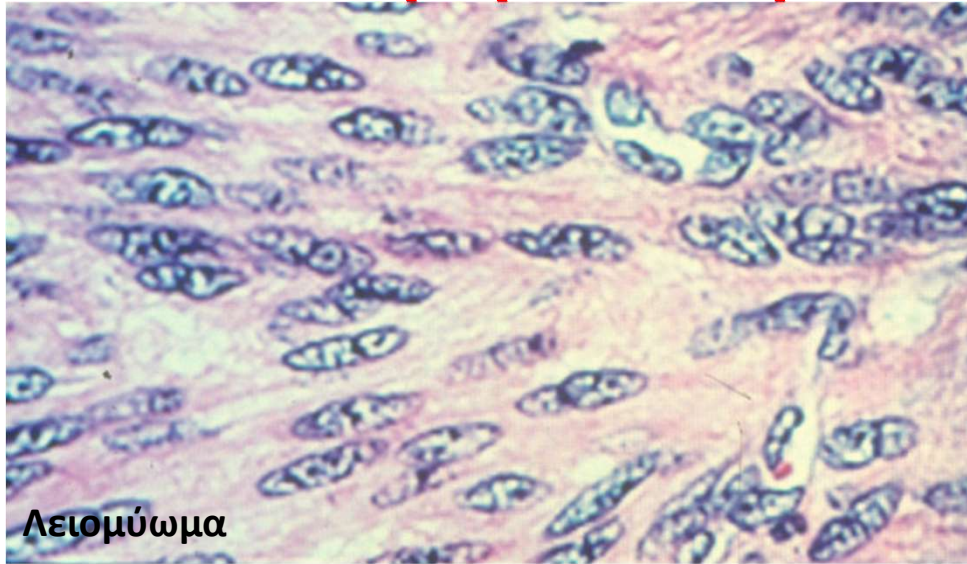
- Ατρακτόμορφη
- Επιθηλιόμορφη
- Μικροστρογγυλοκυτταρική

Αρχιτεκτονικό πρότυπο

- Δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης
- Πρότυπο δίκην «ψαροκόκκαλου»
- Διηθητικό πρότυπο
- Αγγειακό πρότυπο
- Διφασικό πρότυπο

Υπόστρωμα

Κυτταρική μορφολογία όγκων μαλακών μορίων-Ατρακτόμορφα Κύτταρα



Μονόμορφοι ατρακτοκυτταρικοί όγκοι

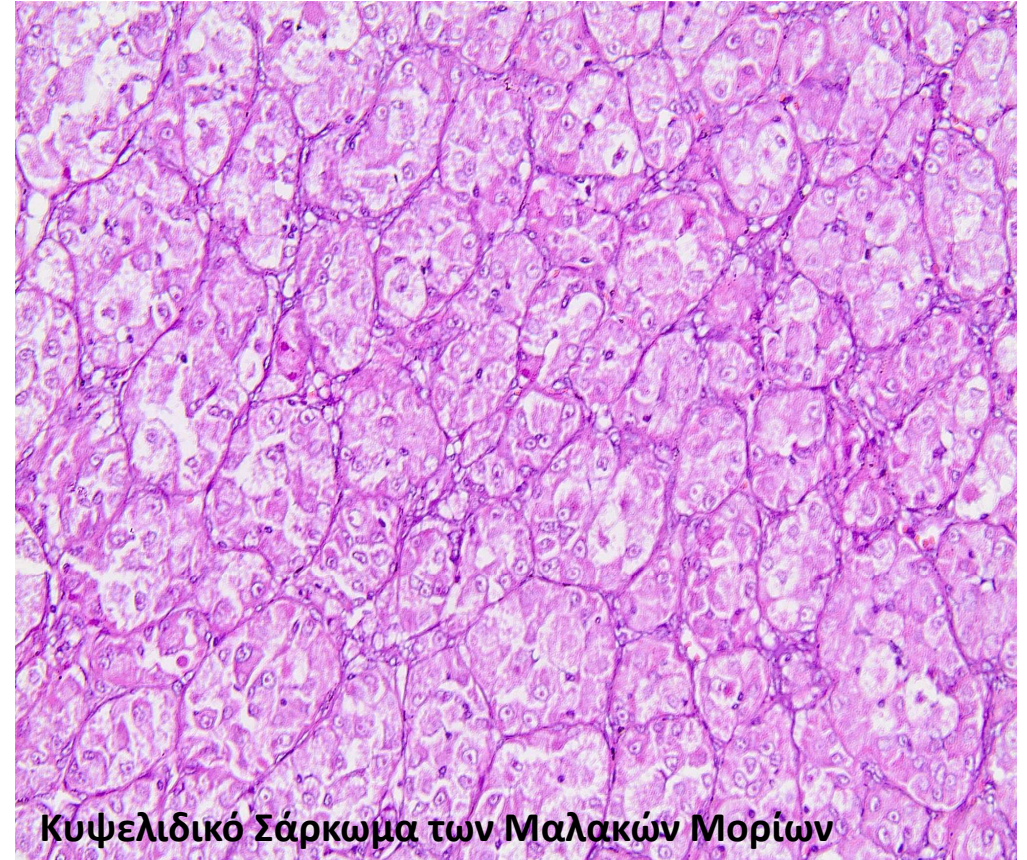
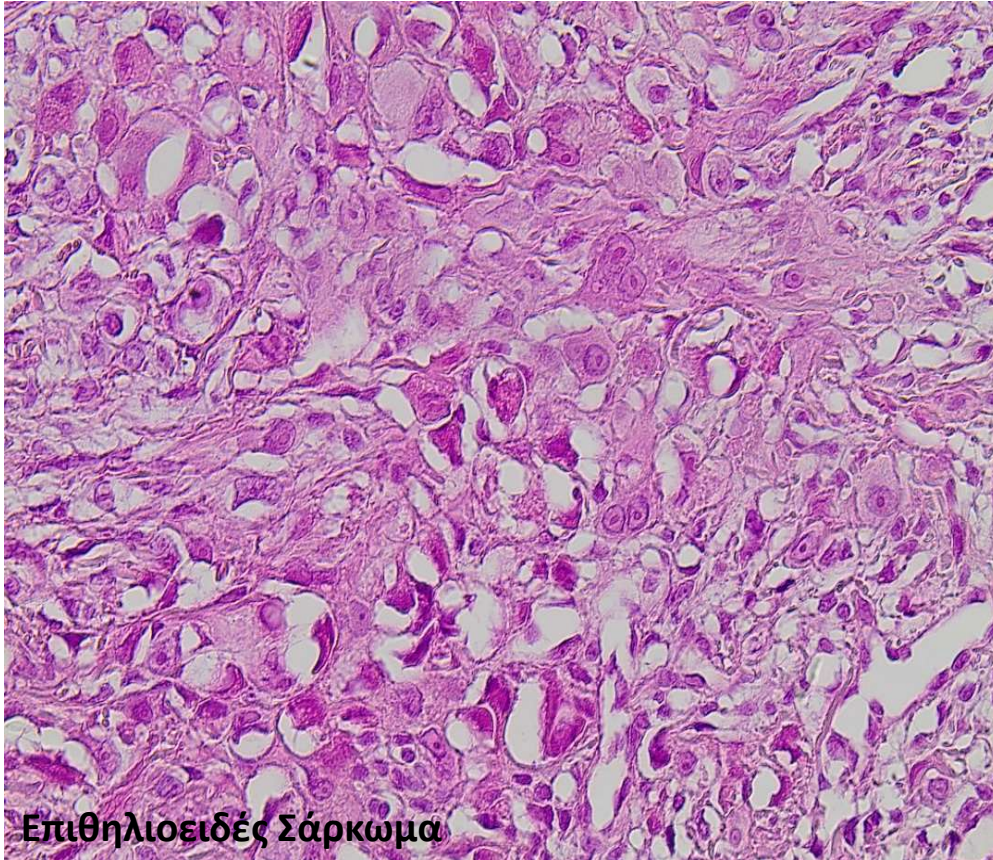
Κακοήθεις

- Μονοφασικό συνοβιακό σάρκωμα
- Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα περιφερικών νεύρων
- Λειομυοσάρκωμα
- Κακοήθης μονήρης ινώδης όγκος
- Ραβδομυοσάρκωμα (ατρακτοκυτταρικό)

Καλοήθεις

- Κυτταροβριθές νευριλήμωμα
- Ινωμάτωση

Κυτταρική μορφολογία όγκων μαλακών μορίων-Επιθηλιοειδή Κύτταρα



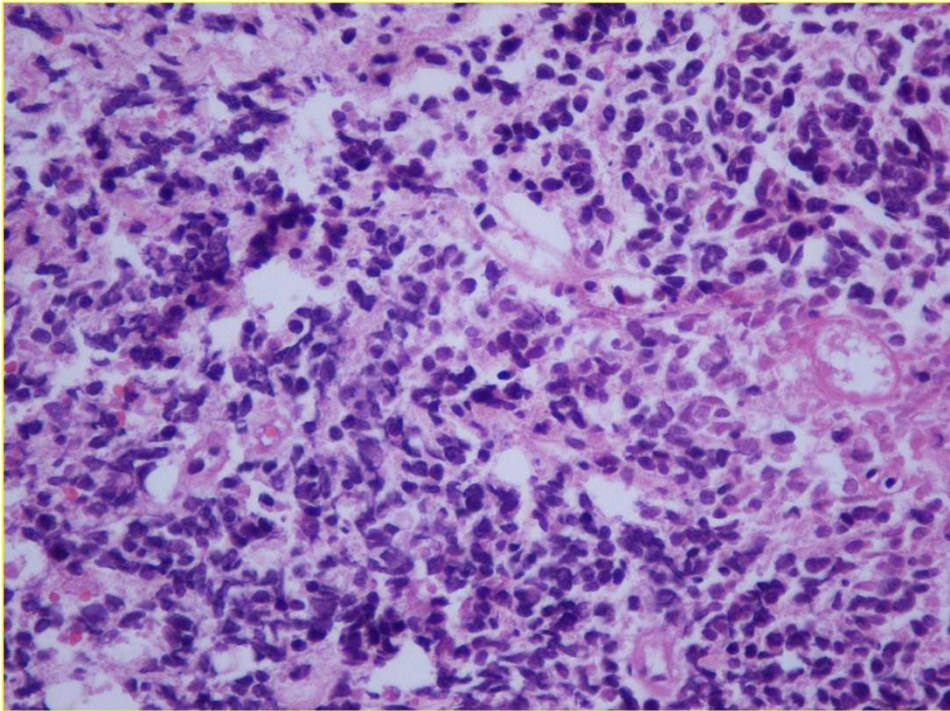
Επιθηλιοειδείς όγκοι μαλακών μορίων

- Επιθηλιοειδές σάρκωμα
- Επιθηλιοειδείς αγγειακοί όγκοι (αιμαγγείωμα, αιμαγγειοενδοθηλίωμα, αγγειοσάρκωμα)
- Επιθηλιοειδείς ποικιλίες όγκων από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων (καλοήθων - κακοήθων)
- Επιθηλιοειδείς ποικιλίες όγκων λείας μυικής προέλευσης (εξωγαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι)
- Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων
- Διφασικοί όγκοι (μεσοθηλίωμα - συνοβιακό σάρκωμα)

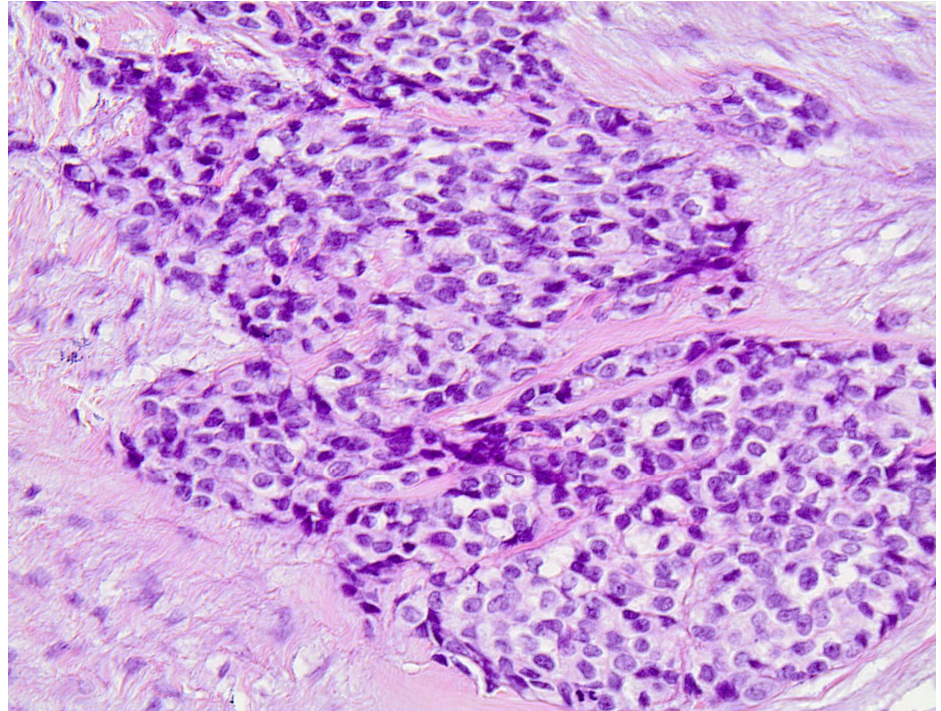
Κυτταρική μορφολογία όγκων μαλακών μορίων-Μικρά Στρογγυλά Κύτταρα

- **Μικρό μέγεθος**
- **Μέτρια ποσότητα αχνά χρωννύμενου
κυτταροπλάσματος**
- **Λεπτοκοκκιώδης χρωματίνη**
- **Παρουσία άφθονου ενδοκυττάριου γλυκογόνου**

Κυτταρική μορφολογία όγκων μαλακών μορίων-Μικρά Στρογγυλά Κύτταρα



Σάρκωμα Ewing



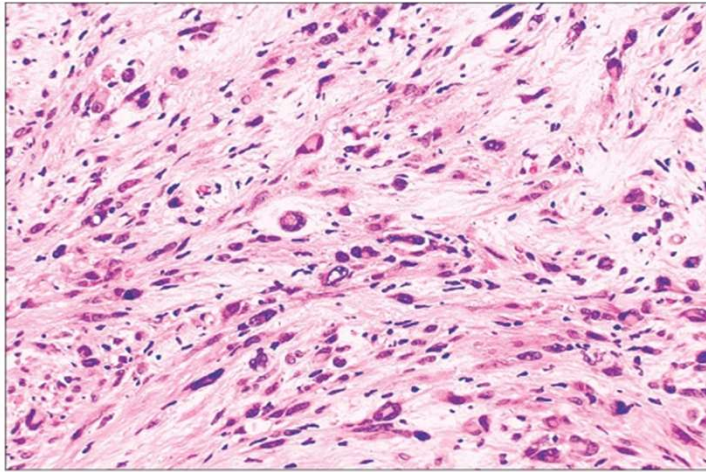
Δεσμοπλαστικός
μικροστρογγυλοκυτταρικός
όγκος

Σαρκώματα μαλακών μορίων από μικρά στρογγυλά κύτταρα

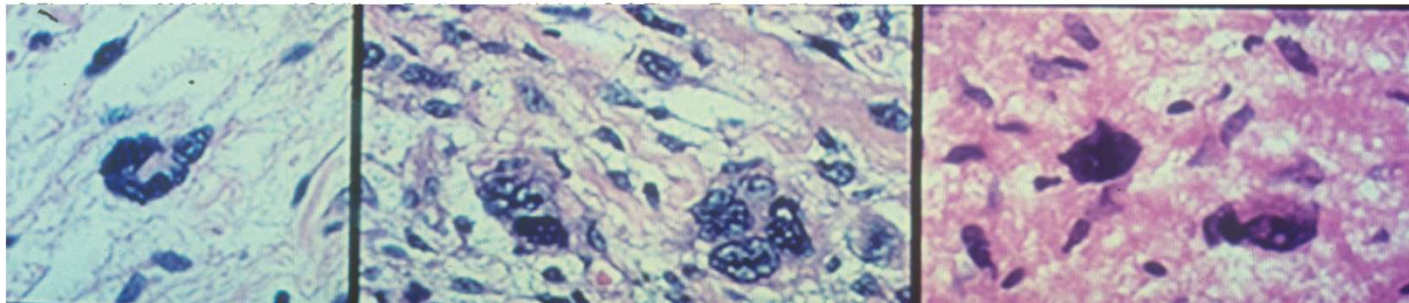
- Νευροβλάστωμα
- Ραβδομυοσάρκωμα
- Σάρκωμα Ewing
- Δεσμοπλαστικός όγκος
από μικρά στρογγυλά κύτταρα
- Στρογγυλοκυτταρικό λιποσάρκωμα
- Μεσεγχυματικό χονδροσάρκωμα
- Μικροκυτταρικό οστεοσάρκωμα

Όγκοι
κατ'εξοχήν
παιδικής
ηλικίας

Κυτταρική μορφολογία όγκων μαλακών μορίων-Πλειομορφισμός



Πλειόμορφα κύτταρα
εντός
Λειομυοσαρκώματος



Πλειόμορφο
λίπωμα

Αδιαφοροποίητο σάρκωμα

Γηράσκον σβάννωμα

Πλειόμορφοι όγκοι μαλακών μορίων

Καλοήθεις - ενδιάμεσης κακοηθείας	Σαρκώματα
- Πλειόμορφο λίπωμα - Γηράσκον σβάννωμα - Συμπλασμικό λειομύωμα - Άτυπο ινοξάνθωμα	- Αποδιαφοροποιημένο / πλειόμορφο λιποσάρκωμα - Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων - Λειομυοσάρκωμα - Ραβδομυοσάρκωμα - Πλειόμορφο αδιαφοροποίητο σάρκωμα

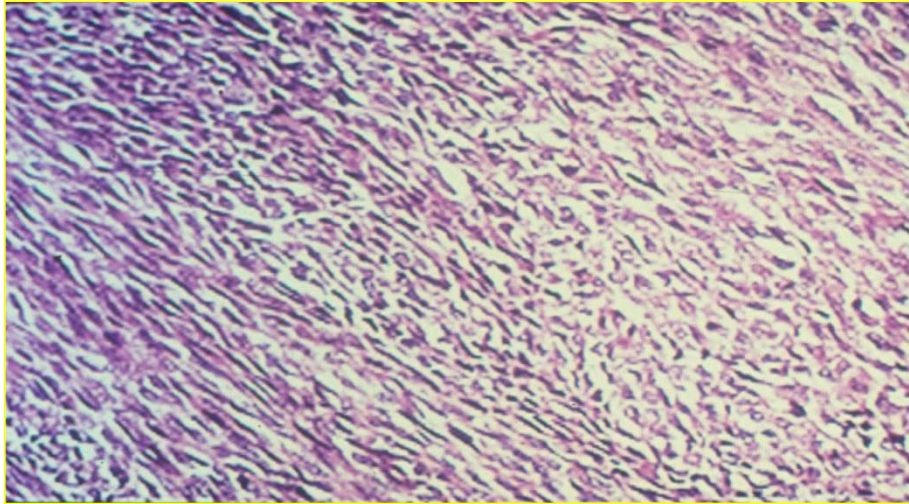
Χαρακτηριστικά πρότυπα ανάπτυξης

- **Δεσμιδωτό πρότυπο**
- **Κυψελιδικό** (κυψελιδικό σάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα)
- **Ενδοκρινικό/οργανοειδές** (παραγαγγλίωμα, κυψελιδικό σάρκωμα)
- **Στροβιλοειδές** (ινοϊστιοκυτταρικοί όγκοι, νευροϊννωμα)
- **Πασσαλοειδές** (όγκοι λείας μυϊκής και νευρικής προέλευσης)
- **Λοβιοειδές/οζώδες** (επιθηλιοειδές σάρκωμα, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, λιποβλάστωμα, λιποσάρκωμα, μυξοειδές χονδροσάρκωμα)
- **Ροζέττες** (νευροβλάστωμα, κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφ. νεύρων)

Χαρακτηριστικά πρότυπα ανάπτυξης

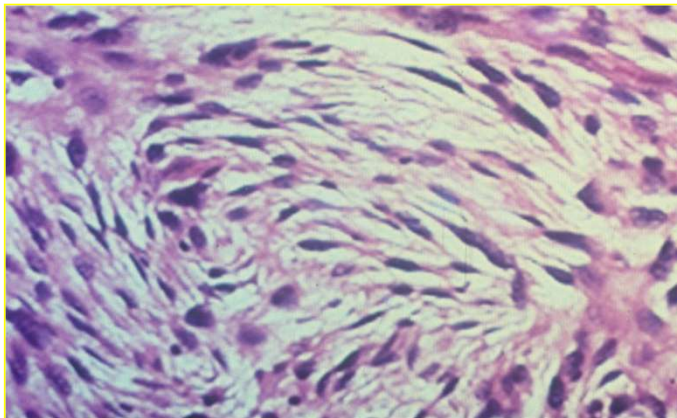
- **Πλεξοειδές** (όγκοι περιφ. νεύρων, πλεξοειδής ινοϊστιοκυτταρικός όγκος)
- **Πλεξοειδές τριχοειδικό δίκτυο** (μυξ. λιποσάρκωμα, μυξοϊνοσάρκωμα)
- **Δοκιδώδες** (μυξ. χονδροσάρκωμα, κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφ. νεύρων, στρογγυλοκυτταρικό λιποσάρκωμα, επιθ. αιμαγγειοενδοθηλίωμα)
- **Διφασικό** (μεσοθηλίωμα, συνοβιακό σάρκωμα)
- **Περικυτωματικό** (μονήρης ινώδης όγκος, συνοβιακό σάρκωμα, μεσεγχυματικό χονδροσάρκωμα, ινώδες ιστιοκύττωμα, αιμαγγειοπερικύττωμα)

Δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης



Μακρές δέσμες

- Ινοσάρκωμα
- Συνοβιακό σάρκωμα
- Λειομυοσάρκωμα
- Ινωμάτωση
- Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφ. νεύρων

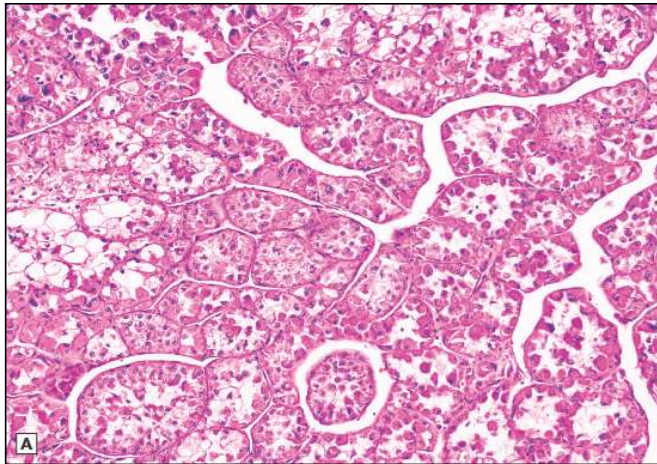


Βραχείες δέσμες (στροβιλοειδές πρότυπο)

- Ινοϊστιοκυτταρικοί όγκοι

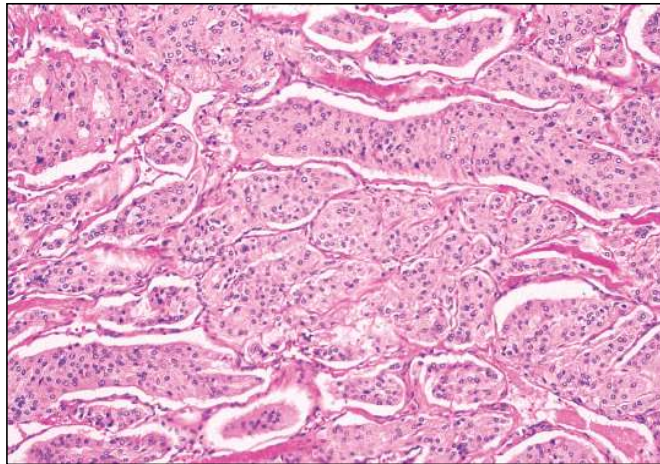
Χαρακτηριστικά πρότυπα ανάπτυξης - Παραδείγματα (1)

Κυψελιδικό



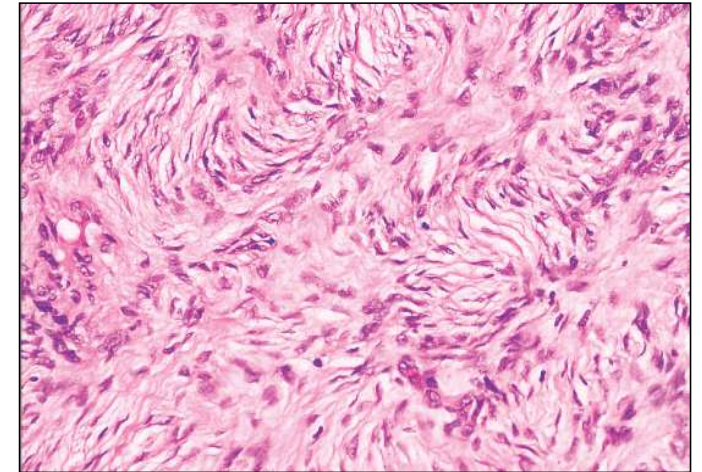
Κυψελιδικό σάρκωμα
μαλακών μορίων

Ενδοκρινικό/οργανοειδές



Παραγαγγλίωμα

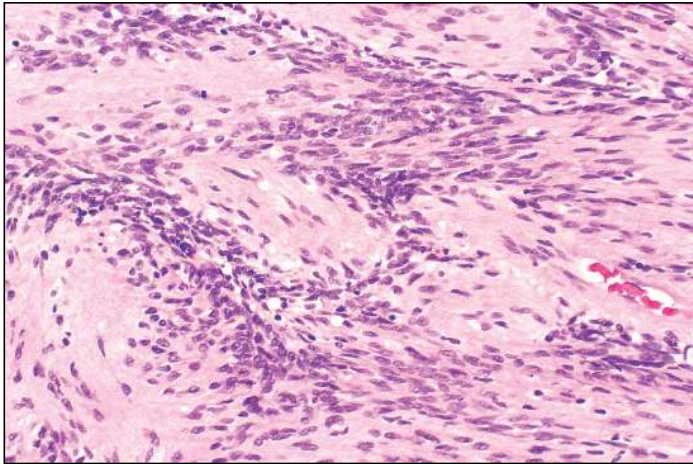
Στροβιλοειδές



Προέχον
δερματοϊνοσάρκωμα

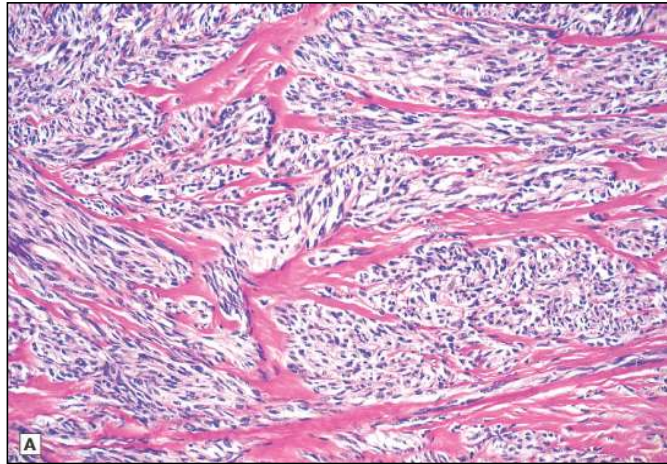
Χαρακτηριστικά πρότυπα ανάπτυξης - Παραδείγματα (2)

Πασσαλοειδές



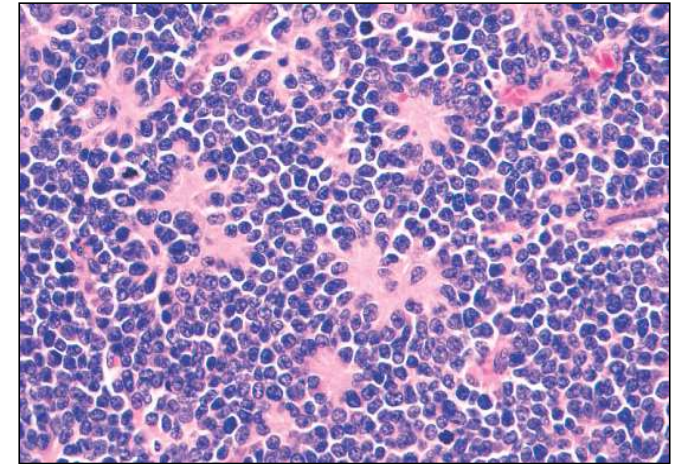
Λεμφαδενικό
πασσαλοειδές
μυοϊνοβλάστωμα

Λοβιοειδές



Διαυγοκυτταρικό
σάρκωμα
μαλακών μορίων

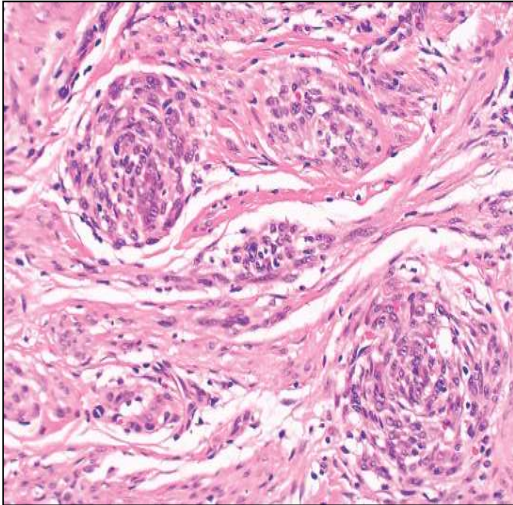
Ροζέττες



Νευροβλάστωμα

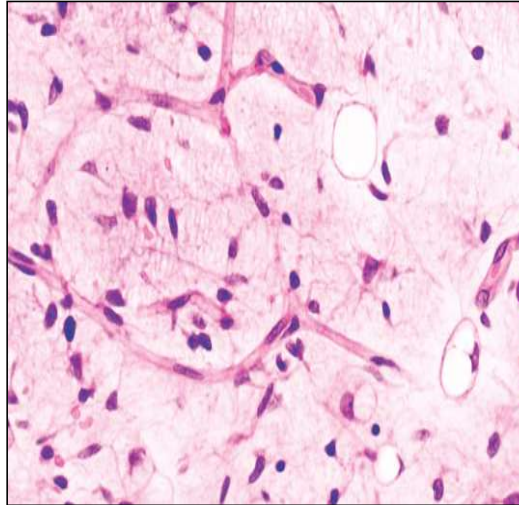
Χαρακτηριστικά πρότυπα ανάπτυξης - Παραδείγματα (3)

Πλεξοειδές



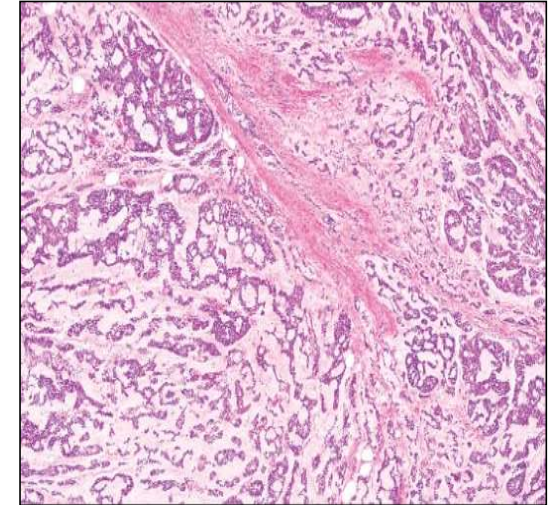
Πλεξοειδής
ινοϊστοκυττα-
ρικός όγκος

Πλεξοειδές
τριχοειδικό



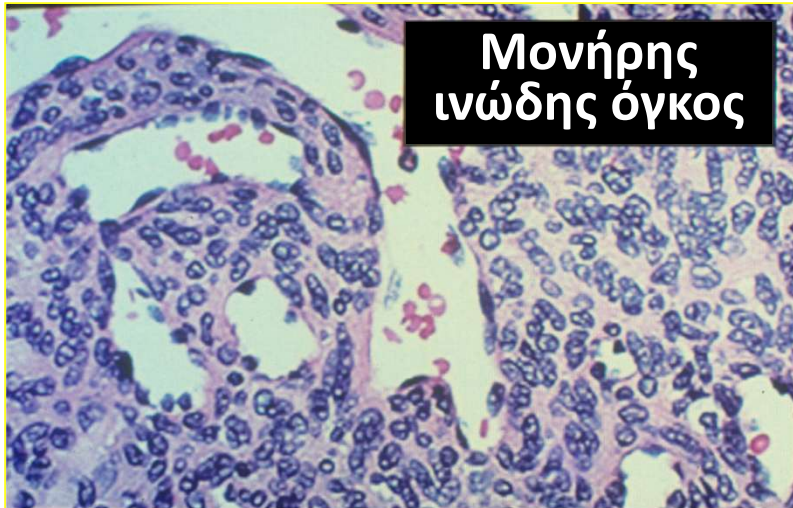
Μυξοειδές
λιποσάρκωμα

Δοκιδώδες

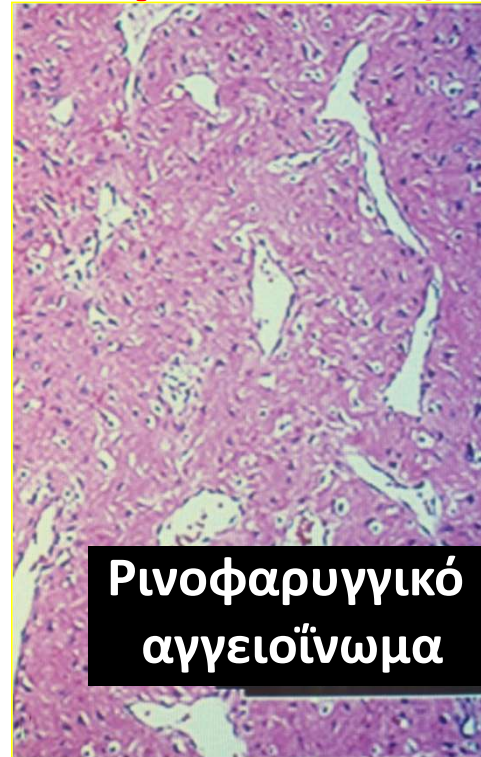


Μυξοειδές
χονδροσάρκωμα

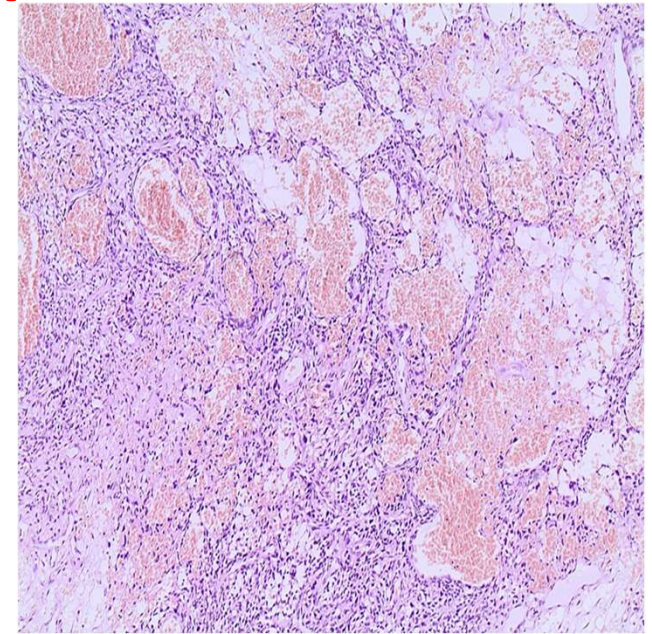
«Αιμαγγειοπερικυτωματώδες» πρότυπο



Μονήρης
ινώδης όγκος



Ρινοφαρυγγικό
αγγειοϊνωμα

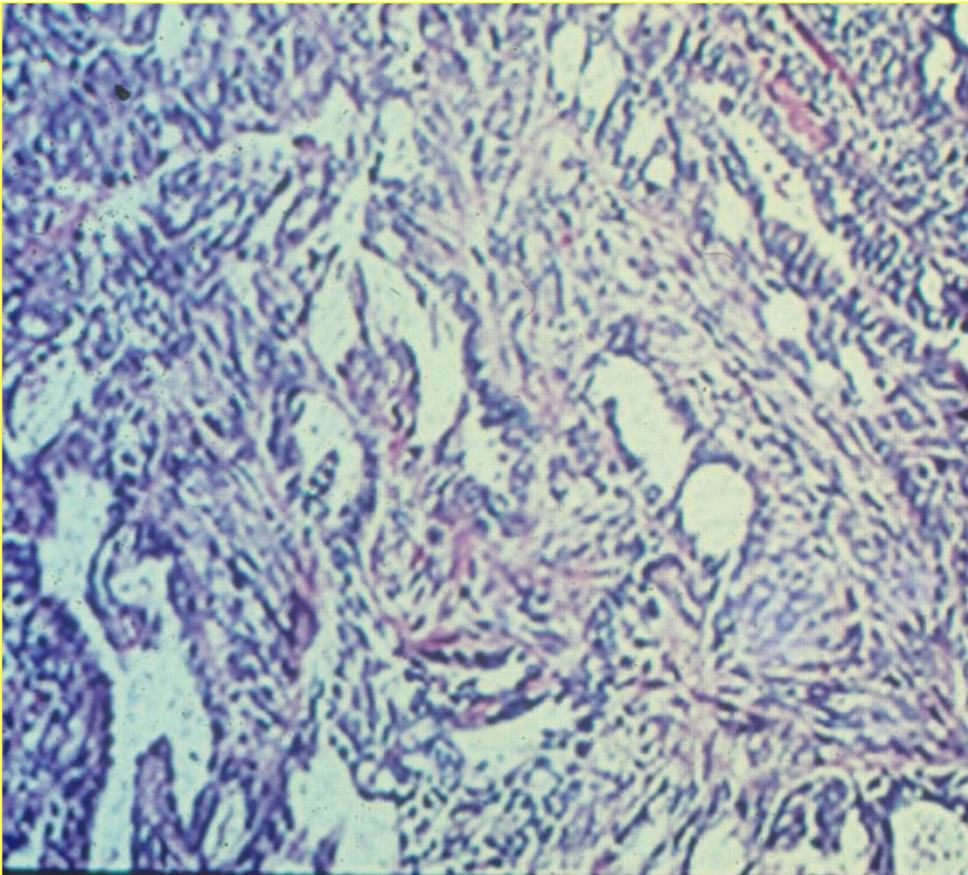


Νευροβλάστωμα

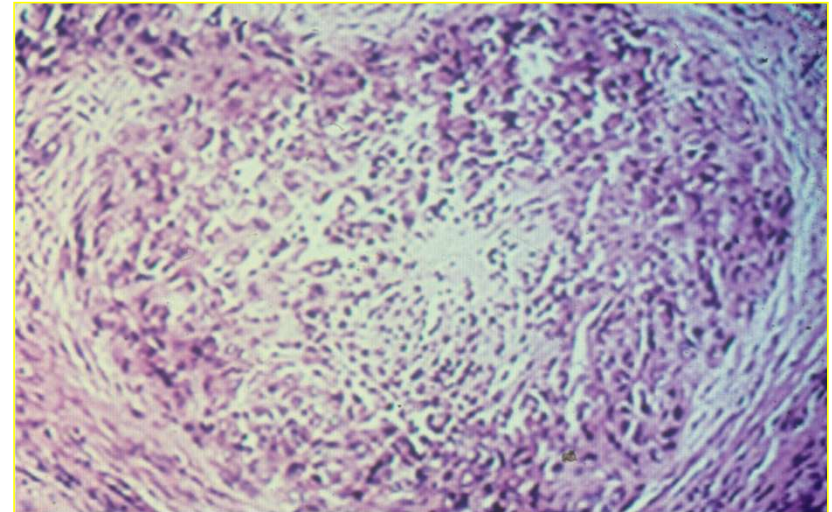
Άλλοι όγκοι
με «αιμαγγειοπερικυτωματώδες»
πρότυπο

- Μονήρης ινώδης όγκος
- Μυοϊνωμα
- Συνοβιακό σάρκωμα

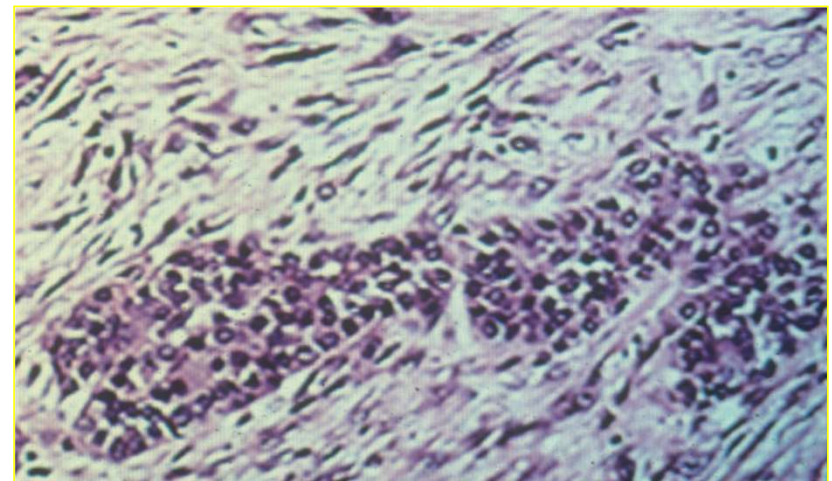
Διφασικό πρότυπο



Συνοβιακό σάρκωμα



Επιθηλιοειδές σάρκωμα



Μεσοθηλίωμα

Όγκοι Μαλακών Μορίων με Διφασικό Πρότυπο

- Διφασικό συνοβιακό σάρκωμα
- Μυοεπιθηλιακοί όγκοι των μαλακών μορίων
- Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων με ετερόλογα στοιχεία διαφοροποίησης
- Στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού σωλήνωνα, μικτού τύπου (GIST, mixed type)
- Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα
- Μελανωτικός νευροεκτοδερμικός όγκος της βρεφικής ηλικίας

Λοιπά Στοιχεία Μορφολογικής Εκτίμησης

Υπόστρωμα

- Μυξωματώδες
- Οιδηματώδες
- Σκληρυντικό/Κολλαγονοποιημένο
- Δεσμοπλαστικό
- Υαλοειδοποιημένο

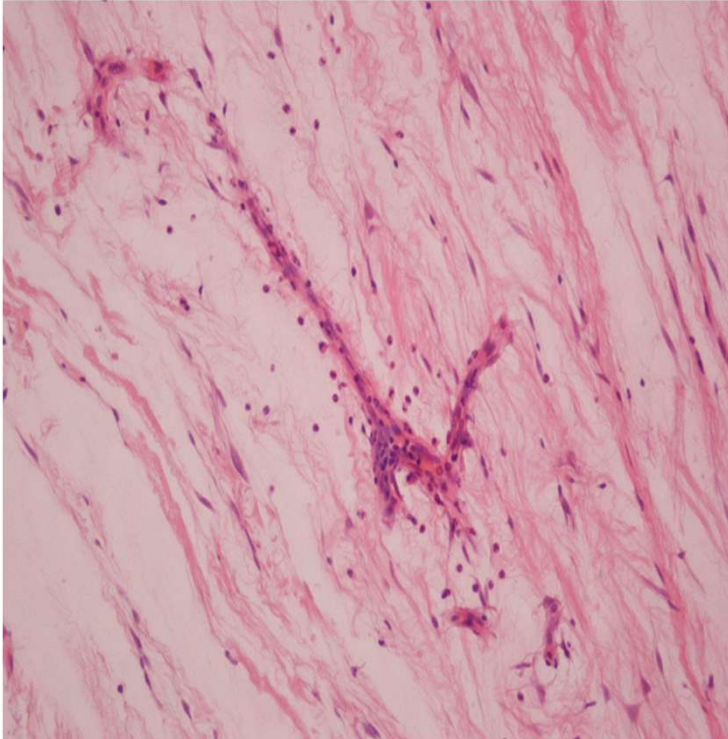
Έντονη Παρουσία Φλεγμονωδών Κυττάρων

Αιμορραγική Διήθηση

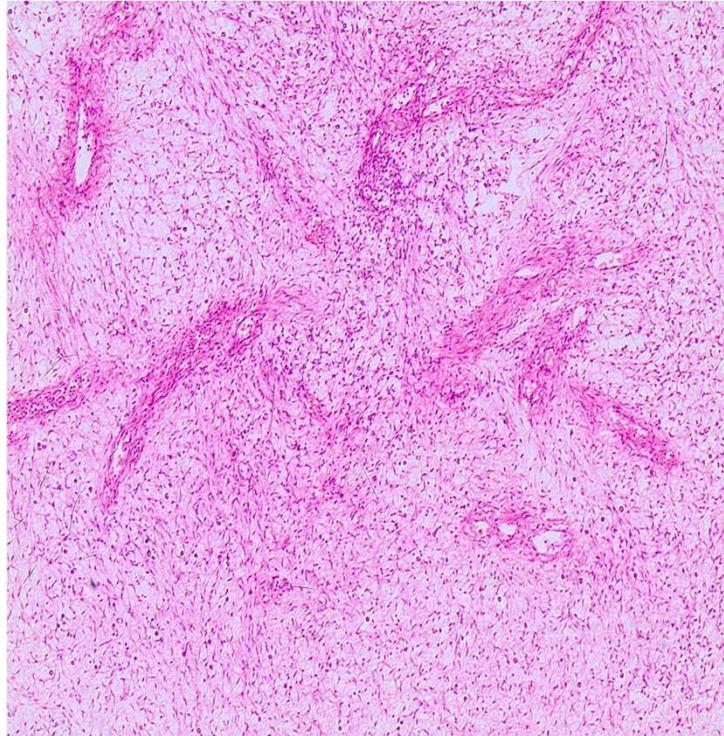
Παρουσία Γιγάντιων Κυττάρων

Φαινόμενο Ζώνης

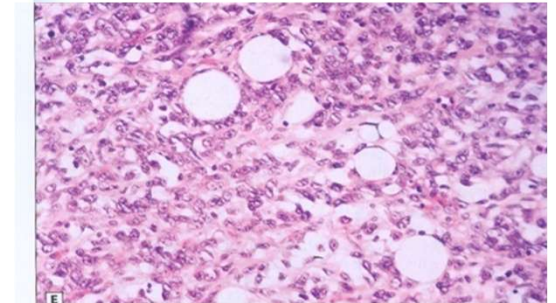
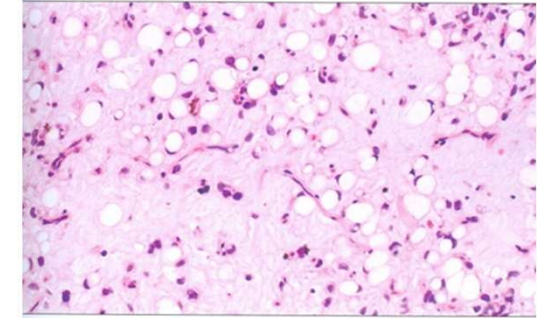
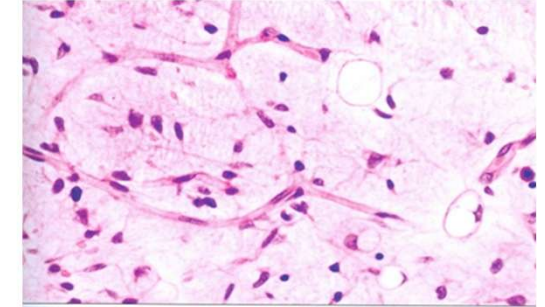
Μυξωματώδες Υπόστρωμα



Επιφανειακό
αγγειομύζωμα/
δερματικό μύζωμα



Επιθετικό αγγειομύζωμα

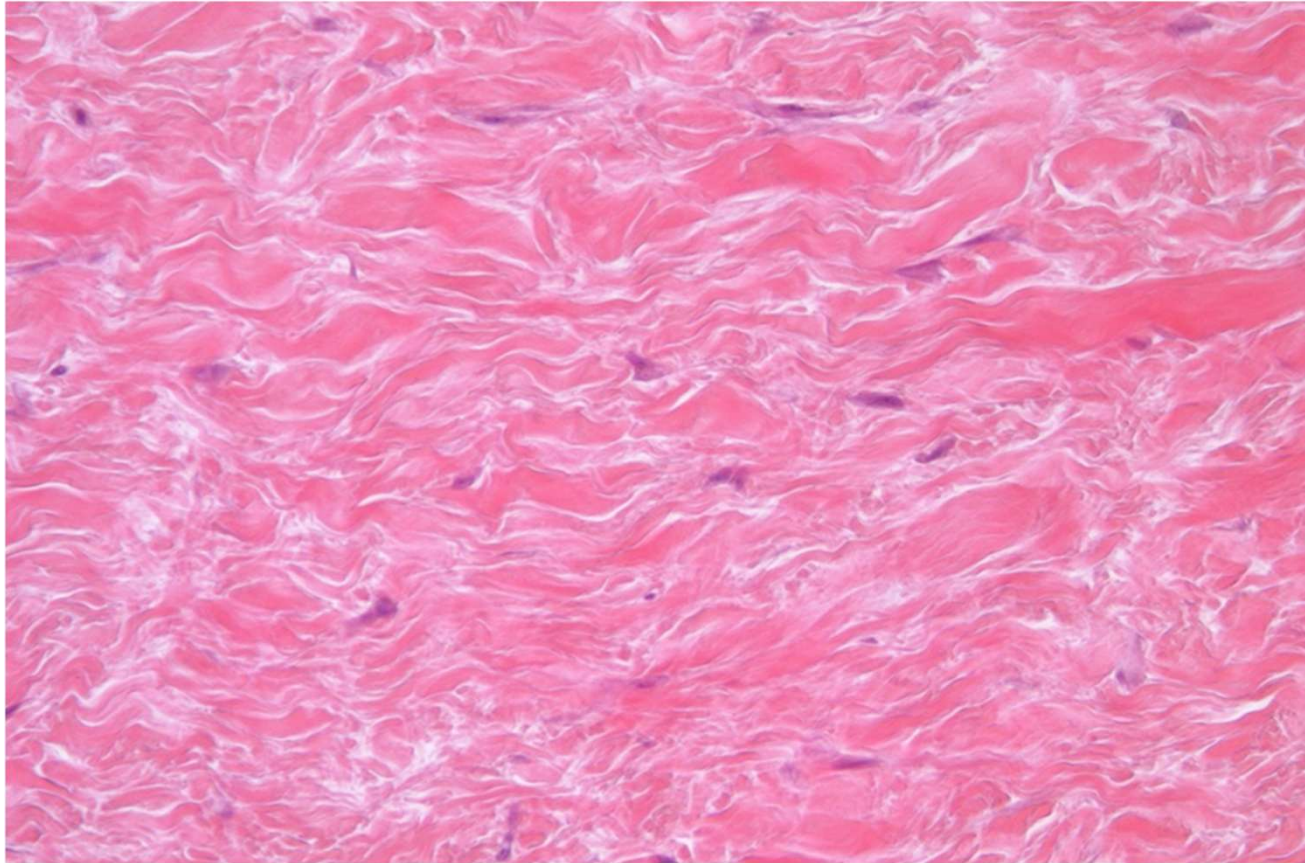


Μυξοειδές
Λιποσάρκωμα

Μυξωματώδεις όγκοι μαλακών μορίων

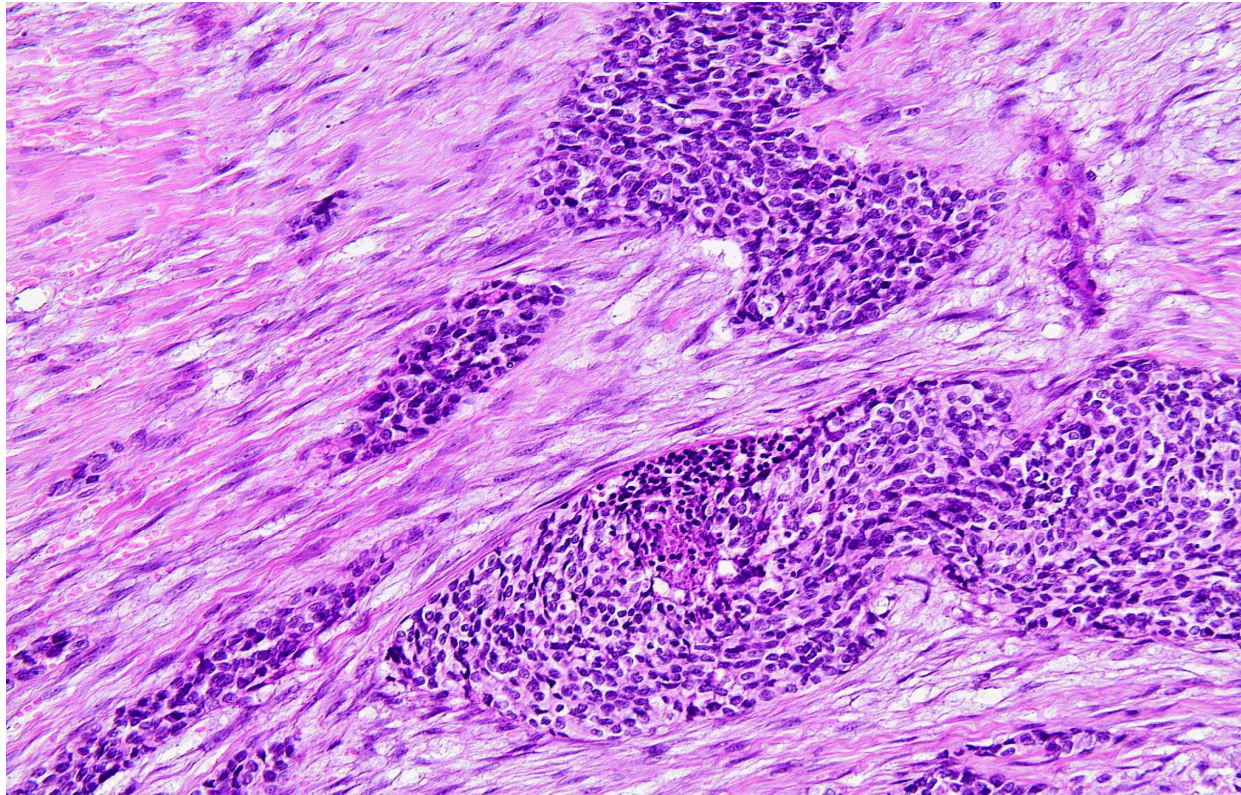
Καλοήθεις	Σαρκώματα
- Μύξωμα - Μυξ. νευροϊνωμα - Μυξ. χόνδρωμα - Μυξ. ατρακτοκυτταρικό λίπωμα - Λιποβλάστωμα	- Μυξοειδές λιποσάρκωμα - Μυξοειδές χονδροσάρκωμα - Μυξοειδές πρ. δερματοϊνοσάρκωμα - Μυξοϊνοσάρκωμα - Ινομυξοειδές σάρκωμα - Βοτρυοειδές εμβρ. ραβδομυοσάρκωμα - Μυξοειδές λειομυοσάρκωμα

Σκληρυντικό/Κολλαγονοποιημένο Υπόστρωμα



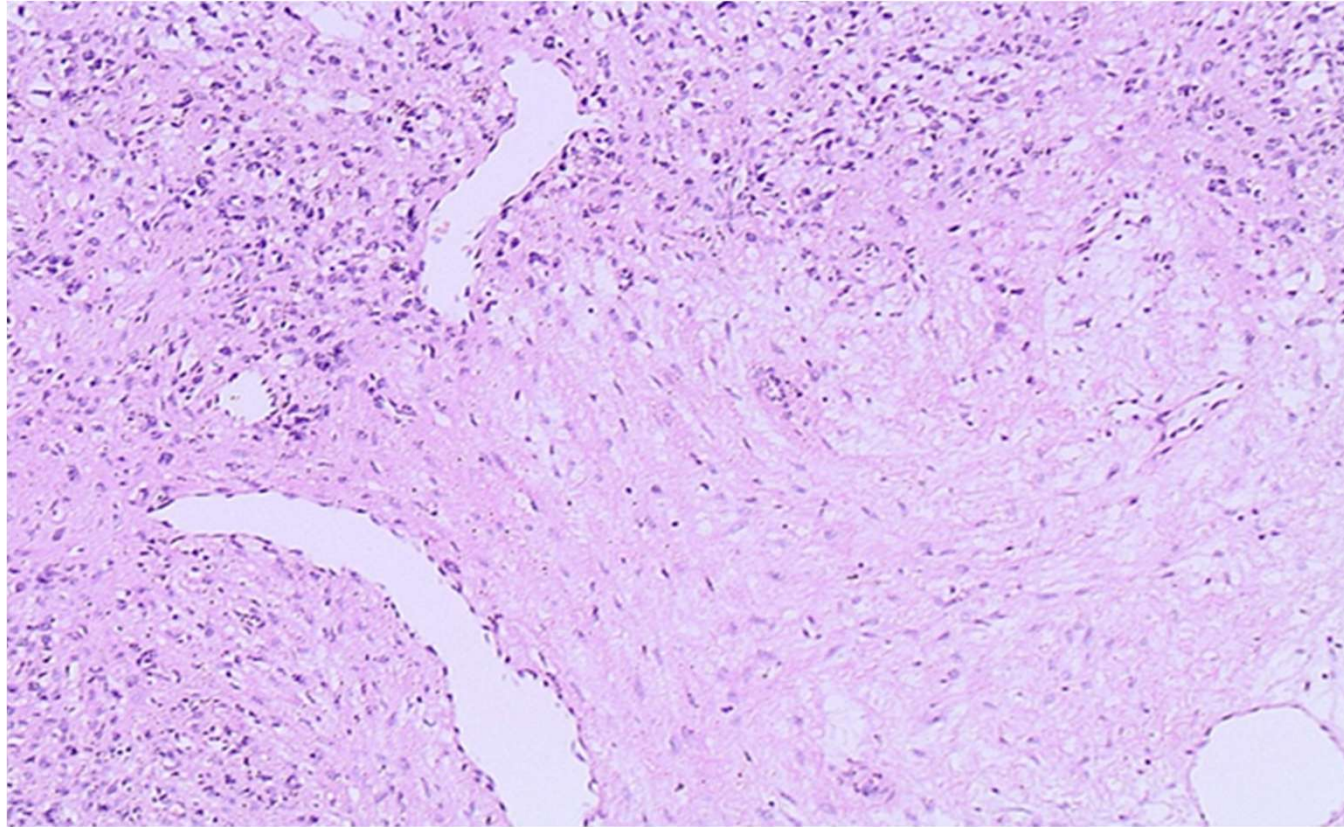
Κολλαγονώδες Ίνωμα

Δεσμοπλαστικό Υπόστρωμα



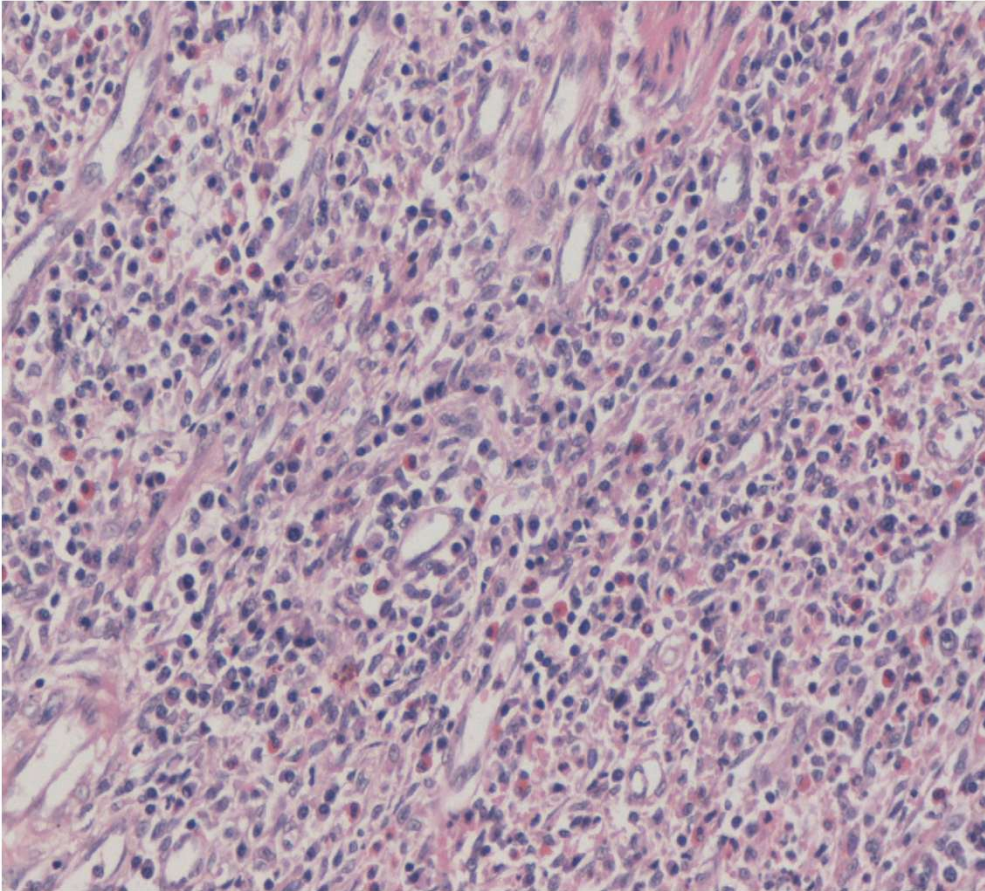
Δεσμοπλαστικός όγκος
από μικρά στρογγυλά κύτταρα
ΔΔ Μετάσταση!!

Υαλοειδοποιημένο Υπόστρωμα

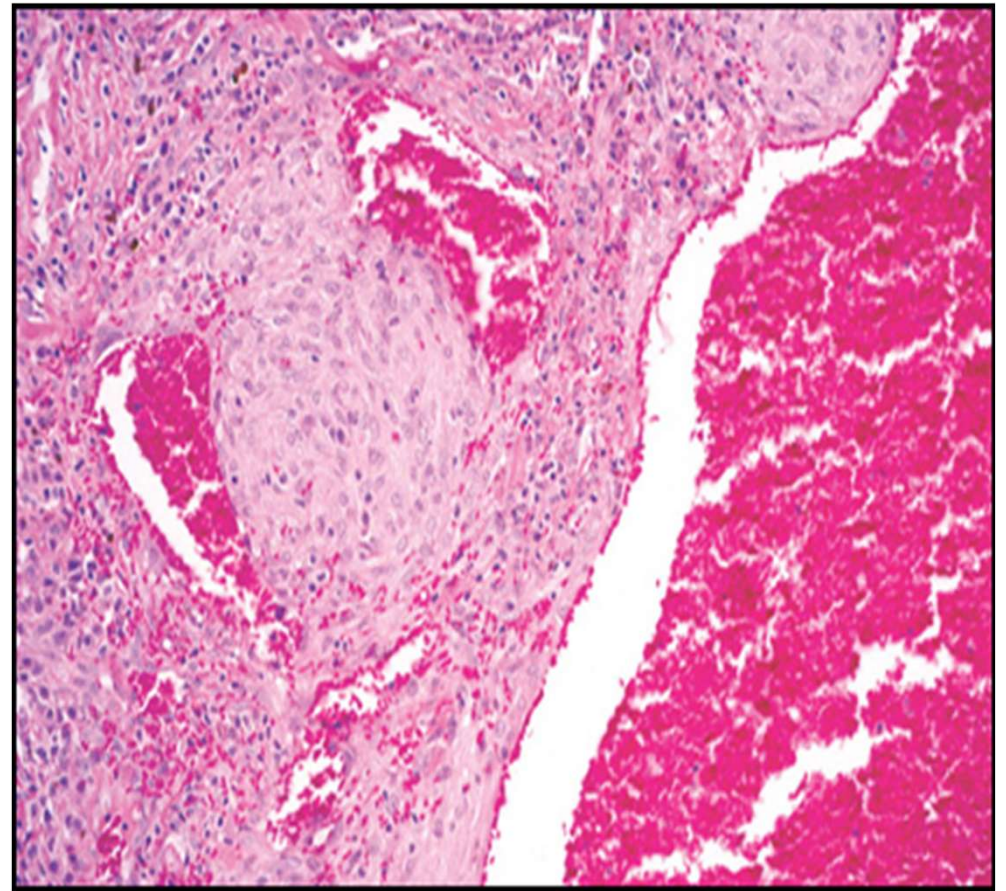


Φωσφατουρικός μεσεγχυματικός όγκος

Έντονη Παρουσία Φλεγμονωδών Κυττάρων



Φλεγμονώδης
Μυοϊνοβλαστικός Όγκος

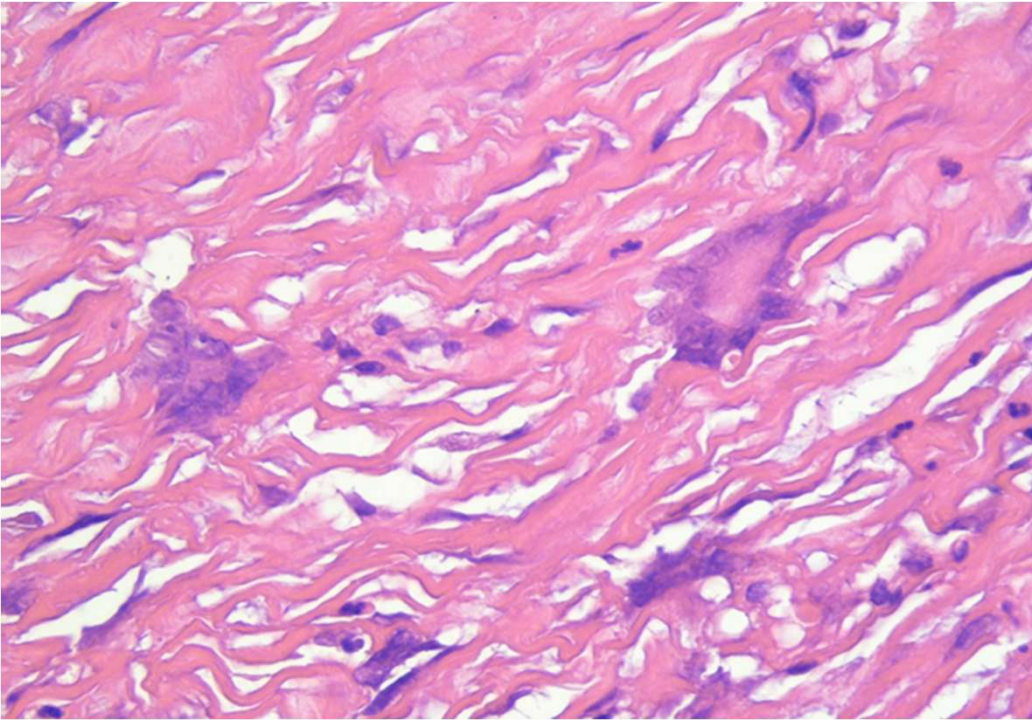


Αγγειοματοειδές Ινώδες
Ιστιοκύττωμα

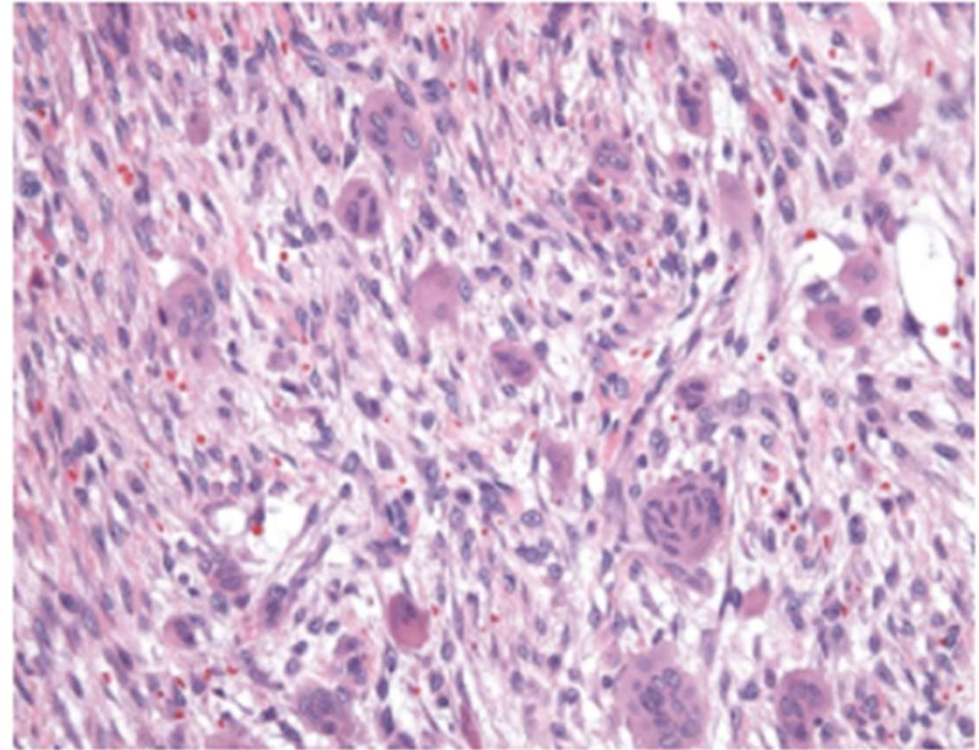
Όγκοι Μαλακών Μορίων με Άφθονα Φλεγμονώδη Κύτταρα στο Υπόστρωμα

- Φλεγμονώδης Μυοϊνοβλαστικός Όγκος
- Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα
- Νεοπλάσματα εξ Ιστιοκυττάρων και Δενδριτικών Κυττάρων
- Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύττωμα
- Μυξοφλεγμονώδες Ινοβλαστικό Σάρκωμα
- Καλά Διαφοροποιημένο Φλεγμονώδες Λιποσάρκωμα
- Σκληρυντική Μεσεντερίτιδα
- Οπισθοπεριτοναϊκή Ίνωση (Ιδιοπαθής ή IgG4-σχετιζόμενη)
- IgG4-σχετιζόμενη Νόσος

Παρουσία Μεγάλου Αριθμού Γιγάντιων Κυττάρων



Πλειόμορφο Ίνωμα του δέρματος

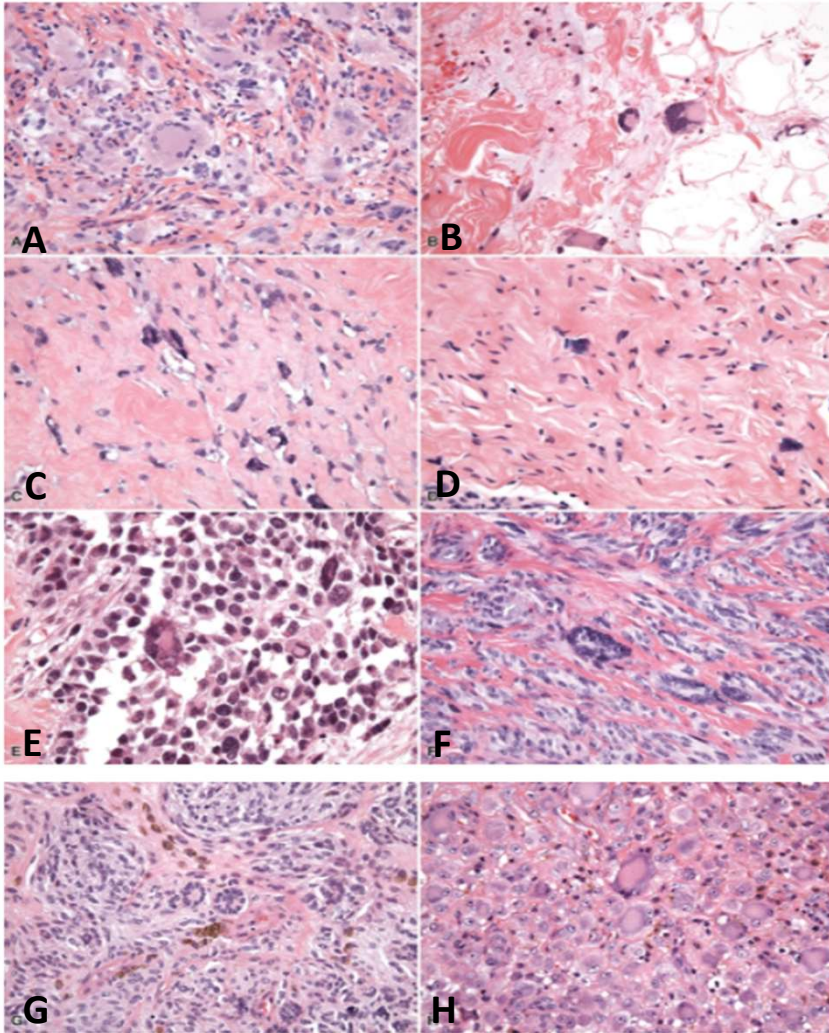


Οζώδης Περιτονίτιδα

Είδη Γιγάντιων Κυττάρων

- **Τύπου Touton** (ξανθοκοκκίωμα, καλόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα)
- **Τύπου Floret** (πλειόμορφο λίπωμα, γιγαντοκυτταρικό ινοβλάστωμα)
- **Τύπου Στεφάνης** (κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, κυτταροβριθής κυανούς σπίλος)
- **Πολυπύρηννα με υαλοειδές κυτταρόπλασμα** (δικτυοενδοθηλίωμα)
- **Οστεοκλαστικού τύπου** (οζώδης περιτονίτιδα, γιγαντοκυτταρικός όγκος τενοντίων ελύτρων, πλεξοειδής ινοϊστιοκυτταρικός όγκος, γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων, λειομυοσάρκωμα, εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα, αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα)
- **Πλειόμορφου τύπου** (αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα, ιστιοκυτταρικό σάρκωμα)

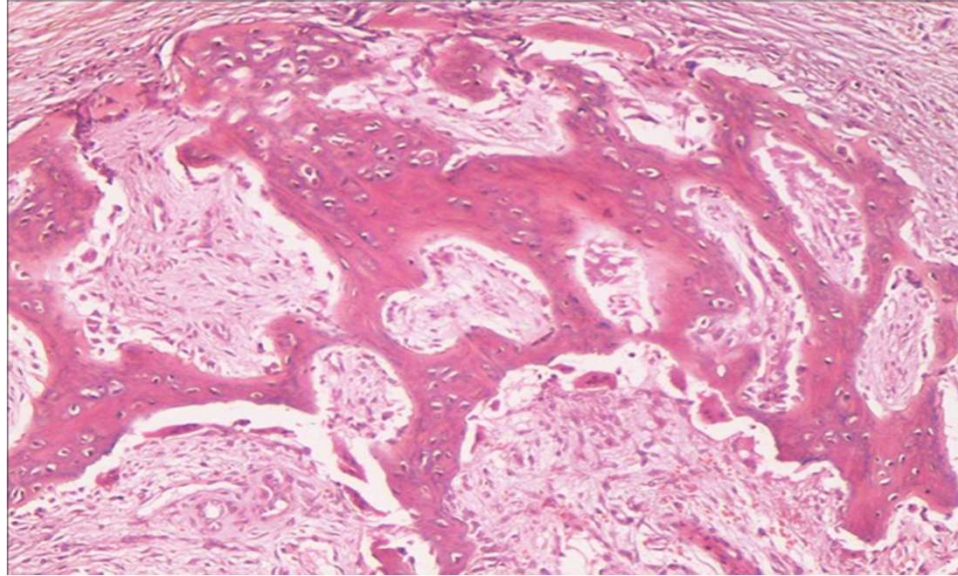
Είδη Γιγάντιων Κυττάρων



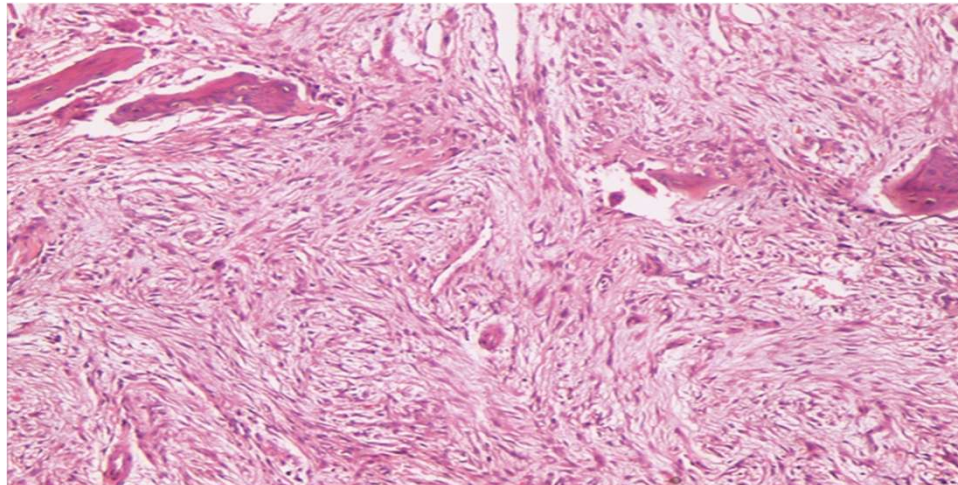
Touton giant cells in juvenile xanthogranuloma (A); floret-type giant cells in pleomorphic lipoma (B), giant cell fibroblastoma (C), and neurofibroma (D); wreath-like giant cells in alveolar rhabdomyosarcoma (E), clear cell sarcoma (F), and cellular blue nevus (G); multinucleated tumor cells with glassy cytoplasm in reticulohistiocytoma (H).

Φαινόμενο Ζώνης

Οστεοποιός
Μυοσίτιδα



Επί τα εκτός:
Ώριμος οστίτης ιστός



Κεντρικά:
Χαλαρός ινοβλαστικός
ιστός

Όγκοι Μαλακών Μορίων με Φαινόμενο Ζώνης

- Οζώδης Περιτονίτιδα
- Ισχαιμική Περιτονίτιδα
- Οστεοποιός Μυοσίτιδα

Αιμορραγικές και αγγειακές αλλοιώσεις

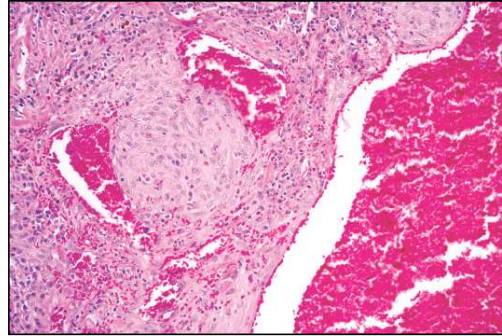
- Παρά το ότι τα σαρκώματα είναι έντονα αγγειοβριθή, ορισμένα (**κατά κανόνα μη αγγειακής διαφοροποίησης**) εμφανίζονται ως αιμορραγικές μάζες
 - Πολλοί αγγειακοί όγκοι συχνά δεν έχουν αιμορραγική εμφάνιση
 - *Ενδαγγειακά ή εξωαγγειακά αναπτυσσόμενη αλλοίωση;
 - **Ενδαγγειακά → Καλοήθεις:**
 - Περίγραπτη
 - Λοβιοειδές πρότυπο,
 - Λεπτοτοιχωματικά και παχυτοιχωματικά αγγεία
 - **Εξωαγγειακά → Καλοήθεις/κακοήθεις**
 - Απουσία λοβιοειδούς προτύπου
 - «Γυμνά» ενδοθηλιακά κύτταρα που διηθούν τους ιστούς
- Στοιχεία ενδεικτικά κακοήθειας**

Αιμορραγικές αλλοιώσεις μαλακών μορίων

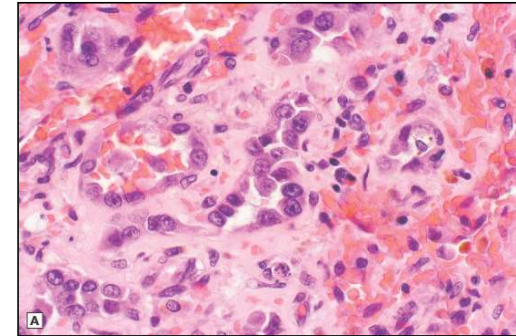
- Οργανούμενο αιμάτωμα
 - Ανευρυσματικό ιν. ιστιοκύττωμα
 - Αγγειωματοειδές ιν. ιστιοκύττωμα
 - Αγγειοσάρκωμα.
- (Σπάνια) υψηλής κακοήθειας σαρκώματα



Ανευρυσματικό
ιν. ιστιοκύττωμα



Αγγειωματοειδές
ιν. ιστιοκύττωμα



Επιθ.
αγγειοσάρκωμα

Ενδαγγειακές αλλοιώσεις

- Οργανούμενος θρόμβος - θηλ. ενδοθηλ. υπερπλασία
- Ενδαγγειακό πυογόνο κοκκίωμα
- Ενδαγγειακή περιτονίτις
- Ατρακτοκυτταρικό αιμαγγείωμα
- Επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα

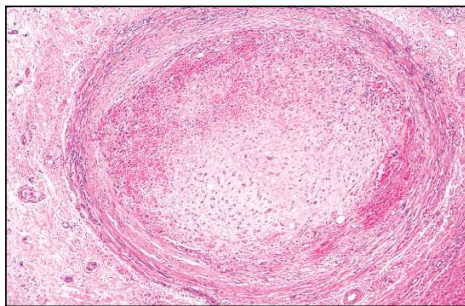
καλοήθεις

- Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα

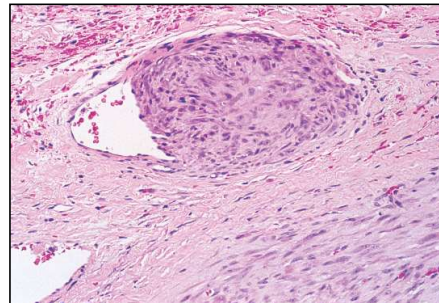
οριακής
κακοήθειας

- Σάρκωμα έσω χιτώνα

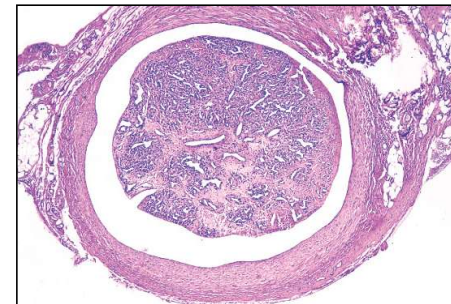
κακοήθεις



Επιθηλιοειδές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα



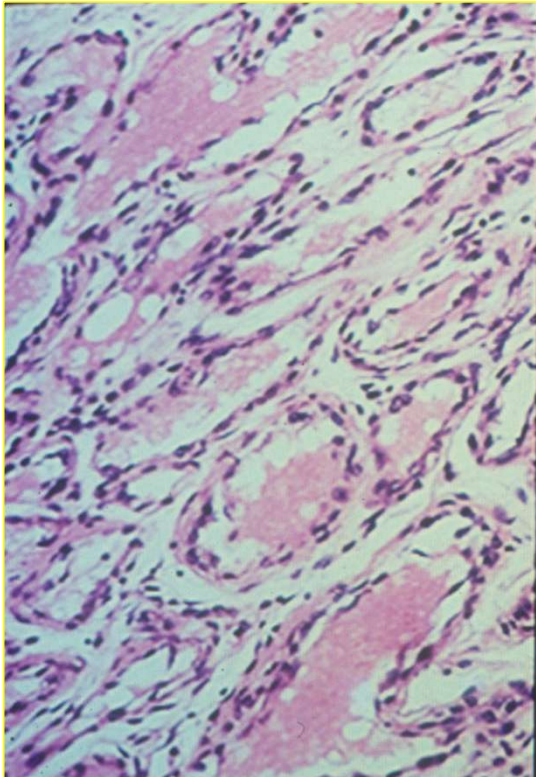
Ενδαγγειακή
περιτονίτις



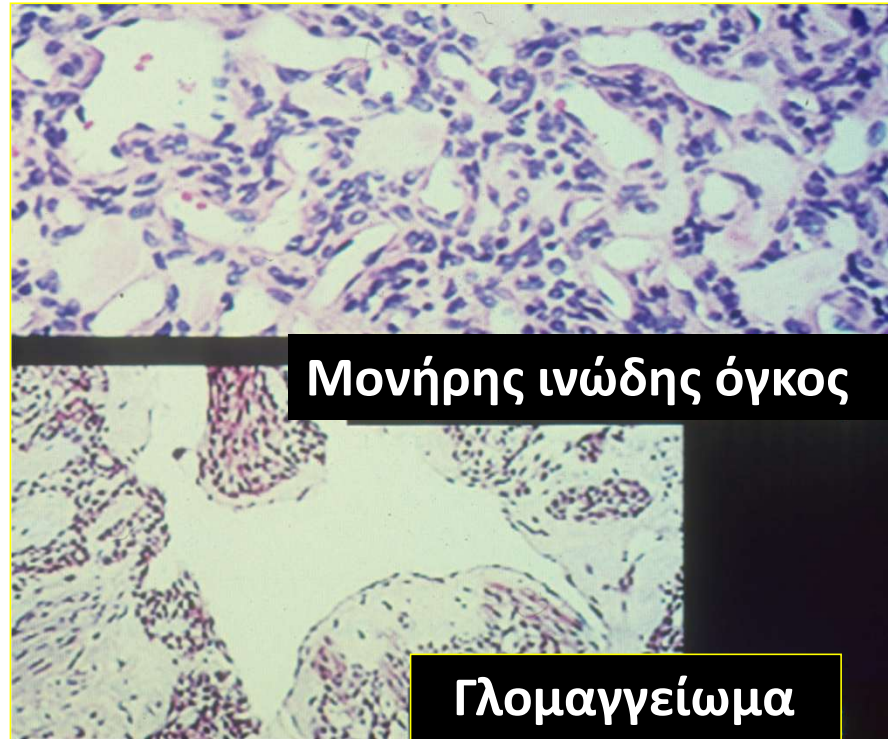
Ενδαγγειακό
πυογόνο κοκκίωμα

Αγγειακά πρότυπα

Ανοικτοί καλά σχηματισμένοι αυλοί



Αιμαγγείωμα



Μονήρης ινώδης όγκος

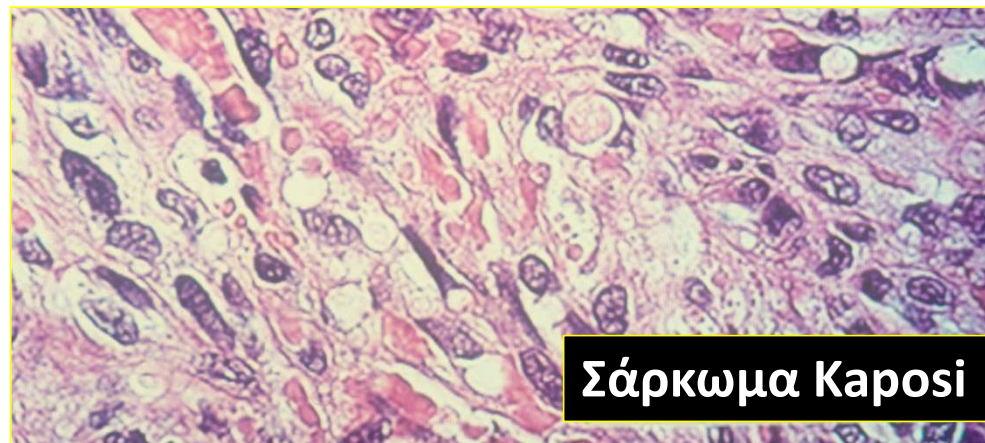
Γλομαγγείωμα

Αγγειακά πρότυπα (συνέχεια)



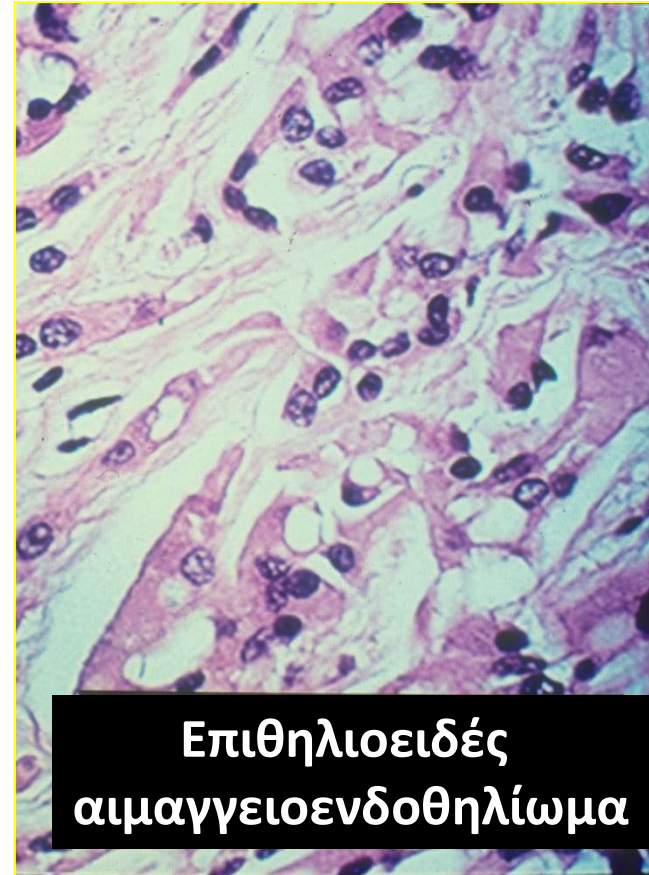
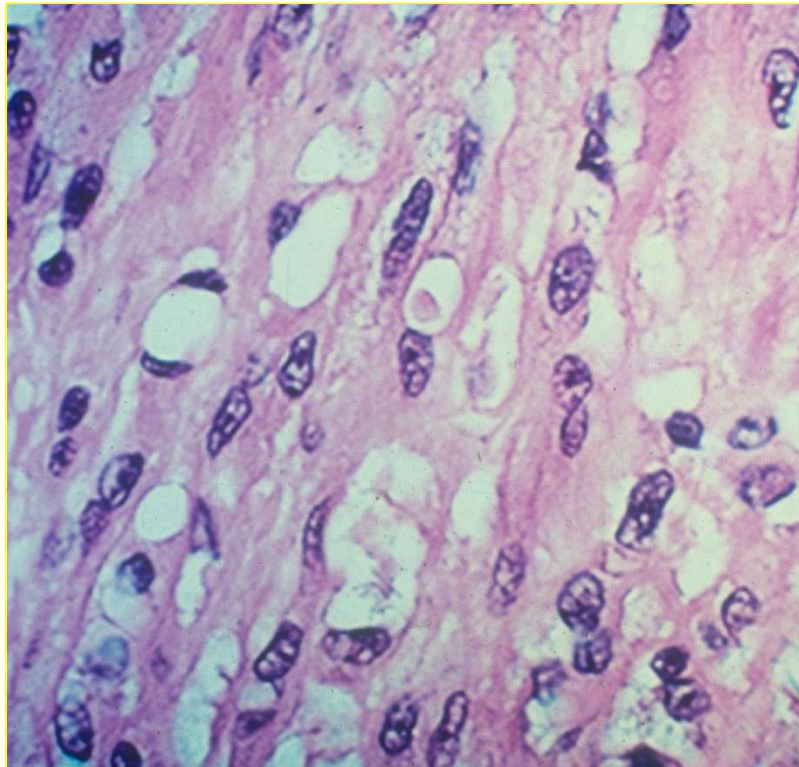
Κλειστοί και ανοικτοί
ασαφώς
σχηματισμένοι αυλοί

Κλειστοί,
ασαφώς
σχηματισμένοι αυλοί



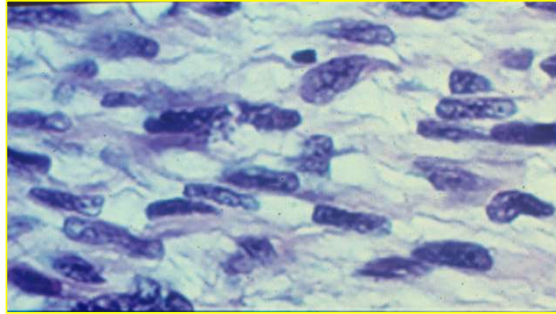
Αγγειακά πρότυπα (συνέχεια)

Μεμονωμένα κύτταρα
με κυτταροπλασματικά κενοτόπια



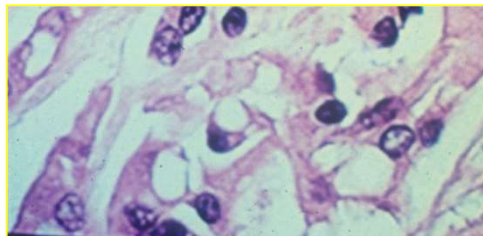
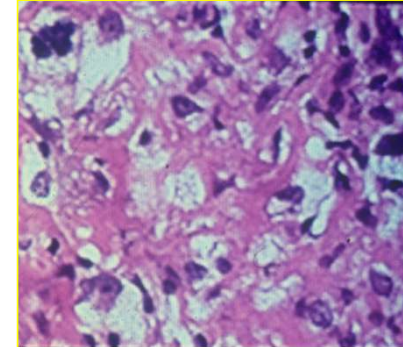
Επιθηλιοειδές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Κυτταροπλασματικά κενोटόπια



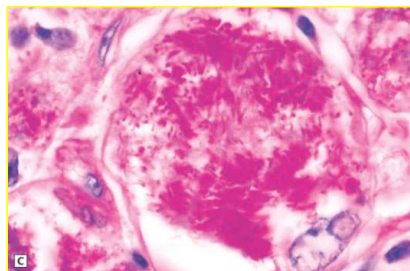
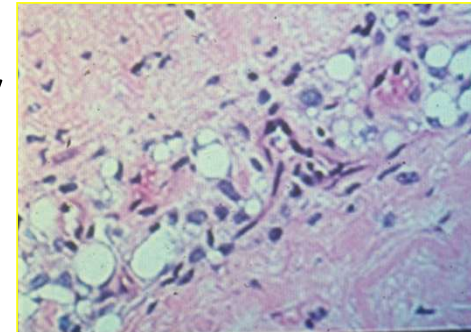
Λεία μυικά κύτταρα
(περιπυρηνικά)

Ινοϊστιοκυτταρικά
νεοπλάσματα
Alcian Blue



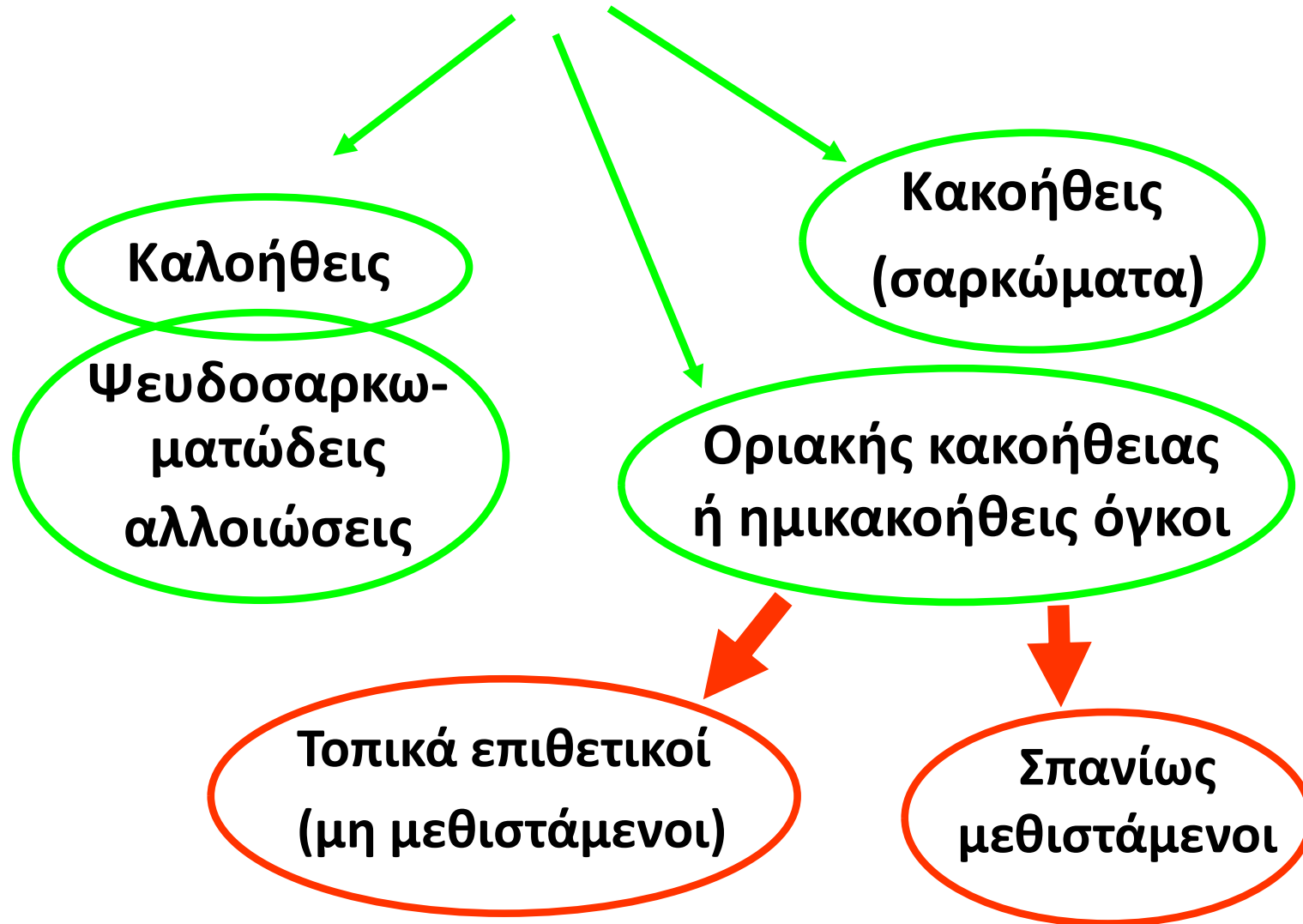
Αγγειακά
νεοπλάσματα

Λιποκύτταρα/
λιποβλάστες



Κυψελιδικό σάρκωμα
μαλακών μορίων
(PAS+κρυσταλλικά
έγκλειστα)

Πρωτοπαθείς όγκοι μαλακών μορίων



Βαθμοποίηση σαρκωμάτων

Σύστημα κατηγοριοποίησης με προγνωστικές δυνατότητες το οποίο βασίζεται σε ποικίλες μορφολογικές παραμέτρους (μιτωτική δραστηριότητα, νέκρωση, κυτταροβρίθεια, πυρηνική ατυπία, πλειομορφισμός, αγγειακή διήθηση κτλπ)

Συστήματα βαθμοποίησης

- **Διβάθμια, τριβάθμια, τετραβάθμια**
- **Τα τριβάθμια συστήματα επιτρέπουν μεγαλύτερη αναπαραγωγικότητα**
- **Ευρύτερα χρησιμοποιούμενα συστήματα: NCI (Costa και συν 1984, 1990) και Γαλλικό (Coindre και συν 1986, 1997)**
- **Απαραίτητη η αναγνώριση του ιστολογικού τύπου**
- **Όλα τα συστήματα βαθμοποίησης σχετίζονται με την πρόγνωση**

Συστήματα Βαθμοποίησης Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων

Παράμετροι	Markhede και συν. 1982	Myhre- Jensen και συν. 1991	Costa και συν. 1984 (NCI)	Coindre και συν. 1986
Κυτταροβρίθεια	*	*	*	
Διαφοροποίηση	*	*	*	*
Πολυμορφισμός	*	*	*	
Πυρηνοκινησίες	*	*	*	*
Νέκρωση	*	*	*	*
Βαθμός κακοηθείας	I-IV	I-III	I-III	I-III

Βαθμοποίηση σαρκωμάτων μαλακών μορίων

Είναι απαραίτητη γιατί:

- 1. Ο βαθμός κακοηθείας, το βάθος του όγκου και το μέγεθος είναι οι κύριες προγνωστικές παράμετροι (επιβίωση, μεταστατικό δυναμικό)**
- 2. Ο ιστολογικός τύπος δεν είναι αξιόπιστη προγνωστική παράμετρος για τα πτωχά διαφοροποιημένα σαρκώματα**
- 3. Σχετίζεται με την πιθανότητα απομακρυσμένης μετάστασης και ολικής επιβίωσης**
- 4. Επιτρέπει τη σύγκριση αποτελεσμάτων από διάφορα κέντρα σε πολυκεντρικές μελέτες**

Θεραπευτικές προεκτάσεις του βαθμού κακοηθείας

Στον αρχικό όγκο:

- Βαθμός I → τοπική θεραπευτική αγωγή (εξαίρεση)
- Βαθμός III → εξαίρεση + συστηματική θεραπεία

Στην υποτροπή:

- Διατήρηση του βαθμού κακοηθείας του αρχικού όγκου → συντηρητική θεραπεία (εξαίρεση)
- Αύξηση του βαθμού κακοηθείας σε σχέση με τον αρχικό όγκο → επιθετική θεραπεία

Κανόνες βαθμοποίησης σαρκωμάτων μαλακών μορίων

- 1. Λήψη επαρκών τομών (μια ανά εκ. μεγίστης διαμέτρου όγκου)**
- 2. Ρύθμιση της επιφάνειας που αντιστοιχεί σε οπτικό πεδίο x40 (0.174 χιλ²)**
- 3. Μέτρηση μιτώσεων τουλάχιστον δύο φορές (στην πλέον μιτωτικά δραστήρια περιοχή). Χρήση του υψηλότερου αποτελέσματος**
- 4. Χρησιμοποιείται σε όγκους που δεν έχουν ακτινοβοληθεί ή χημειοθεραπευθεί**

Σύστημα NCI

- ✓ **Παράμετροι που αξιολογούνται:** κυτταροβρίθεια, διαφοροποίηση, πολυμορφισμός, πυρηνοκινησίες, νέκρωση
- ✓ **Νέκρωση:** ο καλύτερος προβλεπτικός παράγων για το διάστημα έως την υποτροπή, την επιβίωση και την επιβίωση μετά την πρώτη υποτροπή
- ✓ **Grade 1:** σπάνια η υποτροπή τους αν εξαιρεθούν πλήρως, έχουν μηδαμινό μεταστατικό δυναμικό, υψηλή πιθανότητα υποτροπής σε ατελή εξαίρεση, πιθανή ιστολογική εξέλιξη και εμφάνιση μεταστάσεων

Σύστημα NCI

Table 3 National Cancer Institute (NCI) system for sarcoma grading^a

Grade 1	Well-differentiated liposarcoma Myxoid liposarcoma Subcutaneous myxoid MFH Well-differentiated malignant hemangiopericytoma (with <1 mitoses/10 HPF) Well-differentiated fibrosarcoma (with <6 mitoses/10 HPF) Well-differentiated leiomyosarcoma (with <6 mitoses/10 HPF) MPNST (neurofibroma-like) with <6 mitoses/10 HPF Myxoid chondrosarcoma with no mitotic activity
Grade 2	Any sarcoma other than automatically grade 3 sarcomas with ≤15% microscopic necrosis ^b
Grade 3	Extraskeletal Ewing's sarcoma/PNET Extraskeletal osteosarcoma Mesenchymal chondrosarcoma Malignant Triton tumor Any sarcoma other than grade 1 with >15% necrosis

MFH, malignant fibrous histiocytoma; *MPNST*, malignant peripheral nerve sheath tumor; *PNET*, peripheral neuroectodermal tumor; *HPF*, high power field (1 HPF=0.174 mm²)

^a Data from Costa et al. [4, 19] and Guillou et al. [22]

^b Estimated by microscopic review only

TABLE 1.2 Assigned Histologic Grade According to Histologic Type in the NCI System
Modified from Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 1984;53(3):530.

Histologic Type	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Well-differentiated liposarcoma	+		
Myxoid liposarcoma	+		
Round cell liposarcoma		+	+
Pleomorphic liposarcoma			+
Fibrosarcoma		+	+
MFH, pleomorphic type*		+	+
MFH, inflammatory type*		+	+
MFH, myxoid type*		+	
MFH, pleomorphic type*		+	
DFSP	+		
Leiomyosarcoma	+	+	+
Malignant solitary fibrous tumor	+	+	+
Rhabdomyosarcoma (all types)			+
Chondrosarcoma	+	+	+
Myxoid chondrosarcoma	+	+	
Mesenchymal chondrosarcoma			+
Osteosarcoma			+
Extraskeletal Ewing sarcoma			+
Synovial sarcoma			+
Epithelioid sarcoma		+	+
Clear cell sarcoma		+	+
Superficial MPNST		+	
Epithelioid MPNST		+	+
Malignant Triton tumor			+
Angiosarcoma		+	+
Alveolar soft part sarcoma			+
Kaposi sarcoma		+	+

DFSP, Dermatofibrosarcoma protuberans; MFH, malignant fibrous histiocytoma; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NCI, National Cancer Institute.

Σύστημα FNCLCC

TABLE 1.3 Definitions of Grading Parameters for the FNCLCC System

Modified from Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcomas. *Cancer* 1986;58(2):306.

Parameter	Criterion
Tumor Differentiation	
Score 1	Sarcoma closely resembling normal adult mesenchymal tissue (e.g., well-differentiated liposarcoma)
Score 2	Sarcomas for which histologic typing is certain (e.g., myxoid liposarcoma)
Score 3	Embryonal and undifferentiated sarcomas, synovial sarcomas, sarcoma of uncertain type
Mitotic Count	
Score 1	0-9/10 hpf*
Score 2	10-19/10 hpf
Score 3	≥20/10 hpf
Tumor Necrosis (Microscopic)	
Score 0	No necrosis
Score 1	<50% tumor necrosis
Score 2	≥50% tumor necrosis
Histologic Grade	
Grade 1	Total score 2, 3
Grade 2	Total score 4, 5
Grade 3	Total score 6, 7, 8
FNCLCC, Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group).	

TABLE 1.4 Tumor Differentiation Score According to Histologic Type in Updated FNCLCC System

Modified from Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350-362.

Histologic Type*	Tumor Differentiation Score
Well-differentiated liposarcoma	1
Myxoid liposarcoma	2
Round cell liposarcoma	3
Pleomorphic liposarcoma	3
Dedifferentiated liposarcoma	3
Fibrosarcoma	2
Myxofibrosarcoma	2
MFH, [†] pleomorphic type (patternless pleomorphic sarcoma)	3
Giant cell and Inflammatory MFH [†] (pleomorphic sarcoma, NOS, with giant cells or inflammatory cells)	3
Conventional MPNST	2
Poorly differentiated MPNST	3
Malignant Triton tumor	3
Well-differentiated leiomyosarcoma	1
Conventional leiomyosarcoma	2
Poorly differentiated/pleomorphic/epithelioid leiomyosarcoma	3
Biphasic/monophasic synovial sarcoma	3
Poorly differentiated synovial sarcoma	3
Rhabdomyosarcoma	3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	2
Mesenchymal chondrosarcoma	3
Extraskeletal osteosarcoma	3
Ewing sarcoma/PNET	3
Epithelioid sarcoma	3
Malignant rhabdoid tumor	3
Undifferentiated (spindle cell and pleomorphic) sarcoma	3
MPNST, Malignant peripheral nerve sheath tumor; NOS, not otherwise specified; PNET, primitive neuroectodermal tumor.	

Int. J. Cancer: 33, 37-42 (1984)

SOFT-TISSUE SARCOMAS OF ADULTS; STUDY OF PATHOLOGICAL PROGNOSTIC VARIABLES AND DEFINITION OF A HISTOPATHOLOGICAL GRADING SYSTEM

M. TROJANI¹, G. CONTESSO², J.M. COINDRE¹, J. ROUESSE², N.B. BUI¹, A. DE MASCAREL³, J.F. GOUSSOT³, M. DAVID¹, F. BONICHON¹ and C. LAGARDE¹

¹*Fondation Bergonié, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux;* ²*Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif;* and ³*Hôpital Saint-André, 33075 Bordeaux, France.*

- ✓ Συσχέτιση του βαθμού διαφοροποίησης του όγκου, της κυτταροβρίθειας, της πυρηνικής ατυπίας, της παρουσίας γιγάντιων κυττάρων, του μιτωτικού δείκτη, της παρουσίας νέκρωσης και της παρουσίας αγγειακών εμβόλων με το μεταστατικό δυναμικό και την επιβίωση, με σκοπό τη δημιουργία ενός συστήματος βαθμοποίησης

Int. J. Cancer: 33, 37-42 (1984)

SOFT-TISSUE SARCOMAS OF ADULTS; STUDY OF PATHOLOGICAL PROGNOSTIC VARIABLES AND DEFINITION OF A HISTOPATHOLOGICAL GRADING SYSTEM

M. TROJANI¹, G. CONTESSO², J.M. COINDRE¹, J. ROUESSE², N.B. BUI¹, A. DE MASCAREL³, J.F. GOUSSOT³, M. DAVID¹, F. BONICHON¹ and C. LAGARDE¹

¹Fondation Bergonié, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux; ²Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif; and ³Hôpital Saint-André, 33075 Bordeaux, France.

- ✓ **Βαθμός διαφοροποίησης:** όπως FNCLCC
- ✓ **Κυτταροβρίθεια:** score 1: τα νεοπλασματικά κύτταρα <50% της επιφάνειας του όγκου, score 2: τα νεοπλασματικά κύτταρα >50% της επιφάνειας
- ✓ **Πυρηνική ατυπία:** score 1: <50% της επιφάνειας του όγκου, score 2: >50% της επιφάνειας
- ✓ **Μιτωτικός δείκτης:** όπως FNCLCC
- ✓ **Νέκρωση:** όπως FNCLCC
- ✓ **Αγγειακά έμβολα:** score 0: απουσία, score 1: παρουσία

Int. J. Cancer: 33, 37-42 (1984)

SOFT-TISSUE SARCOMAS OF ADULTS; STUDY OF PATHOLOGICAL PROGNOSTIC VARIABLES AND DEFINITION OF A HISTOPATHOLOGICAL GRADING SYSTEM

M. TROJANI¹, G. CONTESSO², J.M. COINDRE¹, J. ROUESSE², N.B. BUI¹, A. DE MASCAREL³, J.F. GOUSSOT³, M. DAVID¹, F. BONICHON¹ and C. LAGARDE¹

¹*Fondation Bergonié, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux;* ²*Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif; and* ³*Hôpital Saint-André, 33075 Bordeaux, France.*

- ✓ Συσχέτιση των παραμέτρων με την επιβίωση, την εμφάνιση μετάστασης και την πρώτη τοπική υποτροπή
- ✓ Όλες οι παράμετροι έδειξαν συσχέτιση με την εμφάνιση μετάστασης και την επιβίωση **πλην της πυρηνικής ατυπίας και της παρουσίας γιγάντιων κυττάρων**
- ✓ Επιλογή της **νέκρωσης, του μιτωτικού δείκτη και του βαθμού διαφοροποίησης** για τη δημιουργία συστήματος βαθμοποίησης χάρην απλότητας και χρηστικότητας

SOFT-TISSUE SARCOMAS OF ADULTS; STUDY OF PATHOLOGICAL PROGNOSTIC VARIABLES AND DEFINITION OF A HISTOPATHOLOGICAL GRADING SYSTEM

M. TROJANI¹, G. CONTESSO², J.M. COINDRE¹, J. ROUESSE², N.B. BUI¹, A. DE MASCAREL³, J.F. GOUSSOT³, M. DAVID¹, F. BONICHON¹ and C. LAGARDE¹

¹Fondation Bergonié, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux; ²Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif; and ³Hôpital Saint-André, 33075 Bordeaux, France.

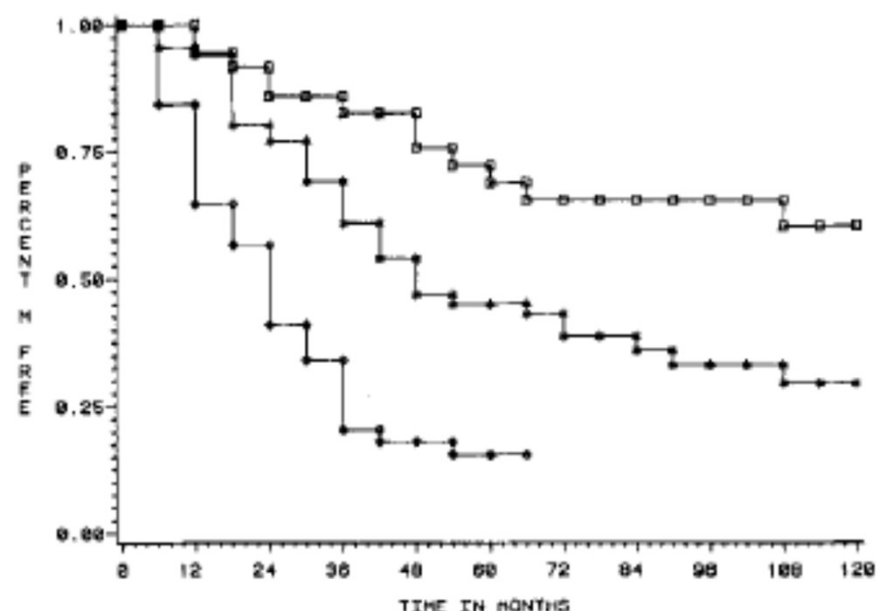


FIGURE 6 - Metastasis-free curves according to tumor grade. □, Grade 1, 39 patients; ★, grade 2, 66 patients; ◇, grade 3, 50 patients.

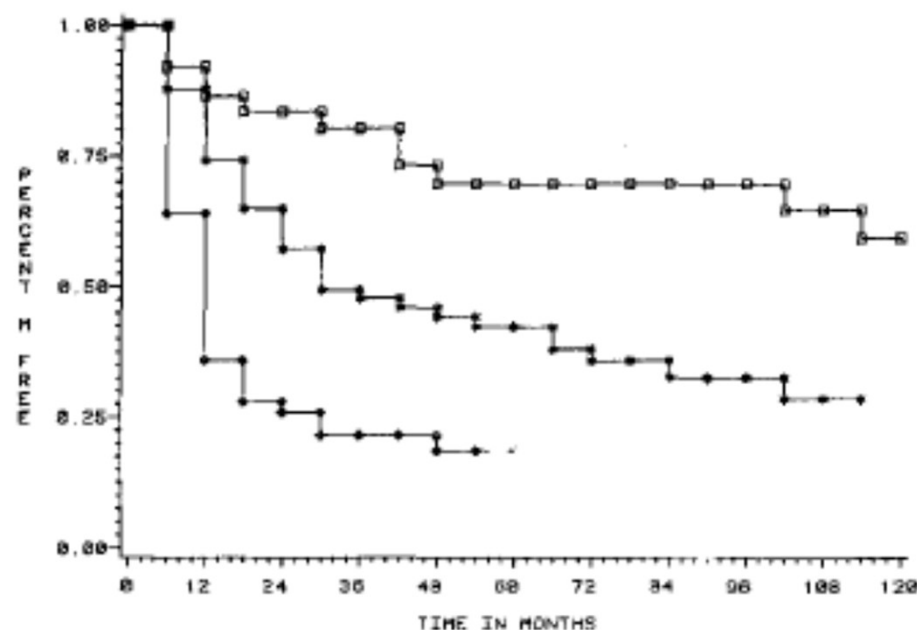


FIGURE 7 - Survival curves according to tumor grade. □, Grade 1, 39 patients; ★, grade 2, 66 patients; ◇, grade 3, 50 patients.

Predictive Value of Grade for Metastasis Development in the Main Histologic Types of Adult Soft Tissue Sarcomas

A Study of 1240 Patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group

Jean-Michel Coindre, M.D.¹

Philippe Terrier, M.D.²

Louis Guillou, M.D.³

Viviane Le Doussal, M.D.⁴

Françoise Collin, M.D.⁵

Dominique Ranchère, M.D.⁶

Xavier Sastre, M.D.⁷

Marie-Odile Vilain, M.D.⁸

Françoise Bonichon, M.D.⁹

Binh N'Guyen Bui, M.D.¹⁰

¹ Department of Pathology, Bergonié Institute, Bordeaux, France.

² Department of Pathology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France.

³ University Institute of Pathology, Lausanne, Switzerland.

⁴ Department of Pathology, René Huguenin Center, Saint-Cloud, France.

⁵ Department of Pathology, Georges-François Leclerc Center, Dijon, France.

⁶ Department of Pathology, Léon Bérard Center, Lyon, France.

⁷ Department of Pathology, Curie Institute, Paris, France.

⁸ Department of Pathology, Oscar Lambret Center, Lille, France.

BACKGROUND. Histologic grade is said to be the most important prognostic factor in adult soft tissue sarcomas (STS), but most grading systems have been tested in the overall sarcoma group and the predictive value of histologic grade needs to be assessed specifically for each of the histologic categories.

METHODS. From 1980 to 1994, 1240 nonmetastatic patients were entered in the French STS database. The following parameters were studied: patient's age and gender, previous history, tumor location, size and depth, neurovascular or bone involvement (NBI), histologic type and subtype, and grade (the French Federation of Cancer Centers [FNCLCC] system). Median follow-up for the survivors was 88 months; only 5% of patients were lost to follow-up. The authors performed univariate and multivariate analyses for metastasis-free survival for the overall sarcoma group and for every main histologic type.

RESULTS. In order of importance, parameters were respectively retained as independent predictors of metastasis as follows: grade, tumor size, NBI and tumor depth for the overall group, grade and NBI for malignant fibrous histiocytomas ($n = 349$), tumor size, histologic subtype and grade for liposarcomas ($n = 188$), NBI, grade and tumor size for leiomyosarcomas ($n = 148$), grade and NBI for synovial sarcomas ($n = 125$), grade for unclassified sarcomas ($n = 140$), and sarcomas of other types ($n = 158$). No parameter was significant for malignant schwannomas ($n = 72$) or for rhabdomyosarcomas ($n = 60$).

CONCLUSION. In this study, histologic grade appeared as an independent predictor of metastasis development in the main histologic types of adult STS, with the exception of malignant schwannomas and rhabdomyosarcomas. *Cancer* 2001;91:1914-26. © 2001 American Cancer Society.

KEYWORDS: soft tissue sarcoma, prognosis, metastasis, grade.

Comparative Study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group Grading Systems in a Population of 410 Adult Patients With Soft Tissue Sarcoma

By Louis Guillou, Jean-Michel Coindre, Françoise Bonichon, Nguyen Binh Bui, Philippe Terrier, Françoise Collin, Marie-Odile Vilain, Anne-Marie Mandard, Viviane Le Doussal, Agnès Leroux, Jocelyne Jacquemier, Huguette Duplay, Xavier Sastre-Garau, and José Costa

Purpose: Several histologic grading systems have been validated in soft tissue sarcomas (STS), but no system is currently accepted worldwide. The National Cancer Institute (NCI) and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) systems were examined comparatively in the same population of patients with STS to determine which system is the best prognosticator with regard to metastasis development and tumor mortality.

Patients and Methods: Four hundred ten adult patients with nonmetastatic STS were examined. Histologic grade was established according to the NCI and FNCLCC systems in each case. The prognostic value of both systems was examined using univariate and multivariate (Cox's model) analyses, and special attention was devoted to tumors with discordant grades.

Results: In univariate analysis, both the NCI and FNCLCC systems were of prognostic value to predict metastasis development and tumor mortality. In multivariate

analysis, high-grade tumors, irrespective of the system used, size ≥ 10 cm, and deep location were found to be independent prognostic factors for the advent of metastases. Tumor grade had a higher predictive value than size or depth, and higher prognostic weight was assigned to the FNCLCC grading system in Cox models. Grade discrepancies were observed in 34.6% of the cases. An increased number of grade 3 STS, a reduced number of grade 2 STS, and a better correlation with overall and metastasis-free survival within subpopulations with discordant grades were observed in favor of the FNCLCC system.

Conclusion: The FNCLCC system showed slightly increased ability to predict distant metastasis development and tumor mortality. The use of this system to evaluate STS aggressiveness might be favored.

J Clin Oncol 15:350-362. © 1997 by American Society of Clinical Oncology.

Comparative Study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group Grading Systems in a Population of 410 Adult Patients With Soft Tissue Sarcoma

By Louis Guillou, Jean-Michel Coindre, Françoise Bonichon, Nguyen Binh Bui, Philippe Terrier, Françoise Collin, Marie-Odile Vilain, Anne-Marie Mandard, Viviane Le Doussal, Agnès Leroux, Jocelyne Jacquemier, Huguette Duplay, Xavier Sastre-Garau, and José Costa

Table 3. Tumor Distribution According to the NCI and FNCLCC Grading Systems

Tumor Grade	FNCLCC G1		FNCLCC G2		FNCLCC G3		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
NCI G1	46	11.2	18	4.4	0	0	64	15.6
NCI G2	27	6.6	144	35.1	70	17.1	241	58.8
NCI G3	0	0	27	6.6	78	19	105	25.6
Total	73	17.8	189	46.1	148	36.1	410	100

NOTE. $P < 0.001$.

- ✓ N2F1 → F1 στην επιβίωση
- ✓ N2F3 και N3F2 καλύτερη επιβίωση από N3F3
- ✓ N3F3 # N3F2 → N2F2 για το χρόνο έως την εμφάνιση μετάστασης

Περιορισμοί βαθμοποίησης σαρκωμάτων

1. Ο βαθμός κακοήθειας δεν διαφοροδιαγιγνώσκει καλοήθεις/κακοήθεις όγκους. Άρα χρησιμοποιείται όταν έχουμε θέσει διάγνωση σαρκώματος
2. Χρησιμοποιείται μόνο στα σαρκώματα μαλακών μορίων ενηλίκων (στα παιδιατρικά σαρκώματα μαλακών μορίων η πρόγνωση και η θεραπεία εξαρτώνται από τον ιστολογικό τύπο)
3. Ενδιάμεσης κακοηθείας όγκοι δεν βαθμοποιούνται
4. Ο βαθμός δεν υποκαθιστά τον ιστολογικό τύπο
5. Δεν χρησιμοποιείται στα οστικά σαρκώματα

Παράγοντες οι οποίοι δυσχεραίνουν τη βαθμοποίηση των σαρκωμάτων

- ✓ **Αυξημένο πάχος ιστολογικών τομών** (δυσχέρεια στη **μορφολογική εκτίμηση** και τη **μέτρηση των μιτώσεων**)
- ✓ **Ανεπαρκής δειγματοληψία (πχ FNB)**
- ✓ **Εναλλαγές** στην κυτταροβρίθεια και την αρχιτεκτονική εντός του όγκου
- ✓ **Οι κακές συνθήκες μονιμοποίησης** του παρασκευάσματος οδηγούν σε **υποεκτίμηση του αριθμού των μιτώσεων**
- ✓ **Ο υπολογισμός της έκτασης της νέκρωσης** μπορεί να είναι επισφαλής λόγω **προτίμησης λήψης τομών από βιώσιμες περιοχές** (συνεκτίμηση με τη μακροσκοπική εικόνα και τα ακτινολογικά ευρήματα)

Σαρκώματα στα οποία η συνεκτίμηση κλινικών παραμέτρων είναι καλύτερος προβλεπτικός δείκτης της πρόγνωσης από τη βαθμοποίηση

- ✓ **Δερματικό αγγειοσάρκωμα:** μέγεθος, πολυεστιακή εντόπιση (διαφορά με εν τω βάθει αγγειοσάρκωμα)
- ✓ **Συνοβιακό Σάρκωμα:** ταξινόμηση σε ή low- high-risk ομάδες με βάση την ηλικία, το μέγεθος και την παρουσία περιοχών χαμηλής διαφοροποίησης (Bergh et al, 1999)
- ✓ **Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα:** late metastasis στο 40% των περιπτώσεων. Πρόβλεψη μετάστασης με βάση την ηλικία, το βαθμό διαφοροποίησης και την εντόπιση (εγγύς vs περιφερική)(Meis-Kindblom et al, 1999)