

ΠΜΣ

**Μυοσκελετική Ογκολογία:
Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα**

Νεοπλάσματα εκ λείων και γραμμωτών μυικών ινών

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

Νεοπλάσματα με Διαφοροποίηση Λείων Μυικών Ινών

- **Λειομύωμα**
- **Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV**
- **Λειομυοσάρκωμα**
 - Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

Κριτήρια Προσδιορισμού του Κακοήθους Δυναμικού για τους Όγκους με διαφοροποίηση προς Λείες Μυικές Ίνες

ΟΓΚΟΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

➤ **Λειομύωμα:**

-ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΟΝΟ ΣΕ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΛΗΡΟΥΣ ΕΞΑΙΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΤΟΜΩΝ:

Απουσία νέκρωσης, πυρηνικής ατυπίας, μιτωτικής δραστηριότητας (<1 μίτωση/50 hpf)

-ΣΕ ΒΙΟΨΙΑ ΔΙΑ ΒΕΛΟΝΗΣ: **καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών**

➤ **Όγκος εκ λείων μυικών ινών αβέβαιου κακοήθους δυναμικού (πιθανότερη η υποτροπή από ότι στο λειομύωμα):**

-Απουσία νέκρωσης, πυρηνικής ατυπίας

-Μιτωτική δραστηριότητα 1-5 μιτώσεις/50 hpf

➤ **Λειομυοσάρκωμα:**

-Παρουσία νέκρωσης ή/και

Ήπιας πυρηνικής ατυπίας και μιτωτικής δραστηριότητας

Κριτήρια Προσδιορισμού του Κακοήθους Δυναμικού για τους Όγκους με διαφοροποίηση προς Λείες Μυικές Ίνες

ΟΓΚΟΙ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ, ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΟΙ, ΕΝΔΟΠΥΕΛΙΚΟΙ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

➤ **Λειομύωμα:**

Απουσία νέκρωσης, πυρηνικής ατυπίας, μιτωτική δραστηριότητα <5 μιτώσεις/50 hpf

➤ **Όγκος εκ λείων μυικών ινών αβέβαιου κακοήθους δυναμικού:**

-Απουσία νέκρωσης, πυρηνικής ατυπίας

-Μιτωτική δραστηριότητα 5-10 μιτώσεις/50 hpf

➤ **ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ: Όπως σε όγκους μαλακών μοριών**

Λειομύωμα (ΛΜ) (leiomyoma)

Καλοήθης όγκος με διαφοροποίηση λείων μυικών ινών των εν τω βάθει μαλακών μορίων, του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου ή της κοιλιακής κοιλότητας

Λειομύωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των άκρων, γραμμωτοί μύες των άκρων, οπισθοπεριτοναϊκά, κοιλιακό τοίχωμα, επίπλουν, μεσεντέριο, περιτοναϊκή επιφάνεια, στρογγύλος σύνδεσμος
- **Κλινική εικόνα/Απεικονιστικά ευρήματα:** εμφανή στην απεικόνιση όταν περιέχουν επασβεστώσεις
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** ΛΜ εν τω βάθει μαλακών μορίων: ενήλικες μέσης ηλικίας
ΛΜ οπισθοπεριτόναιου-κοιλίας: θήλεα περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας
- **Αιτιολογία:** ΛΜ εν τω βάθει μαλακών μορίων: άγνωστη
ΛΜ οπισθοπεριτόναιου-κοιλίας: >40% σε θήλεις ασθενείς με λειομύωμα μήτρας

Λειομύωμα

➤ Παθογένεση:

- ΛΜ οπισθοπεριτόναιου-κοιλίας:** όμοιες γενετικές αλλαγές με τα λειομύωματα μήτρας
- αναδιατάξεις του 12q (*HMG2*)
 - αναδιατάξεις του 8q (*PLAG2*)

Λειομύωμα

- Ατρακτόμορφα κύτταρα με ομοιόμορφους πυρήνες σχήματος πούρου και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα σε διαπλεκόμενες δεσμίδες
- ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΉΠΙΑ ΑΤΥΠΙΑ, ΑΠΟΥΣΙΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ
- Ελάχιστες μιτώσεις (ενδέχεται να είναι περισσότερες σε LM οπισθοπεριτόναιου)
- SMA+, desmin+, h-caldesmon+/-, S-100- (LM οπισθοπεριτόναιου-κοιλίας: ER+, PR+, WT1+)
- Ήπια κυτταροβρίθεια
- Εκφυλιστικού τύπου αλλαγές: ίνωση, υαλοειδοποίηση, επασβεστώσεις, μυξοειδής σύσταση και όψη, **πυρηνική ατυπία (συμπλασμικό LM)**
- Σπανιότερα: εστιακή επιθηλιοειδής μορφολογία, διαυγοκυτταρικά χαρακτηριστικά, μεταπλαστικό οστόν, **λιποκυτταρική διαφοροποίηση (μυολίπωμα)**
- **Ανεύρεση ατυπίας**

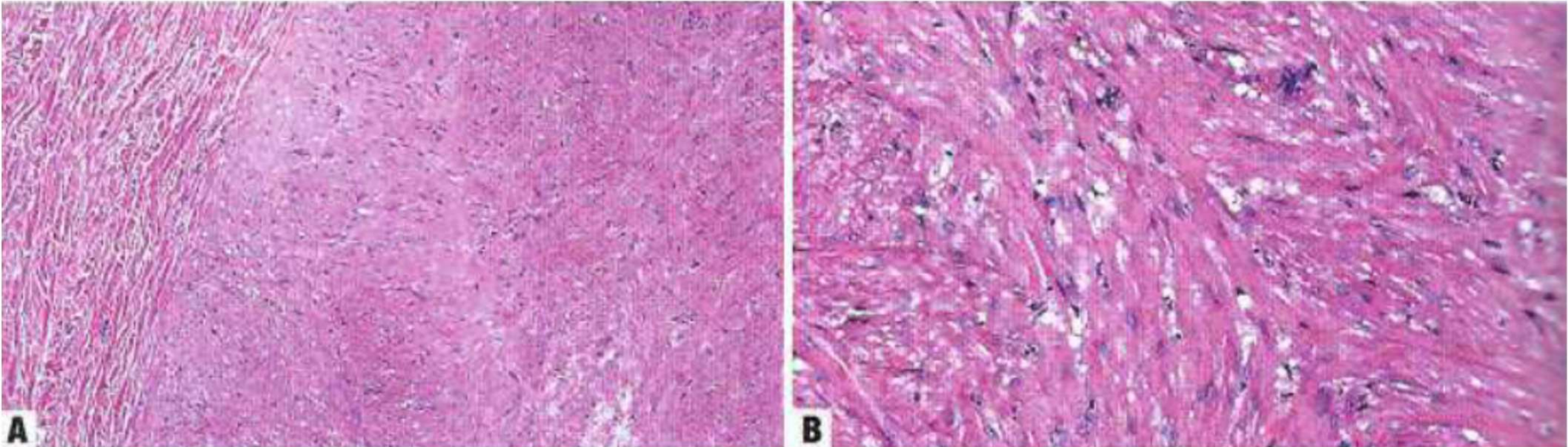
Καλόηθες Μεταστατικό Λειομύωμα

Όζοι λείων μυικών ινών στους πνεύμονες ή τους κοιλιακούς λεμφαδένες (γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας)

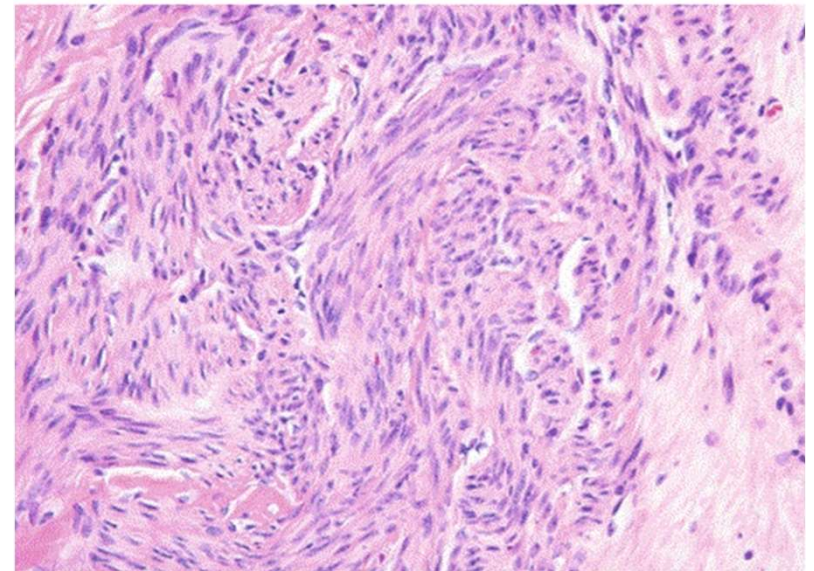


**αναζήτηση μιτώσεων
επιπρόσθετη δειγματοληψία
αποκλεισμός λειομυοσαρκώματος**

Λειομύωμα

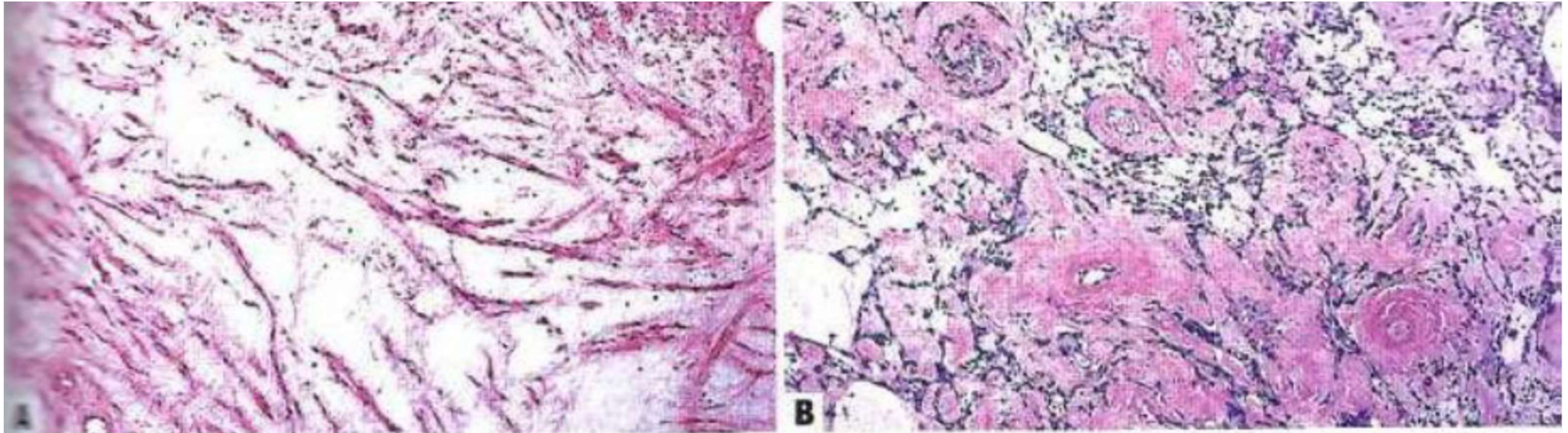


Δεσμίδες λείων μυικών κυττάρων χωρίς
ατυπία



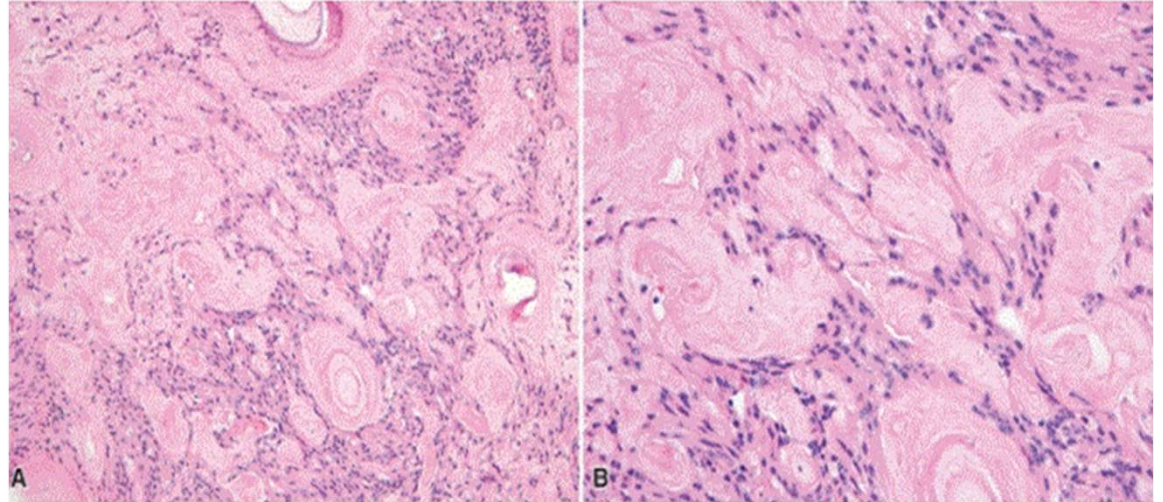
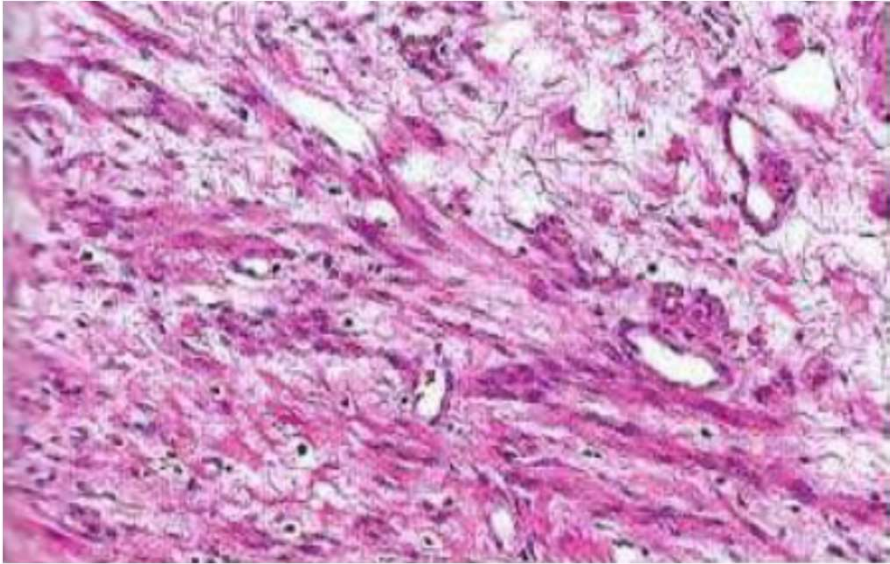
*WHO, Soft tissue and bone tumors 2020
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019*

Λειομύωμα

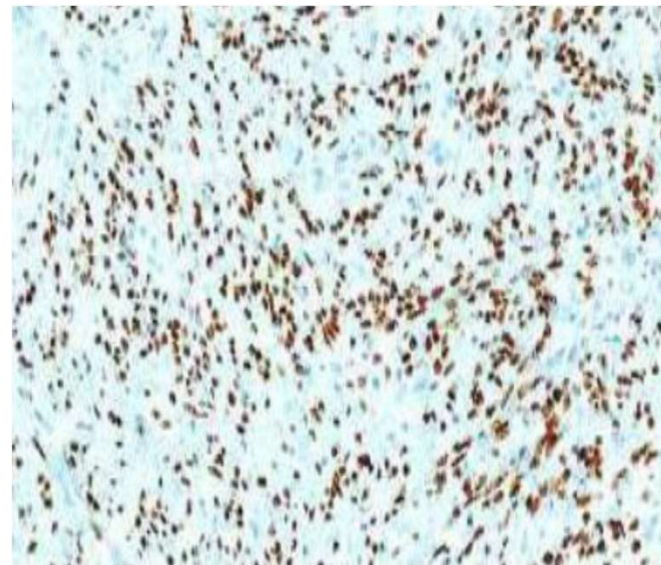


Μυξοειδές υπόστρωμα, θέσεις υαλοειδοποίησης

Λειομύωμα



Λειομύωμα οπισθοπεριτοναίου: υδρωπική εκφύλιση, υαλοειδοποίηση, διάχυτη θετικότητα για οιστρογονικούς υποδοχείς (ER)



*WHO, Soft tissue and bone tumors 2020
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019*

Λειομύωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Λειομυοσάρκωμα**
- **Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV:**
EBER+, πολλαπλοί όγκοι, ανοσοκατεσταλμένος ασθενής, παρουσία λεμφοκυτταρικών διηθήσεων
- **Μυοϊνωμα/μυοπερικύτωμα:** Ατρακτόμορφα μυοϊνοβλαστικού τύπου κύτταρα με περιαγγειακή εντόπιση, desmin-/+
- **Κυτταροβριθές σβάννωμα:** SOX10+, S-100+
- **Χαμηλής κακοήθειας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα:** απουσία πυρήνων δίκην πούρου, αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα, h-caldesmon-
- **PEComa:** επιθηλιοειδή κύτταρα με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, MART-1/Melan-A+, HMB-45+
- **GIST:** c-kit+, DOG-1+, CD34+

Λειομύωμα

➤ Πρόγνωση:

Πλήρης εξαίρεση: ίαση

-Απουσία μεταστάσεων

ΛΜ οπισθοπεριτόναιου-κοιλίας: <10% υποτροπή

Λειομύωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

-Διαπλεκόμενες δεσμίδες λείων μυικών ινών καλοήθους εμφάνισης

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

-Θετικότητα για SMA και desmin

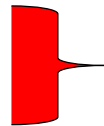
Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο
με τον ιό EBV

(EBV-associated smooth muscle tumour)

Ενδιάμεσης κακοήθειας, αβέβαιης βιολογικής συμπεριφοράς, όγκος
εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενος με τον **ιό EBV**, συνήθως στο
έδαφος ανοσοκαταστολής

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV

- **Εντόπιση:** σε έδαφος HIV: ΚΝΣ
σε έδαφος ανοσοκαταστολής λόγω μεταμόσχευσης: ήπαρ, πνεύμονες, ΓΕΣ και στα όργανα που μεταμοσχεύθηκαν (νεφρός, πνεύμονες, καρδιά)
- **Κλινική εικόνα:** επώδυνη μάζα/σχετιζόμενα με το όργανο προσβολής
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 1-66 έτη, Θ>Α, παρόμοια με των λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών σχετιζόμενων με ανοσοκαταστολή
 - HIV/AIDS
 - μετά από μεταμόσχευση
 - συγγενής/πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια: 88% παιδιά
 - σπάνιος σε ιατρογενή ανοσοκαταστολή
- **Αιτιολογία:** λοίμωξη EBV στα πλαίσια T-σχετιζόμενης ανοσοκαταστολής



Ενήλικες (72% και 68% αντίστοιχα)

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV

➤ Παθογένεση:

Ασαφές πρότυπο λανθάνουσας λοίμωξης EBV, ενδεχομένως τύπου III (EBER+, EBNA2+, LMP1+)

-Υπερέκφραση MYC

-Ενεργοποίηση AKT/mTOR

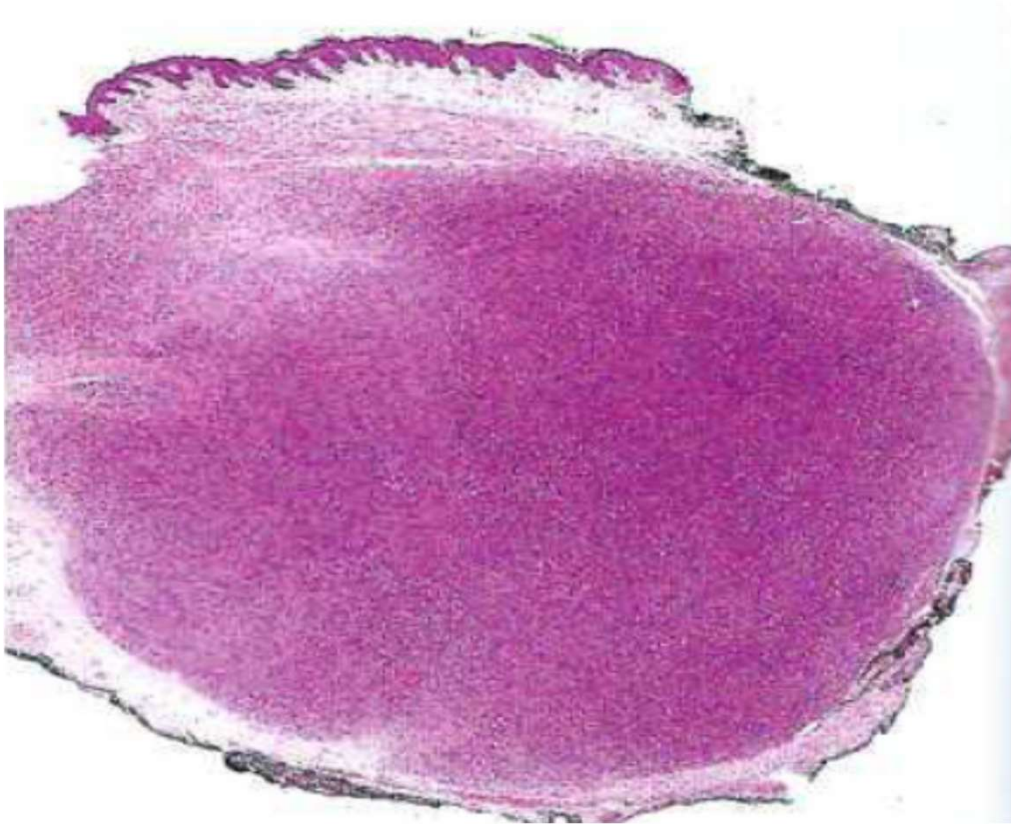
-Πολυκεντρικότητα  πολλαπλά γεγονότα λοίμωξης (ανεξάρτητοι ιικοί κλώνοι)

-**Μετά από μεταμόσχευση:** Ανάπτυξη είτε από κύτταρα του δότη είτε από τα κύτταρα του λήπτη

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV

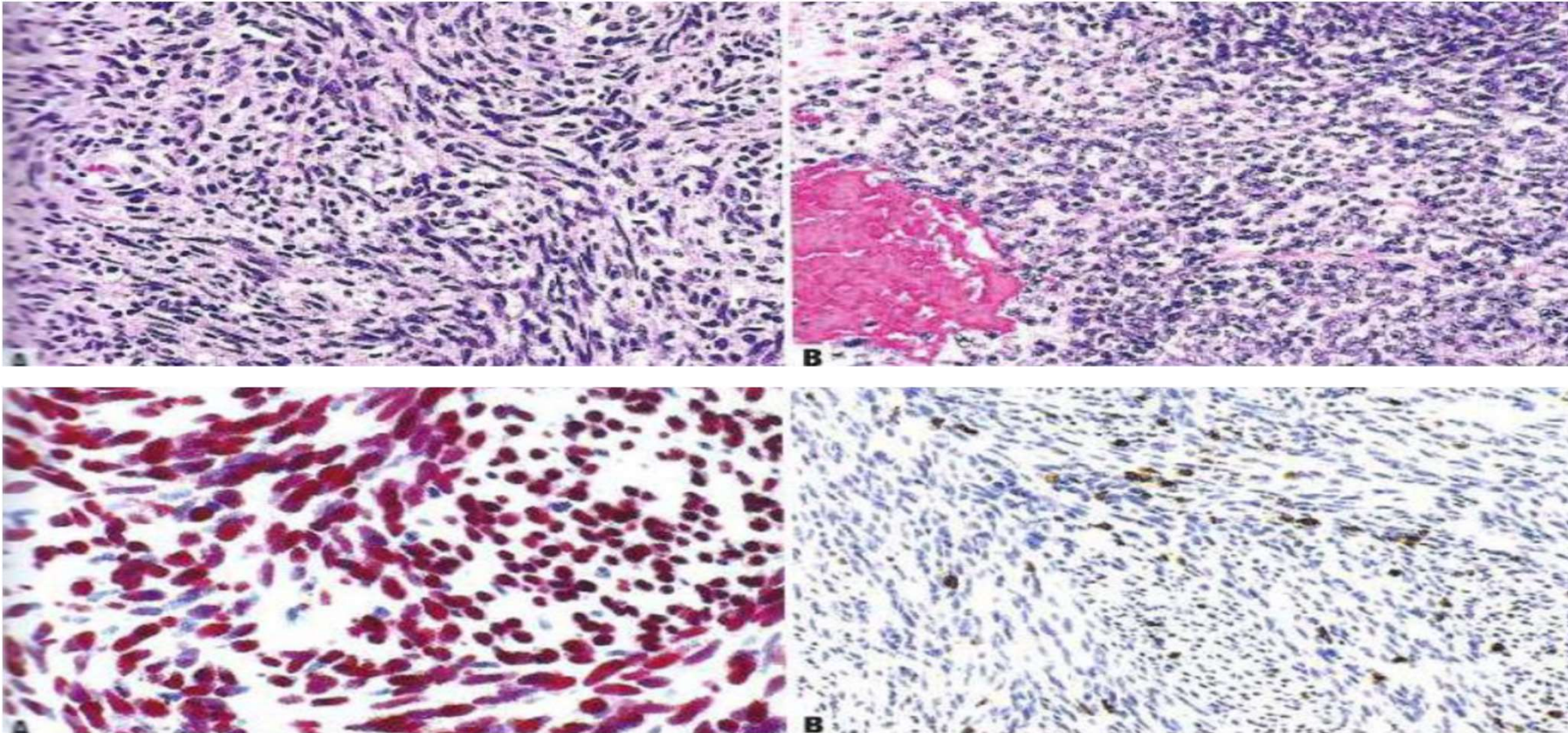
- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα λίγων χιλ έως >20εκ, είτε καλά περιγραπτη είτε με διηθητικά όρια
- Ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία σχηματίζουν διαπλεκόμενες δεσμίδες, με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και επιμήκεις πυρήνες
- 50% των περιπτώσεων: 2^{ος} πληθυσμός στρογγυλού σχήματος κυττάρων
- SMA+, h-caldesmon+, desmin-/+ , EBER+
- Παρουσία T λεμφοκυτταρικής διήθησης
- Σπανιότερα ευρήματα: αιμαγγειοπερικυττωματώδες αγγειακό πρότυπο
- Ήπια-μέτρια ατυπία **ΌΜΩΣ**
- Έντονη ατυπία, αυξημένες μιτώσεις, +/- νέκρωση σε HIV/AIDS
- Διαφορική διάγνωση όπως LM

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV



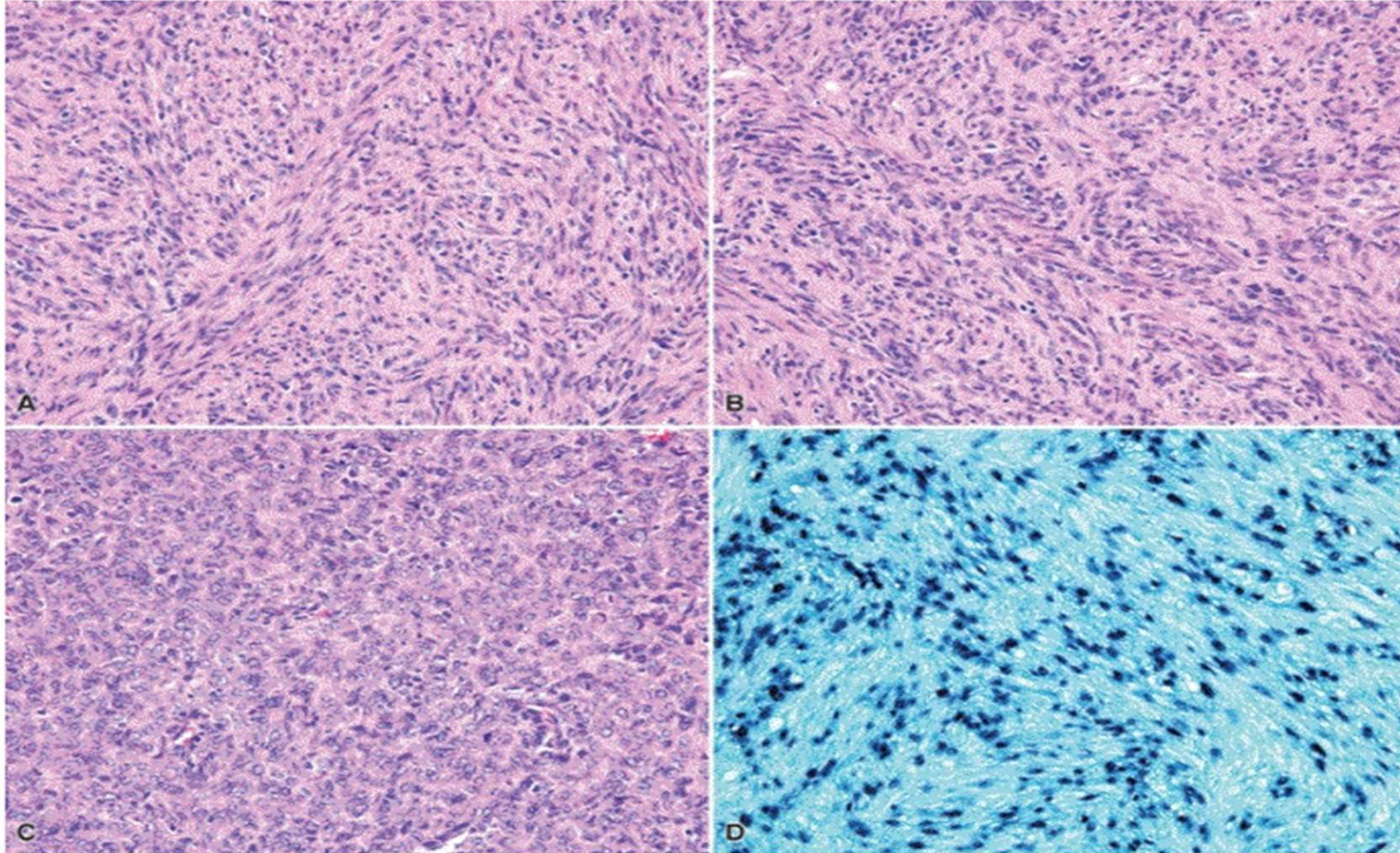
Σχετικά περιγραπτη αλλοίωση στο πέος

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV



Ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, επιμήκεις πυρήνες, παρουσία στρογγυλών κυττάρων στο 50% των περιπτώσεων, διάχυτη θετικότητα για EBER και σπάνια T λεμφοκύτταρα

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV



Ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, επιμήκεις πυρήνες, ήπια κυτταρική ατυπία, παρουσία στρογγυλών κυττάρων στο 50% των περιπτώσεων, σπάνια T λεμφοκύτταρα

Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV

➤ **Πρόγνωση:** συναρτώμενη από την κατάσταση του ανοσιακού συστήματος του ασθενούς, συνήθως χωρίς ανάπτυξη μεταστάσεων

-Ενδοκρανιακοί όγκοι σε ανοσοκατεσταλμένους μετά από μεταμόσχευση: **Πτωχή πρόγνωση**

-**Ανοσοκατεσταλμένοι μετά από μεταμόσχευση:** απάντηση σε μείωση της ανοσοκαταστολής

-**Σε GATA2 ανοσοανεπάρκεια:** απάντηση σε μεταμόσχευση μυελού των οστών

Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Κλινικό ιστορικό ανοσοκαταστολής
- Νεόπλασμα με λεία μυική διαφοροποίηση
- Θετικότητα για μετάγραφα του ιού EBV με *in situ* υβριδισμό

Λειομυοσάρκωμα (Leiomyosarcoma, LMS)

**Κακοήθης μεσεγχυματικός όγκος (σάρκωμα) από κύτταρα με λεία
μυική διαφοροποίηση**

Λειομυοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των άκρων (ιδιαίτερα των κάτω), οπισθοπεριτοναϊκά, κοιλία, κορμός, μεγάλα αγγεία (ιδιαίτερα κάτω κοίλη φλέβα), ενδομυϊκά και στο υποδόριο (εκ μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων)
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα λόγω της εντόπισης
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** αύξηση με την ηλικία, peak στην 7^η δεκαετία
11% των σαρκωμάτων μαλακών μορίων
- **Αιτιολογία-Προδιαθεσικοί παράγοντες:** σύνδρομο Li-Fraumeni, κληρονομούμενο ρετινοβλάστωμα, έκθεση στην ακτινοβολία

Λειομυοσάρκωμα

- **Παθογένεση:** εκτεταμένη γενωμική αστάθεια, χρωμόθριψη, διπλασιασμός του γονιδιώματος
- απώλειες αφορώσες τα *PTEN*, *RB1*, *TP53*
 - ενίσχυση του *MYOCD* το οποίο κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό συν-ενεργοποιητή των λείων μυικών ινών
 - οι ανωμαλίες του *RB1* επιδρούν είτε στο ίδιο το γονίδιο είτε σε μεταβολές των *CDKN2A*, *CCND1*, *CCND2*, *CDK4*
 - ανωμαλίες του *ATRX*
 - αναδιατάξεις του *ALK* σε μικρό ποσοστό (3,4%)
 - Μελέτες έκφρασης του γονιδιώματος καταδεικνύουν πολλαπλούς υπότυπους και υποδεικνύουν ότι περιστατικά ταξινομημένα ως πλειόμορφο αδιαφοροποίητο σάρκωμα έχουν παρόμοιο γενετικό προφίλ με υπότυπο του LMS

Λειομυοσάρκωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα ποικίλου μεγέθους, είτε καλά περιγραπτη είτε με διηθητικά όρια, με αιμορραγία, νέκρωση, κυστικές περιοχές
- Ατρακτόμορφα κύτταρα με πυρήνες δίκην πούρου, αρκετό αραιοχρωματικό ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, πρότυπο μακρών δεσμίδων, +/- θέσεις στροβιλοειδούς/πασαλιδωτού προτύπου ανάπτυξης
- Συνήθως μέτριος πλειομορφισμός, ανεύρεση μιτώσεων και παρουσία άτυπων μορφών, νέκρωση
- Τουλάχιστον ένας δείκτης μυογενούς διαφοροποίησης θετικός (SMA, desmin, h-caldesmon), στο 70% (+) και οι 3
- Πιθανή εστιακή θετικότητα για EMA, CD34, κερατίνη
- +/- διάχυτα αυξημένη κυτταροβρίθεια, εστίες ίνωσης, μυξοειδούς στρώματος, υαλοειδοποιημένες υποκυτταρικές περιοχές
- Σπανιότερα ευρήματα: εστιακή επιθηλιοειδής μορφολογία, κοκκιώδης κυτταροπλασματική εμφάνιση, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου, οστικές-οστεοχόνδρινες περιοχές σε **πλειόμορφο/αποδιαφοροποιημένο LMS**

Λειομυοσάρκωμα

➤ **Πλειόμορφο/Αποδιαφοροποιημένο LMS (8% των LMS μαλακών μορίων)**

- παρουσία τυπικών περιοχών LMS ή
- ιστορικό LMS

-Εξ ορισμού βαθμού διαφοροποίησης 3

-περιοχές χαμηλής διαφοροποίησης και πλειόμορφης εμφάνισης πέραν των τυπικών μορφολογικά περιοχών

-Πολυγωνικά, ραβδοειδή, επιθηλιοειδή, ατρακτόμορφα κύτταρα

-Αυξημένος αριθμός μιτώσεων

-Ασθενής εστιακή θετικότητα για τις χρώσεις μυογενούς διαφοροποίησης

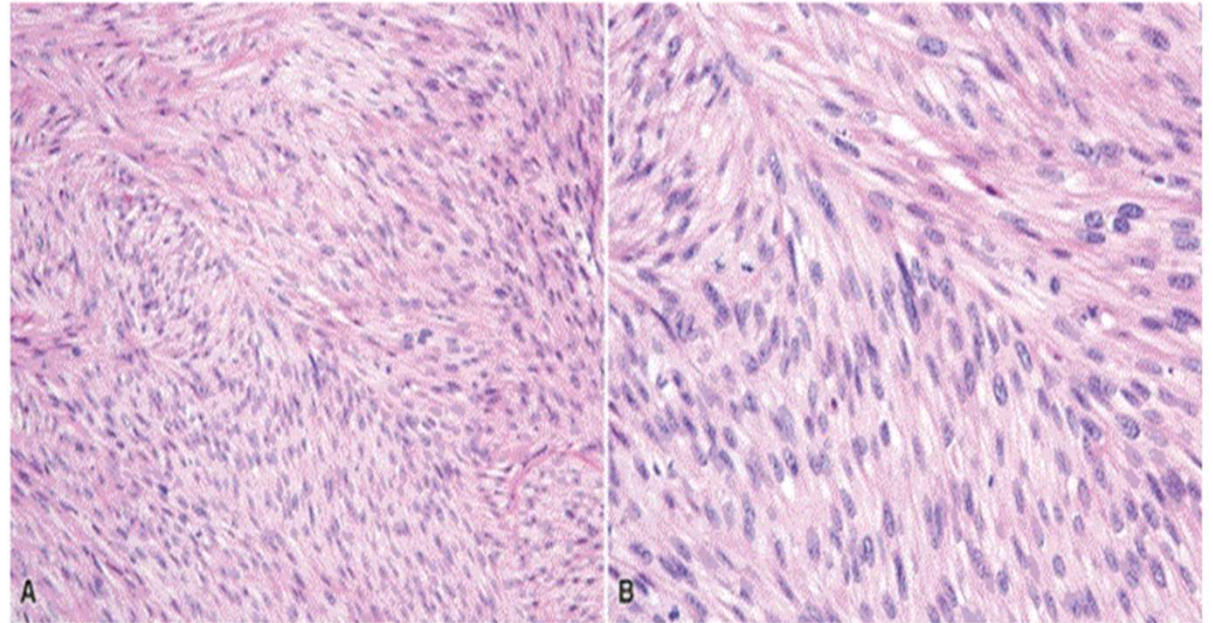
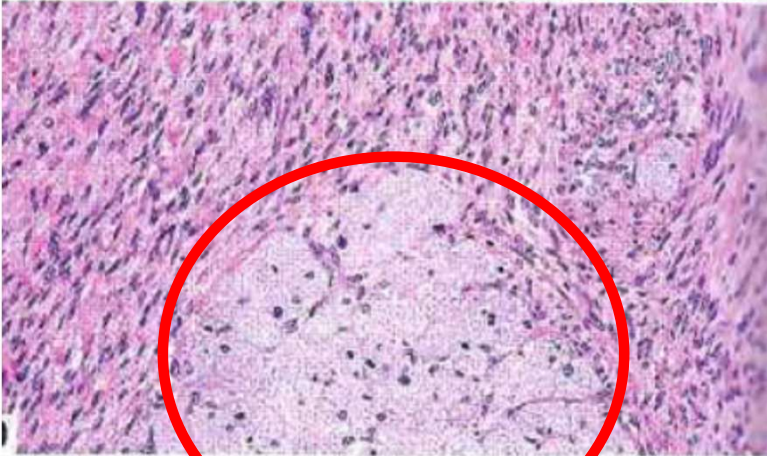
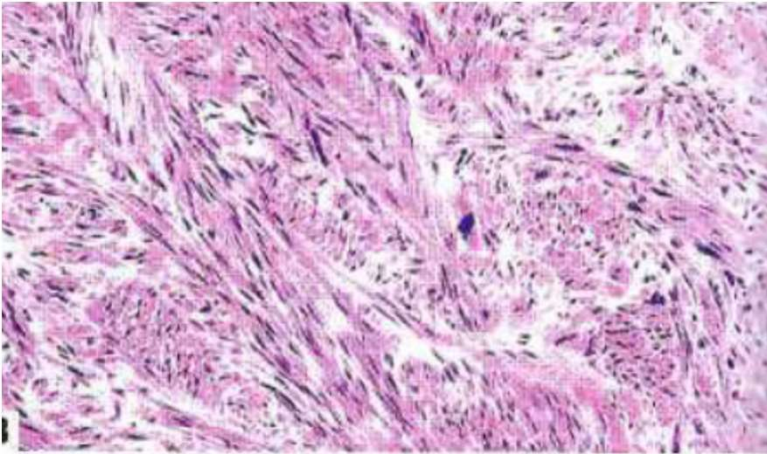
-**Αποδιαφοροποίηση:** απουσία θετικότητας των χρώσεων μυογενούς διαφοροποίησης

Λειομυοσάρκωμα



Ανάπτυξη λειομυοσαρκώματος από την κάτω κοίλη φλέβα. Κιτρινόφαιη χροιά, σαθρή σύσταση

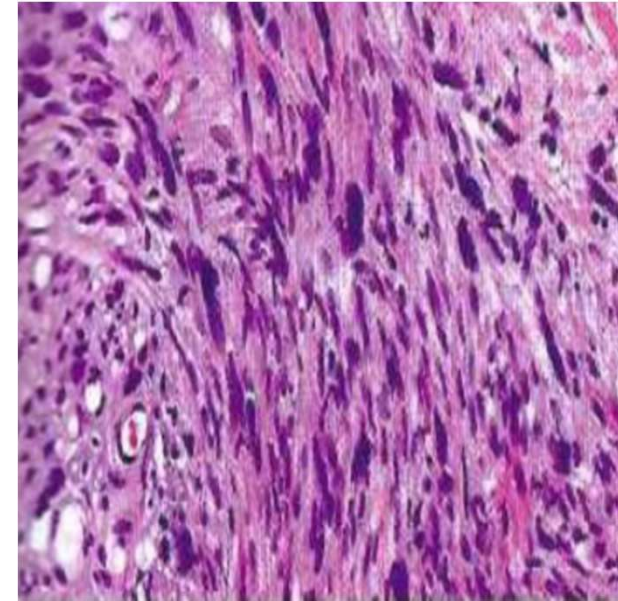
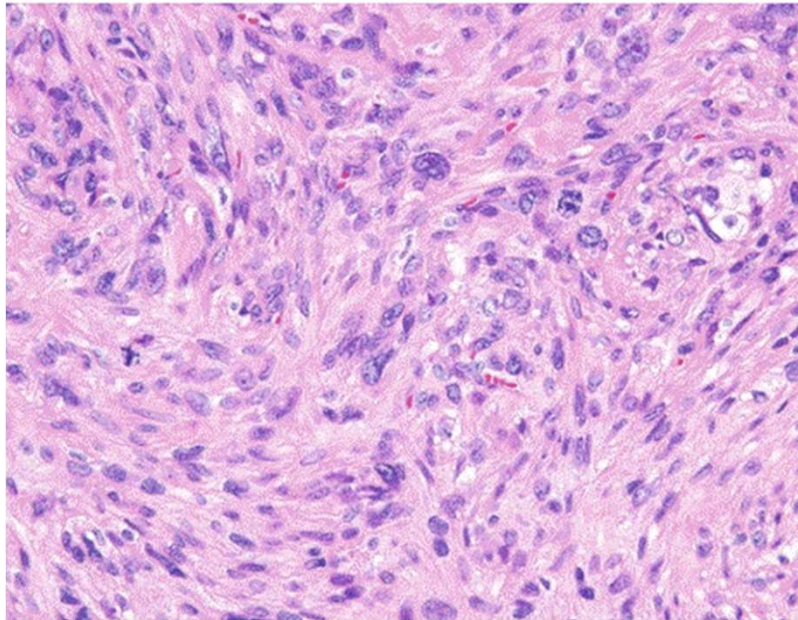
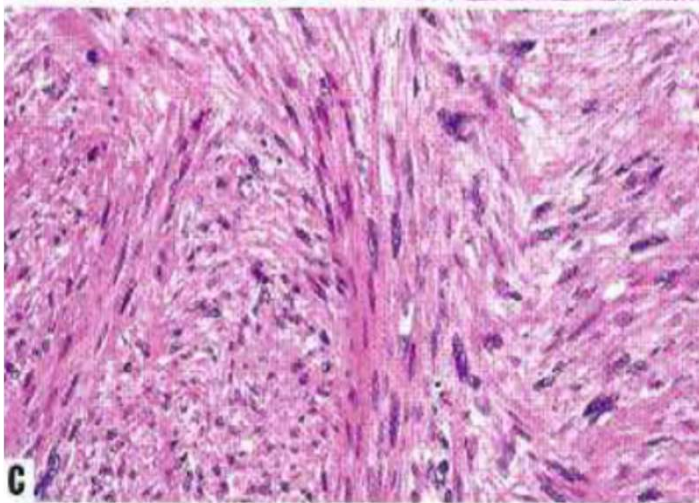
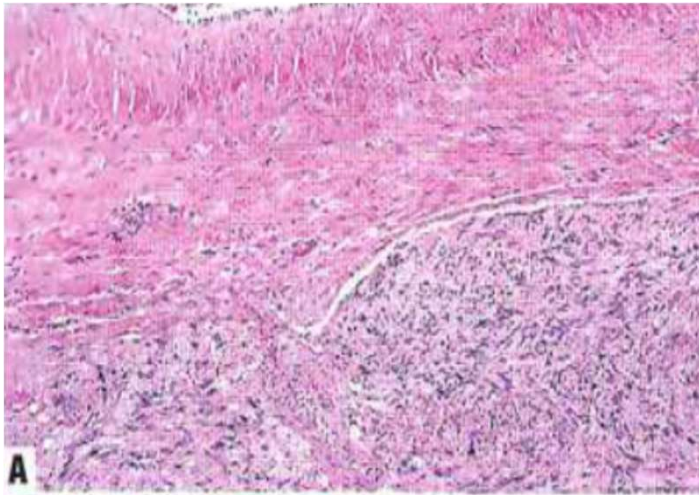
Λειομυοσάρκωμα



WHO, Soft tissue and bone tumors 2020

Λειομυοσάρκωμα καλής διαφοροποίησης, με εστιακούς κοκκιοκυτταρικούς χαρακτήρες

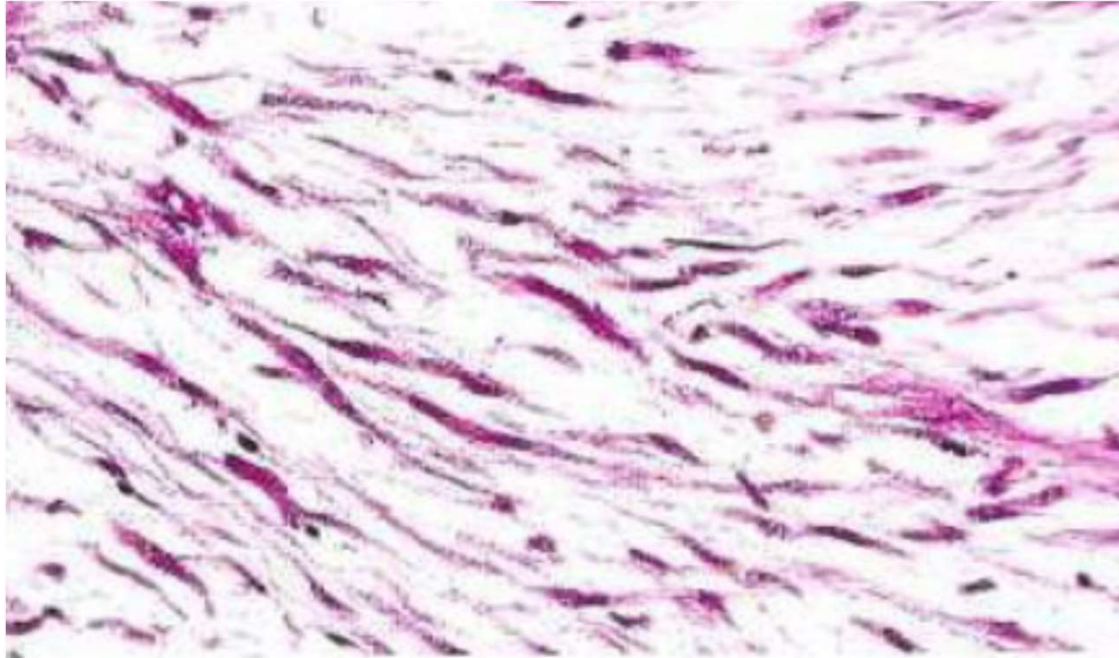
Λειομυσάρκωμα



Λειομυσάρκωμα μέτριας διαφοροποίησης, εκ του τοιχώματος φλέβας, με παρουσία πλειόμορφων πυρήνων και περιπυρηνικών κενοδοπίων

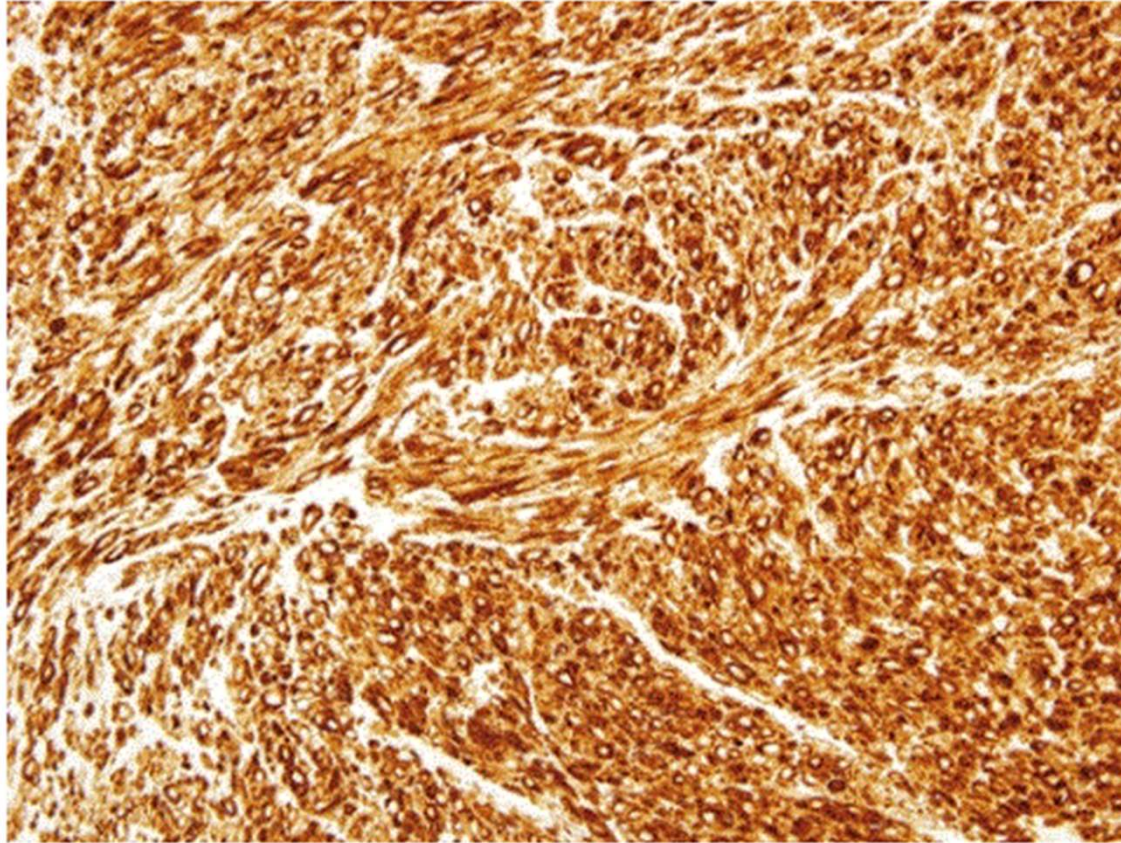
*WHO, Soft tissue and bone tumors 2020
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019*

Λειομυοσάρκωμα



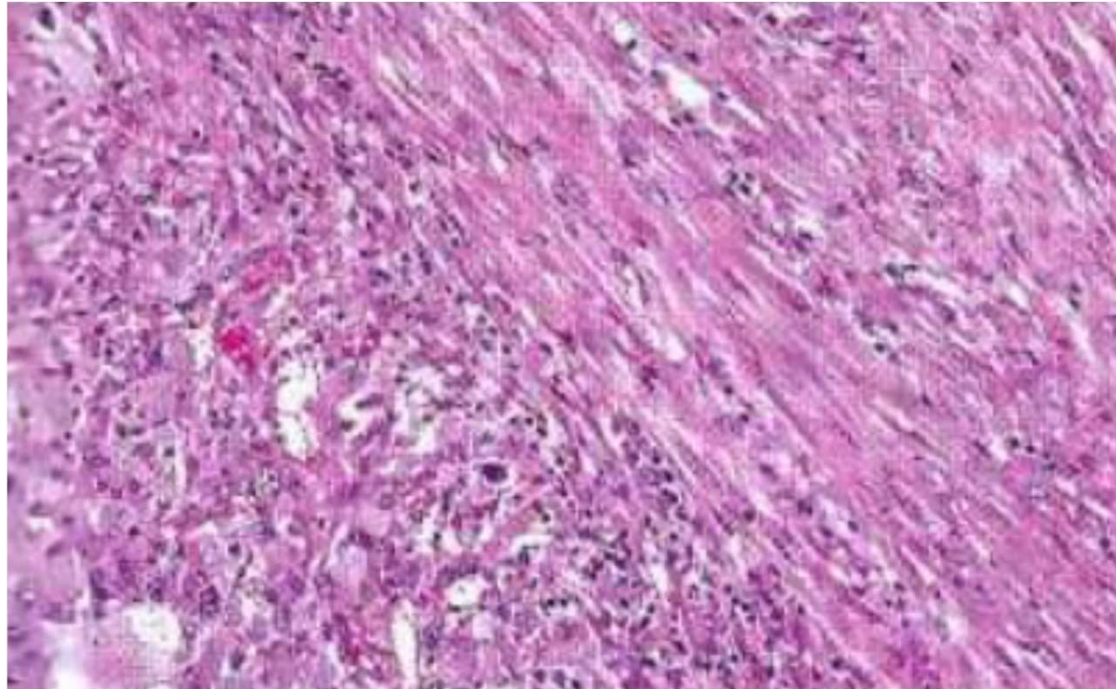
Λειομυοσάρκωμα με μυξοειδές στρώμα

Λειομυοσάρκωμα

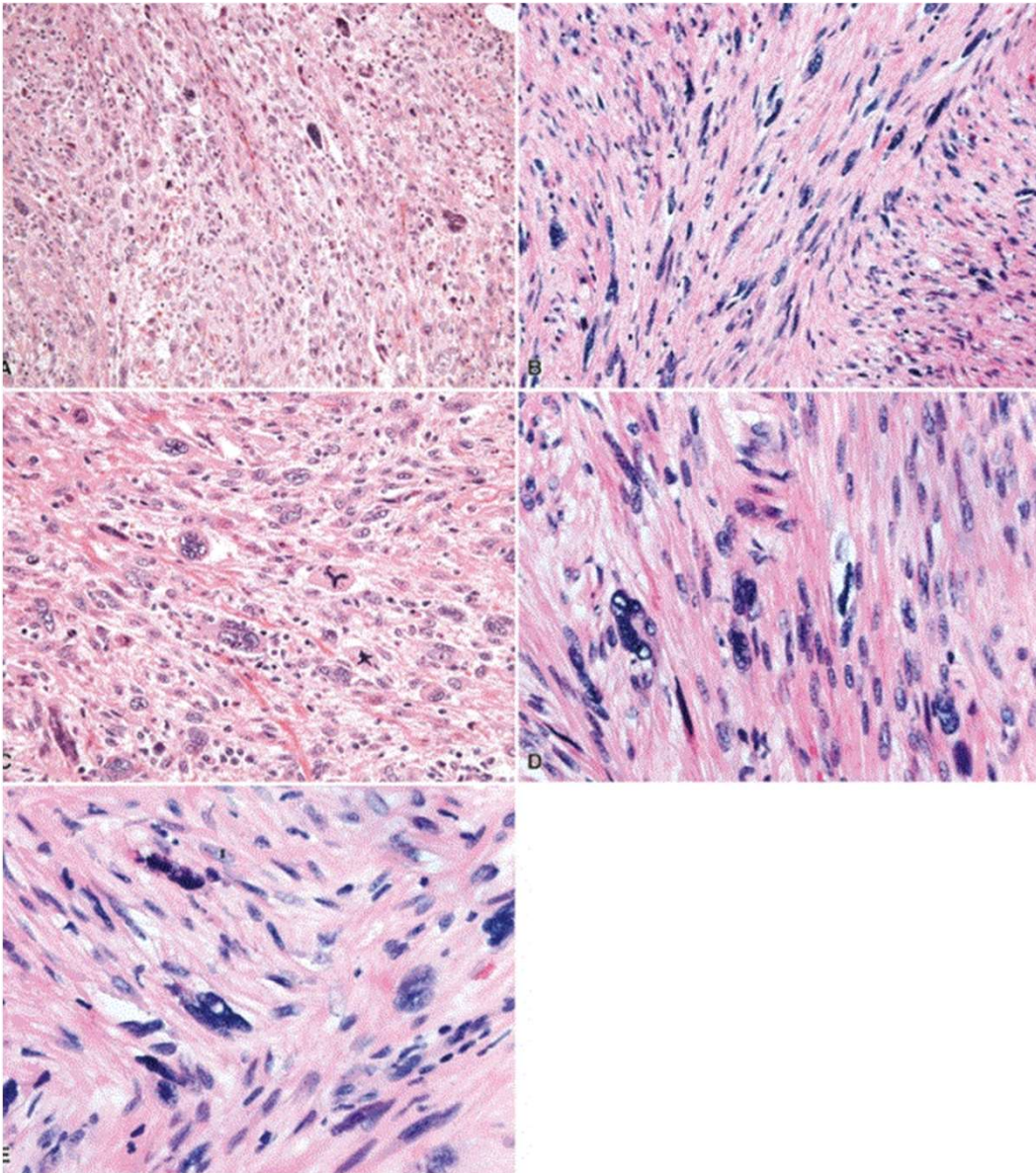


Desmin

Λειομυοσάρκωμα

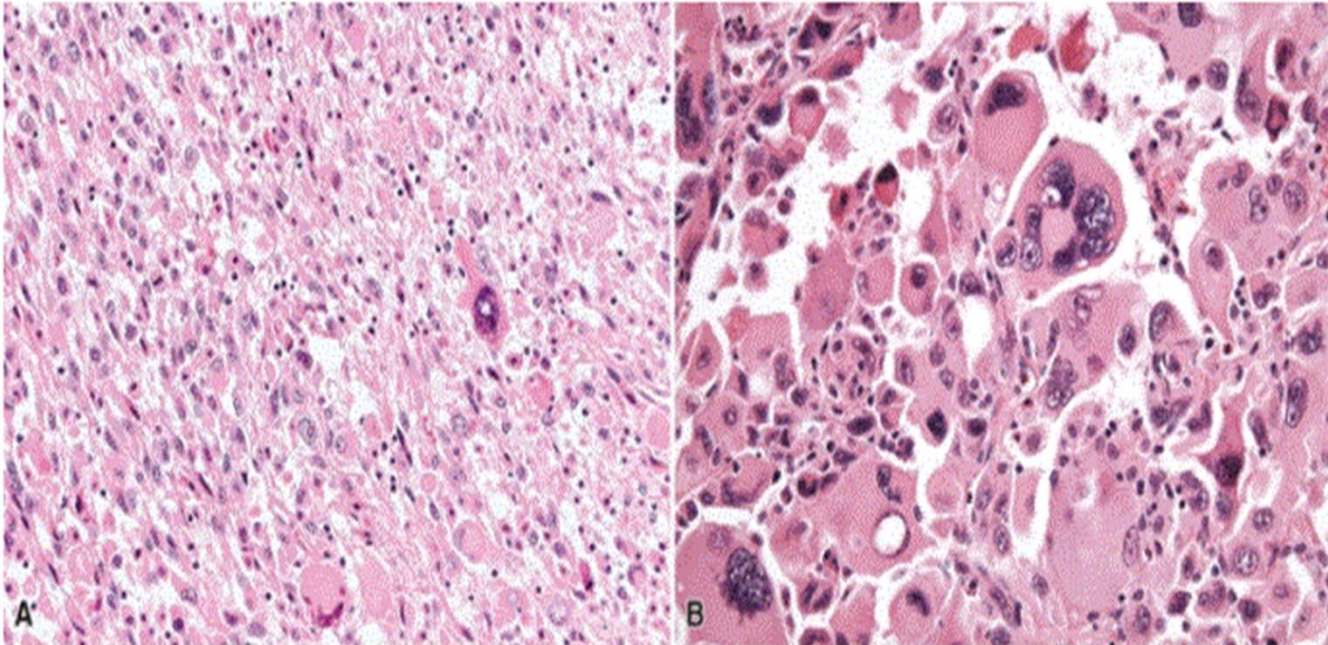


Λειομυοσάρκωμα με θέσεις αποδιαφοροποίησης



Πλειόμορφο
λειτουργικό:
Ατρακτόμορφα και
γιγάντια κύτταρα
με έντονη πυρηνική
ατυπία

Λειομοσάρκωμα



Πλειόμορφο
λαιομοσάρκωμα:
Πολυγωνικά,
ραβδοειδή,
επιθηλιοειδή,
ατρακτόμορφα
κύτταρα
με έντονη πυρηνική
ατυπία

Λειομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Λειομύωμα**
- **Νεόπλασμα εκ λείων μυικών ινών σχετιζόμενο με τον ιό EBV**
- **Χαμηλής κακοήθειας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα**
- **Μυξοϊνοσάρκωμα:** Παρουσία μυξοειδών περιοχών με καμπυλωτά αγγεία
- **Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα:** Μορφολογική ετερογένεια εντός του όγκου, MDM2+, CDK4+

Λειομυοσάρκωμα

- **Σταδιοποίηση:**

8^η έκδοση UICC TNM (2017)

- **Βαθμοποίηση:**

Σύστημα FNCLCC

- **Συχνές τοπικές υποτροπές, εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (πνεύμονας, ήπαρ, μαλακά μόρια, δέρμα)**

- **Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες:** ιστολογικός βαθμός, εντόπιση και μέγεθος

- **LMS οπισθοπεριτοναίου:** κακή πρόγνωση λόγω της δυσκολίας να εξαιρεθούν πλήρως

- **LMS μεγάλων αγγείων:** κακή πρόγνωση

- **LMS άλλων εντοπίσεων:** καλύτερος έλεγχος του όγκου, καλύτερη πρόγνωση

Λειομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Δεσμίδες ηωσινοφίλων ατρακτόμορφων κυττάρων με πυρήνες με αμβλεία άκρα και ποικίλο πλειομορφισμό
- Θετικότητα για SMA, desmin και/ή caldesmon

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα (Inflammatory Leiomyosarcoma, ILMS)

**Κακοήθης όγκος εκ κυττάρων με λεία μυική διαφοροποίηση, με
άφθονες φλεγμονώδεις διηθήσεις και απώλεια του ενός αντιγράφου
σχεδόν όλων των χρωμοσωμάτων (near-haploidization)**

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των άκρων (ιδιαίτερα των κάτω), κορμός, οπισθοπεριτόναιο, σπλάγχνα
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα λόγω της εντόπισης, σπανίως συστηματικά συμπτώματα φλεγμονώδους συνδρόμου
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** μέση ηλικία 35-40 έτη, εύρος 12-64, Α>Θ
- **Αιτιολογία:** άγνωστη

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

Παθογένεση: απώλεια του ενός αντιγράφου σχεδόν όλων των χρωμοσωμάτων (**near-haploidization**), αύξηση της έκφρασης των γονιδίων σχετιζόμενων με τη μυογένεση

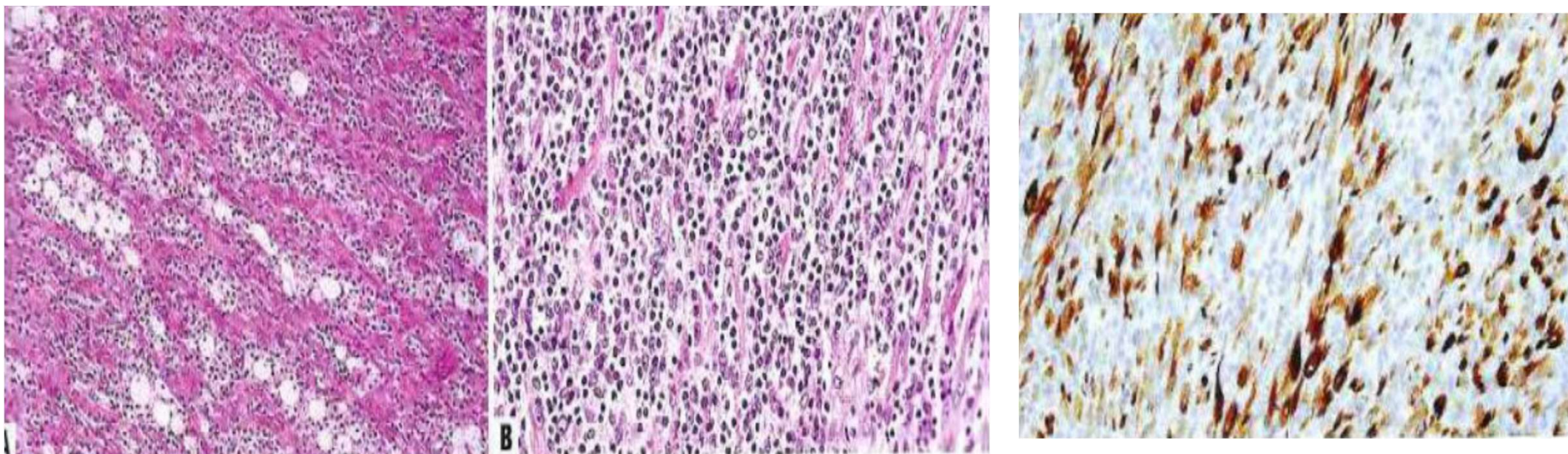
-διατήρηση ετεροζυγωτίας των χρωμοσωμάτων 5 και 22 και λιγότερο συχνά των 18,20 και 21

-μεταλλάξεις του *NF1* σε ορισμένα περιστατικά

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα μδ 3-12εκ, καλά περιγραπτη, κιτρινόφαιης-καστανόφαιης χροιάς
- Ατρακτόμορφα κύτταρα με πυρήνες με αμβλεία άκρα, και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, τα οποία διατάσσονται σε μακρές δεσμίδες, +/- θέσεις στροβιλοειδούς προτύπου ανάπτυξης
- Ποικίλη κυτταρική ατυπία, πλειομορφισμός, αριθμός μιτώσεων
- Συνήθως χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας
- Διάχυτη φλεγμονώδης διήθηση (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, αφρώδη ιστιοκύτταρα, **πιο σπάνια ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα**)
- Τουλάχιστον ένας δείκτης μυογενούς διαφοροποίησης θετικός (SMA, desmin, h-caldesmon)
- Πιθανή ύπαρξη ψαμμωδών σωματίων

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα



Δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης, ήπια πυρηνική ατυπία, θέσεις με
άφθονα λεμφοκύτταρα,
desmin+

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος:** μεγάλος αριθμός πλασματοκυττάρων, μεγαλύτερος βαθμός πυρηνικής ατυπίας, ALK \pm , ROS1 \pm
- **Σάρκωμα εκ των δενδριτικών κυττάρων του βλαστικού κέντρου:** CD21+, CD23+, απουσία αφρωδών ιστιοκυττάρων
- **Σάρκωμα εκ των δακτυλιοειδώς διαπλεκόμενων δενδριτικών κυττάρων:** S-100+, (-) για δείκτες λείας μυικής διαφοροποίησης
- **Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα:** Υπεροχή των ουδετεροφίλων εντός του φλεγμονώδους διηθήματος, MDM2+, CDK4+

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

- **Σταδιοποίηση:**
8^η έκδοση UICC TNM (2017)
- **Βαθμοποίηση:**
Σύστημα FNCLCC
- **Εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε 4/20 περιπτώσεις (<5 έτη παρακολούθησης)**
- **Η απώλεια του ενός αντιγράφου σχεδόν όλων των χρωμοσωμάτων (near-haploidization) φαίνεται να σχετίζεται με πολύ καλή πρόγνωση**

Φλεγμονώδες Λειομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Δεσμίδες ηωσινόφιλων ατρακτόμορφων κυττάρων ποικίλης ατυπίας, με μιτωτική δραστηριότητα
- Πυκνό φλεγμονώδες διήθημα, αποτελούμενο από λεμφοκύτταρα ή ιστοκυτταρικό/ξανθωματώδες, ποικίλης σύνθεσης
- Θετικότητα για SMA, desmin και/ή caldesmon

Νεοπλάσματα με Διαφοροποίηση Γραμμωτών Μυικών Ινών

- **Ραβδοκύωμα**
- **Ραβδομυοσάρκωμα Εμβρυικού τύπου**
- **Ραβδομυοσάρκωμα Κυψελιδικού τύπου**
- **Ραβδομυοσάρκωμα Πλειόμορφου τύπου**
- **Ραβδομυοσάρκωμα Ατρακτοκυτταρικού/Σκληρυντικού τύπου**
- **Εκτομεσεγγύωμα**

Ραβδομύωμα (Rhabdomyoma)

Καλοήθης όγκος των με διαφοροποίηση γραμμωτών μυικών ινών

Ραβδοκύωμα

- **Εντόπιση:** Ενήλικου τύπου-εμβρυικό: κεφαλή-τράχηλος (παραφαρυγγικός χώρος, σιελογόνοι αδένες, λάρυγγας, στόμα, μαλακά μόρια), ουροδόχος κύστη
-Γεννητικού τύπου: αιδοίο, σπανίως παραορχική εντόπιση
- **Κλινική εικόνα:** μάζα με βραδεία ανάπτυξη, συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση
-Εμβρυικό: μονήρη
-Τύπου Ενηλίκων: μονήρη ή πολυεστιακά
-Γεννητικού τύπου: μηνορραγία, πολύποδας, μάζα οσχέου
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** Εξαιρετικά σπάνιος όγκος
-Τύπου Ενηλίκων (μ.ηλ. 60 έτη, εύρος 33-80)
-Εμβρυικό τύπου (μ.ηλ. 2,1 έτη, Α:Θ 1,7:1)
-Γεννητικού τύπου: μ.ηλ. 50 έτη, εύρος 8 μήνες-67 έτη
- **Αιτιολογία:**
-Εμβρυικό: Σύνδρομο basal cell naevus (loss-of-function μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *PTCH1*)
-Σύνδρομο Birt-Hogg-Dube (μετάλλαξη του γονιδίου *FLCN*)

Ραβδομύωμα

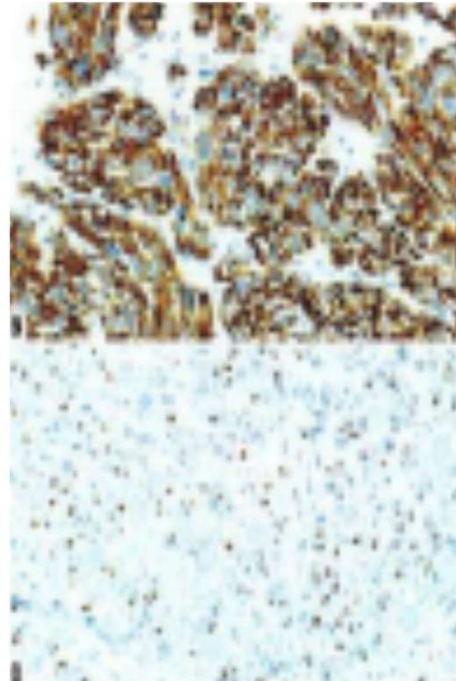
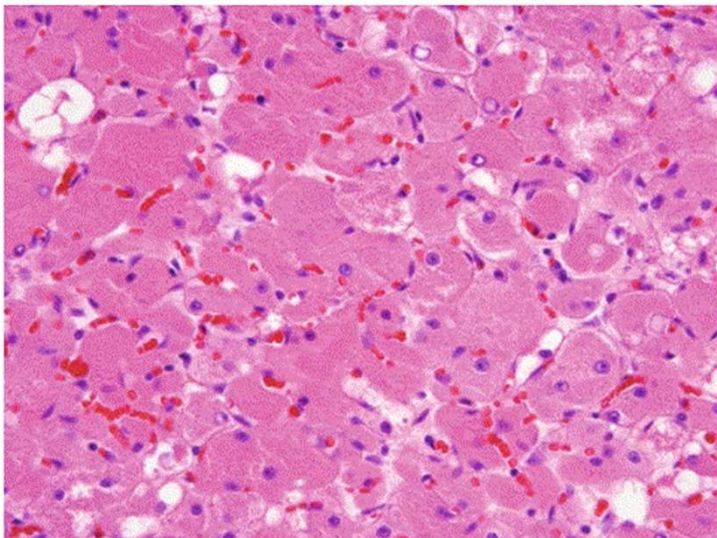
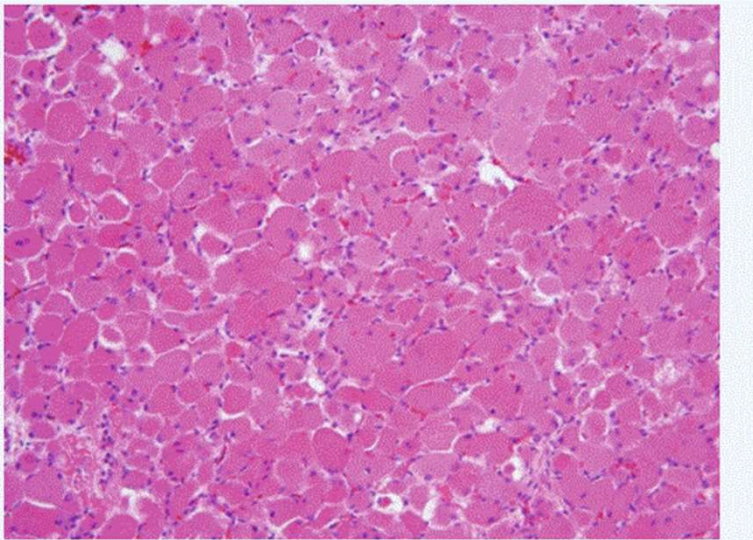
➤ Παθογένεση:

-Εμβρυικό: Σύνδρομο basal cell naevus (loss-of-function μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *PTCH1*): ενεργοποίηση της οδού sonic hedgehog

-Μη συνδρομικές περιπτώσεις και PM Ενήλικου τύπου: ενεργοποίηση της οδού sonic hedgehog με άγνωστο τρόπο

Ραβδοκύωμα

- **Μακροσκοπική εμφάνιση:** **Ενήλικου τύπου:** μάζα μδ 1,5-7,5εκ, καλά περιγραπτη, καστανόφαιης-κοκκινοκαφέ χροιάς, με λοβωτή-υβώδη περιφέρεια
Εμβρυικό: μάζα μδ 1-12,5εκ, με σχηματισμό **πολύποδα στους βλεννογόνους**
Γεννητικού τύπου: μάζα μδ 1-3εκ, με σχηματισμό **πολύποδα ή μερικό εγκιβωτισμό του σπερματικού τόνου**
- **Ενήλικου τύπου:** Μεγάλου μεγέθους πολυγωνικά κύτταρα, άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, μικρού μεγέθους στρογγυλοί φυσαλιδώδεις πυρήνες, μικρά πυρήνια, ορατά κυτταρικά όρια
- **Κενοτόπια (διαυγοκυτταρική εμφάνιση, "κύτταρα-αράχνη"), ραβδία, ραβδώσεις ή κρυσταλλοειδείς δομές εντός κυτταροπλάσματος**
- **desmin+, MSA+, myoglobin+, S-100+/-, SMA+/-, myogenin εστιακή**



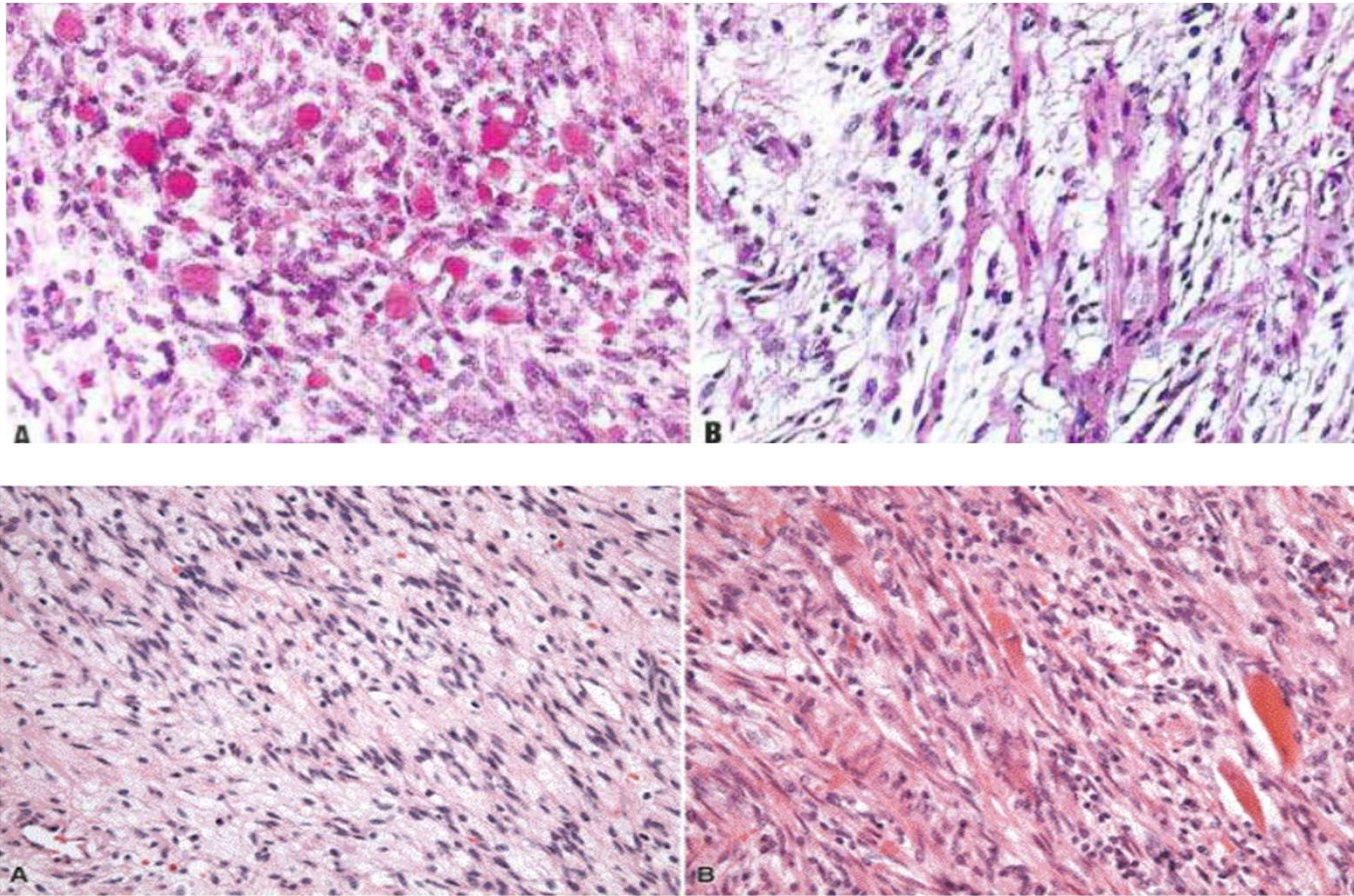
desmin

myogenin

Ενήλικου τύπου
Ραβδομύωμα:
Μεγάλου
μεγέθους
πολυγωνικά
κύτταρα με
άφθονο
ηωσινόφιλο
κυτταρόπλασμα,
μικρού μεγέθους
στρογγυλούς
φουσαλιδώδεις
πυρήνες με μικρά
πυρήνια και
ορατά κυτταρικά
όρια

Ραβδοκύωμα

- **Εμβρυικό:** ανώμαλες δεσμίδες ανώριμων γραμμωτών ινών εντός μυξοειδούς υποστρώματος, **συχνές μιτώσεις, απουσία ατυπίας ή άτυπων μιτώσεων, νέκρωσης ή διηθητικών ορίων**
 - Κυτταροβριθής υπότυπος: ομοιόμορφος πληθυσμός από διαφοροποιημένες ραβδομυοβλάστες
 - Νεανικός (ενδιάμεσος) υπότυπος: αυξημένη κυτταροβρίθεια σε σχέση με την κλασική εμφάνιση, λιγότερο μυξοειδές στρώμα, κύτταρα με λείο μυικό φαινότυπο και διαφοροποιημένες ραβδομυοβλάστες
 - Μυξοειδής υπότυπος: επικράτηση του στρώματος έναντι των κυττάρων
- **desmin+, MSA+, διάσπαρτα θετικά κύτταρα (+) για myogenin**

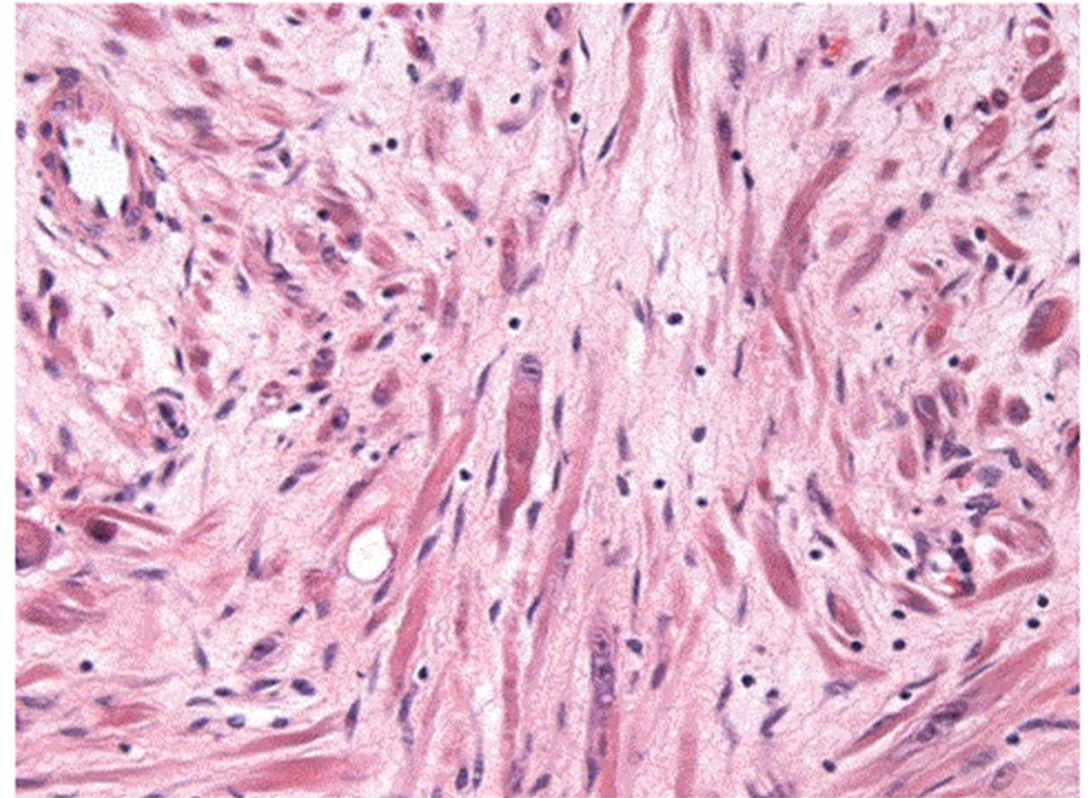
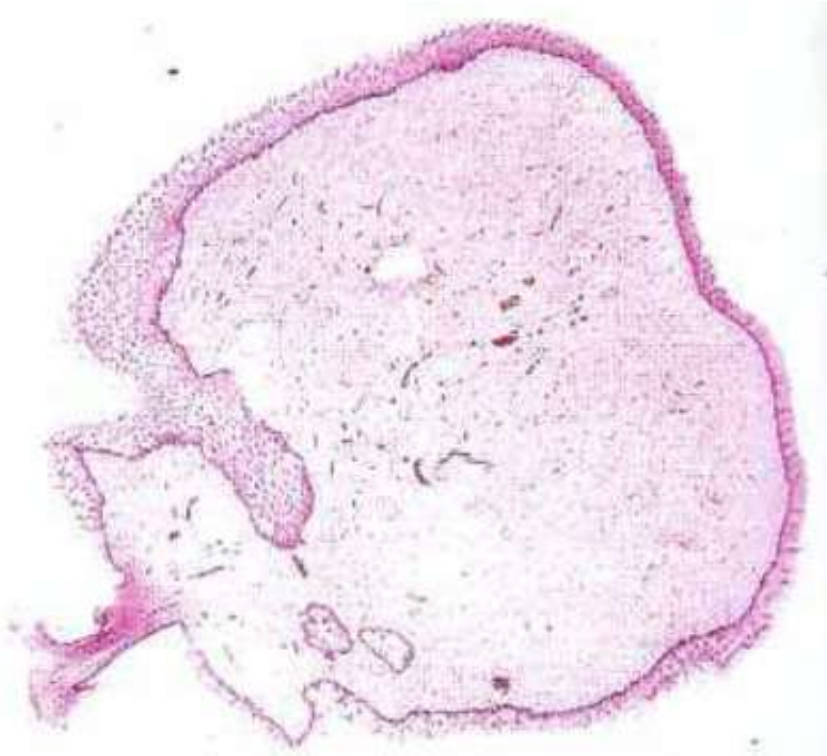


Εμβρυικό Ραβδομύωμα: Αυξημένη κυτταροβρίθεια, μίξη ώριμων ραβδομυοβλαστών με ατρακτόμορφα μυοειδή κύτταρα, εστιακή παρουσία μυξοειδούς στρώματος

Ραβδοκύωμα

- **Γεννητικού τύπου: Σε θήλεα:** μικρό μέγεθος (<2εκ), χαλαρός συνδετικός ιστός με διαφοροποιημένες ατρακτόμορφες, πολυγωνικές ή επιμήκειες ραβδομοβλάστες, χωρίς μιτώσεις, χωρίς ή με ήπια πυρηνική ατυπία, απουσία πυρηνικού πλειομορφισμού, **ΑΠΟΥΣΙΑ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΜΕΣΩΣ ΚΑΤΩ ΑΠΌ ΤΟ ΒΛΕΝΝΟΓΟ (cambium layer)**
Σε άρρενα: μορφολογικά στοιχεία ΡΜ Ενήλικου ή Εμβρυικού ΡΜ
- **desmin+, MSA+, MYOD1+, myogenin+ (πιθανώς εστιακή)**

Ραβδομύωμα



Γεννητικού τύπου Ραβδομύωμα: πολυποειδής διαμόρφωση βλεννογόνου αιδοίου, χαλαρός συνδετικός ιστός με διαφοροποιημένες ατρακτόμορφες, πολυγωνικές ή επιμήκεις ραβδομυοβλάστες, απουσία συμύκνωσης κάτω από το βλεννογόνο

Ραβδομύωμα- Διαφορική Διάγνωση

➤ **Ενήλικου τύπου:**

- Εμβυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα:** σε παιδιά/νέους ενήλικες, πυρηνικός πλειομορφισμός, μίξη ώριμων και άωρων ραβδομυοβλαστών, διηθητικά όρια, παρουσία μιτώσεων και νέκρωσης, myogenin+, MYOD1+
- Πλειόμορφο ραβδομυοσάρκωμα:** παρουσία μιτώσεων, νέκρωσης, έντονου πυρηνικού πλειομορφισμού
- Ραβδομυοσάρκωμα μετά από χημειοθεραπεία:** κλινικό ιστορικό, myogenin++, MYOD1+
- Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων:** έντονη πυρηνική ατυπία, αυξημένο πυρηνικό μέγεθος, ευκρινή πυρήνια, παρουσία αγγειακού δικτύου και εμβόλων, TFE3+
- Κοκκιοκυτταρικός όγκος, χιμπέρνωμα (S-100+), ιστιοκυττάρωση (PGM-1+, CD163+)**

➤ **Εμβρυϊκό:**

- Εμβυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα:** πυρηνικός πλειομορφισμός, μίξη ώριμων και άωρων ραβδομυοβλαστών, διηθητικά όρια, παρουσία μιτώσεων και νέκρωσης, myogenin++, MYOD1+
- Ατρακτοκυτταρικό ραβδομυοσάρκωμα:** έντονη κυτταρική ατυπία, πιο μονότονος κυτταρικός πληθυσμός

➤ **Γεννητικού τύπου:**

- Εμβυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα:** πυρηνικός πλειομορφισμός, μίξη ώριμων και άωρων ραβδομυοβλαστών, διηθητικά όρια, παρουσία μιτώσεων και νέκρωσης, **cambium layer**

Ραβδομύωμα

➤ Πρόγνωση:

Υποτροπή σε ατελή εξαίρεση, ιδιαίτερα σε Ενηλίκου τύπου ΡΜ

Ραβδοκύωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Καλά περιγραπτη αλλοίωση χωρίς διήθηση των παρακείμενων δομών
- Στο Ραβδοκύωμα του αιδοίου ΜΙΚΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ και ΑΠΟΥΣΙΑ cambium layer, ώριμες ραβδομοβλάστες χωρίς ατυπία, μιτωτική δραστηριότητα ή νέκρωση
- Στο Ραβδοκύωμα Εμβρυικού τύπου μπορεί να παρατηρείται μιτωτική δραστηριότητα

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα
(Embryonal Rhabdomyosarcoma, ERMS)

Κακοήθης όγκος με διαφοροποίηση προς εμβρυικές γραμμωτές μυικές ίνες

Εμβρυικού τύπου Ραβδομοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** κεφαλή-τράχηλος, ουρογεννητικό σύστημα, χολαγγειακό δένδρο, οπισθοπεριτόναιο, κοιλία
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** Ραβδομοσάρκωμα: το πιο συχνό σάρκωμα μαλακών μορίων σε παιδιά και εφήβους (4,5/1000000 ηλικίας 0-20 ετών),
- **ERMS:** 1/3 των περιπτώσεων σε ηλικία <5 έτη, 20% του ραβδομοσάρκωματος των ενηλίκων, Θ:Α 1:1,5
- **Αιτιολογία:**
 - Σύνδρομα που επηρεάζουν την οδό RAS [σύνδρομο Costello (μεταλλάξεις *HRAS*), νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (*NF1*), σύνδρομο Noonan]
 - Σύνδρομο Beck-Wiedemann (ανωμάλιες στο imprinting της περιοχής 11p15.5)
 - ERMS μήτρας: σύνδρομο DICER1

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- **Παθογένεση:** ανευπλοειδία, με πολυσωμία του γονιδίου 8, επιπλέον αντίγραφα των 2, 11, 12, 13 και/ή 20.

Μεταλλάξεις σε:

- γονίδια της οδού RAS (*NRAS, KRAS, HRAS, NF1, FGFR4*)
- σε ρυθμιστές της οδού PI3K (*PTEN, PIK3CA*)
- σε ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου (*FBXW7, CTNNB1*)
- TP53*: 10% των περιπτώσεων που σχετίζονται με αναπλασία

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα μδ 1,5-7,5εκ, ασαφών ορίων, σχηματισμός πολύποδα στους βλεννογόνους, ενίοτε με μίσχο
- Πρωτόγονης εμφάνισης μεσεγχυματικά κύτταρα σε διάφορα στάδια μυογένεσης και διαφοροποίησης
 - Αστεροειδή κύτταρα με ελάχιστο αμφίφιλο κυτταρόπλασμα
 - Διαφοροποιούμενες ραβδομυοβλάστες: ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, επιμηκυσμένο σχήμα (tadpole/spider cells)
 - Τελικώς διαφοροποιημένες ραβδομυοβλάστες με ραβδώσεις εντός του κυτταροπλάσματος, πιο προφανείς μετά τη θεραπεία
- Τυπικό ERMS : ποικίλης διαφοροποίησης ραβδομυοβλάστες εντός χαλαρού μυξοειδούς στρώματος, με εναλλαγές αυξημένης και μειωμένης κυτταροβρίθειας

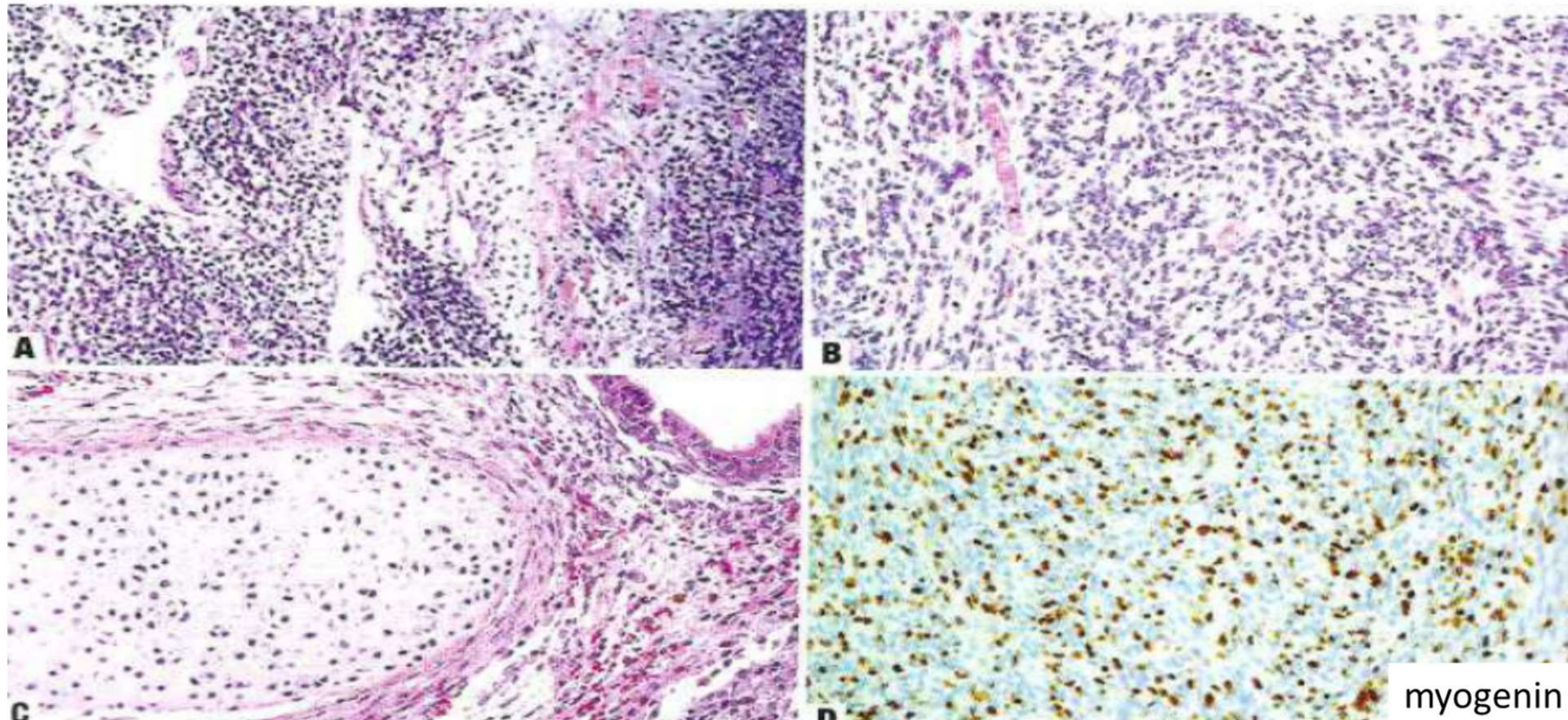
Εμβρυικού τύπου Ραβδομοσάρκωμα

➤ ERMS εντοπιζόμενο στους βλεννογόνους (βοτρυοειδές): γραμμοειδείς κυτταρικές αθροίσεις με **συμπύκνωση των κυττάρων κάτωθεν του επιθηλίου (cambium layer)**, με σχηματισμό υποκυτταρικών πολυποειδών όζων

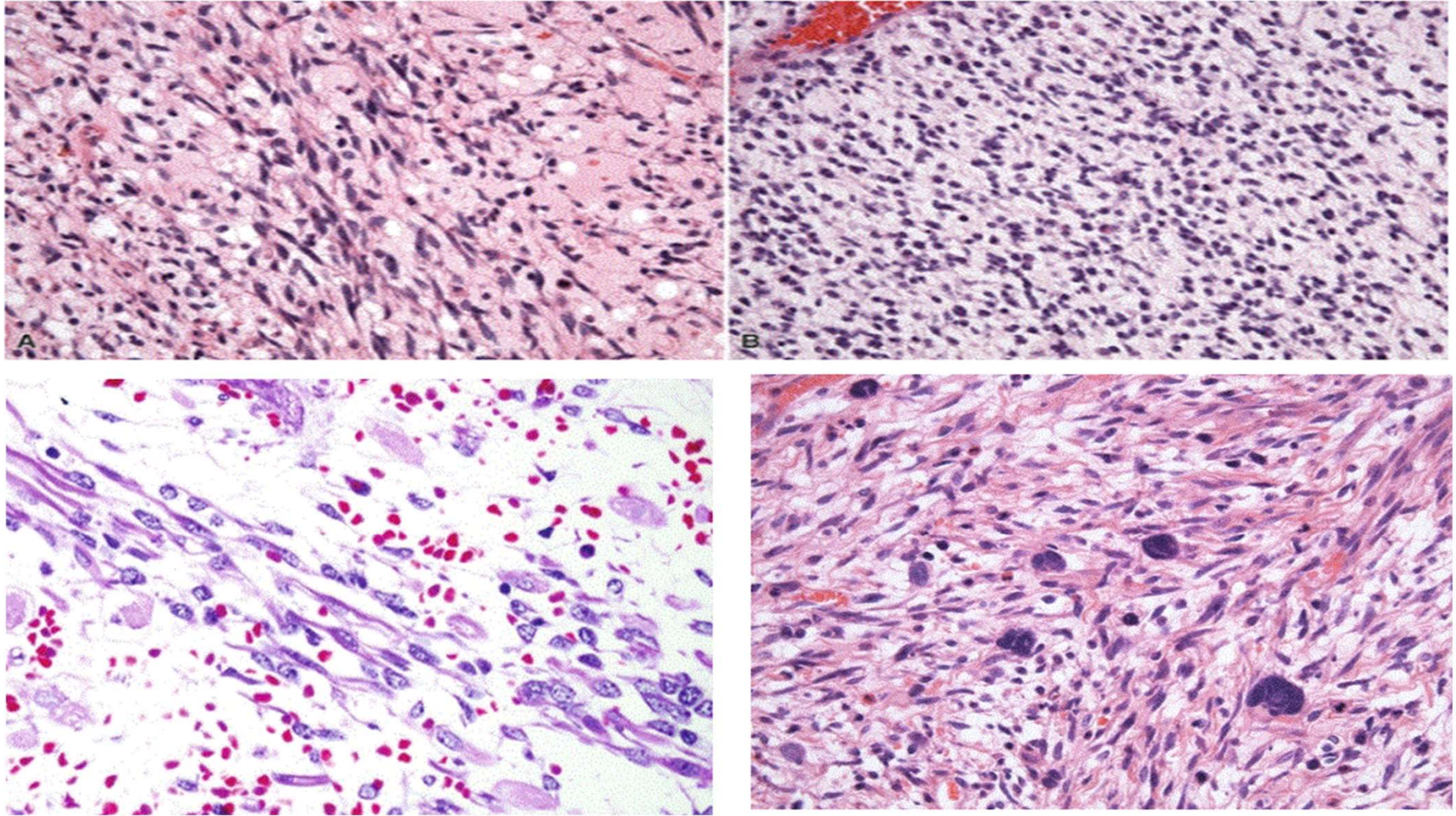
-Όγκοι με παραορχική εντόπιση: ατρακτοκυτταρική μορφολογία με εστίες τυπικών ιστολογικών ευρημάτων

-Σπάνια μικτά μορφολογικά χαρακτηριστικά ERMS και ARMS (χωρίς αναδιατάξεις του FOXO1), ετερόλογα στοιχεία χόνδρου

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



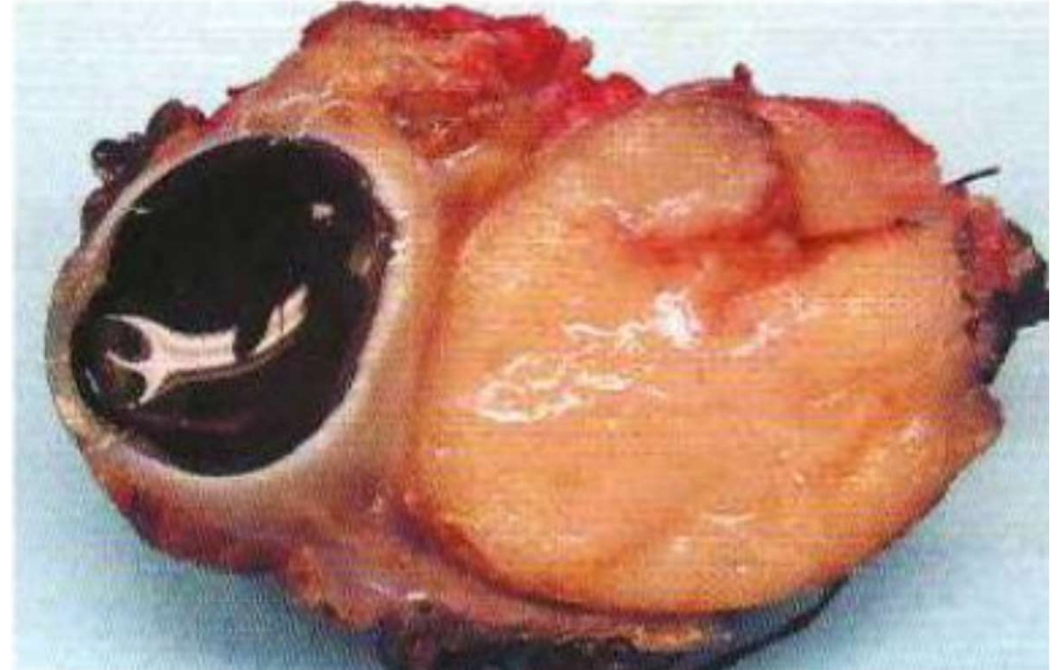
Έντονες εναλλαγές της κυτταροβρίθειας, βραχείες δεσμίδες ωοειδών-ατρακτόμορφων κυττάρων, θέση χόνδρινης διαφοροποίησης



Στρογγυλά και ατρακτόμορφα κύτταρα σε χαλαρό μυξοειδές στρώμα, με παρουσία διάσπαρτων
μεγάλου μεγέθους πλειόμορφων κυττάρων

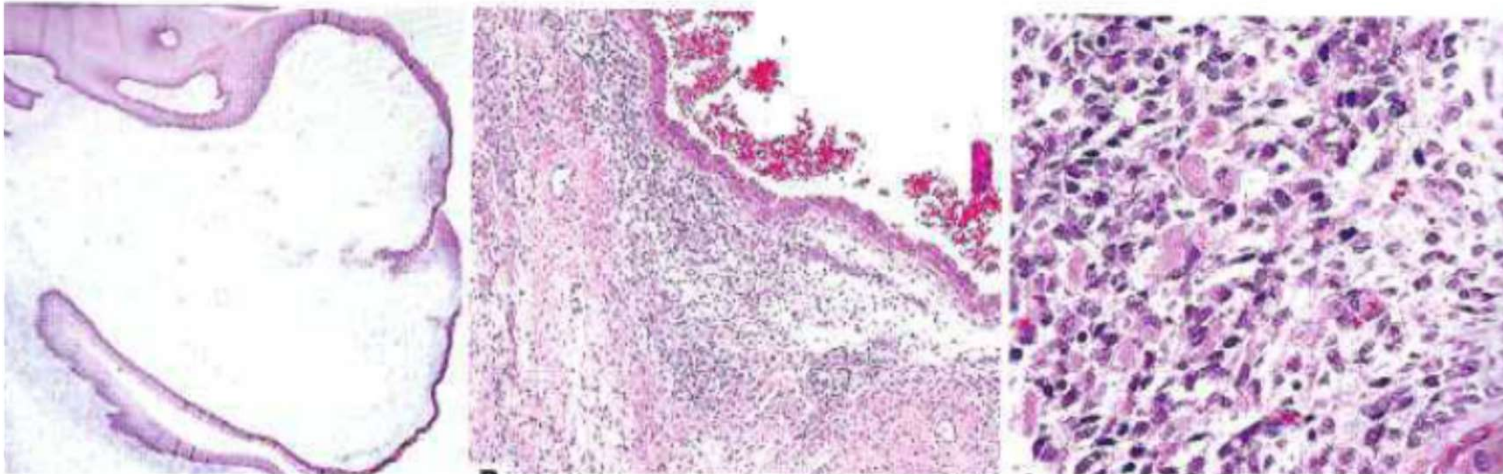
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



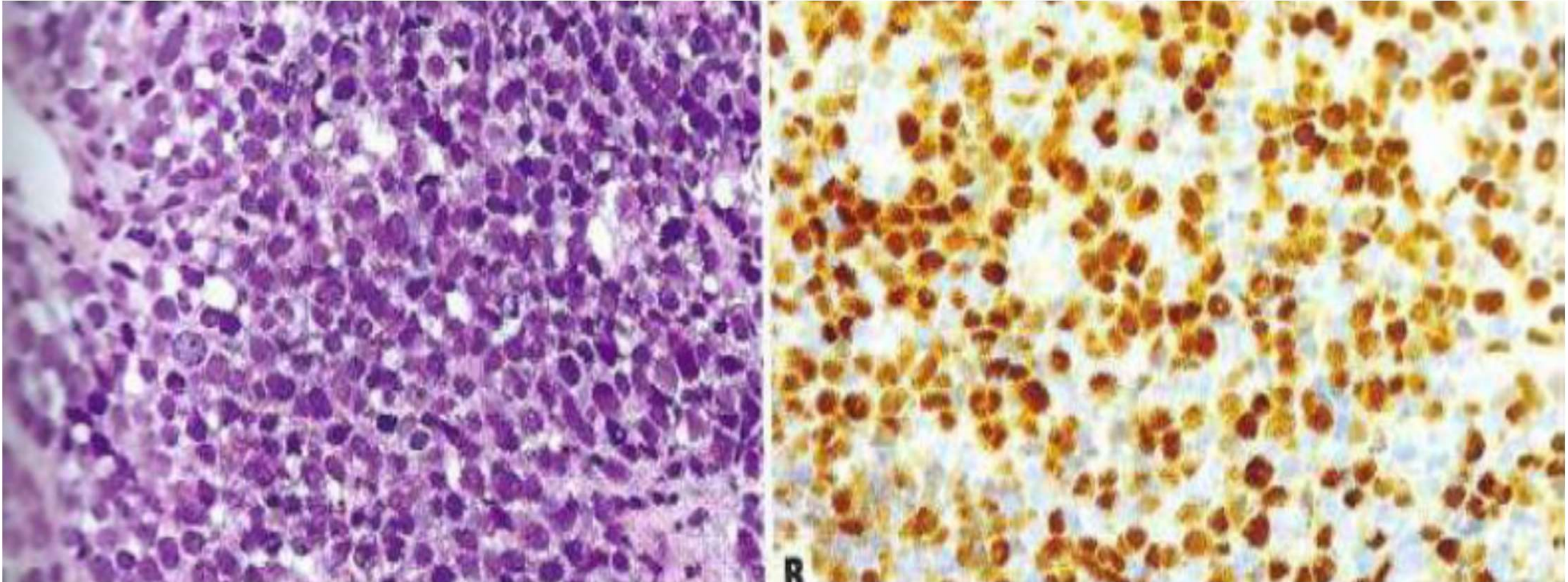
Βοτρυοειδές Ραβδομυοσάρκωμα: Πολυζώδης μακροσκοπική εμφάνιση του όγκου

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Βοτρυοειδές Ραβδομυοσάρκωμα: Ποικίλη κυτταροβρίθεια, μυξοειδές υπόστρωμα, **συμπύκνωση πυρήνων κάτω από το επιθήλιο (cambium layer)**, πρωτόγονης εμφάνισης κύτταρα και διαφοροποιούμενες ραβδομυοβλάστες

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

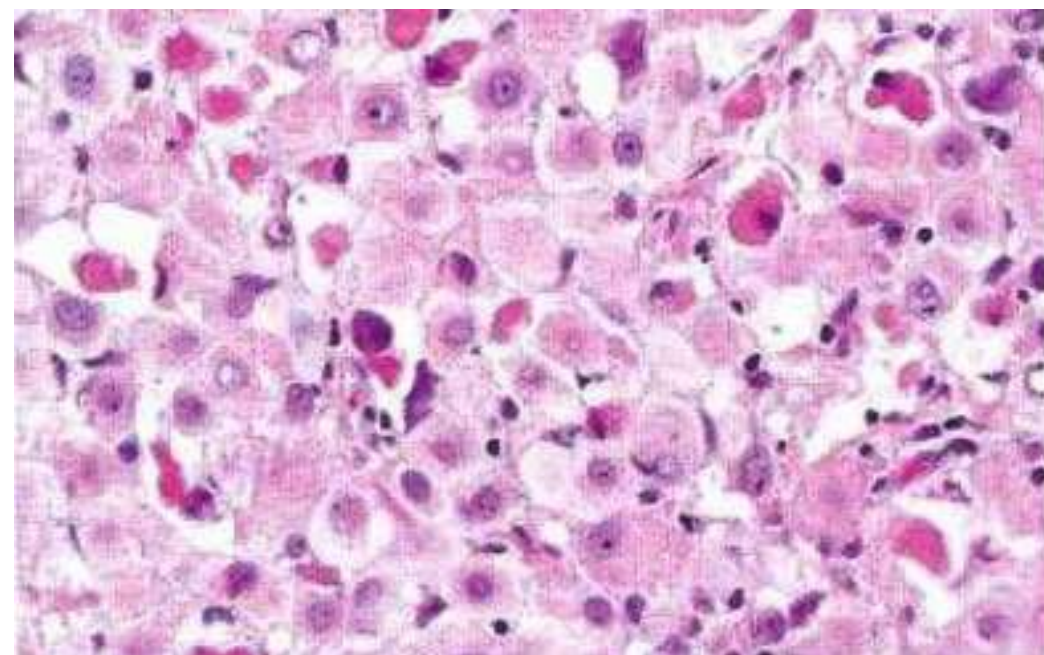
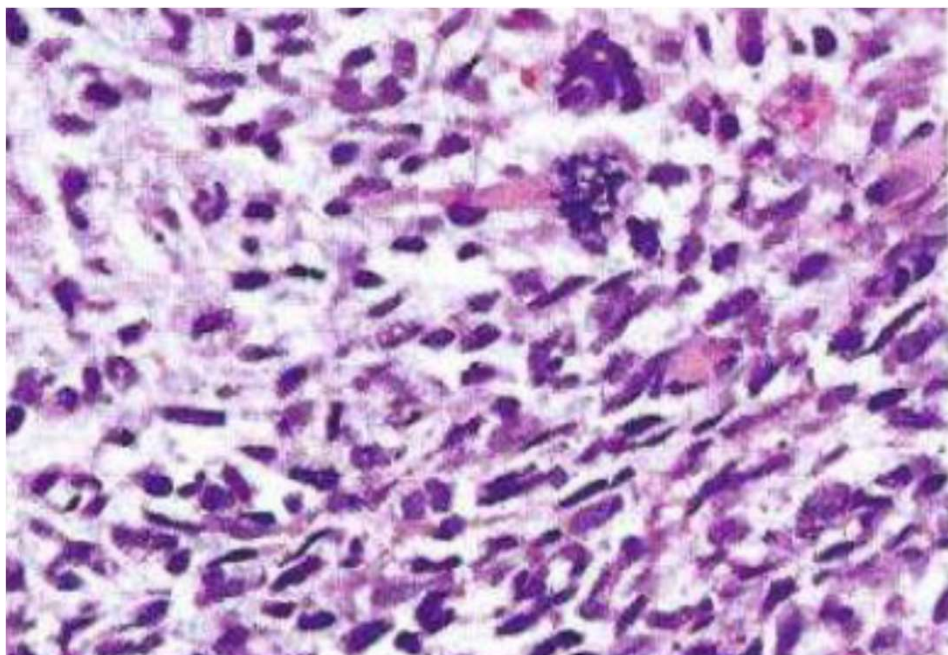


Συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης, myogenin++

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- **Αναπλαστικό ERMS:** Μεγάλου μεγέθους, έντονα άτυπα κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες και πολυπολικές μιτώσεις
 - Εστιακή ή διάχυτη παρουσία αναπλαστικής μορφολογίας
- **desmin+, MYF4+, MYOD1+, MSA+, SMA+, myogenin± (διάχυτη έκφραση → δυσμενής προγνωστικός δείκτης)**
 - πιθανή ανώμαλη έκφραση S-100, NFP, κερατινών

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Αναπλαστικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα:
Χαμηλής διαφοροποίησης κύτταρα με άτυπες
μιτώσεις

Επαγωγή διαφοροποίησης μετά τη λήψη
χημειοθεραπείας

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα:** πιο ομοιόμορφος κυτταρικός πληθυσμός, myogenin++, διαμεταθέσεις PAX3 ή PAX7 –FOXO1A
- **Ραβδομύωμα**

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ Σταδιοποίηση:

Ενήλικες: 8^η έκδοση UICC TNM (2017), εκτός όγκων με εντόπιση την κεφαλή και τον τράχηλο

Παιδιά: Τροποποιημένο σύστημα TNM [the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) grouping system], με έμφαση στην εντόπιση του όγκου, συνυπολογίζοντας τα όρια εκτομής και την παρουσία υπολειπόμενης νόσου

➤ Βαθμοποίηση:

Εξ ορισμού υψηλής κακοήθειας

➤ Σημαντικοί Προγνωστικοί παράγοντες: ηλικία, στάδιο

-ασθενείς 1-9 ετών: καλύτερη πρόγνωση από τα βρέφη ή τους εφήβους

-παιδιά: καλύτερη πρόγνωση από τους ενήλικες

Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Στρογγυλά και ατρακτόμορφα άωρα κύτταρα με διάσπαρτες καλής διαφοροποίησης ραβδομυοβλάστες
- Θετικότητα για desmin και ετερογενής θετική χρώση για myogenin και/ή MYOD1

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Απουσία αναδιατάξεων του γονιδίου *FOXO1*

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα (Alveolar Rhabdomyosarcoma, ARMS)

Κακοήθης όγκος εκ μονόμορφων στρογγυλών κυττάρων με διαφοροποίηση προς γραμμωτές μυικές ίνες και ανίχνευση ενός εκ των **PAX3-FOXO1** ή **PAX7-FOXO1** αναδιατάξεων στην πλειονότητα των περιπτώσεων

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μέρη των άκρων, κεφαλή-τράχηλος, παρασπονδυλική περιοχή, περίνεο
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση, εμφάνιση στη διάγνωση με επιχώριες ή απομακρυσμένες λεμφογενείς ή αιματογενείς μεταστάσεις σε 25-30% των ασθενών
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 1/4 των συνολικών διαγνώσεων RMS (peak 10-25 έτη, λίγες περιπτώσεις σε ενήλικες >40ετών)
- **Αιτιολογία:**
Άγνωστη

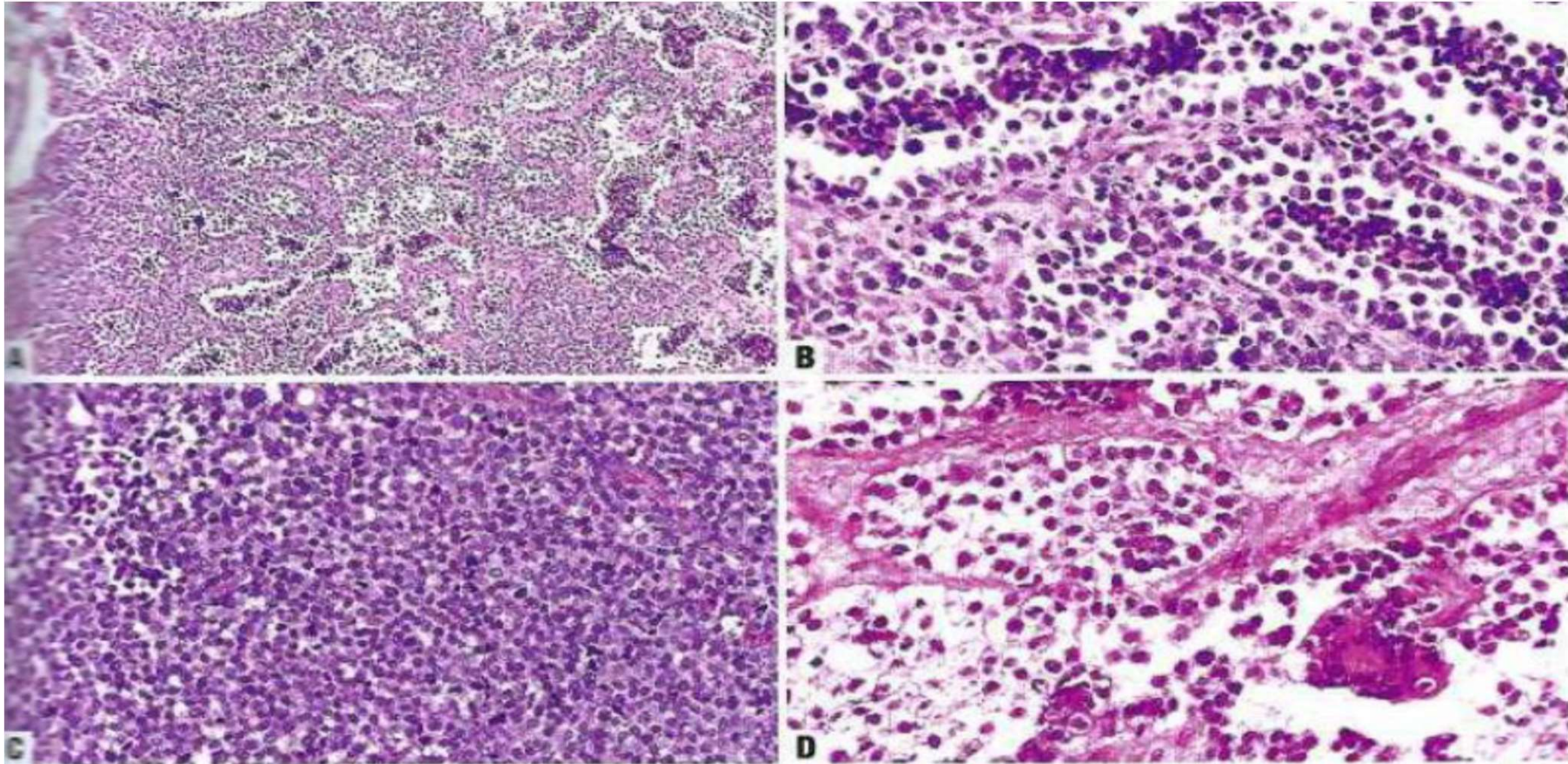
Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- **Παθογένεση:** *PAX3-FOXO1 [t(2;13)(q36;q14)]* ή *PAX7-FOXO1 [t(1;13)(p36;q14)]*
αναδιατάξεων στο 85% των περιπτώσεων
 - *PAX3, PAX7*: μεταγραφικοί παράγοντες με καίριο ρόλο στη μυογένεση
 - Οι χιμαιρικές πρωτεΐνες δρουν ως ογκογονίδια με επίδραση σε πολυάριθμα γονίδια-στόχους (**MET, ALK, FGFR4, MYCN, IGF1R, MYOD1**)
 - σπανιότερα: *PAX3- FOXO4, NCOA1, INO80D, FOXO1-FGFR1*
- - επιπλέον αντίγραφα του *ALK* και κυτταροπλασματική έκφραση της πρωτεΐνης *ALK*

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα λευκόφαιης χροιάς με αιμορραγία και νεκρωτικές περιοχές
- Έντονη κυτταροβρίθεια, πρωτόγονης εμφάνισης μεσεγχυματικά κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, υπερχρωματικούς πυρήνες και μεγάλη μιτωτική δραστηριότητα
 - Φωλεώδες πρότυπο με απώλεια της κυτταρικής συνοχής στο κέντρο και διαχωρισμό των φωλεών από ινώδη διαφραγμάτια
 - Συχνή παρουσία πολυπύρηνων γιγάντιων κυττάρων
 - Σε λίγες περιπτώσεις μορφολογικά εμφανής ραβδομυοβλαστική διαφοροποίηση
- Συμπαγής υπότυπος: χαρακτηριστικά κυτταρολογικά ευρήματα χωρίς την παρουσία φωλεών/διαφραγματίων
- Σπάνια διαυγοκυτταρική μορφολογία
- **desmin+, myogenin+++**, MYOD1+ (ενδέχεται εστιακή θετικότητα)
 - πιθανή ανώμαλη έκφραση κερατινών ή νευροενδοκρινικών δεικτών

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

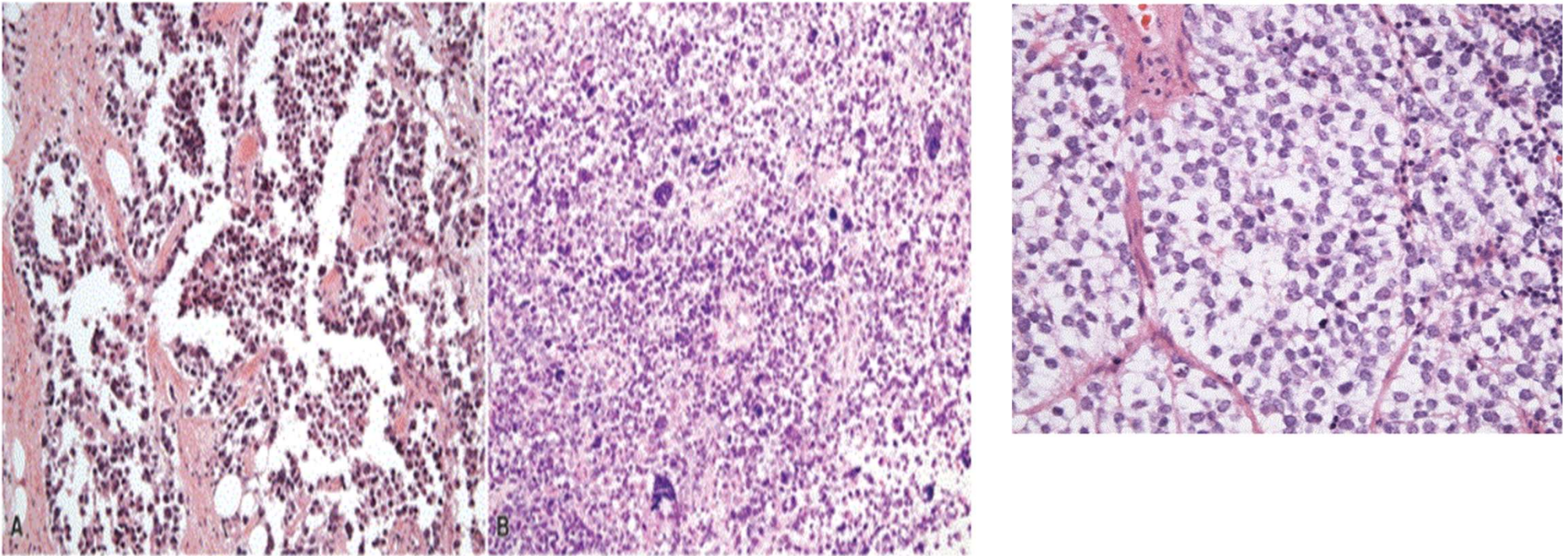


Κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης, μονός στίχος κυττάρων πλησίον του ιναγγειώδους άξονα

-

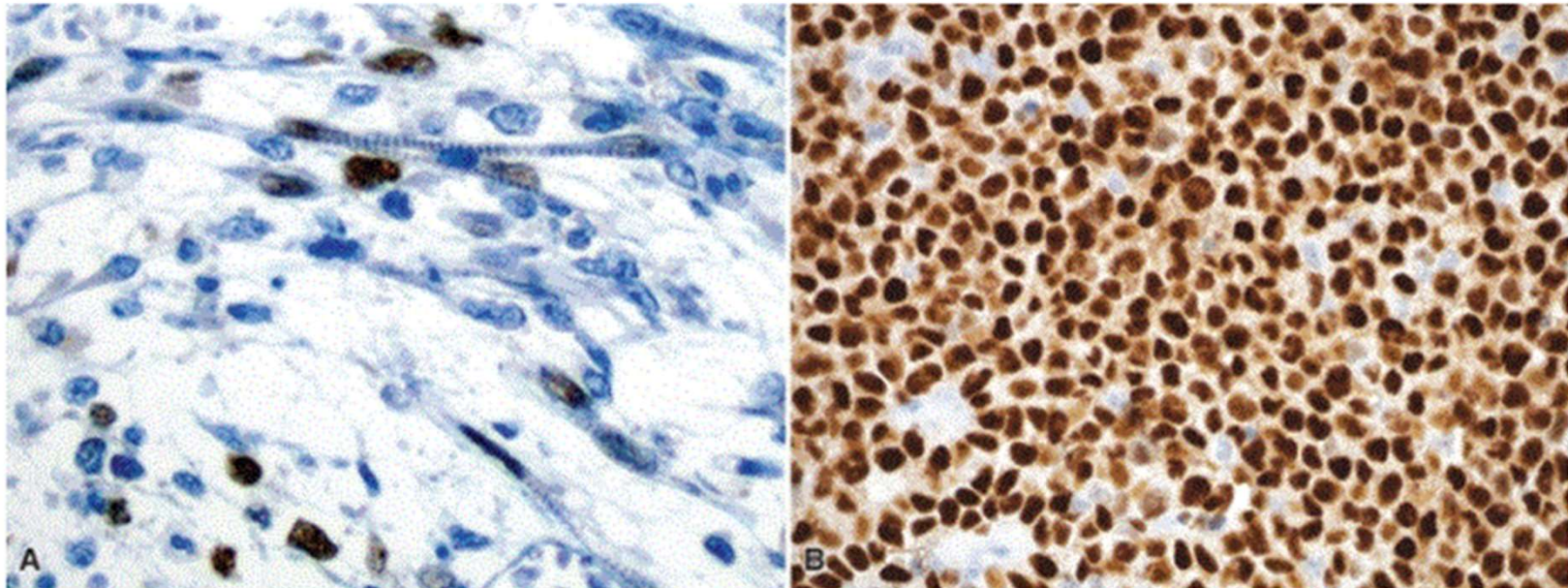
Θέσεις με συμπαγές πρότυπο ή με παρουσία πολυπύρηνων γιγάντιων κυττάρων

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης,
Θέσεις με συμπαγές πρότυπο, θέσεις με διαυγή κύτταρα

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Myogenin
Εμφανής παρουσία ραβδώσεων

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Εμβρυικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα**
- **Ραβδομύωμα**
- **Σάρκωμα Ewing:** Απουσία σαφούς κυψελιδικού προτύπου ανάπτυξης, CD99+, myogenin-, διαμεταθέσεις του γονιδίου *EWSR1*
- **Συνοβιακό σάρκωμα πτωχής διαφοροποίησης:** παρουσία επιθηλιακών δομών, θετική χρώση για κερατίνη και EMA, myogenin-, σύντηξη *SS18-SSX1/2*

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ Σταδιοποίηση:

Ενήλικες: 8^η έκδοση UICC TNM (2017), εκτός όγκων με εντόπιση την κεφαλή και τον τράχηλο

Παιδιά: Τροποποιημένο σύστημα TNM [the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) grouping system], με έμφαση στην εντόπιση του όγκου, συνυπολογίζοντας τα όρια εκτομής και την παρουσία υπολειπόμενης νόσου

➤ Βαθμοποίηση:

Εξ ορισμού υψηλής κακοήθειας

➤ Σημαντικοί Προγνωστικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με Πτωχή Πρόγνωση:

-Η παρουσία των χαρακτηριστικών διαμεταθέσεων δυσμενής προγνωστικός παράγων (ασθενείς με *PAX3-FOXO1* χειρότερη πρόγνωση από ασθενείς με *PAX7-FOXO1*)

-Ενίσχυση των *MYCN, CDK4, MIR17HG*

Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα και Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ομοιόμορφα στρογγυλά κύτταρα
- Συχνό αλλά όχι απαραίτητο το κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης
- Διάχυτη πυρηνική θετικότητα για myogenin και ετερογενής θετική χρώση για desmin και/ή MYOD1
- Σύντηξη *PAX3/7-FOXO1*

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα (Pleomorphic Rhabdomyosarcoma)

Υψηλόβαθμης κακοήθειας σάρκωμα με πλειόμορφη εμφάνιση, συνήθως των ενηλίκων, εξ έντονα άτυπων ηωσινόφιλων πολυγωνικών, στρογγυλών και ατρακτόμορφων κυττάρων με διαφοροποίηση προς γραμμωτές μυικές ίνες

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των άκρων (ιδίως του κάτω και σπανιότερα του άνω άκρου), θωρακικό-κοιλιακό τοίχωμα, κοιλία/οπισθοπεριτόναιο, κεφαλή-τράχηλος
- **Κλινική εικόνα:** ταχέως αυξανόμενη, επώδυνη μάζα
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 6^η-7^η δεκαετία (μέση ηλικία 72 έτη), Θ:Α 1:1,8
- **Αιτιολογία:**
Άγνωστη

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

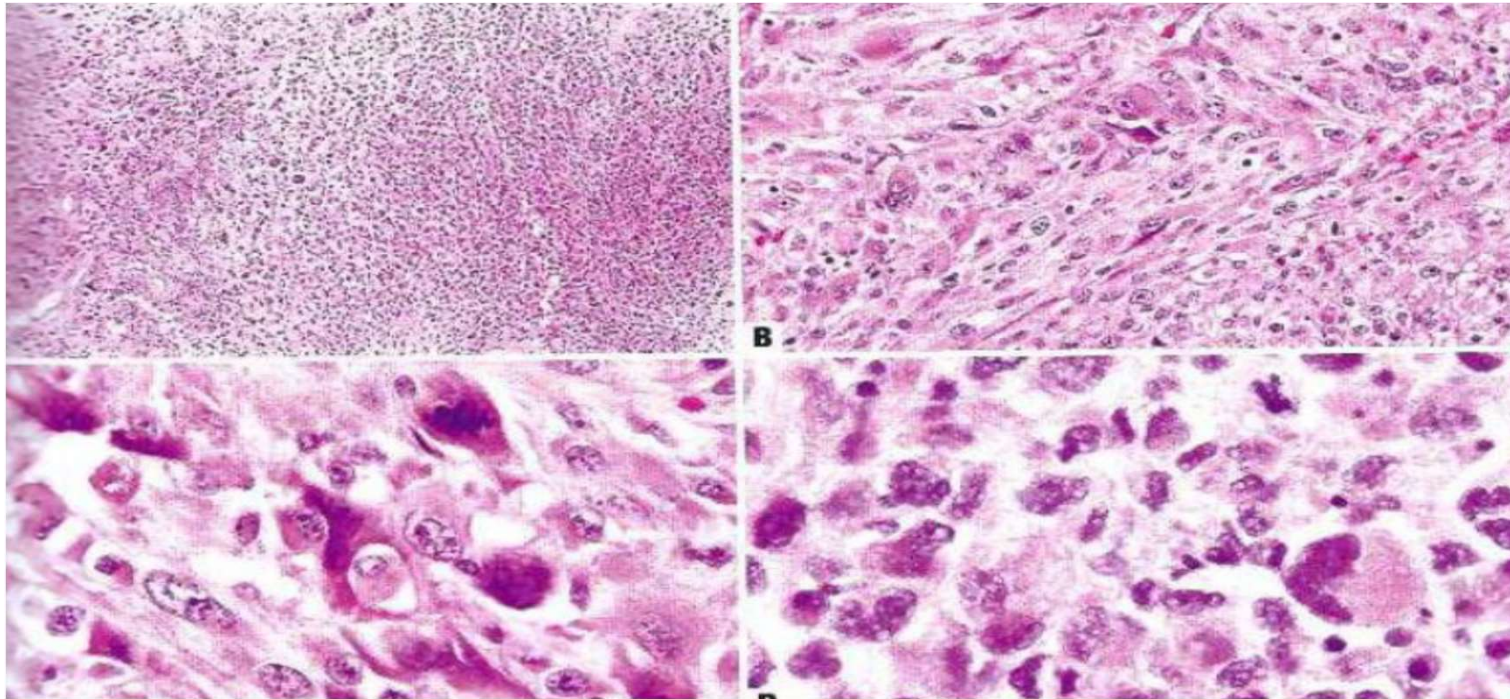
➤ Παθογένεση:

Σύνθετος καρυότυπος περιλαμβάνων γονιδιακές απώλειες, επιπλέον αντίγραφα και ενίσχυση γονιδίων (όπως σε αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα)

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

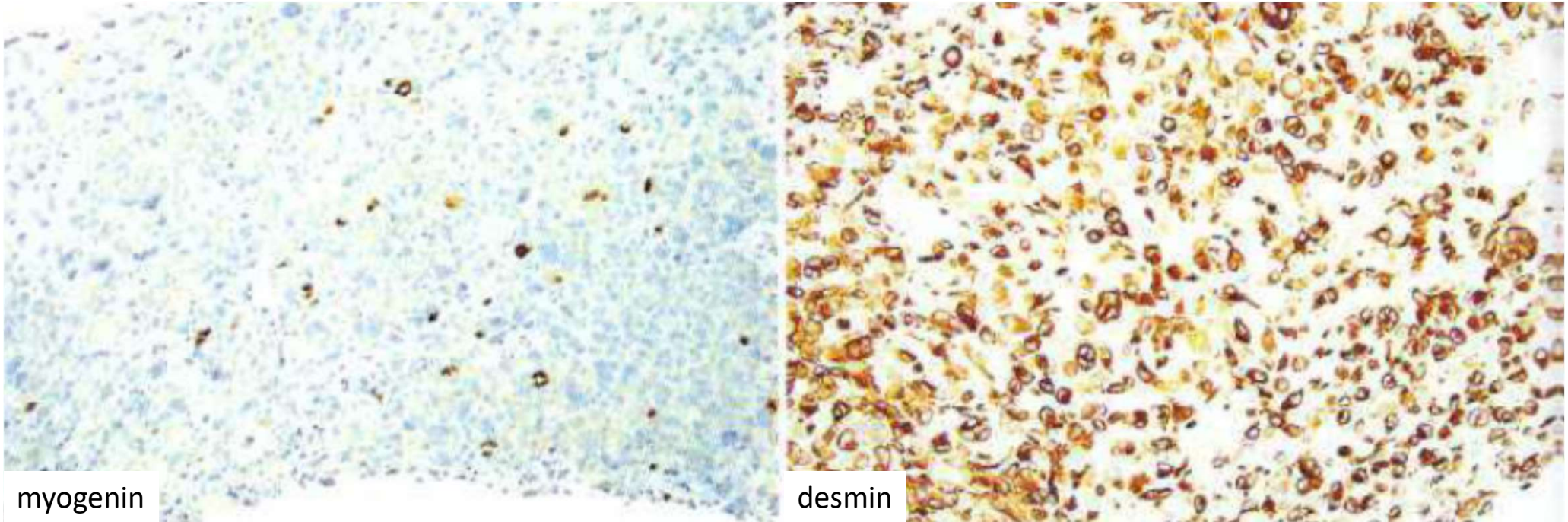
- Μεγάλου μεγέθους, έντονα άτυπα κύτταρα πολυγωνικής, ατρακτόμορφης ή ραβδοειδούς μορφολογίας, συχνά πολυπύρηννα, με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- **desmin+, MYOD1-/+ , myogenin-/+**

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Εξαιρετικά αυξημένος πυρηνικός πλειομορφισμός, παρουσία μακροπυρηνίων και άτυπων μιτώσεων

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα



Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης:** κερατίνη+, EMA+, desmin-, h-caldesmon-, myogenin-
- **Μελάνωμα:** S-100+, SOX-10+, desmin-, h-caldesmon-, myogenin-
- **Αναπλαστικό λέμφωμα:** CD30+, ALK±, desmin-, h-caldesmon-, myogenin-
- **Πλειόμορφο λιποσάρκωμα:** S-100±, SMA±, desmin-, h-caldesmon-, myogenin-
- **Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα:** SMA±, desmin±, h-caldesmon-, myogenin-
- **Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων με ετερόλογη ραβδομυοβλαστική διαφοροποίηση:** EMA±, S-100±, SMA±, desmin+, h-caldesmon-, myogenin+
- **Υψηλής κακοήθειας μυοϊνοσάρκωμα:** SMA±, desmin-, h-caldesmon-, myogenin-
- **Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος:** ALK±, SMA±, desmin±, h-caldesmon-, myogenin-

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ Σταδιοποίηση:

Ενήλικες: 8^η έκδοση UICC TNM (2017), εκτός όγκων με εντόπιση την κεφαλή και τον τράχηλο

Παιδιά: Τροποποιημένο σύστημα TNM [the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) grouping system], με έμφαση στην εντόπιση του όγκου, συνυπολογίζοντας τα όρια εκτομής και την παρουσία υπολειπόμενης νόσου

➤ Πρόγνωση: μέση επιβίωση 7,3 μήνες, 80% died of disease, συχνές μεταστάσεις στους πνεύμονες

➤ Σημαντικοί Προγνωστικοί παράγοντες:

-Όγκοι με επιπολής εντόπιση (~20% των περιπτώσεων) έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση

Πλειόμορφου τύπου Ραβδομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Πλειόμορφα κύτταρα με κοκκιώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- Θετικότητα για desmin και myogenin

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό
Ραβδομυοσάρκωμα
(Spindle cell/sclerosing Rhabdomyosarcoma)

**Τύπος ραβδομυοσαρκώματος από ατρακτόμορφα κύτταρα και/ή
σκληρυντική μορφολογία**

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

- **Εντόπιση:** κεφαλή-τράχηλος, άκρα, σπλάγχνα, οπισθοπεριτόναιο, οστά
Παιδιά: παραορχική περιοχή, κεφαλή-τράχηλος
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 3-10% των συνολικών διαγνώσεων ραβδομυοσαρκώματος, με προσβολή βρεφών, παιδιών και ενηλίκων
- **Αιτιολογία:**
Άγνωστη

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

➤ Παθογένεση:

- 1^η Ομάδα-Συγγενές/Νεογνικό: αναδιατάξεις των γονιδίων *VGLL2*, *SRF*, *TEAD1*, *NCOA2*, *CITED2* (χιμαιρικά γονίδια *SRF-NCOA2*, *TEAD1-NCOA2*, *VGLL2-NCOA2*, *VGLL2-CITED2*)
- 2^η Ομάδα-Όγκοι σε έφηβους και νέους ενήλικες (κυρίως): μετάλλαξη *MYOD1* *p.Leu122Arg* (παρεμπόδιση της λειτουργίας του *MYOD1* και εμπλοκή της ικανότητας του MYC προς πρόσδεση)
- 3^η Ομάδα: χωρίς αναγνωρίσιμα γενετικά χαρακτηριστικά
- Οστικοί Όγκοι: δύο τύποι συντήξεων (*EWSR1/FUS –TFCP2*, *MEIS1-NCOA2*)

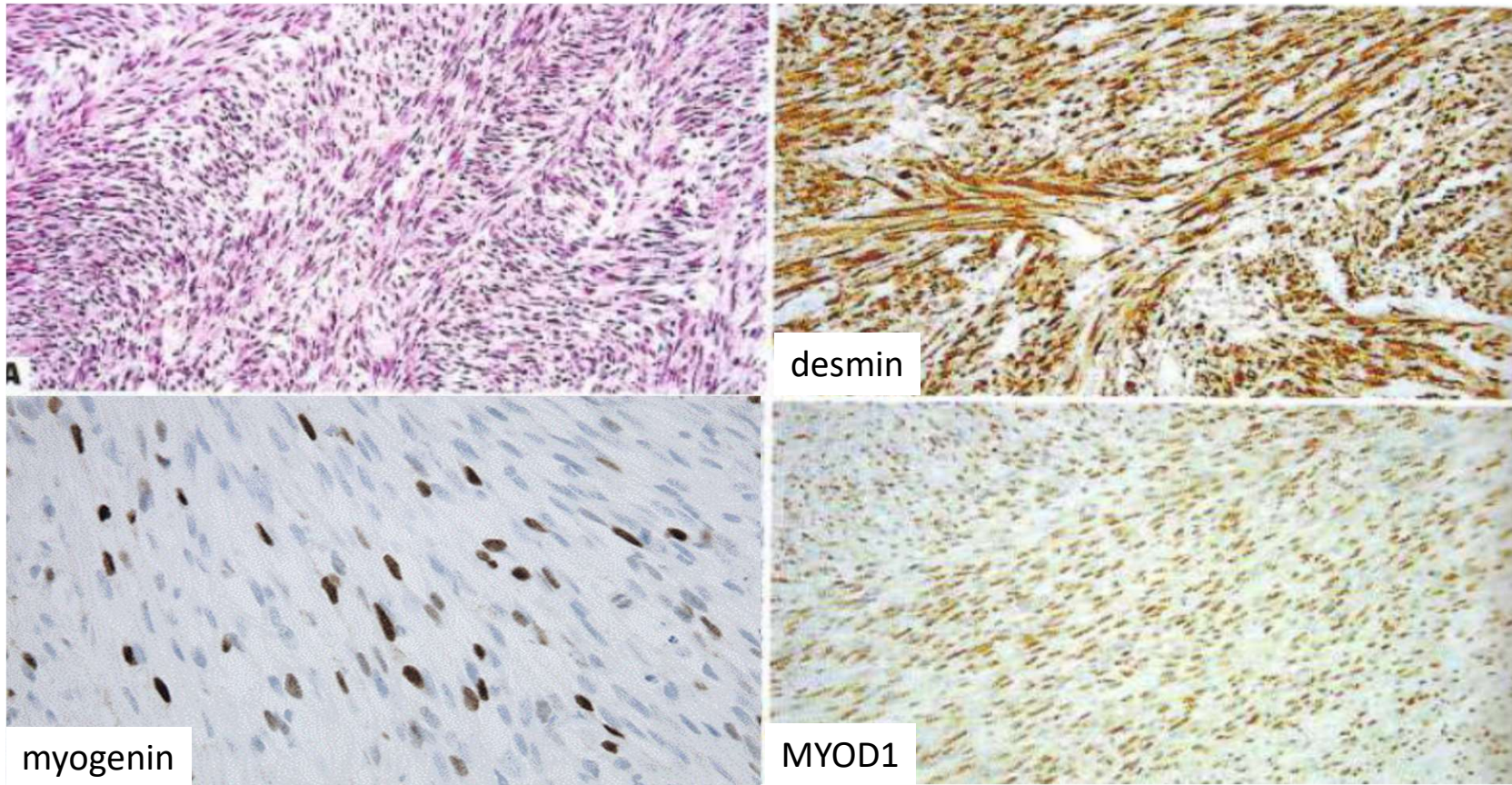
Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα μδ 1,5-35εκ, σχετικά περίγραπτη
- **Ατρακτοκυτταρικό Ραβδομυοσάρκωμα:** Κυτταροβριθείς δεσμίδες ατρακτόμορφων κυττάρων με διαπλεκόμενο πρότυπο ή πρότυπο «ψαροκόκκαλο» (ΔΔ λειομυοσάρκωμα, ινοσάρκωμα)
 - Κυτταρική μορφολογία:** ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, ωοειδής κεντρικά τοποθετημένος υπερχρωματικός πυρήνας με αμβλεία άκρα, μικρά δυσδιάκριτα πυρήνια, έντονη ατυπία και άφθονες μιτώσεις
 - Πιθανή εστιακή παρουσία αδιαφοροποίητων περιοχών με στρογγυλού σχήματος κύτταρα
 - Κύτταρα tadpole/strap, ραβδομυοβλάστες με εμφανείς ραβδώσεις
- **Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα:** εμφανής στρωματική υαλοειδοποίηση/σκλήρυνση (ΔΔ οστεοσάρκωμα)
 - Κυτταρική διάταξη σε χορδές, φωλεές, δοκίδες, μικροκυψέλες, ψευδοαγγειακούς χώρους
- **Οστικό Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα:**
 - Ατρακτόμορφα κύτταρα
 - Περιοχές από επιθηλιοειδή κύτταρα διατασσόμενα σε αθροίσεις ή δεσμίδες

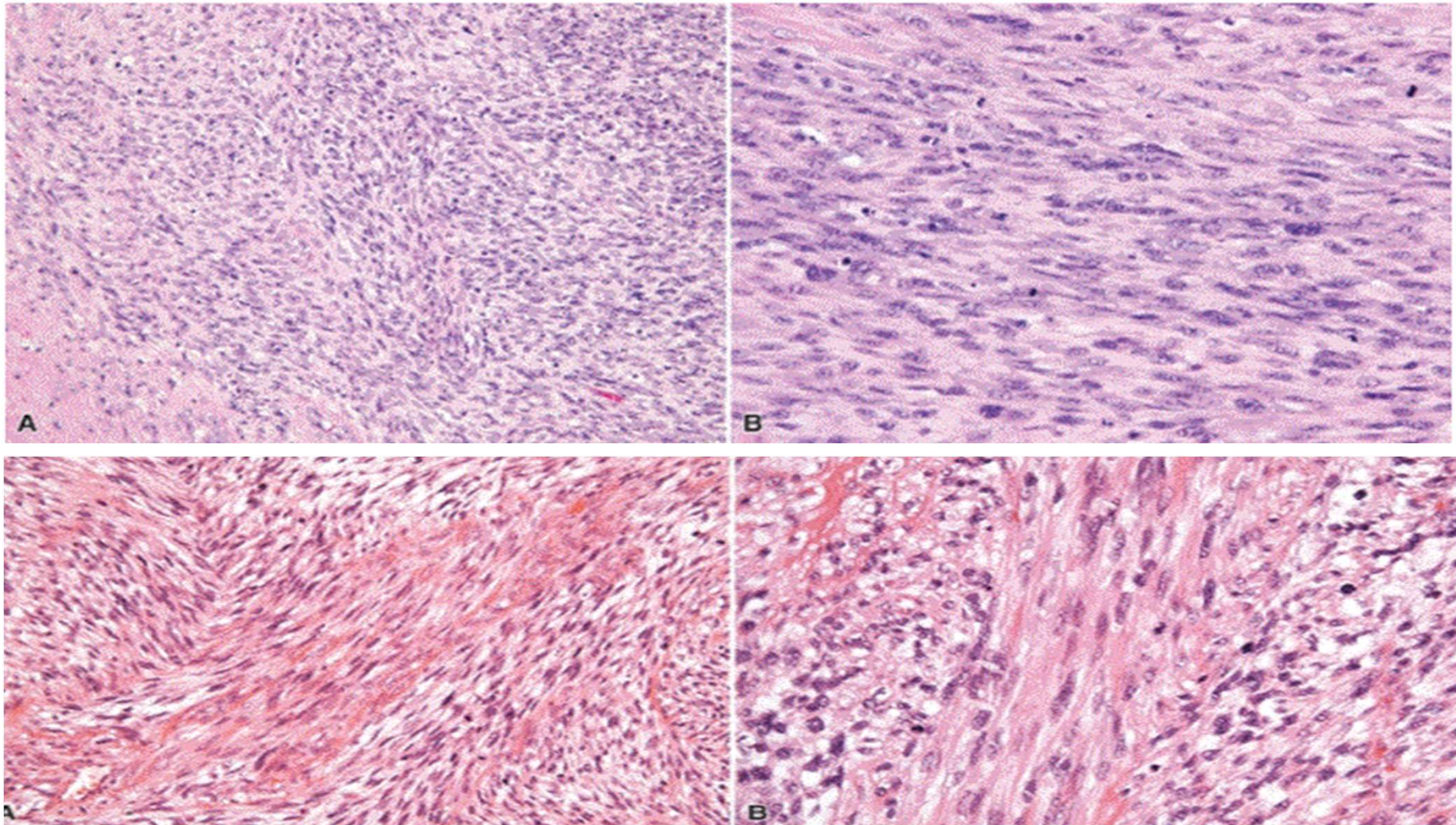
Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

- **desmin+++**, **MYF4-/+**, **MYOD1/myogenin+** (διάχυτη ή εστιακή),
- **MSA-**, **SMA-**

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα



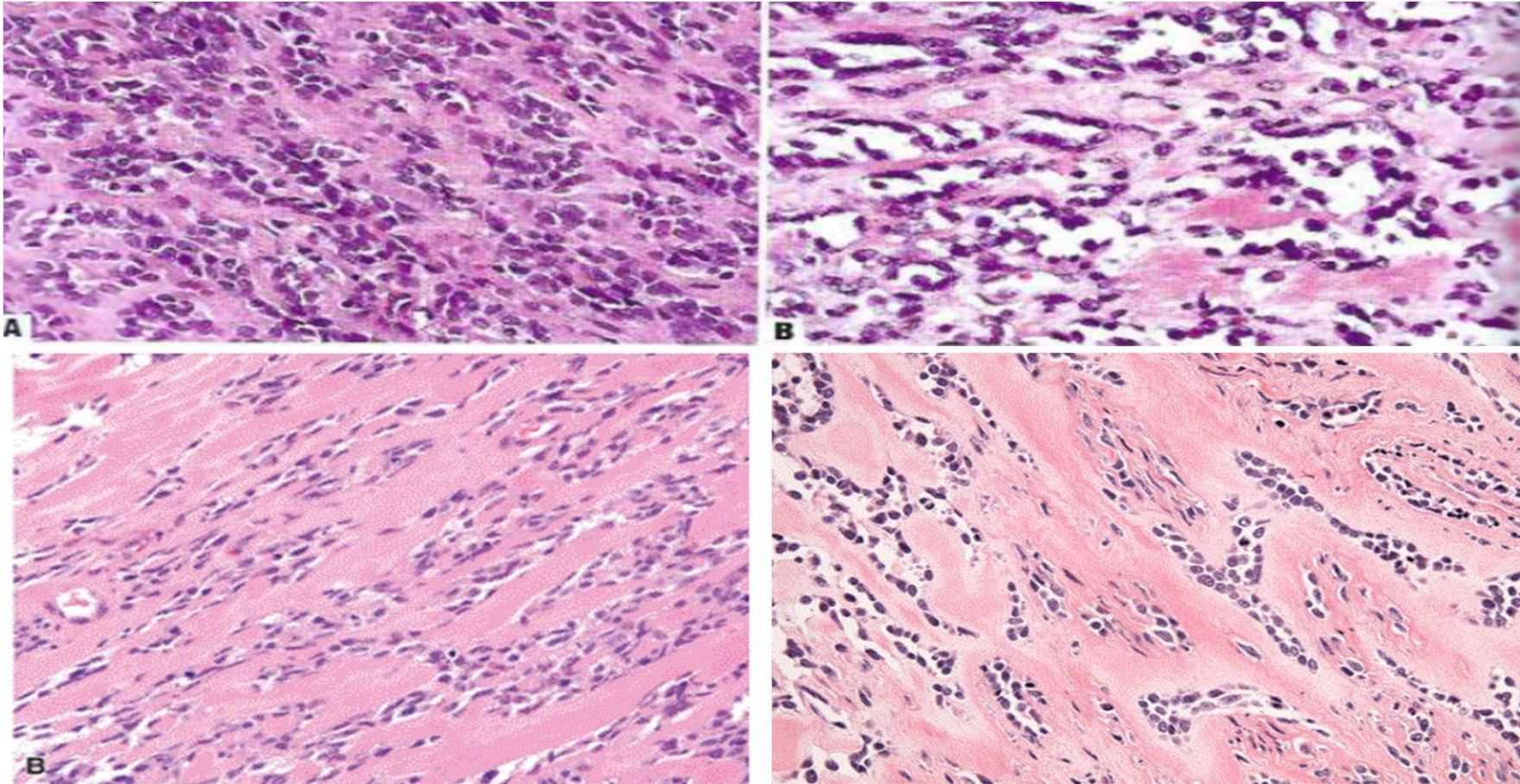
Ατρακτόμορφα κύτταρα με δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης και ομοιόμορφη εμφάνιση



Μεγάλου μήκους δεσμίδες από ομοιόμορφης εμφάνισης κύτταρα (ΔΔ λειομυοσάρκωμα), επιμήκεις φυσαλιδώδεις πυρήνες με έντονη μιτωτική δραστηριότητα και αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα

Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα



Σκληρυντικές περιοχές με άφθονο υαλοειδοποιημένο στρώμα και ψευδοαγγειακό πρότυπο ανάπτυξης

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Λειομυοσάρκωμα: myogenin-, MYOD1-**
- **Καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης**
- **Μελάνωμα**
- **Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων με ετερόλογη ραβδομυοβλαστική διαφοροποίηση**
- **Συνοβιακό σάρκωμα πτωχής διαφοροποίησης**

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

➤ Σταδιοποίηση:

Ενήλικες: 8^η έκδοση UICC TNM (2017), εκτός όγκων με εντόπιση την κεφαλή και τον τράχηλο

Παιδιά: Τροποποιημένο σύστημα TNM [the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) grouping system], με έμφαση στην εντόπιση του όγκου, συνυπολογίζοντας τα όρια εκτομής και την παρουσία υπολειπόμενης νόσου

➤ Πρόγνωση:

➤ Συγγενές/Νεογνικό: ευμενής κλινική πορεία

➤ MYOD1-μεταλλαγμένοι όγκοι: επιθετική κλινική πορεία, 3-ετής και 4-ετής επιβίωση σε παιδιά και ενήλικες 36% και 18% αντίστοιχα

Ατρακτοκυτταρικό/Σκληρυντικό Ραβδομυοσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Κυτταροβριθείς δεσμίδες ατρακτόμορφων κυττάρων ή νεοπλασματικά κύτταρα εντός ποικίλως σκληρυντικού κολλαγονώδους υποστρώματος
- Θετικότητα για desmin, myogenin (εστιακή) και MYOD1

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Μεταλλάξεις του γονιδίου *MYOD1* και/ή παρουσία ποικίλων γονιδιακών αναδιατάξεων

Εκτομεσεγχύωμα (Ectomesenchymoma)

Εξαιρετικά σπάνιο πολυφαινοτυπικό σάρκωμα αποτελούμενο από κύτταρα μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής διαφοροποίησης (ραβδομυοσάρκωμα και νευρωνικές/νευροβλαστικές συνιστώσες)

Εκτομεσεγχύμωμα

- **Εντόπιση:** πύελος/περίνεο, ουρογεννητικό σύστημα, ενδοκοιλιακά/οπισθοπεριτοναϊκά μαλακά μέρια, κεφαλή-τράχηλος, άκρα, μεσοθωράκιο
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 50 περιπτώσεις έως τώρα, ηλικίας 0-15 ετών (συνήθως <5 ετών)
- **Αιτιολογία:**
Άγνωστη

Εκτομεσεγγύωμα

➤ **Παθογένεση:** ευρήματα επικαλυπτόμενα με αυτά του ERMS

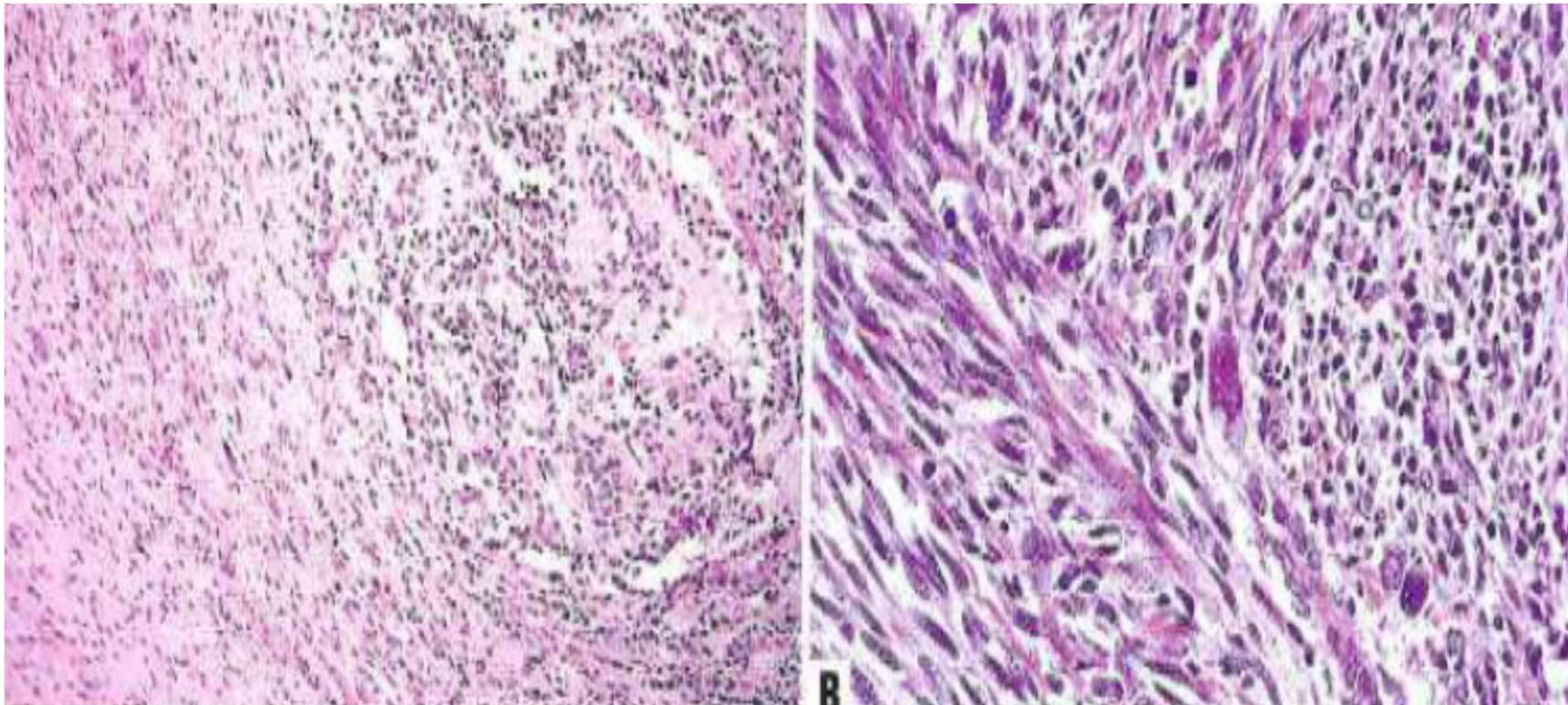
-μεταλλάξεις του *HRAS*

-υπερέκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τη μυογένεση (*MYOG, CHRND, MRLN*)

Εκτομεσεγγύωμα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα μδ 3-18εκ, πολυζώδης, περιβαλλόμενη από λεπτή κάψα, με περιοχές αιμορραγίας και νέκρωσης
- **Μορφολογία**
- **ERMS** (βοτρυοειδές, δεσμιδωτό-ατρακτοκυτταρικό με μυξοειδείς περιοχές, συμπαγές πρότυπο με «πρωτόγονα» κύτταρα, MSA+, desmin+, MYOD1+, myogenin+) **ΚΑΙ**
- **Νευροεκτοδερμικά στοιχεία** (NSE, synaptophysin, chromograninA, S-100 σε συνοδά κύτταρα Schwann)
 - Διάσπαρτα γαγγλιακά κύτταρα
 - Όριμο γαγγλιονεύρωμα
 - Γαγγλιονευροβλάστωμα
 - Νευροβλάστωμα
- **ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ RMS ΜΕ ΑΝΩΜΑΛΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

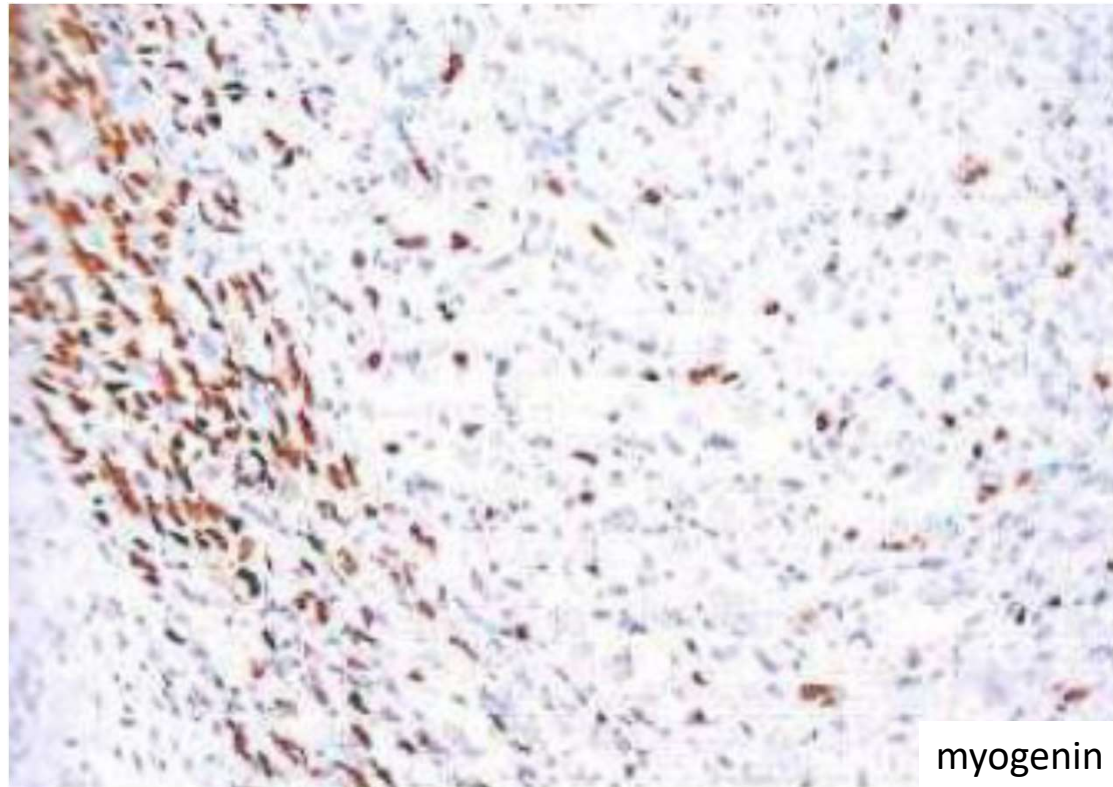
Εκτομεσεγγύωμα



Συνιστώσες ραβδομυοσαρκώματος και γαγγλιονευρώματος

Ραβδομυοσάρκωμα και παρουσία διάσπαρτων νευρώνων

Εκτομεσεγγύωμα



Συνιστώσες εμβρυικού ραβδομυοσαρκώματος και γαγγλιονευροβλαστώματος

Εκτομεσεγγύμωμα

➤ Σταδιοποίηση:

8^η έκδοση UICC TNM (2017),
American Joint Committee on Cancer (AJCC)

➤ Πρόγνωση:

-Συγκρίσιμη με ERMS

-Ευμενής πρόγνωση: ηλικία ≤ 3 έτη, μέγεθος < 10 εκ, επιπολής εντόπιση

-Η απουσία επέκτασης του όγκου ή η παρουσία άωρου νευροβλαστικού στοιχείου δεν επιδρούν στην πρόγνωση

Εκτομεσεγγύμωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

-Σύνθετη μορφολογία με περιοχές δίκην εμβρυικού ραβδομυοσαρκώματος, το οποίο αναμιγνύεται με νευροβλαστικά στοιχεία (νευρώνες, γαγγλιονεύρωμα, γαγγλιονευροβλάστωμα, νευροβλάστωμα)

-Ανοσοφαινότυπος επιβεβαιωτικός των δύο στοιχείων, με θετικότητα για desmin/myogenin και synaptophysin, αντίστοιχα