

Αγγειακοί- Περιαγγειακοί/Περικυτταρικοί όγκοι

Π.Κορκολοπούλου

*Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής
Ανατομικής Πανεπιστημίου
Αθηνών*

Ταξινόμηση των Αγγειακών νεοπλασμάτων μαλακών μορίων (WHO 2020)

Καλοήθεις (Αιμαγγείωμα)

- Ενδομυϊκό
- Συνοβιακό
- Αρτηριοφλεβώδεις
- Φλεβώδεις
- Αναστομωτικό
- Επιθηλιοειδές
- Λεμφαγγείωμα

Ενδιάμεσης κακοήθειας

• Αιμαγγειοενδοθηλίωμα

- ❖ Καρσιφορμ (θυσσανωτό) αιμαγγείωμα
- ❖ Δικτυοειδές - Dabska
- ❖ Σύνθετο
- ❖ Ψευδομυογενές
- Σάρκωμα Kaposi

→ Τοπικά υποτροπιάζουν

Σπανίως μεθιστάμενα

Κακοήθεις

- ❖ Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
- ❖ TFE3 αναδιατεταγμένο αιμαγγειοενδοθηλίωμα
- ❖ Αγγειοσάρκωμα

Ταξινόμηση των καλοήθων αγγειακών αλλοιώσεων κατά ISSVA

Καλοήθεις Αγγειακοί Όγκοι Αιμαγγείωμα

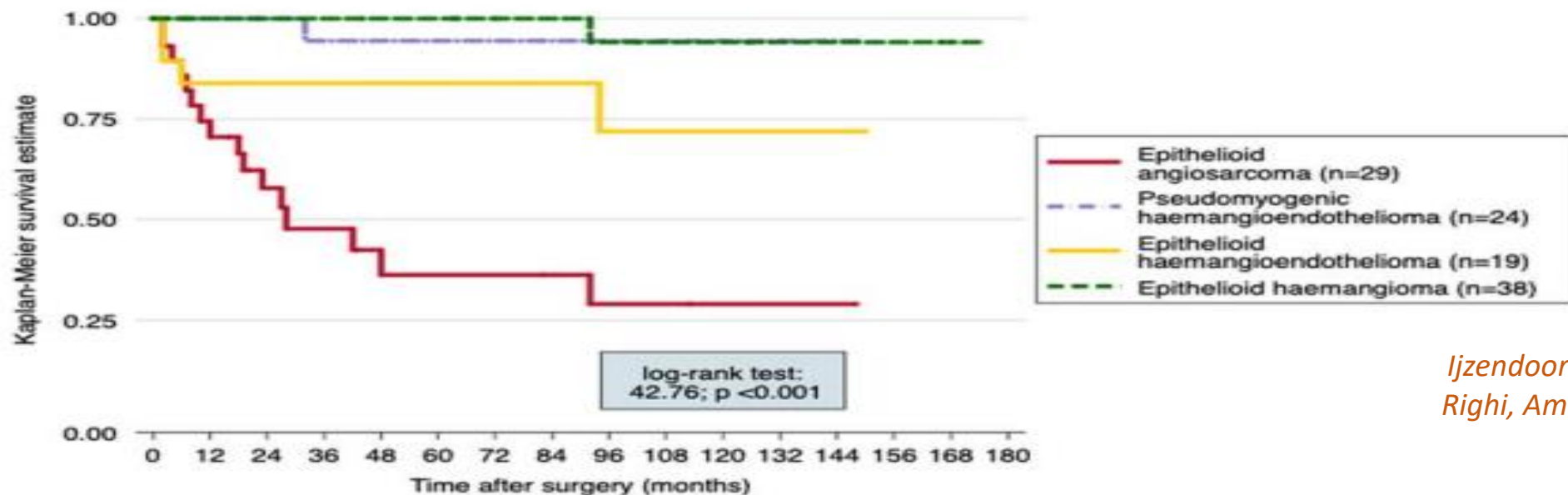
- Τριχοειδές
 - ❖ (τύπου ενήλικος, νεανικό, συγγενές, γεροντικό)
- Πυογόνο κοκκίωμα
 - ❖ (κύησης, ενδοφλεβικό)
- Σηραγγώδες
- Επιθηλιοειδές
- Άλλοι τύποι
 - ❖ (στοχοειδές, ατρακτοκυτταρικό, φλεβώδες, αρτηριοφλεβώδες)
- Εν τω βάθει
 - ❖ (ενδομυϊκό, συνοβιακό)
- Λεμφαγγείωμα

Αντιδραστικές και Υπερπλαστικές Αλλοιώσεις

- Θηλώδης ενδοθηλιακή υπερπλασία
- Σπειραματοειδές-θηλώδες αιμαγγείωμα

Table 1
Summary of prognosis and treatment of **vascular bone tumors**

Classification	Entity	Prognosis	Treatment
Benign	Hemangioma	100% survival, 0% metastasis	Treat symptoms
Intermediate	Epithelioid hemangioma	100% survival, 2% metastases, 9% local recurrence	Curettage or marginal excision
	Pseudomyogenic hemangioendothelioma	Limited follow-up, stable or progressive osseous disease	
Malignant	Epithelioid hemangioendothelioma	85% survival, 25% metastases	Wide resection
	Angiosarcoma	30% survival	Wide resection, consider systemic therapy



Ijzendoorn, Surg Pathol 2017
Righi, Am J Surg Pathol 2020

FIGURE 7. Kaplan-Meier survival curves for overall survival in 110 patients with localized primary vascular tumor of bone.

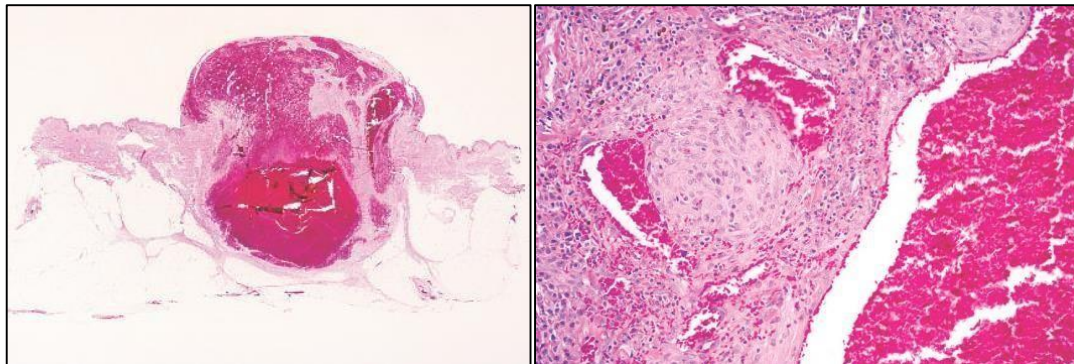
Αγγειακές αλλοιώσεις

Παρουσία αγγειακής διαφοροποίησης σε

- ➔ κυτταρικό επίπεδο → έκφραση ενδοθηλιακών δεικτών
- ➔ αρχιτεκτονικό επίπεδο → παρουσία αγγειακών προτύπων

- Πολλές αγγειακές νεοπλασματικές αλλοιώσεις συχνά δεν είναι αιμορραγικές
- Κάθε αιμορραγικό νεόπλασμα δεν έχει κατ' ανάγκην αγγειακή διαφοροποίηση
- Οι περισσότερες ενδοαγγειακά αναπτυσσόμενες αλλοιώσεις είναι καλοήθεις
- Οι εξωαγγειακά αναπτυσσόμενες αλλοιώσεις είναι τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις

Αιμορραγικές μη
αγγειακές
αλλοιώσεις



Ανευρυσματοειδές ιν. ιστιοκύτωμα

Αγγειωματοειδές ιν. ιστιοκύτωμα

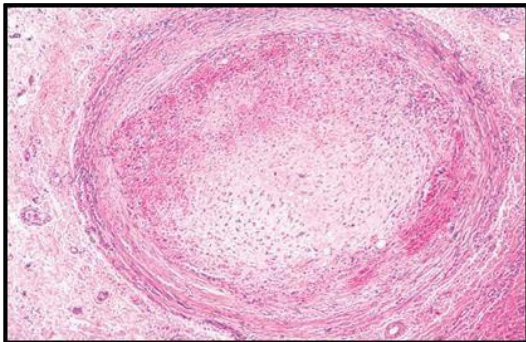
Ενδαγγειακές Αλλοιώσεις

- Ενδαγγειακή περιτονίτις
- Οργανούμενος θρόμβος - θηλ. ενδοθηλ. υπερπλασία
- Ενδαγγειακό πυογόνο κοκκίωμα
- Ατρακτοκυτταρικό / επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα
- Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
- Σάρκωμα έσω χιτώνα

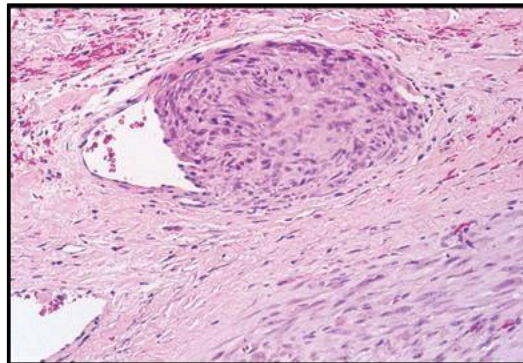
Καλοήθεις

Κακοήθεις

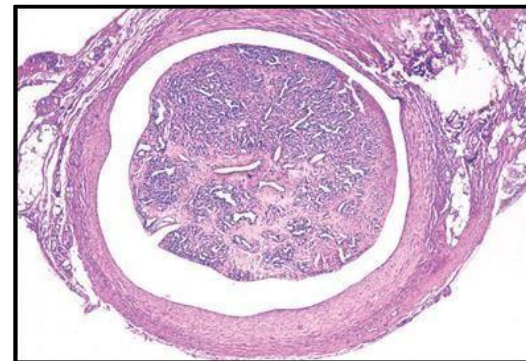
Η κακοήθεια στα αγγειακά νεοπλάσματα βασίζεται στη διηθητική ανάπτυξη, στην ατυπία των νεοπλασματικών κυττάρων και στην απώλεια περικυτταρικού στίχου



Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα

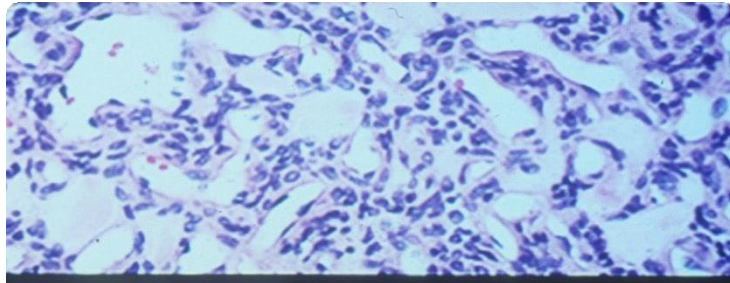


Ενδαγγειακή περιτονίτις

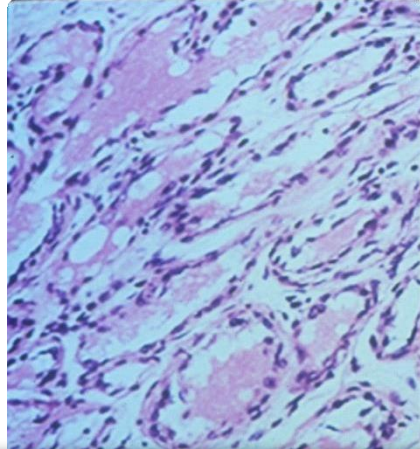


Ενδαγγειακό πυογόνο κοκκίωμα

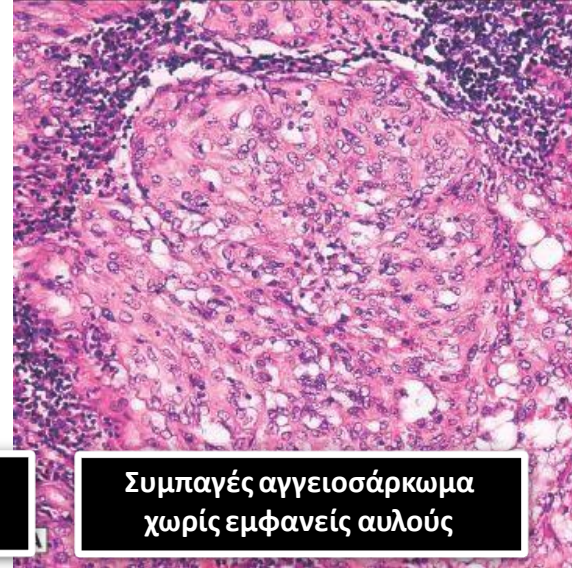
Αγγειακά Πρότυπα



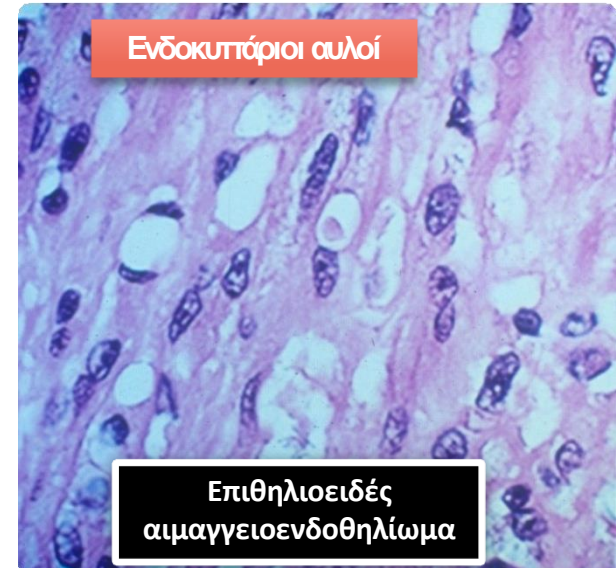
Αιμαγγειοπερικυττωματώδες



Ανοικτοί καλά σχηματισμένοι
αυλοί σε αιμαγγείωμα



Συμπαγές αγγειοσάρκωμα
χωρίς εμφανείς αυλούς



Ενδοκυττάριοι αυλοί

Επιθηλιοειδές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα



Γλομαγγείωμα

Περιαγγειακοί όγκοι



Αγγειοσάρκωμα

Ανοικτοί και
κλειστοί αυλοί

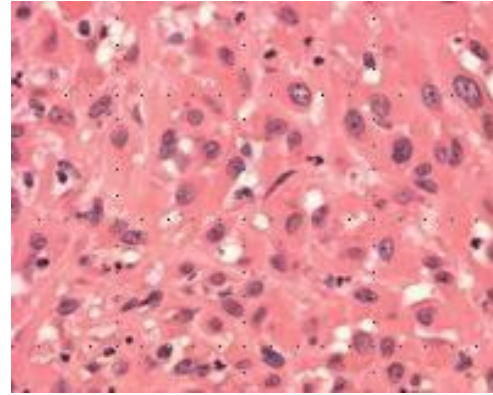


Κλειστοί
ασαφείς αυλοί

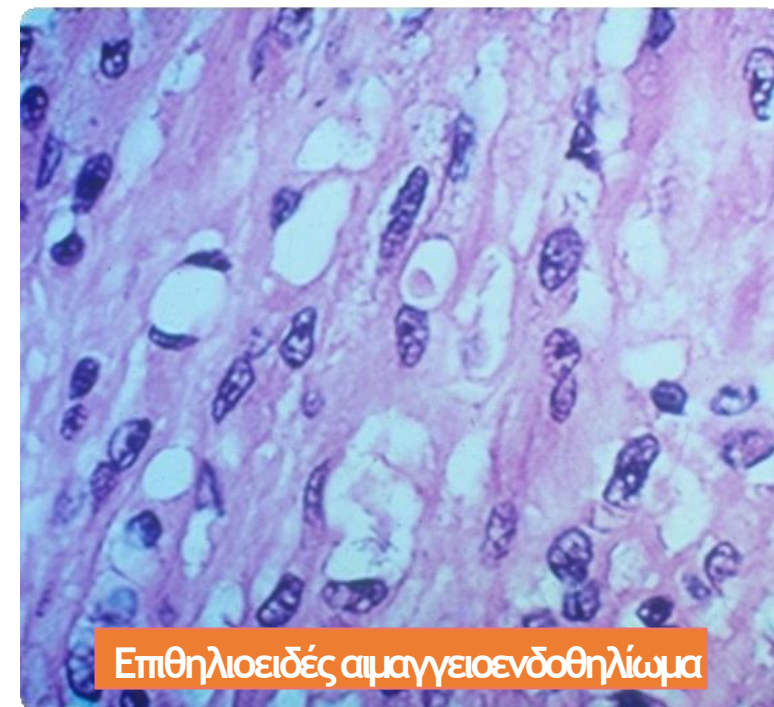
Σάρκωμα Kaposi

Μορφολογία ενδοθηλιακών κυττάρων

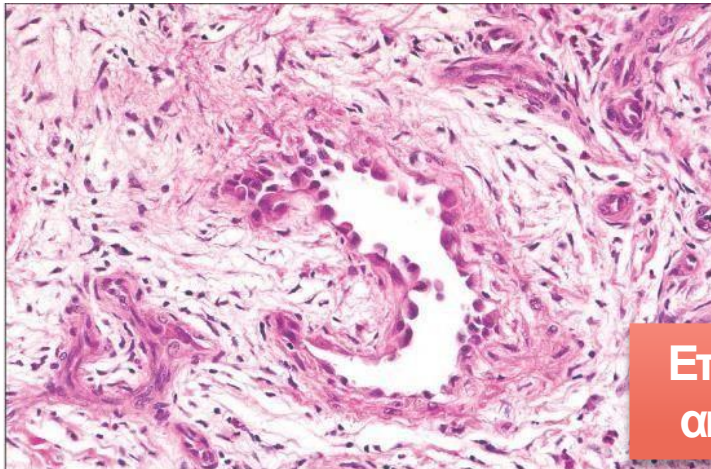
- Συμβατική (αιμαγγείωμα, καλά διαφοροποιημένο αγγειοσάρκωμα)
- Hobnail (Hobnail αιμαγγείωμα, δικτυοειδές και θηλώδες ενδολεμφαγγειακό αιμαγγειοενδοθηλίωμα)
- Επιθηλιοειδής (επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα, επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα)
- Ατρακτοκυτταρική (ατρακτοκυτταρικό αιμαγγείωμα, σάρκωμα Kaposi, Kaposiform αιμαγγειοενδοθηλίωμα, ατρακτοκυτταρικό αγγειοσάρκωμα, ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα)



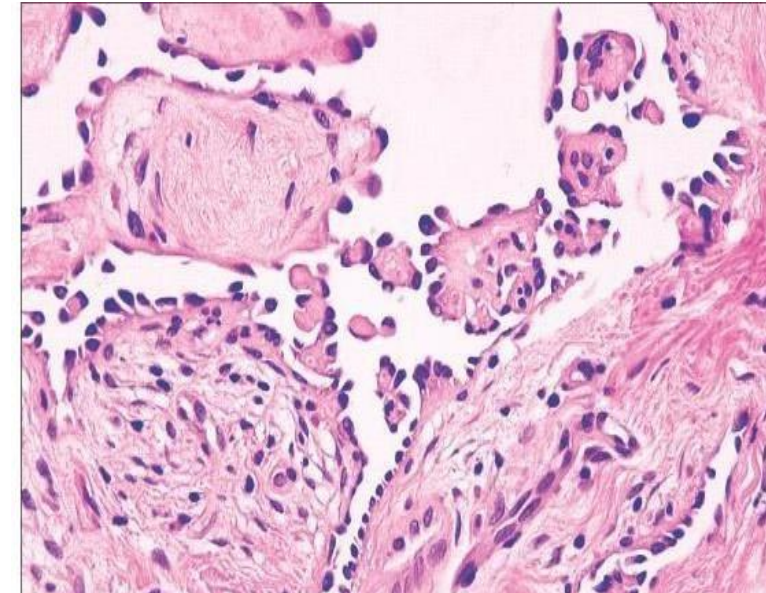
Ψευδομυογενές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα



Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα



Επιθηλιοειδές
αιμαγγείωμα



Δικτυοειδές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Εκτίμηση Κακοήθειας στους αγγειακούς όγκους

- Μιτώσεις και κυτταροβρίθεια δεν είναι βοηθητικές εφ' εαυτών
- Ένα μεμονωμένο χαρακτηριστικό είναι ανεπαρκές για στήριξη διάγνωσης κακοήθειας
- Στους καλοήθεις αγγειακούς όγκους (εξαιρουμένων των όγκων με λεμφαγγειακή προέλευση /διαφοροποίηση) κάθε αγγειακός χώρος περιβάλλεται από καλά αναπτυγμένο στίχο περικυττάρων που αναδεικνύονται με τη χρώση για SMA

Practice Points: Benign and Worrisome Features in Vascular Tumors

Features of benign vascular tumors:

Well circumscribed

Lobular architecture

Well-formed vessels

Single layer of endothelial cells

Worrisome features:

Infiltrative margin

Dissecting growth pattern

Complex anastomosing vascular channels

Endothelial multilayering

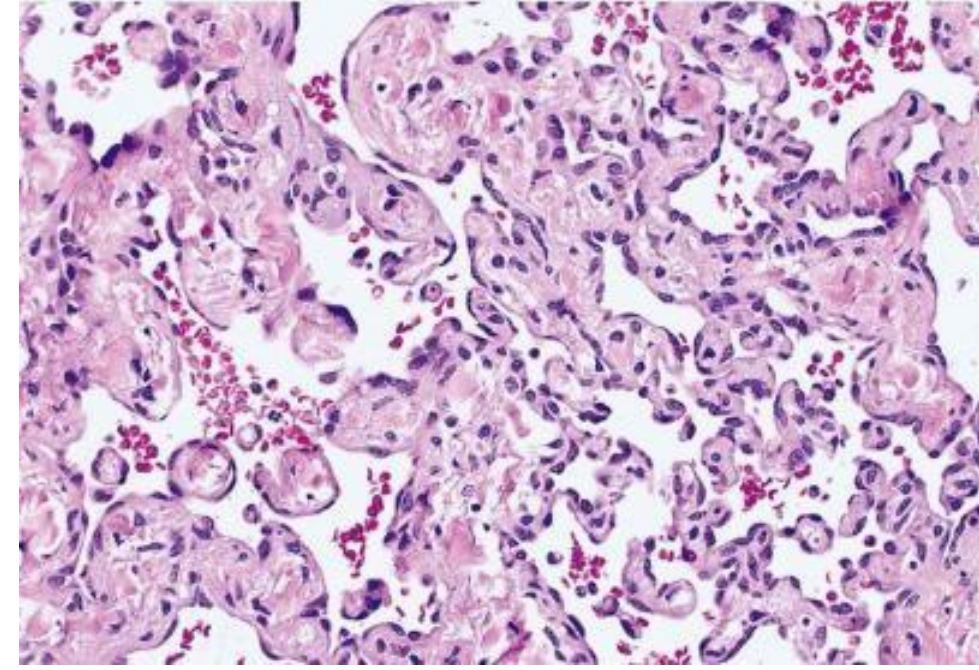
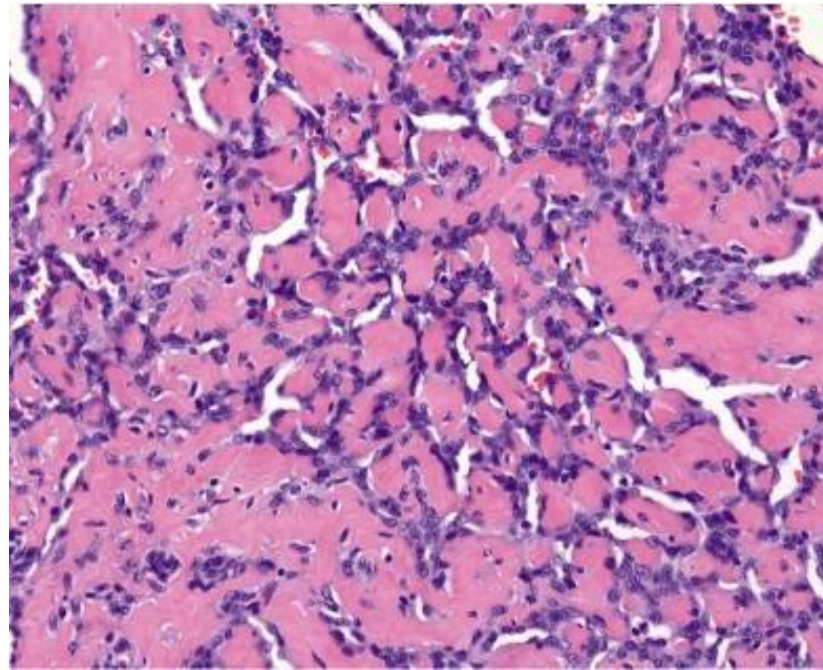
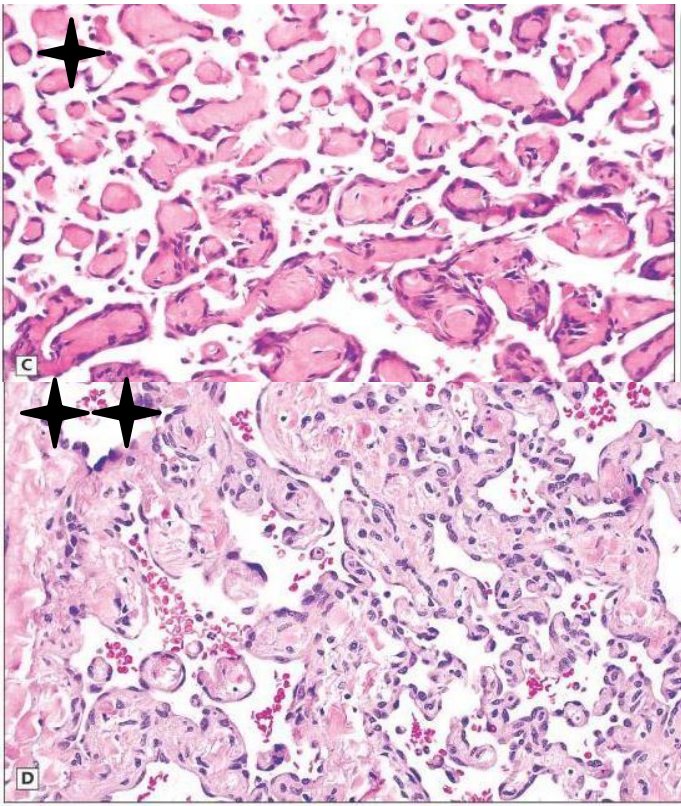
Cytologic atypia

Αγγειακό πρότυπο

- Συχνό στους **αγγειακούς όγκους** του δέρματος, όπου η πλειοψηφία είναι καλοήθεις
- Πολλοί επίκτητοι αγγειακοί όγκοι του δέρματος αναφέρονται ως **αιμαγγειώματα NOS**
- Οι αντιδραστικές αγγειακές υπερπλασίες δυνατόν να μιμούνται κακοήθεις αγγειακούς όγκους(σημασία ιστορικού)
- Διάκριση μεταξύ αγγειακών δυσπλασιών και νεοπλασμάτων είναι δυσχερής έως αδύνατη
- Ορισμένες αγγειακές δυσπλασίες καθίστανται κλινικά εμφανείς στην ενήλικη ζωή ενώ αιμαγγειώματα σπανίως εμφανίζονται κατά τη γέννηση

Αντιδραστικές αγγειακές Αλλοιώσεις(1)

Θηλώδης ενδοθηλιακή υπερπλασία

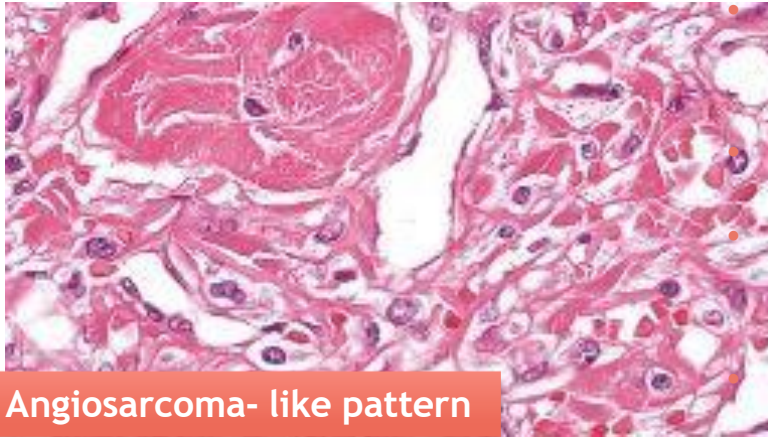


- Υπέρμετρη μορφή **οργανούμενου θρόμβου**
- Αναπτύσσεται σε σχέση με **φυσιολογική φλέβα (πρωτοπαθής)**, **προϋπάρχουσα αγγειακή αλλοίωση (δευτεροπαθής)** ή **αιμάτωμα (εξωαγγειακή)**
- **>95% ενδοαγγειακή**
 - ❖ **Πρώιμες αλλοιώσεις:** ηωσινόφιλες ακυτταρικές θηλές από ινική επενδύμενες από μονόστιβο ενδοθήλιο ✦
 - ❖ **Όψιμη αλλοίωση:** Υαλοειδοποιημένες ακυτταρικές θηλές ✦ ✦

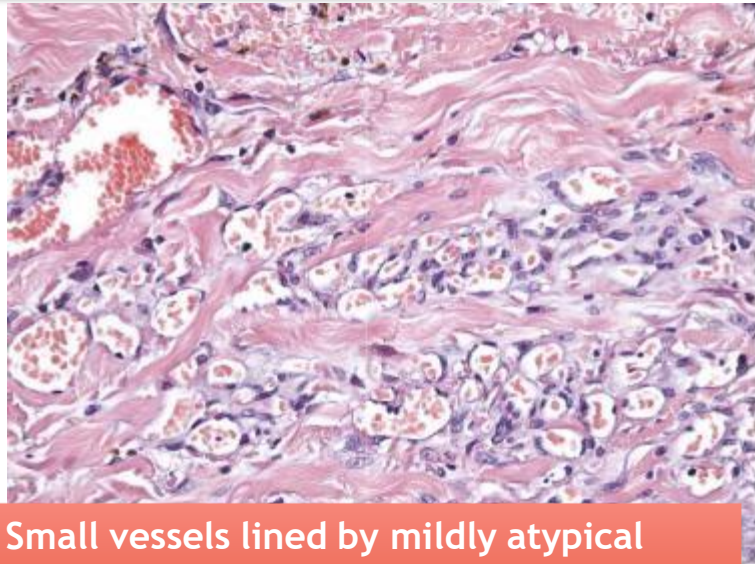
Διαφορική διάγνωση: Κολποειδικό αιμαγγείωμα, ενδοαγγειακό πυογόνο κοκκίωμα

Αντιδραστικές αγγειακές αλλοιώσεις (2)

Αντιδραστική αγγειοενδοθηλιωμάτωση



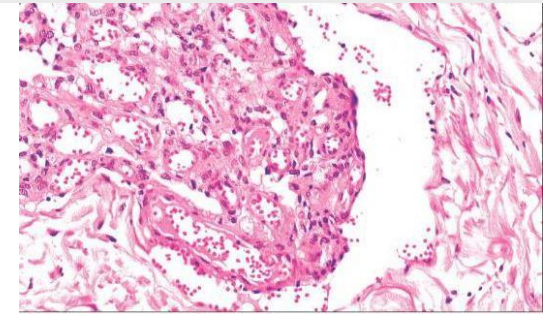
Angiosarcoma- like pattern



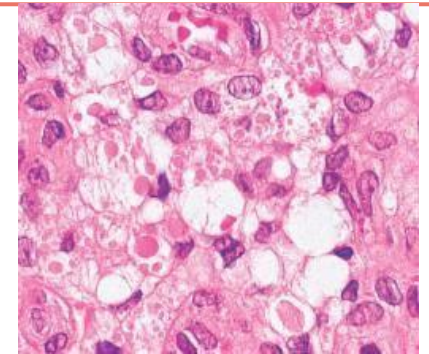
Small vessels lined by mildly atypical endothelial cells

- Ενήλικες, κατά κανόνα με συστηματική νόσο
- Έντονη κλινική εικόνα
- Ποικίλλουσα ιστολογία μεταξύ διαφόρων βλαβών αλλά και εντός της ίδια βλάβης
- Μιμείται καλά διαφοροποιημένο αγγειοσάρκωμα ή θυσσανωτό αιμαγγείωμα

Σπειραματοειδές αιμαγγείωμα



- Ενδοαγγειακοί σπειραματοειδείς θύσανοι
- Σχέση με σύνδρομο POEMS
- Επικάλυψη με θηλώδες αιμαγγείωμα

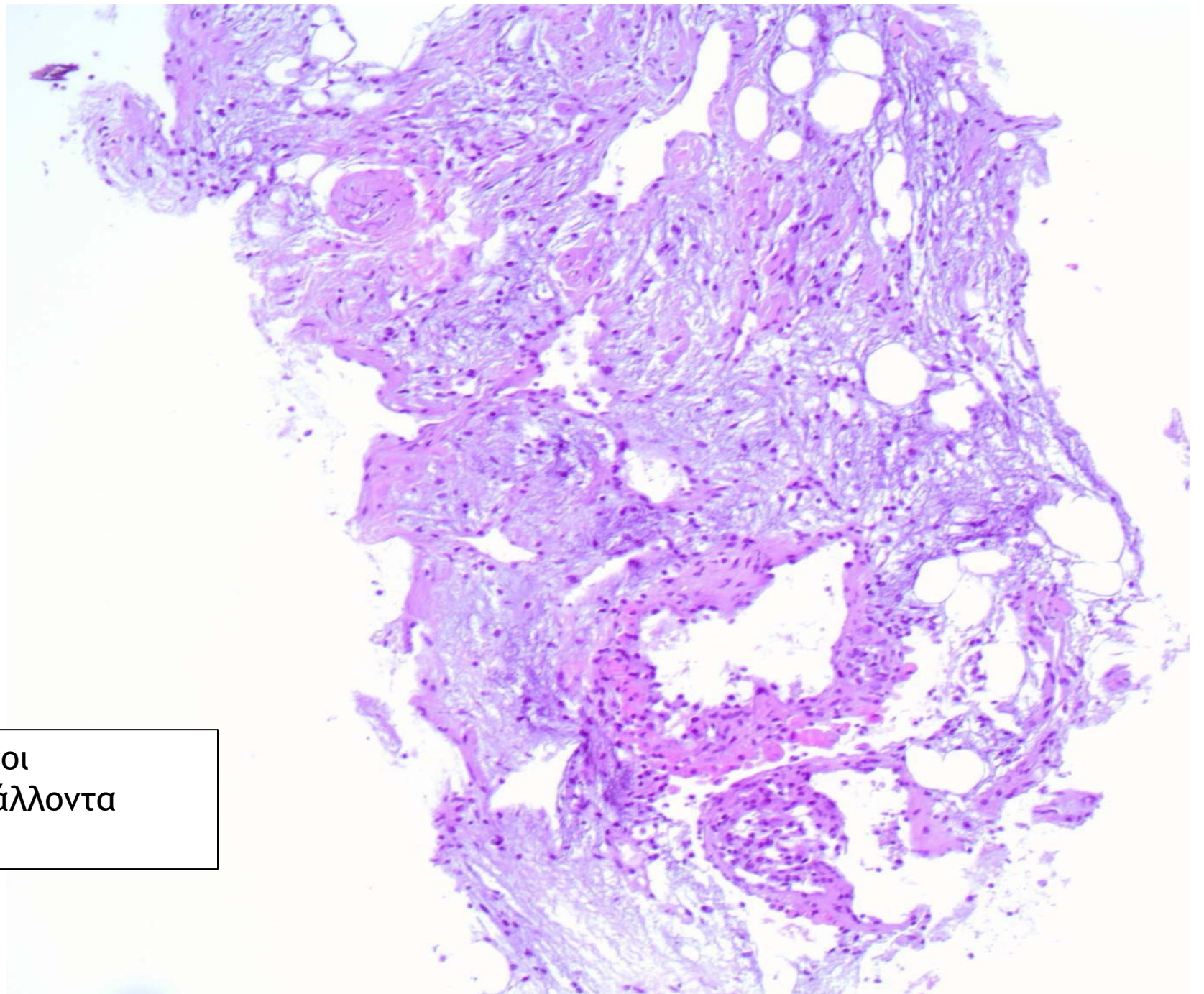


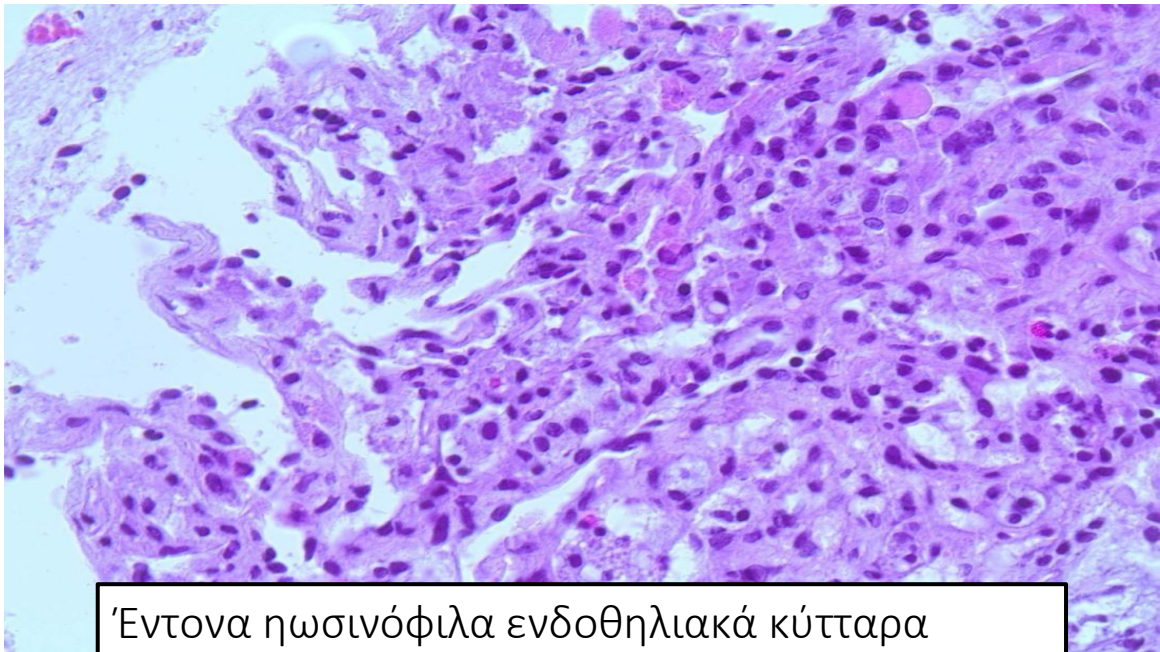
Ενδοκυττάρια σωμάτια υαλίνης

Κλινικό Περιστατικό 1:

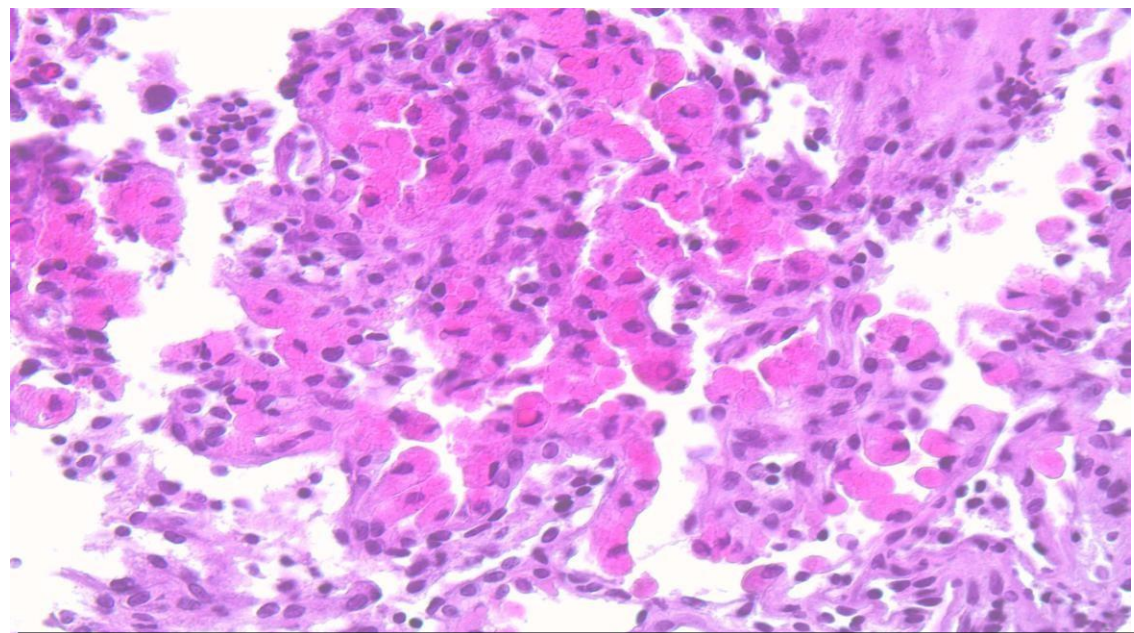
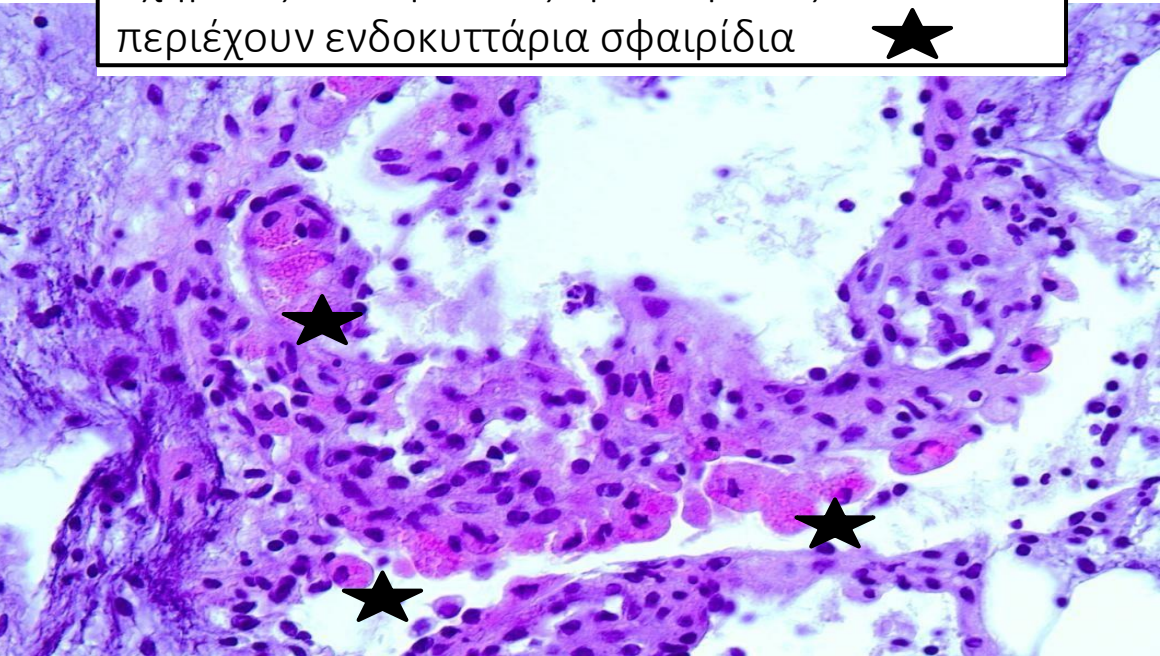
- Γυναίκα 20 ετών
- Βιοψία δια βελόνης από παρασπονδυλική μάζα

Εκτατικοί αγγειακοί χώροι
επενδυόμενοι από προβάλλοντα
ενδοθήλια

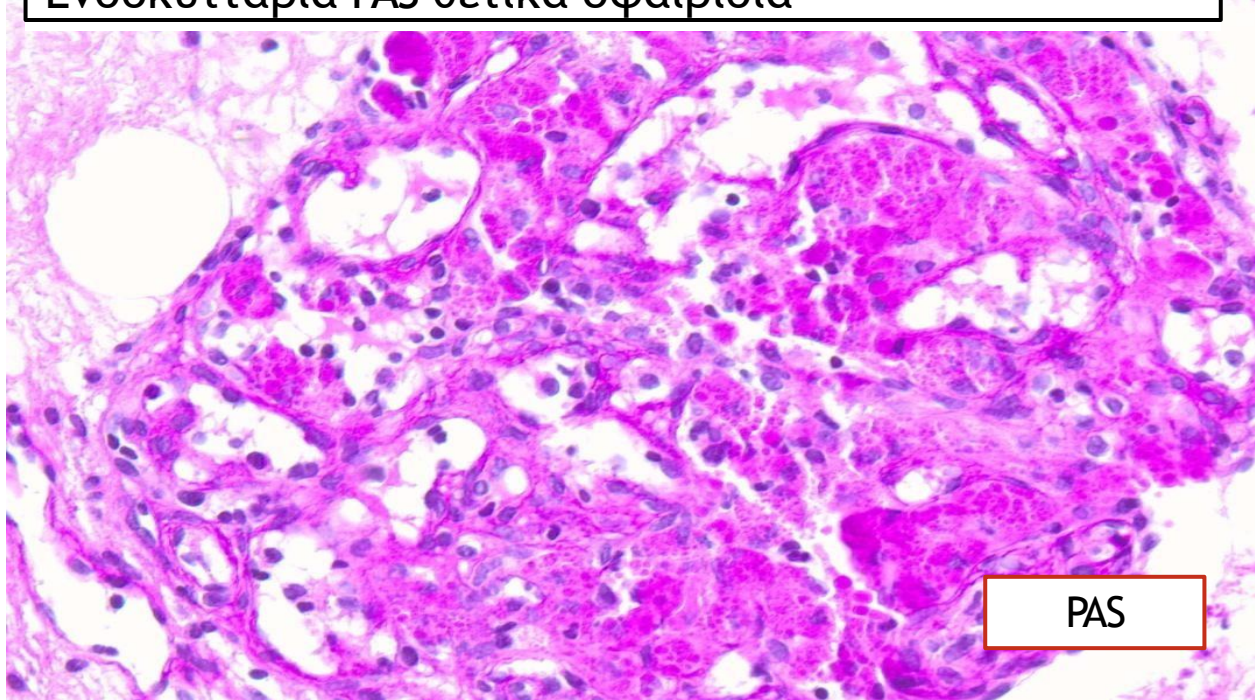




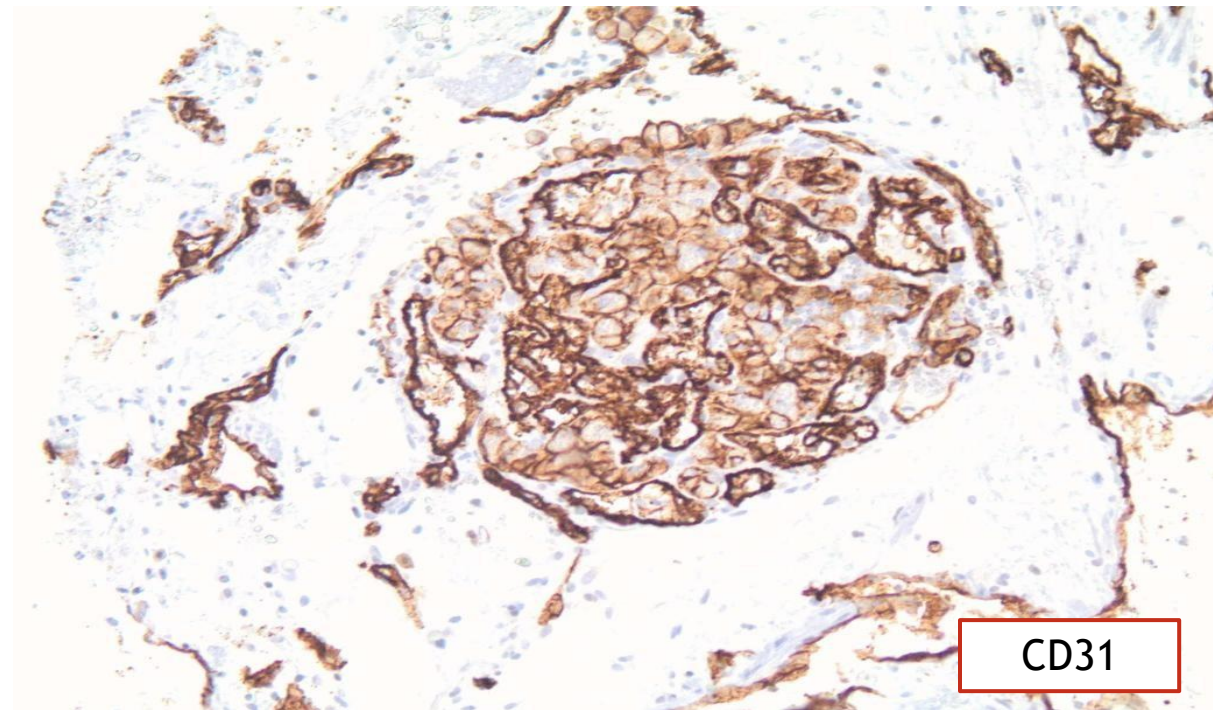
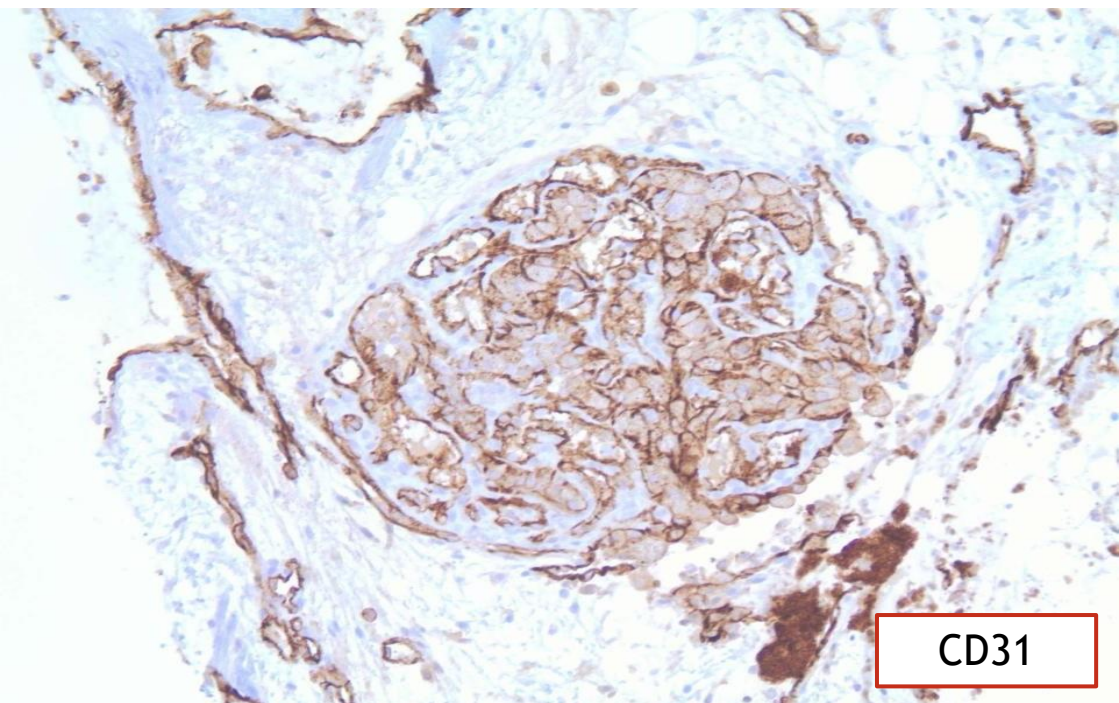
Έντονα ηωσινόφιλα ενδοθηλιακά κύτταρα
σχηματίζουν θηλώδεις προσεκβολές και
περιέχουν ενδοκυττάρια σφαιρίδια ★



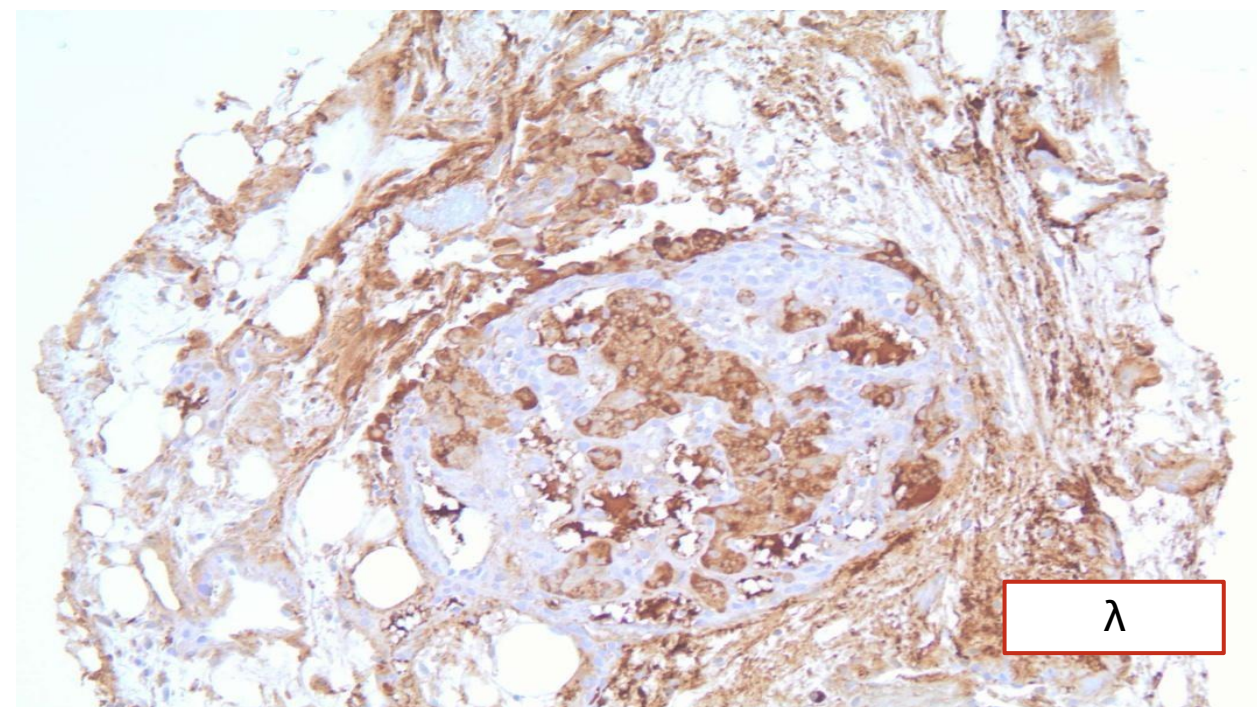
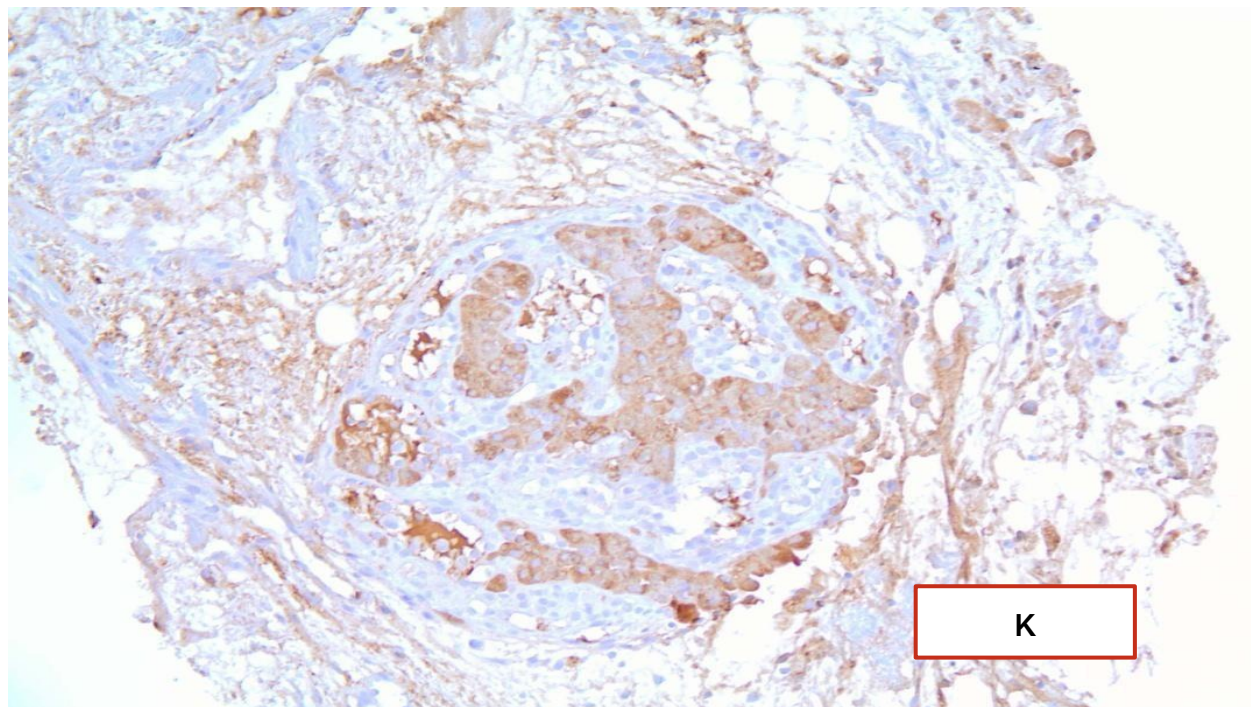
Ενδοκυττάρια PAS θετικά σφαιρίδια



PAS



Ομοιότητα των θηλωδών σχηματισμών με νεφρικά
σπειράματα



Σφαιρίδια θετικά για κ και λ ελαφρές αλύσους

Διάγνωση: Σπειραματοειδές versus θηλωδες αιμαγγείωμα

Ναι

Όχι

Σχέση με σύνδρομο
POEMS ή νόσο Castleman

Histopathology 2019, 75, 151–155.

Correspondence

Papillary haemangioma in the spinal canal
of a patient with a germline 12p
microdeletion

DOI: 10.1111/his.13861

Papillary Hemangioma: An Under-Recognized Entity Not to Be Confused With Glomeruloid Hemangioma

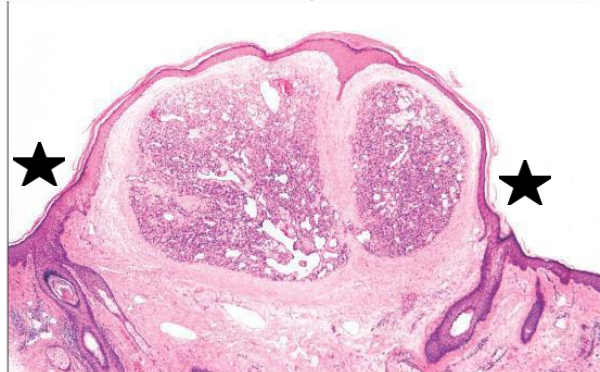
Nolan Maloney, MD, Patricia Miller, MD, and Konstantinos Linos, MD

Αιμαγγείωμα με κλειστούς αυλούς

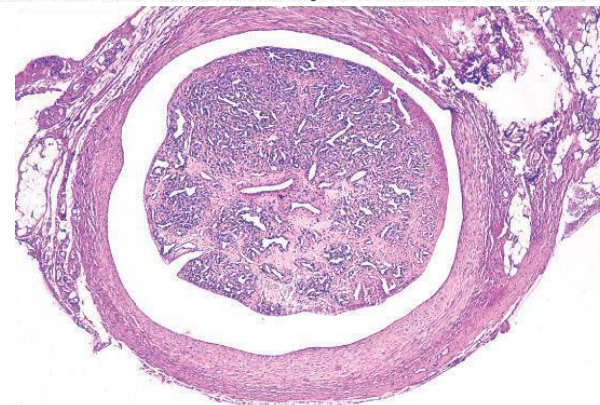
Πυογόνο Κοκκίωμα



© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.



© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.



- Πολυποειδόμορφο τριχοειδές αιμαγγείωμα
- Δέρμα (40%) και βλεννογόνοι (60%)
- Σχηματισμός κολλαρέτας ★ στα πλάγια όρια της αλλοίωσης
- Άφθονα φλεγμονώδη στοιχεία, οίδημα, επιφανειακή εξέλκωση
- Συχνά άφθονες μιτώσεις

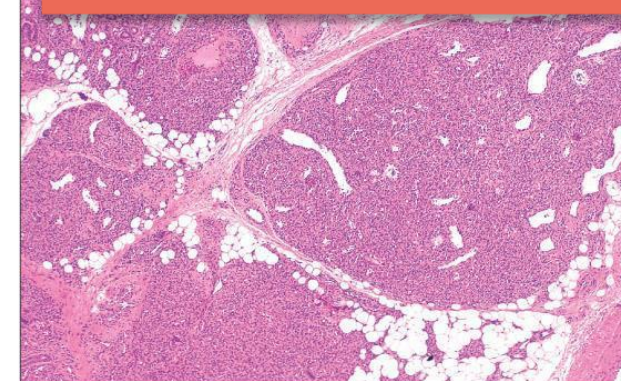
Ενδοφλεβικό πυογόνο κοκκίωμα

- Συνήθως κεφαλή, τράχηλο, άνω άκρο
- Σύνδεση με το τοίχωμα του αγγείου μέσω μίσχου
- Απουσία φλεγμονής

Νεανικό/Βρεφικό - Τριχοειδές Αιμαγγείωμα

- Εμφανίζονται λίγες μέρες μετά τη γέννηση ως ερυθρές επίπεδες αλλοιώσεις → αυτόματη υποστροφή (75- 90%) μέχρι την ηλικία των 7 χρόνων
- Πιο συχνά κεφαλή - τράχηλος
- **Glut1(+)**

Πολυοζώδες πρότυπο ανάπτυξης



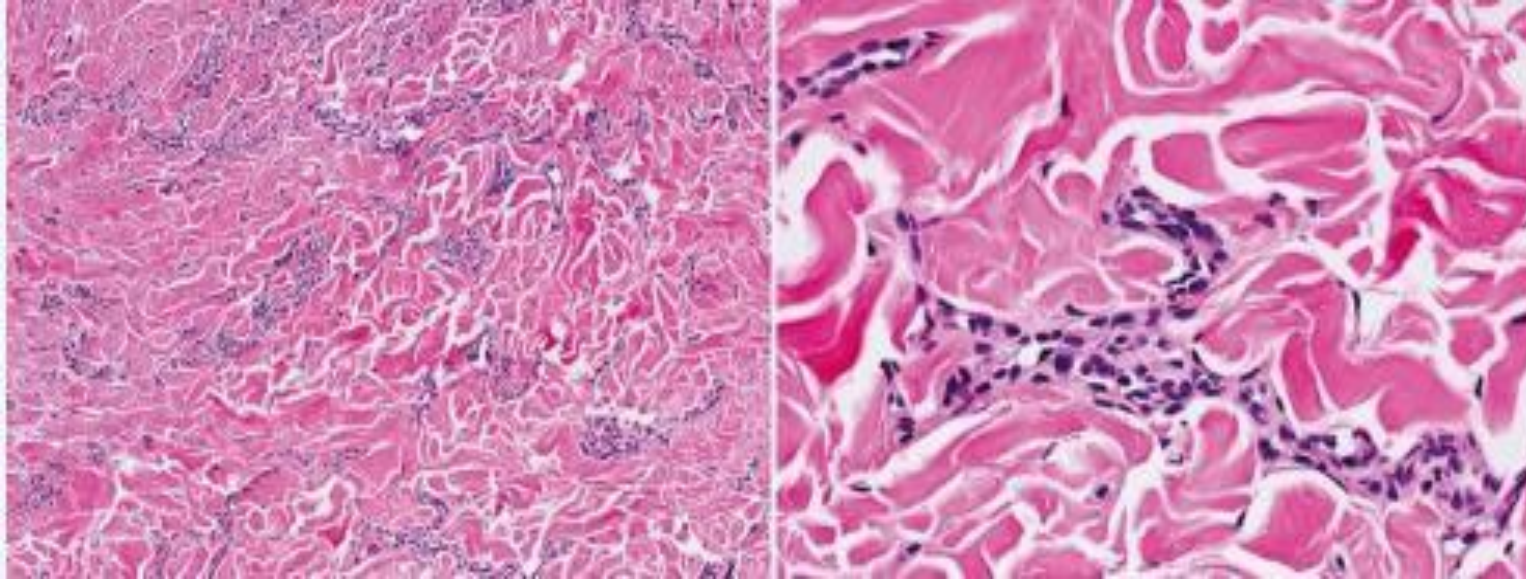
© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.

Μικροί ασαφείς αυλοί



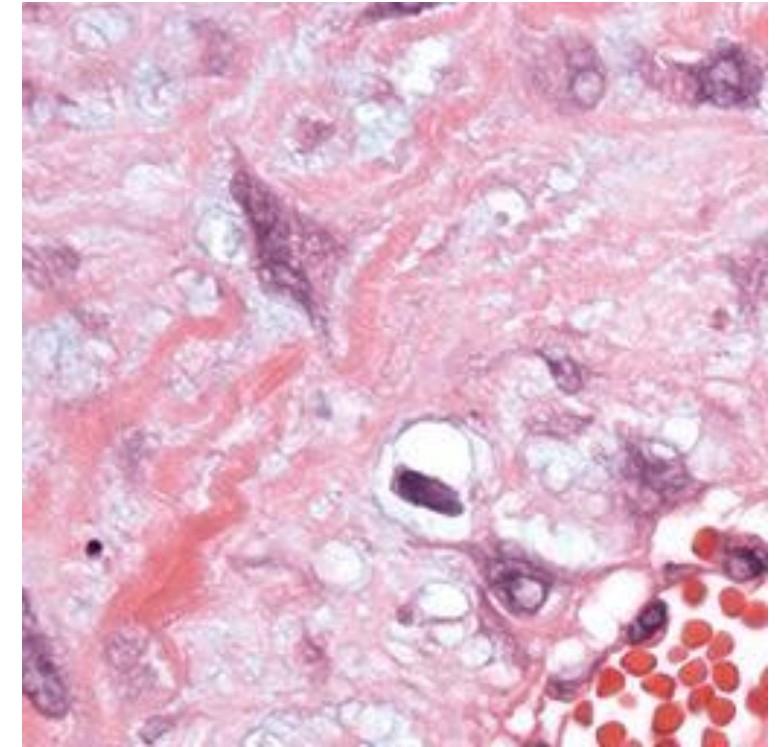
© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.

Μικροφλεβικό αιμαγγείωμα



- Συμμετρική συχνά **σφηνοειδής αλλοίωση**
 - **Διακλαδούμενα οφιοειδή συμπεπτωκόντα φλεβίδια**
 - Σκληρυντικό δικτυωτό χόριο
 - Εμφανής στίχος **περικυτάρων**
 - Προσβολή ανελκτάρων μυών
 - **Δ/δ: σ.Καροσί, σταδίου κηλίδας**
- (απουσία ατρακτόμορφων κυττάρων, εξαγγειωμένων ερυθρών, πλασματοκυττάρων ή έκφρασης HHV-8 -)

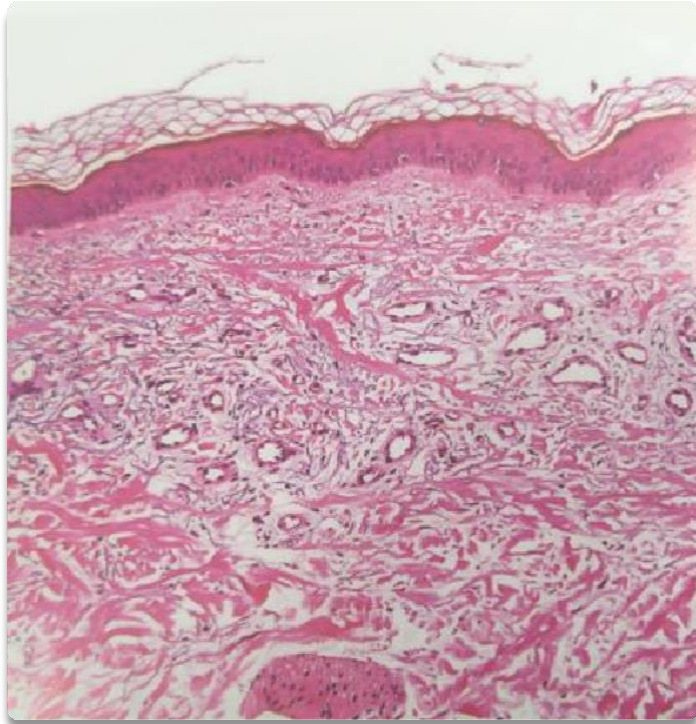
Συμπλασματικό αιμαγγείωμα



- Σπάνια, πρόσφατα περιγραφείσα ποικιλία
- **Εκφυλιστική ατυπία σε λεία μυικά/στρωματικά κύτταρα**
τριχοειδούς ή αρτηριοφλεβώδους αιμαγγειώματος

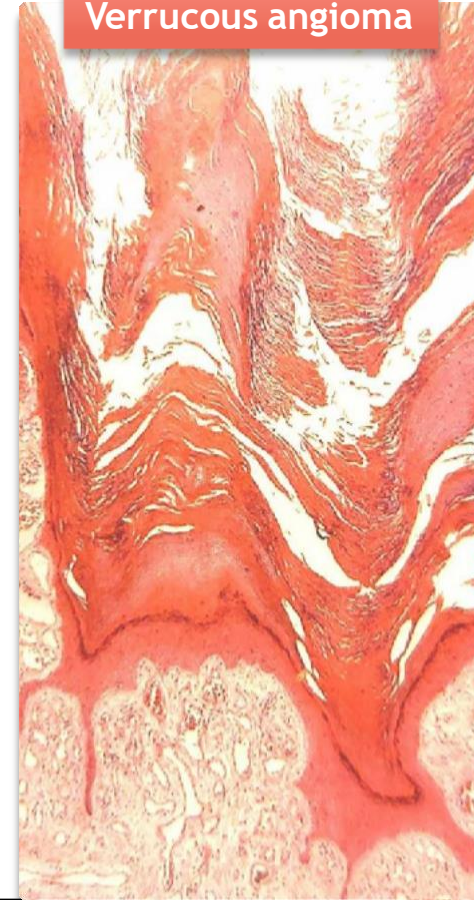
Αιμαγγείωμα με ανοιχτούς αυλούς

Επίκτητο ελαστωτικό αιμαγγείωμα



- Ζωνοειδής ανάπτυξη εκτατικών τριχοειδών στο χόριο
- Εκσεσημασμένη ηλιακή ελάστωση

Verrucous angioma



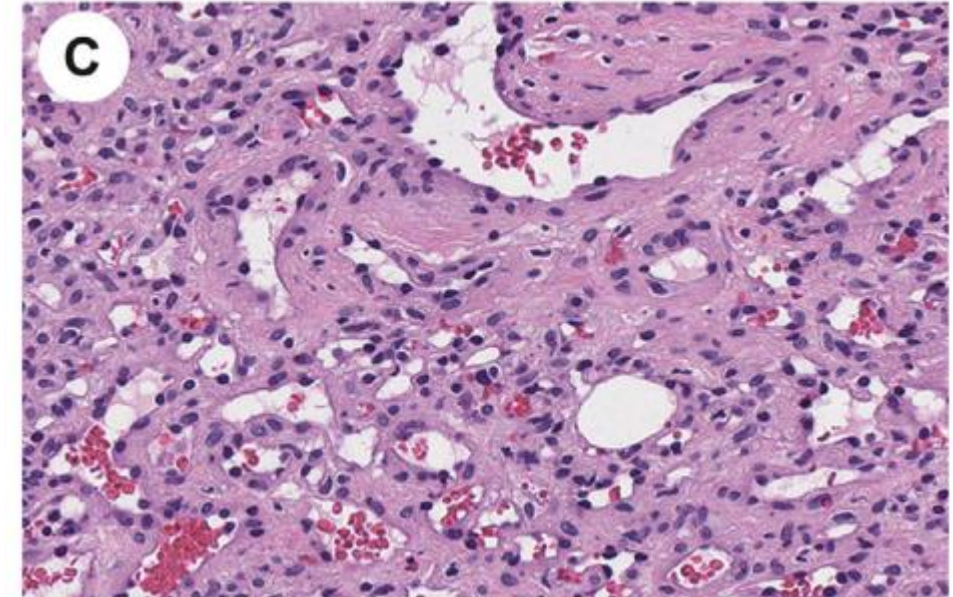
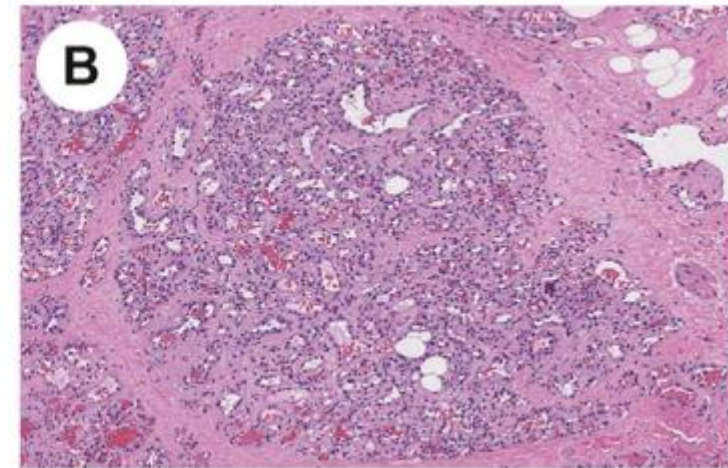
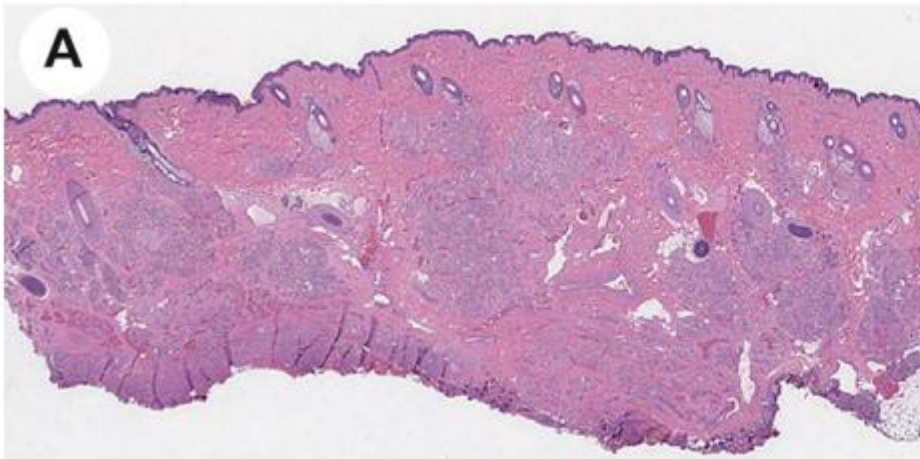
- Έντονη θηλωμάτωση και υπερκεράτωση της επιδερμίδας
- Διατεταμένα τριχοειδή στο χόριο
- Επέκταση στο υποδόριο

Αιμαγγείωμα με ανοιχτούς αυλούς

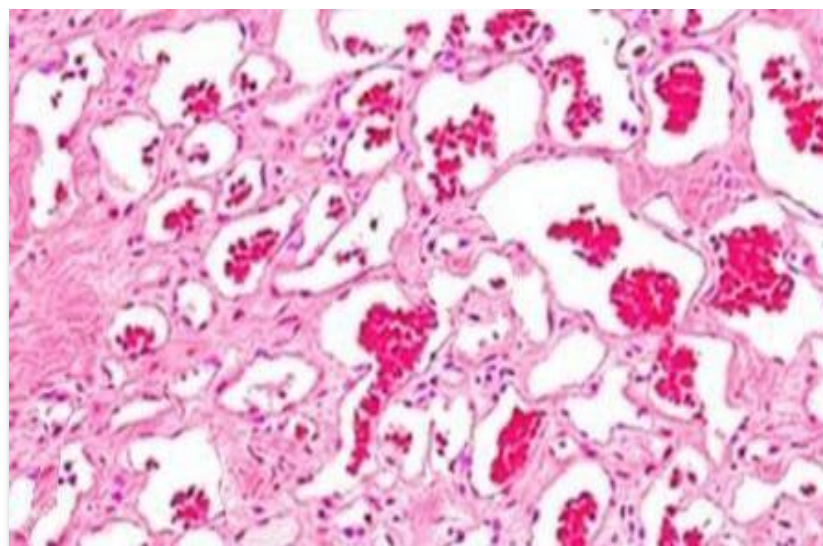
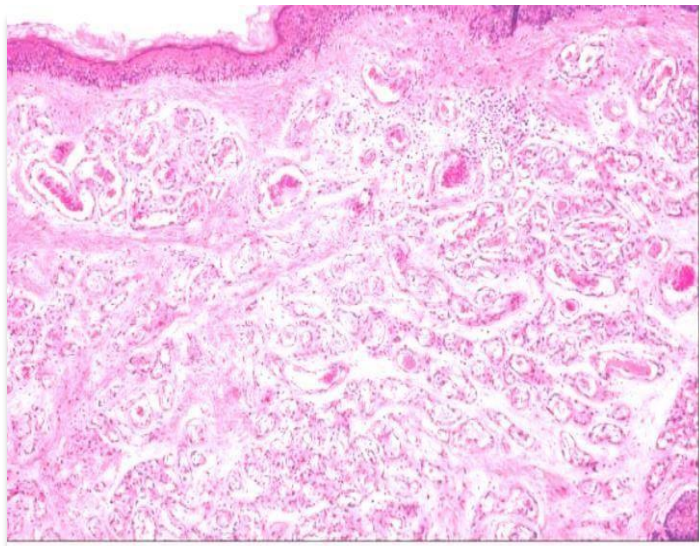
Συγγενές αιμαγγείωμα

Δ.Δ από νεανικό
αιμαγγείωμα

- Εμφάνιση **κατά τη γέννηση**
- Δεν εμφανίζουν αυξητική φάση
- Είναι **αρνητικά για Glut1**
- Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις GNAQ/GNA14
- Διακρίνονται κλινικά σε:
 - RICH (ταχέως υποστρέφοντα)
 - NICH (μη υποστρέφοντα)
 - PICH (μερικώς υποστρέφοντα)



Αιμαγγείωμα με ανοιχτούς αυλούς



Τριχοειδές Αιμαγγείωμα Τύπου Ενήλικος

- Επιφανειακή εντόπιση, κυρίως κεφαλή - τράχηλος
- Επηρμένες αλλοιώσεις ερυθρόφαιης ή κυανής χροιάς
- Ιστολογικά:** Μικρού μεγέθους (τύπου τριχοειδούς) αγγεία επενδυόμενα από επίπεδο ενδοθήλιο

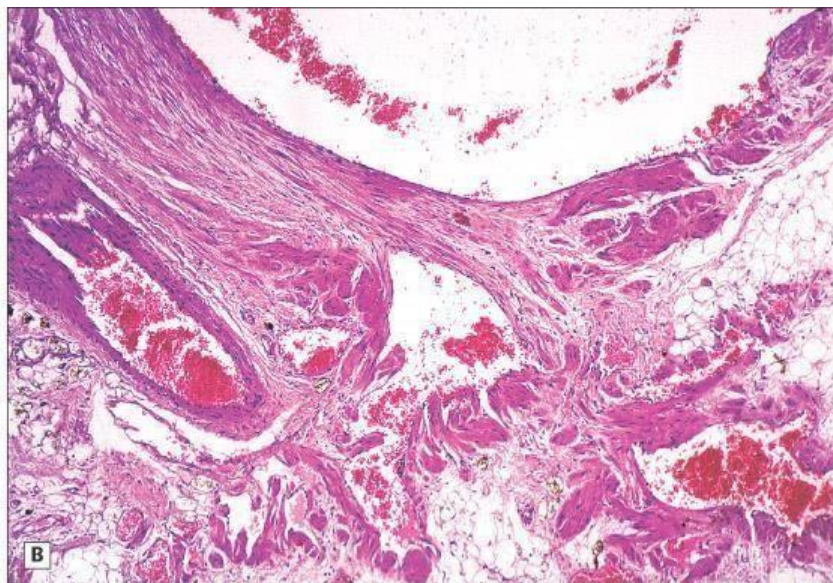
Γεροντικό Αιμαγγείωμα

- Ερυθρά βλατίδα με μία ανοιχτοχρωματική άλω συνήθως σε κορμό ή άκρα
- Πολυποειδής αλλοίωση**
- Διατεταμένα λεπτοτοιχωματικά τριχοειδή**
- Μερικές αλλοιώσεις διαθέτουν κολλαρέτα

Φλεβώδες και Αρτηριοφλεβώδες Αιμαγγείωμα

Φλεβώδες Αιμαγγείωμα

- (I) Αθροίσεις μεγάλων παχυτοιχωματικών αγγείων με παρουσία μυϊκού χιτώνα
- Επιφανειακή ή κυρίως εν τω βάθει εντόπιση
- Συνήθως στα άκρα

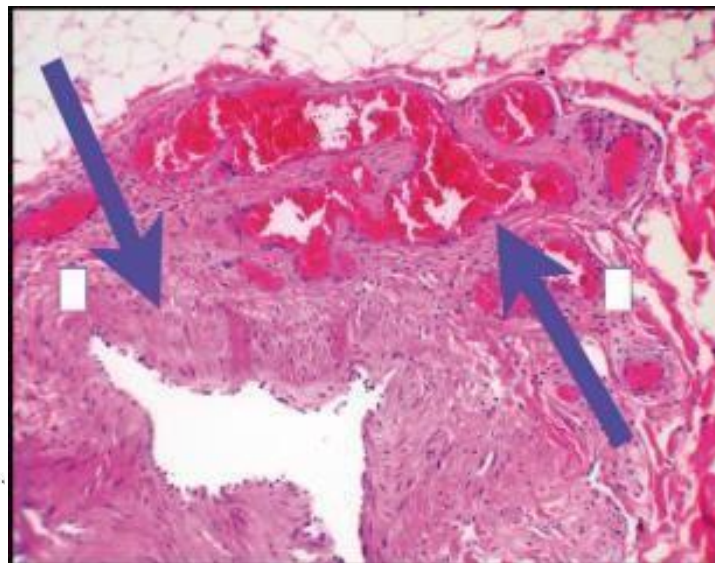


© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.

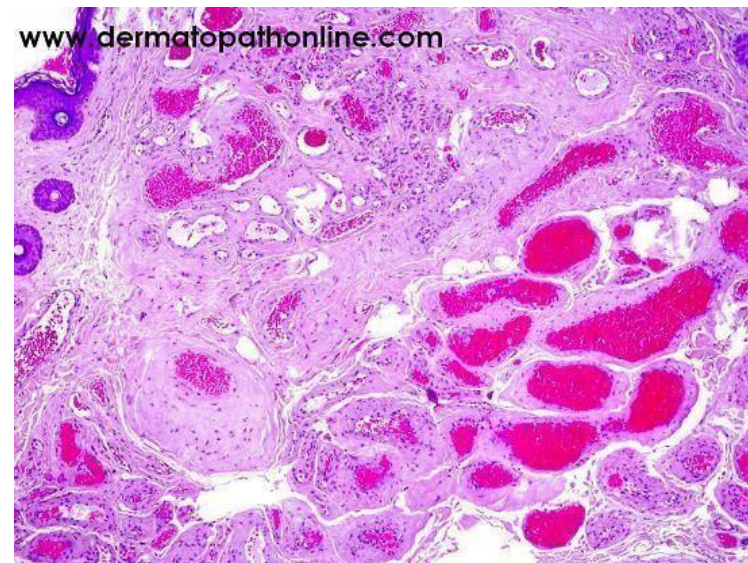
- Απουσία ελαστικών ινών (δ.δ από αρτηριοφλεβώδες αιμαγγείωμα)

Αρτηριοφλεβώδες Αιμαγγείωμα/δυσπλασία

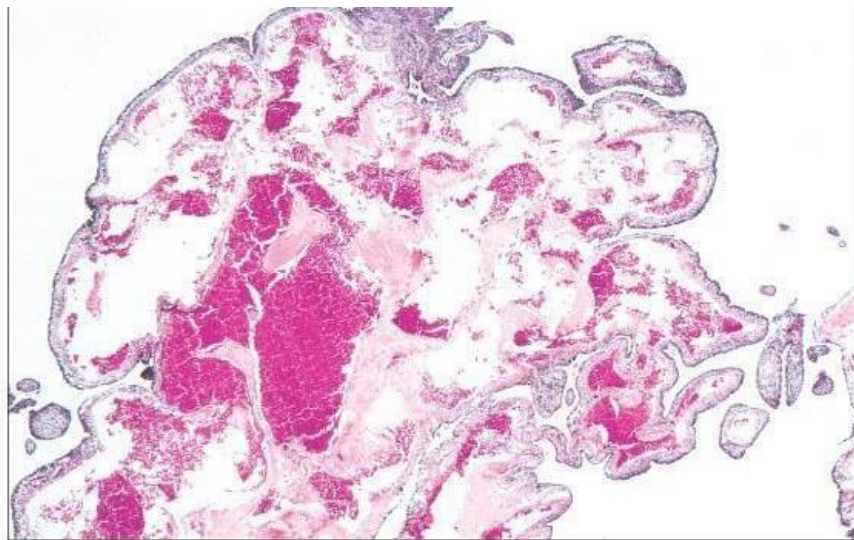
- (II) Αθροίσεις αγγείων αρτηριακού (παρουσία έσω ελαστικού πετάλου) και φλεβικού τύπου
- Επιφανειακή - δερματική ή εν των βάθει αλλοίωση
- Παιδιά και νέοι ενήλικες
- Ανάδειξη ελαστικού πετάλου με χρώση ελαστικών ινών



WHO, *Soft tissue and bone tumors 2020*
Hornick, *Practical soft tissue pathology 2019*

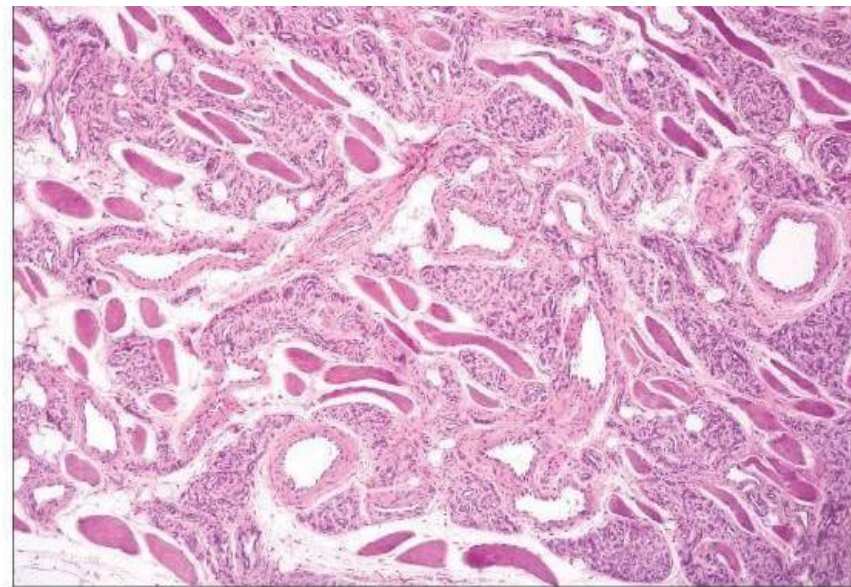


Εν τω Βάθει Αιμαγγειώματα (1)



Συνοβιακό αιμαγγείωμα

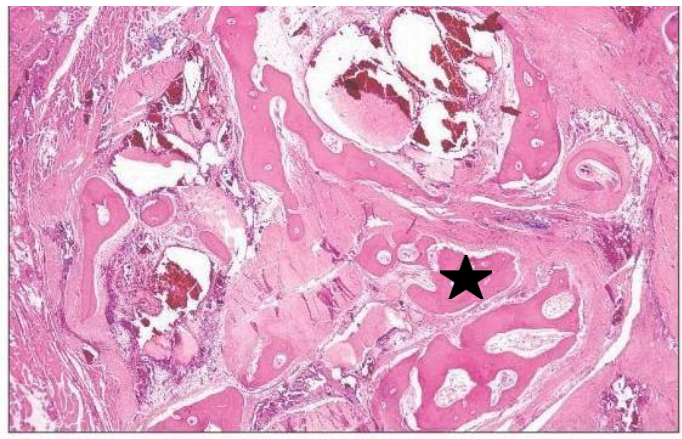
- Συνήθως **σηραγγώδες**
- **Γόνατο**, αγκώνας, άκρα χείρα
- **Παιδιά και έφηβοι**, A>Γ
- Δ/δ: Συνοβιακή αντιδραστική αγγειακή υπερπλασία λόγω φλεγμονής (παρουσία οιδήματος)



Ενδομυϊκό αγγείωμα / αιμαγγείωμα

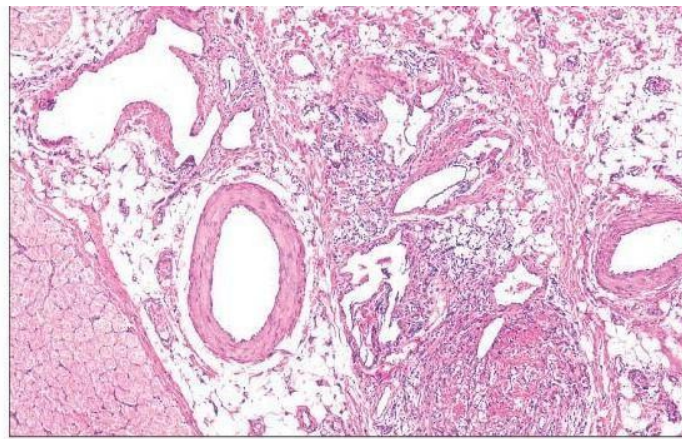
- Έφηβοι και νέοι ενήλικες, A=Γ
- Συχνότερα σε **κάτω άκρα**
- **Σηραγγώδες** ή **τριχοειδές** ή **μικτό**
- Συχνά παρουσία **ώριμου λιπώδους ιστού**
- Ατροφία παρακείμενων μυϊκών ινών

Εν τω Βάθει Αιμαγγειώματα (2)



Σηραγγώδες
Αιμαγγείωμα

- Συχνότερα παιδική ηλικία
- Μεγαλύτερο μέγεθος, εν τω βάθει εντοπίσεις
- Μεγάλου μεγέθους λεπτοτοιχωματικοί αγγειακοί χώροι που επαλείφονται από επίπεδα ενδοθηλιακά κύτταρα (παρουσία ώριμου οστού ★)

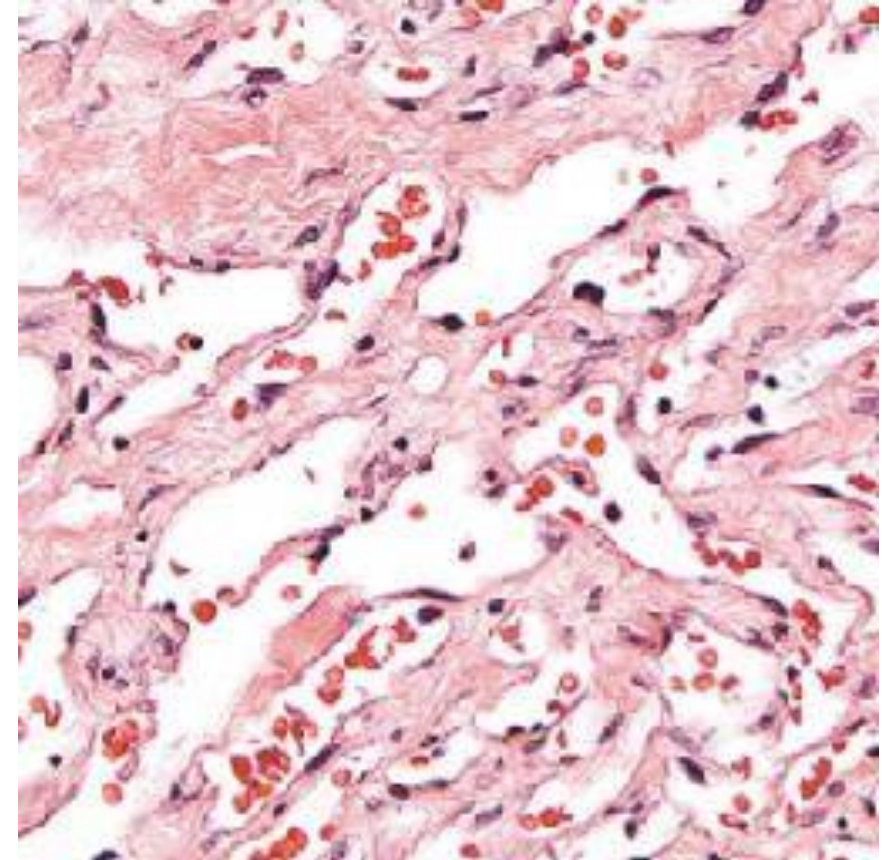


Αγγειωμάτωση

- Προσβολή μεγάλου μέρους του σώματος
- Συνήθως νέα άτομα, κάτω άκρα
- A<Γ ,
- Κλινικοπαθολογοανατομική διάγνωση! - Υποτροπή 50%
- Ποικιλία μορφολογίας αγγείων, διάχυτο πρότυπο

Κολποειδικό αιμαγγείωμα

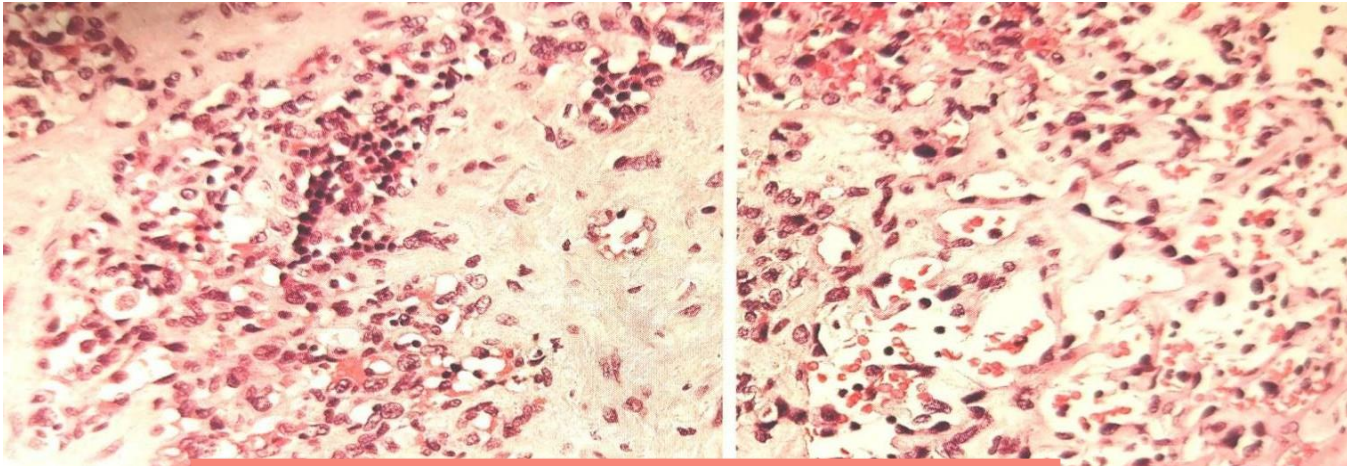
- Προτίμηση για τον υποδόριο ιστό του μαστού → **μιμείται καλά διαφοροποιημένο αγγειοσάρκωμα**
- Αρχικά εθεωρείτο ποικιλία του σηραγγώδους αιμαγγειώματος
- Ο νεοπλασματικός ιστός αντικαθιστά τα φυσιολογικά λόβια του λίπους
- Όρια περίγραπτα αλλά εστιακή επέκταση των αγγείων στον πέριξ ιστό
 - **Έλεγχος αρχιτεκτονικών/κυτταρολογικών χαρακτήρων κακοήθειας**
 - **Επι παθολογικών ορίων συνιστάται επανεκτομή**



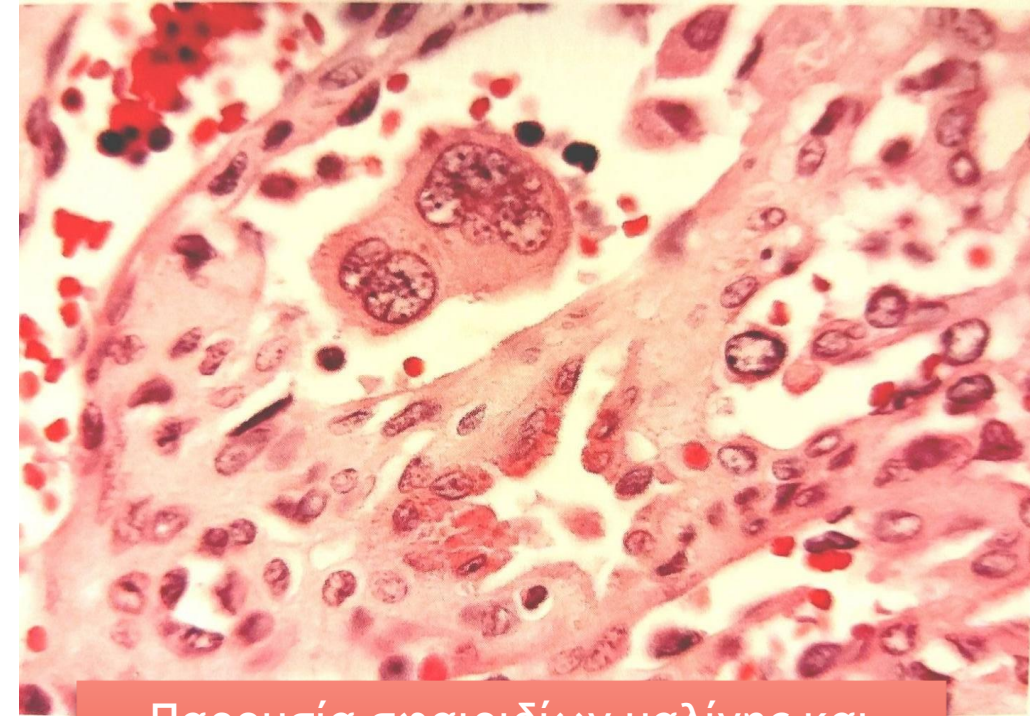
**Πυκνά διατεταγμένα, αναστομούμενα
λεπτοτοιχωματικά αγγεία με ψευδοθηλές.
Απουσία ατυπίας των ενδοθηλιακών
κυττάρων**

Αναστομωτικό αιμαγγείωμα

- Ενήλικες > παιδιά
- Συνήθως νεφρός και οπισθοπεριτόναιο, επίσης ΓΕΣ, ήπαρ, δέρμα, μαλακά μόρια, γεννητικό σύστημα
- Λοβιώδης αρχιτεκτονική
- Αναστομούμενα τριχοειδή αγγεία με hobnail ενδοθήλια
- ❖ Εξωμυελική αιμοποίηση, σφαιρίδια υαλίνης, θρόμβοι
- Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις GNAQ ή GNA14, όπως στα ηπατικά νεοπλάσματα με μικρά αγγεία



Λοβία αναστομούμενων αγγειακών χώρων εντός σκλήρυντικού στρώματος

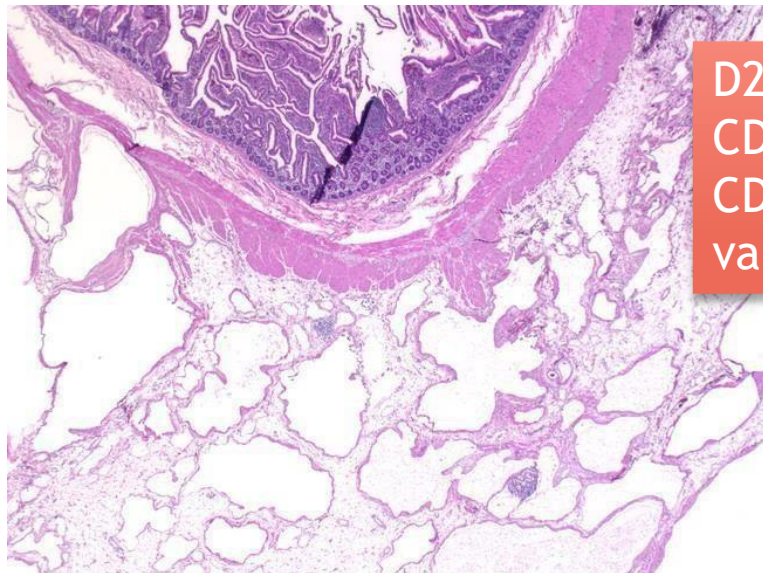


Παρουσία σφαιριδίων υαλίνης και μεγακαριοκυττάρων

WHO 2020, soft tissue and bone tumors

Λεμφαγγείωμα

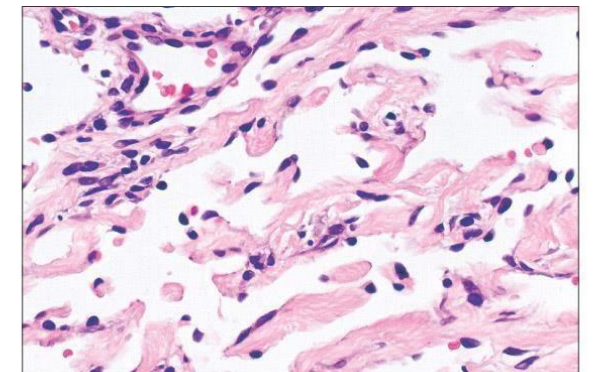
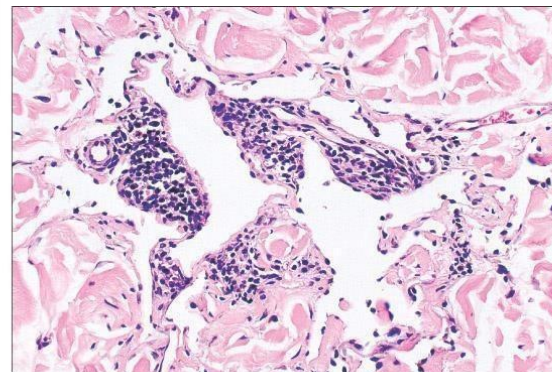
- Αλλοίωση αποτελούμενη από συνωστισμένα διατεταμένα λεμφαγγεία
- Συχνά σε παιδιά, κεφαλή - τράχηλος
- Δερματικό: επιπολής και εν τω βάθει / Άλλες εντοπίσεις: στοματική κοιλότητα, ενδοκοιλιακά, οπισθοπεριτόναιο, γεννητική περιοχή, κορμός
 - ❖ Ενδοκοιλιακό λεμφαγγείωμα δ.δ από κυστικό μεσοθηλίωμα του περιτοναίου και μικροκυστικό αδένωμα παγκρέατος(έκφραση επιθηλιακών δεικτών)



D2-40+,
CD31+,
CD34
variable

Δερματικό Επίκτητο Προοδευτικό Λεμφαγγείωμα

- Κυρίως σε παιδιά/ενήλικες μετά Α/Θ ή τραύμα
- Δέρμα και βλεννογόνος στόματος
- Εκτατικά λεμφαγγεία στο ανώτερο χόριο που διατέμνουν τις κολλαγόνες ίνες του δικτυωτού χορίου
- Μονόστιβο ενδοθήλιο χωρίς ατυπία +/- θηλές
- Λεμφοκυτταρικές αθροίσεις



Αγγειακοί όγκοι με Hobnail ενδοθήλια

Hobnail αιμαγγείωμα
Θηλώδες ενδολεμφαγγειακό αγγειοενδοθηλίωμα (όγκος Dabs ka)
Δικτυοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
Μετακτινική άτυπη αγγειακή αλλοίωση

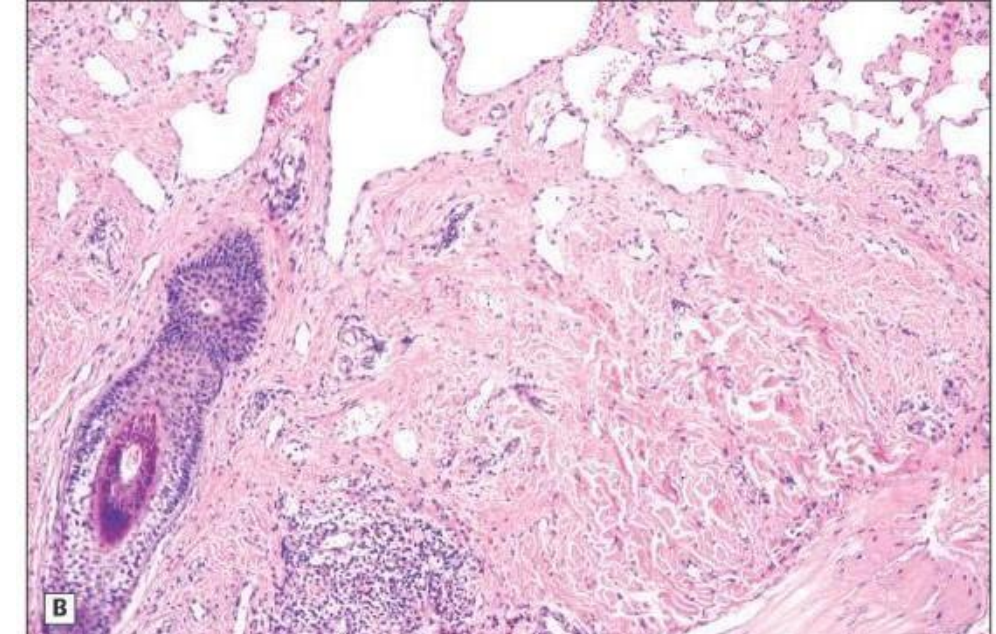
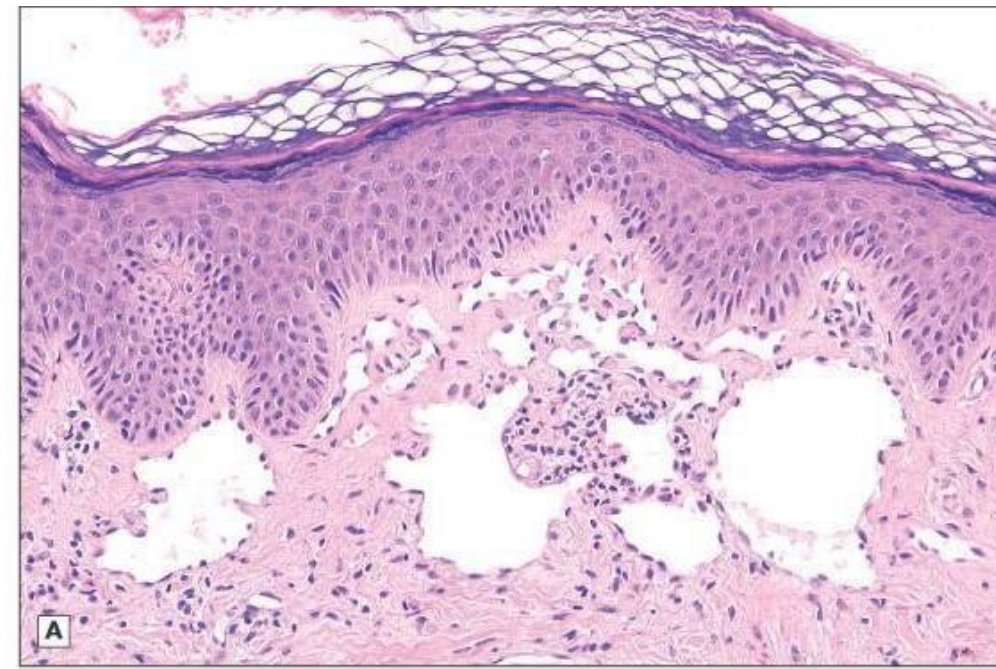
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019

Στοχοειδές (Hobnail- Αιμοσιδηρωτικό Αιμαγγείωμα)

- Το καλόηθες αντίστοιχο του δικτυοειδούς αιμαγγειοενδοθηλιώματος
- Δερματική αλλοίωση, συνήθως στα άκρα νέων ανδρών
- Η στοχοειδής κλινική εμφάνιση δεν είναι ούτε ειδική ούτε απαραίτητη για τη διάγνωση
- Συμμετρική σφηνοειδής αλλοίωση στο χόριο

Διφασική μορφολογία

- **Επιφανειακά:** εκτατικοί χώροι με hobnail ενδοθήλια, +/- θηλές
- **Εν τω βάθει:** σχισμοειδείς χώροι που διατέμνουν τις ίνες του δικτυωτού χορίου
- Αιμορραγία , αιμοσιδηρίνη, λεμφικές αθροίσεις
- Λεμφαγγειακος φαινότυπος
- Ασυνεχής/απών περικυτταρικός στίχος



Αγγειακοί Όγκοι Ενδιάμεσης Κακοήθειας

ΑΙΜΑΓΓΕΙΟΕΝΔΟΘΗΛΙΩΜΑ

Ομάδα αγγειακών όγκων με βιολογική συμπεριφορά ενδιάμεση μεταξύ αιμαγγειώματος και αγγειοσαρκώματος

Τοπική υποτροπή / χαμηλό μεταστατικό δυναμικό (*locally aggressive, rarely metastasizing*)

Τύποι κατά WHO 2020

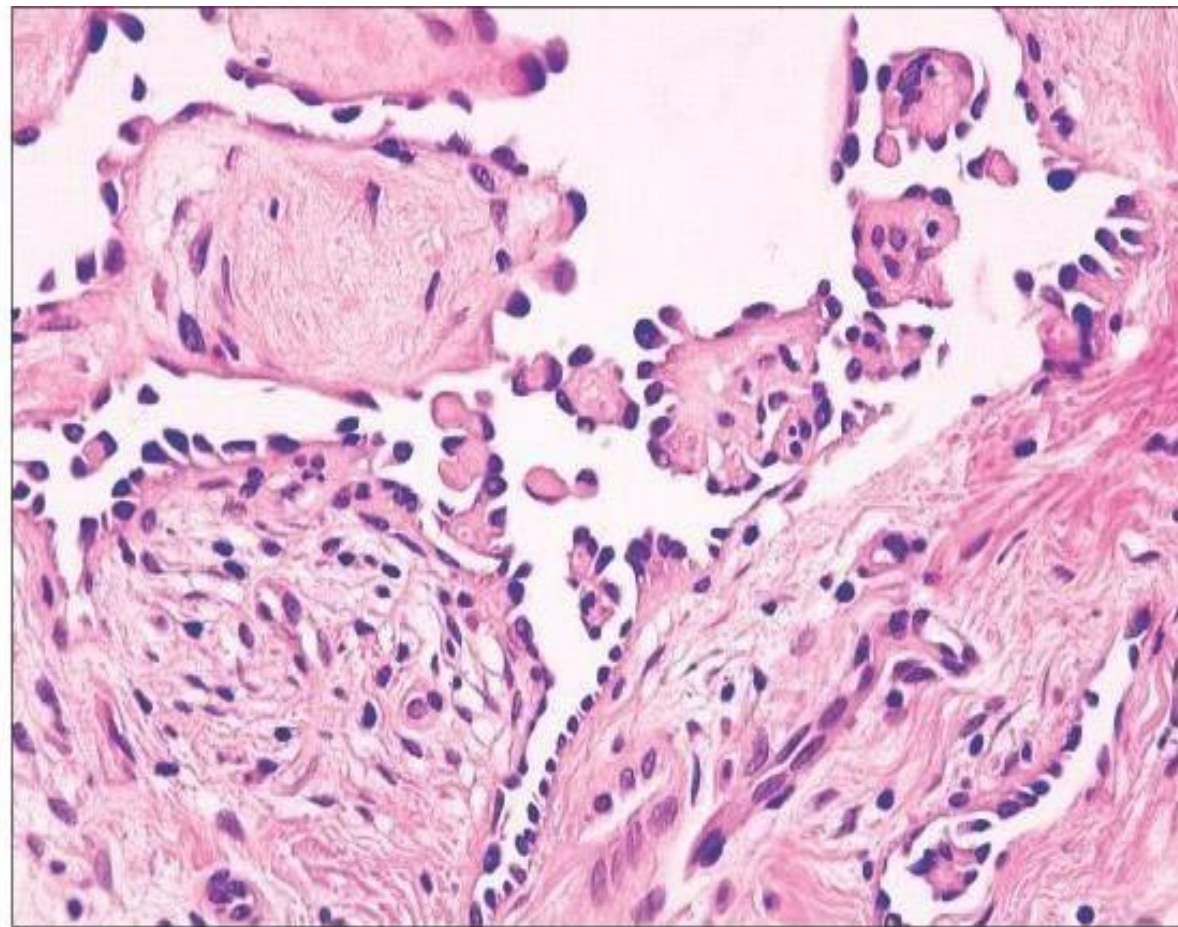
- Καρσιform αιμαγγειοενδοθηλίωμα/θυσσανωτό αιμαγγείωμα → τοπικά υποτροπιάζουν
- Δικτυοειδές
- Θηλώδες ενδολεμφαγγειακό
- Σύνθετο
- Ψευδομυογενές

Σπανίως μεθιστάμενα

Σάρκωμα Kaposi

Δικτυοειδές (retiform) Αιμαγγειοενδοθηλίωμα

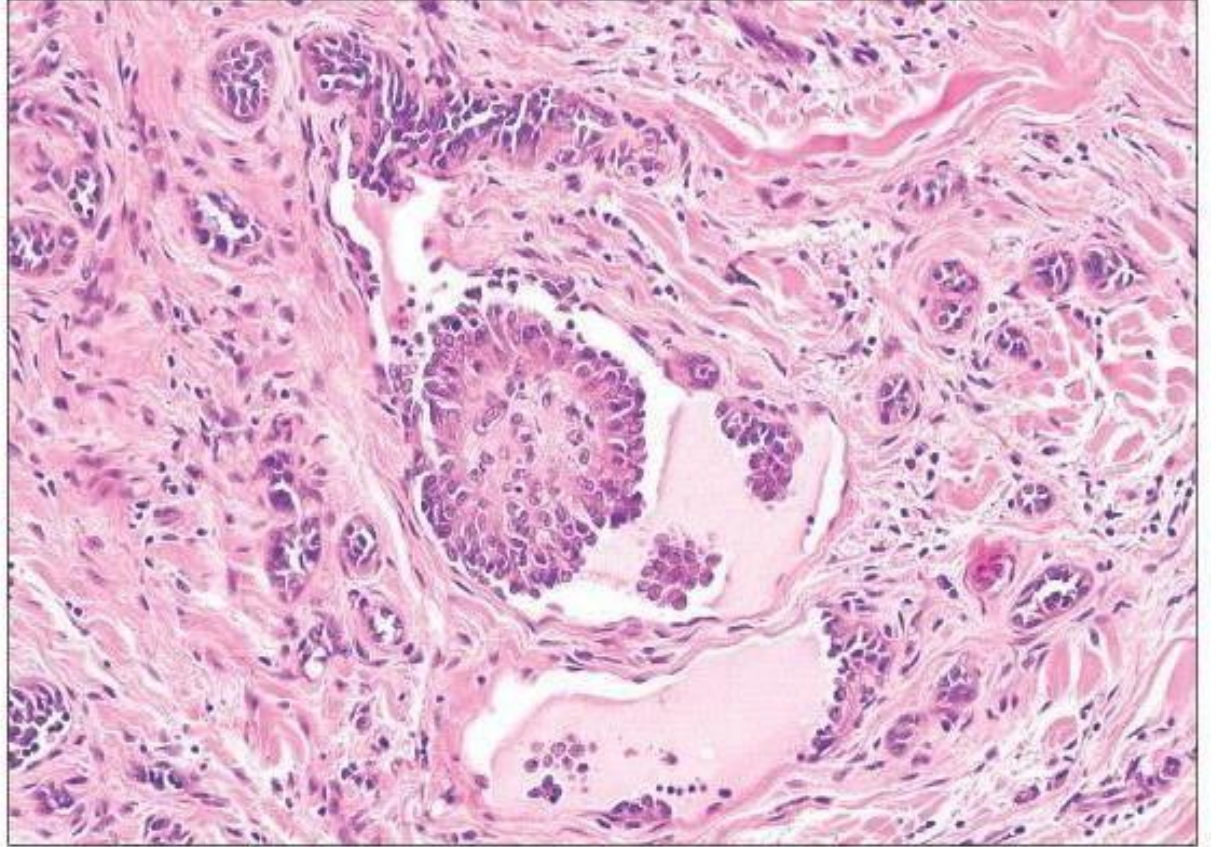
- Νέοι ενήλικες και παιδιά
- Εντόπιση στο χόριο και τον υποδόριο ιστό, συνήθως στα άκρα (κάτω)
- Επιμήκεις αναστομούμενοι αγγειακοί χώροι δίκην ορχικού δικτύου που επενδύονται από μονό στίχο Hobnail κυττάρων με ήπια ατυπία, με ενίοτε μικρές θηλές
- Σπάνιες συμπαγείς αθροίσεις ευτραφών ενδοθηλιακών κυττάρων
- Το περιβάλλον στρώμα συνήθως εμφανίζει σκλήρυνση
- Λεμφοκυτταρική διήθηση, εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης
- **D2-40 -/+ PROX1 +**
- **Απουσία στίχου περικυττάρων**
- **Αναδιατάξεις MAML2 (συνήθως YAP1-MAML2) στο 38% των περιπτώσεων → συνήθως σε άνδρες στα κάτω άκρα**



er, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5

Θηλώδες ενδολεμφαγγειακό αιμαγαιοενδοθηλίωμα

- Σπάνιο νεόπλασμα, κυρίως σε παιδιά και βρέφη (25% σε ενήλικες)
- Συνήθως στα άκρα, χόριο και τον υποδόριο ιστό
- Εκτατικοί λεμφαγγειακού τύπου χώροι επενδυόμενοι από κυβοειδές ενδοθήλιο με σχηματισμό υαλοειδοποιημένων θηλών που επενδύονται από Hobnail κύτταρα
- Λεμφαγγειακός φαινότυπος (D2-40+/CD34 +/-)
- Λεμφοκυτταρικές διηθήσεις
- Απουσία περικυτταρικού στίχου
- Εξαιρετική πρόγνωση

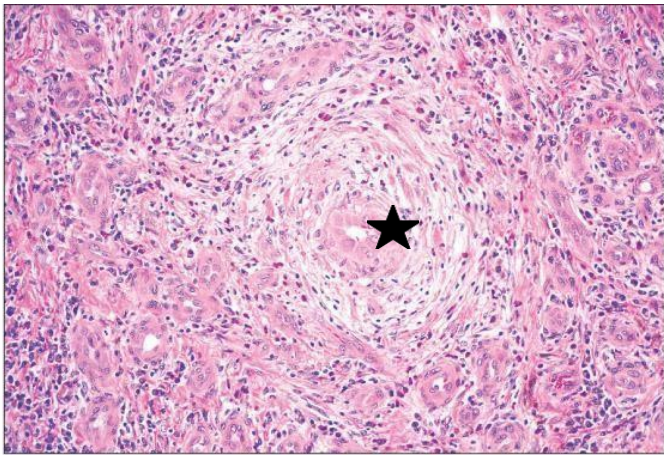


Επιθηλιοειδείς αγγειακές αλλοιώσεις

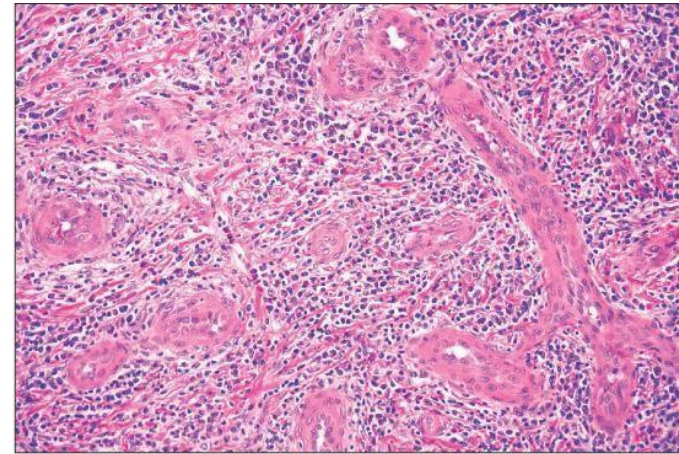
- Επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα, επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, επιθηλιοειδές αγγειωματοειδές οζίο, επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα
- Ευτραφή ενδοθηλιακά κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και σπάνια ενδοκυττάρια κενोटόπια
- Η ενδοθηλιακή φύση δεν είναι πάντα προφανής
- Δυνατή η έκφραση κερατινών
- Συχνά πολυεστιακή ανάπτυξη
- Διαφορική Διάγνωση: επιθηλιοειδές σάρκωμα, αληθείς επιθηλιακοί όγκοι

Επιθηλιοειδές Αιμαγγείωμα

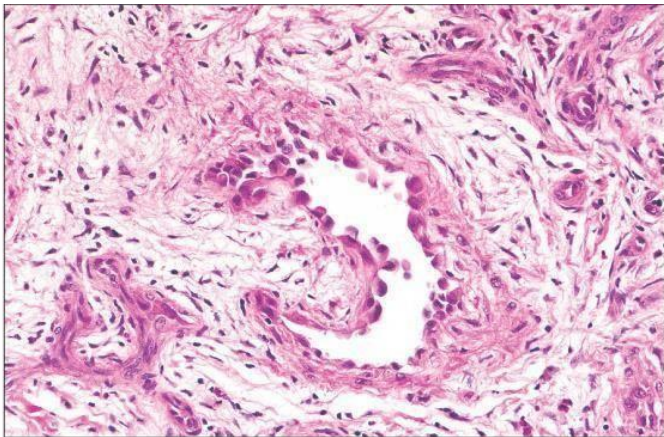
- ▶ Ενήλικες 20 - 40 ετών, Γ>Α, 50% πολυεστιακή αλλοίωση
- ▶ Κεφαλή / τράχηλος (**κυρίως περιωτικά**) και άκρα (κυρίως δάκτυλα)/ πέος, οστά, στοματικός βλεννογόνος
- ▶ Περίγραπτη αλλοίωση σε **χόριο και υποδόριο**, **σπάνια σε εν τω βάθει** ιστούς
- ▶ Δυνατόν να αναπτυχθεί ενδοαγγειακά



Μικρά αγγεία
περιβάλλουν το
κεντρικό αγγείο★

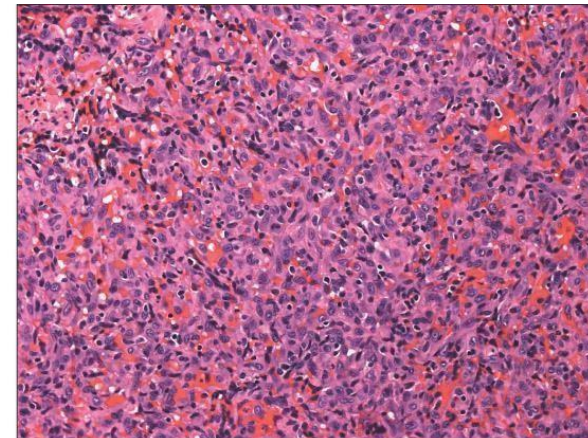


Φλεγμονώδης
συνιστώσα:
ηωσινόφιλα,
λεμφοκύτταρα,
μαστοκύτταρα,
πλασματοκύτταρα
λεμφοζίδια,
συχνή αλλά όχι
απαραίτητη



Επιθηλιοειδή ενδοθήλια
που προβάλλουν στον
αυλό - tombstone
appearance - Παρουσία
ενδοκυττάρων κενотоπίων
“blister cells”

*Torrence, Histopathology 2022;
Saleh, Hum Pathol 2023*

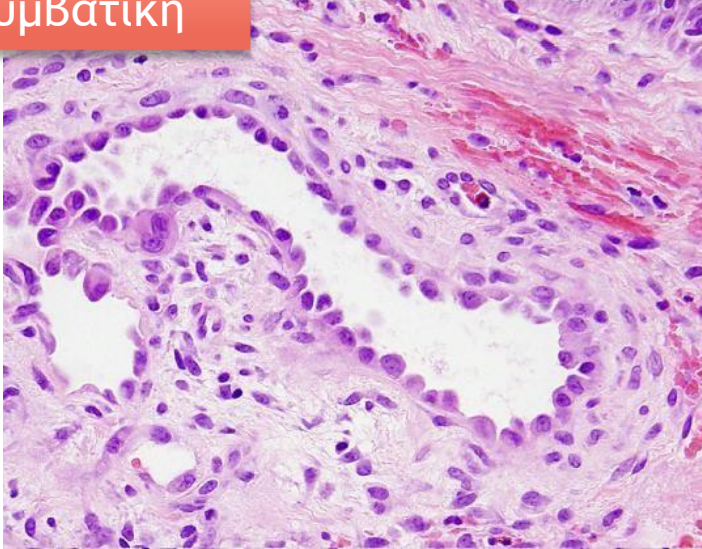


Συμπαγείς περιοχές
χωρίς εμφανείς αυλούς
στο κέντρο της
αλλοίωσης, σπανιότερα
στα οστά

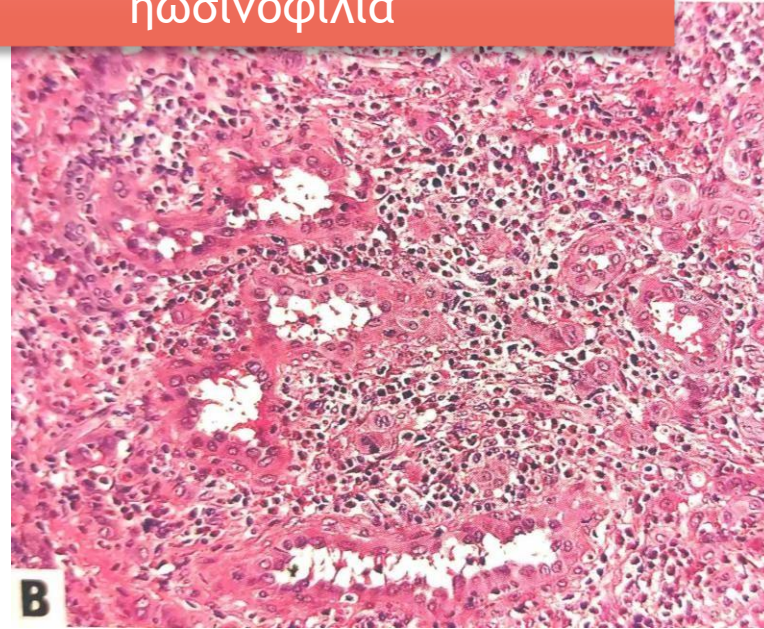
Επιθηλιοειδές Αιμαγγείωμα

Μορφολογικές ποικιλίες

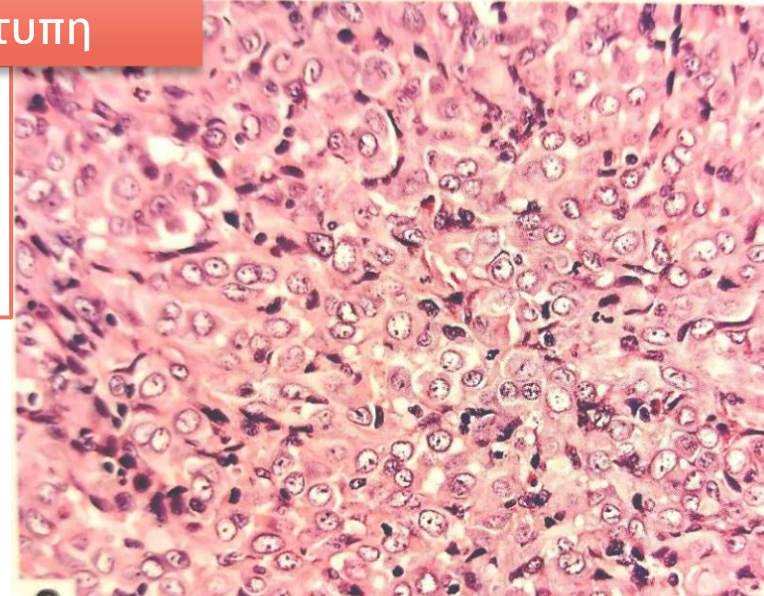
Συμβατική



Αγγειολεμφοειδής υπερπλασία με ηωσινοφιλία

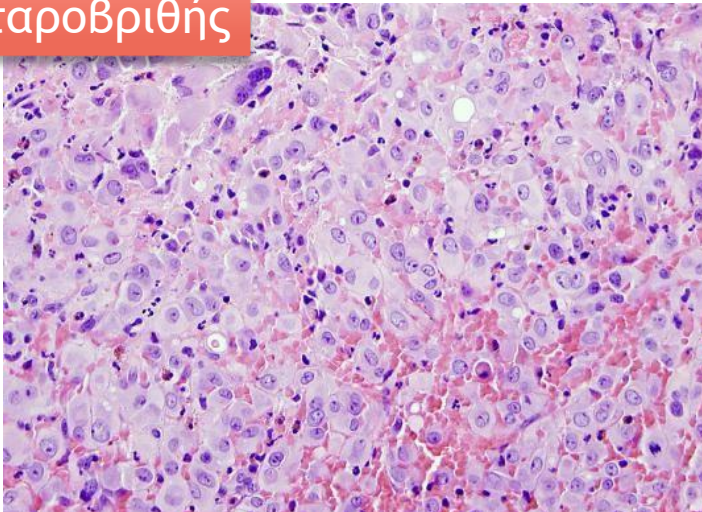


Άτυπη



- Συμπαγής ανάπτυξη
- Αυξημένη κυτταροβρίθεια και μιτώσεις
- Νέκρωση
- Μη εμφανείς αγγειακοί χώροι
- Διηθητική συμπεριφορά
- Συχνή ανάπτυξη στο πέος

Κυτταροβριθής



50% συμπαγείς αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων

Απουσία έντονης ατυπίας

Μοριακή γενετική επιθηλιοειδούς αιμαγγειώματος

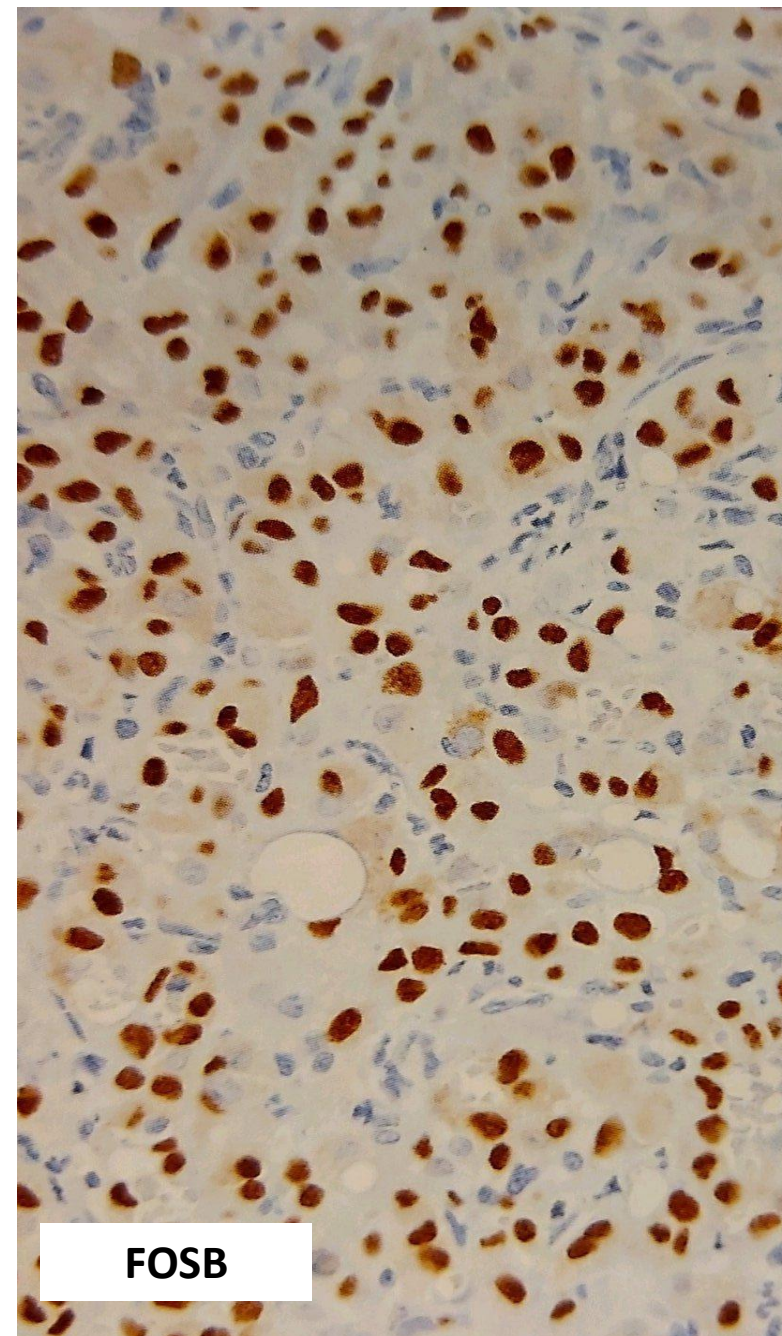
- 29% αναδιατάξεις FOS (partners LMNA, Vim, MBLN1, σπάνια WWTR1, SETD1B)
- 20% αναδιατάξεις FOSB (συνήθως ZFP36 → >50% των περιπτώσεων στο πέος, συχνά με άτυπα χαρακτηριστικά , εξαιρετικά σπάνια WWTR1-FOSB)
- Τύπος και συχνότητα αναδιατάξεων ανάλογα της ανατομικής εντόπισης:
 - FOS/FOSB αναδιατάξεις συνήθως στα οστά(>70%) , συχνότερα στην κυτταροβριθή ποικιλία /εξαιρετικώς σπάνιες στο δέρμα (5%)
 - FOSB αναδιατάξεις συνήθως στο πέος
 - GATA6-FOXO1 αναδιατάξεις σπάνιες (18%), κυρίως σε κεφαλή-τράχηλο και δέρμα
- Απουσία FOS και FOSB αναδιατάξεων στην αγγειολεμφοειδή υπερπλασία με ηωσινοφιλία→ ? μη νεοπλασματική αλλοίωση - ωστόσο έκφραση σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων FOSB
- Απουσία έκφρασης FOS στο επιθηλιοειδές αγγειωματοειδές οζίο

Επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα

➤ Διαφορική Διάγνωση

- Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (διάταξη κυττάρων σε **χορδές**, απουσία φλεγμονώδους συνιστώσας) - CAMTA1 ή TFE3+
 - Επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα (-δδ από το συμπαγές επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα, **έντονη ατυπία** των νεοπλασματικών κυττάρων)
 - Νόσος Kimura (λεμφαδενοπάθεια, αθροίσεις ηωσινοφίλων σε βλαστικά κέντρα)
- ## ➤ Ανοσοφαινότυπος: CD31, CD34, ERG, D2-40
- ## ➤ Pitfalls: Έκφραση EMA και κερατινών σε ένα ποσοστό περιπτώσεων!
- ## ➤ Έντονη πυρηνική έκφραση FOSB ανάλογη του υπότυπου (80-100% ALHE) συνολικά 68% versus 46% FOS / 76% FOS ή/και FOSB(+)/ανεξάρτητα της παρουσίας/είδους υποκείμενης αναδιάταξης
- ## ➤ Περιορισμένη (<50% των νεοπλασματικών κυττάρων) έκφραση FOSB στο 56% και c-FOS στο 62% των περιπτώσεων
- ## ➤ Πυρηνική έκφραση FOSB παρατηρείται σε ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, ενίοτε στην οζώδη περιτονιίτιδα, συχνά σε πυογόνο κοκκίωμα, δευτεροπαθή θηλώδη ενδοθηλιακή υπερπλασία και πολύ σπάνια σε κακοήθεις αγγειακούς όγκους (επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα)

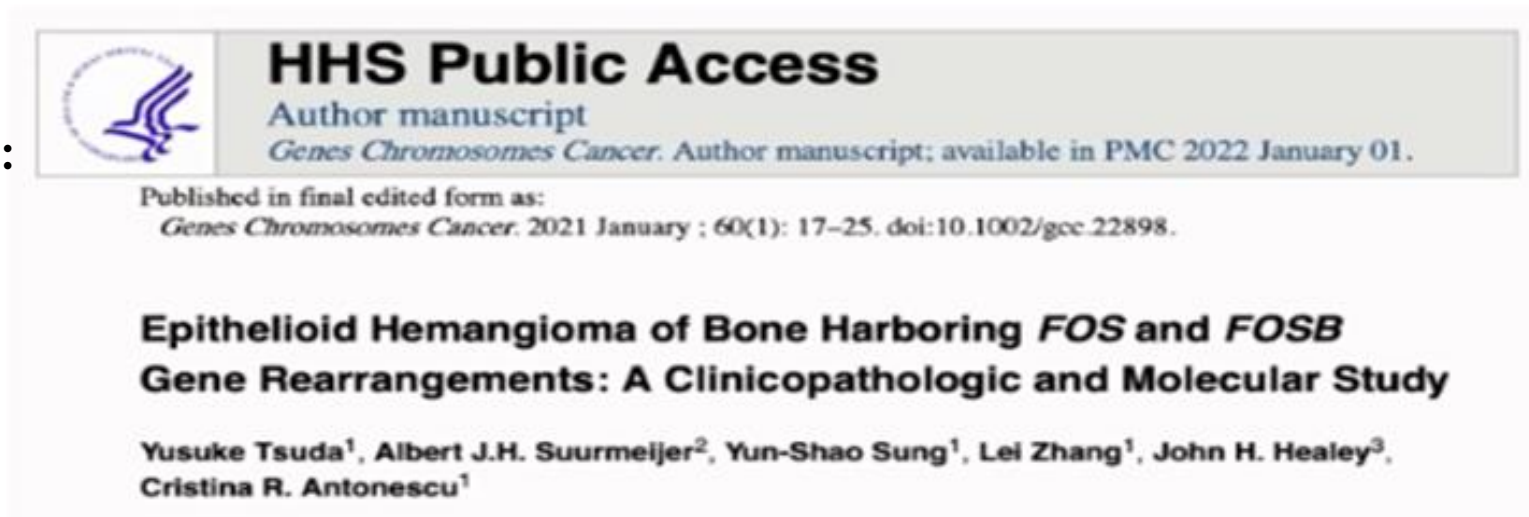
Huang , AJSP 2015, Antonescu, Gen Chrom, Cancer 2014, Llamas - Velasco, AJSP 2017; Tsui Int J surg Pathol 2023



Επιθηλιοειδές Αιμαγγείωμα των οστών

- Ευρεία ηλικιακή κατανομή
- Εντόπιση: άκρα (Κάτω > Άνω), σπανιότερα σπονδυλική στήλη, κρανίο, πλευρές, πύελος
- Πολυεστιακή ανάπτυξη (συχνά στην ίδια ανατομική περιοχή) ~25%
- Θεωρείται όγκος οριακής κακοήθειας τοπικά επιθετικός (WHO 2020) → ολική εξαίρεση (en bloc/ απόξεση)
- Αναδιατάξεις FOS (59-74%) [partner γονίδια LMNA, VIM, MBLN1] ή FOSB (26%) [partner γονίδια ZFB36 ή WWTR1]
- Ιστολογικά ευρήματα: συμπαγής κυτταροβριθής αλλοίωση με λίγα φλεγμονώδη στοιχεία
- Διαφορική διάγνωση: επιθηλιοειδές αιμαγγειονδοθηλίωμα, ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα

FOSB αναδιάταξη:
Σχέση με
νέκρωση και
ηωσινοφιλική
φλεγμονώδη
διήθηση



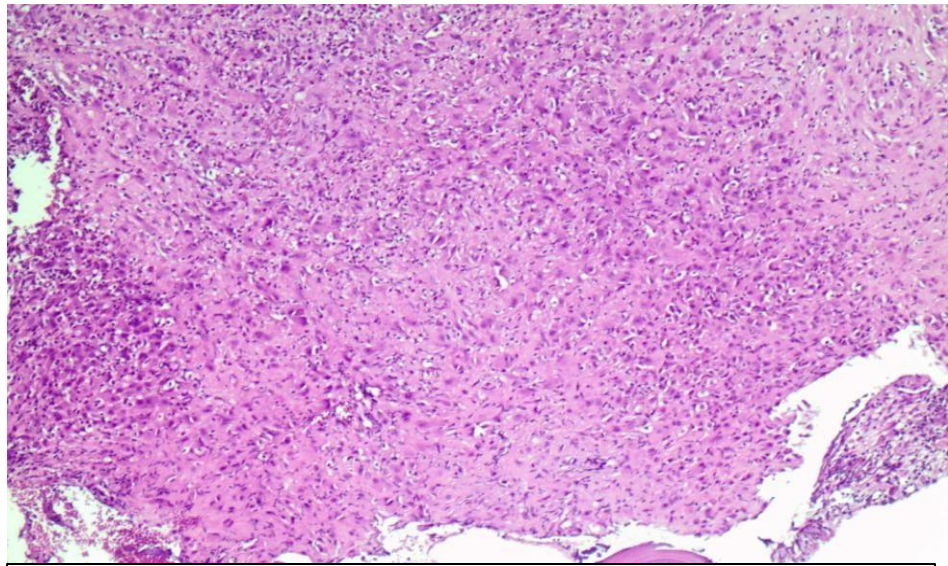
Approximately 15% of the referring cases had the correct diagnosis (EHE most common misdiagnosis)

FOS αναδιάταξη:
Σχέση με ατρακτοκυτταρική
μορφολογία, παραγωγή
οστού, παρουσία
οστεοκλαστών, αιμορραγική
διήθηση

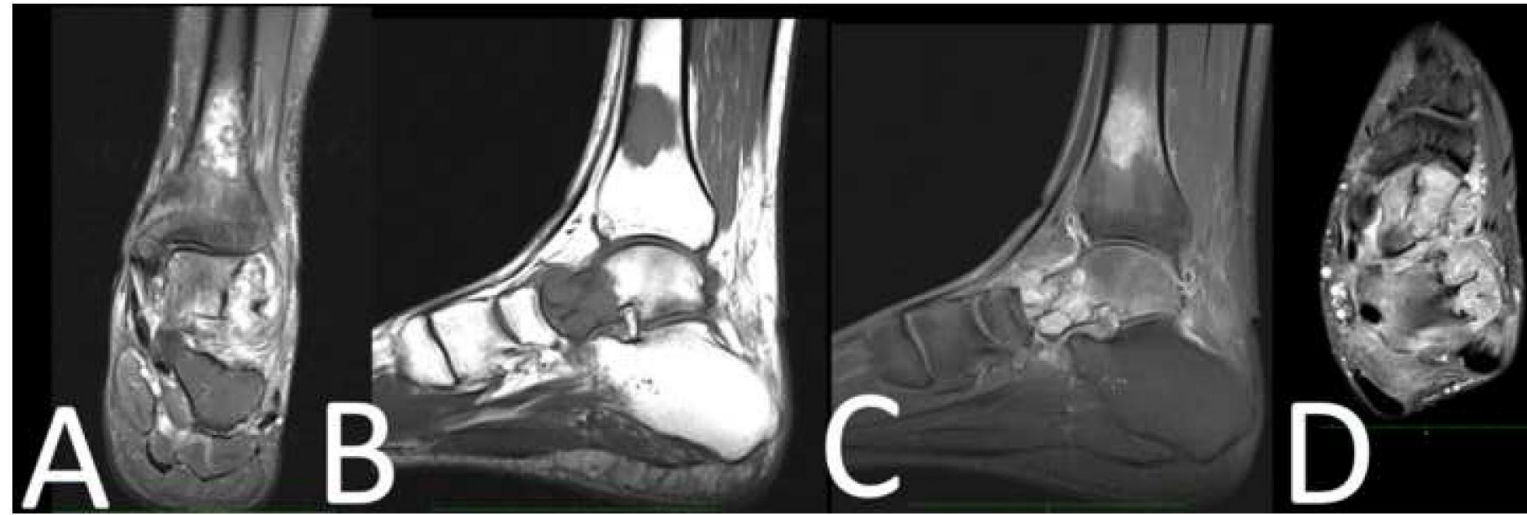


Ομοιότητα με
οστεοβλάστωμα (επίσης με
αναδιατάξεις FOS/FOSB)

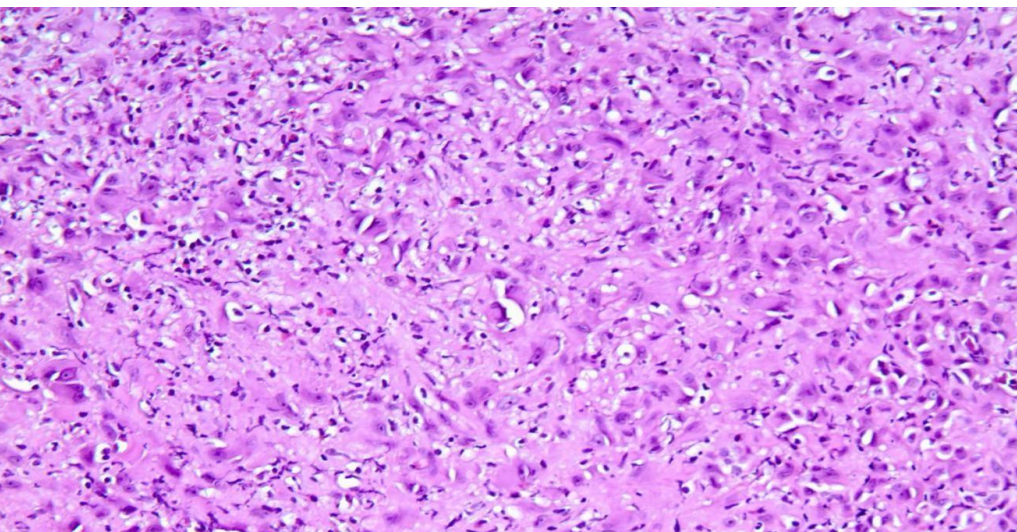
Κλινικό Περιστατικό 2: Άνδρας, 38 ετών, πολλαπλές βλάβες σε αριστερή άπω κνήμη, περόνη και άκρο πόδα



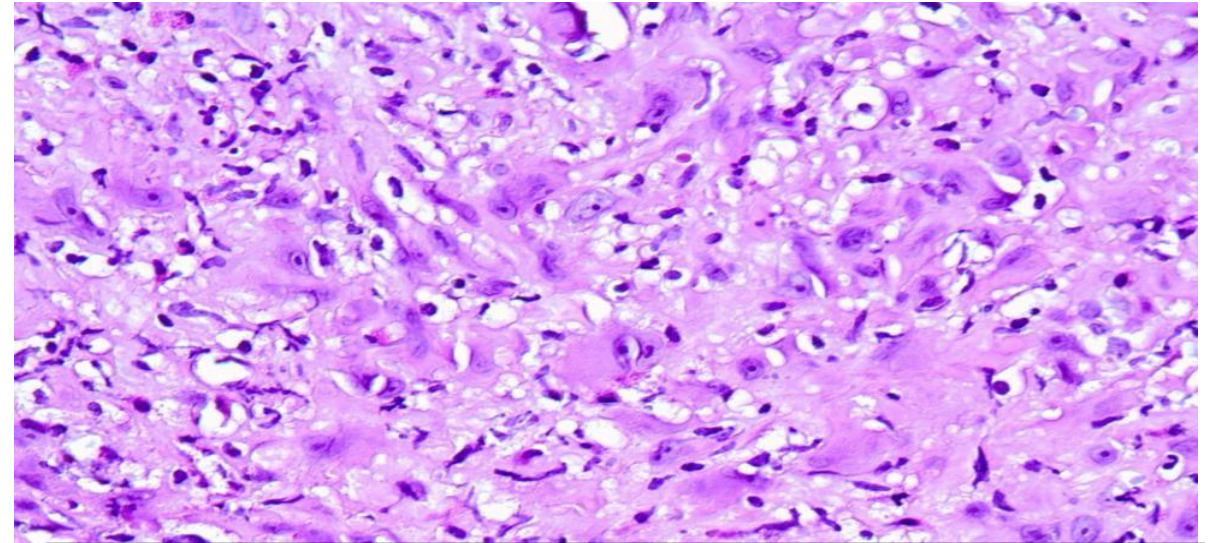
Συμπαγής ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων



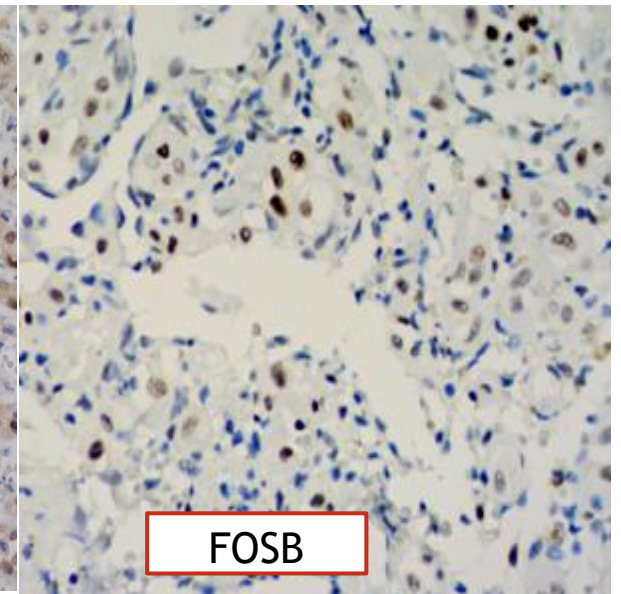
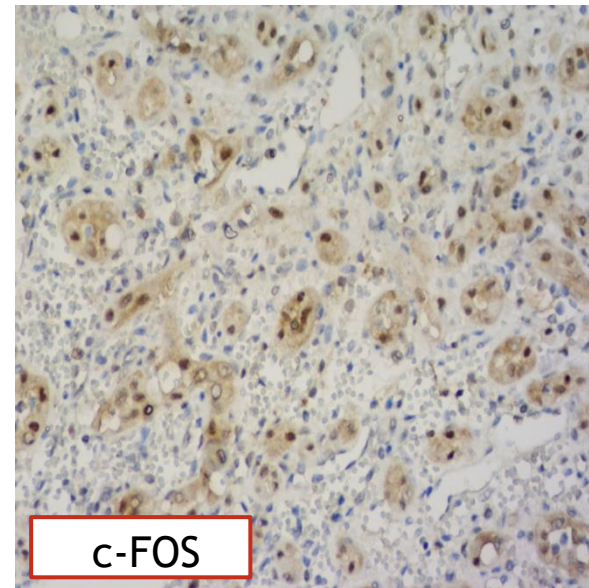
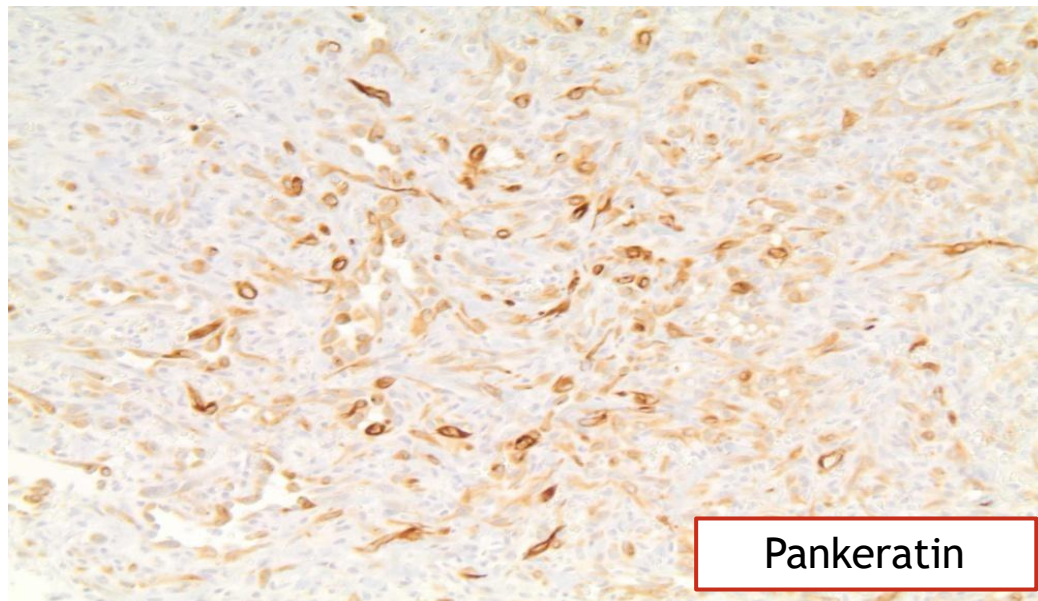
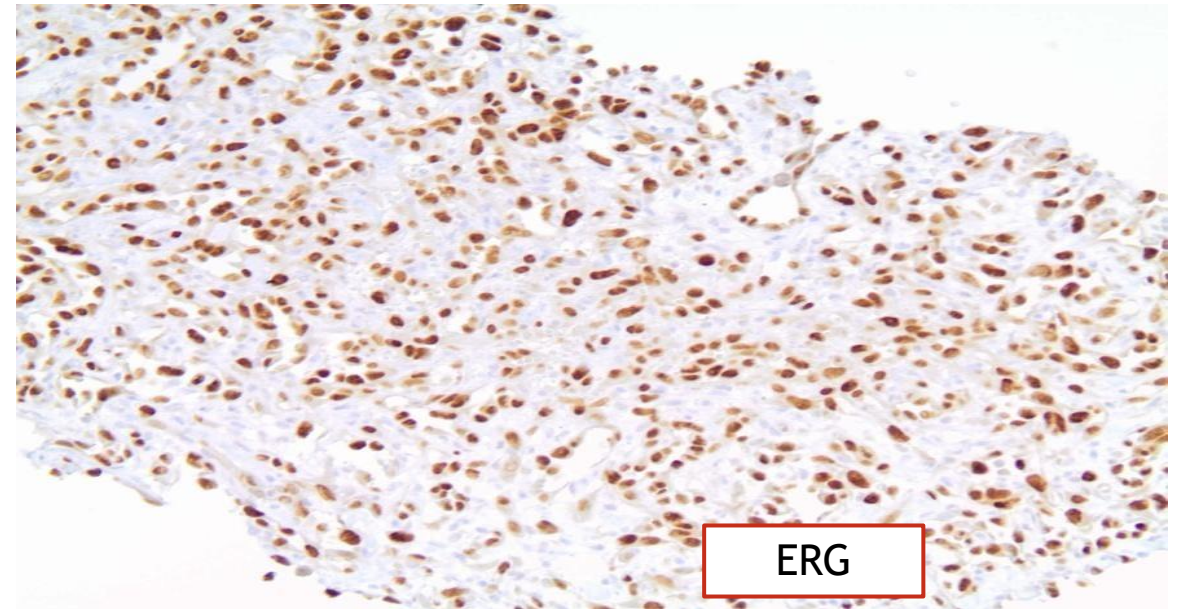
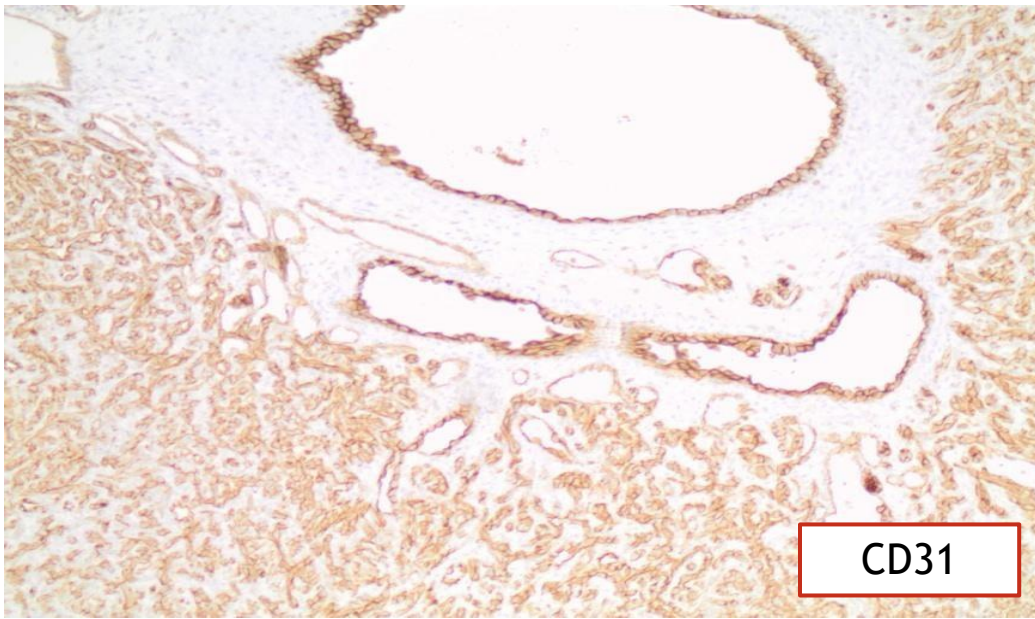
Μειωμένη ένταση σήματος στις T1 και κυρίως υψηλή ένταση στις T2 ακολουθίες



Ηωσινόφιλα νεοπλασματικά κύτταρα που επενδύουν δυσδιάκριτους αγγειακούς αυλούς

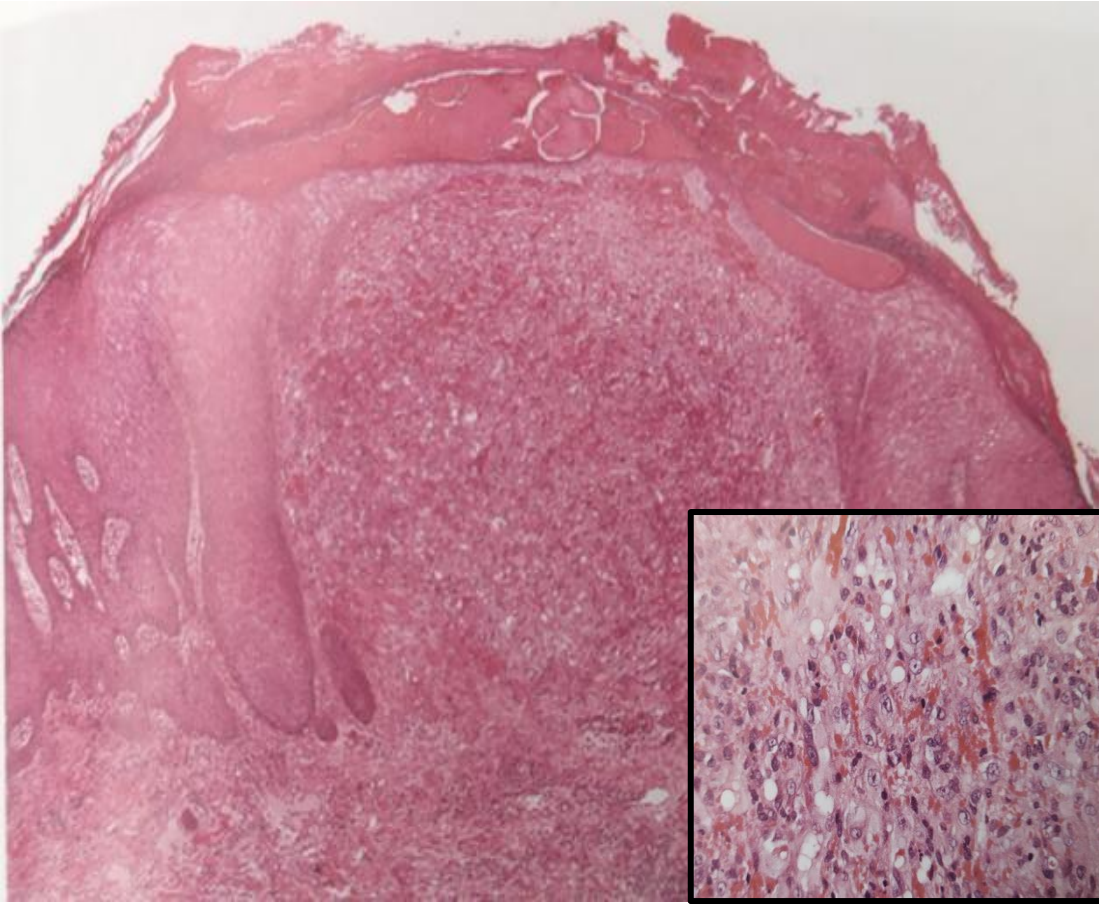


Επιθηλιοειδή κύτταρα με κυτταροπλασματικά κενोटόπια



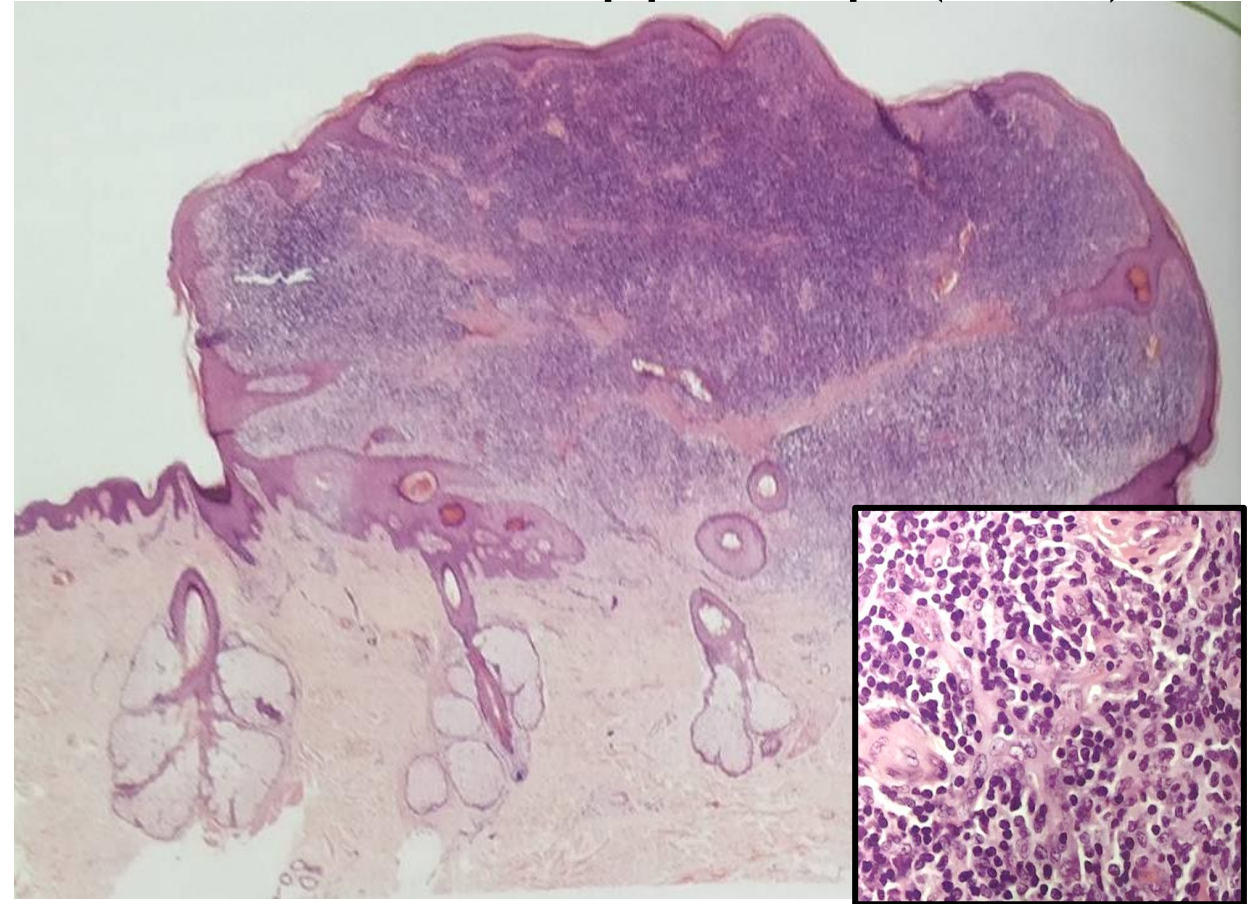
Πολυοστικό επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα

Επιθηλιοειδές αγγειωματοειδές οζίο



Καλά περιγεγραμμένο οζίδιο στο χόριο με υπερπλασία της επιδερμίδας
Συμπαγείς αθροίσεις επιθηλιοειδών κυττάρων με σπάνια ενδοκυττάρια κενοτόπια
Απουσία πυρηνικής έκφρασης FOSB ή θετικότητας για κερατίνες

Αγγειωματοειδές πολυποειδές ψευδολέμφωμα πλούσιο σε Τ-λεμφοκύτταρα (TRAPP)



Αγγεία με προβάλλοντα ενδοθήλια
Άφθονα Τ λεμφοκύτταρα (CD4+ και CD8+)
Πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα

McKee 2020

Επικάλυψη με επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα: μικτή φλεγμονή, ενδοκυττάρια κενοτόπια

Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019

Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (ΕΗΕ)

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Ενήλικες, Γ ≥ Α, εξαιρετικά σπάνιο σε παιδιά
- Δέρμα, μαλακά μόρια, πνεύμονας, οστά, ήπαρ - οποιαδήποτε εντόπιση
- Ιστολογικά ευρήματα παρόμοια μεταξύ των διάφορων εντοπίσεων αλλά η πρόγνωση εξαρτάται από την εντόπιση
- Δερματικό ΕΗΕ εξαιρετικής πρόγνωσης → δ/δ από μεταστατικό ΕΗΕ
- Πνευμονικό ή οστικό ΕΗΕ πιο επιθετικό από εκείνο των μαλακών μορίων
- Πολυεστιακές αλλοιώσεις μονοκλωνικές → μεταστάσεις
- Συνολικό μεταστατικό δυναμικό 21%, ποσοστό θνητότητας 17%
- Κακοήθης όγκος, λιγότερο επιθετικός σε σχέση με το αγγειοσάρκωμα

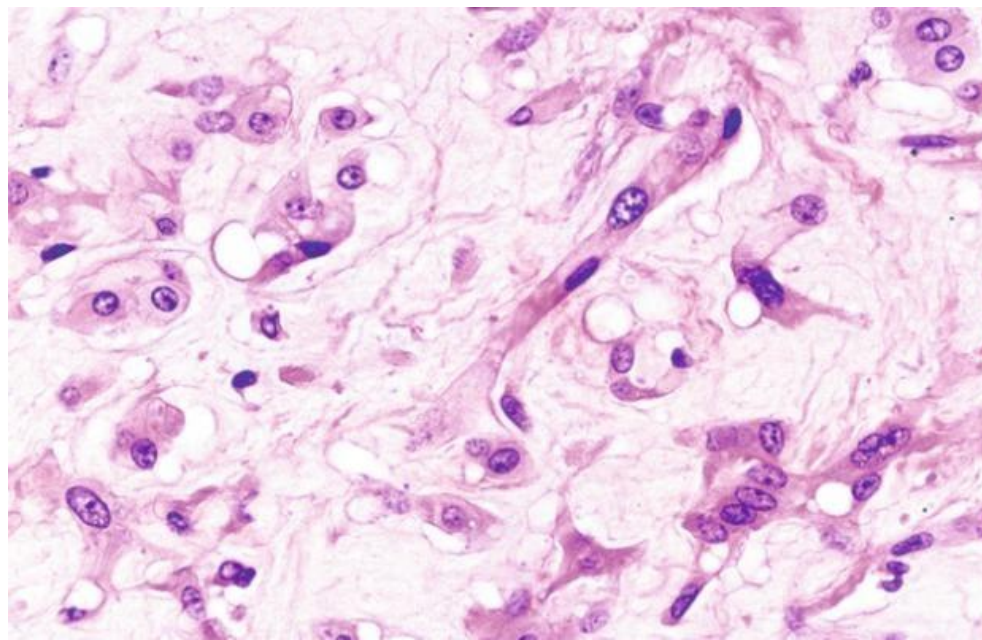
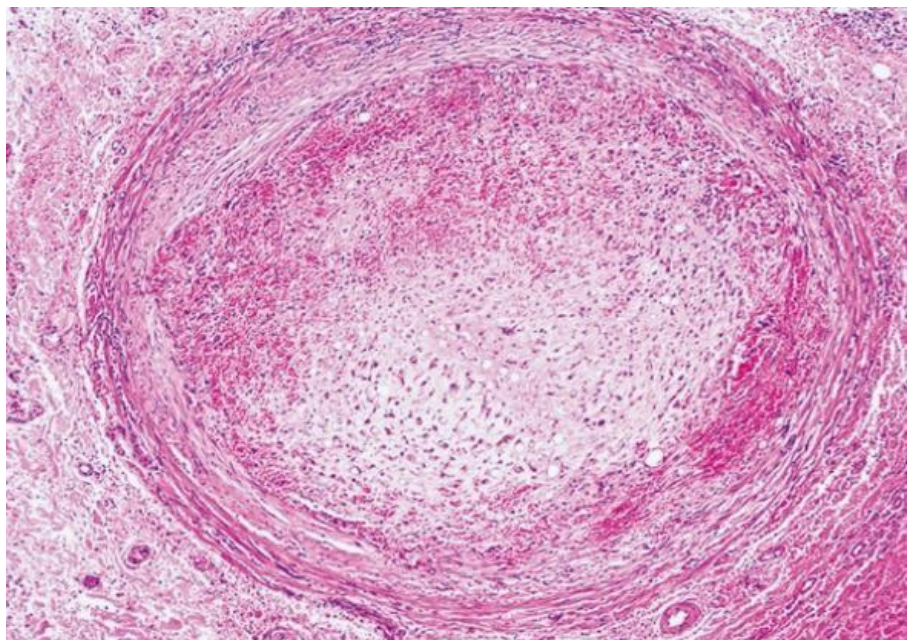
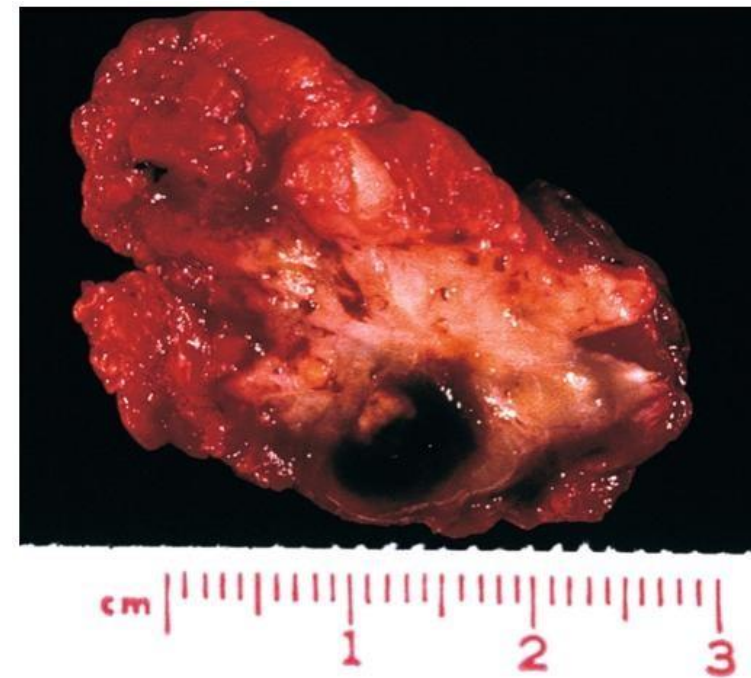
Clinical features of EHE by primary site

	Soft Tissue	Bone	Lung	Liver
Age at presentation	Wide range; mean 48 years	Peak in second decade	Wide range; mean 40 years	Wide range; mean 40–45 years
Sex	F = M	F = M	F > M (2–3:1)	F > M (1.5:1)
Solitary vs. multifocal	Solitary	60% multifocal	90% multifocal; 75% bilateral	85% multifocal
Metastatic rate	20%–30%	20%	20%–30%	35%–45%
Mortality rate	15%	20%	40%–45%	35%–45%

F, Female; *M*, male.

ΕΗΕ - Ιστολογικά ευρήματα(I)

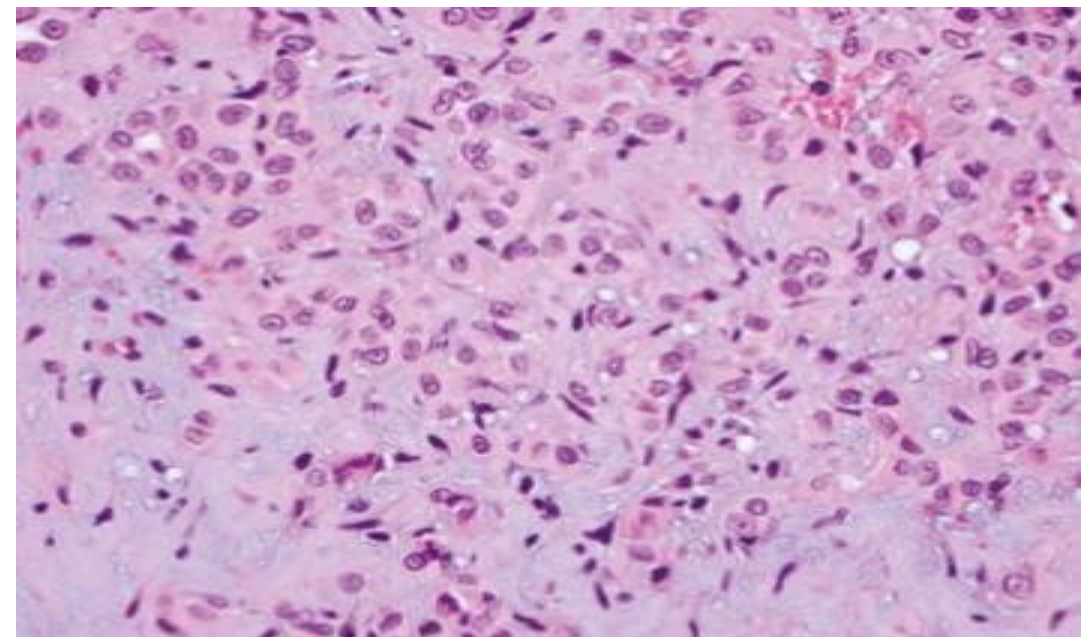
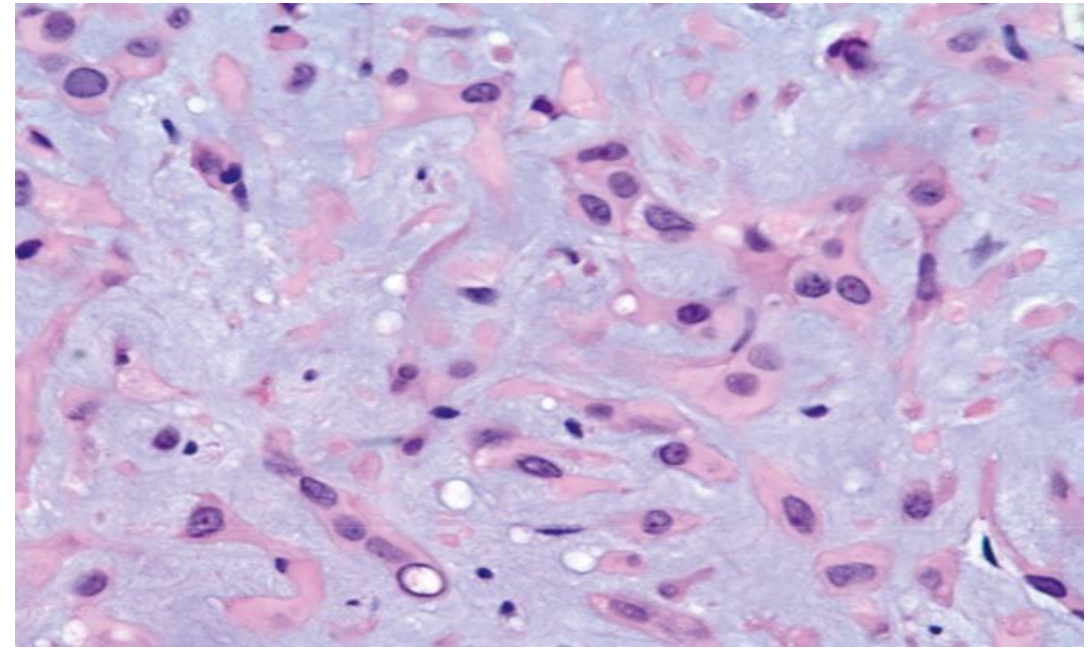
- Σε 40-50% σχέση με μικρού/μεγάλου μεγέθους αγγείο, κατά κανόνα φλέβα ————— φυγόκεντρη ανάπτυξη στον περίξ ιστό
 - ✓ Αγγειοκεντρικό πρότυπο μη εμφανές στο δερματικό ΕΗΕ
- Αρχέγονη αγγειακή διαφοροποίηση με τη μορφή ενδοκυττάρων αυλών
 - σπάνια μεγάλοι αγγειακοί χώροι στην περιφέρεια του όγκου
 - ✓ Ενδοκυττάρια αυλοί με εξαγγειωμένα ερυθρά, όχι βλέννη (δ.δ από αδеноCa)



*Hornick, Practical Soft
Tissue Pathology, 2019
WHO Classification of
Tumours: Soft Tissue and
Bone Tumours 2020
Enzinger, 7th edition 2020*

ΕΗΕ - Ιστολογικά ευρήματα (II)

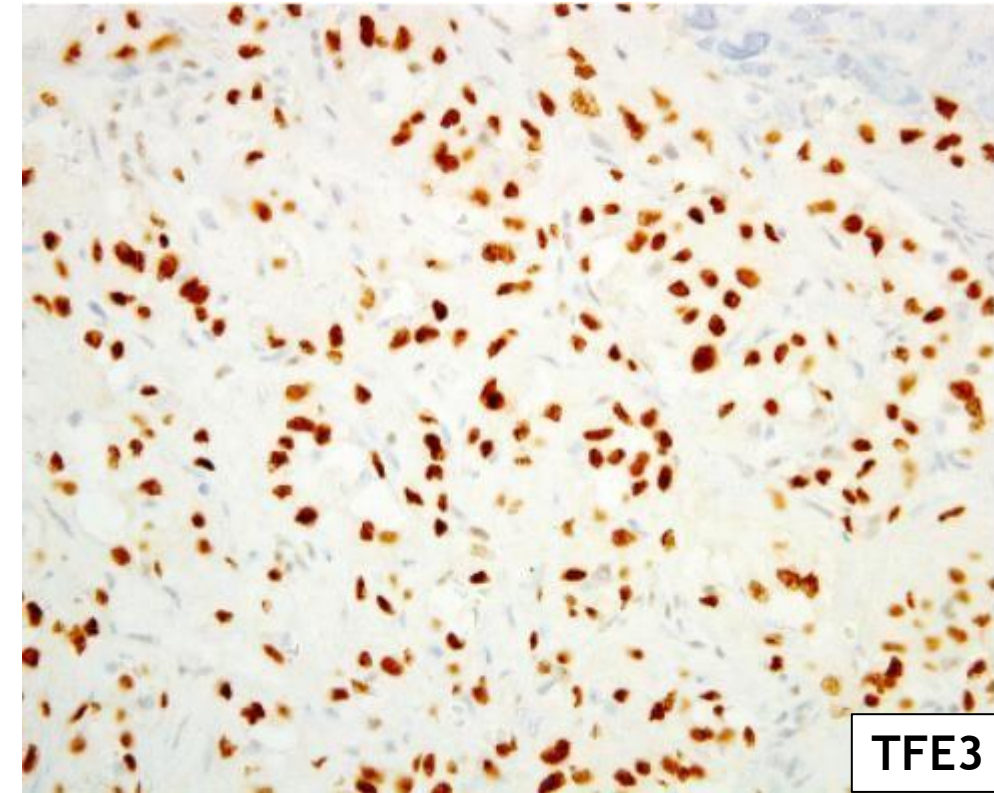
- Επιθηλιοειδή ή ελαφρά ατρακτόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και μικρό πυρήνιο
- Αναστομούμενες χορδές εντός μυξοϋαλοειδούς στρώματος που ενθυμίζει χόνδρο
- Ελάχιστα φλεγμονώδη κύτταρα (δ.δ από επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα)
- Υποδόριες/ εν τω βάθει αλλοιώσεις ευρέως διηθητικές
 - ✓ Δερματικές αλλοιώσεις μικρές και περίγραπτες
- Πολύ σπάνιες μιτώσεις ($\leq 1/10$ H.P.F)



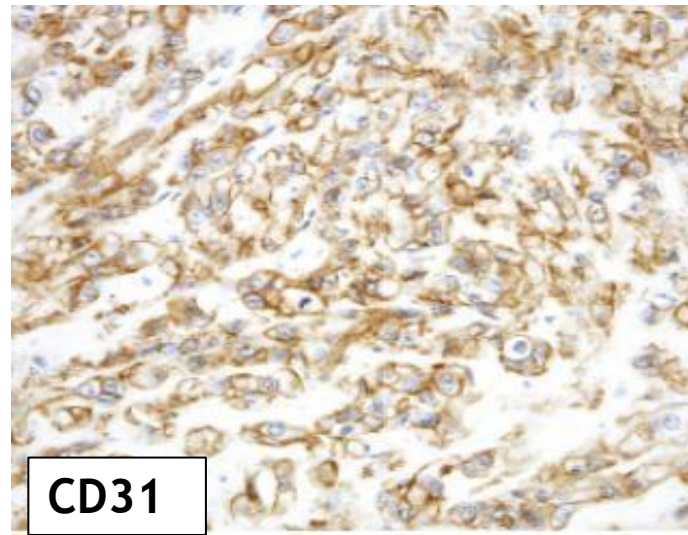
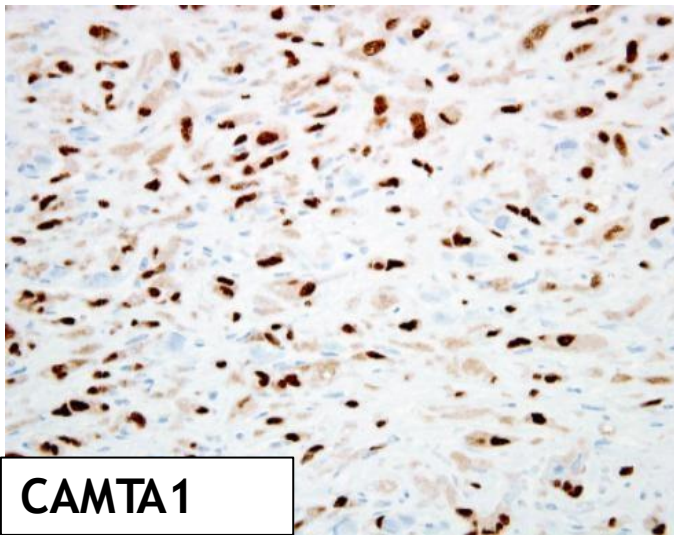
ΕΗΕ - Ανοσοφαινότυπος και μοριακά ευρήματα

- Ενδοθηλιακοί δείκτες: CD31, CD34, Fli-1, ERG
✓CD34 +/-
- Έκφραση κερατινών, ενίοτε διάχυτα, στο 25-50%
✓EMA σπάνια θετικό
- D2-40 + σε ένα ποσοστό
- 50% SMA+ στα νεοπλασματικά κύτταρα
- Διάχυτη πυρηνική έκφραση CAMTA-1 επί παρουσίας WWTR1-CAMTA1 σύντηξης (89%-100%)

Οι περιπτώσεις με σύντηξη TFE3 θεωρούνται ξεχωριστή οντότητα



- Διάχυτη πυρηνική έκφραση TFE3 σε ΕΗΕ με YAP1-TFE3 σύντηξη



WWTR1(TAZ)-CAMTA1 reprograms endothelial cells to drive epithelioid hemangioendothelioma

Jordan H Driskill^{1 2}, Yonggang Zheng¹, Bo-Kuan Wu¹, Li Wang¹, Jing Cai¹,
Dinesh Rakheja^{3 4 5 6}, Michael Dellinger^{7 8}, DuoJia Pan¹

WWTR1(TAZ)- CAMTA1 gene fusion is sufficient to dysregulate YAP/TAZ signaling and drive epithelioid hemangioendothelioma tumorigenesis

Caleb N Seavey^{1 2 3}, Ajaybabu V Pobbati¹, Andrea Hallett¹, Shuang Ma¹, Jordan P Reynolds⁴,
Ryan Kanai⁵, John M Lamar⁵, Brian P Rubin^{1 4}

- YAP1 και WWTR1(TAZ) αποτελούν καταληκτικούς τελεστές της σηματοδοτικής οδού Hippo
- Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σηματοδότηση μέσω της οδού Hippo καταλήγει στη φωσφορυλίωση των YAP και TAZ με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση αυτών
- Η σύντηξη YAP1/ TFE3 και TAZ [WWTR1] - CAMTA1 οδηγεί στην ενεργοποίηση και πυρηνική συσσώρευση των YAP1 και TAZ [WWTR1]
- Η σύντηξη TAZ [WWTR1] - CAMTA1 αποτελεί τον κύριο μηχανισμό ογκογένεσης στο επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
- Δυνητική θεραπευτική στόχευση σηματοδότησης TAZ - CAMTA 1

Fluorescence *in situ* hybridization for *WWTR1*-*CAMTA1* has higher sensitivity and specificity for epithelioid hemangioendothelioma diagnosis

Panpan Yang ¹, Shan Zhang ¹, Chaowen Yu ², Wentian Yan ¹, Ningning Yang ¹, Nan Li ¹, Yuchen Huang ¹, Hongchun Chen ¹, Zhaogen Cai ¹, Yan Zhao ¹, Yanzi Qin ¹, Xiaomeng Gong ¹, Zhenzhong Feng ¹

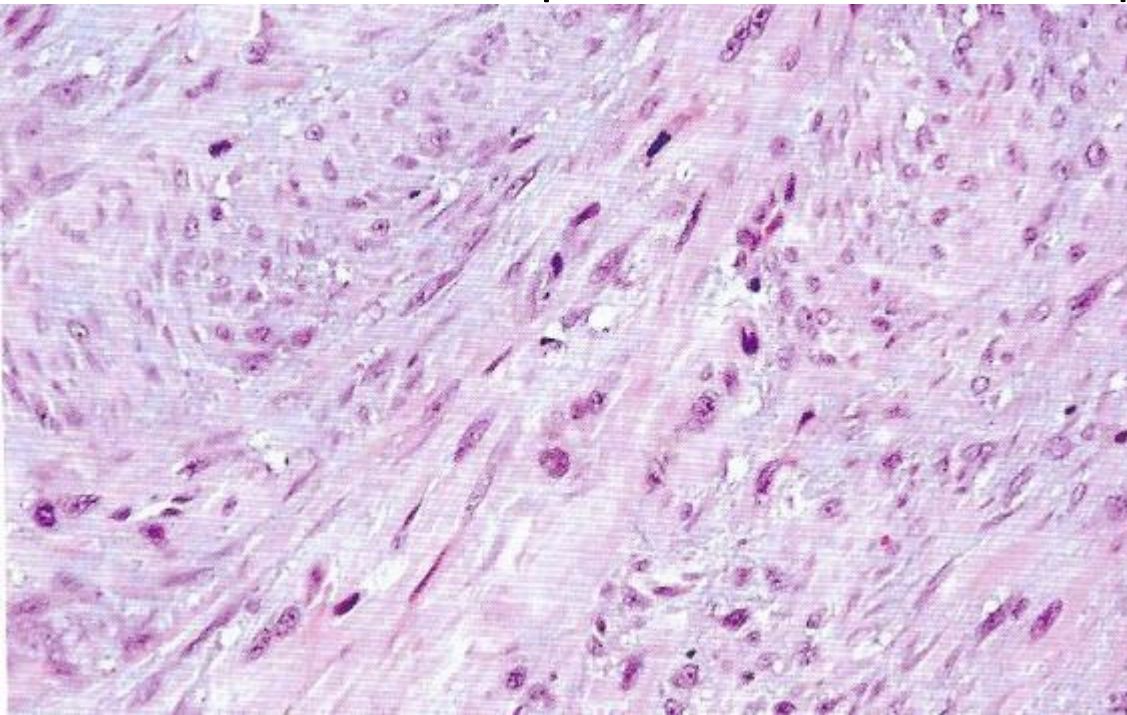
Affiliations + expand

PMID: 32913529 PMCID: PMC7476104

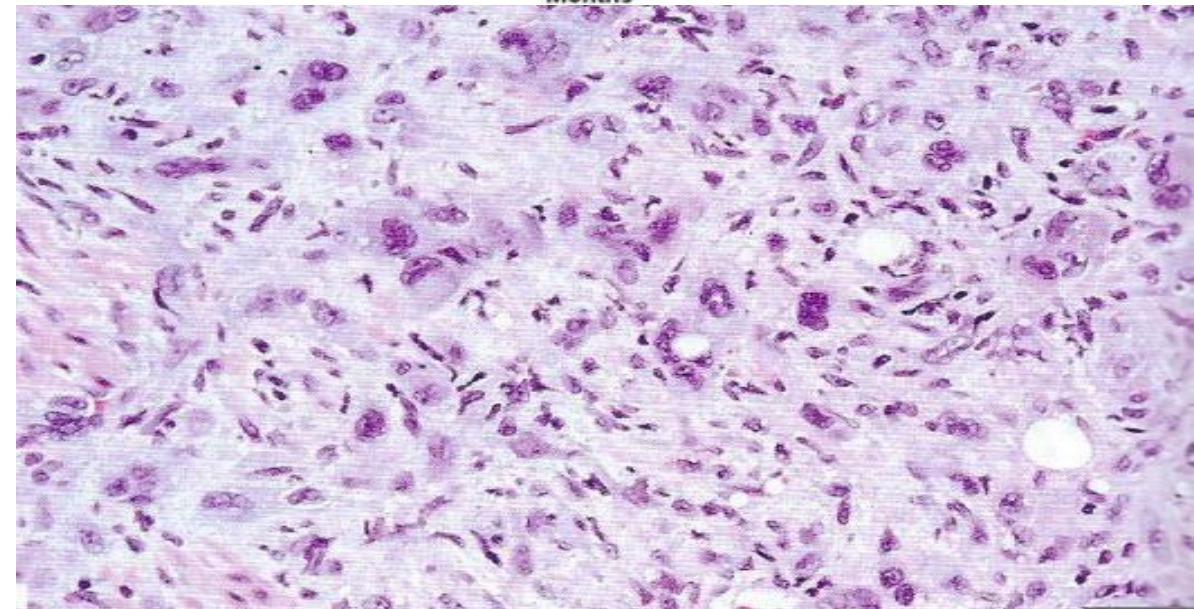
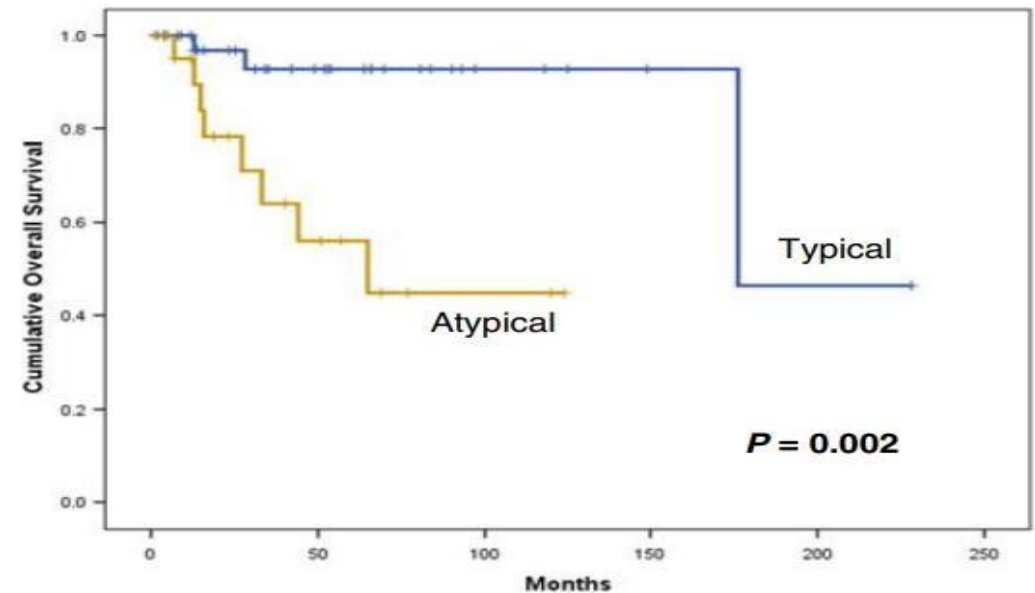
Tumor Type	Total Cases	CAMTA1 Positive	CD31 Positive	CD34 Positive	FLI-1 Positive	ERG Positive
Epithelioid hemangioendothelioma	15	12	15	15	15	15
<u>Epithelioid hemangioma</u>	1	<u>1</u>	1	1	1	1
<u>Epithelioid angiosarcoma</u>	5	<u>3</u>	4	2	4	5
<u>Epithelioid sarcoma</u>	6	<u>2</u>	2	1	2	1
Pseudomyogenic hemangioendothelioma	2	0	1	0	2	2
Malignant melanoma	15	0	3	7	4	2
Malignant mesothelioma	8	0	2	2	0	0

- Πυρηνική έκφραση CAMTA-1 στο 85.7% των ΕΗΕ
- Έκφραση CAMTA-1 σε 6/37 προσομοιάζουσες αλλοιώσεις (ειδικότητα 84%)
- FISH για *WWTR1*-*CAMTA1* fusion probe θετικό στο 93% - απουσία απο τις προσομοιάζουσες αλλοιώσεις (ειδικότητα 100%)

ΕΗΕ με άτυπα ιστολογικά χαρακτηριστικά



- Ατρακτοκυτταρική σαρκωματώδη μορφολογία
- <10% ΕΗΕ εμφανίζουν άτυπα ιστολογικά χαρακτηριστικά (πυρηνικό πλειομορφισμό, πυρήνιο, ↑ μιτώσεις)
- Νέκρωση
- Ομοιότητα με επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα
✓ Διατήρηση εστιών τυπικού ΕΗΕ
- Μέγεθος >3cm και μιτώσεις (>3/50 H.P.F) σχετίζονται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά



Ιστολογικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση ΕΗΕ

Άτυπη ιστολογική εικόνα (1/3 των περιπτώσεων):

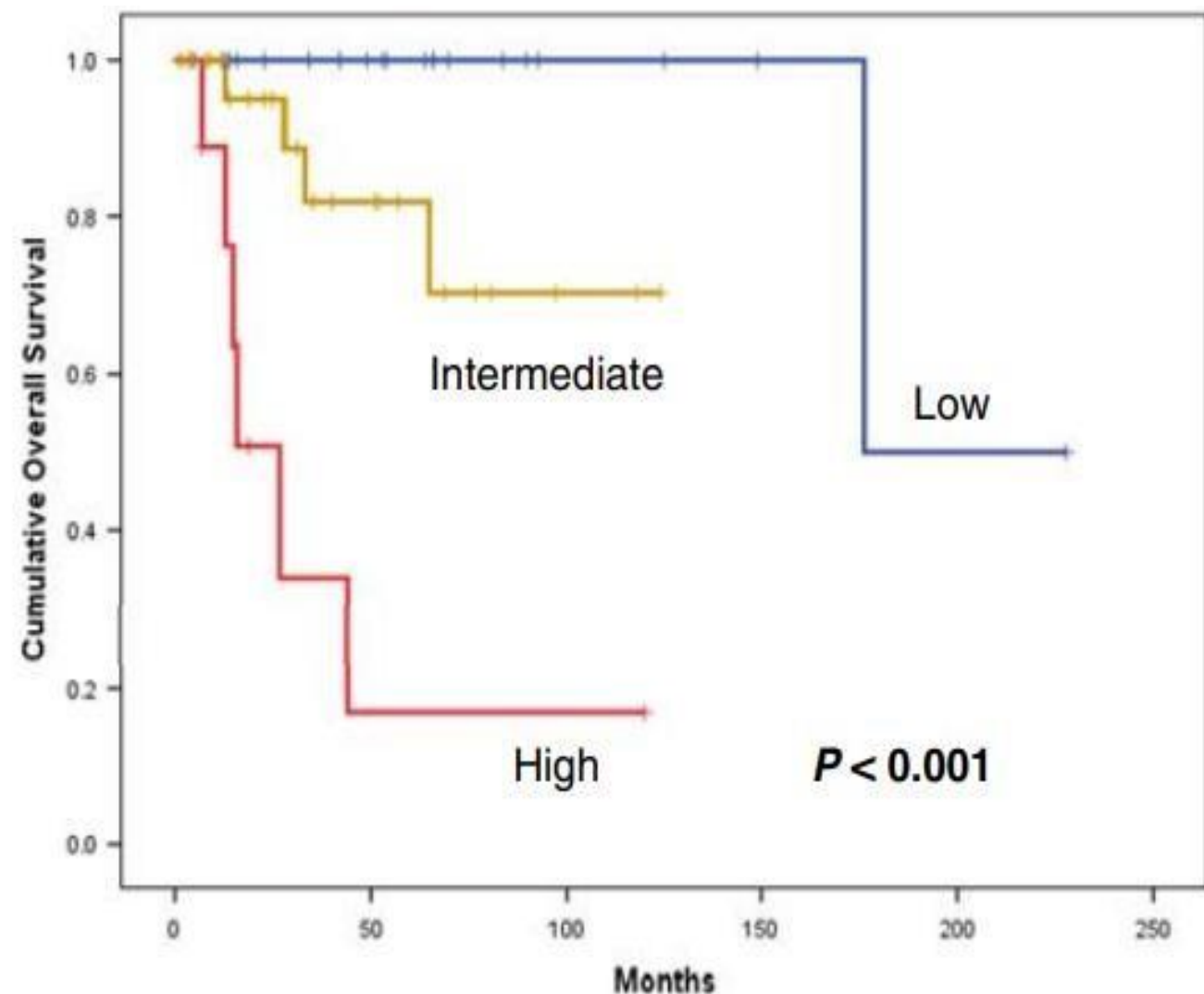
Τουλάχιστον 2 εκ των 3 χαρακτηριστικών:

- Υψηλή μιτωτική δραστηριότητα ($1\mu\text{it}/2\text{mm}^2$)
- Έντονη πυρηνική ατυπία - πυρήνιο
- Πηκτική νέκρωση

A Proposed System for Risk Stratification of EHE

Risk Factors	Score
Tumor size (mm)	
≤ 30	0
> 30	1
Histology	
Typical	0
Atypical*	1
Risk category	Total score
Low	0
Intermediate	1
High	2

*Atypical histology is defined as having at least 2 of the following 3 findings: mitosis $> 1/2\text{mm}^2$, high nuclear grade, and coagulative tumor necrosis. Any tumor histology that does not meet these criteria is considered typical.



YAP1-TFE3-fused hemangioendothelioma: a multi-institutional clinicopathologic study of 24 genetically-confirmed cases

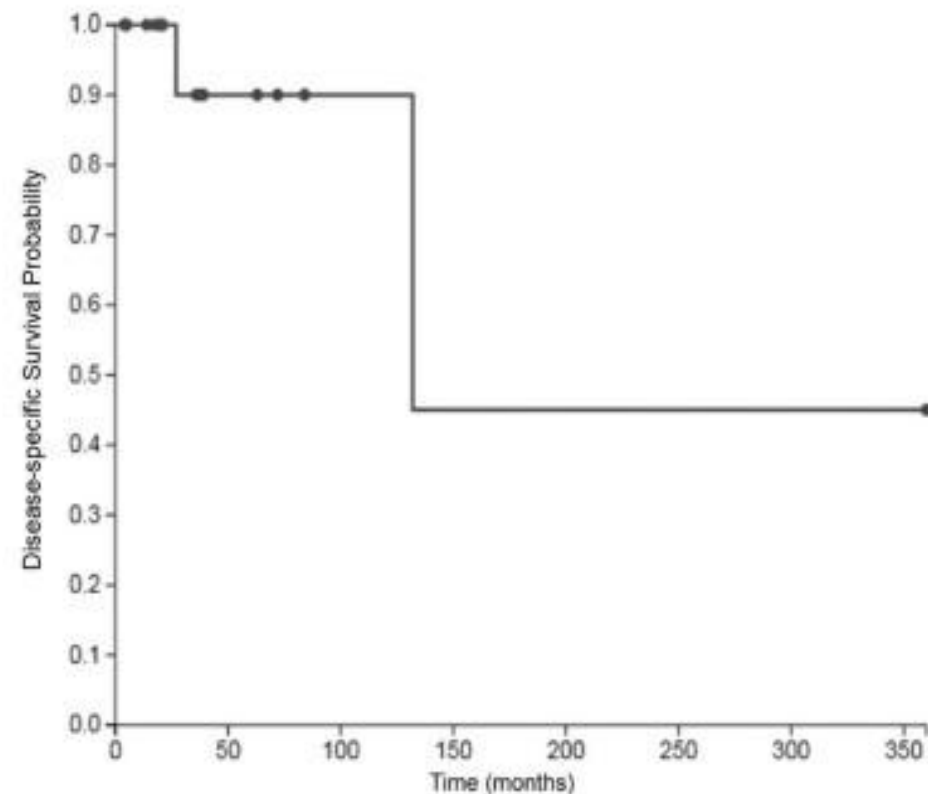
Josephine K Dermawan¹, Elizabeth M Azzato¹, Steven D Billings¹, Karen J Fritchie¹, Sebastien Aubert², Armita Bahrami³, Marta Barisella⁴, Daniel Baumhoer⁵, Veronika Blum⁶, Beata Bode⁷, Scott W Aesif¹, Judith V M G Bovée⁸, Brendan C Dickson⁹, Mari van den Hout¹⁰, David R Lucas¹¹, Holger Moch¹², Gabriel Oaxaca¹, Alberto Righi¹³, Raf Sciort¹⁴, Vaiyapuri Sumathi¹⁵, Akihiko Yoshida¹⁶, Brian P Rubin¹⁷

Affiliations + expand

PMID: 34381186 DOI: 10.1038/s41379-021-00879-7

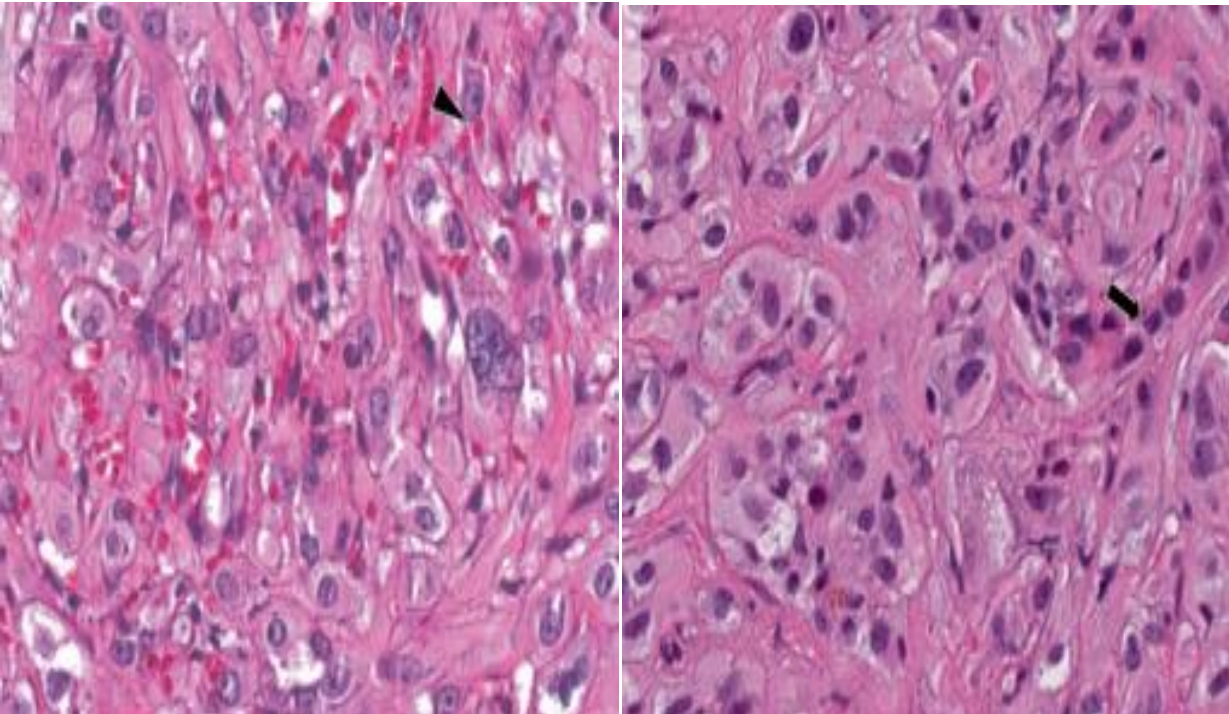
- Γ>Α, ευρεία ηλικιακή κατανομή, συνήθως νέα άτομα
- Μαλακά μόρια (50%), οστά πνεύμονες, ήπαρ
- Πολυεστιακή εμφάνιση στα 2/3 των περιπτώσεων
- Παρά την παρουσία πολυεστιακής ή/και μεταστατικής νόσου, >47% των ασθενών επιβιώνουν για πολλά έτη - 5ετής επιβίωση 88%/35% των ασθενών εν ζωή ελεύθεροι νόσου

➤ Θα κατηγοριοποιηθεί ως διακριτή οντότητα στην επερχόμενη ταξινόμηση WHO (6^η έκδοση) όγκων μαλακών μορίων και οστών 2026



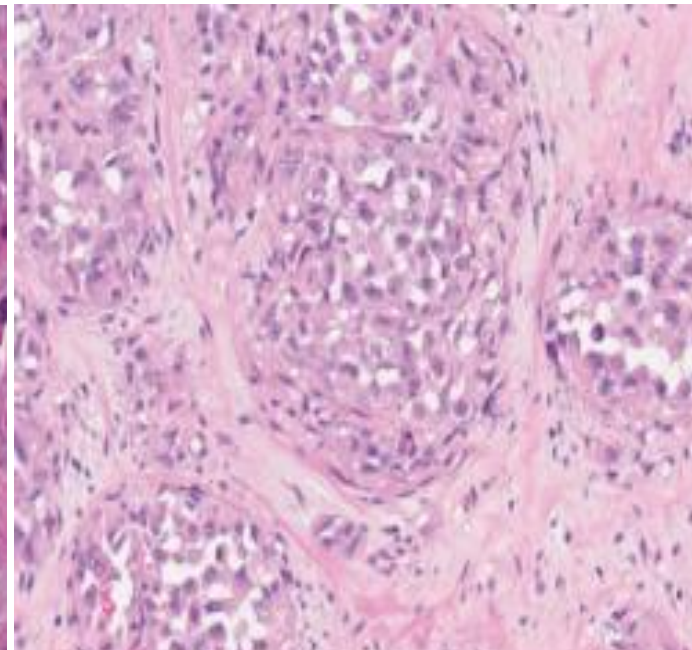
Survival outcome in patients with YAP1-TFE3 hemangioendothelioma. 5-year (60 months) progression-free survival probability is 88%.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά ΕΗΕ με σύντηξη YAP1-TFE3

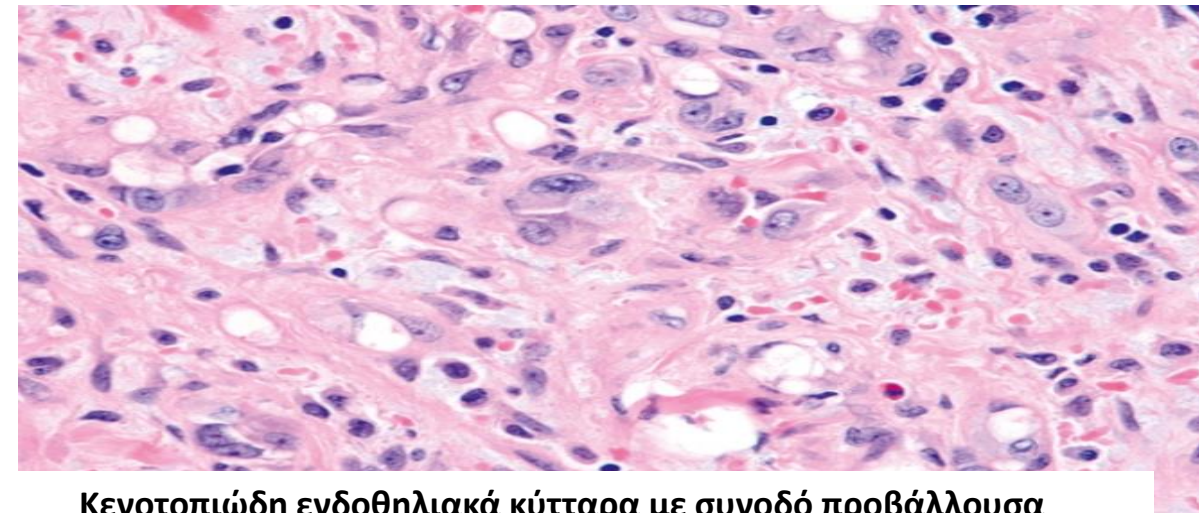
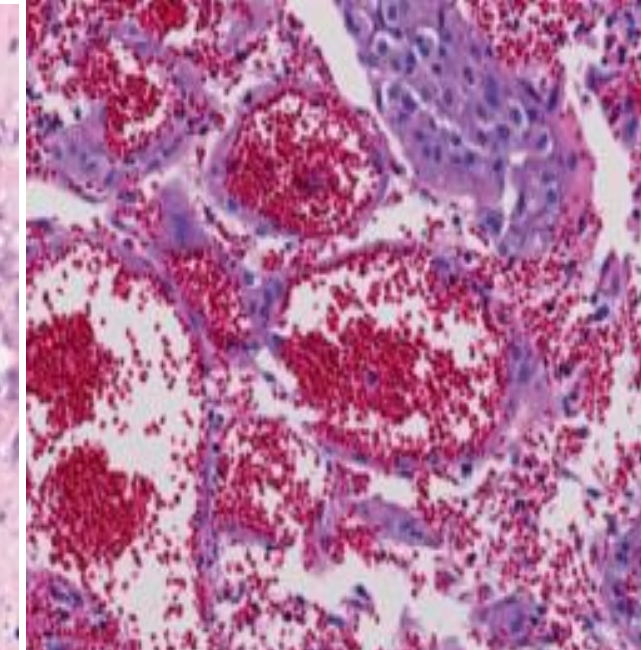


Φωλεώδες πρότυπο. Πολυπύρρηνα κύτταρα (→) και ενδοκυττάριοι αυλοί (>) με ερυθρά αιμοσφαίρια
Απουσία μυξοϋαλοειδούς υποστρώματος

Παρουσία διαφορετικών προτύπων εντός του ίδιου όγκου

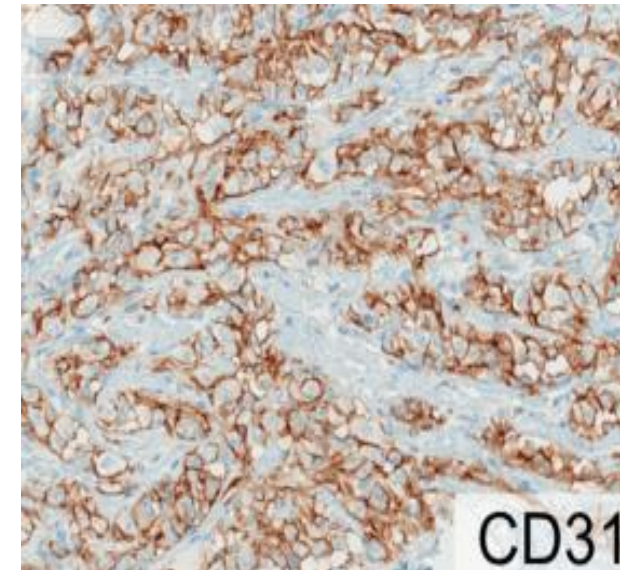
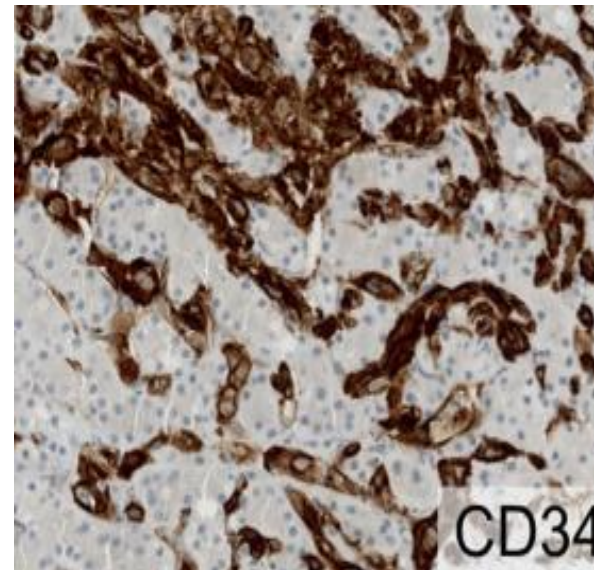
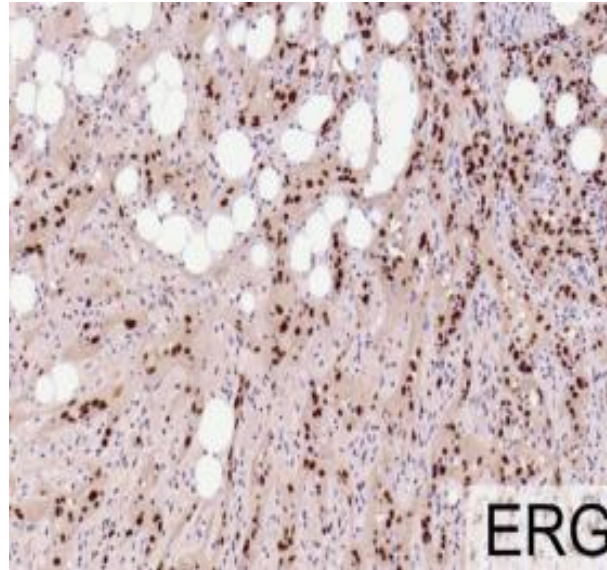
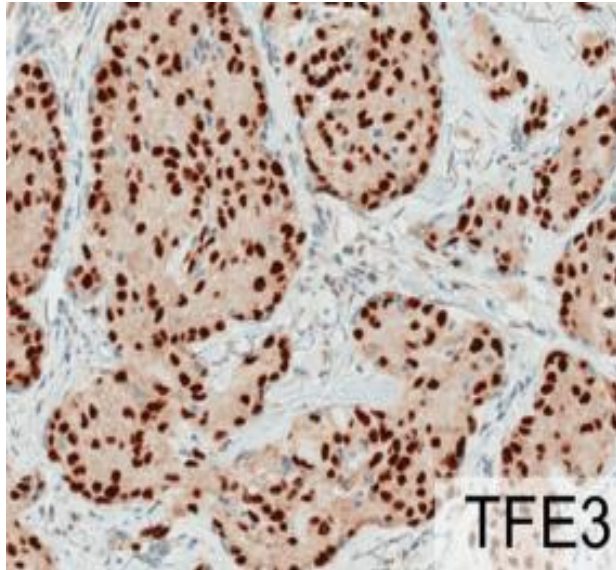


Ψευδοαγγειακό και ψευδοκυψελιδικό πρότυπο



Κενотоπιώδη ενδοθηλιακά κύτταρα με συνοδό προβάλλουσα ηωσινοφιλική φλεγμονή (δ.δ επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα)

Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος σε YAP1-TFE3 ΕΗΕ



- Αρχικό πάνελ: ERG, CD31, TFE3, CAMTA1
- Έκφραση TFE3 επίσης σε ένα ποσοστό CAMTA1 θετικών ΕΗΕ
- Έκφραση TFE3 ευαίσθητος αλλά όχι ειδικός δείκτης → επιβεβαίωση της TFE3 αναδιάταξης
- Απώλεια ανοσοϊστοχημικής έκφρασης YAP1 C-terminus πιο ειδική για τους YAP1 αναδιατεταγμένους αγγειακούς όγκους

IHC Marker	# Positive Cases	# Negative Cases	% Positivity
ERG	22 (1 focal)	0	100
CD31	21 (1 focal)	0	100
CD34	15 (3 focal)	3	84
> Cytokeratin AE1/AE3	3 (focal)	12	20
> TFE3	19	0	100
> CAMTA1	1	12	8
Other negative IHC markers (# cases)			
FOSB (4), SMA (3), desmin (6), S100 (9), SOX10 (3), HMB45 (6), CD68 (3)			

Differential Diagnosis of YAP1-TFE3 fused EHE

> *Mod Pathol*. 2021 Dec;34(12):2211-2221. doi: 10.1038/s41379-021-00879-7. Epub 2021 Aug 11.

YAP1-TFE3-fused hemangioendothelioma: a multi-institutional clinicopathologic study of 24 genetically-confirmed cases

Josephine K Dermawan ¹, Elizabeth M Azzato ¹, Steven D Billings ¹, Karen J Fritch ¹, Sebastien Aubert ², Armita Bahrami ³, Marta Barisella ⁴, Daniel Baumhoer ⁵, Veronika Blum ⁶, Beata Bode ⁷, Scott W Aesif ¹, Judith V M G Bovée ⁸, Brendan C Dickson ⁹, Mari van den Hout ¹⁰, David R Lucas ¹¹, Holger Moch ¹², Gabriel Oaxaca ¹, Alberto Righi ¹³, Raf Sciort ¹⁴, Vaiyapuri Sumathi ¹⁵, Akihiko Yoshida ¹⁶, Brian P Rubin ¹⁷

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 34381186 DOI: 10.1038/s41379-021-00879-7

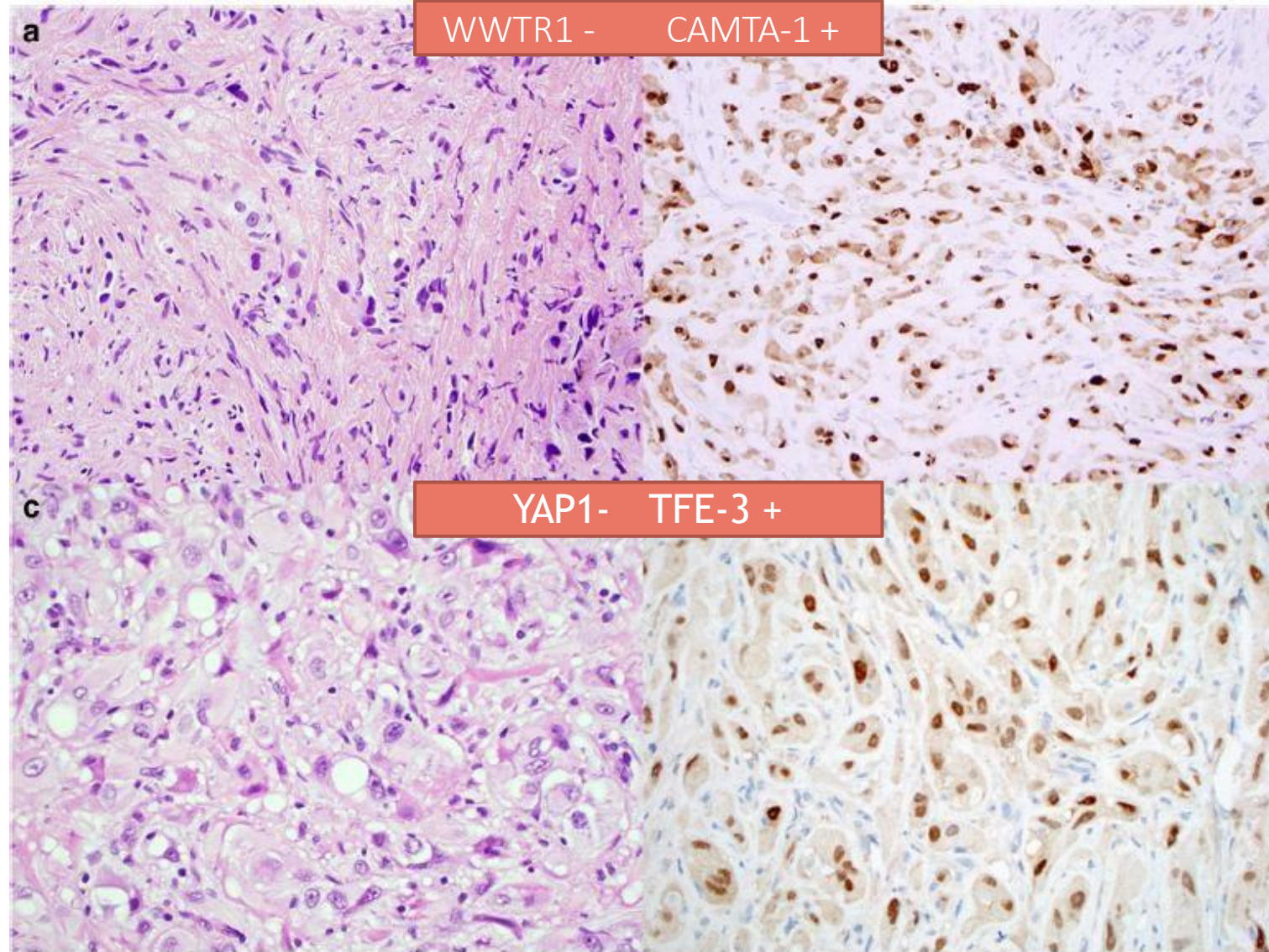
Other neoplasms harboring TFE3 gene rearrangements

- **PEComa** (myomelanocytic phenotype - absence of vascular markers)
- **Xp11 translocation - associated renal cell carcinoma** (absence of vascular markers)
- **Alveolar soft part sarcoma** (absence of vascular markers, presence of ASPSCR1-TFE3 gene fusion)
- **Conventional (CAMTA1 rearranged) EHE** (CAMTA1 + 92% of cases)
- **Epithelioid angiosarcoma** (marked atypia, mitotic activity, necrosis)

Σύγκριση WTR1- CAMTA-1 (a,b) και YAP1 - TFE-3 ποικιλιών (c,d) ΕΗΕ

Ιστολογικά χαρακτηριστικά ευρήματα σε
ΕΗΕ με YAP1-TF3 σύντηξη:

- Επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα
- Φωλεώδες πρότυπο
- Απουσία μυξοϋαλοειδούς στρώματος
- **Αγγειακό πρότυπο**



Clinicopathologic Characterization of Epithelioid Hemangioendothelioma in a Series of 62 Cases: A Proposal of Risk Stratification and Identification of a Synaptophysin-positive Aggressive Subset

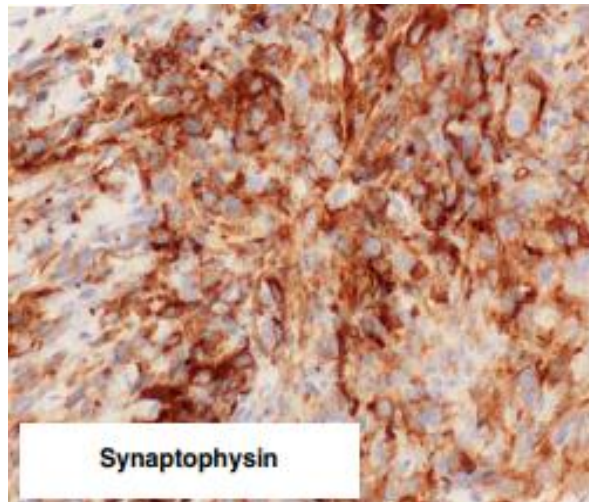
Takahiro Shibayama¹, Naohiro Makise², Toru Motoi³, Taisuke Mori¹, Nobuyoshi Hiraoka¹, Kan Yonemori^{4,5}, Shun-Ichi Watanabe⁶, Minoru Esaki⁷, Chigusa Morizane^{8,5}, Tomotake Okuma⁹, Akira Kawai^{10,5}, Tetsuo Ushiku², Yasushi Yatabe¹, Akihiko Yoshida^{1,5}

Affiliations + expand

PMID: 33729740 DOI: 10.1097/PAS.0000000000001660

Μοριακή ανάλυση

- ✓ CAMTA1 υπότυπος 59/62
- ✓ TFE3 υπότυπος 2/62
- ✓ Υπότυπος με παραλλαγή WWTR1 (WWTR1- ACTL6A) 1/62



- Έκφραση συναπτοφυσίνης (λοιποί νευροενδοκρινικοί δείκτες αρνητικοί) στο 6.4% των περιπτώσεων ΕΗΕ → άτυπη ιστολογία, επιθετική βιολογική συμπεριφορά/ παρατηρείται σε ένα ποσοστό σύνθετου αιμαγγειοενδοθηλιώματος

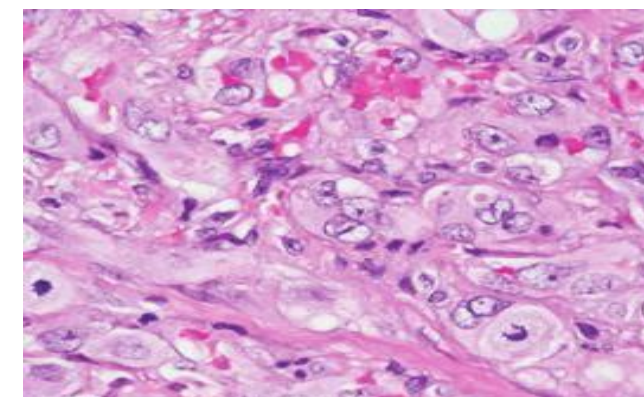
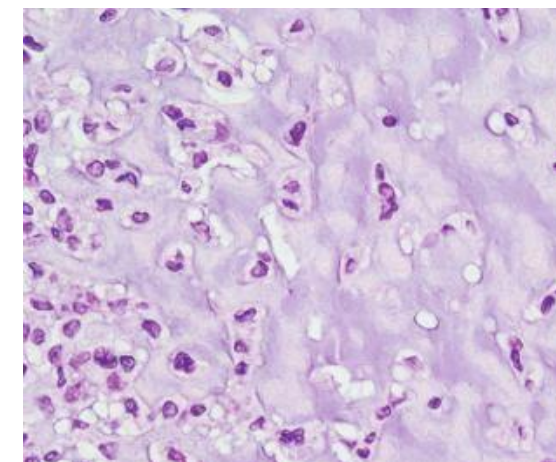
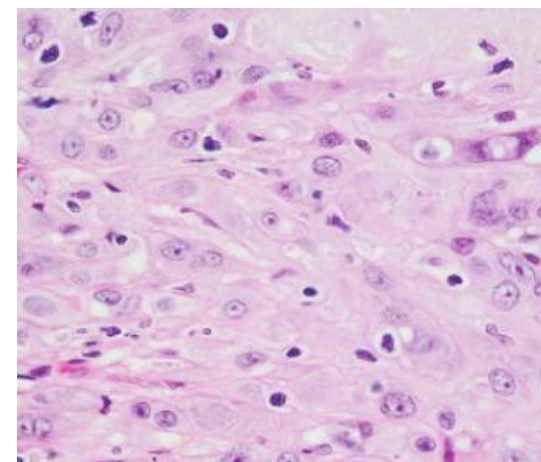
Epub 2020 Mar 20.

Variant WWTR1 gene fusions in epithelioid hemangioendothelioma-A genetic subset associated with cardiac involvement

Albert J H Suurmeijer¹, Brendan C Dickson², David Swanson², Yun S Sung³, Lei Zhang³, Cristina R Antonescu³

Affiliations + expand

PMID: 32170768 PMCID: PMC8258701 DOI: 10.1002/gcc.22839



Η παραλλαγή WWTR1 (με ACTL6A ή MAML2) σχετίζεται με καρδιακή εντόπιση και άτυπη ιστολογία

Epub 2019 Sep 19.

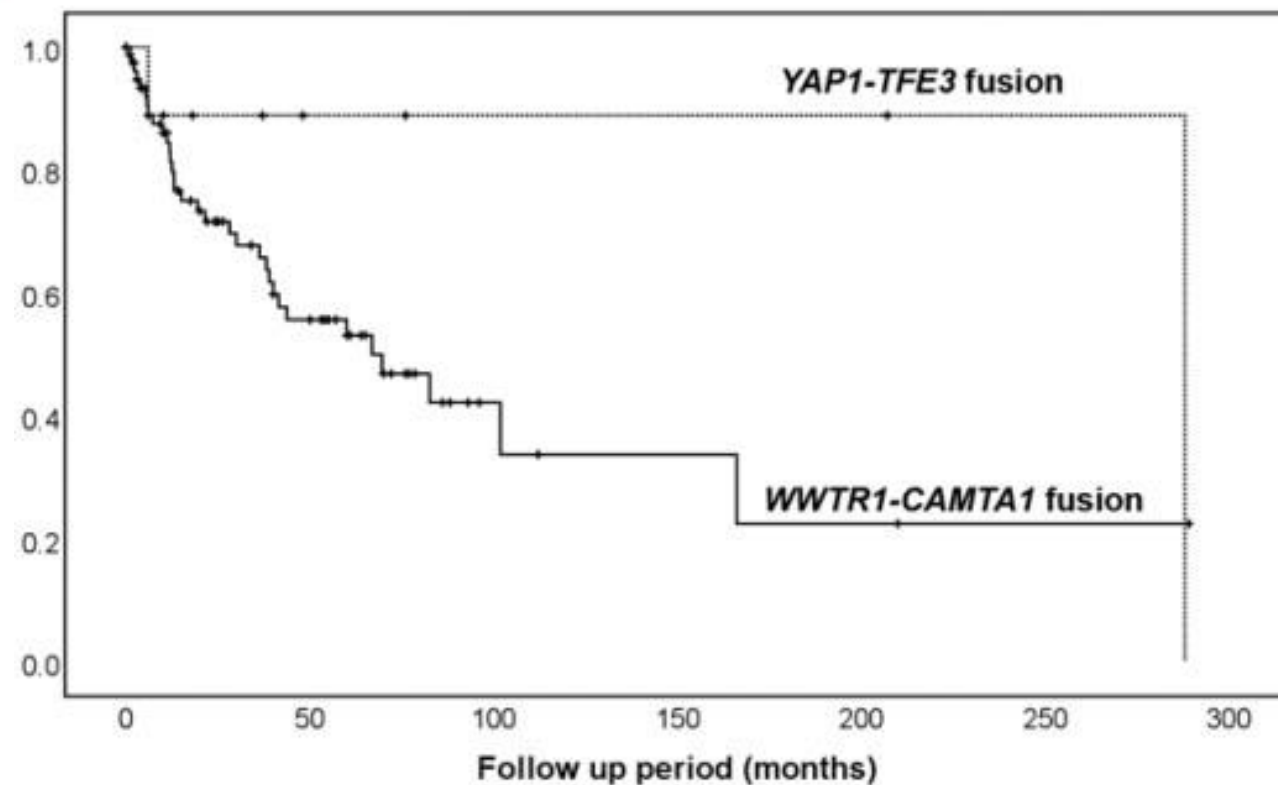
Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets

Evan Rosenbaum¹, Bhumika Jadeja², Bin Xu³, Lei Zhang³, Narasimhan P Agaram³, William Travis³, Samuel Singer², William D Tap^{1 4}, Cristina R Antonescu⁵

Affiliations + expand

PMID: 31537895 PMCID: PMC7228463 DOI: 10.1038/s41379-019-0368-8

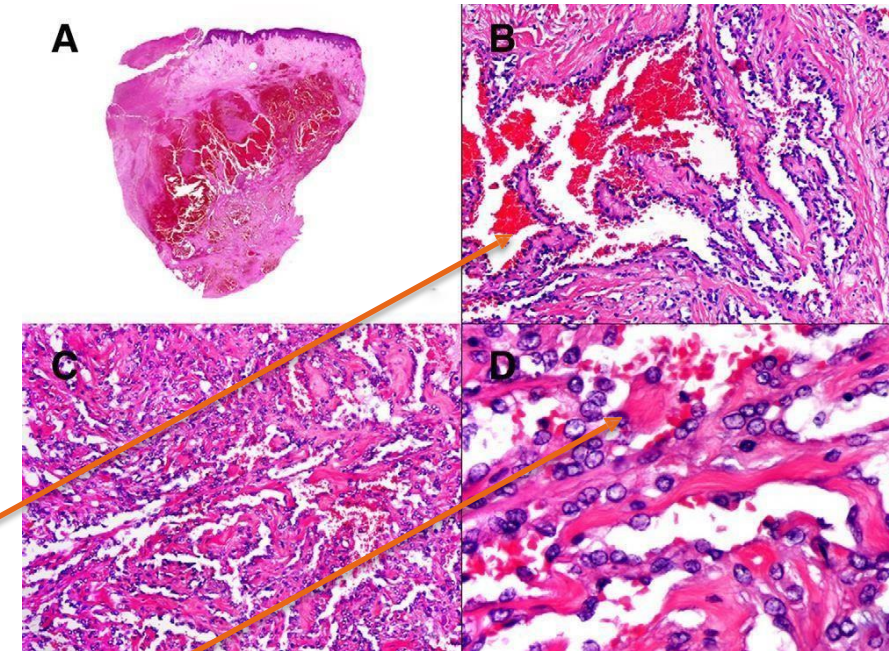
- Δευτερογενείς μοριακές αλλοιώσεις σε >50% των ΕΗΕ
- Συμβατικός CAMTA1 υπότυπος ΕΗΕ πιο επιθετικός σε σχέση με τον TFE3 υπότυπο
- Δυσμενείς προγνωστικές παράμετροι: διήθηση υπεζωκότα, πολυεστιακή ανάπτυξη, λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις



Σύνθετο Αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Papke, Virch Arch, 2020
Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019
Enzinger and Weiss, Soft Tissue Tumors, 2020
Antonescu, AJSP 2020

- Νεόπλασμα αποτελούμενο από περισσότερο από ένα στοιχεία που αντιστοιχούν σε καλοήγη ή κακοήγη αγγειακά νεοπλάσματα
- Συχνότερα: δικτυοειδές ΑΕ, επιθηλιοειδές ΑΕ, ατρακτοκυτταρικό αιμαγγείωμα
- Συνήθως άπω άκρα, σπανιότερα άλλες θέσεις (γλώσσα, λεμφαδένια)
- Τοπικές υποτροπές, σπάνια λεμφαδενικές μεταστάσεις
- Έκφραση νευροενδοκρινικών δεικτών → επιθετική βιολογική συμπεριφορά (Perry, Mod Pathology 2017)
- 50% D2-40+ / **CAMTA-1** -
- PTBP2 - / MAML2 και EPC1/PDC2
σύντηξη σε ορισμένες
με νευροενδοκρινικό φαινότυπο
περιπτώσεις



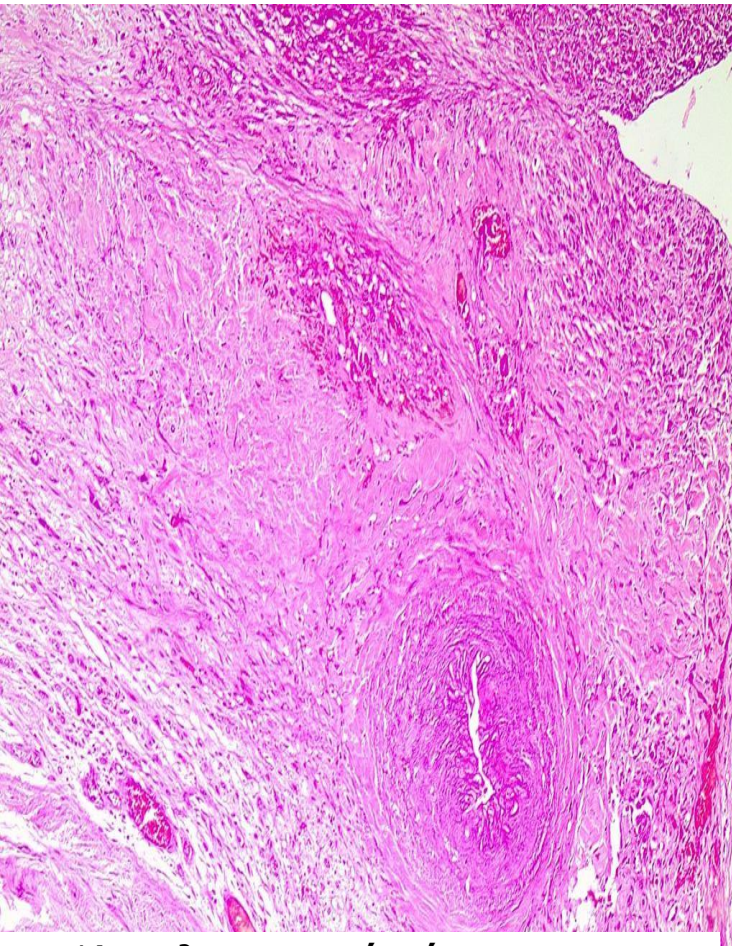
Ατρακτοκυτταρικό
αιμαγγείωμα

Δικτυοειδές
αιμαγγειοενδοθηλίωμα

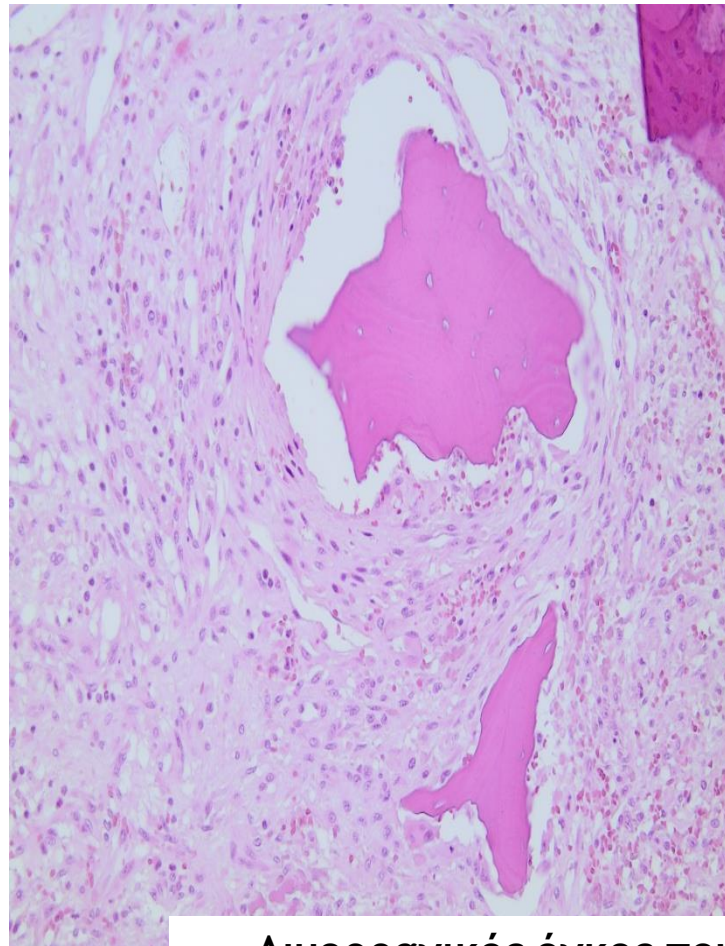
Αναδιατάξεις YAP1-MAML2 στο 27% → θήλεα άτομα παιδικής ηλικίας στα κάτω άκρα

Κλινικό Περιστατικό 3

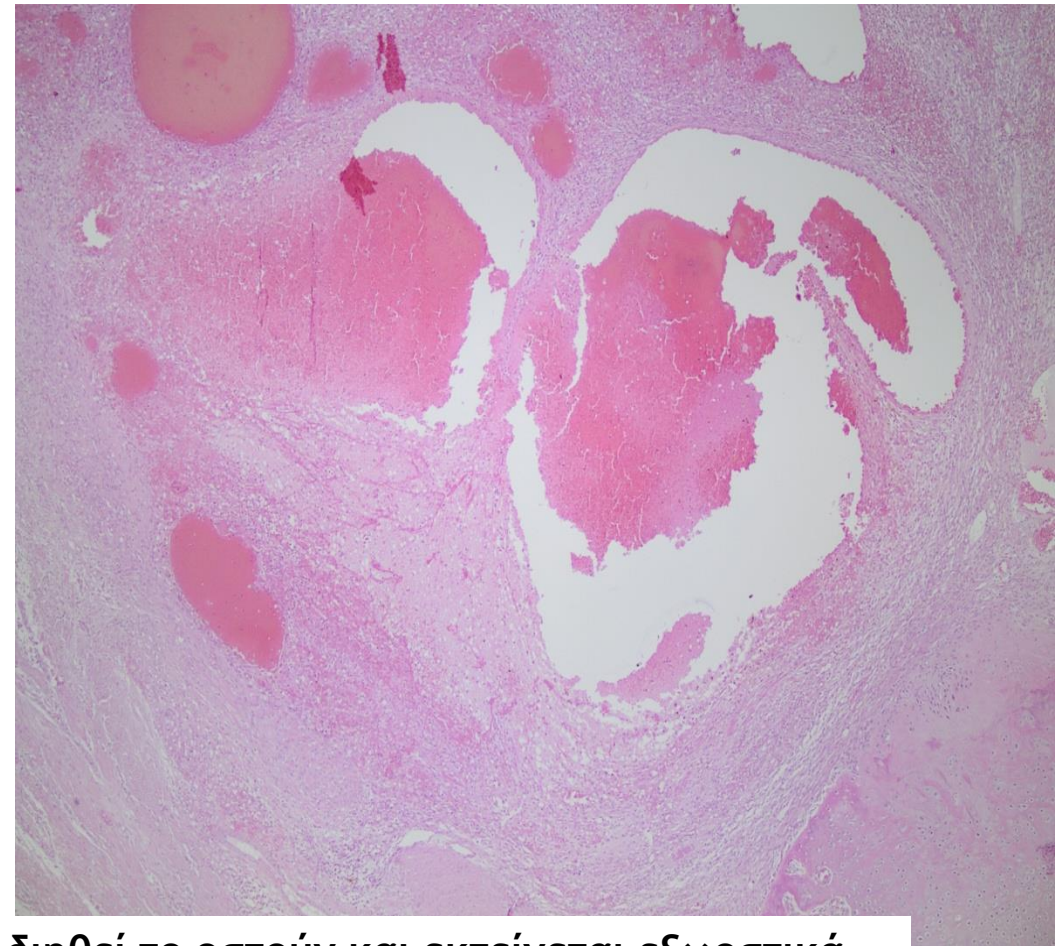
- Άνδρας, 40 ετών, Όγκος δέκατης πλευράς με επέκταση στα μαλακά μόρια

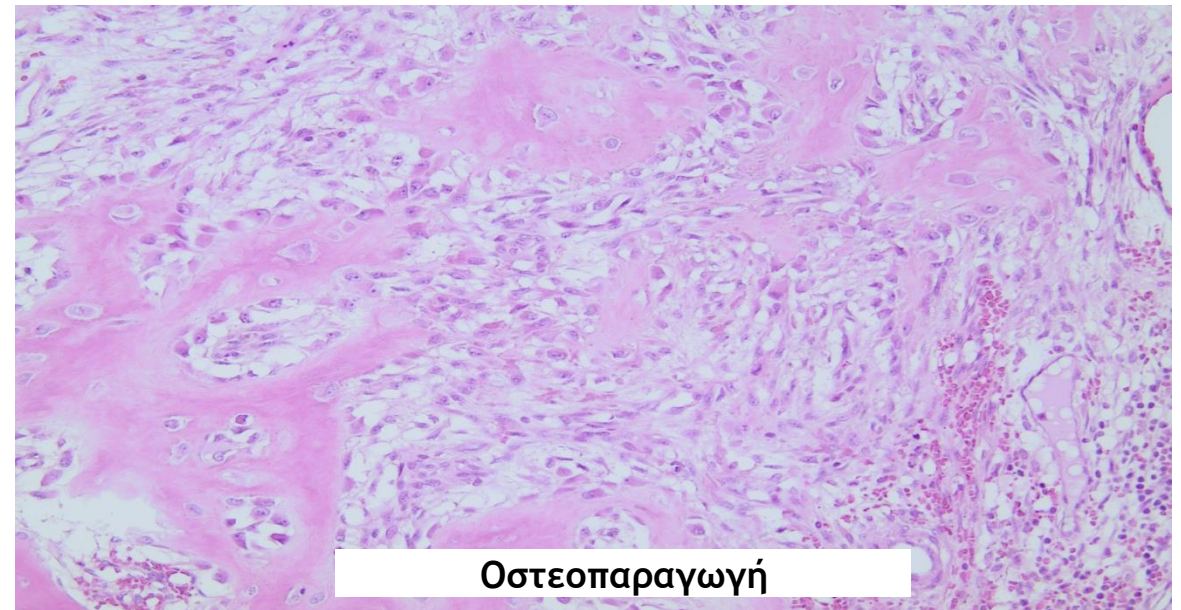
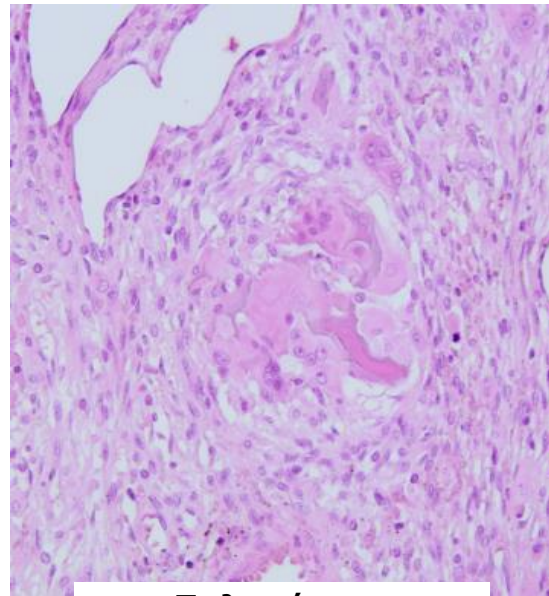
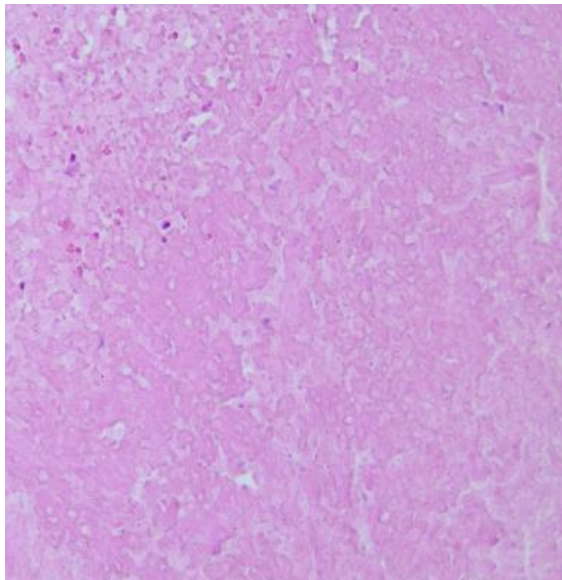
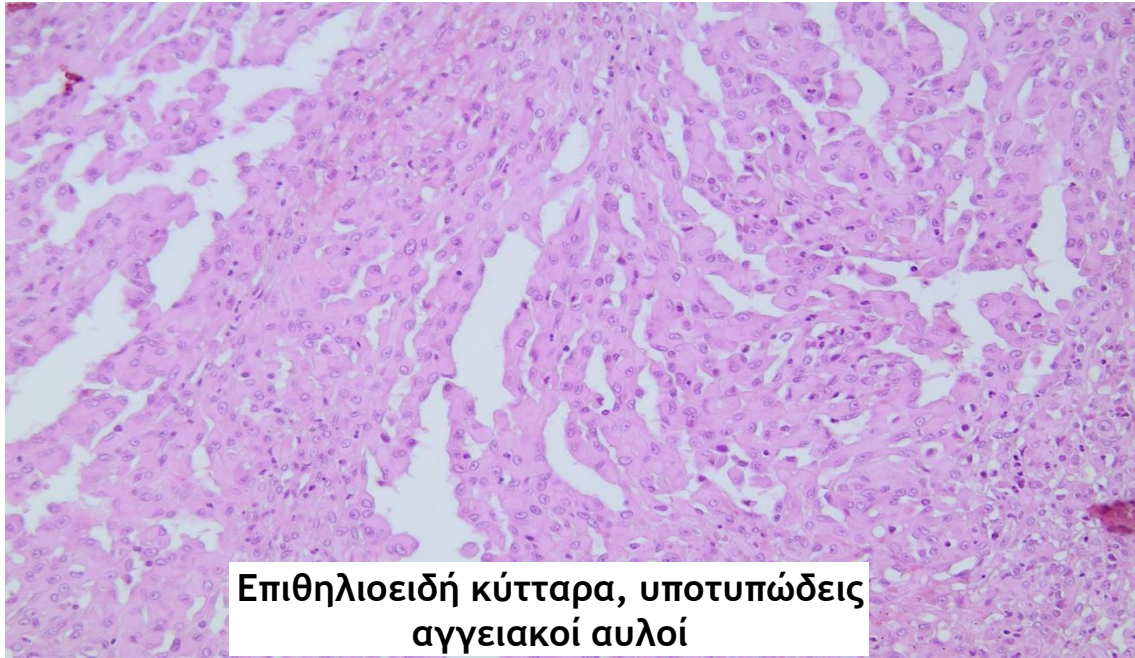


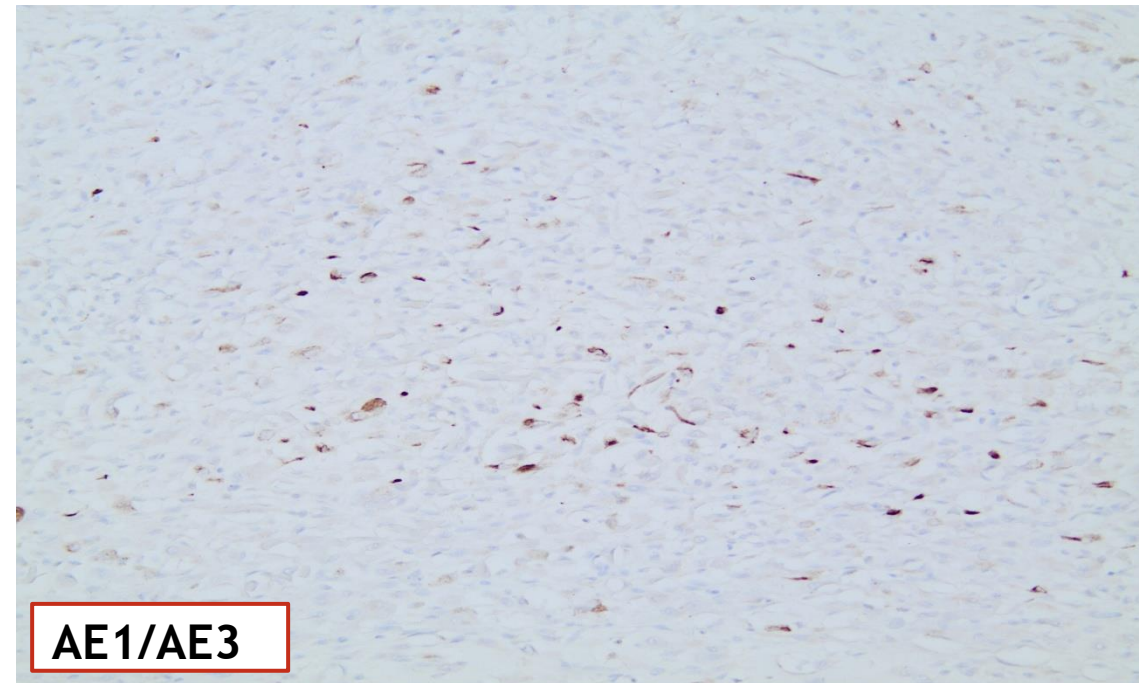
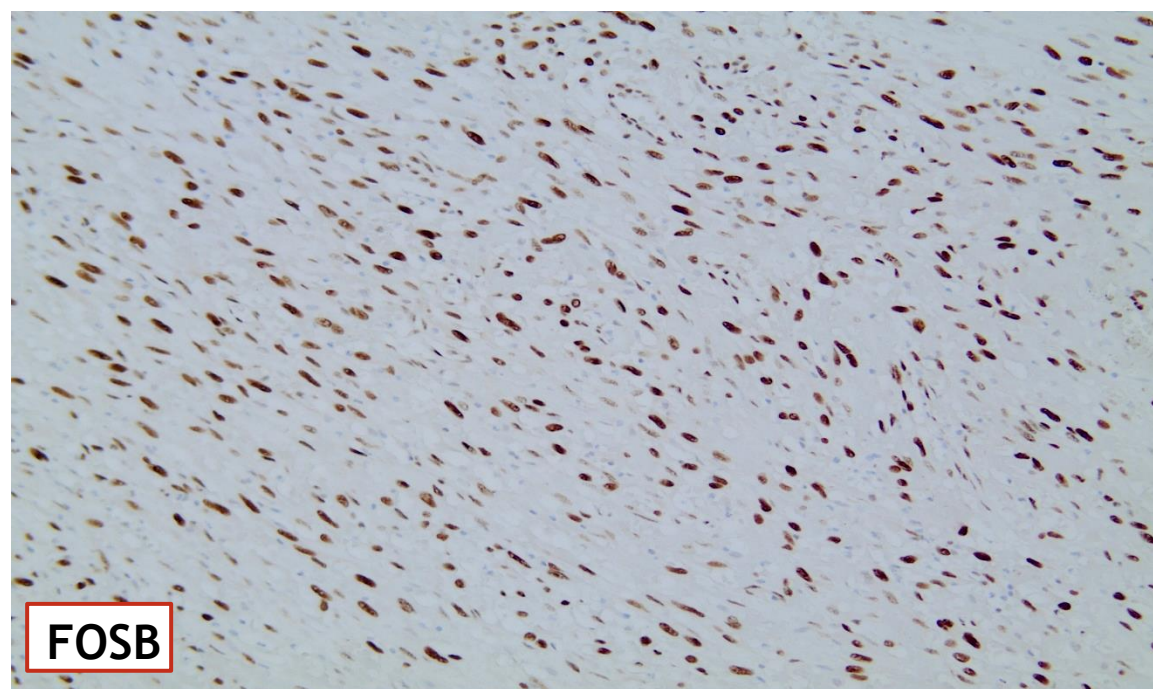
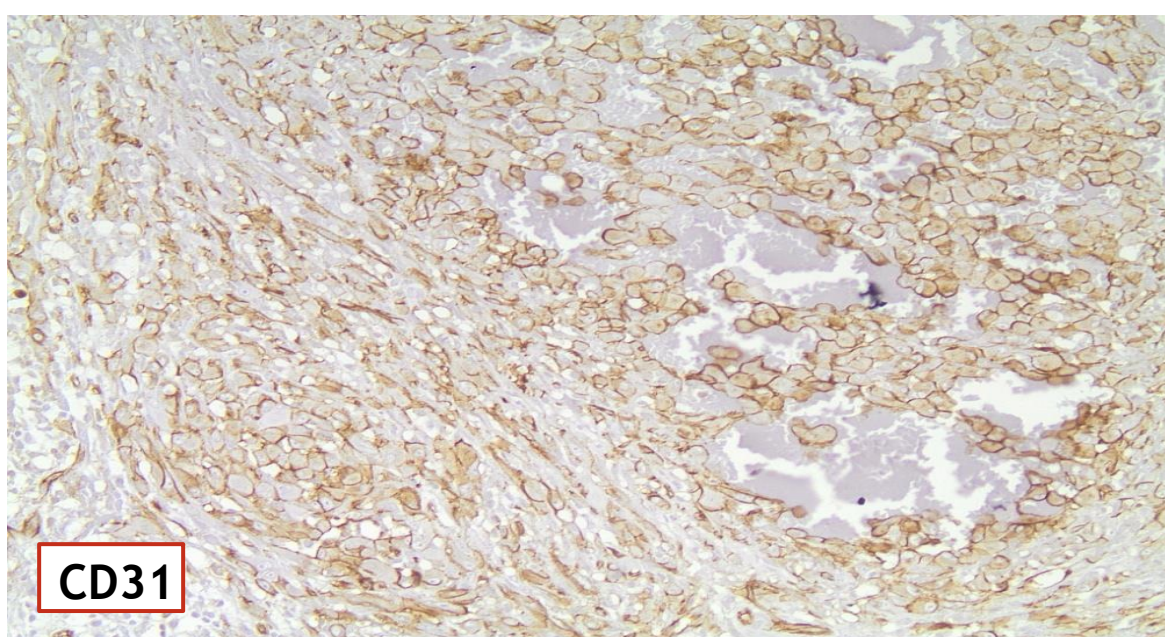
Νεοπλασματικά κύτταρα που περιβάλλουν φλεβικό αγγείο



Αιμορραγικός όγκος που διηθεί το οστόν και εκτείνεται εξωοστικά
Παρουσία εκτατικών αγγείων





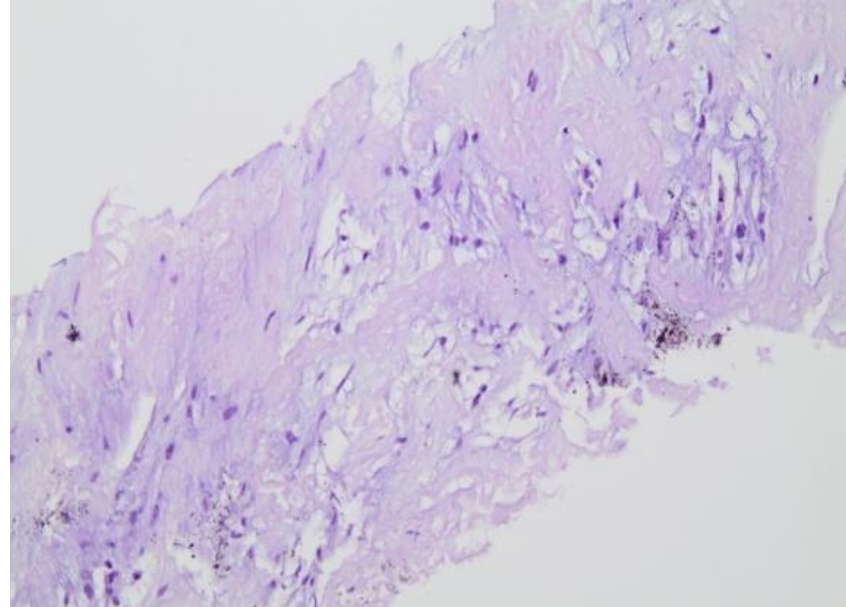


Άτυπο επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα οστών – δ.δ. ΕΗΕ (CAMTA1 -)

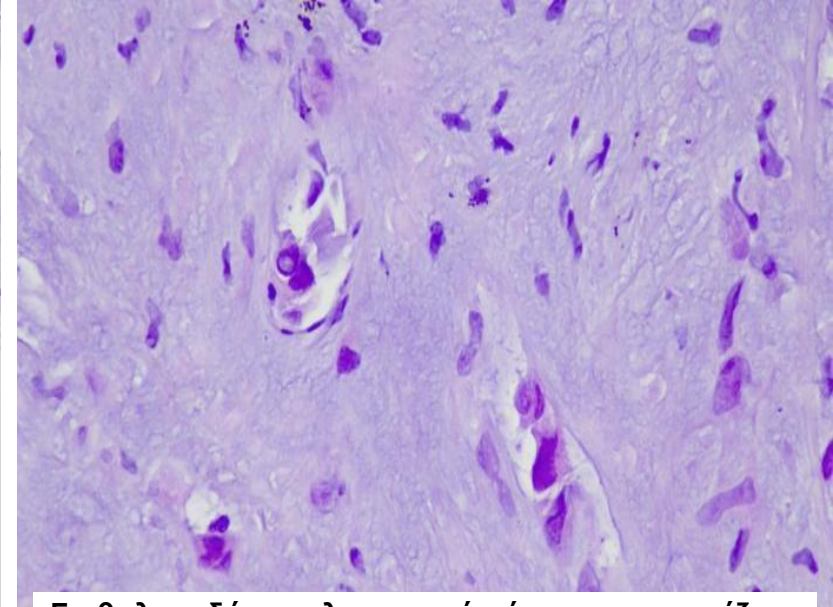
Κλινικό Περιστατικό 4

- Άνδρας, 61 ετών
- Πολλαπλά παρεγχυματικά οζίδια σε αμφοτέρους τους πνεύμονες
- Υπόνοια μεταστατικού καρκινώματος

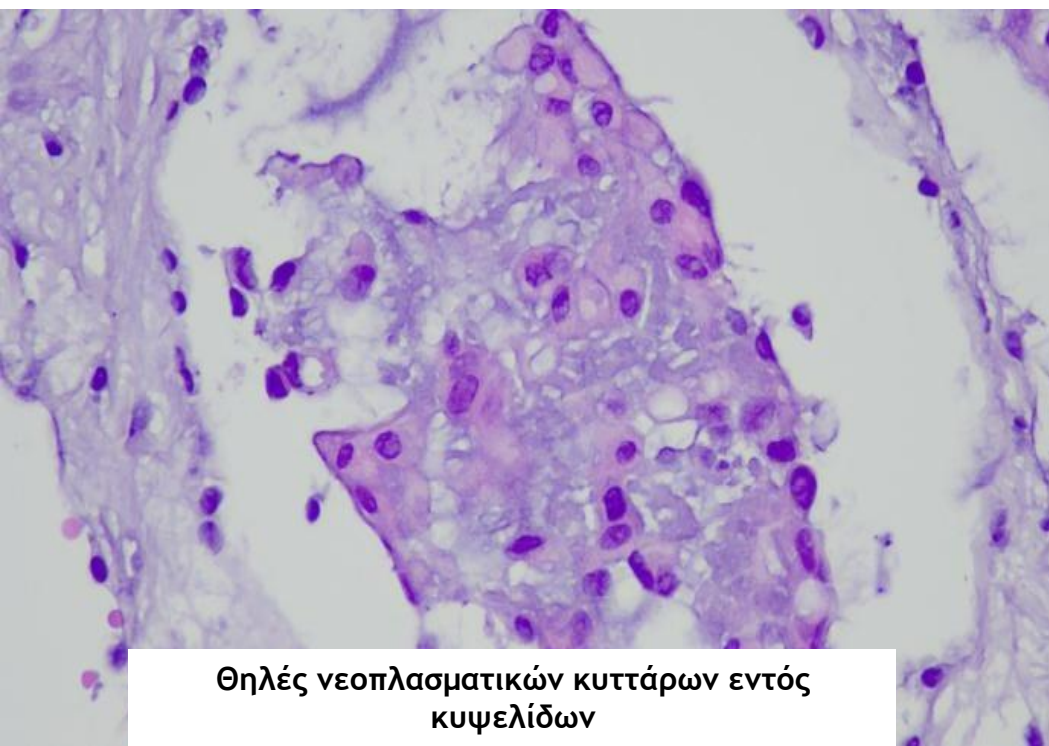
(Πιθανό αδενοCa, ωστόσο
απουσία επιθηλιακών δεικτών
TTF1 και napsin A)



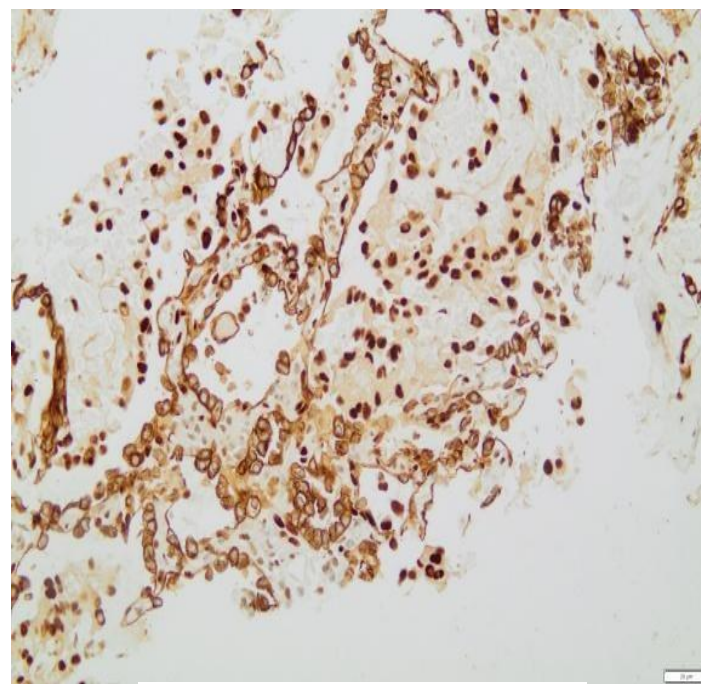
Υποκυτταρικός νεοπλασματικός ιστός με σκλήρυνση



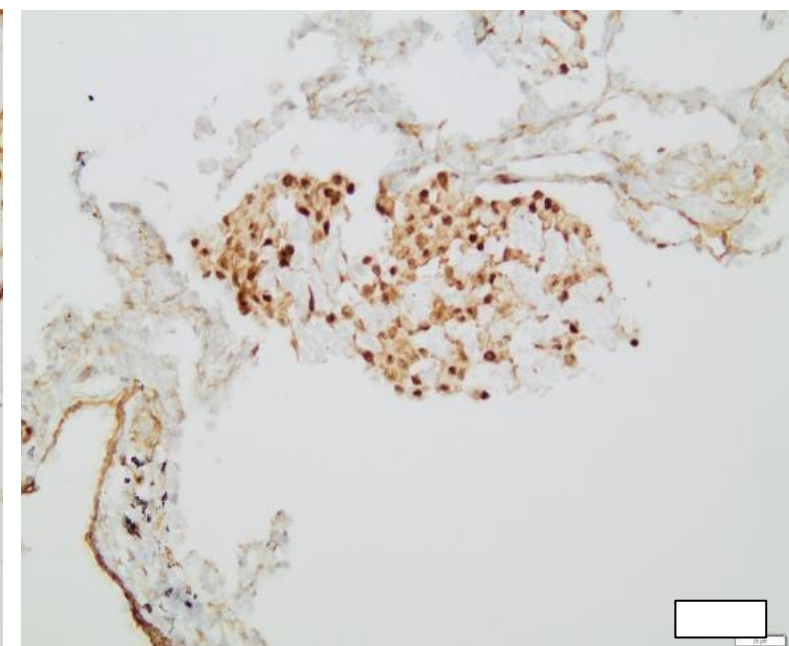
Επιθηλιοειδή νεοπλασματικά κύτταρα σχηματίζουν χορδές εντός μυξοϊαλοειδοποιημένου στρώματος



Θηλές νεοπλασματικών κυττάρων εντός κυψελίδων



ERG/ Ker AE1/AE3

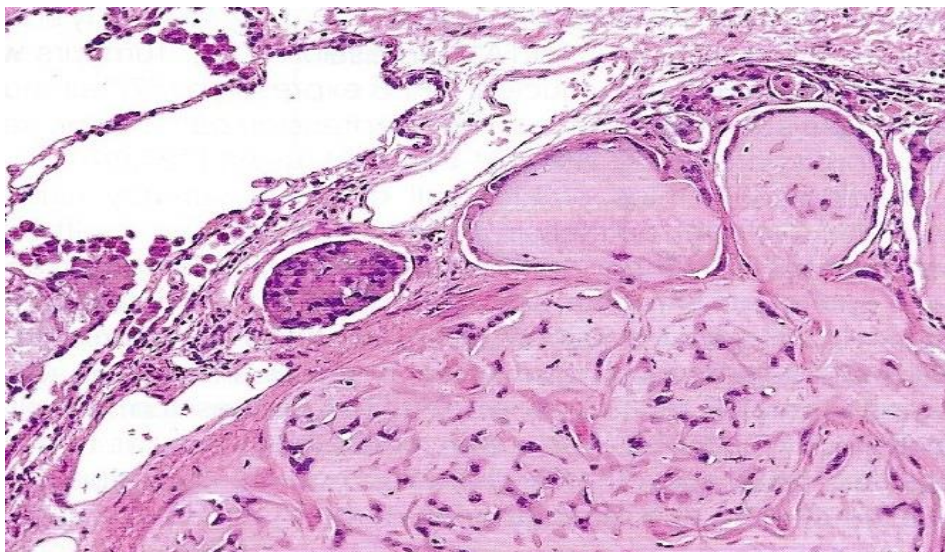


Διάχυτη έντονη πυρηνική έκφραση CAMTA-1 για νεοπλασματικά κύτταρα

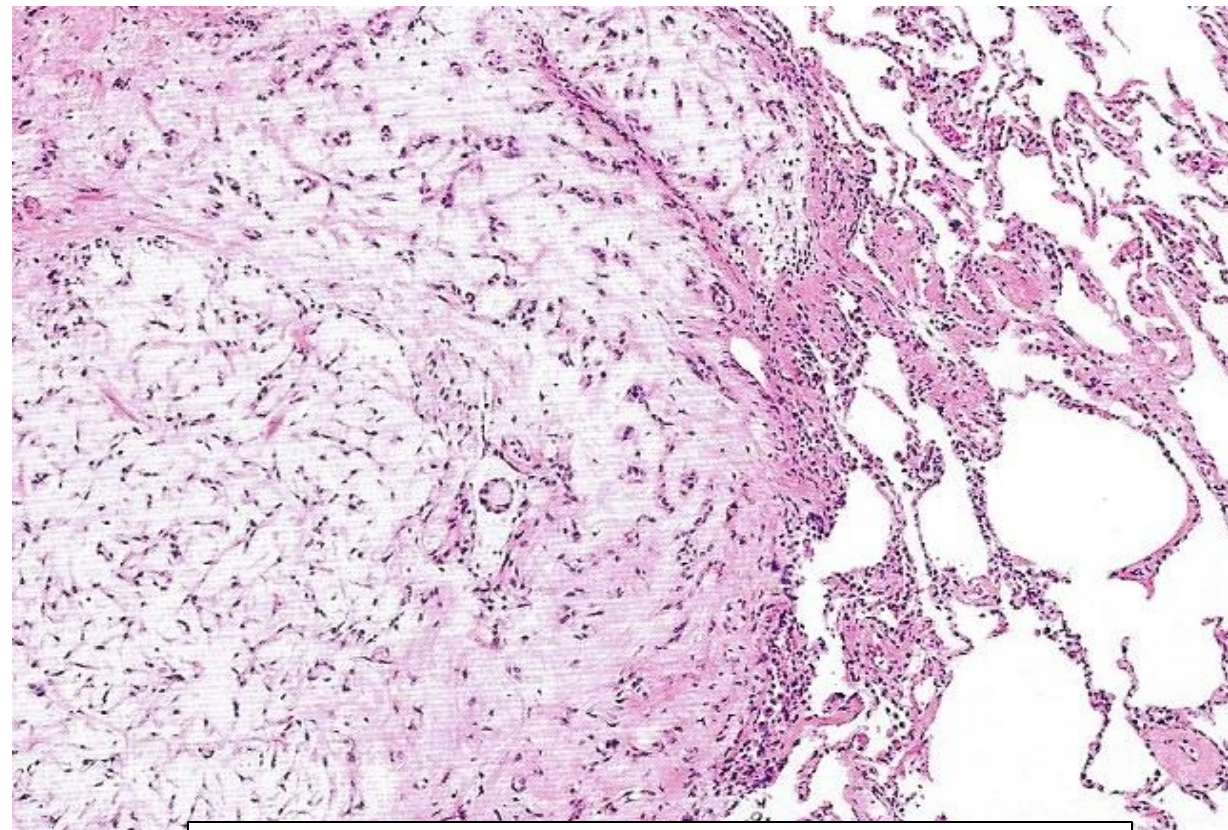
Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα στον πνεύμονα

Χαρακτηριστικά:

- >60% πολλαπλά αμφοτερόπλευρα παρεγχυματικά οζία
- Ενίοτε αγγειοκεντρικό πρότυπο
- Θηλές νεοπλασματικών κυττάρων προβάλλουν εντός κυψελίδων (ενδαγγειακός βρογχο-κυψελιδικός όγκος)
- ERG και CAMTA-1 χρήσιμοι δείκτες
- Βιολογική συμπεριφορά πιο επιθετική από το ΕΗΕ των μαλακών μορίων
- Το ΕΗΕ στον υπεζωκότα είναι πολύ επιθετικό



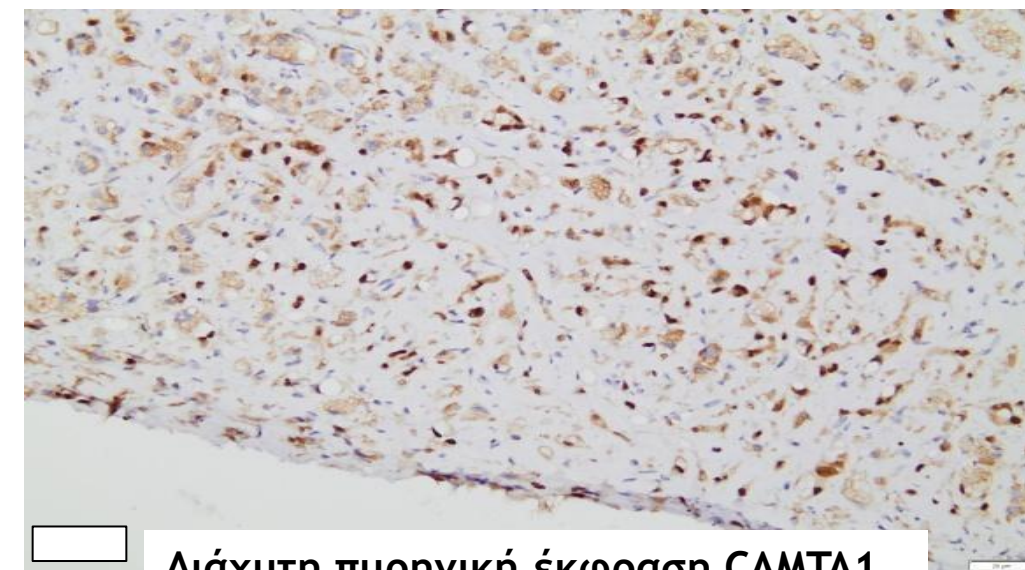
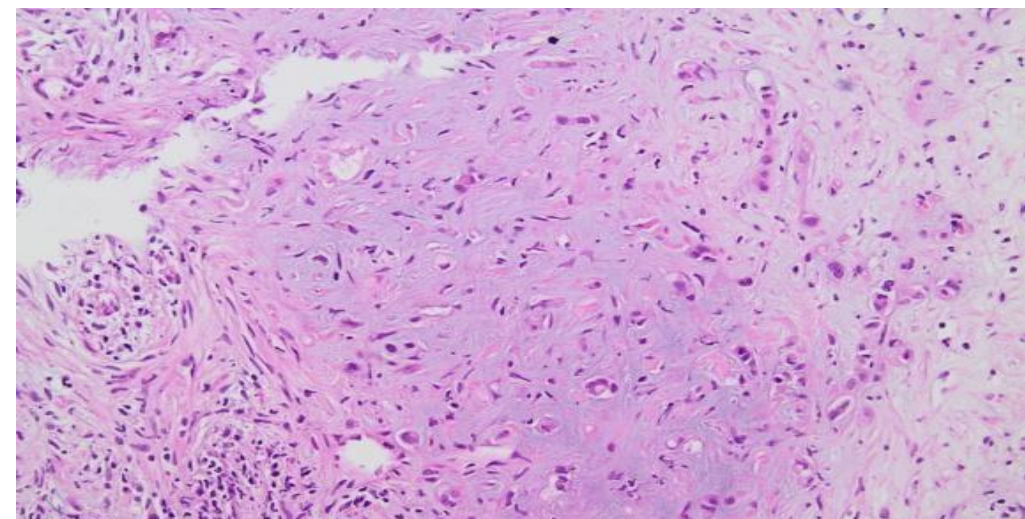
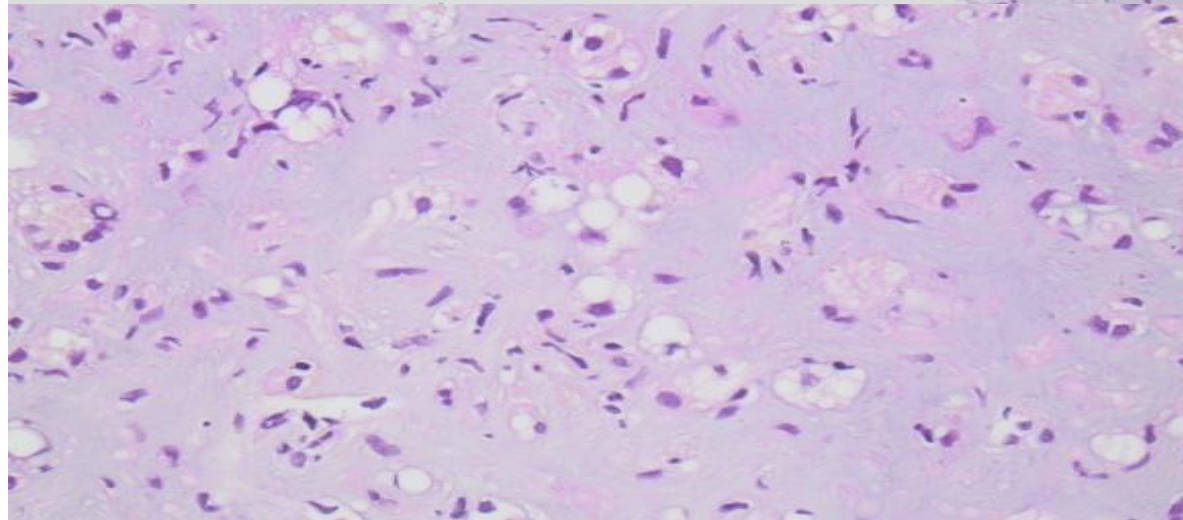
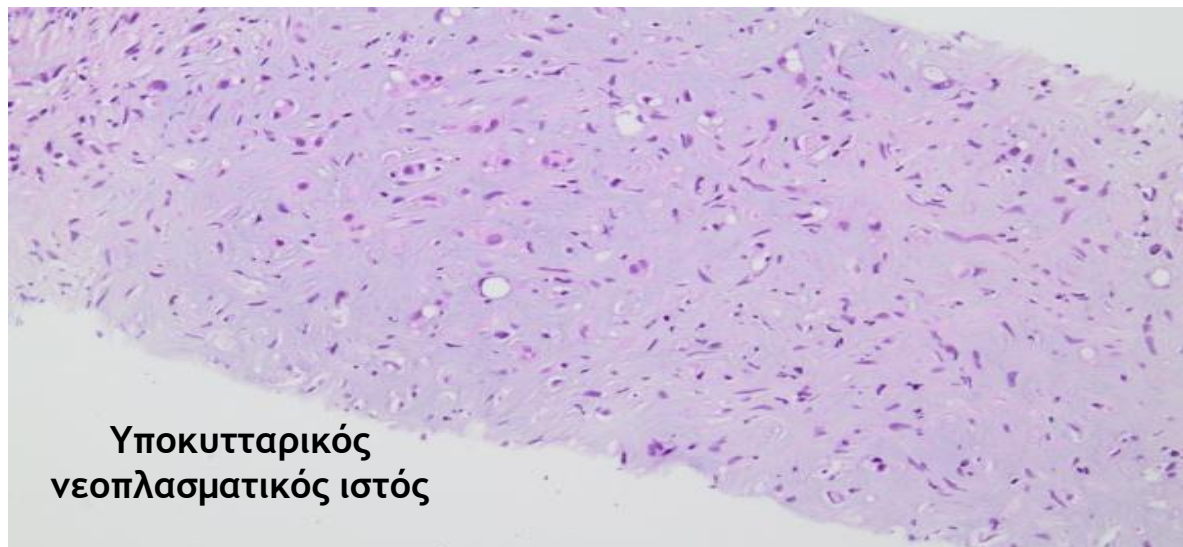
“Βύσμα” νεοπλασματικού ιστού εντός κυψελίδων



Νεοπλασματικοί όζοι με υποκυτταρικό κέντρο και υπερκυτταρική περιφέρεια

Κλινικό περιστατικό 5

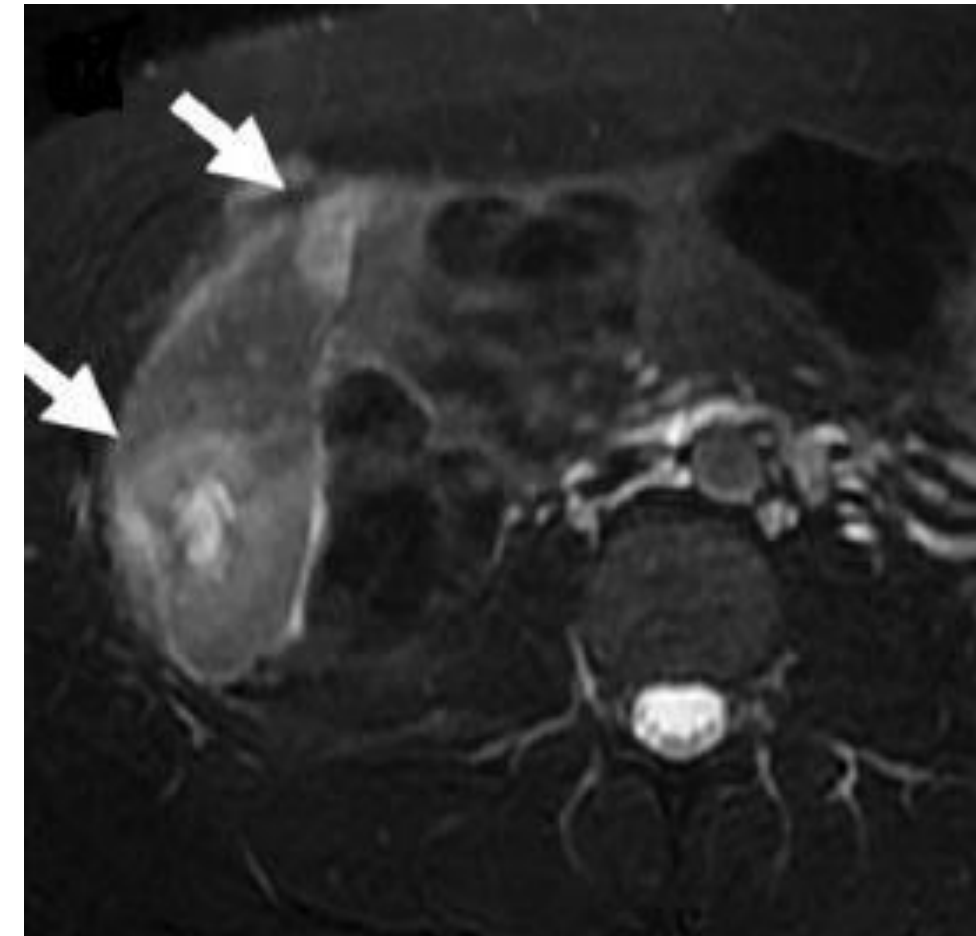
- Γυναίκα 57 ετών
- Πολλαπλές βλάβες στο ήπαρ → υπόνοια μεταστατικού καρκινώματος



Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα στο ήπαρ

- Ποικίλλουσα βιολογική συμπεριφορά, μη καθοριζόμενη από την ιστολογική εικόνα
- Συχνότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων : 20-30%
- Χαρακτηριστικά απεικονιστικά και μακροσκοπικά ευρήματα: σημείο στόχου lollipop-εισολκή κάψας
- Πρόγνωση πολύ καλύτερη σε σχέση με το αγγειοσάρκωμα
- Πυρηνική έκφραση CAMTA-1 χρήσιμη για τη διάκριση ΕΗΕ και αγγειοσαρκώματος

✓ Μόνον 4% των αγγειοσαρκωμάτων είναι CAMTA-1 +

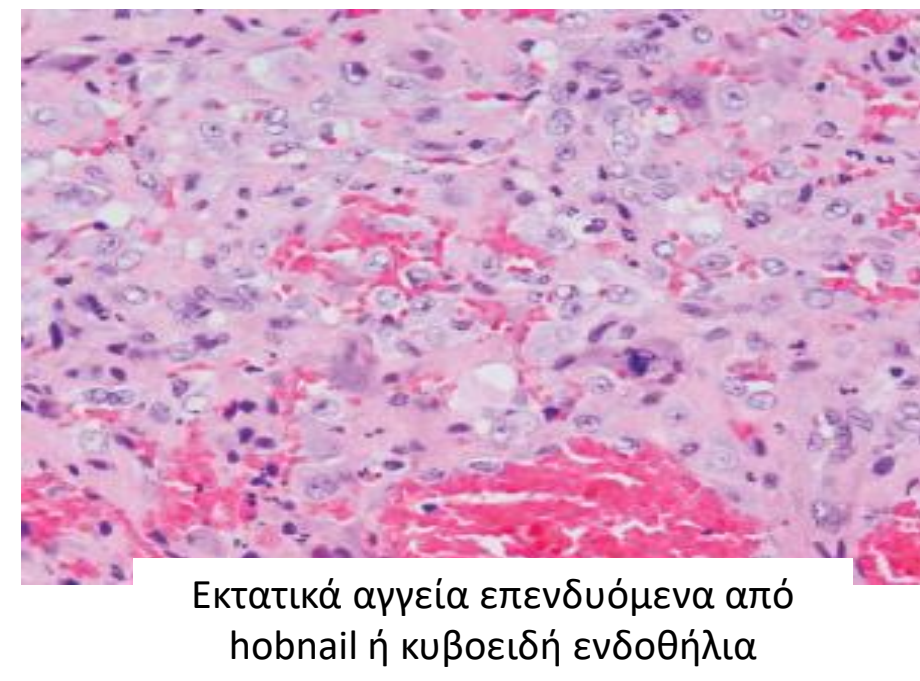
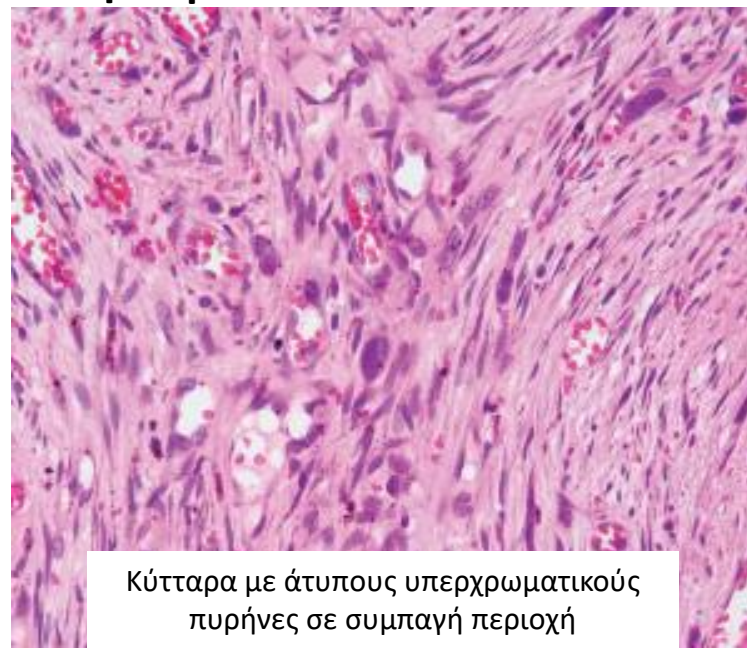
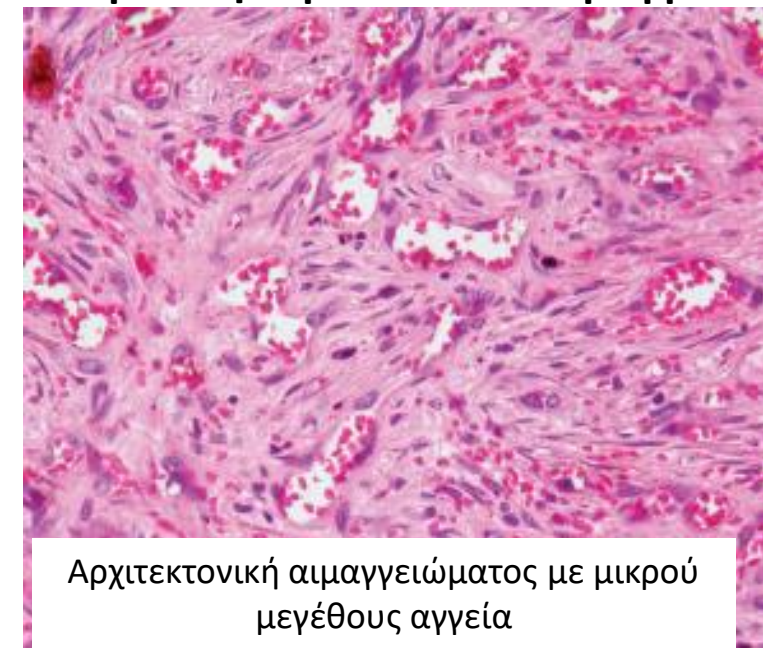
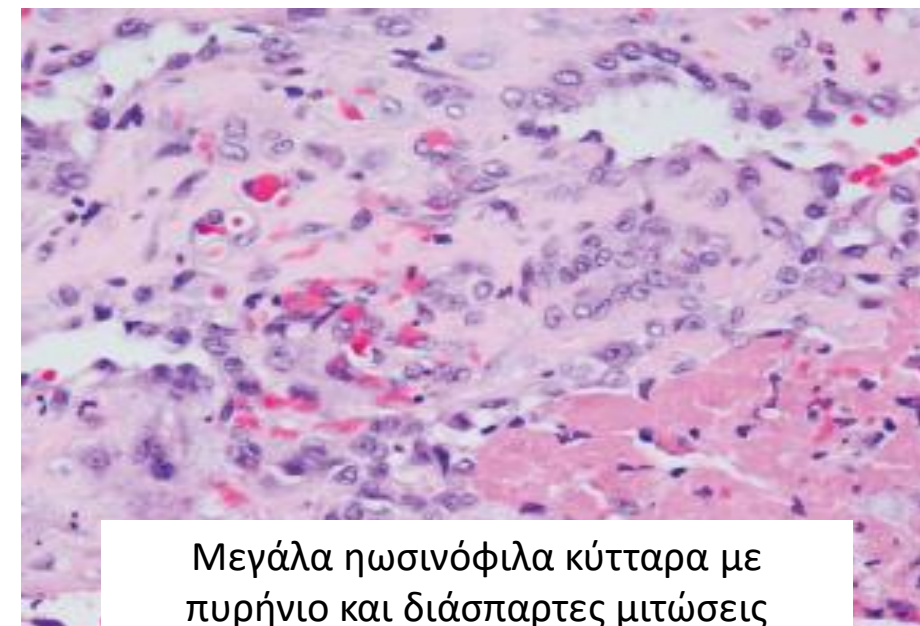


Σημείο “στόχου”: Δύο ή τρεις κεντρικές στιβάδες υψηλής έντασης σήματος και στιβάδων ενδιάμεσης ή χαμηλής έντασης σήματος στην περιφέρεια

A unique epithelioid vascular neoplasm of bone characterized by *EWSR1/FUS-NFATC1/2* fusions

Nooshin K. Dashti¹ | Brendan C. Dickson²  | Lei Zhang³ | Ziyu Xie³  |
Gunnlaugur Pétur Nielsen⁴ | Cristina R. Antonescu³ 

- Εναλλαγή αγγειοπλαστικών και συμπαγών περιοχών
- Ήπιο έως μέτριο πυρηνικό πλειομορφισμό
- 40% πολυεστιακή ανάπτυξη
- **Ομοιότητα με σύνθετο αιμαγγειοενδοθηλίωμα**



Ατρακτοκυτταρικές αγγειακές αλλοιώσεις

- Ατρακτοκυτταρικό αιμαγγείωμα, Karosiform αιμαγγειοενδοθηλίωμα, σάρκωμα Karosi, ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, ένα ποσοστό αγγειοσαρκωμάτων
- Η αγγειακή φύση είναι προφανής στο ατρακτοκυτταρικό αιμαγγείωμα
- Δ/δ: μη αγγειακοί όγκοι για τις υπόλοιπες οντότητες
- Στοιχεία δηλωτικά ενδοθηλιακής διαφοροποίησης: συμπιεσμένοι αγγειακοί αυλοί, εξαγγειωμένα ερυθρά, αιμοσιδηρίνη και ενδοκυττάρια κενοτόπια
- **Ανοσοϊστοχημεία για HHV-8 επιβεβαιωτική σ.Karosi και για ενδοθηλιακούς δείκτες** απαραίτητη για τη διάγνωση ψευδομυογενούς αιμαγγειοενδοθηλιώματος

Ατρακτοκυτταρικό Αιμαγγείωμα

- Εθεωρείτο τύπος αιμαγγειοενδοθηλιώματος
- Υποδόρια αλλοίωση συνήθως στα άκρα νέων ατόμων, χρονολογούμενη συχνά από ετών
- Ενίοτε στα πλαίσια συνδρόμου Maffucci, Klippel - Trenaunay
- 50% ενδοαγγειακά, πολλαπλά, υποτροπή 60%

Διφασική αλλοίωση

- Σηραγγώδες στοιχείο ★

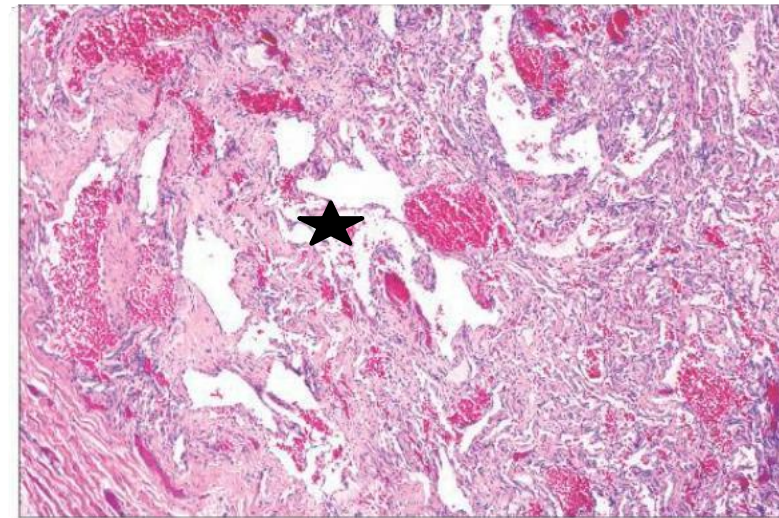
(λεπτοτοιχωματικά αγγεία με αποπλατυσμένο ενδοθήλιο- περικλείουν θρόμβους ή ερυθρά)

- Καρσιφοειδές στοιχείο ★ ★

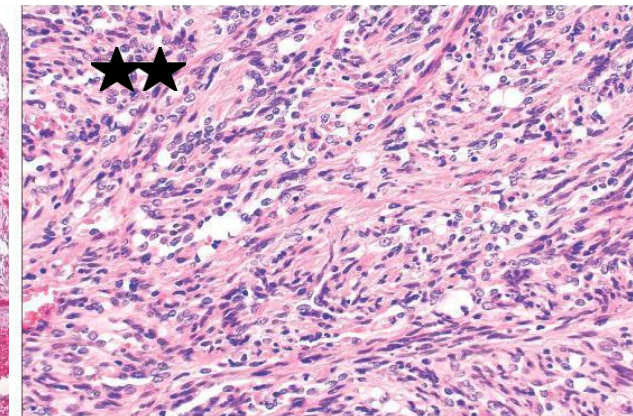
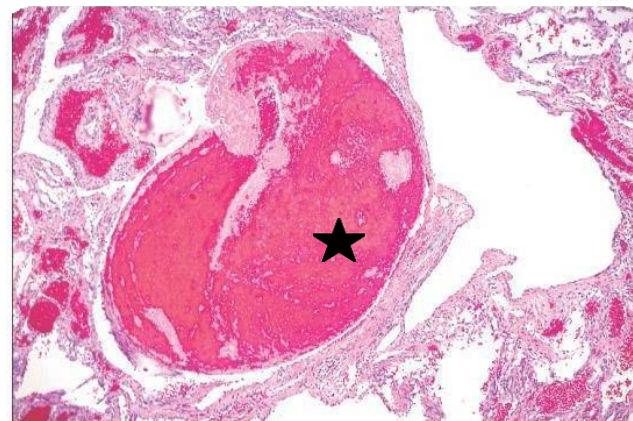
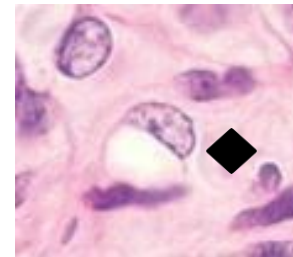
(στρογγυλά ή επιθηλιοειδή κύτταρα με ενδοκυττάριους αυλούς ή κενोटόπια) ◆

- Μοριακό εύρημα :συχνή παρουσία (IDH1>IDH2) μεταλλάξεων στις σποραδικές και συνδρομικές περιπτώσεις

(Ten Broek, 2017)



ier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5

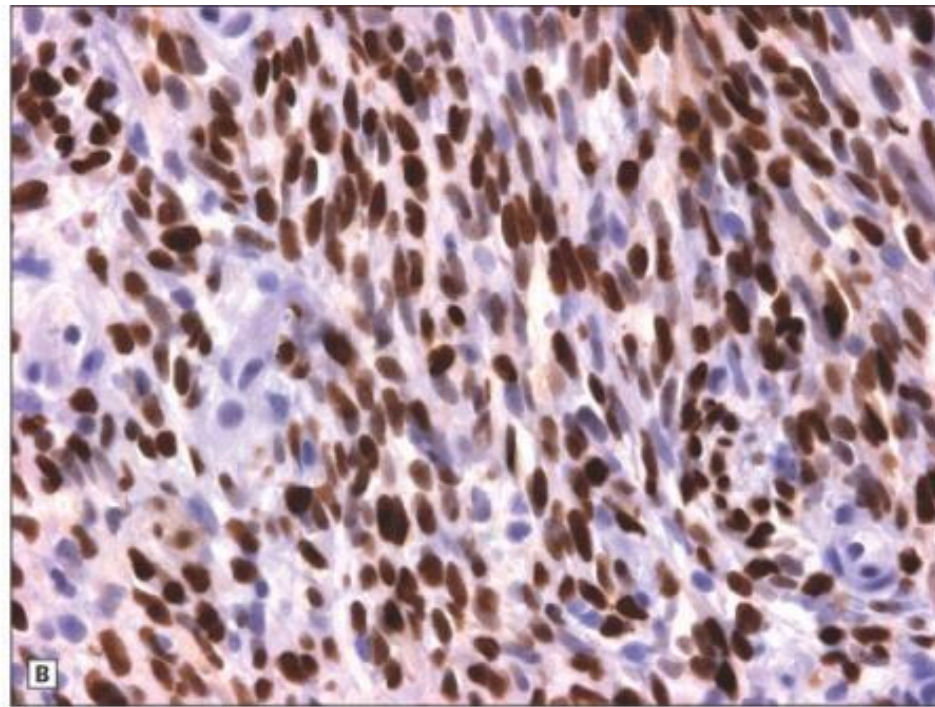


er, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5

ier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition

Σάρκωμα Kaposi

- Πολυεστιακή **HHV-8** επαγόμενη αγγειακή υπερπλασία
- Η λοίμωξη με τον HHV-8 είναι αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για την γένεση των βλαβών
- Όγκος οριακής κακοήθειας
- Σε γενικευμένο σάρκωμα Kaposi προσβολή ΓΕΣ, πνεύμονα, λεμφαδένων



HHV-8 LANA

© Elsevier, Inc. 2008 Weiss and Goldblum. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edition.

- **5 κλινικοί υπότυποι**
- **Κλασικό:** ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς δερματικές αλλοιώσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς Μεσογειακής καταγωγής, Α>Γ, άνω άκρα (10% σπλαχνική/βλεννογονική προσβολή)
- **Αφρικανικό ενδημικό:** ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς, HIV - παιδιά και ενήλικες, δερματική νόσος, τοπικά επιθετική και γενικευμένη λεμφαδενοπαθητική μορφή
- **Σχετιζόμενο με ανοσοκαταστολή**
- **HIV σχετιζόμενο**
- **Μη επιδημικό:** παρόμοιο με το κλασικό αλλά σε νέα άτομα HIV(-)

Σάρκωμα Kaposi

► Στάδιο κηλίδας

- Αναστομούμενα μικρά αγγεία πέριξ εκτατικών αγγείων ή εξαρτημάτων στο χόριο - διατέμνουν τις κολλαγόνες ίνες
- Απουσία αξιόλογης ατυπίας - ατρακτόμορφων κυττάρων
- Παρουσία λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων

► Στάδιο πλάκας

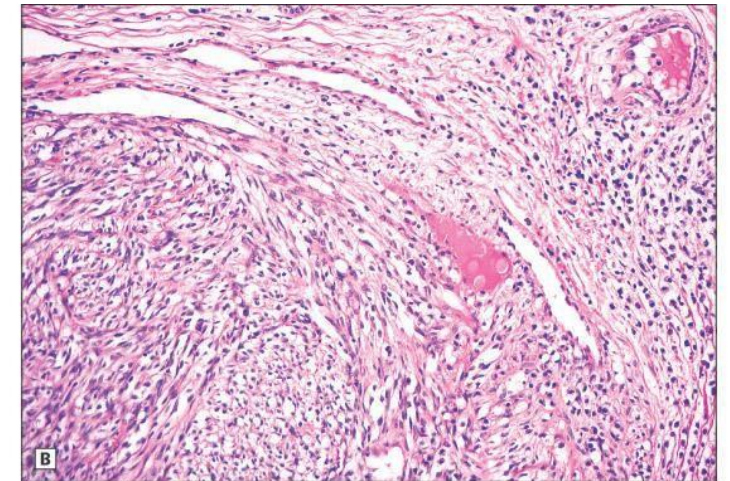
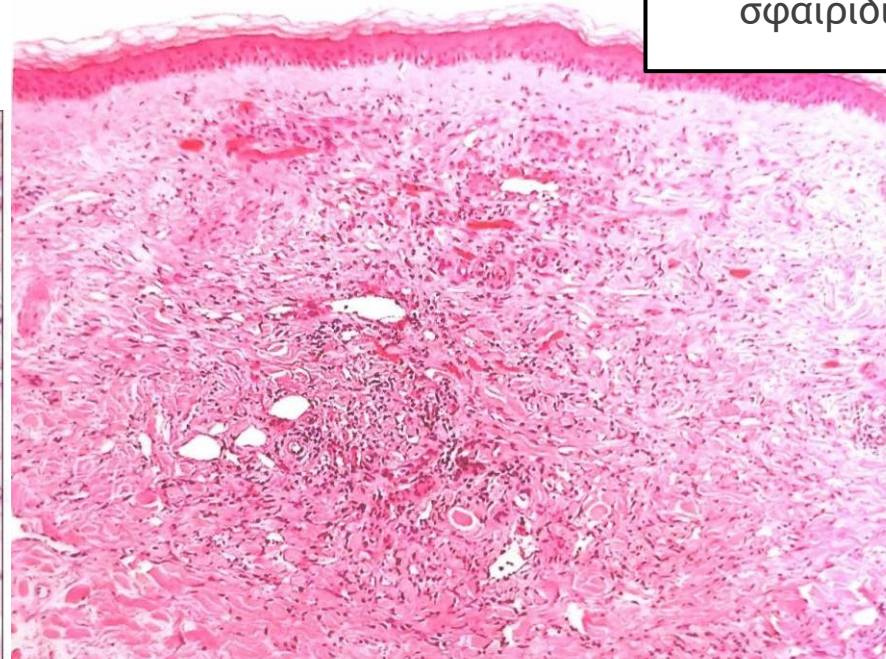
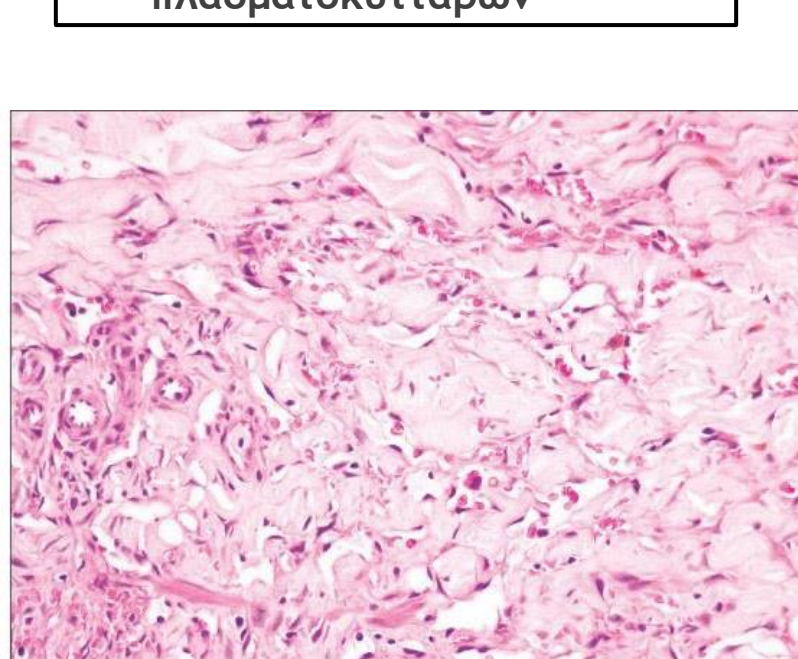
- Αρχόμενη ανάπτυξη ατρακτόμορφων κυττάρων πέριξ υπερπλαστικών αγγείων
- Εξαγγειωμένα ερυθρά, ερυθροφαγοκυττάρωση
- Σφαιρίδια υαλίνης (PAS+)

► Στάδιο όζου

- Περιγεγραμμένο κυτταροβριθές οζίδιο που περικλείει δέσμες ατρακτόμορφων κυττάρων με ελάχιστη πυρηνική ατυπία
- Εξαγγείωση ερυθρών
- Εικόνα «τρυπητού» - slit-like αυλών
- Διατεταμένα λεμφαγγεία στην περιφέρεια
- Λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, σφαιρίδια υαλίνης

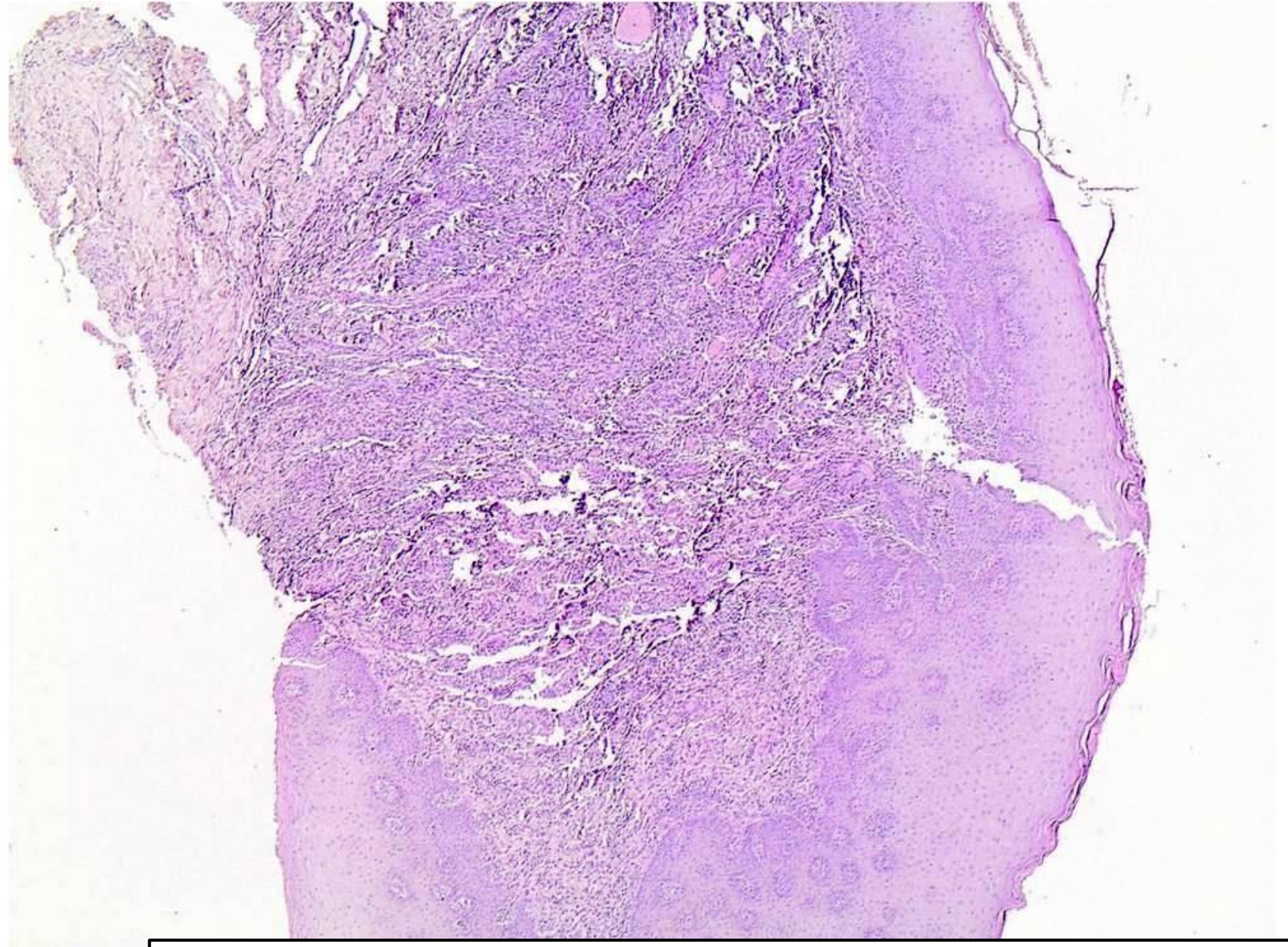
Ανοσοφαινότυπος

- CD31, CD34, D240+
- HHV-8 (LANA) + [92%]
→ RT-PCR(+)
- Υπερτερεί έναντι PCR
- Σπάνια σε αντιδραστική αγγειοενδοθηλιωματώση και αγγειοσάρκωμα στο έδαφος AIDS

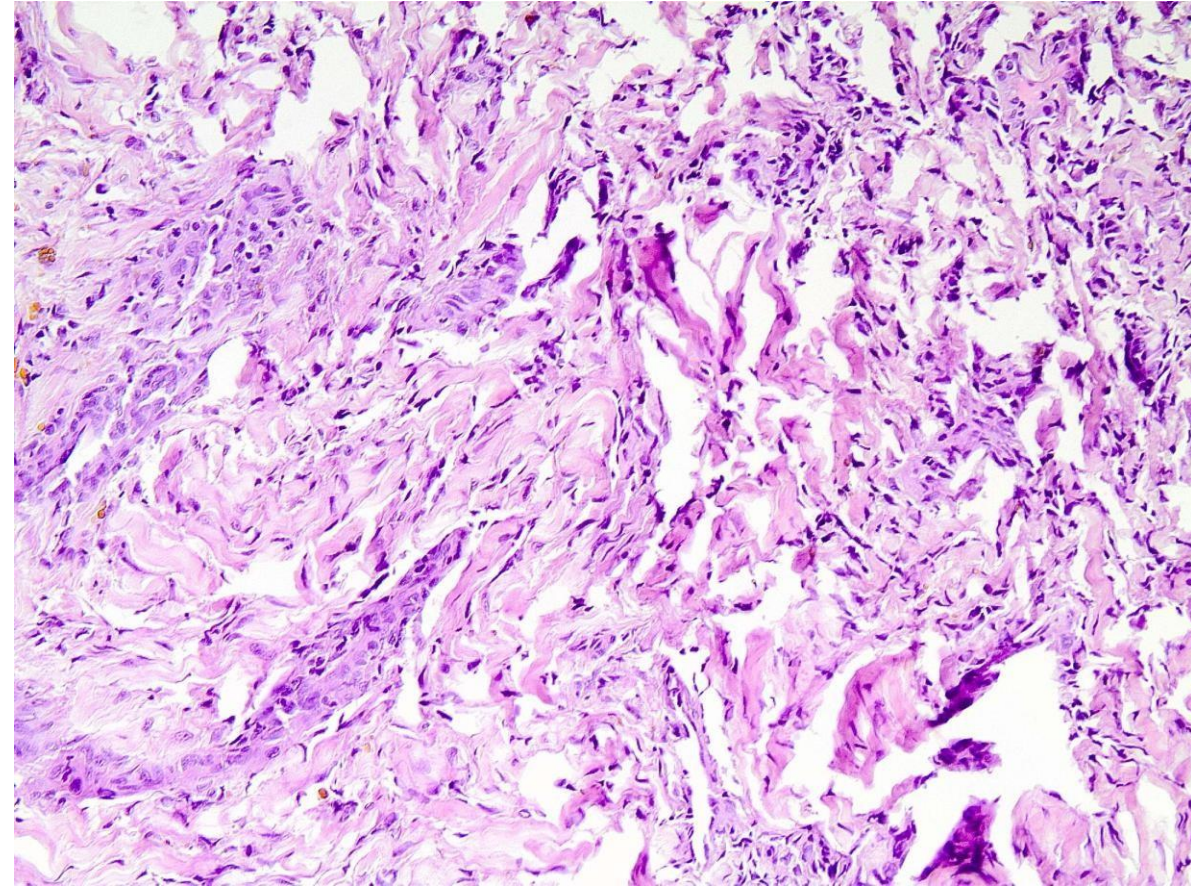
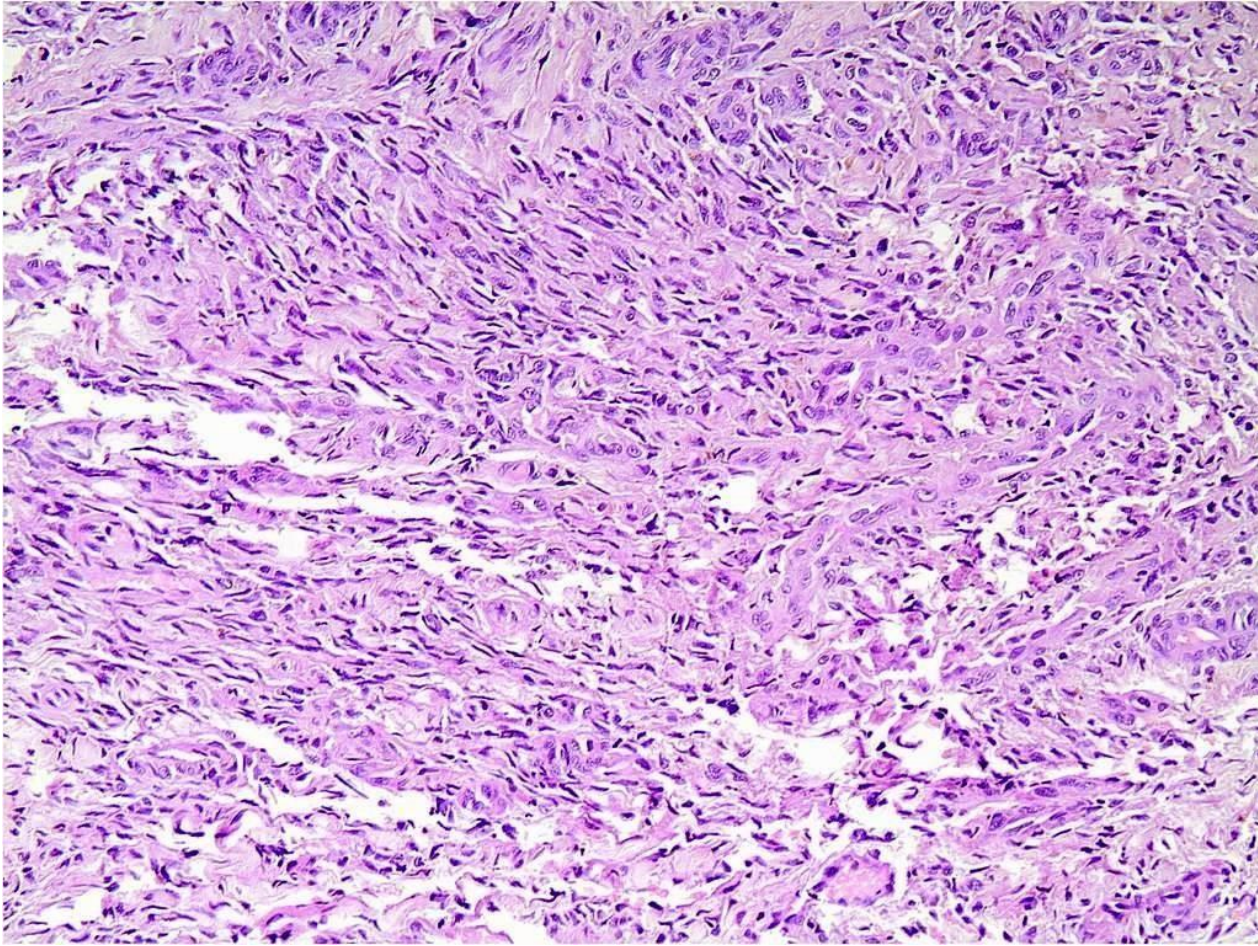


Κλινικό Περιστατικό 6

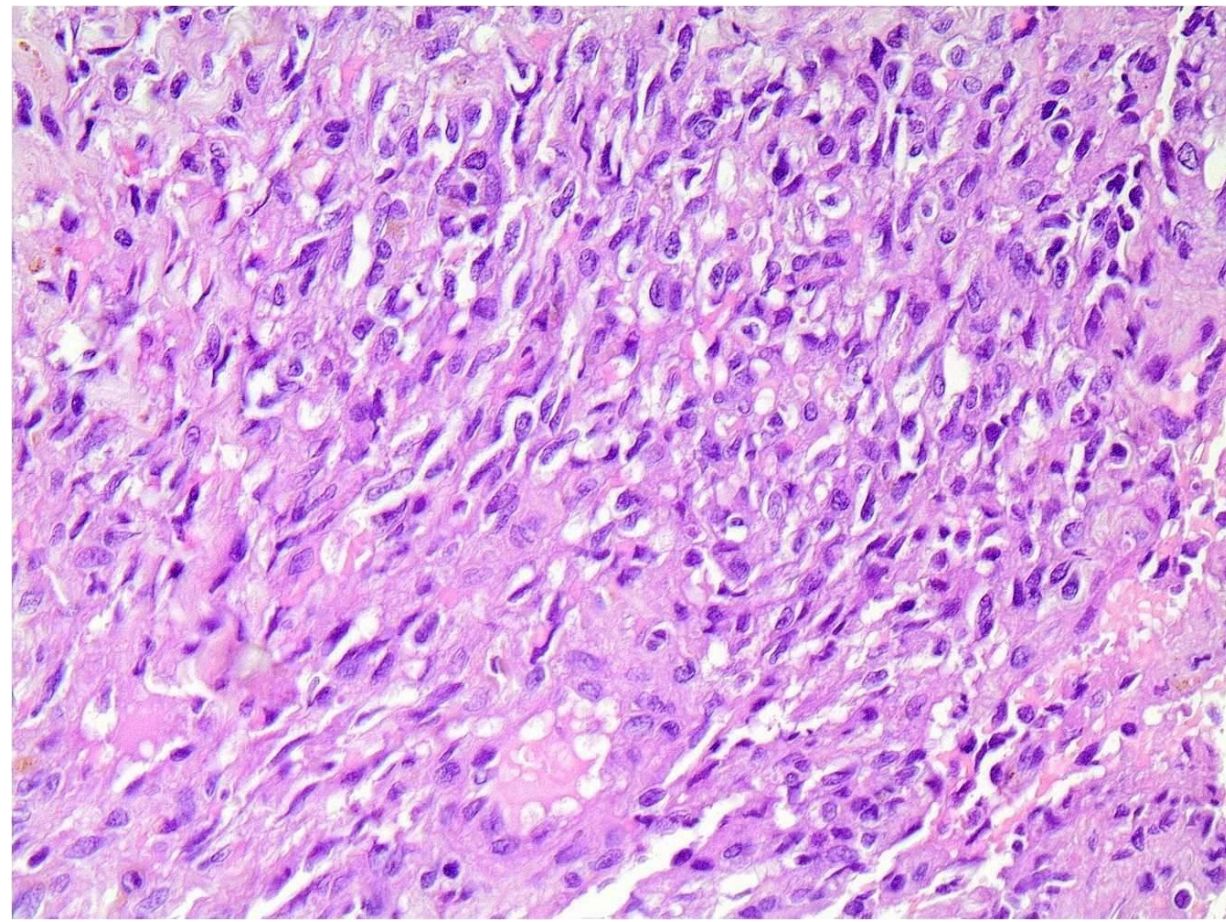
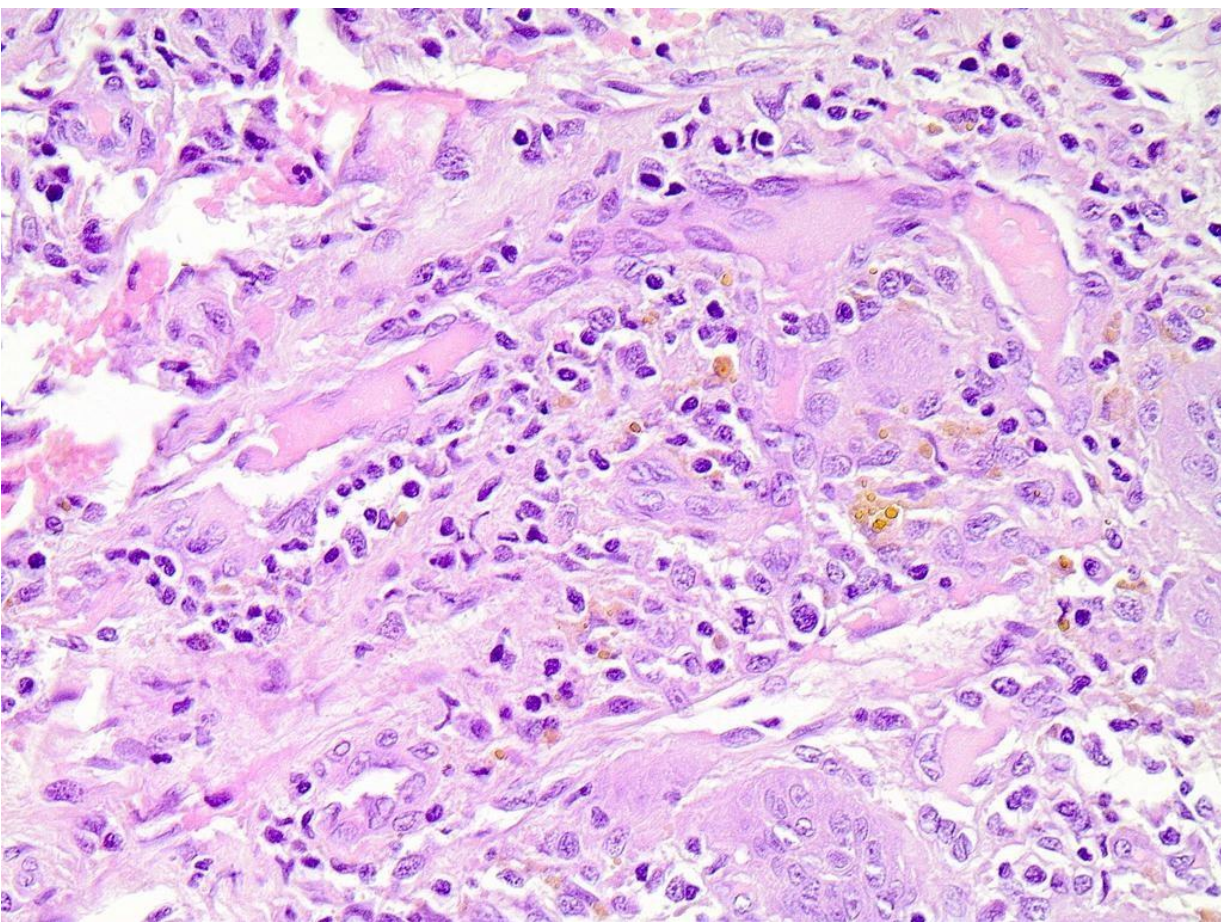
- Άνδρας, 60 ετών
- HIV θετικός
- Αλλοίωση στην μαλακή υπερώα και τον δεξιό άνω λοβό του πνεύμονα



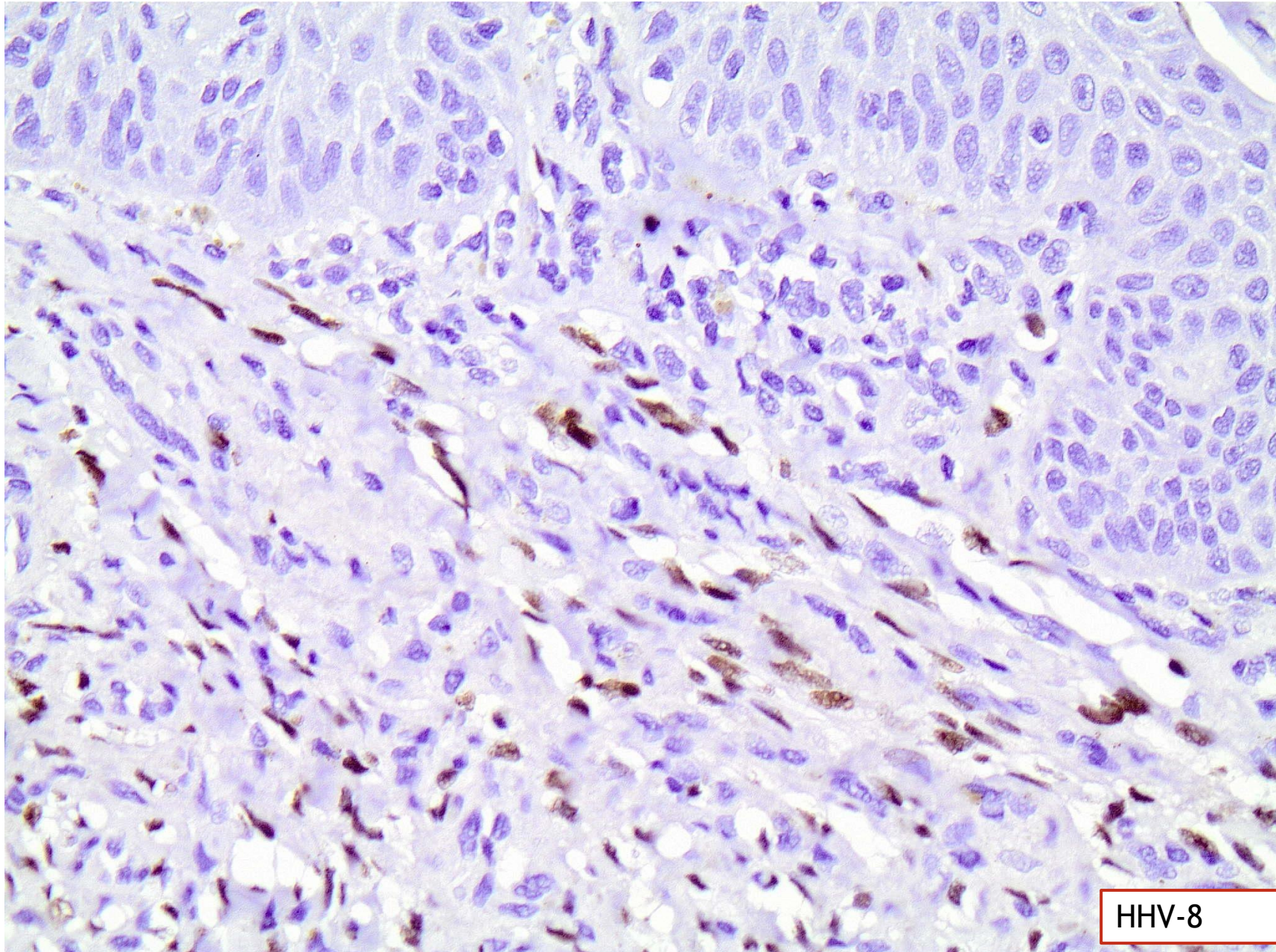
Αλλοίωση στο υπόστρωμα του βλεννογόνου της μαλακής υπερώας



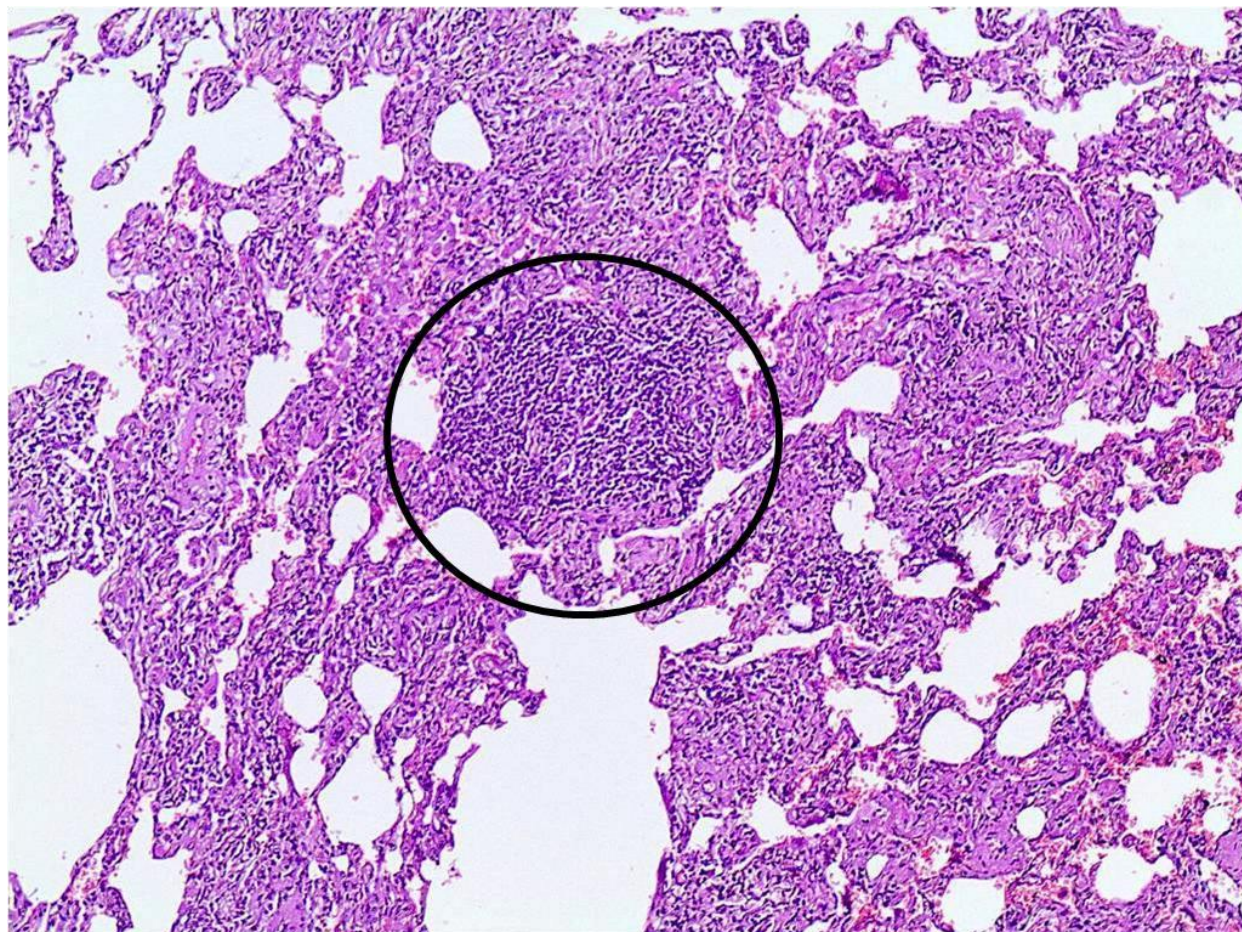
Ατρακτόμορφα κύτταρα και τριχοειδή αγγεία που διηθούν τον υποεπιθηλιακό ιστό του βλεννογόνου



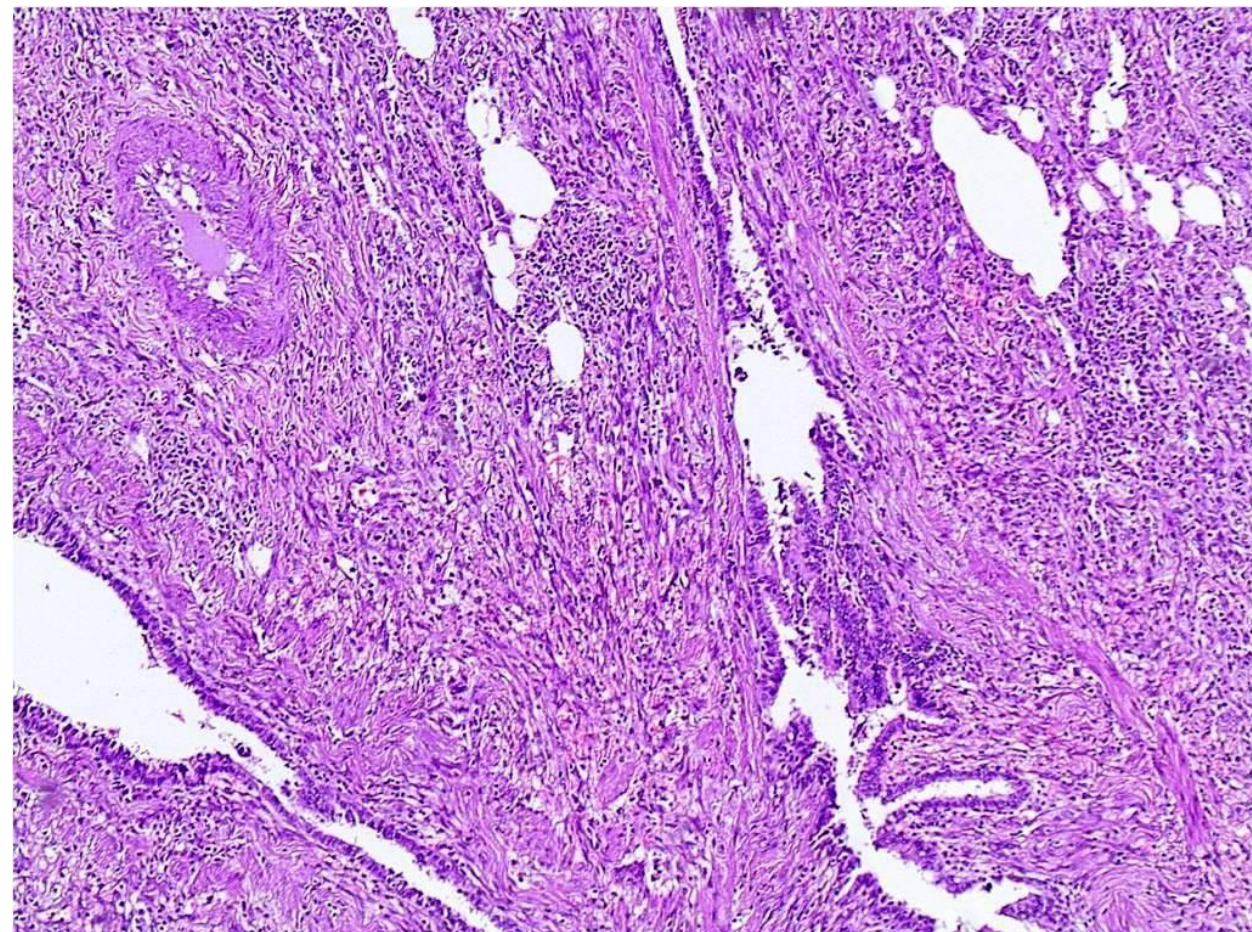
Πλασματοκύτταρα και εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης



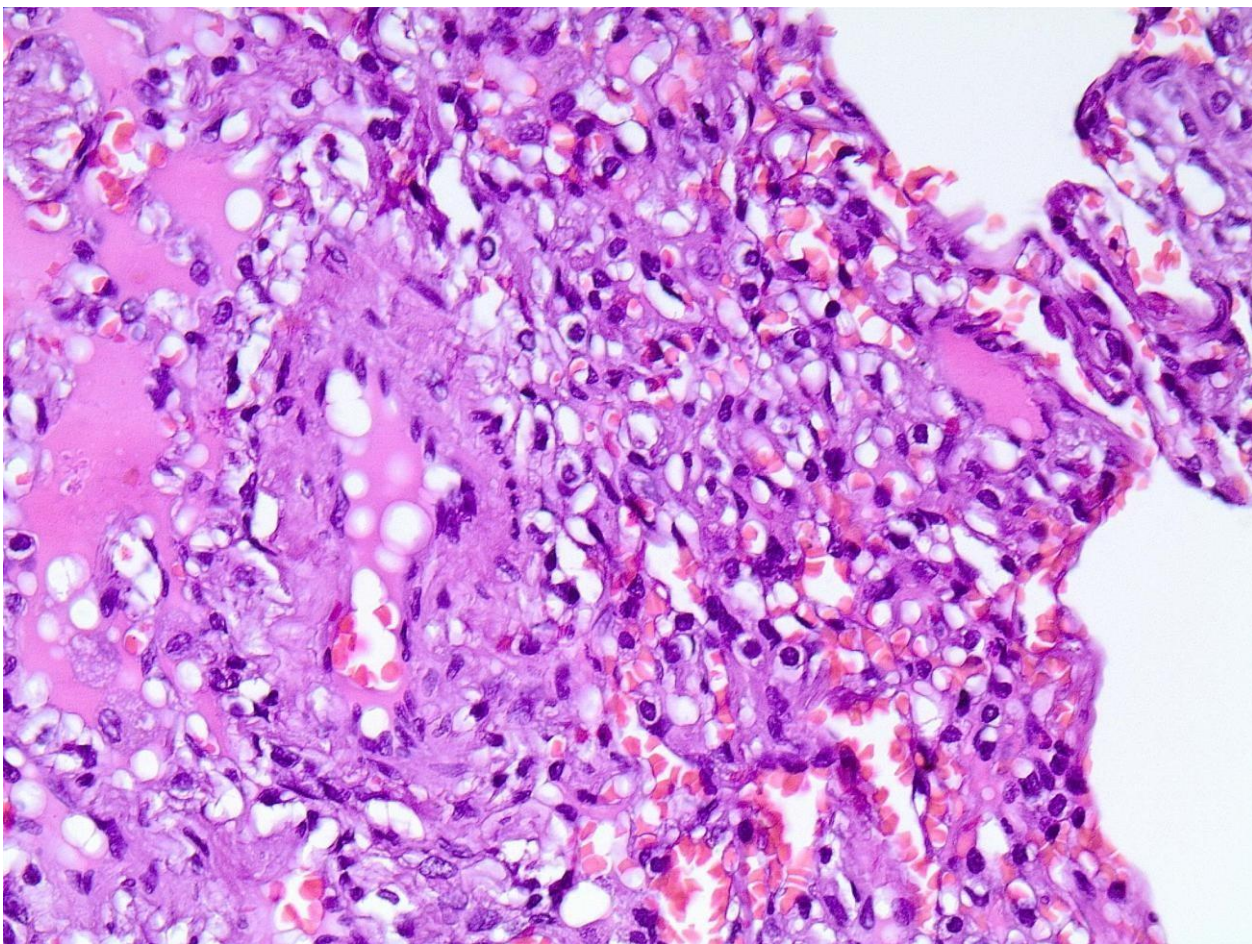
HHV-8



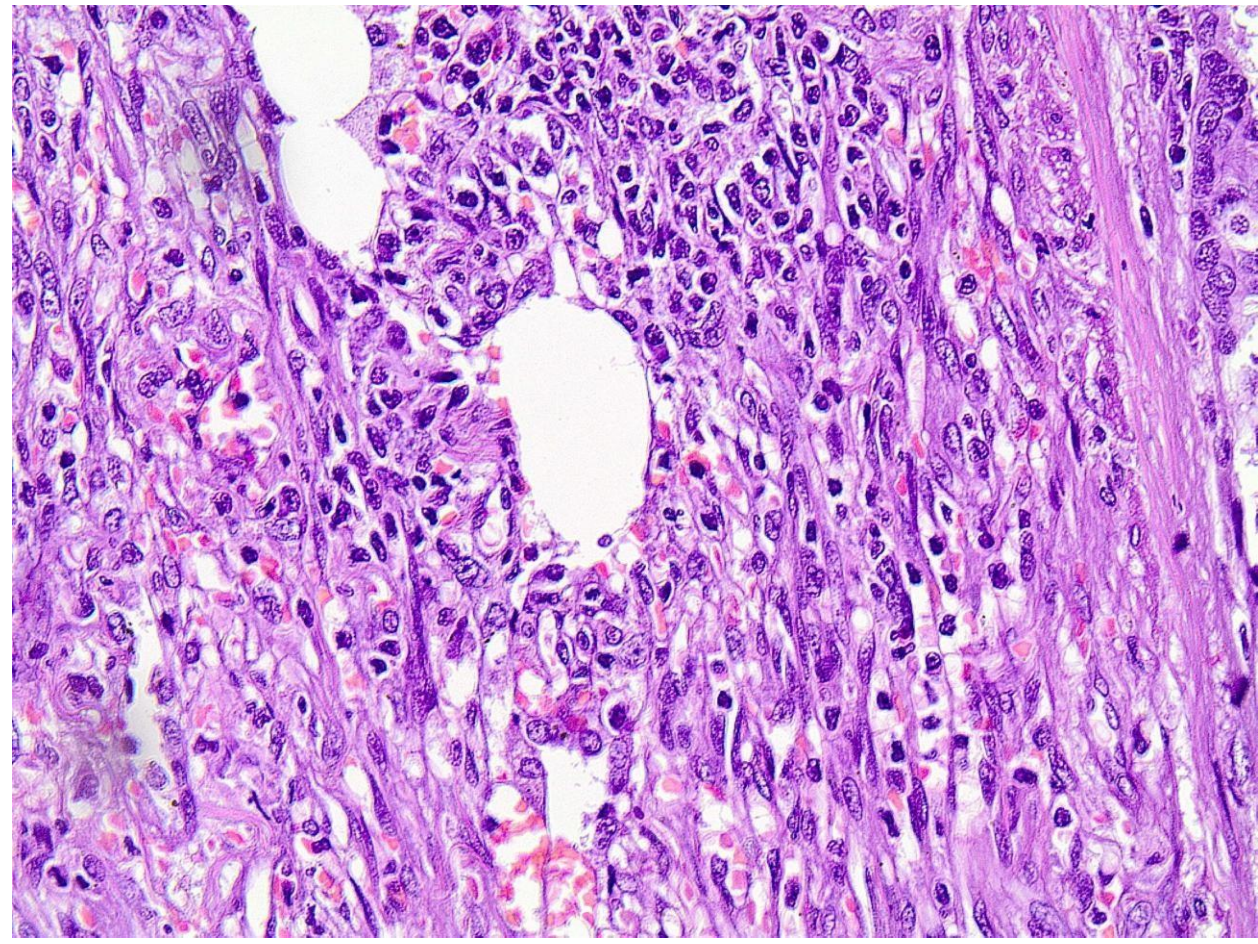
Αλλοίωση στον δεξιό άνω λοβό του πνεύμονα



“Αθώα” ατρακτόμορφα κύτταρα διηθούν μεταξύ των φυσιολογικών δομών του πνευμονικού παρεγχύματος



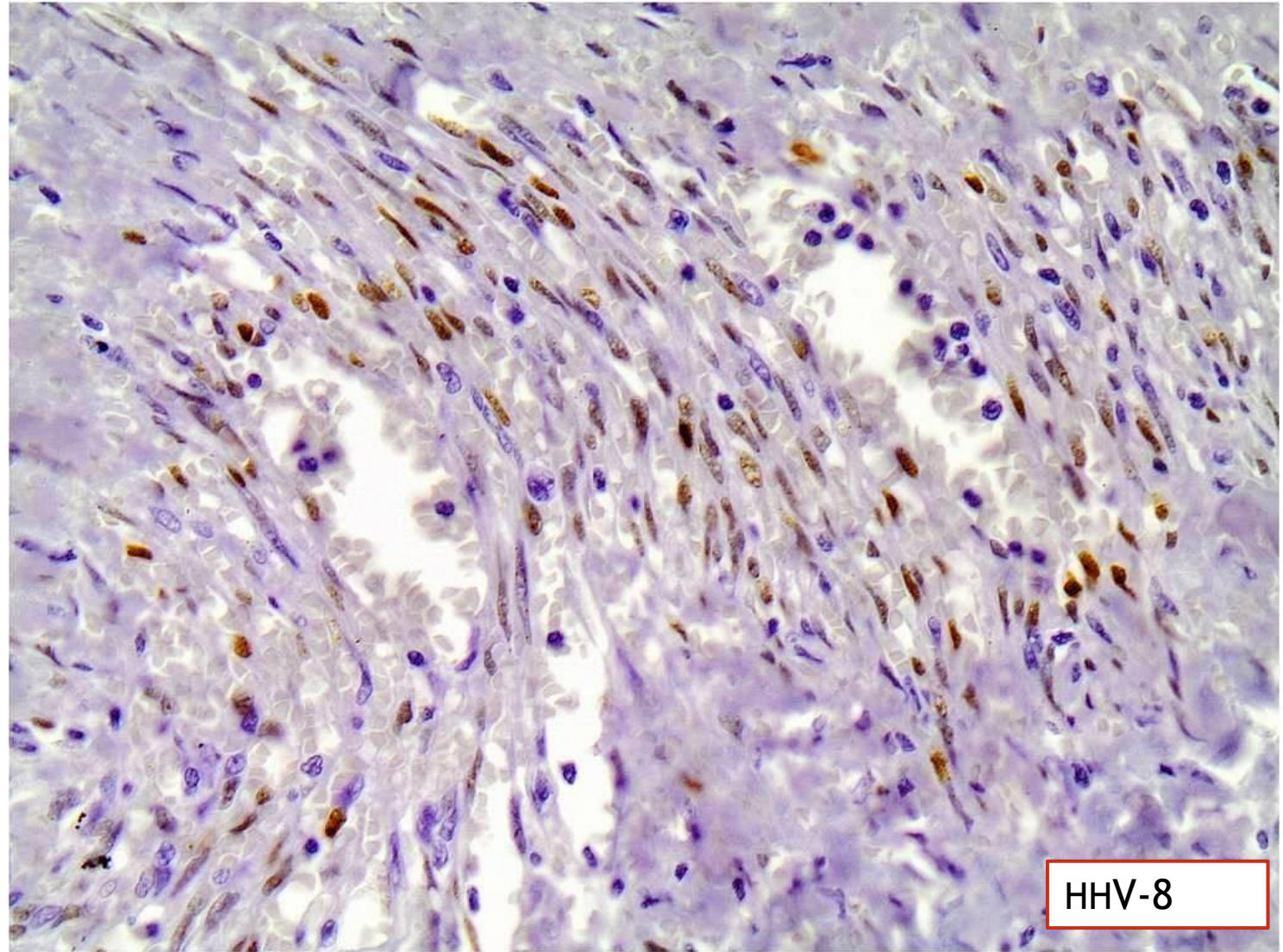
Εικόνα δίκην “ηθμού”



Πλασματοκύτταρα

**Διάγνωση: Σάρκωμα Καρosi στον
βλεννογόνο της μαλθακής υπερώας και
το πνευμονικό παρέγχυμα**

**Σχόλιο: Εκτός κλινικού πλαισίου, η
διάγνωση σαρκώματος Καρosi σε εξω-
δερματικές θέσεις δυνατόν να είναι
δυσχερής, λόγω απουσίας ατυπίας των
νεοπλασματικών κυττάρων. Απαραίτητη
η ανοσοϊστοχημική διαρεύνηση για HHV-8**



HHV-8

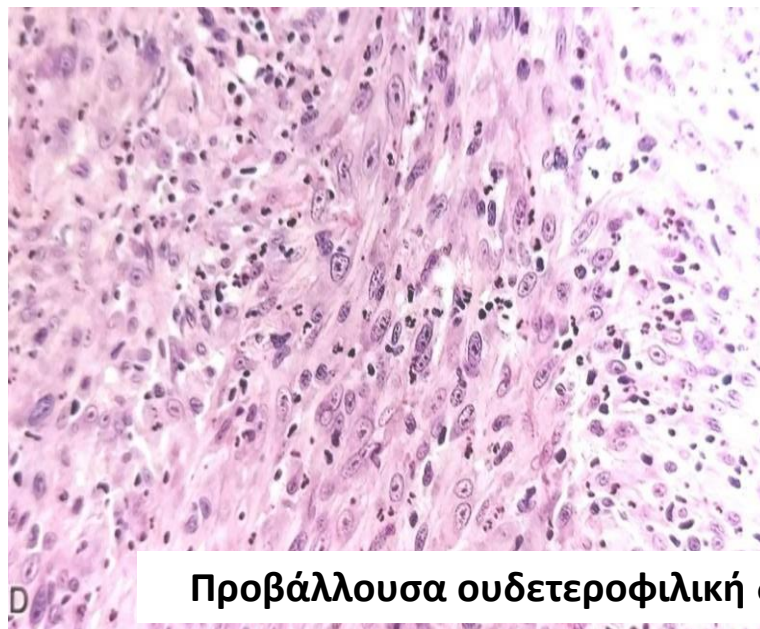
Ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα(I)

Hung, Surg Pathol 2021; Ijzendoorn, Surg Pathol 2017;
Righi, Am J Surg Pathol 2020; Hornick, Diagnostic pathology 2019

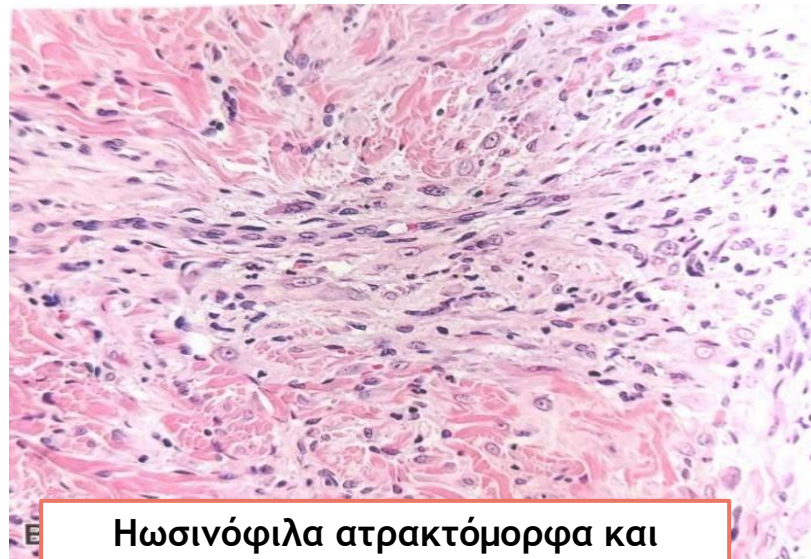
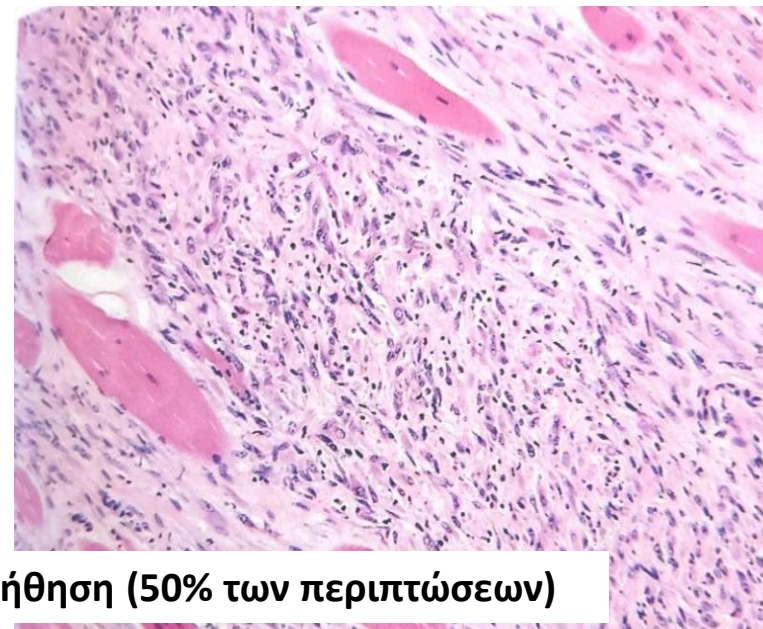
- Απουσία αγγειακής διαφοροποίησης σε
- μορφολογικό επίπεδο
- Νέοι ενήλικες, Α>Γ
- Ένα ή περισσότερα (2/3 των περιπτώσεων) δερματικά ή
- υποδόρια οζίδια, **συνήθως στα άκρα**

Ενδομυϊκές αλλοιώσεις στο 50% και οστικές αλλοιώσεις στο 20% κατά τον απεικονιστικό έλεγχο

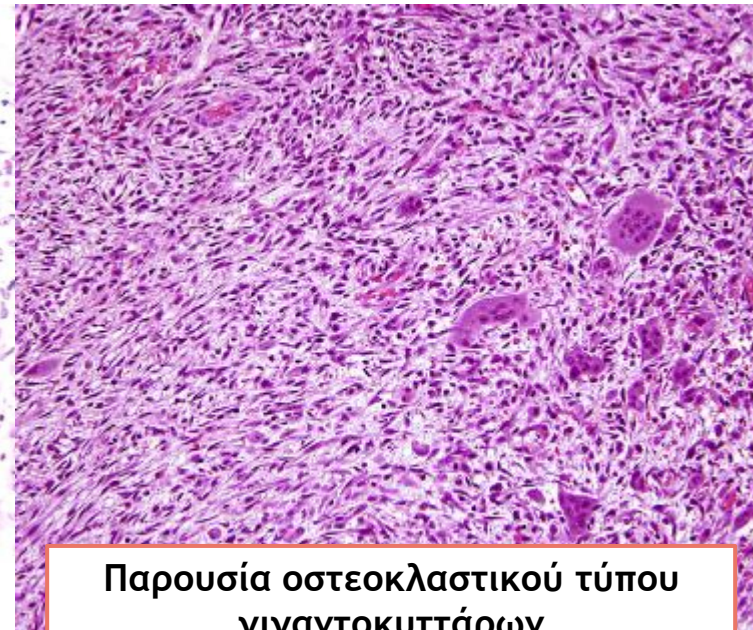
- **60% τοπική υποτροπή** στα
- πρώτα έτη
- Διηθητική ανάπτυξη
- Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα στα οστά συμπεριφέρεται παρόμοια με το επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα



Προβάλλουσα ουδετεροφιλική διήθηση (50% των περιπτώσεων)



Ηωσινόφιλα ατρακτόμορφα και ωοειδή κύτταρα με ήπια ατυπία σε χαλαρές δέσμες



Παρουσία οστεοκλαστικού τύπου γιγαντοκυττάρων

Ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα(II)

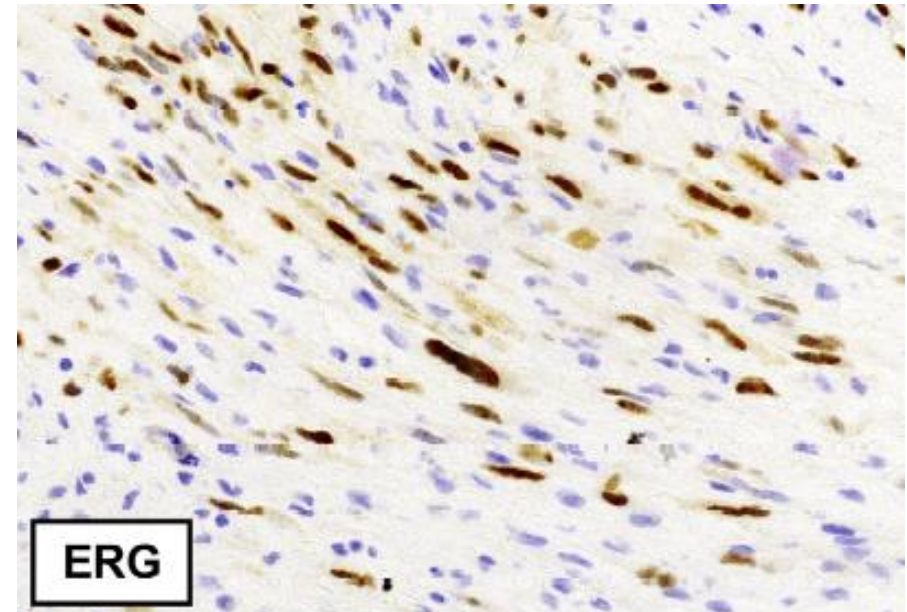
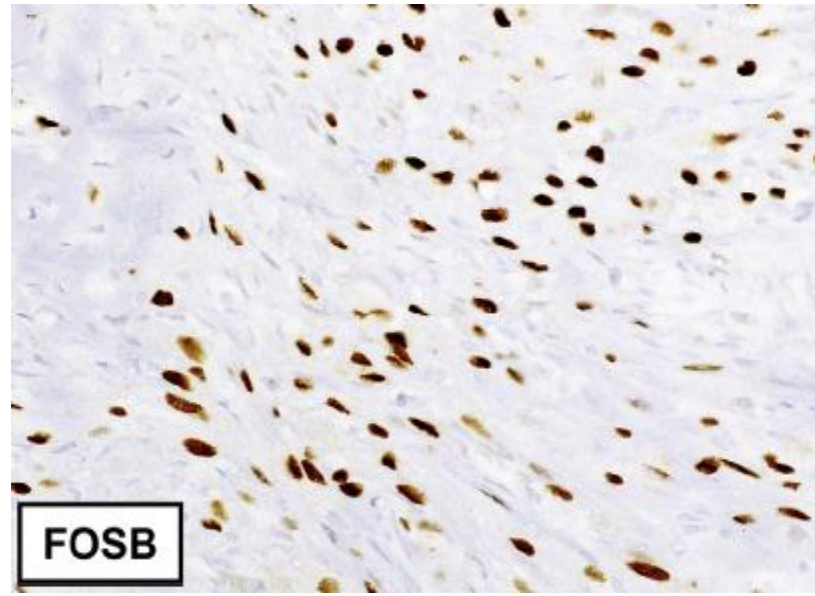
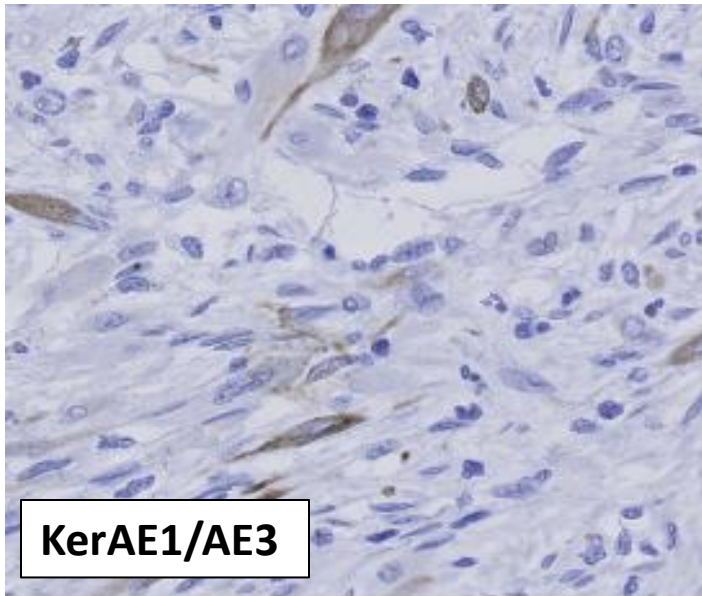
- Ανοσοφαινότυπος:

-CD31 + (50%), Fli-1, ERG+, Keratins +, SMA εστιακά (+30%)

-MNF-116, EMA, S100, CD34, Desmin -

Έντονη διάχυτη έκφραση FOSB

- Μοριακά ευρήματα: **SERPINE 1 / FoSB σύντηξη (55%)** και **ACTB / FOSB σύντηξη (~45%)** πιο εμφανής σε μονήρεις βλάβες → **πυρηνική έκφραση FOSB**
- Δ/δ: **Επιθηλιοειδές σάρκωμα (απώλεια INI1 ή BRG1)**, κακοήθεις επιθηλιοειδείς αγγειακοί όγκοι (CAMTA1 για EHE, ↑ ατυπία στο αγγειοσάρκωμα), **μυογενείς όγκοι** (μυογενής φαινότυπος, απουσία ενδοθηλιακών δεικτών), **επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα, οζώδης περιτονίτις** (απουσία ενδοθηλιακών δεικτών) FOSB πολύ σπάνια σε αγγειοσάρκωμα και EHE/συχνά σε πυογόνο κοκκίωμα και θηλώδη ενδοθηλιακή υπερπλασία



Αγγειοσάρκωμα

*Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019
ESP Congress 2022*

- Κακοήθεις όγκοι με αγγειακή ή λεμφαγγειακή διαφοροποίηση
- Ετερογενής ομάδα σε επίπεδο ιστολογίας, αιτιολογίας, εντόπισης και μοριακών ευρημάτων
- Αιτιολογία: 56% πρωτοπαθές, 45% δευτεροπαθές (μετακτινικό/ σχετιζόμενο με λεμφοίδημα)
- Εντόπιση: κεφαλή/τράχηλος (27%), μαστός (19-38%), εν τω βάθει μαλακά μόρια (34%), σπλάγχνα (14%), οστά (4%)

- Τρεις κλινικές μορφές

- 1 Δερματικό

- 2 Εν τω βάθει μαλακών μορίων

- 3 Του μαστού

Η εντόπιση σχετίζεται με την πρόγνωση (*Schott, Sarcoma 2021*)

Δερματικό και μετακτινικό μαστού → τοπική υποτροπή

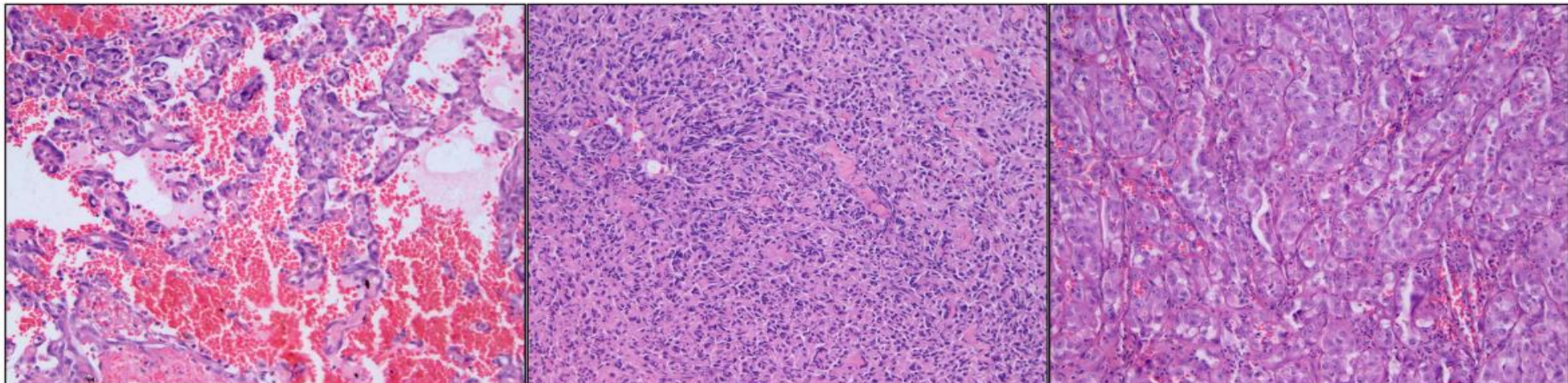
Εν τω βάθει μαλακών μορίων → μεταστάσεις

- Σπάνια: διαυγοκυτταρικό, με αφρώδη κύτταρα, ακροχορδονώδες, με κοκκιώδη κύτταρα
- Θεωρείται high grade με μοναδική πιθανή εξαίρεση το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του μαστού το οποίο διαβαθμίζεται (*Torrence, Histopathology 2022*)

Vasoformative

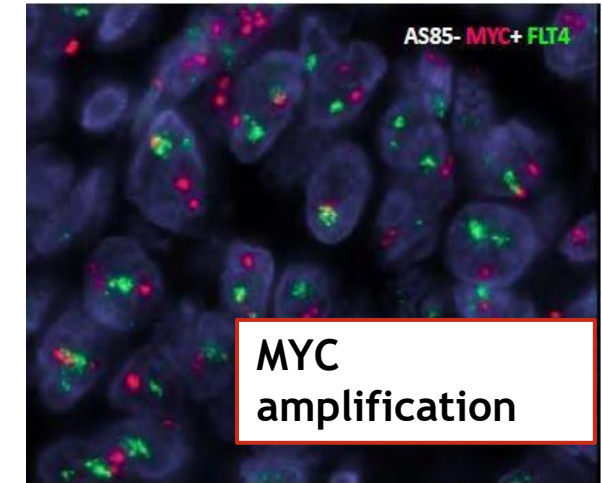
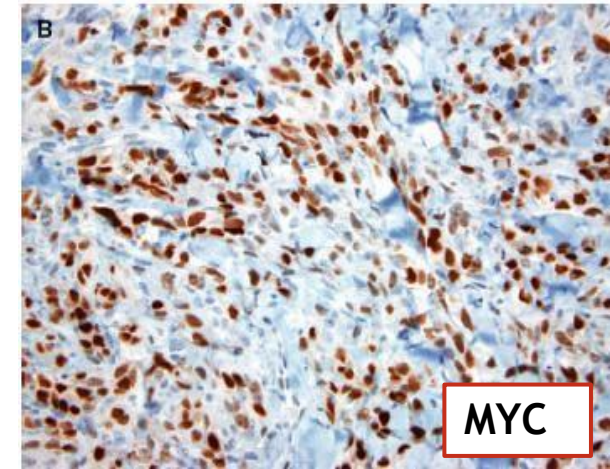
Spindle

Epithelioid



Αγγειοσάρκωμα - Μοριακά ευρήματα

- ✓ Ενίσχυση/υπερέκφραση MYC σε δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα (55-100%) VS <10% σε πρωτοπαθές (μαστού, οστών) - συνολικά ~50% των αγγειοσαρκωμάτων
Απουσία MYC ενίσχυσης σε άλλα μετακτινικά σαρκώματα και σε άτυπη αγγειακή αλλοίωση
Η έκφραση c-MYC δεν διαφοροδιαγιγνώσκει πρωτοπαθές και δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα
- ✓ Ενεργοποίηση TGFβ σε αγγειοσάρκωμα οστών
- ✓ Συνενίσχυση FLT4 ή MAML1 και MYC στο 25% των δευτεροπαθών αγγειοσαρκωμάτων (θεραπευτικοί στόχοι)
- ✓ Μετάλλαξη KDR (7-10%) σε αγγειοσάρκωμα του μαστού, και μετακτινικό KDR μετάλλαξη, PLCG1 μετάλλαξη και FLT4 ενίσχυση αμοιβαίως εξαιρετές
- ✓ Μετάλλαξη PLCG1 στο 9-30%, ενίοτε με PTPRB
- ✓ >50% ανωμαλίες οδού MAPK, 1/3 μετάλλαξη p53, 25% CDKN2A del
- ✓ PTPRB μετάλλαξη στο 25% των αγγειοσαρκωμάτων/ σχέση με ενίσχυση MYC, A/Θ
- ✓ Missense CIC μετάλλαξη (+/- σύντηξη) στο 10% των πρωτοπαθών αγγειοσαρκωμάτων (συχνή αγγειακή διαφοροποίηση, επιθηλιοειδής μορφολογία, νέα ηλικία, πτωχή πρόγνωση) → μοριακή υπογραφή στρογγυλοκυτταρικού σαρκώματος



Hornick, Practical Soft Tissue Pathol 2019; Papke, Virch Arch 2020; WHO 2020, classification of vascular tumors Yamakawa, Japanese J Clin Oncol 2025

Δερματικό Αγγειοσάρκωμα (~50%)

- Σποραδικό

- Κεφαλή/τράχηλος
- Ηλικιωμένοι άνδρες
- Συχνά πολυεστιακό
- Τοπική υποτροπή: 80-90%, μετάσταση 50%

Συχνή p53 μετάλλαξη, ↑TMB, ↑PDL1 [σχέση με υπεριώδη ακτινοβολία]

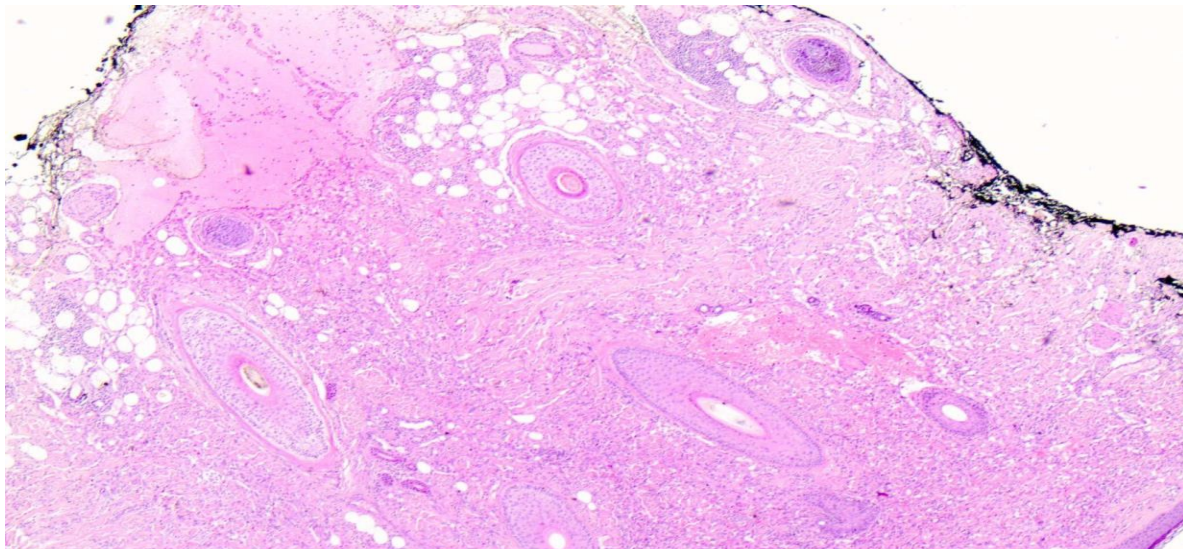
- Μετακτινικό

- 5-6 έτη κατόπιν Ca μαστού, ή 10-15 έτη σε άλλες θέσεις
- Τοπική υποτροπή: 70%, μεταστάσεις ασυνήθεις

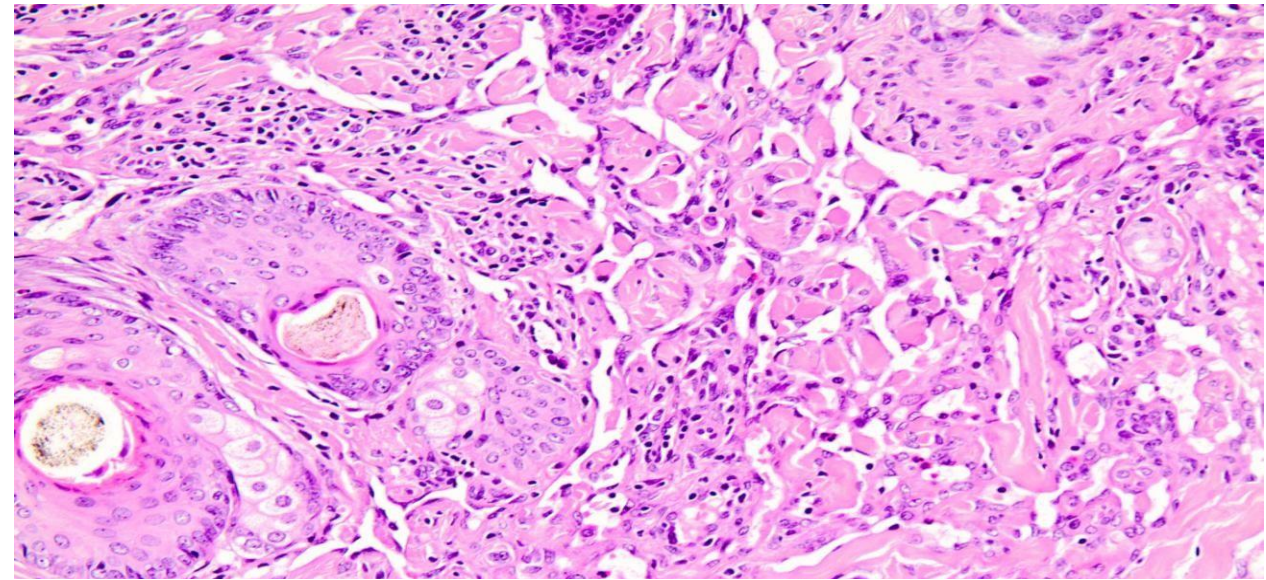
- Σε χρόνια λεμφοίδημα

- Συνηθέστερα στο άνω άκρο
- >10 έτη μετά από μαστεκτομή με ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό (Stewart - Treves σύνδρομο)
- Συχνά πολυεστιακό

Σποραδικό δερματικό αγγειοσάρκωμα (I)



Νεοπλασματική διήθηση σε όλο το πάχος του χορίου με επέκταση στον υποδόριο ιστό

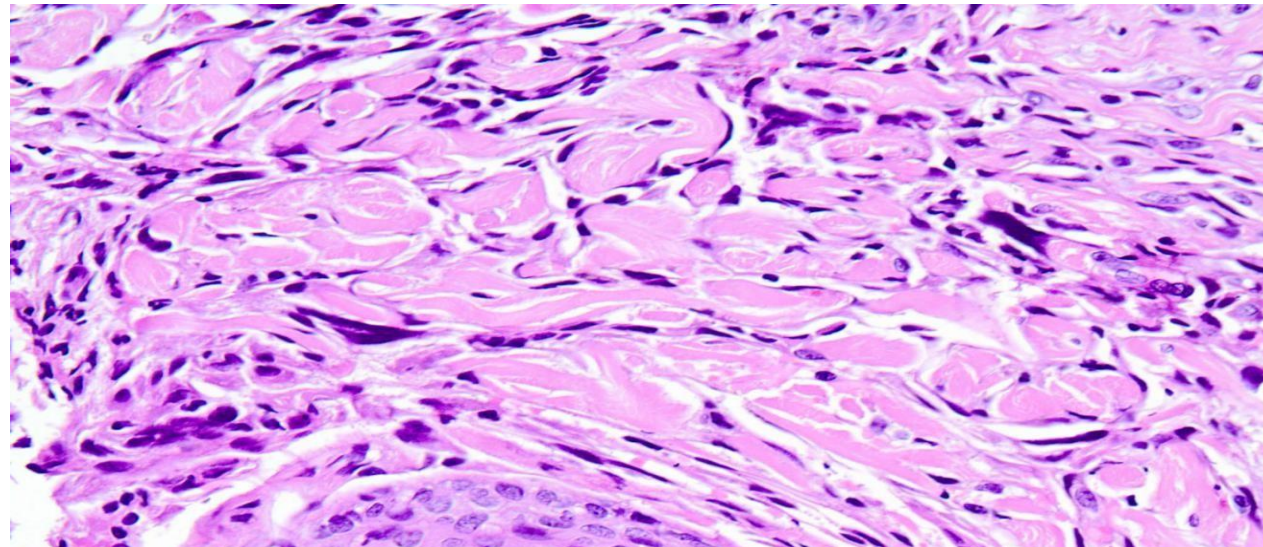


Ανώμαλοι σχισμοειδείς αγγειακοί χώροι επενδυόμενοι από άτυπα ενδοθηλιακά κύτταρα διατέμνουν τις κολλαγόνες ίνες και περιβάλλουν εξαρτήματα δέρματος

Κλινικό Περιστατικό 7

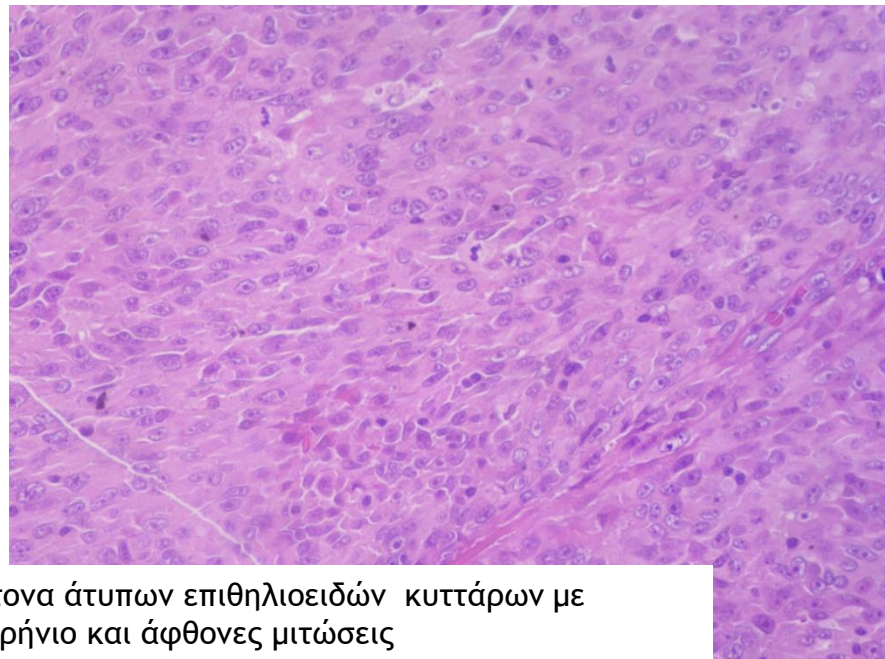
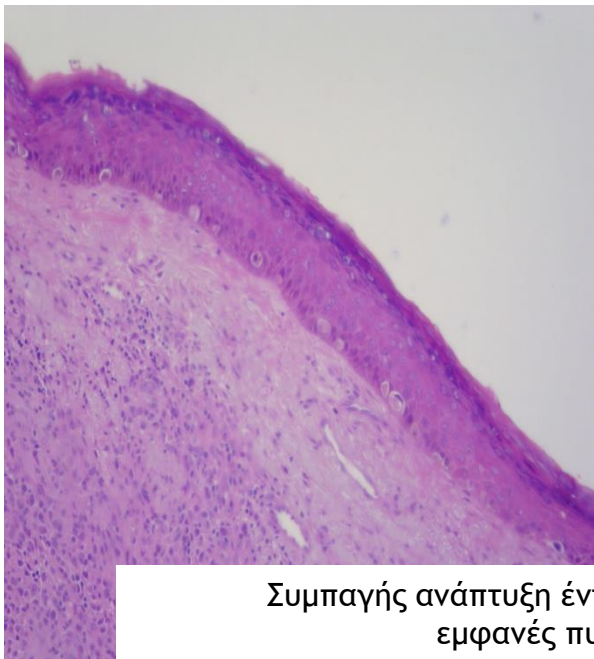
- **Γυναίκα 71 ετών**
- Βλάβη στο τριχωτό κεφαλής

Αγγειακό πρότυπο

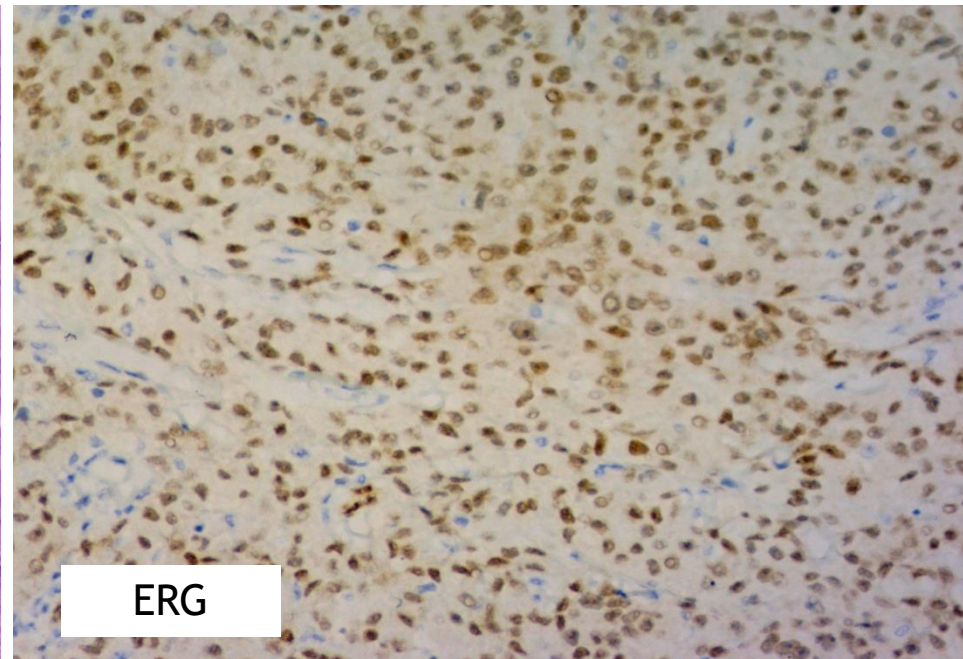


Έντονη ατυπία των ενδοθηλιακών κυττάρων που επαλείφουν τους αγγειακούς χώρους

Σποραδικό δερματικό αγγειοσάρκωμα (II)



Συμπαγής ανάπτυξη έντονα άτυπων επιθηλιοειδών κυττάρων με εμφανές πυρήνιο και άφθονες μιτώσεις

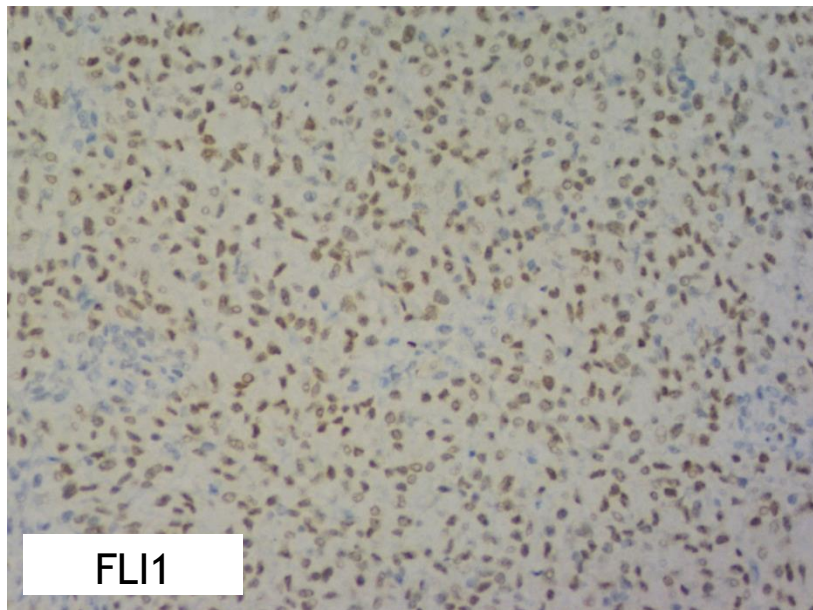


ERG

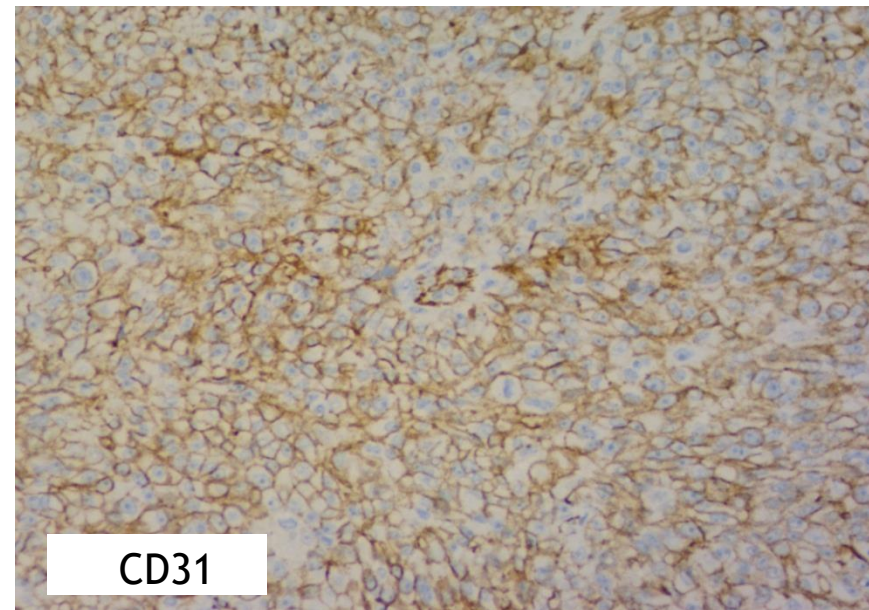
Κλινικό Περιστατικό 8

- Άνδρας 88 ετών, μórφωμα ρινός

Συμπαγές πρότυπο



FLI1



CD31

Κλινικό Περιστατικό 9 Μετακτινικό δερματικό αγγειοσάρκωμα

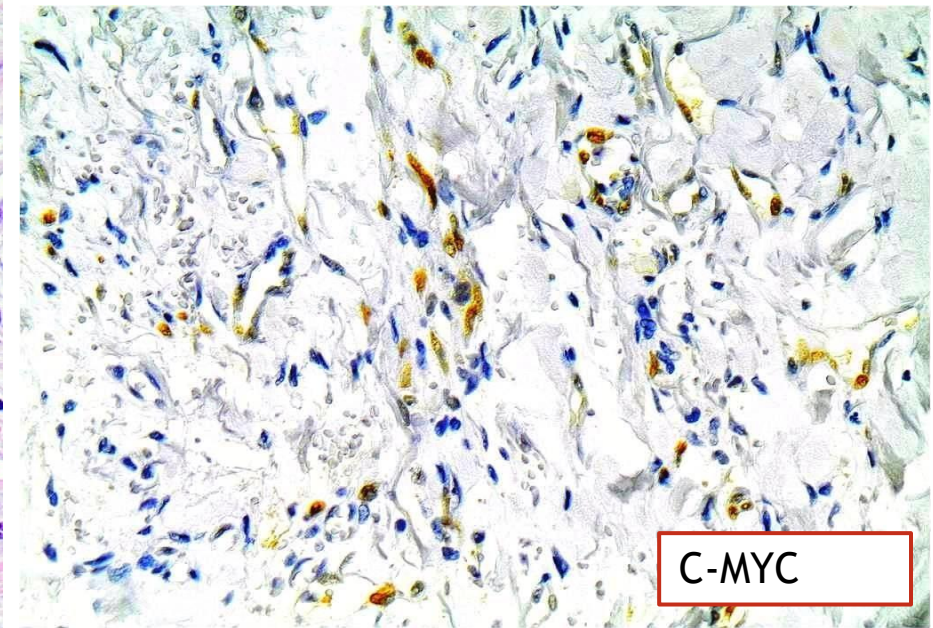
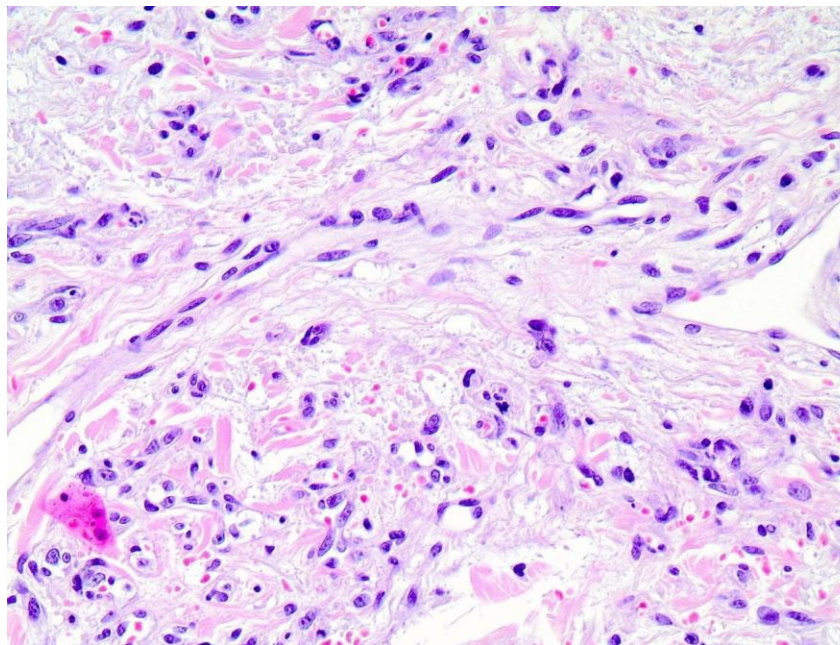


Καλά σχηματισμένοι αγγειακοί χώροι επενδυόμενοι από σχετικά αθώα κύτταρα, οι οποίοι διατέμνουν τις κολλαγόνες ίνες του χορίου και επεκτείνονται στον υποδόριο ιστό

- Γυναίκα, 40 ετών
- Ιστορικό λεμφώματος Hodgkin (προ 20ετίας) στο μεσοθωράκιο ➡ Χ/Θ και Α/Θ
- Αμφοτερόπλευρη διήθηση δέρματος μαστού από ιώδους χροιάς αλλοίωση, πιθανώς φλεγμονώδες καρκίνωμα

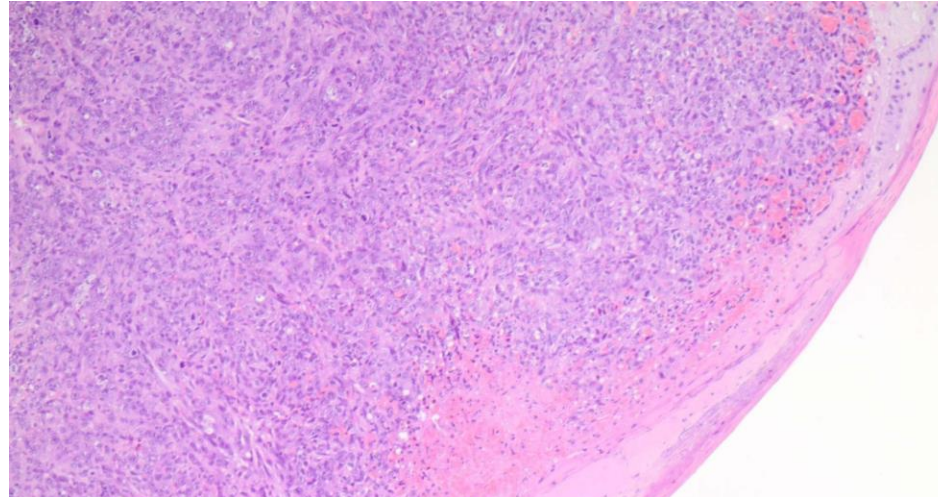
Κύρια σημεία:

- ήπια ατυπία
- διηθητική συμπεριφορά
- Συνήθως ΑΚΘ για Ca μαστού
- MYC ενίσχυση/ανοσοέκφραση

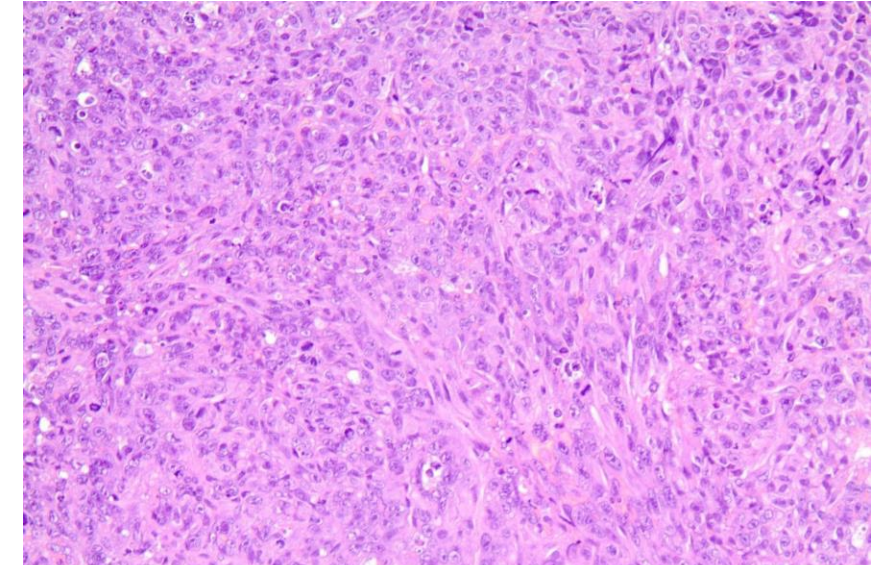


C-MYC

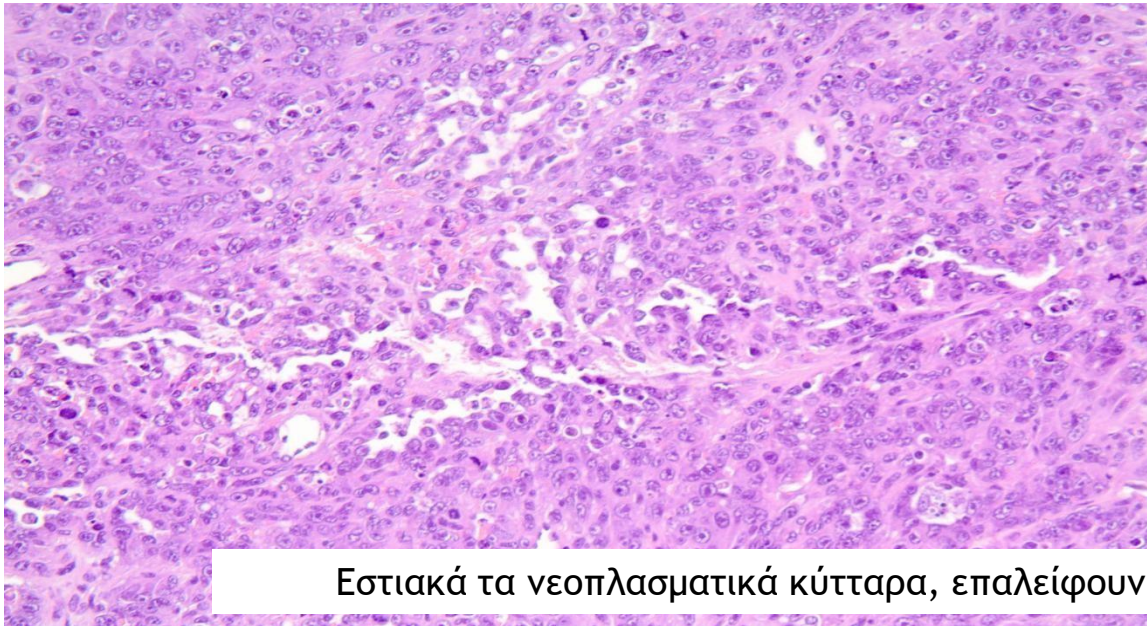
- Γυναίκα, 82 ετών
- Πολυοζώδης αλλοίωση σε λεμφοιδηματώδες κάτω άκρο
- Ιστορικό ακτινοβοληθέντος καρκινώματος μήτρας με ριζικό βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό



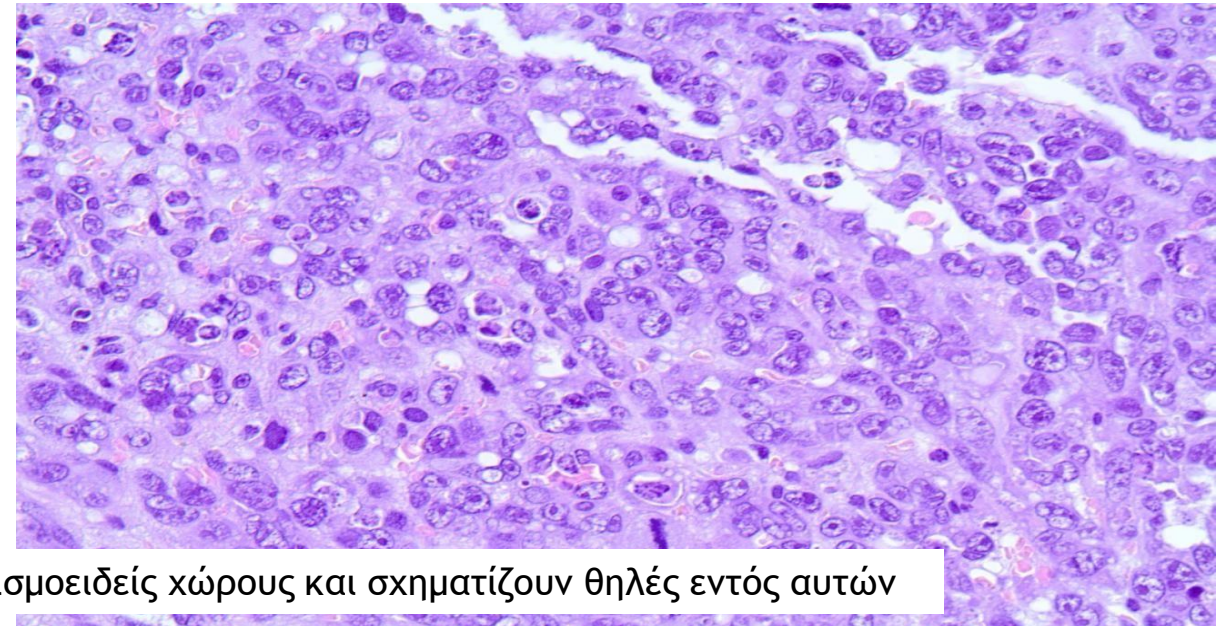
Διάχυτη διήθηση χορίου από πτωχά διαφοροποιημένο νεόπλασμα με συμπαγή μορφολογία, το οποίο εξελκώνει την επιδερμίδα



Έντονα άτυπα επιθηλιοειδή και ατρακτόμορφα κύτταρα



Εστιακά τα νεοπλασματικά κύτταρα, επαλείφουν σχισμοειδείς χώρους και σχηματίζουν θηλές εντός αυτών



Αγγειοσάρκωμα του μαστού

Μετακτινικό

- Μέση ηλικία 71 έτη
- Διάμεσος χρόνος 6 έτη μετά Α/Θ
- Εμφάνιση στο ακτινοβοληθέν δέρμα
- 5 ετής επιβίωση 56%
- Ενίσχυση MYC
- Βιολογικά επιθετικό

Πρωτοπαθές

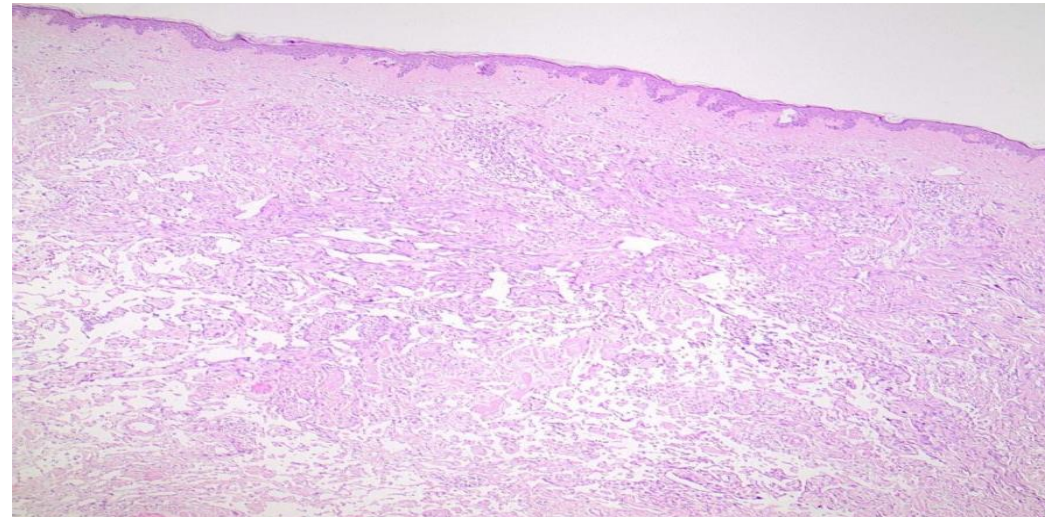
- Νεότερες γυναίκες (30-50 ετών)
- Απουσία ιστορικού Α/Θ
- Εντοπίζεται βαθιά εντός του μαζικού παρεγχύματος
- Διάμεση επιβίωση 3-5 έτη
- Απουσία ενίσχυσης MYC
- Βιολογικά επιθετικό

Russell, Montgomery Susnik Adv Anat Pathol 2022

Ιστολογικά παρόμοια: ευρύ μορφολογικό φάσμα Σημασία ιστολογικής διαβάθμισης (αμφιλεγόμενη)



Διήθηση πέριξ προϋπαρχόντων πόρων
μαζικού αδένα



Διάχυτα διηθητικό αγγειοσάρκωμα με “αθώα” ιστολογική εικόνα

Hornick, Practical soft tissue pathology 2019; ESP congress 2022

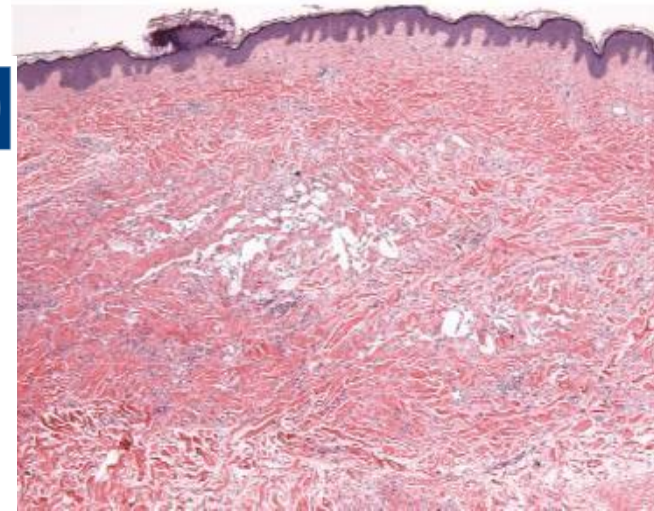


Post-radiotherapy vascular lesions of the breast: immunohistochemical and molecular features of 74 cases with long-term follow-up and literature review

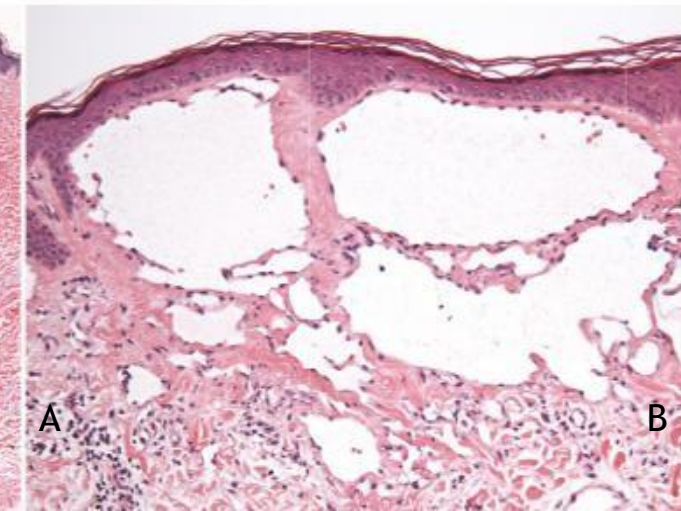
Angelo G Corradini,¹ Sofia Asioli,¹ Luca Morandi,¹ Maurizio Brotto,² Alberto Righi,³ Marica Iommi,⁴ Claudio Agostinelli,⁵ Paola Rucci,⁴ Silvia Asioli,⁶ Anna Sapino,^{7,8} Giuseppe Viale^{9,10} & Maria P Foschini¹

Σε άτυπη αγγειακή αλλοίωση:

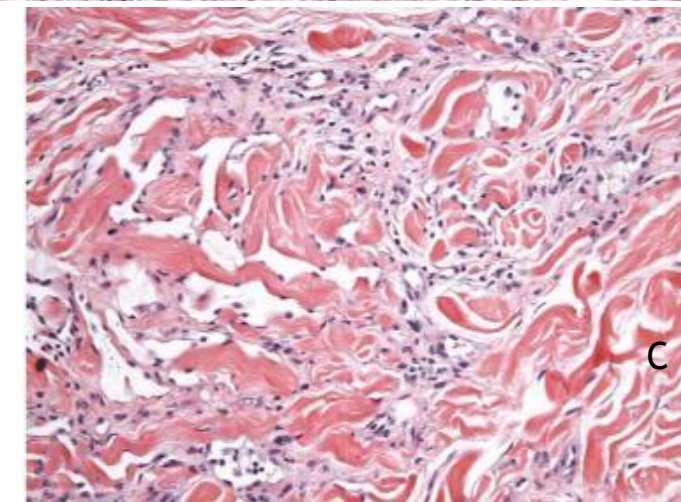
- Απουσία έκφρασης/ενίσχυσης MYC
- Μεταλλάξεις hTERT και RAS σε χαμηλότερο ποσοστό από μετακτινικό αγγειοσάρκωμα



A) Σφηνοειδής αλλοίωση στο μέσο χόριο



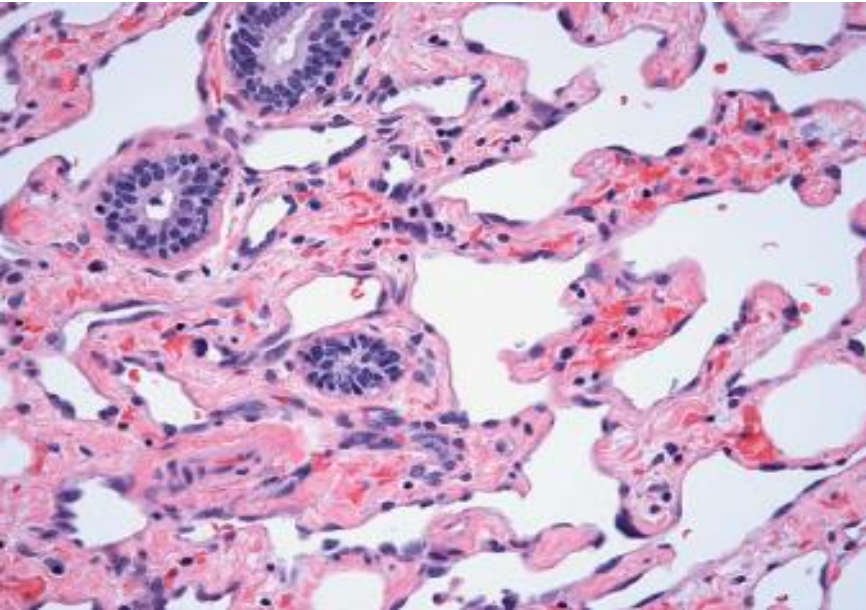
B) Παρουσία εκτατικών αγγείων με λεμφαγγειακό φαινότυπο στην επιφάνεια (hobnail αιμαγγείωμα)



C) Αγγειακοί χώροι με ενδοθήλια ήπιας ατυπίας που διατέμνουν τις κολλαγόνες ίνες του χορίου

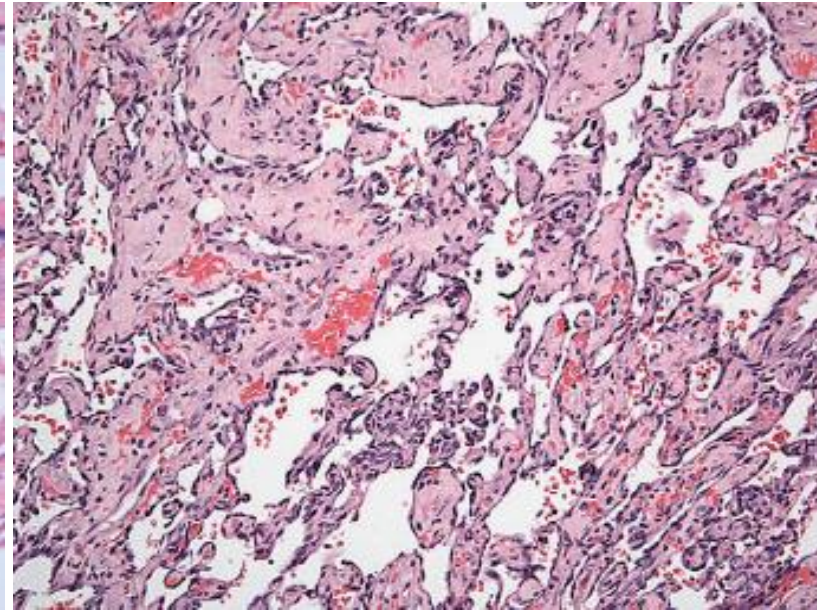
Donnell and Rosen grading of breast angiosarcoma

Grade 1



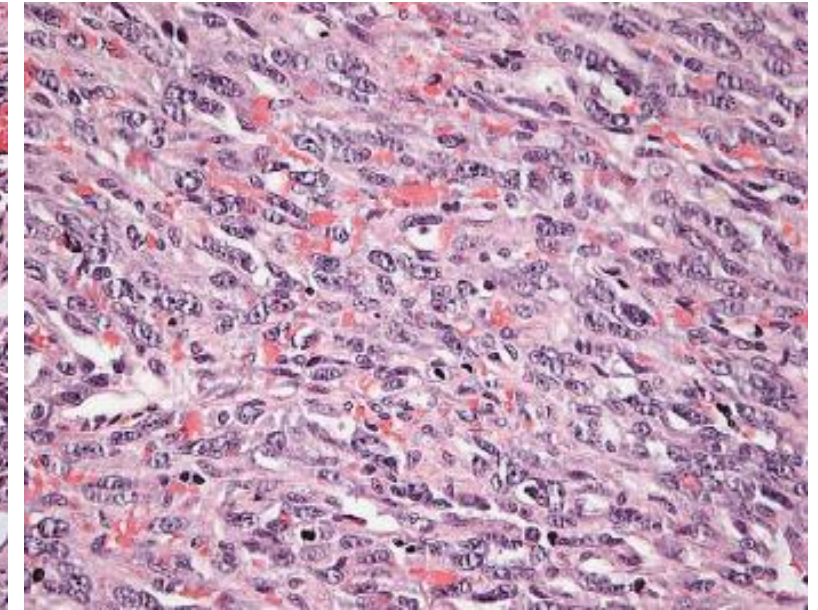
Αναστομούμενοι αγγειακοί
χώροι, ήπια ατυπία, απουσία
θηλών, διηθητική συμπεριφορά

Grade 2



Στιβάδωση ενδοθηλίων,
εστιακή παρουσία θηλών,
απουσία συμπαγών ή
ατρακτοκυτταρικών περιοχών

Grade 3



Προβάλλουσες θηλές,
συμπαγείς ή ατρακτοκυτταρικές
περιοχές, ατυπία, άφθονες
μιτώσεις, νέκρωση

Angiosarcoma of the breast: A review

Ran An ^{1 2}, Xiao-Juan Men ², Xi-Hao Ni ¹, Wei-Tao Wang ¹, Chang-Liang Wang ²

Affiliations + expand

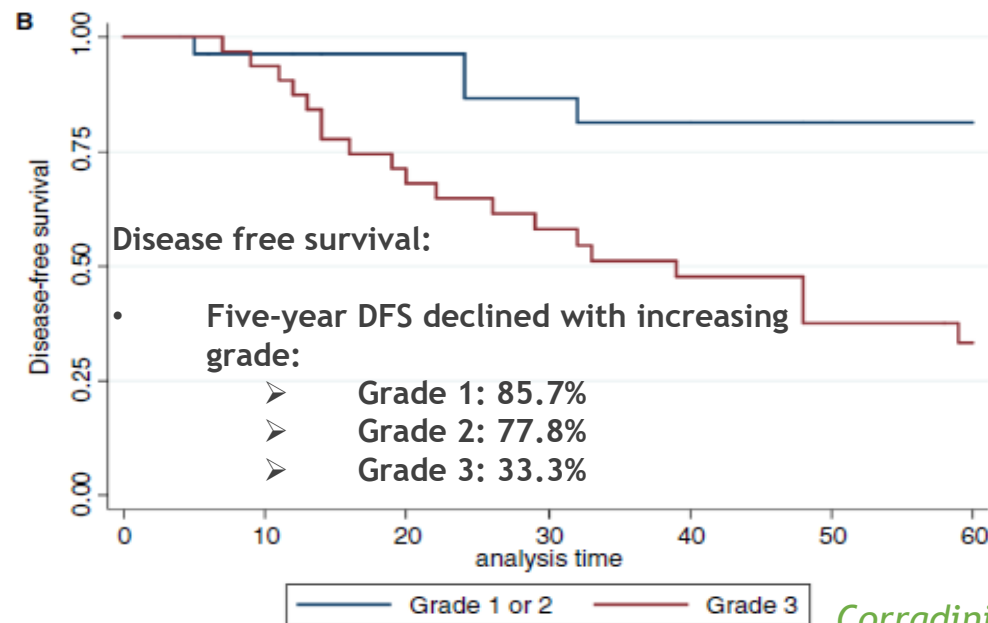
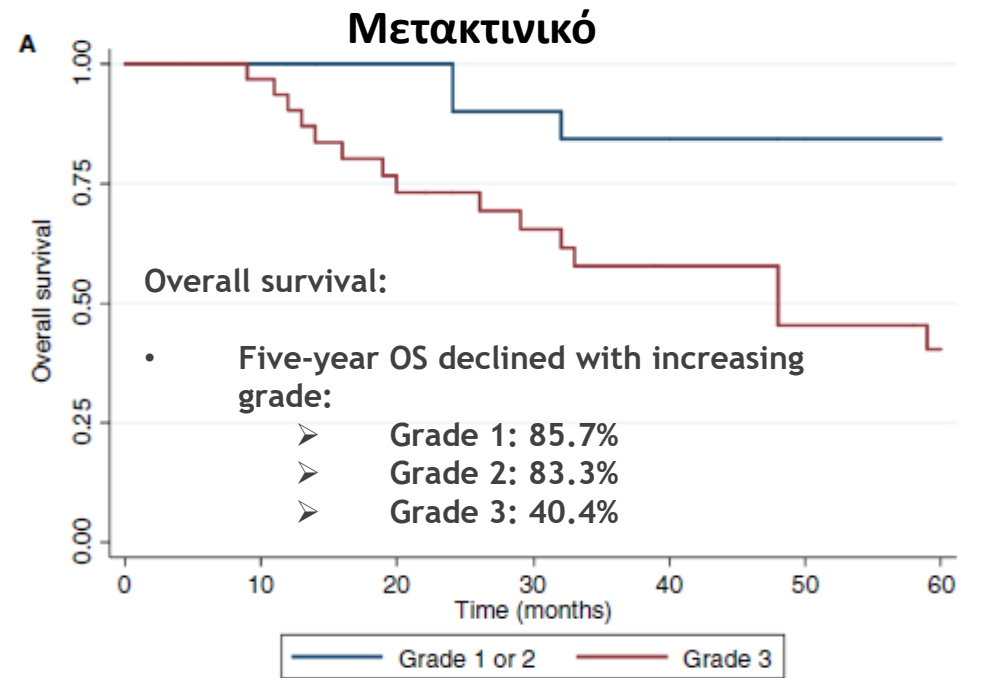
PMID: 38318005 PMCID: [PMC10839862](#) DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e24413](#)

The histologic grading and features of breast angiosarcoma.

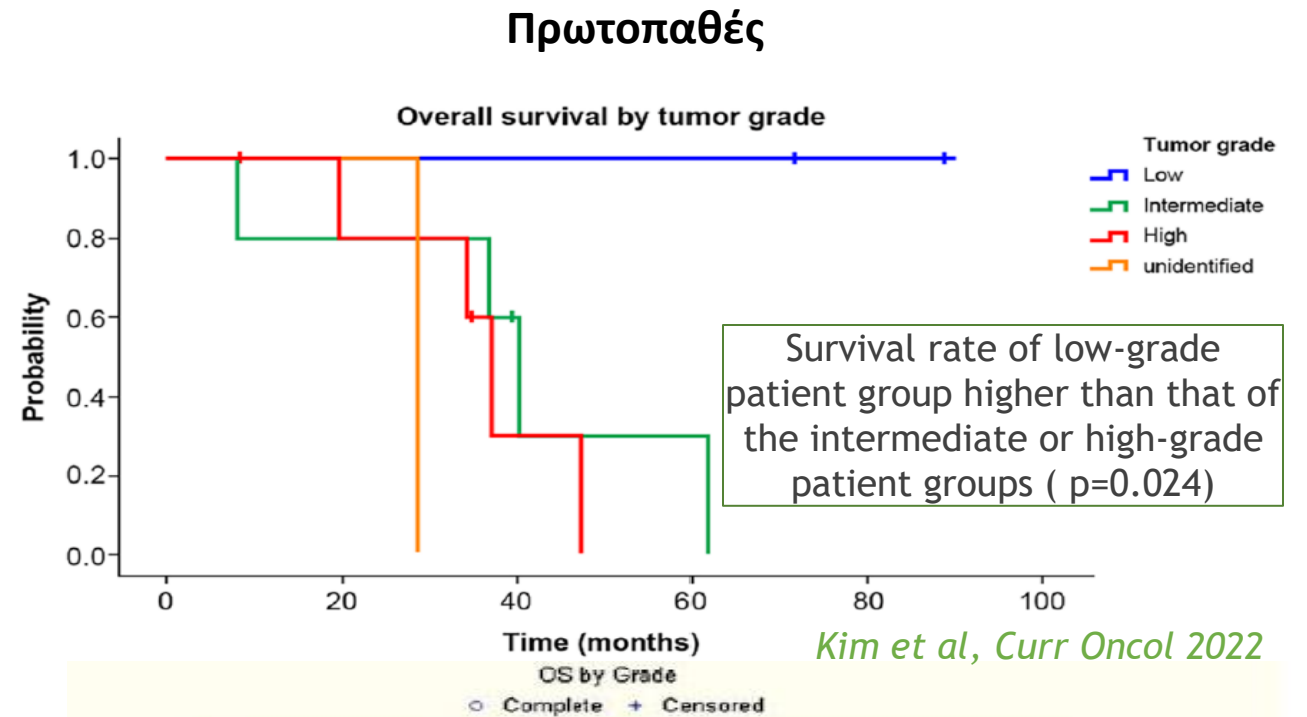
	Low	High
Lesion involves breast parenchyma	Present	Present
Interanastomosing vascular channels	Present	Present
Hyperchromatic endothelial cells	Present	Present
Endothelial tufting		
Papillary formations	Present	Present
Solid and spindle cell foci	≤10 % of tumor area	> 10 % of tumor area
Mitoses (/mm2)	0–10	Numerous
“Blood lakes”	Present	Present
Necrosis	Absent	Present

Mitotic counts are classified into 3-tier system: score 1 (0–5 mitoses/mm2), score 2 (6–10 mitoses/mm2), and score 3 (> 10 mitoses/mm2).

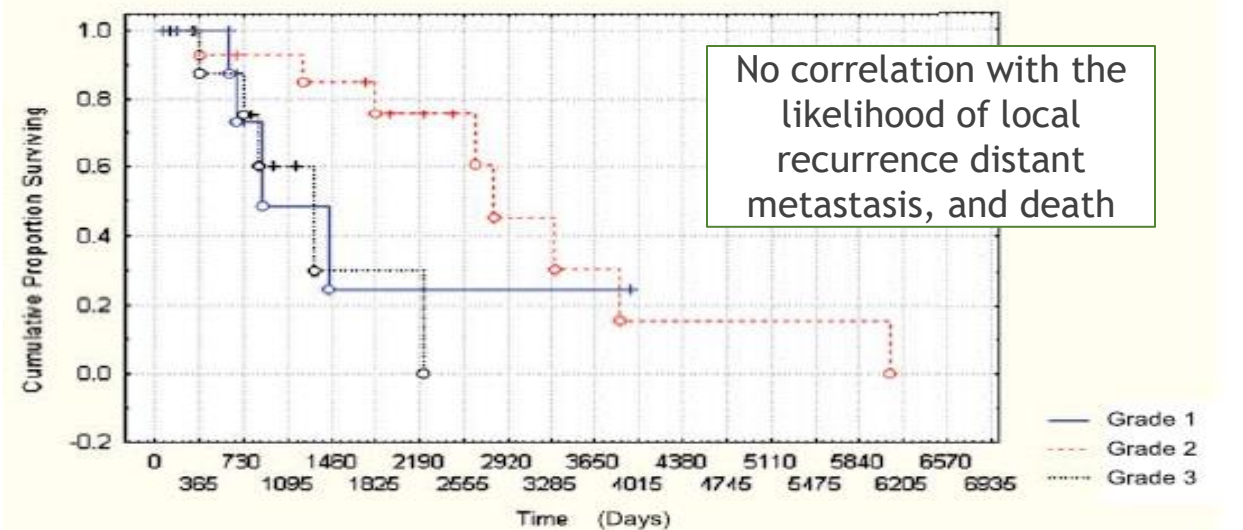
Προγνωστική αξία ιστολογικής διαβάθμισης στο αγγειοσάρκωμα του μαστού



Corradini et al, Histopathology 2020



Kim et al, Curr Oncol 2022



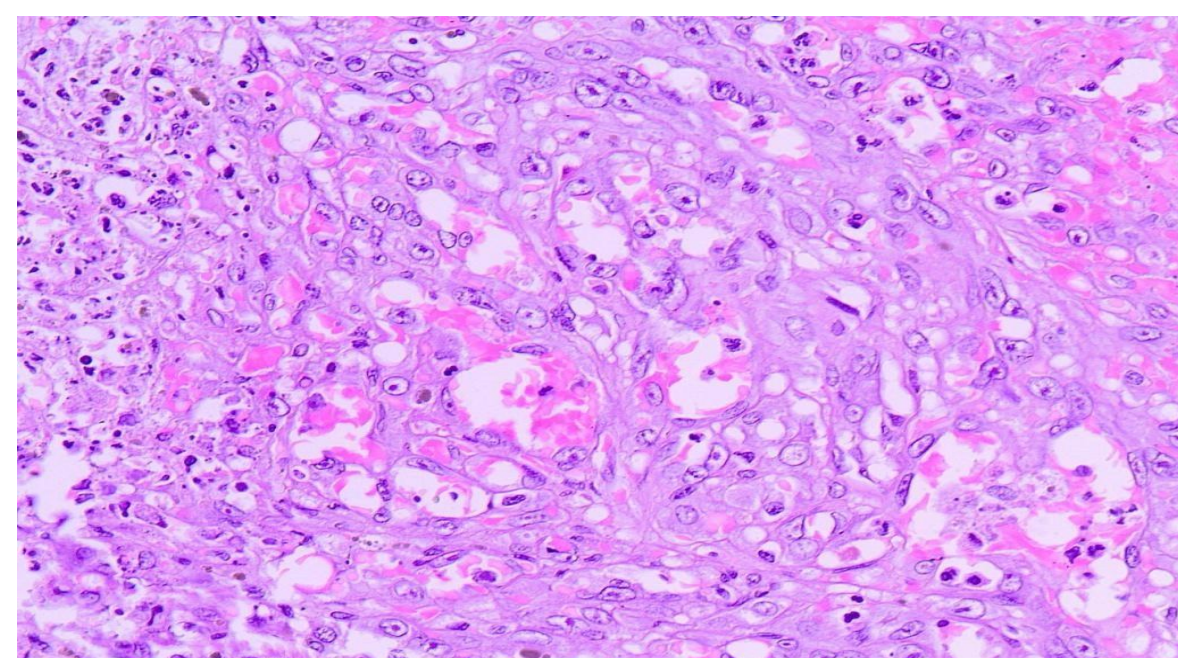
Nascimento et al, Am J Surg Pathol 2008

Αγγειοσάρκωμα εν τω βάθει μαλακών μορίων

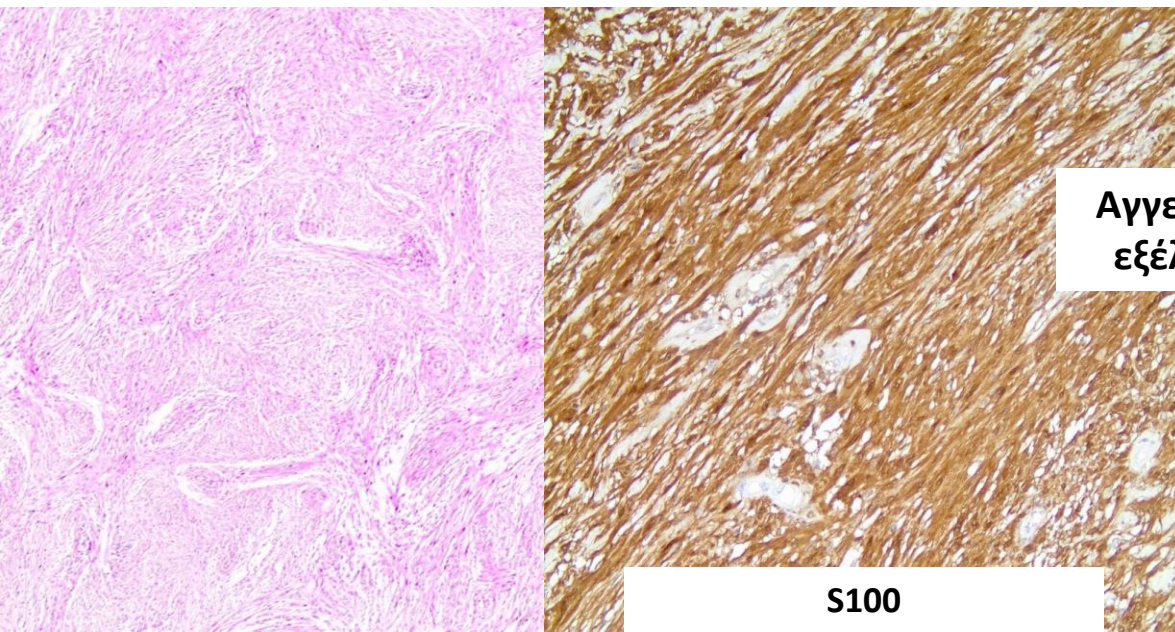
- Κυρίως σε άνδρες
- Ευρεία ηλικιακή κατανομή
- Ενήλικες: άκρα και οπισθοπεριτόναιο
- Παιδιά (σπάνια): μεσοθωράκιο, καρδιά, περικάρδιο
- Συνήθως πρωτοπαθές, σπάνια δευτεροπαθές (λόγω, Α/Θ)
- Κατά κανόνα επιθηλιοειδές
- Θεωρείται υψηλού grade → δεν ενδείκνυται βαθμοποίηση κατά FNCLCC

Κλινικό περιστατικό 11

- Άντρας, 66 ετών, οπισθοπεριτοναϊκός όγκος διαστ. 17x15x11εκ
- Εγκαψωμένος, με ποικιλομορφία κατά τις διατομές

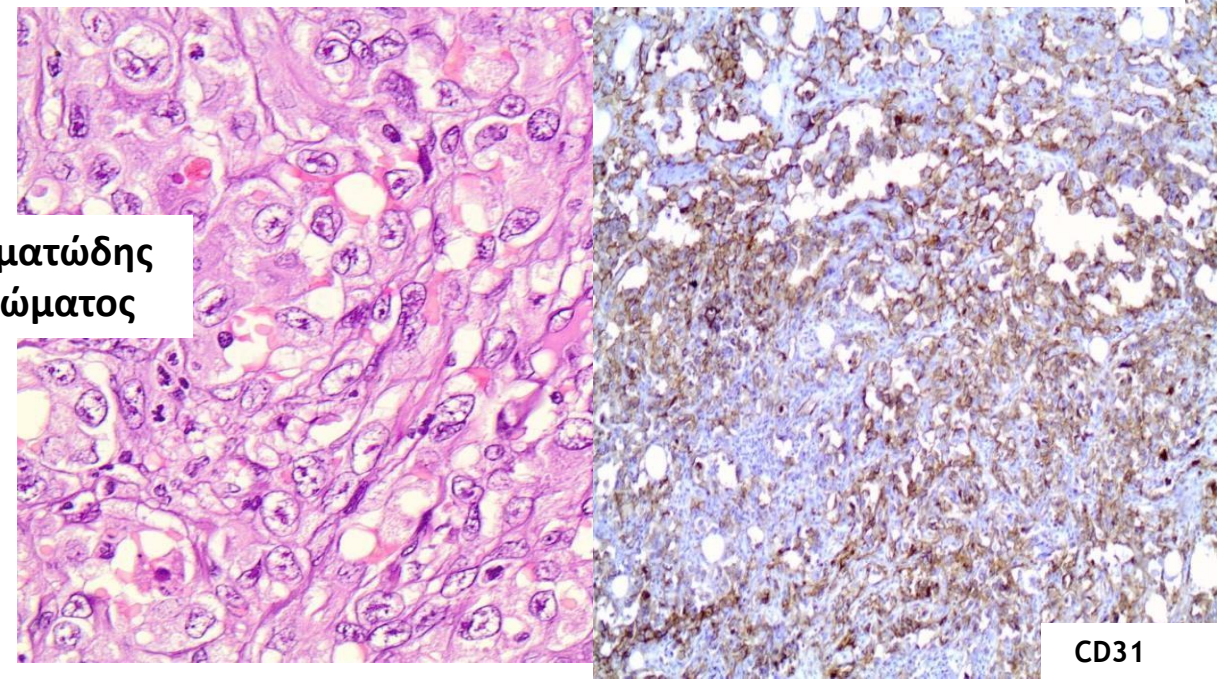


Πλειόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα με επιθηλιοειδή μορφολογία επαλείφουν και προβάλλουν εντός αγγειακών χώρων



Αγγειοσαρκωματώδους εξέλιξη σβανώματος

S100



CD31

Περικυτταρικοί/περιαγγειακοί όγκοι

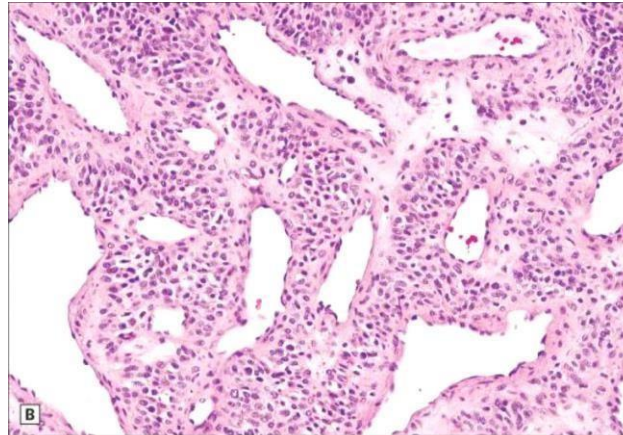
1. Όγκος αγγειακής τολύπης
2. Μυοπερικύτωμα

Περιαγγειακά Νεοπλάσματα - Όγκος Αγγειακής Τολύπης (glomus tumor)

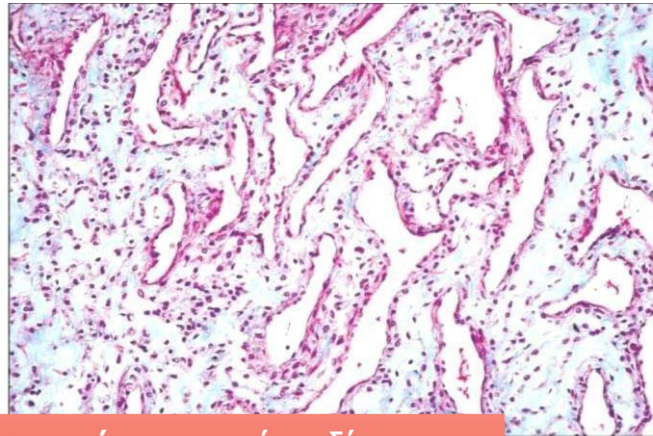
- Μεσεγχυματικό νεόπλασμα το οποίο περικλείει κύτταρα που προσομοιάζουν στα τροποποιημένα μυϊκά κύτταρα της φυσιολογικής αγγειακής τολύπης
- Συνήθως υπονύχια ερυθροκύανη επώδυνη αλλοίωση, μ.δ. < 1εκ., σπανιότερα σε άλλες θέσεις
- Γ>Α σε υπονύχιες βλάβες

Κακοήθης όγκος αγγειακής τολύπης

- Έντονη πυρηνική ατυπία ή παρουσία άτυπων μιτώσεων
- Ατρακτοκυτταρικό δεσμιδωτό ή στρογγυλοκυτταρικό νεόπλασμα
- BRAF και KRAS μεταλλάξεις σε ένα ποσοστό περιπτώσεων
- Σχέση BRAF μετάλλαξης με κακοήθη ιστολογικά χαρακτηριστικά



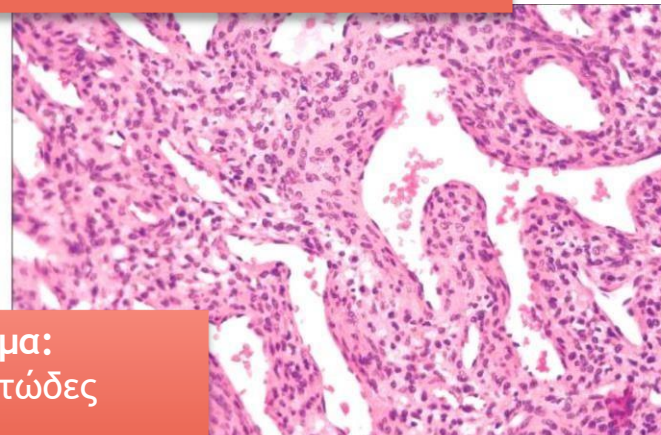
Φωλεές
ομοιόμορφων
διαυγών
κυττάρων που
περιβάλλουν
τριχοειδή αγγεία



Γλομαγγείωμα: εικόνα δίκην
σφαγγώδους αιμαγγειώματος



Γλομαγγειομύωμα: παρουσία
παχυτοιχωματικών αγγείων



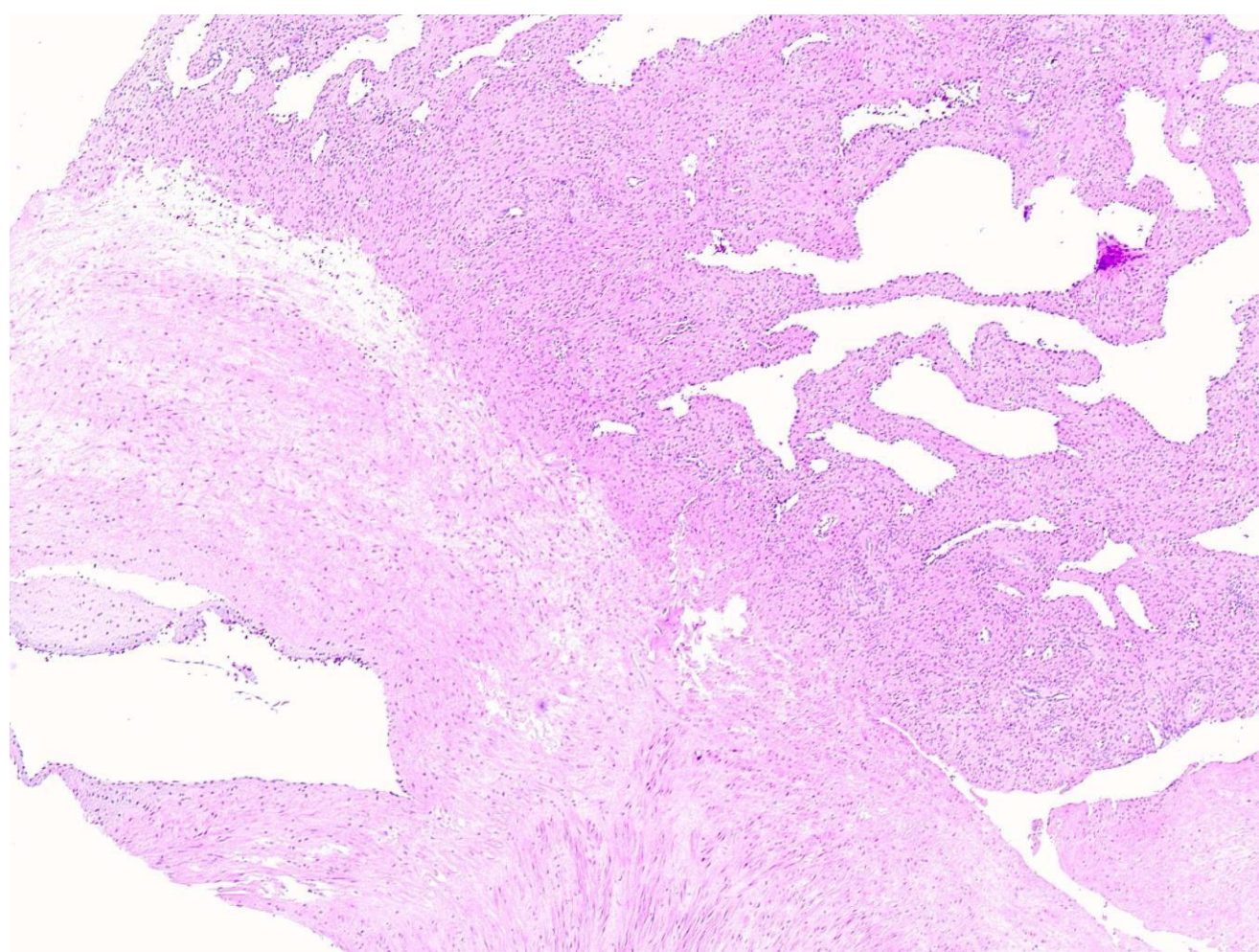
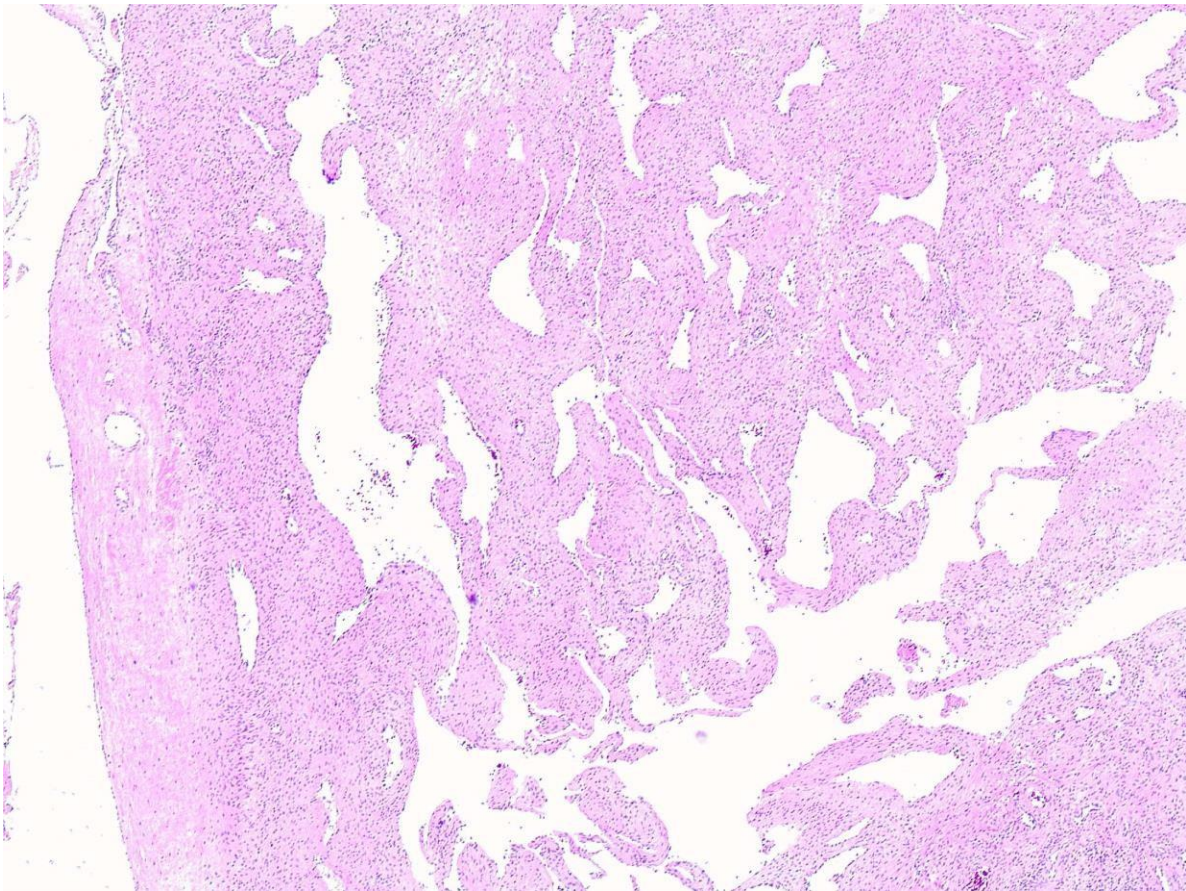
Γλομαγγειοπερικύτωμα:
Αιμαγγειοπερικυτωματώδες
πρότυπο

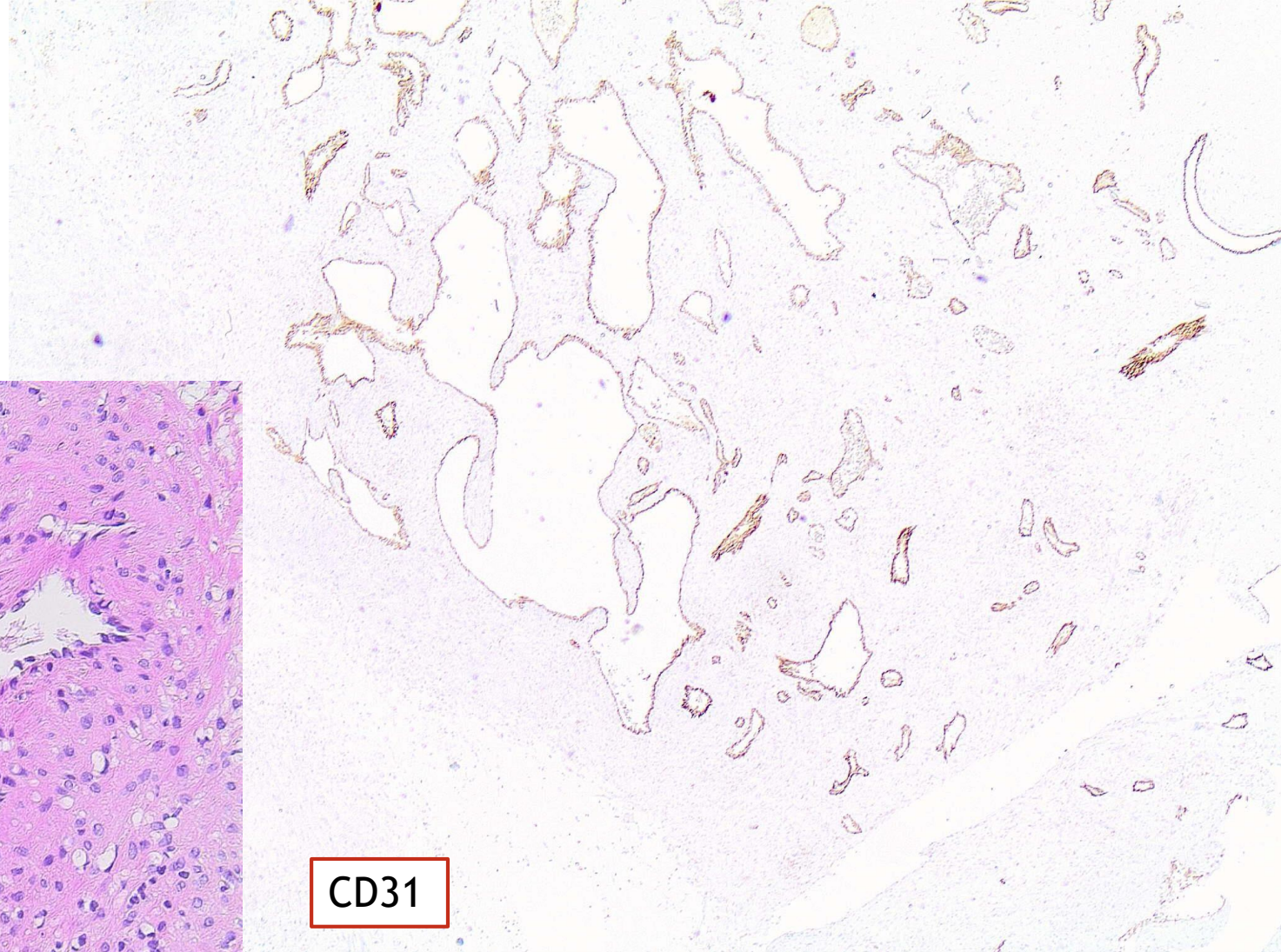
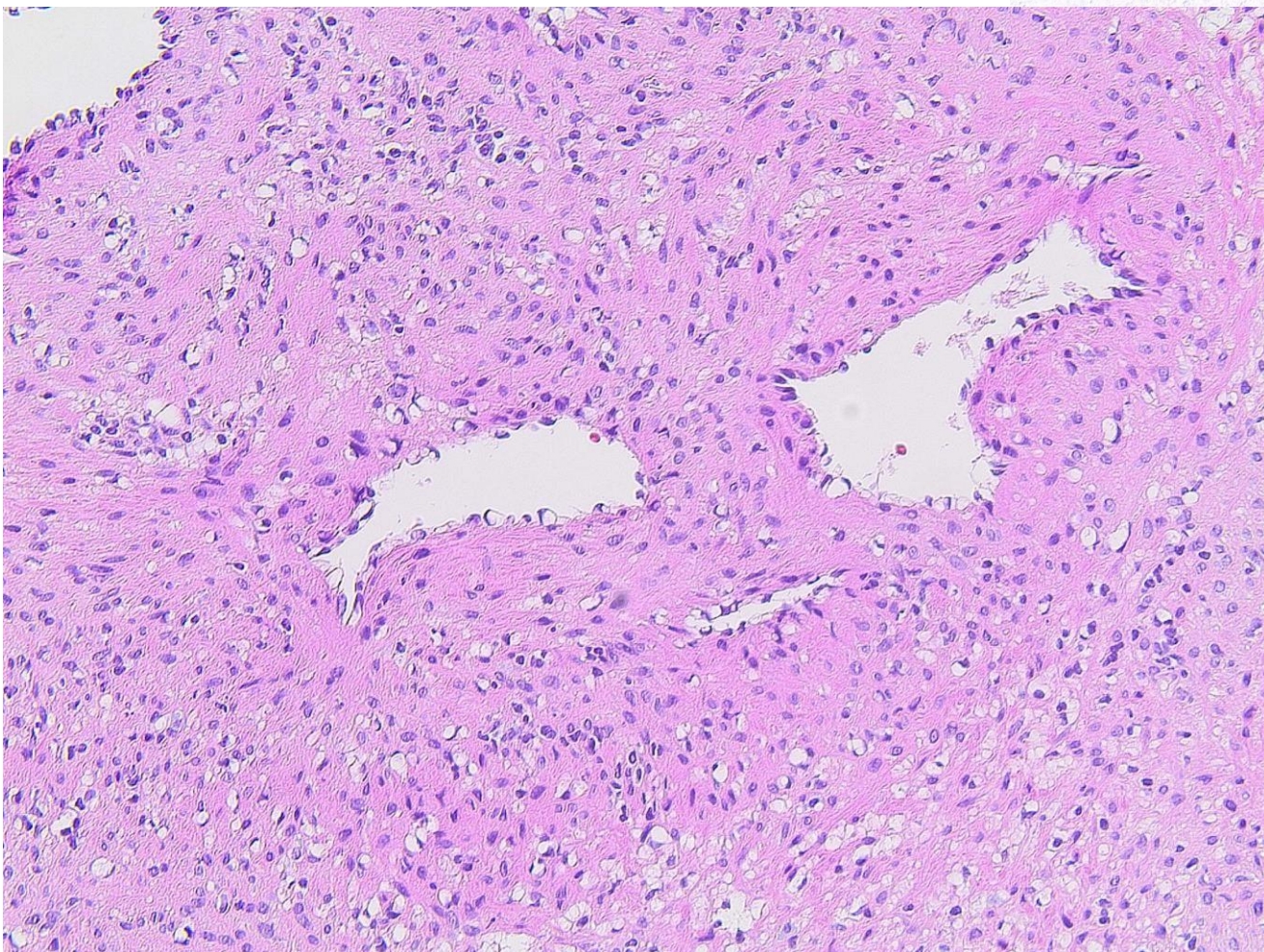
**Ανοσοφαινότυπος: SMA+, type
IV collagen+, h-caldesmon+**

WHO, Soft tissue and bone tumors 2020

Κλινικό περιστατικό 12

- Άνδρας 60 ετών με επώδυνο μórφωμα στο θένar μδ 1 εκ.

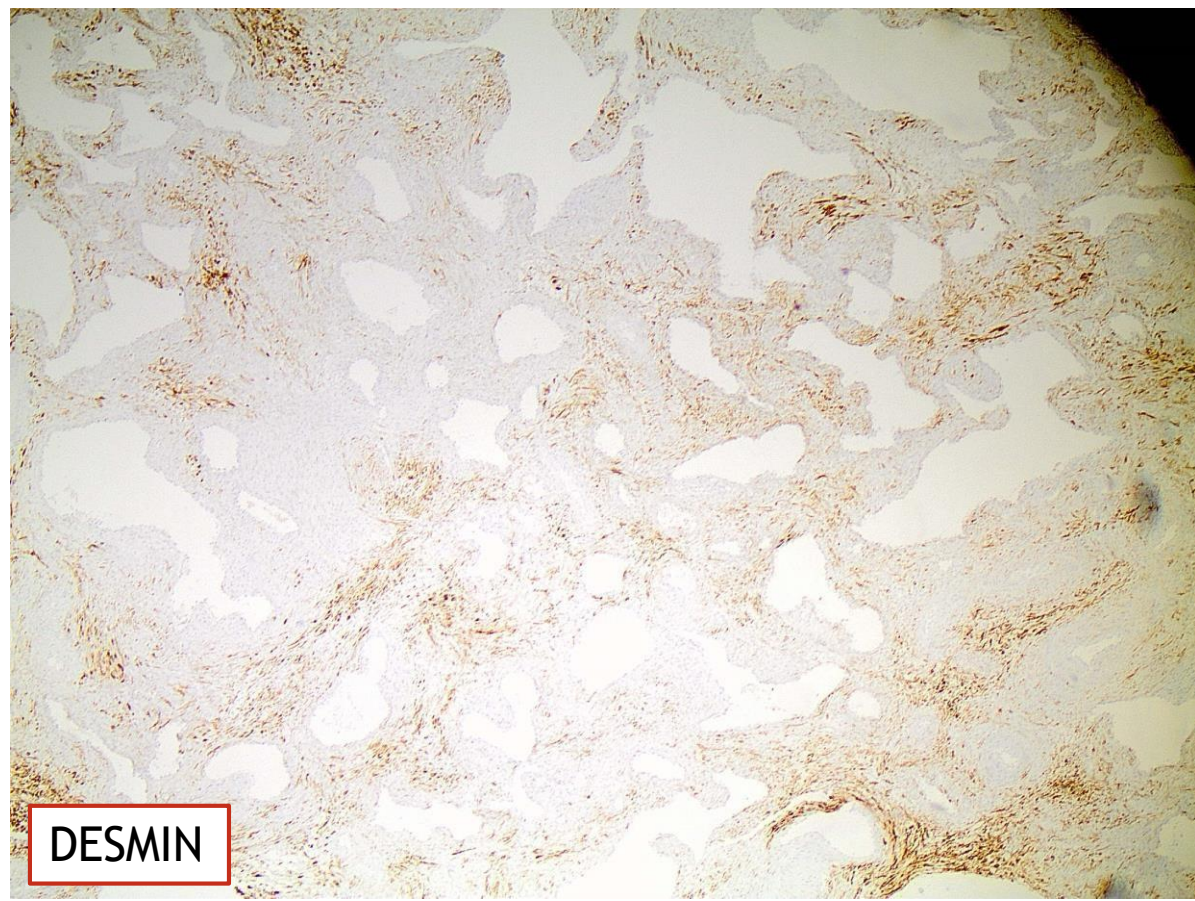
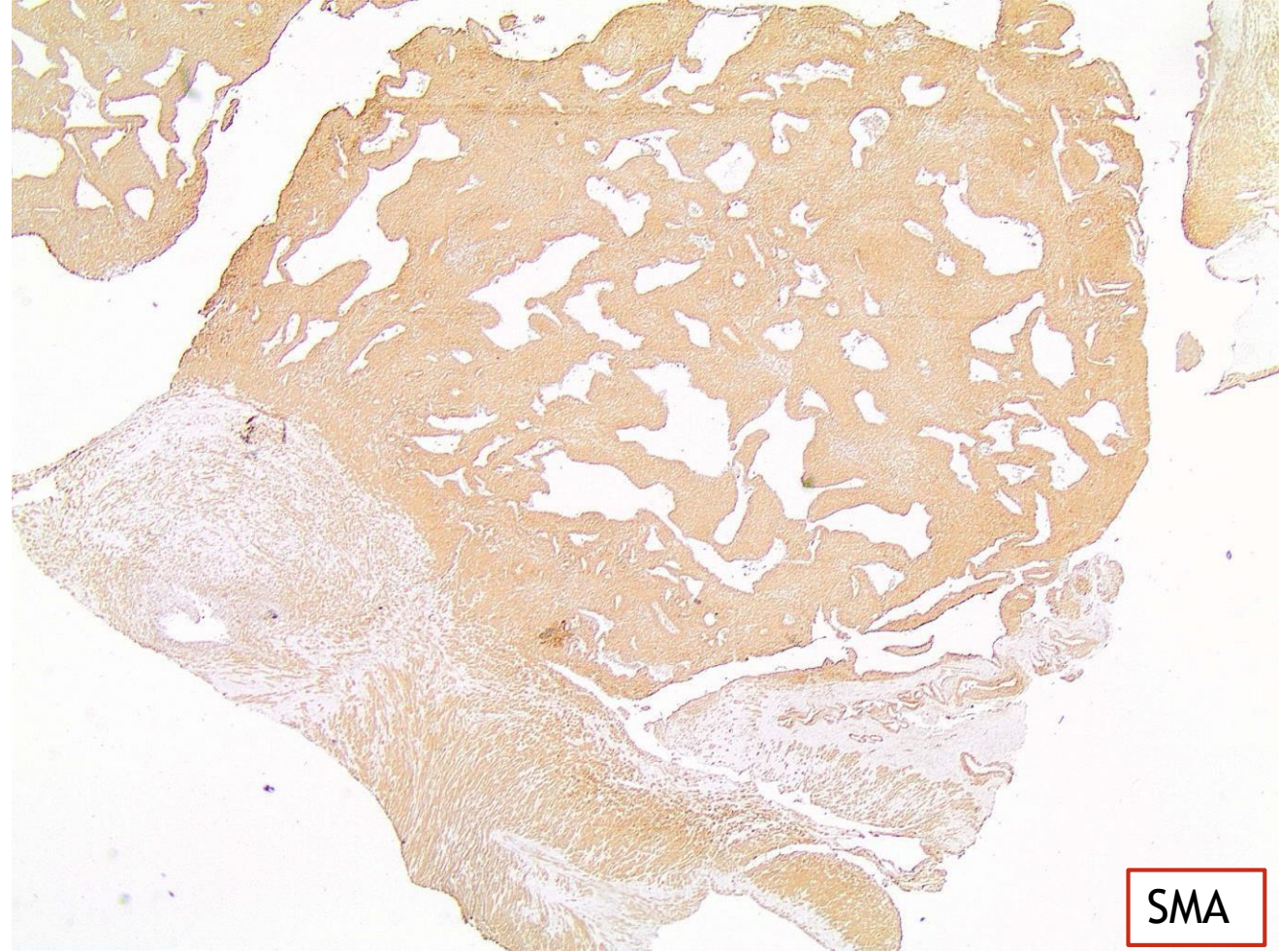




Διάγνωση: Γλομαγγειοπερικύτωμα

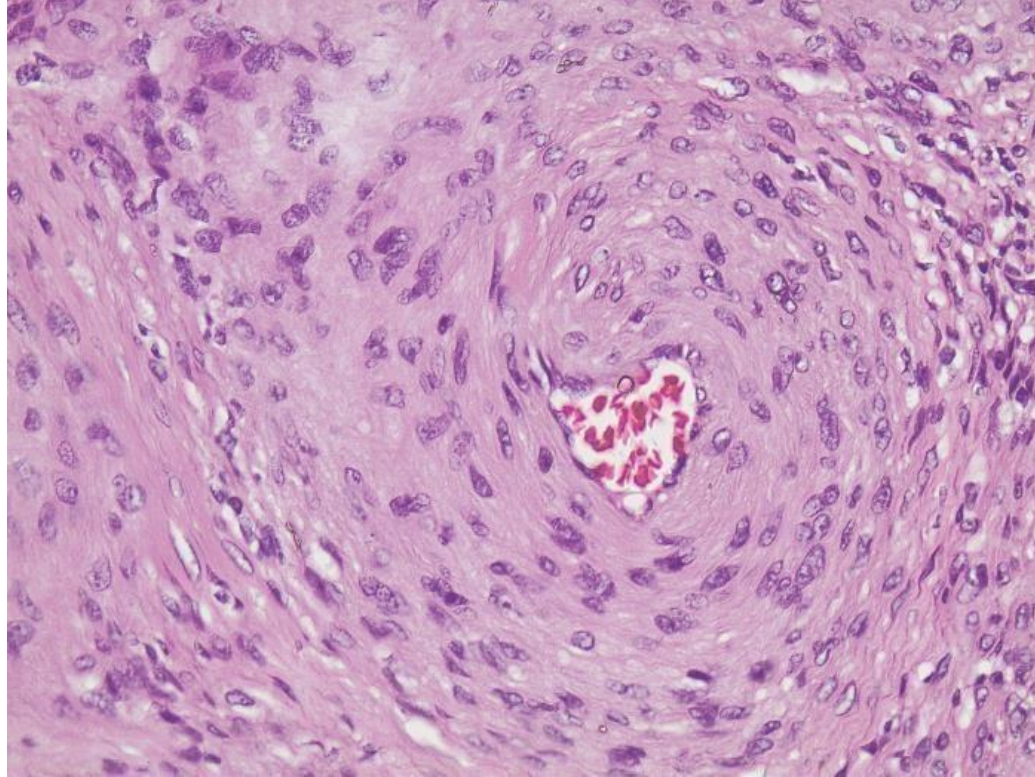
Διαφορική Διάγνωση:

- Γλομαγγειομύωμα (κύτταρα Glomous + μυοειδή κύτταρα DESMIN+)
- Μυοπερικύτωμα (Συγκεντρική ανάπτυξη μυοειδών κυττάρων)



Μυοπερικύτωμα

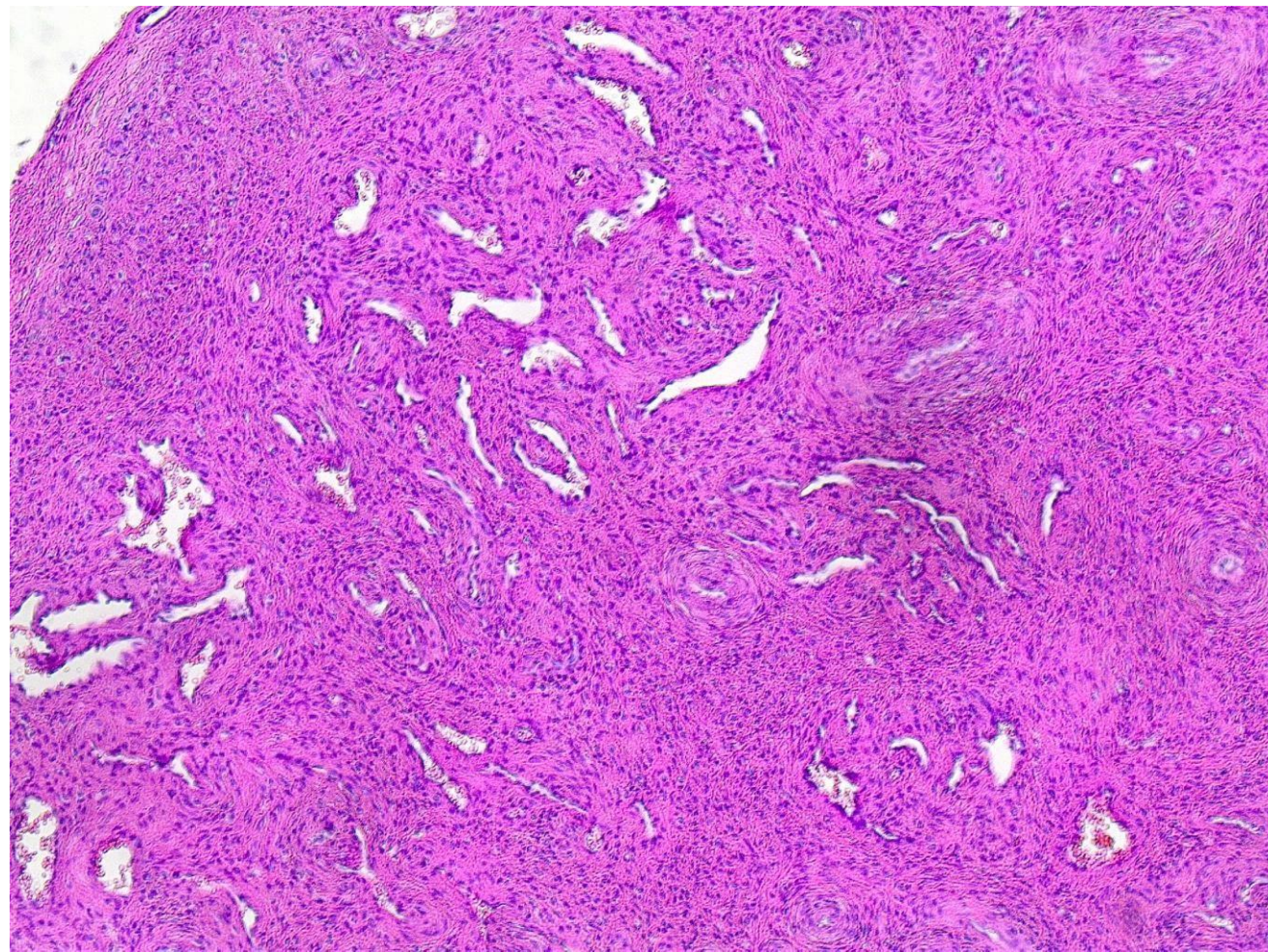
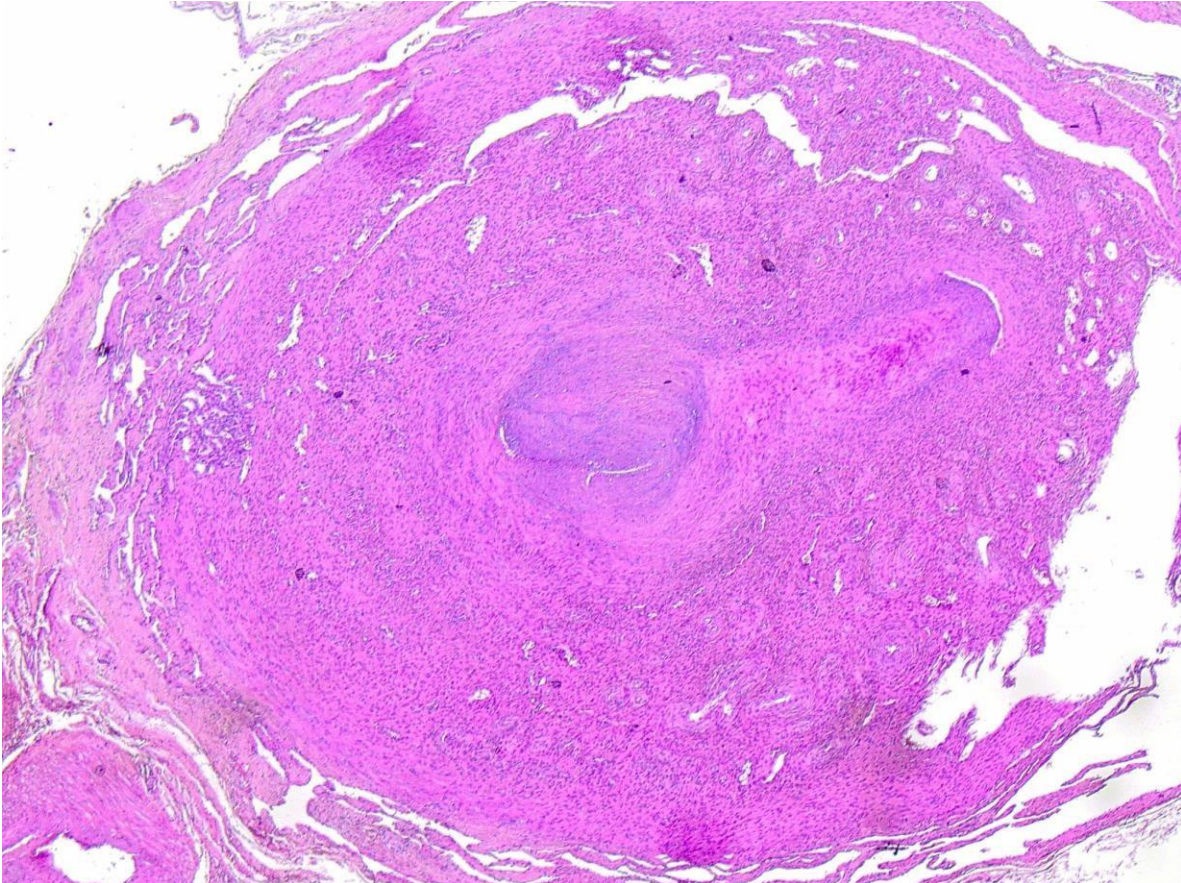
- Καλοήθης περιαγγειακός μυοειδής όγκος
- Συνήθως ενήλικες (A > Γ), σχέση με EBV επί AIDS
- Χόριο ή υποδόριο, συνήθως στα άκρα, σπάνια εν τω βάθει ιστούς
- Καλά περιγεγραμμένο, μη εγκαψωμένο
- Συγκεντρική, πολύστοιβη ανάπτυξη ομοιόμορφων ωοειδών / ατρακτόμορφων κυττάρων περίξ μικρών ή εκτατικών αγγείων
- Σε μερικές περιπτώσεις ενδοαγγειακή εντόπιση
- Επικάλυψη με αγγειολειομύωμα και αιμαγγείωμα
- Υβριδικές περιπτώσεις: γλομαγγειομυοπερικύτωμα

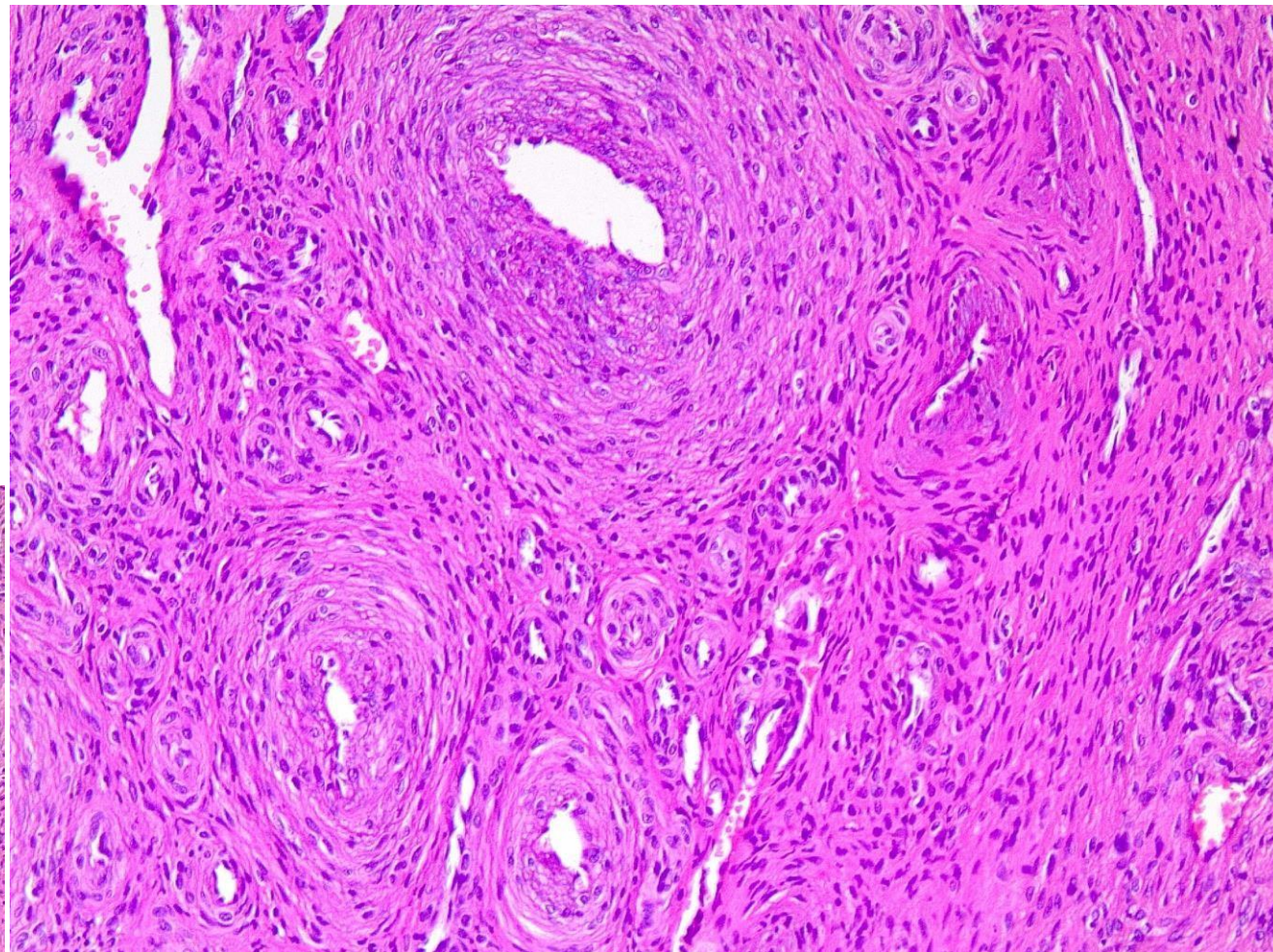
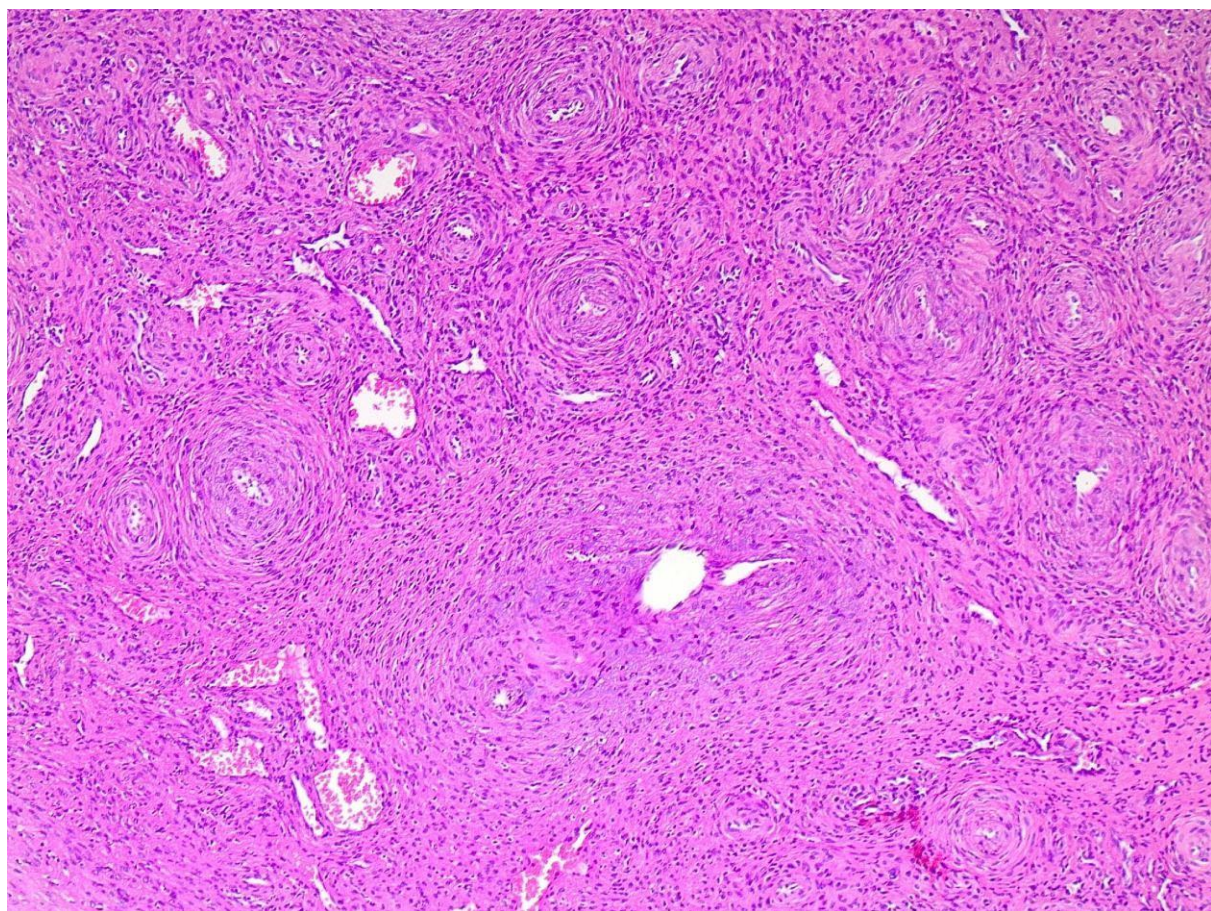


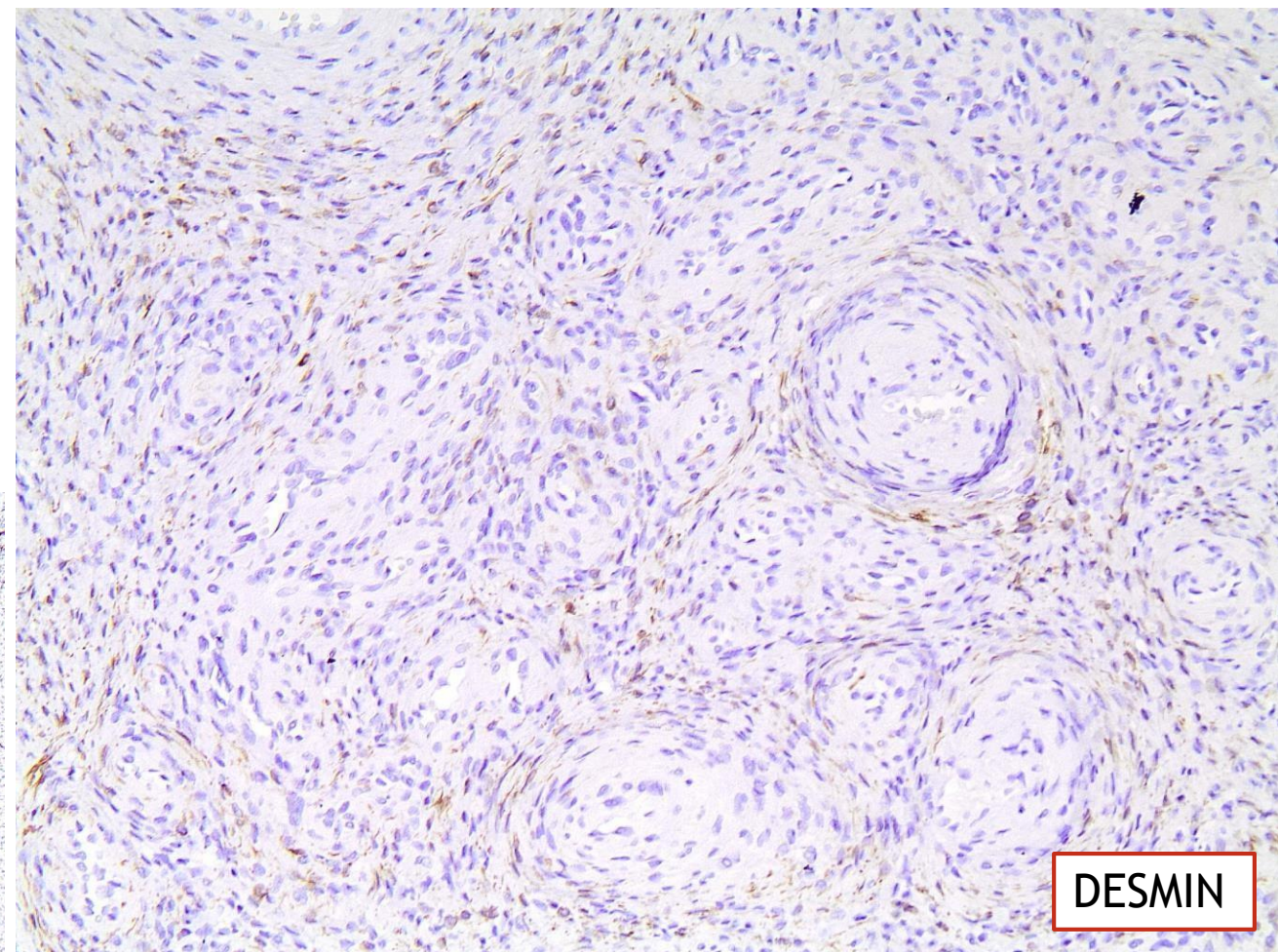
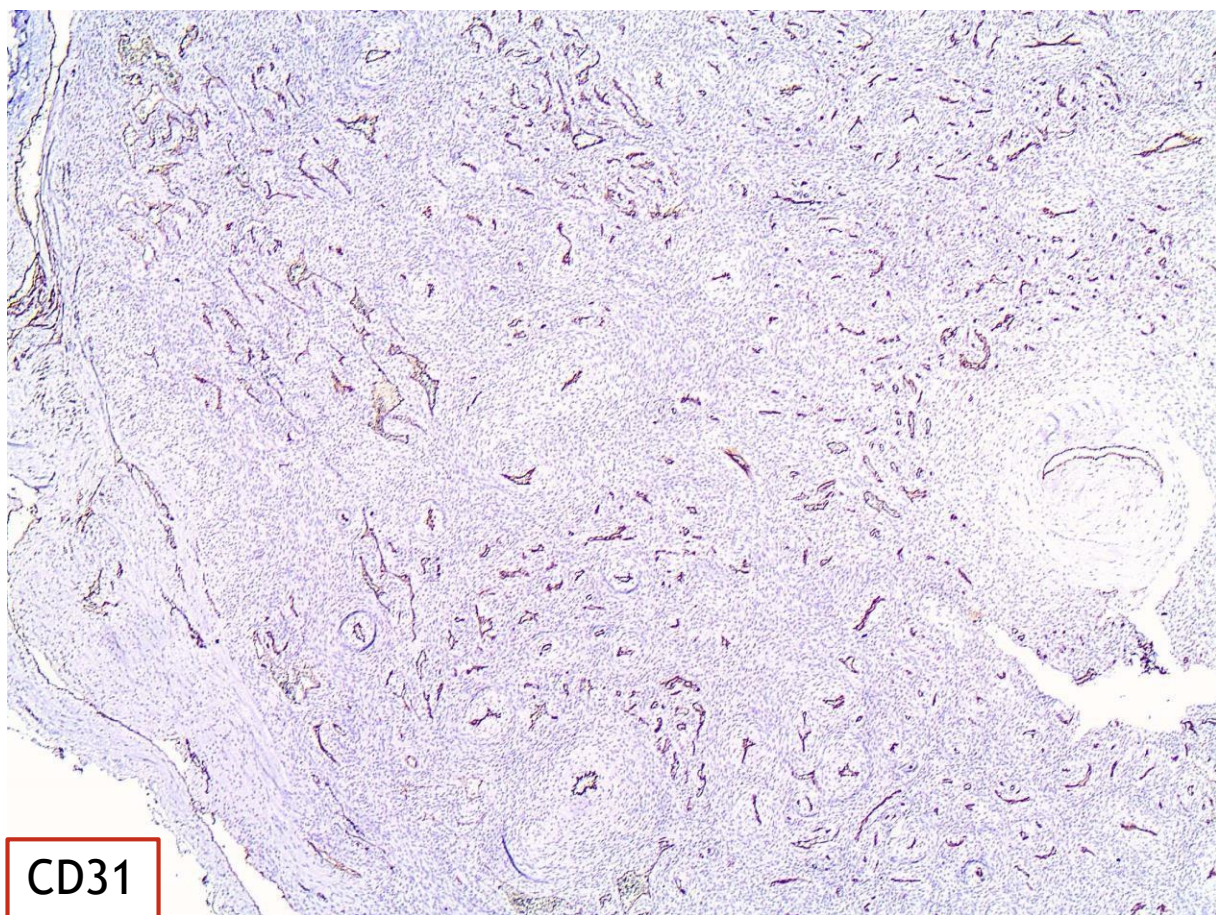
Ανοσοφαινότυπος: Απουσία πλήρους λείου μυϊκού φαινοτύπου (SMA+, h-caldesmon+, Desmin - (ή εστιακά +))

Κλινικό περιστατικό 13

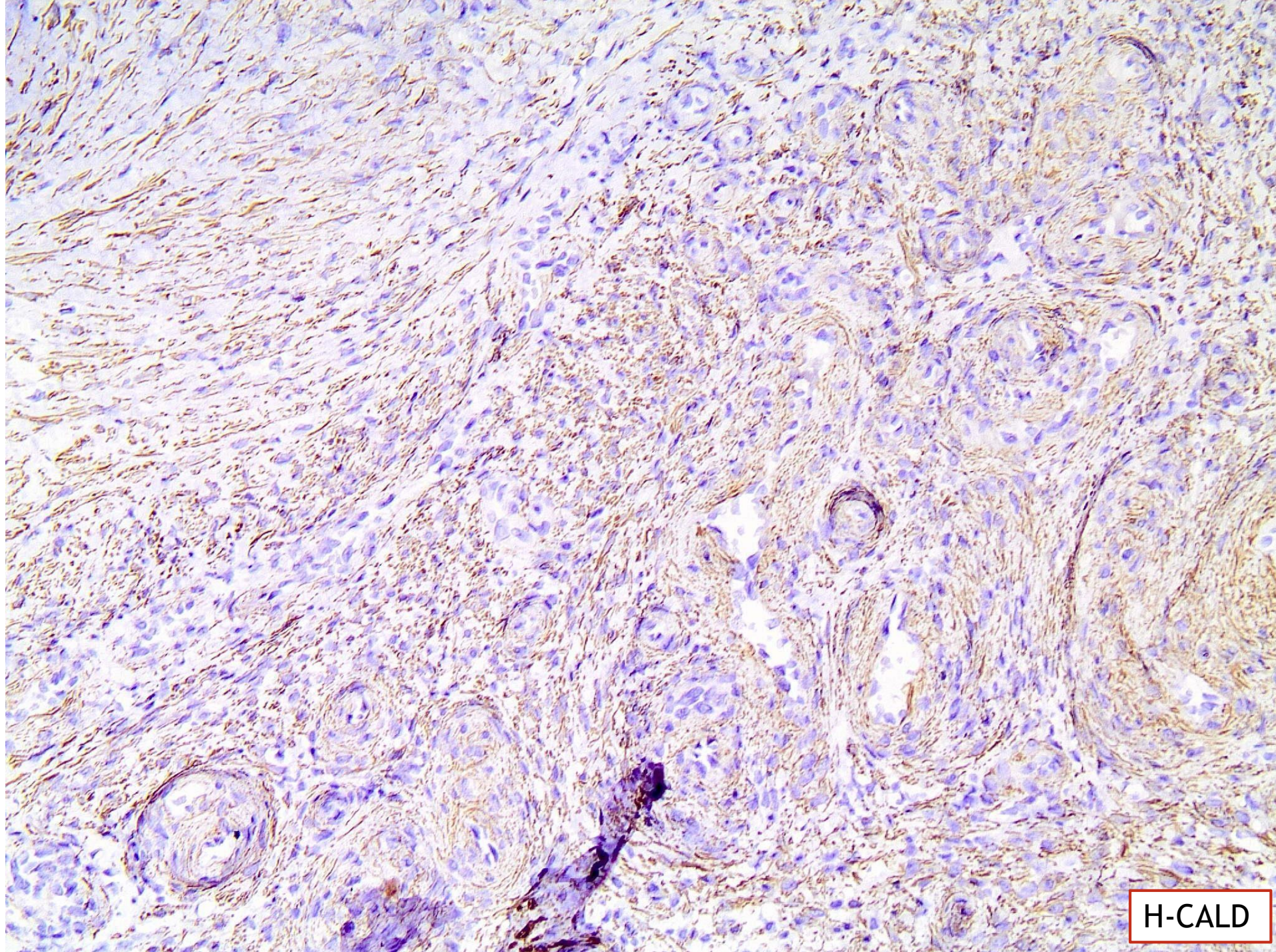
- Γυναίκα 47 ετών με περίγραπτο μόρφωμα δεξιού γόνατος μδ 1 εκ.







Διάγνωση: Ενδαγγειακό
Μυοπερικύτωμα
Διαφορική Διάγνωση:
•Γλομαγγειοπερικύτωμα
Μυοϊνωμα (πολυοζώδης
ανάπτυξη, H-Caldesmon-)



H-CALD

Μηνύματα για το σπίτι

- Οι επιθηλιοειδείς αγγειακές αλλοιώσεις είναι συχνά πολυεστιακές → δ.δ από μεταστατικό καρκίνωμα
- Το επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα θεωρείται όγκος οριακής κακοήθειας στα οστά και χαρακτηρίζεται αναλόγως της εντόπισης από αναδιατάξεις της οικογένειας FOS (>70% για τα οστά) και έκφραση FOS/FOSB
- Η έκφραση FOS/FOSB στο επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα είναι ανεξάρτητη της υποκείμενης αναδιάταξης και παρατηρείται, πέραν του ψευδομυογενούς αιμαγγειοενδοθηλιώματος συχνά σε άλλες καλοήθειες και πολύ σπάνια σε κακοήθειες αγγειακές αλλοιώσεις
- Το ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα μιμείται μη αγγειακό νεόπλασμα, χαρακτηρίζεται από αναδιάταξη και έκφραση FOSB και εμφανίζει ήπια βιολογική συμπεριφορά όταν εντοπίζεται για οστά
- Μοριακοί υπότυποι EHE: WWTR1-CAMTA1 (85-90%) YAP1-TFE3 (5-10% ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και καλύτερη πρόγνωση) και παραλλαγές WWTR1 (συχνά με προτίμηση για καρδιακή συμμετοχή και άτυπα ιστολογικά χαρακτηριστικά)
- Πρόγνωση αγγειοσαρκώματος ανάλογη εντόπισης και αιτιολογίας
- Πιθανή προγνωστική αξία ιστολογικής διαβάθμισης στο αγγειοσάρκωμα του μαστού

Ευχαριστώ