

ΠΜΣ

Μυοσκελετική Ογκολογία:
Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα

Νεοπλάσματα Μαλακών Μορίων Αβέβαιης Ιστογένεσης

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

Νεοπλάσματα Μαλακών Μορίων Αβέβαιης Ιστογένεσης

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ

- Μύξωμα
- Επιθετικό Αγγειομύξωμα
- Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος
- Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος
- Περιαγγειακός Επιθηλιοειδής Όγκος (καλοήθης), Αγγειομυολίπωμα

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (ΤΟΠΙΚΑ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ)

- Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος
- Επιθηλιοειδές Αγγειομυολίπωμα

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (ΣΠΑΝΙΩΣ ΜΕΘΙΣΤΑΜΕΝΑ)

- Άτυπο Ινοξάνθωμα
- Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύττωμα
- Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος
- Μικτός Όγκος (συμπεριλαμβανομένου και του Κακοήθους), Μυοεπιθηλίωμα

Νεοπλάσματα Μαλακών Μορίων Αβέβαιης Ιστογένεσης

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

- Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος
- Σαρτώματα με Αναδιατάξεις του NTRK (προσωρινή οντότητα)
- Συνοβιακό Σάρκωμα
- Επιθηλιοειδές Σάρκωμα
- Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων
- Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων
- Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα
- Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος
- Εξωσκελετικός Ραβδοειδής Όγκος
- Περιαγγειακός Επιθηλιοειδής Όγκος (κακοήθης)
- Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών
- Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα
- Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος (κακοήθης)
- Μυοεπιθηλιακό Καρκίνωμα

Ενδομυϊκό Μύξωμα (EM) (intramuscular myxoma)

Καλοήθης όγκος με **ενδομυϊκή εντόπιση**, χαμηλή
κυτταροβρίθεια και άφθονο μυξοειδές-υποκυτταρικό
στρώμα

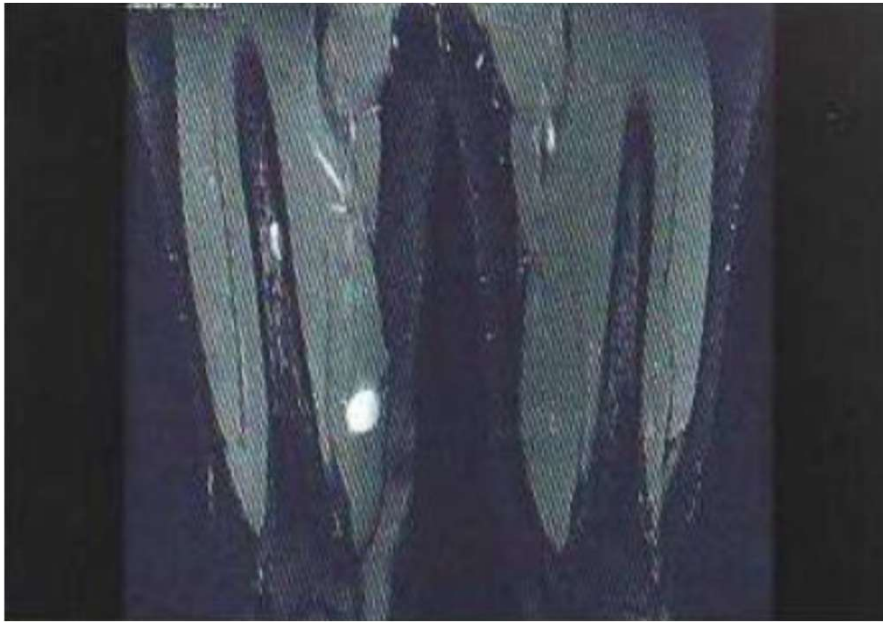
Ενδομυϊκό Μύξωμα

- **Εντόπιση:** μείζονα μυϊκά διαμερίσματα του μηρού, της ωμικής ζώνης, του γοφού και του βραχίονα
- **Κλινική εικόνα/Απεικονιστικά ευρήματα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:**
ανώδυνη μάζα βραδείας ανάπτυξης, μδ 5-10εκ αλλά έως 20εκ, περίγραπτη αλλά με ασαφή όρια, ζελατινώδης σύσταση

T2 ακολουθίες: έντονο σήμα, T1 ακολουθίες: χαμηλό σήμα

Σύνδρομο Mazabraud: πολλαπλοί όγκοι σε συνδυασμό με ινώδη δυσπλασία, συνήθως πολυοστική
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** ενήλικες μέσης ηλικίας (40-70 έτη), Θ:Α 1:0,3, συχνότερα σποραδική εμφάνιση

Ενδομυϊκό Μύξωμα



T2 ακολουθία: ενδομυϊκή αλλοίωση
με έντονο σήμα



Σύνδρομο Mazabraud: Α) μυξώματα
στα κάτω άκρα Β) θέση ινώδους
δυσπλασίας

Ενδομυϊκό Μύξωμα

➤ Παθογένεση:

Ενεργοποιητική σημειακή μετάλλαξη του *GNAS* στο >90% των περιπτώσεων (και στο σύνδρομο Mazabraud)



Ενεργοποίηση του Fos (c-Fos)

Ενδομυϊκό Μύξωμα

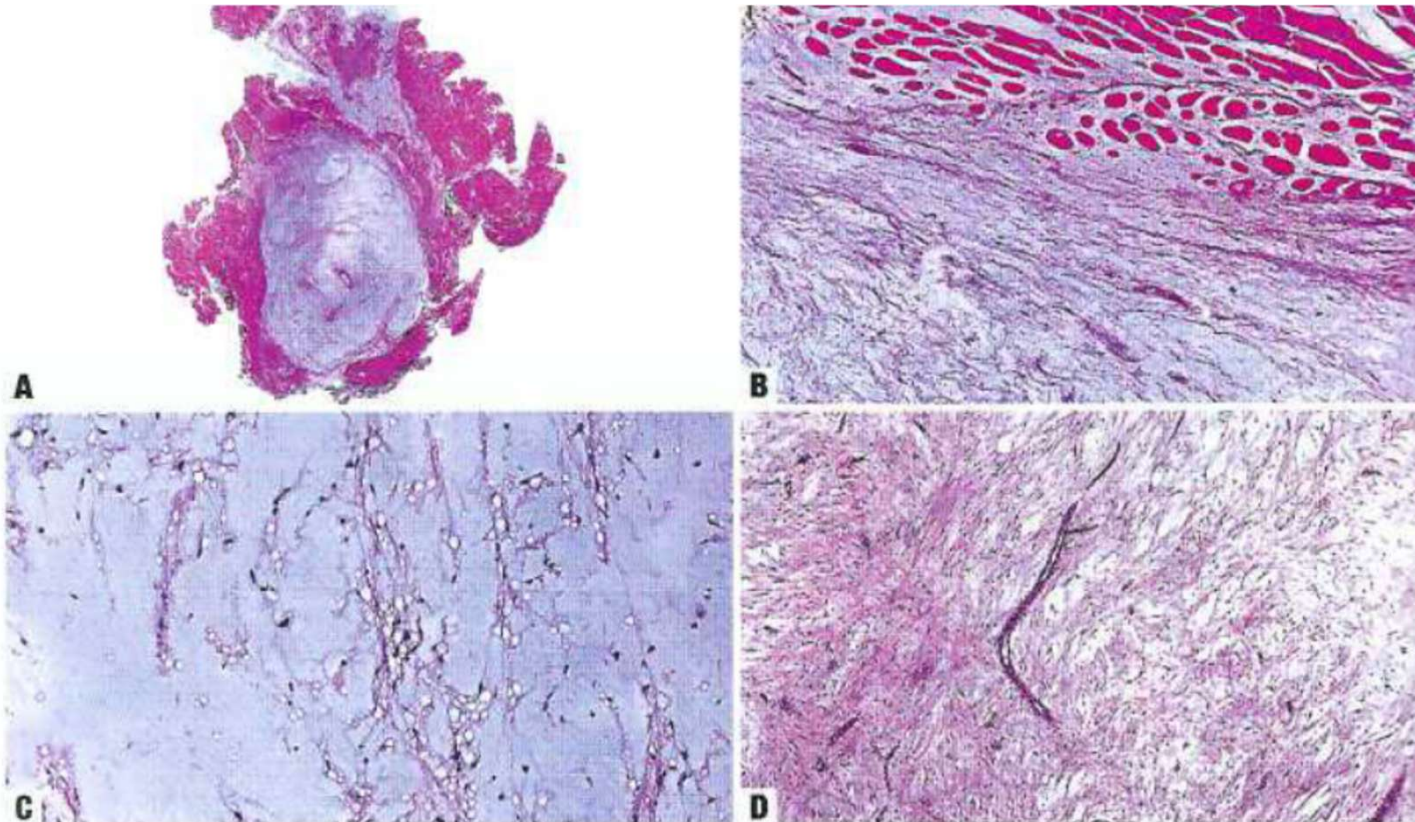
- Έντονα υποκυτταρικό νεόπλασμα
 - Άφθονο μυξοειδές στρώμα
 - Ατρακτόμορφα-αστεροειδή κύτταρα με ομοιόμορφους ωοειδείς πυρήνες και αχνά ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
 - ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΤΥΠΙΑΣ ΚΑΙ ΜΙΤΩΣΕΩΝ, ΑΠΟΥΣΙΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ
 - Λίγα αγγεία στο μέγεθος τριχοειδούς
 - CD34+, σπάνια SMA+, desmin-, S-100-
-
- Κυστικές περιοχές
 - ± κυτταροβριθείς περιοχές με αυξημένη αγγειοβρίθεια και πιο κολλαγονοποιημένο στρώμα (κυτταροβριθές μύξωμα, ΔΔ χαμηλής κακοήθειας μυξοϊνοσάρκωμα)

Ενδομυϊκό Μύξωμα



Ζελατινώδης μάζα με διαφραγμάτια

Ενδομυϊκό Μύξωμα



A) σε μικρή μεγέθυνση η αλλοίωση είναι περίγραπτη αλλά διηθεί τις πέριξ μυϊκές ίνες B)παγιδευμένες μυϊκές ίνες στην περιφέρεια Γ)κύτταρα τα οποία ενθυμίζουν λιποβλάστες Δ)κυτταροβριθές κολλαγονώδες υπόστρωμα και κύτταρα χωρίς πλειομορφισμό (κυτταροβριθής υπότυπος)

Ενδομυϊκό Μύξωμα - Διαφορική Διάγνωση

- **Χαμηλής κακοήθειας μυξοϊνοσάρκωμα:** εντόπιση στο υποδόριο, παρουσία καμπυλωτών αγγείων στο υπόστρωμα
- **Χαμηλής κακοήθειας ινομυξοειδές σάρκωμα:**
εναλλαγές μυξοειδών και κολλαγονοποιημένων περιοχών, MUC4+, EMA+
- **Μυξοειδές νευροϊνωμα:** S-100+
- **Περινευρίωμα:** EMA+

Ενδομυϊκό Μύξωμα

➤ Πρόγνωση:

Ίαση με την εξαίρεση

Κυτταροβριθείς ΕΜ: πιθανή τοπική υποτροπή

Ενδομυϊκό Μύξωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ενδομυϊκή μάζα κυρίως σε θήλεα μέσης ηλικίας
- Χαμηλής κυτταροβρίθειας αλλοίωση με μυξοειδές υπόστρωμα αποτελούμενη από ατρακτόμορφα κύτταρα χωρίς ατυπία
- Απουσία προέχοντων αγγείων
- Εστιακή μόνο διήθηση του πέριξ γραμμωτού μυός
- Απουσία νέκρωσης, μιτώσεων ή πυρηνικής ατυπίας
- Ο κυτταροβριθής υπότυπος χαρακτηρίζεται από αυξημένη κυτταροβρίθεια, κολλαγονοποίηση του υποστρώματος και αυξημένη αγγειοβρίθεια

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Μεταλλάξεις του *GNAS*.

Παραρθρικό Μύξωμα (ΠΜ)
(juxta-articular myxoma)

Καλοήθης όγκος με όμοια χαρακτηριστικά με το ΕΜ, με
εντόπιση **πλησίον μείζονων αρθρώσεων**

Παραρθρικό Μύξωμα

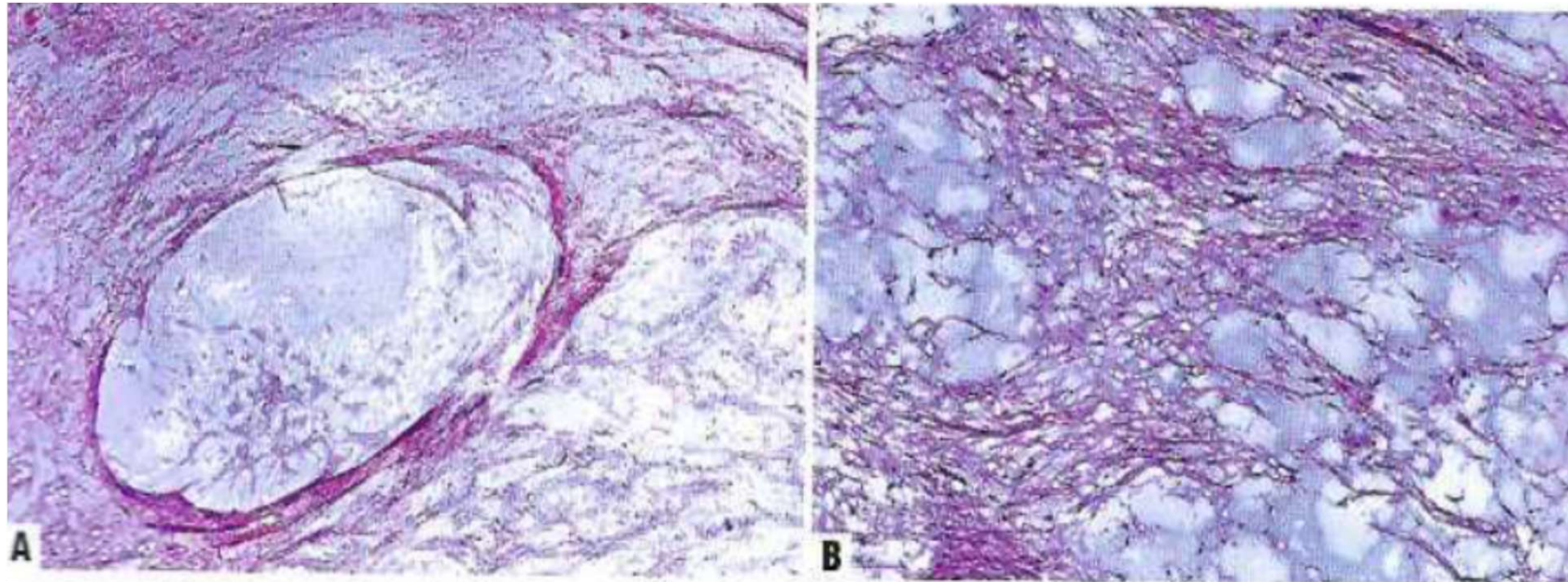
- **Εντόπιση:** πλησίον αρθρώσεων γόνατου, αγκώνα, γοφού, ποδοκνημική άρθρωση, σπάνια κροταφογναθική άρθρωση
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** επώδυνη παραρθρική μάζα, μδ 2-6εκ αλλά έως 13εκ, ζελατινώδης σύσταση, κυστικές περιοχές

T2 ακολουθίες: έντονο σήμα, T1 ακολουθίες: χαμηλό σήμα
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 5^η-6^η δεκαετία, σπάνια σε παιδιά
- **Αιτιολογία-Παθογένεση:** άγνωστες. Απουσία μεταλλάξεων *GNAS*

Παραθρικό Μύξωμα

- Ιστολογική εικόνα παρόμοια με το ΕΜ (συμπεριλαμβανομένων και των κυτταροβριθών περιοχών)
- Συχνή παρουσία **κυστικών** διαστημάτων με **επένδυση ινικής**
- Αιμορραγία, χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία, εναποθέσεις ινικής/αιμοσιδηρίνης (λόγω τραυματισμού)

Παραρθρικό Μύξωμα



A) κυστική περιοχή με μυξοειδές υλικό και αύξηση της κυτταροβρίθειας στην περιφέρεια αυτής B)μυξοειδές υπόστρωμα, κύτταρα χωρίς ιδιαίτερη ατυπία

Παραρθρικό Μύξωμα - Διαφορική Διάγνωση

- **Χαμηλής κακοήθειας μυξοϊνοσάρκωμα:** εντόπιση στο υποδόριο, παρουσία καμπυλωτών αγγείων στο στρώμα
- **Ενδομυικό μύξωμα:** συσχέτιση με την εντόπιση της αλλοίωσης
- **Κύστη γαγγλίου:** παρατηρούνται σε μικρότερου μεγέθους αρθρώσεις, αποτελούνται από ακυτταρική βλέννη

Παραρθρικό Μύξωμα

➤ Πρόγνωση:

Πιθανή τοπική υποτροπή στο 1/3 των περιπτώσεων

Παραρθρικό Μύξωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Εντόπιση στα μαλακά μόρια περίξ μεγάλων αρθρώσεων, συνηθέστερα το γόνατο (>85%)
- Χαμηλής κυτταροβρίθειας αλλοίωση με μυξοειδές υπόστρωμα, χωρίς εμφανή κυτταρική ατυπία
- Επέκταση στους περίξ ιστούς

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Απουσία μεταλλάξεων του *GNAS*.

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα (ΕΑ)
[deep (aggressive) angioomyxoma]

Καλοήθης όγκος με διηθητική ανάπτυξη, μυξοειδές στρώμα
και εντόπιση στα εν τω βάθει μαλακά μόρια της πυέλου και
του περινέου

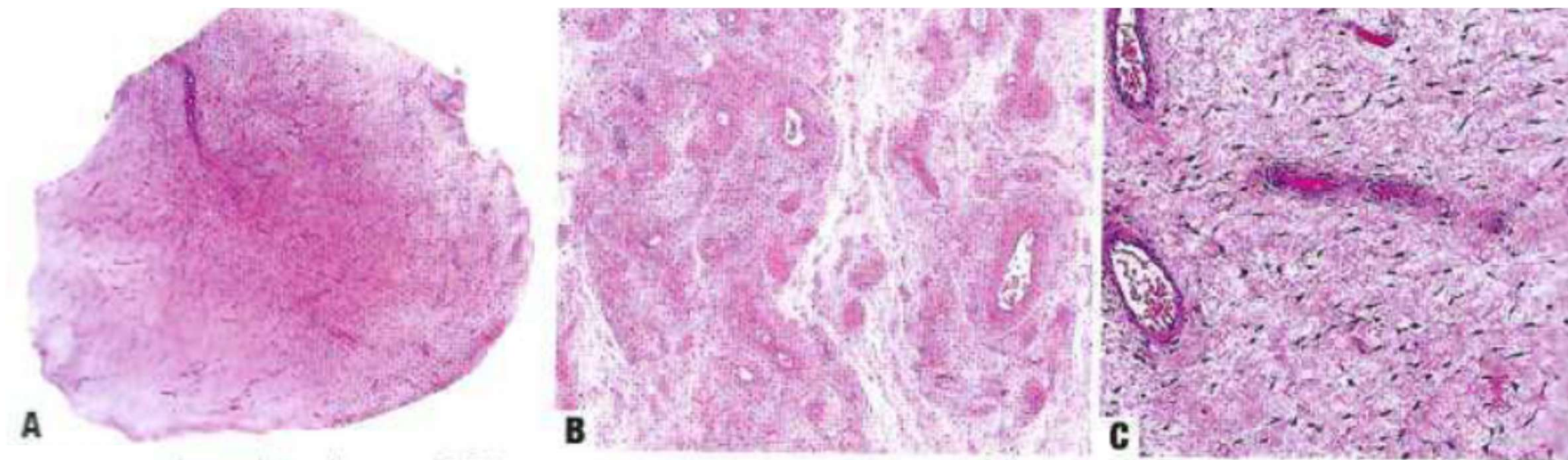
Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια της πυέλου και του περινέου (αιδοίο, κόλπος σε γυναίκες, όσχεο, βουβωνική περιοχή σε άνδρες)
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ανώδυνη συνήθως μάζα βραδείας ανάπτυξης, μδ >10εκ, ασαφή όρια, κιτρινόφαιη ελαστική ή ζελατινώδης σύσταση
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 4^η -5^η δεκαετία, πολύ συχνότερα σε γυναίκες
- **Παθογένεση:**
 - καρυοτυπικές ανωμαλίες της περιοχής 12q13-q15
 - αναδιατάξεις του γονιδίου *HMGA2*

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα

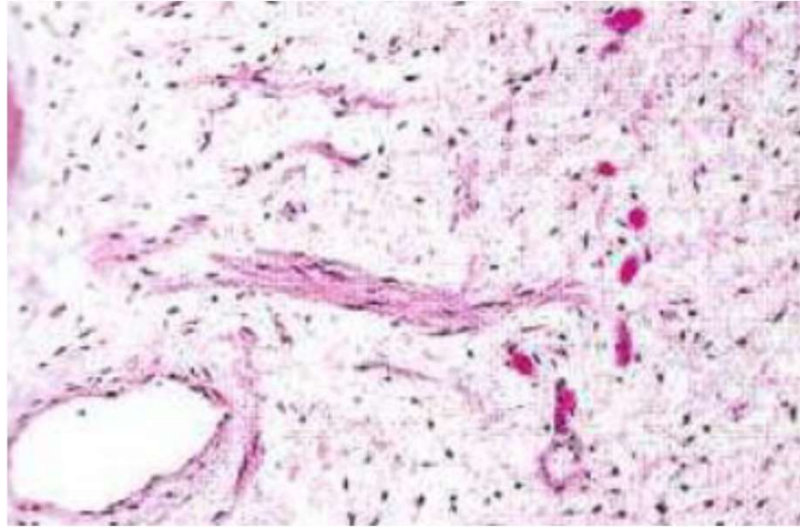
- Σχετικά υποκυτταρικό νεόπλασμα
- Άφθονο μυξοειδές στρώμα
- Μετρίου ή μεγάλου μεγέθους αγγεία
 - Υαλοειδοποιημένο τοίχωμα
 - Περιαγγειακή ίνωση
 - Μυοειδείς δεσμίδες: δεσμίδες ηωσινόφιλων λείων μυικών κυττάρων
- Ατρακτόμορφα κύτταρα με διπύρηνες κυτταροπλασματικές αποφυάδες, ομοιόμορφους ωοειδείς-στρογγυλούς πυρήνες χωρίς ατυπία, αχνά ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- CD34±, ER, PR+
- Μυοειδείς δεσμίδες SMA+, desmin+
- Πιθανή θετικότητα για CDK4 αλλά όχι MDM2
- HMGA2: ευαίσθητος αλλά όχι ειδικός δείκτης

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα



A) άφθονο μυξοειδές στρώμα με καλά διακριτά αγγεία και ατρακτόμορφα κύτταρα χωρίς ατυπία B,Γ) μέσου μεγέθους-μεγάλα αγγεία και πέριξ αυτών μυοειδείς δεσμίδες

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα



Ατρακτόμορφα αγγεία με ωοειδείς πυρήνες χωρίς ατυπία και μυοειδείς δεσμίδες
πéριξ των αγγείων

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα - Διαφορική Διάγνωση

- **Κυτταροβριθές αγγειοϊνώμα:** απώλεια θετικότητας για Rb1
- **Επιπολής αγγειομύξωμα:** εντοπίζεται στο δέρμα και το υποδόριο
- **Μυξοειδής υπότυπος του προέχοντος δερματοϊνοσάρκωματος:** δειγματοληψία για περιοχές με τυπική μορφολογία προέχοντος δερματοϊνοσάρκωματος
- **Ραβδομυοσάρκωμα εμβρυικού τύπου:** συμπύκνωση πυρήνων κάτω από το επιθήλιο (cambium layer), myogenin+

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα

➤ Πρόγνωση:

Υποτροπή 9-50% των περιπτώσεων λόγω δυσχερειών εκτίμησης των ορίων διεγχειρητικά

-Χρήση GnRH αναλόγων μετά την επέμβαση στις υποτροπές

Εν τω Βάθει (Επιθετικό) Αγγειομύξωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Αλλοίωση με ασαφή όρια
- Σχετικά χαμηλής κυτταροβρίθειας αλλοίωση με άφθονο μυξοειδές υπόστρωμα
- Ατρακτόμορφα κύτταρα χωρίς ατυπία με ηωσινόφιλες κυτταροπλασματικές αποφυάδες
- Μέσου έως μεγάλου μεγέθους αγγεία, ενδεχομένως με υαλοειδοποιημένο τοίχωμα
- Μυοειδείς δεσμίδες πλησίον των αγγείων
- Desmin+

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

HMGA2+

Άτυπο Ινοξάνθωμα (AI),
(atypical fibroxanthoma)

**Αβέβαιης ιστογένεσης, συνήθως καλοήθους συμπεριφοράς, όγκος
εντοπιζόμενος στο ηλιοεκτεθειμένο δέρμα**

Ανήκει στο φάσμα του πλειόμορφου σαρκώματος του δέρματος

Άτυπο Ινοξάνθωμα

- **Εντόπιση:** κεφαλή-τράχηλος, σπάνια στα άκρα
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική εμφάνιση:** μονήρης περίγραπτος όζος ταχείας ανάπτυξης, <2εκ, συχνά εξελκωμένος με καφεκόκκινη χροιά
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** ηλικιωμένοι, Α>Θ
- **Αιτιολογία-Παθογένεια:** Μεταλλάξεις του *TP53* λόγω έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολίας

Άτυπο Ινοξάνθωμα



Εξωφυτική εξελκωμένη αλλοίωση

Άτυπο Ινοξάνθωμα

- Αυξημένη κυτταροβρίθεια
- Πρότυπο ανάπτυξης: αθροίσεις/δεσμίδες
- Κυτταρικός πληθυσμός:
 - έντονα πλειόμορφα πολυγωνικά/ιστιοκυτταροειδή κύτταρα
 - ατρακτόμορφα κύτταρα μεγάλου μεγέθους
 - επιθηλιοειδή κύτταρα μεγάλου μεγέθους
 - παρουσία γιγάντιων πολυπύρηνων κυττάρων
 - Υπερχρωματικοί πυρήνες με έντονη ατυπία, ΠΟΛΥΑΡΙΘΜΕΣ ΜΙΤΩΣΕΙΣ!!
- Διήθηση και εξέλκωση της επιδερμίδας
- **ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΣΤΟ ΥΠΟΔΟΡΙΟ
ΝΕΚΡΩΣΗ, ΑΓΓΕΙΑΚΑ/ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΜΒΟΛΑ,
ΠΕΡΙΝΕΥΡΙΚΕΣ ΔΙΗΘΗΣΕΙΣ**
- Πιθανή παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, αιμορραγίας, αγγειοβριθών περιοχών
- CD10+, p53+, SMA+/-, S-100-, SOX10-, EMA-, CD34-, ERG-, desmin-, CKs-

Επί παρουσίας ≥ 1 εξ
αυτών η διάγνωση
είναι
**ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ
ΣΑΡΚΩΜΑ ΤΟΥ
ΔΕΡΜΑΤΟΣ.**

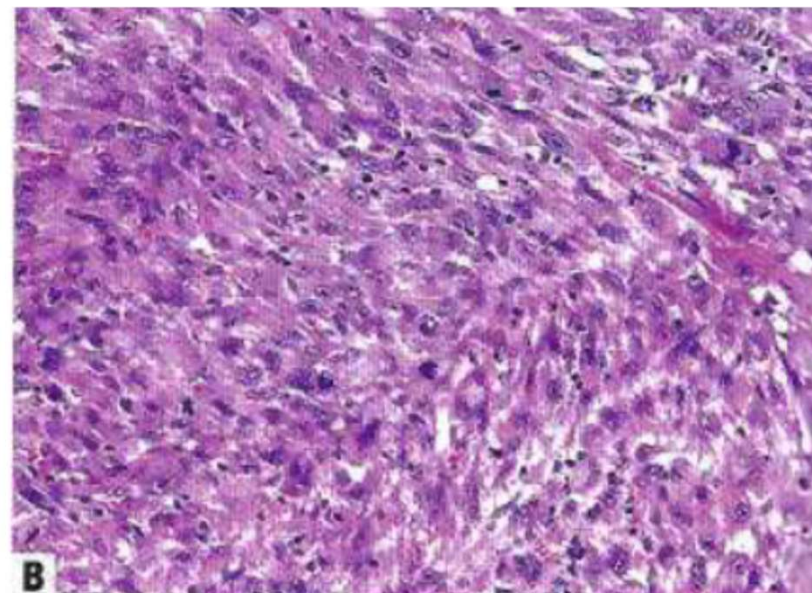
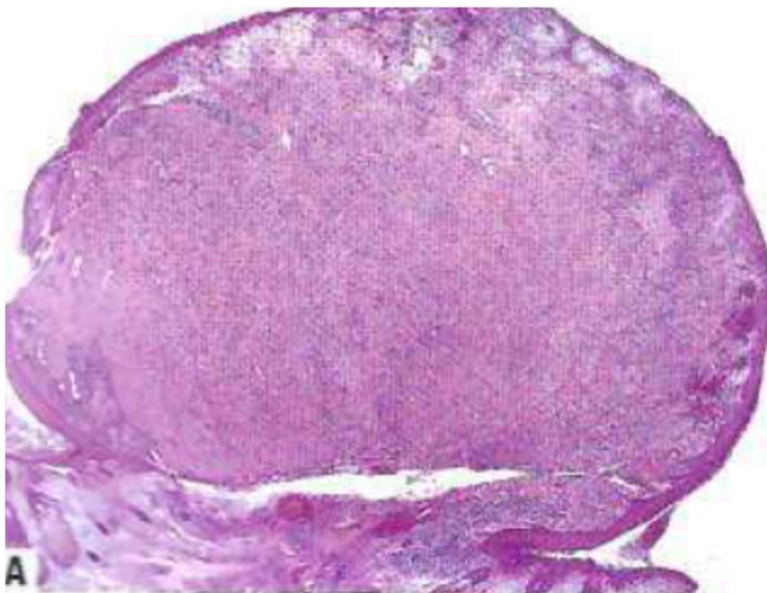
Ως εκ τούτου η διάγνωση
του άτυπου ινοξανθήματος
δεν πρέπει ποτέ να τίθεται
σε τμηματική εκτομή

Άτυπο Ινοξάνθωμα

Ιστολογικοί Υπότυποι

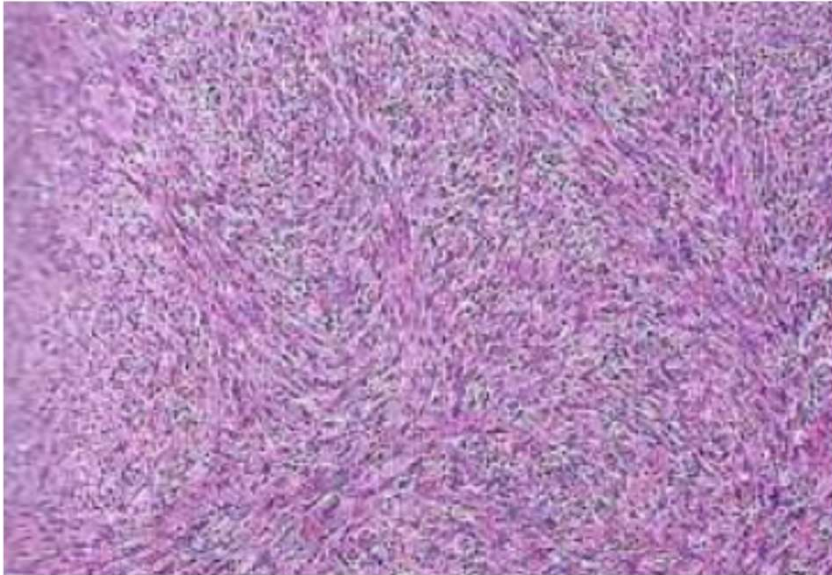
- **Ατρακτοκυτταρικό, μη πλειόμορφο AI:** Μονόμορφος ατρακτόμορφος πληθυσμός
- **Διαυγοκυτταρικό AI:** Κύτταρα με αφρώδες/διαυγές κυτταρόπλασμα (ΔΔ μελάνωμα, καρκίνωμα, αγγειοσάρκωμα)
- **Κεγχρωσμένο (αιμοσιδηρωτικό) AI:** Εστίες αιμορραγίας, ψευδοαγγειακοί χώροι, γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου, εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης (ΔΔ μελάνωμα)
- **AI πλούσιο σε γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου:** ΔΔ γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων, λειομυοσάρκωμα με γιγάντια κύτταρα
- **AI δίκην χηλοειδούς:** Ηπιότερη κυτταροβρίθεια λόγω παρουσίας παχειών δεσμίδων υαλοειδοποιημένου κολλαγόνου
- **AI κοκκιοκυτταρικού τύπου:** Κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα με κοκκιώδη εμφάνιση (ΔΔ κοκκιοκυτταρικός όγκος)

Άτυπο Ινοξάνθωμα

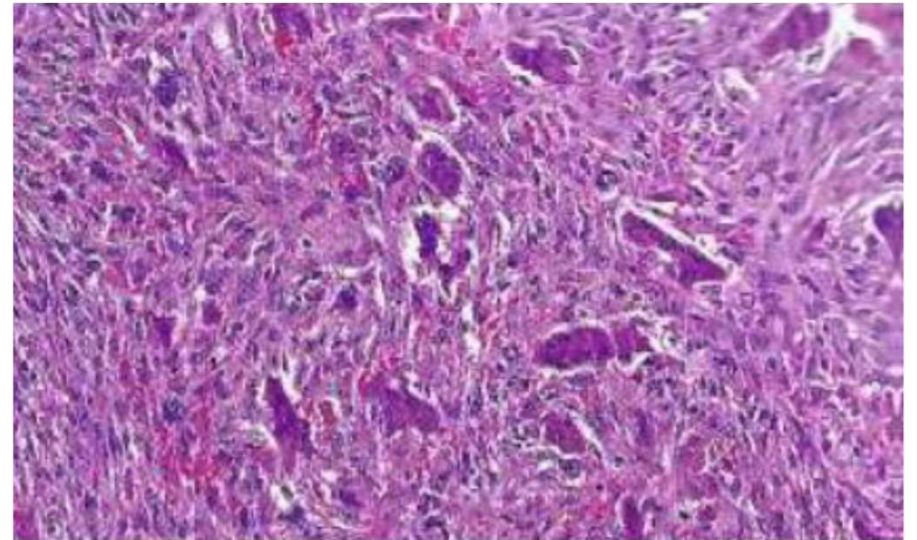


A)οζώδης καλά περίγραπτη αλλοίωση με κολλαρέττα και συνοδό υπερπλασία της επιδερμίδας B)άτυπα ατρακτόμορφα, στρογγυλά, πολυγωνικά και πλειόμορφα κύτταρα και πολυάριθμες μιτώσεις

Άτυπο Ινοξάνθωμα

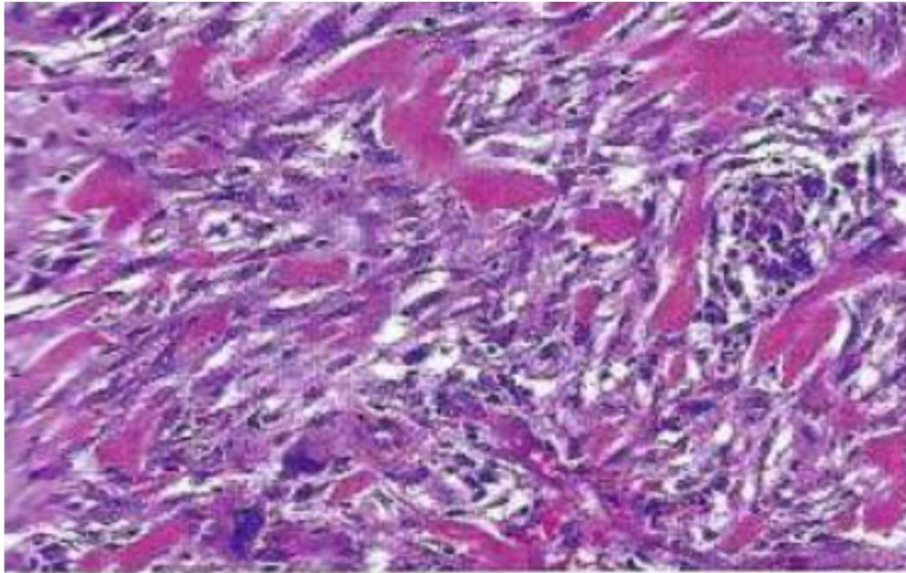


Ατρακτόμορφα άτυπα κύτταρα σε δεσμίδες, με παρουσία άφθονων μιτώσεων

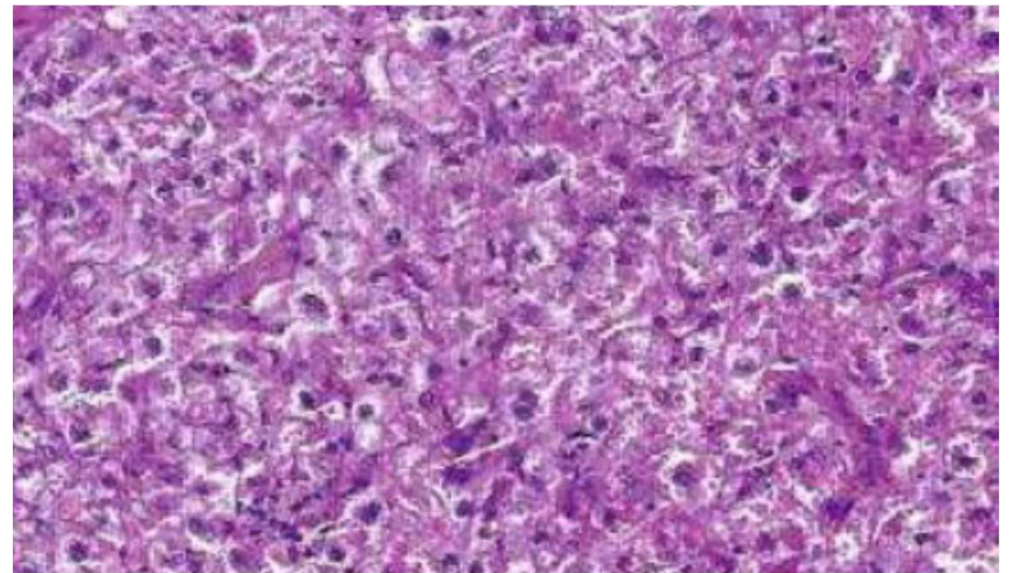


Γιγάντια κύτταρα οστεοκλαστικού τύπου με μικρού μεγέθους πολυάριθμους πυρήνες

Άτυπο Ινοξάνθωμα



ΑΙ δίκην χηλοειδούς: Παχειές δεσμίδες
υαλοειδοποιημένου κολλαγόνου



ΑΙ κοκκιοκυτταρικού τύπου: κύτταρα με
άφθονο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και
ευμεγέθη πυρήνα

Άτυπο Ινοξάνθωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Μελάνωμα:** SOX10+, S-100+
- **Καρκίνωμα:** Κερατίνη+
- **Επιπολής λειομυοσάρκωμα:** (+) SMA, desmin, caldesmon
- **Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα:** πιο ομοιόμορφος πληθυσμός, πρότυπο διήθησης του λίπους δίκην κερύθρας, CD34+

Άτυπο Ινοξάνθωμα

➤ Πρόγνωση:

ΑΙ: Ελάχιστη πιθανότητα υποτροπής σε εκτομή με επαρκή όρια, σπανιότατες μεταστάσεις

Πλειόμορφο σάρκωμα δέρματος: Παρουσία μεταστατικού δυναμικού

Άτυπο Ινοξάνθωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Πλειόμορφη (αλλά ποικίλη) συνήθως μορφολογία
- Περιορίζεται στο χόριο του δέρματος
- CKs-, S100-, SOX10-

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα (AII) (angiomatoid fibrous histiocytoma]

Ενδιάμεσης κακοήθειας (σπάνια μεθιστάμενος) όγκος με εντόπιση το **υποδόριο**, αποτελούμενος από επιθηλιοειδή, ωοειδή ή ατρακτόμορφα κύτταρα με οζώδες ή συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης **αιμορραγικά ψευδοαγγειακά διαστήματα και λεμφοπλασματοκυτταρικές περιφερικές διηθήσεις**

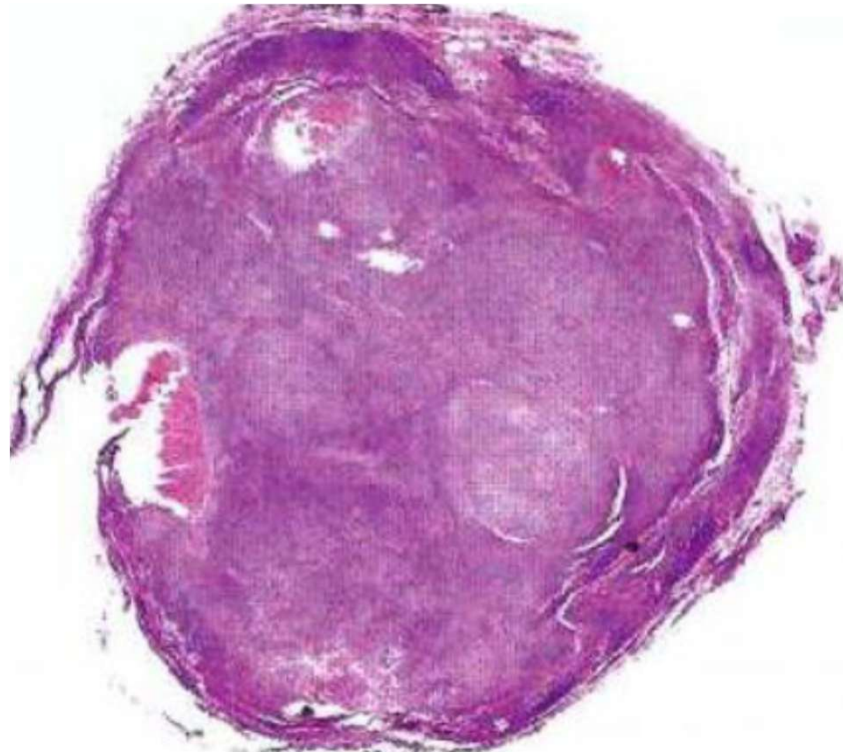
Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα

- **Εντόπιση:** άκρα, κορμός, κεφαλή-τράχηλος, σε περιοχές εντόπισης λεμφαδένων, ωοθήκη, κόλπος, πνεύμονας, ΚΝΣ, οστά, μεσοθωράκιο, οπισθοπεριτόναιο
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ανώδυνη περίγραπτη μάζα βραδείας ανάπτυξης, περιβαλλόμενη από **ψευδοκάψα**, μδ 0,7-12εκ, μέση μδ 2εκ, με πολυοζώδεις αιμορραγικές περιοχές
- Σπάνια συστηματικά συμπτώματα (πυρέτιο, αναιμία, κακουχία, απώλεια βάρους)
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 0,3% όλων των όγκων μαλακών μορίων, συνήθως ασθενείς στην 1^η -2^η δεκαετία, (εύρος γέννηση- 9^η δεκαετία)
- **Παθογένεση:** >90% διαμετάθεση *EWSR1-CREB1* [*t*(2;22)(*q*33;*q*12)]
Στις λοιπές περιπτώσεις *EWSR1-ATF1* (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με σπλαγχνική εντόπιση), *FUS-ATF1*

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα

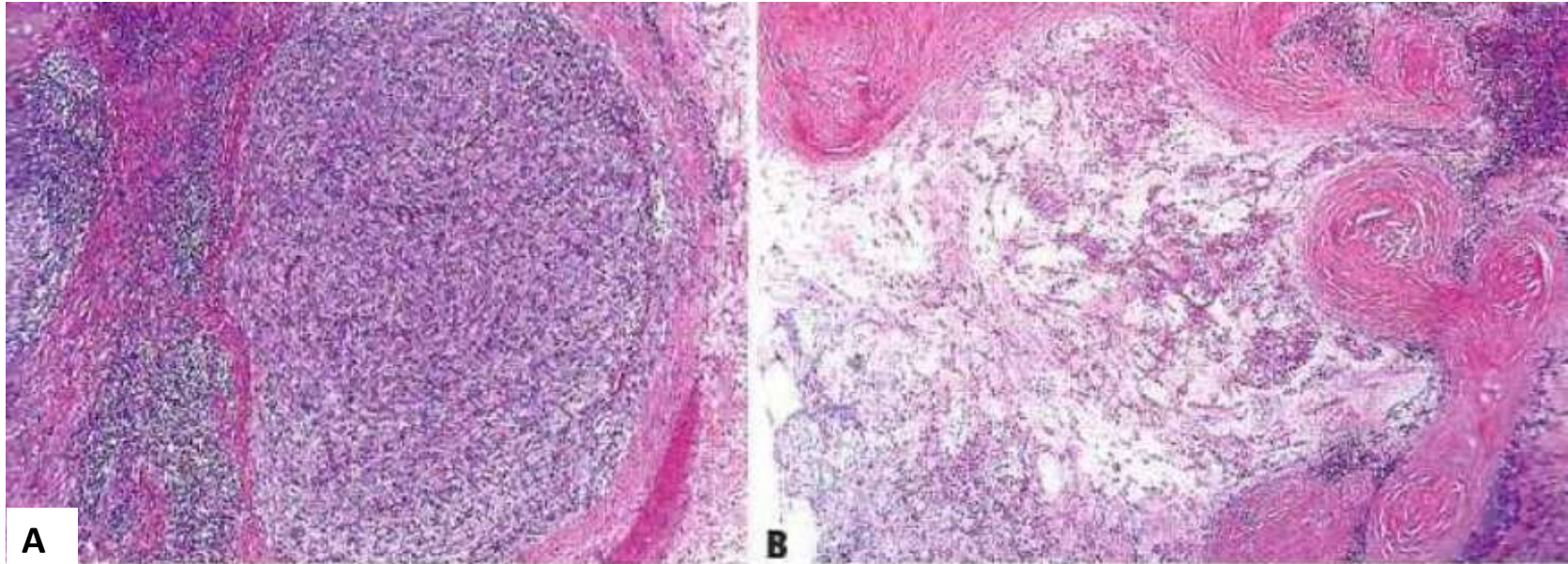
- Όζοι επιθηλιοειδών-ατρακτόμορφων κυττάρων σε συγκύτια, με ήπια άτυπους φυσαλιδώδεις πυρήνες και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- Ψευδοαγγειωματώδεις χώροι περιέχοντες αίμα (στα 2/3 των περιπτώσεων)
- Περιφερική ινώδης ψευδοκάψα με εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης
- Περικαψικές λεμφοπλασματοκυτταρικές διηθήσεις με παρουσία δευτερογενών λεμφοζιδίων (ΔΔ μετάσταση σε λεμφαδένα)
- Ήπια μιτωτική δραστηριότητα, πιθανή παρουσία άτυπων μιτώσεων
- Πιθανή παρουσία πλειόμορφων κυττάρων ή μυξοειδούς στρώματος
- Desmin+ στο 1/2 των περιπτώσεων, EMA/CD99±, MYOD1-, myogenin-

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα



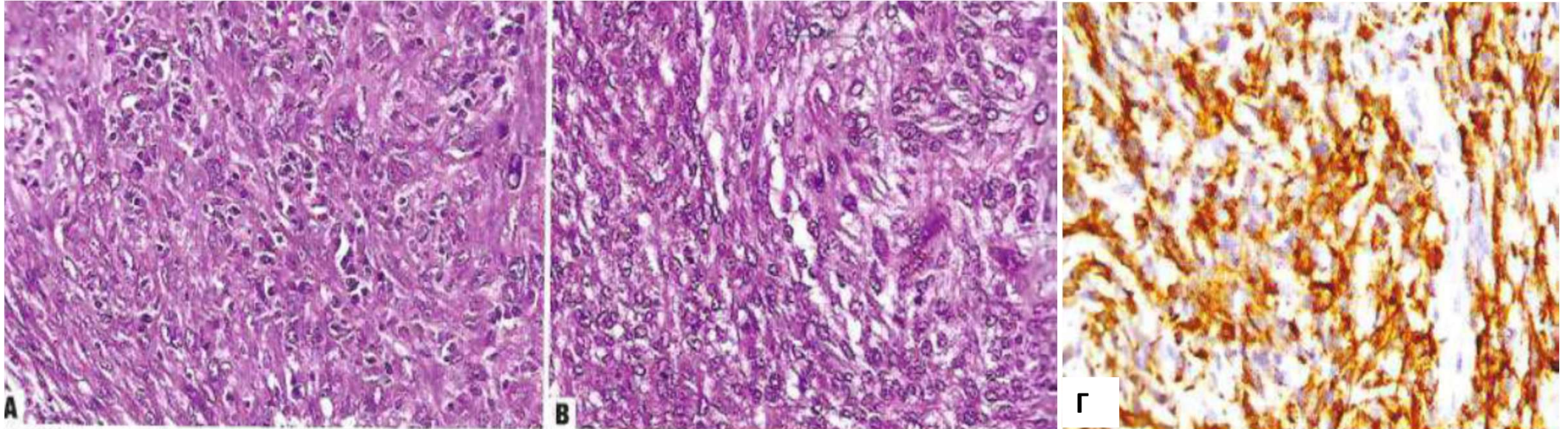
Καλά περιγράπτη πολυοζώδης αλλοίωση
με ψευδοκυστικά διαστήματα και λεμφικό
ιστό περιφερικά

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα



- A) Νεοπλασματικός όζος με λεμφική διήθηση στην περιφέρεια
B) αλλοίωση με εντόπιση το οπισθοπεριτόναιο. Άφθονο μυξοειδές στρώμα, λεμφική διήθηση στην περιφέρεια

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα



A)Κύτταρα με πλειόμορφη εμφάνιση, μέτρια ποσότητα κυτταροπλάσματος, φυσαλιδώδη πυρήνα με ψευδοέγκλειστα και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα B)σπάνιες μιτώσεις Γ)χρώση για desmin

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα - Διαφορική Διάγνωση

- **Ανευρυσματοειδές ινώδες ιστιοκύτωμα:** κυτταρική ποικιλομορφία, επιπολής αλλοίωση με επιδερμидική υπερπλασία
- **Λεμφαδενική μετάσταση**
- **Άτυπο ινοξάνθωμα:** απουσία ψευδοαγγειακών χώρων ή έντονης πυρηνικής ατυπίας

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα

➤ Πρόγνωση:

- Τοπική υποτροπή 15% των περιπτώσεων (συχνότερες επί ατελών ορίων εκτομής, εν τω βάθει εντόπισης)
- Μεταστάσεις <2-5% των περιπτώσεων (επιχώριοι λεμφαδένες)

Αγγειωματοειδές Ινώδες Ιστιοκύτωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Μικρού μεγέθους ανώδυνο οζίδιο στο υποδόριο
- Όζοι επιθηλιοειδών-ωοειδών κυττάρων διατεταγμένων σε συγκύτια
- Ψευδοαγγειωματώδη διαστήματα
- Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση στην περιφέρεια,, με παρουσία δευτερογενών λεμφοζιδίων
- Ποικίλη θετικότητα για Desmin, CD99, EMA

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις του *EWSR1*

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος (ΟΙΟ) (ossifying fibromyxoid tumour)

Όγκος αβέβαιης ιστογένεσης, αποτελούμενος από χορδές και δοκίδες
ωοειδών κυττάρων εντός ινομυξοειδούς στρώματος, περιβαλλόμενες
από κέλυφος πεταλιώδους οστού, **δυνητικά υποτροπιάζων και**
μεθιστάμενος (ιδιαίτερα οι περιπτώσεις με κακοήθη μορφολογικά
στοιχεία)

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος

- **Εντόπιση:** Υποδόριο, γραμμωτοί μύες άκρων, μηρός, κεφαλή-τράχηλος, κορμός
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ανώδυνη περίγραπτη μάζα βραδείας ανάπτυξης, περιβαλλόμενη από ψευδοκάψα και συχνά από **ημιτελές κέλυφος οστού**, μδ 0,5-21εκ, μέση μδ 4εκ
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** μέση ηλικία εμφάνισης 50 έτη, (εύρος 5-88 έτη)
- **Παθογένεση:** 85% σύντηξη του *PHF1*
Σπανιότερα συντήξεις των *BCOR*, *BCORL1*, *CREBBP*, *KDM2A* (ιδιαίτερα σε κακοήθεις περιπτώσεις)

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος

- **Λόβια** ομοιόμορφων, στρογγυλών/ατρακτόμορφων κυττάρων με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες **ΧΩΡΙΣ ΑΤΥΠΙΑ** και μικρή ποσότητα κυτταροπλάσματος, -πρότυπο ανάπτυξης: χορδές, φωλεές, αθροίσεις
-Χαμηλή έως υψηλή κυτταροβρίθεια
- **Ινώδες-μυξοειδές στρώμα**
- **Παχιά ινώδης κάψα/ψευδοκάψα** η οποία μπορεί να χορηγεί διαφράγματα εντός του όγκου
- **Πλήρες ή ατελές κέλυφος ανώριμου ή πεταλιώδους οστού**, ενδεχομένως και εντός των ινωδών διαφραγμάτων

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος

➤ **Ανοσοφαινότυπος**

- S-100+ στα 2/3 των περιπτώσεων
- desmin στο 50%
- πιθανή έκφραση MUC4, EMA, CKs, SMA
- πιθανή απώλεια έκφρασης INI1 (SMARCB1) με πρότυπο «μωσαϊκού» (30-60% των κυττάρων) στο 75% των περιπτώσεων

➤ **Κακοήθης ΟΙΟ**

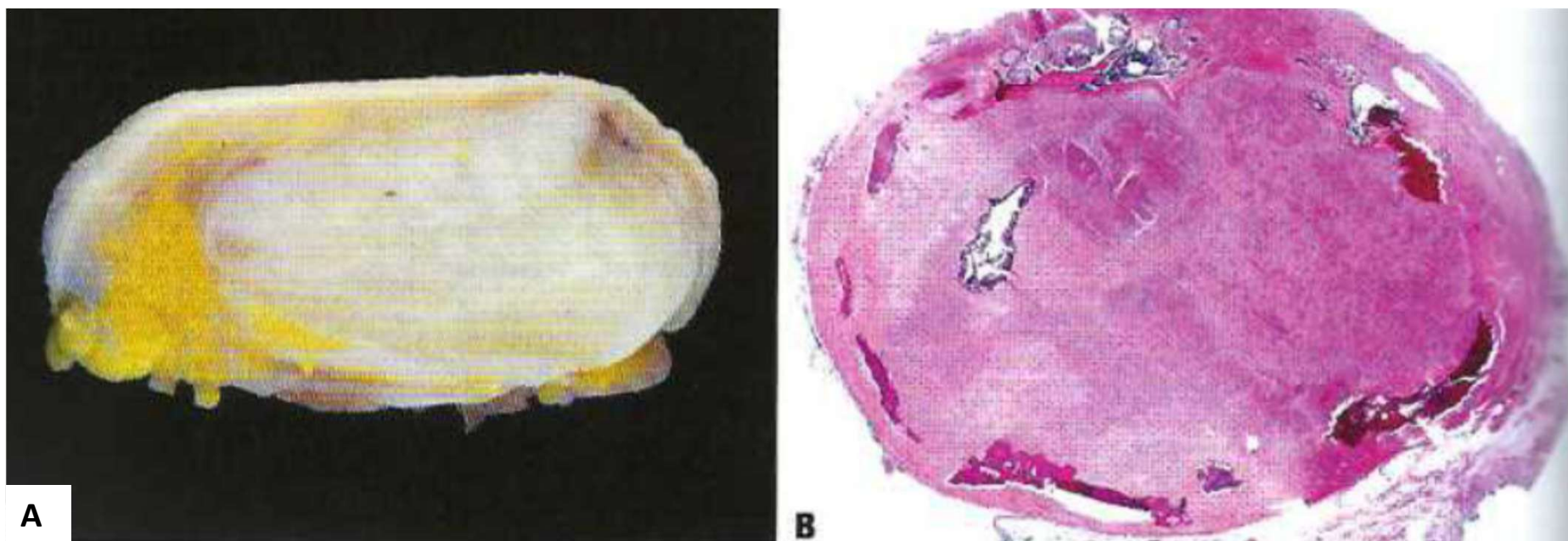
-Έντονη πυρηνική ατυπία ή έντονη κυτταροβρίθεια

και

->2 μιτώσεις/10 mm²

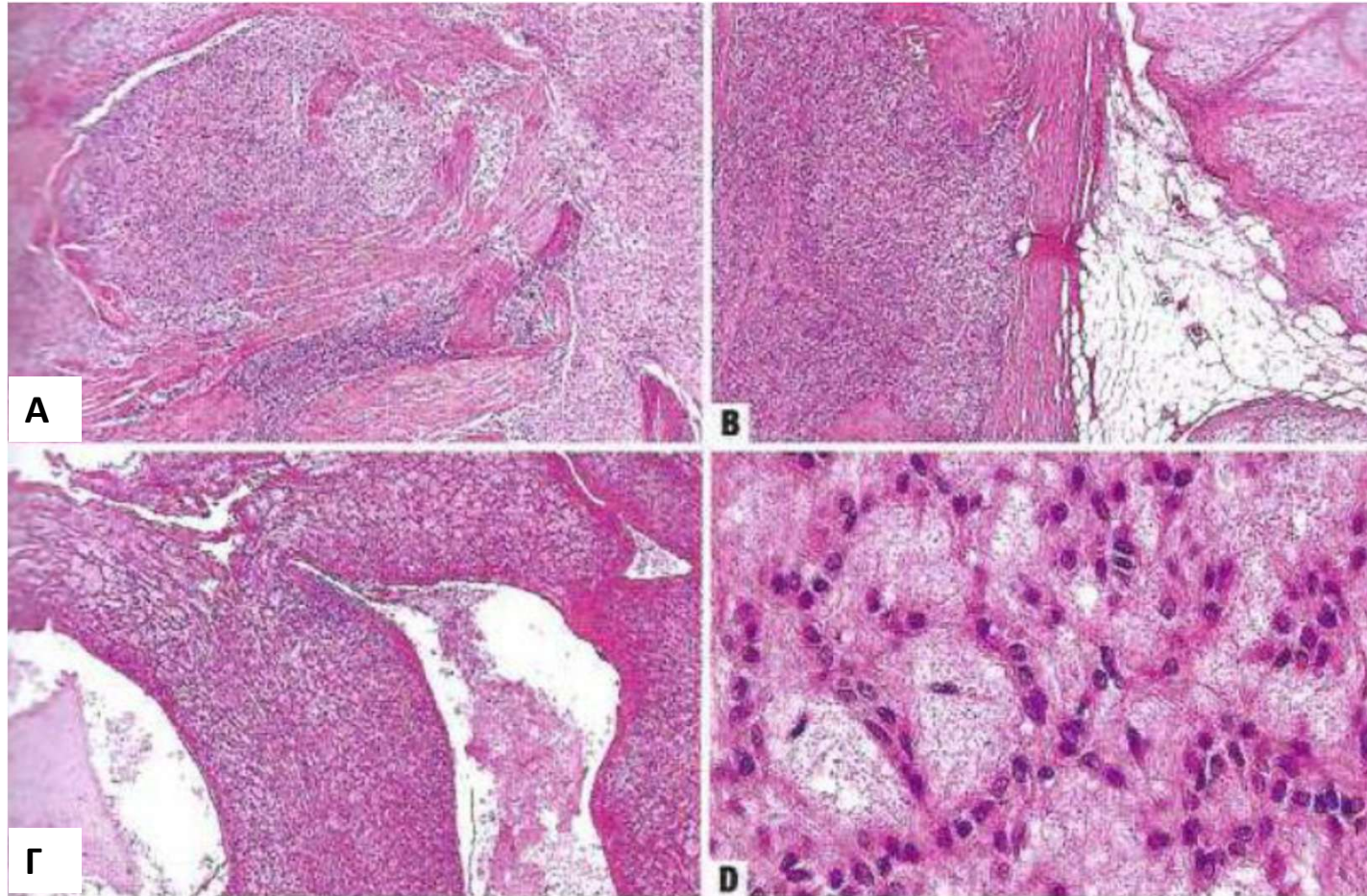
- ### ➤ **Άτυπος ΟΙΟ**: περιπτώσεις χωρίς τυπική μορφολογία μη πληρούσες τα παραπάνω κριτήρια

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος



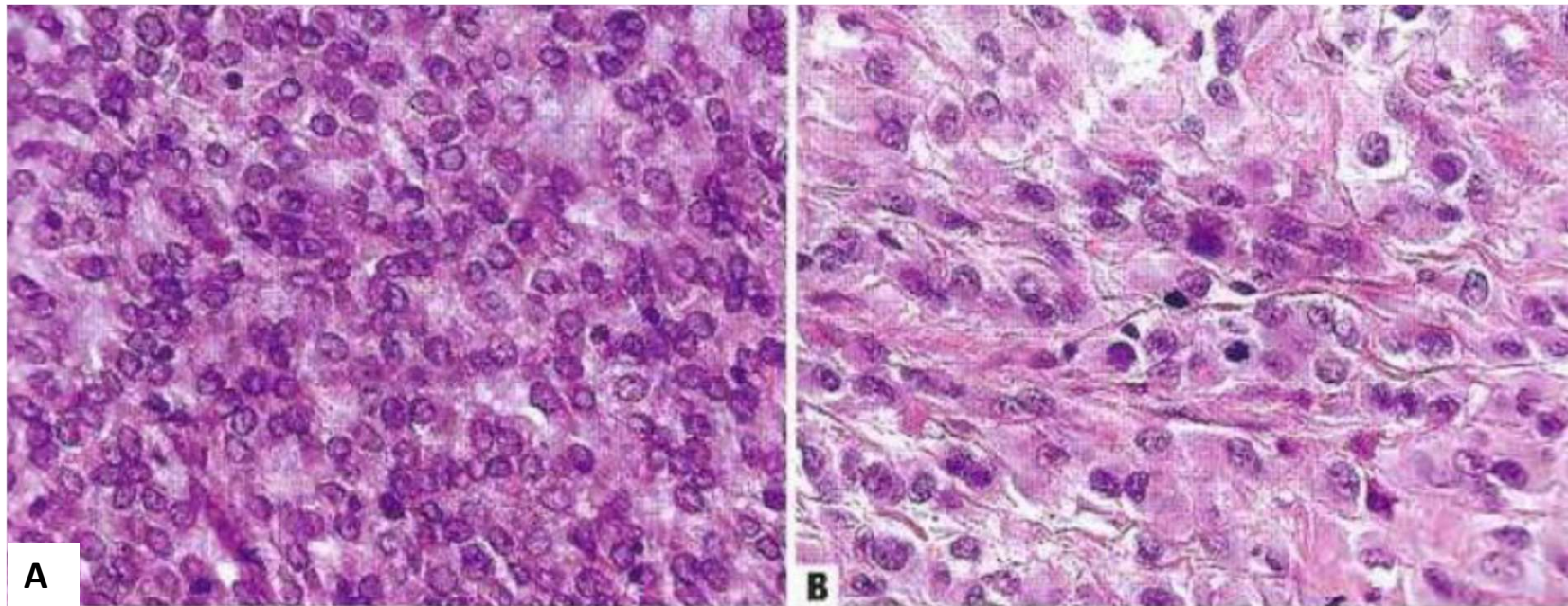
A) Καλά περιγράπτη αλλοίωση στο υποδόριο B) ασυνεχές κέλυφος μεταπλαστικού οστού

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος



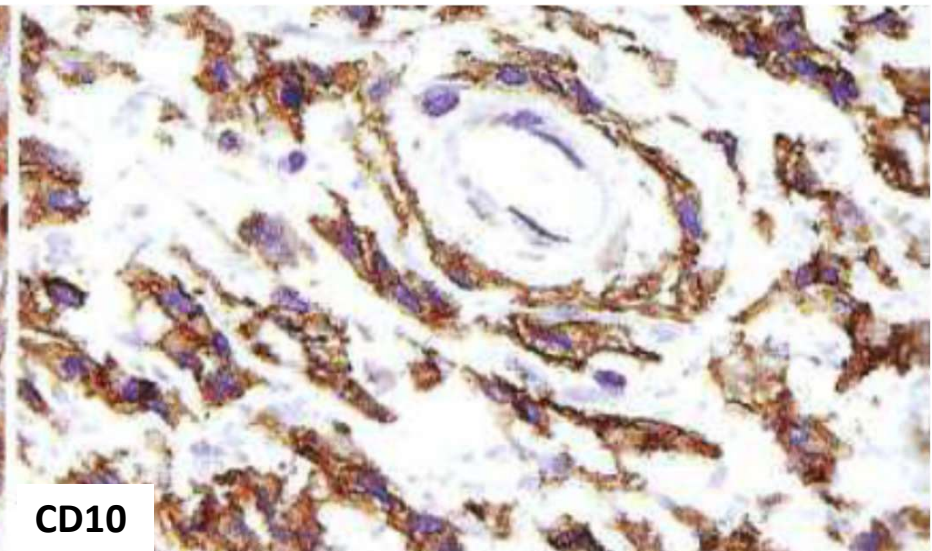
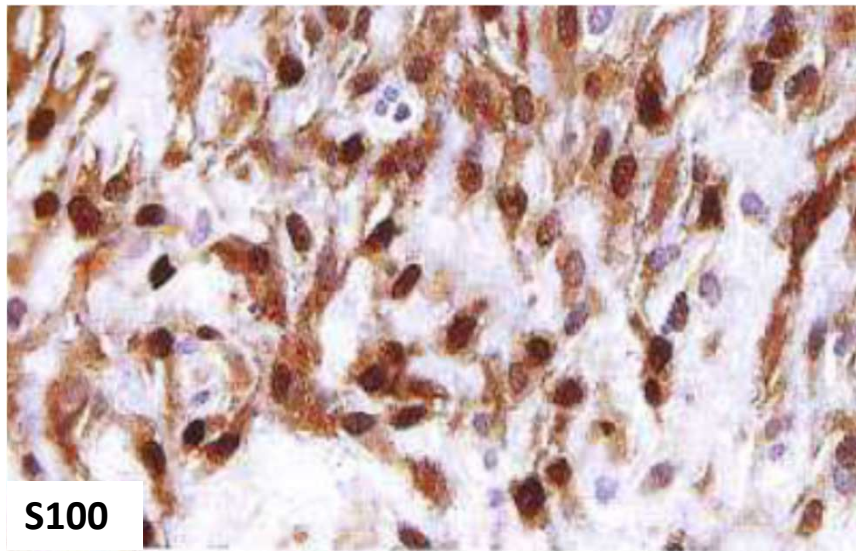
A)Πολυοζώδες πρότυπο B)Δορυφόρα νεοπλασματικά οζίδια στο λίπος Γ)Δοκιδώδες πρότυπο με κυστικοποίηση Δ)Λόβια ομοιόμορφων, στρογγυλών/ατρακτόμορφων κυττάρων με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες χωρίς ατυπία, μικρή ποσότητα κυτταροπλάσματος, σε χορδές και φωλεές

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος



A,B) Λόβια ομοιόμορφων, στρογγυλών/ατρακτόμορφων κυττάρων με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες χωρίς ατυπία, μικρή ποσότητα κυτταροπλάσματος, σε χορδές και φωλεές

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος



Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος - Διαφορική Διάγνωση

- **Όγκος εκ μυοεπιθηλιακών κυττάρων:** μεγαλύτερη κυτταρική ετερογένεια, *EWSR1* αναδιατάξεις
- **Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα:** μεγαλύτερη ποσότητα μυξοειδούς στρώματος, *NR4A3* σύντηξη

	S-100 Protein	Keratins	Epithelial Membrane Antigen	Desmin
Ossifying fibromyxoid tumor	++	rare	rare	+
Soft tissue myoepithelioma	+++	+++	+++	-
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	±	-	rare	-

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος

➤ Σταδιοποίηση (για κακοήθη ΟΙΟ):

UICC TNM (2020)

➤ Πρόγνωση:

-Πιθανή υποτροπή/μετάσταση 10-20 έτη από την εκτομή

Πιθανότητα υποτροπής

- 0-12% σε κλασικό ΟΙΟ
- 0-13% σε άτυπο ΟΙΟ
- 0-60% σε κακοήθη ΟΙΟ

Πιθανότητα μετάστασης

- 0-4% σε κλασικό ΟΙΟ
- 0-6% σε άτυπο ΟΙΟ
- 20-60% σε κακοήθη ΟΙΟ

-Μεταστάσεις σε πνεύμονα, μαλακά μόρια

Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Λόβια με συχνή οστεοποίηση της κάψας της αλλοίωσης
- Νεοπλασματικά κύτταρα χωρίς ατυπία με ομοιόμορφους στρογγυλούς-ωοειδείς πυρήνες
- Συχνή θετικότητα για S100 και/ή desmin.

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις του *PFH1*

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

Όγκοι αβέβαιης συμπεριφοράς με παρόμοια μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά και γενετικά χαρακτηριστικά με τους ανάλογους τους στους σιελογόνους αδένες και το δέρμα

- Μυοεπιθηλίωμα
- Μικτός όγκος
- Κακοήθης μικτός όγκος
- Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

- **Εντόπιση:** 75% άκρα (συχνότερα τα κάτω), κορμός, κεφαλή-τράχηλος, οστά, σπλάγχνα
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ανώδυνη μάζα συχνότερα στο υποδόριο, παρά στα εν τω βάθει μαλακά μόρια, μδ 1-20εκ, μέση μδ 4-6εκ
Καλοήθεις όγκοι: περίγραπτη παρυφή
Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα: διηθητική παρυφή
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** μέση ηλικία εμφάνισης 40 έτη
20% των μυοεπιθηλιακών όγκων (κυρίως καρκινώματα) εμφανίζονται σε παιδιά
- **Παθογένεση:** συχνές οι αναδιατάξεις του *EWSR*, λιγότερο συχνές του *FUS*
Σε μικτούς όγκους με αδενική διαφοροποίηση αναδιατάξεις του *PLAG1*

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

- **Μεγάλη μορφολογική ποικιλομορφία και συνδυασμός προτύπων ανάπτυξης και κυτταρικών πληθυσμών**
- **Πρότυπο ανάπτυξης:** δοκιδώδες, δικτυωτό, φωλεώδες, συμπαγές
- **Κυτταρικός πληθυσμός:** ατρακτόμορφος, επιθηλιόμορφος, με πιθανή κυτταροπλασματική κενοτοπίωση, διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, συγκυτιακή εμφάνιση
-Πλασματοκυτταροειδή κύτταρα: υποστρόγγυλα κύτταρα ομοιάζοντα με πλασματοκύτταρα με κυτταροπλασματικά έγκλειστα
- **Στρώμα:** Μυξοειδές, υαλοειδοποιημένο
- **Συχνές εστίες χόνδρινης ή οστέινης διαφοροποίησης**
- **Σπάνιες εστίες πλακώδους ή λιποκυτταρικής μετάπλασης**

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

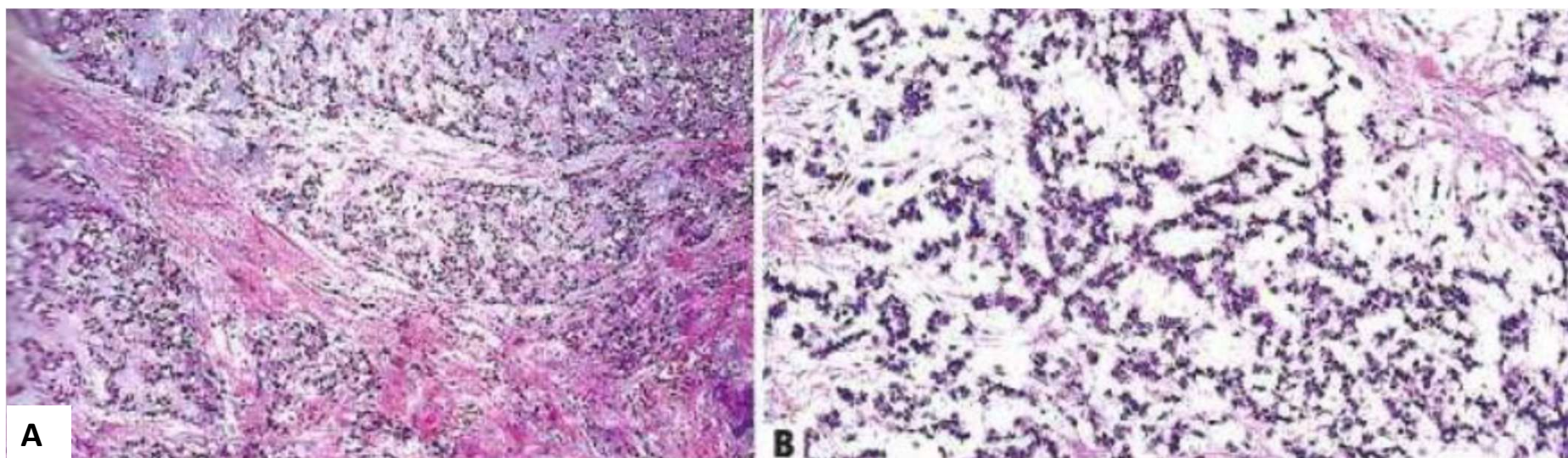
- **Μικτός όγκος με παρουσία αδενικής συνιστώσας: 10% των μυοεπιθηλιακών νεοπλασμάτων**
- **Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα:**
 - Έντονη πυρηνική ατυπία με ευδιάκριτα πυρήνια
 - ± Αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, νέκρωση
 - Αδιαφοροποίητη στρογγυλοκυτταρική μορφολογία σε παιδιά

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

➤ Ανοσοφαινότυπος

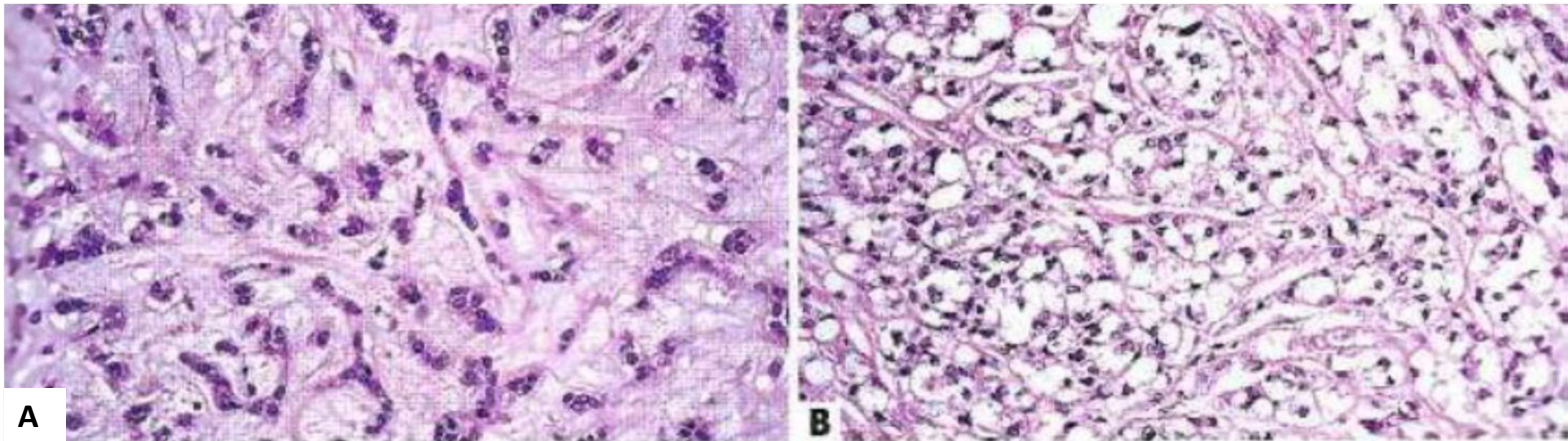
- 90% S-100, calponin, CKs
- EMA (~70%)
- GFAP (~50%)
- SOX10 (~80%, λιγότερο συχνά σε μυοεπιθηλιακά καρκινώματα)
- p63 (σε ορισμένες περιπτώσεις)
- SMA (60%)
- desmin (0-20%)
- PLAG1 (υποδηλώνοντας παρουσία αναδιάταξης του γονιδίου)
- πιθανή απώλεια έκφρασης INI1 (SMARCB1) σε μυοεπιθηλιακά καρκινώματα

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων



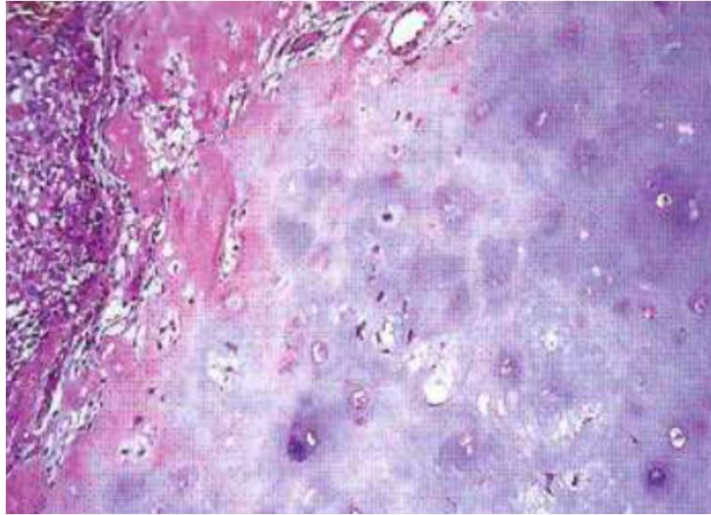
A)Λόβια νεοπλασματικών κυττάρων, δικτυωτό και δοκιδώδες πρότυπο, μυξοειδές στρώμα B)επιθηλιοειδή και ατρακτόμορφα κύτταρα σε χορδές με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

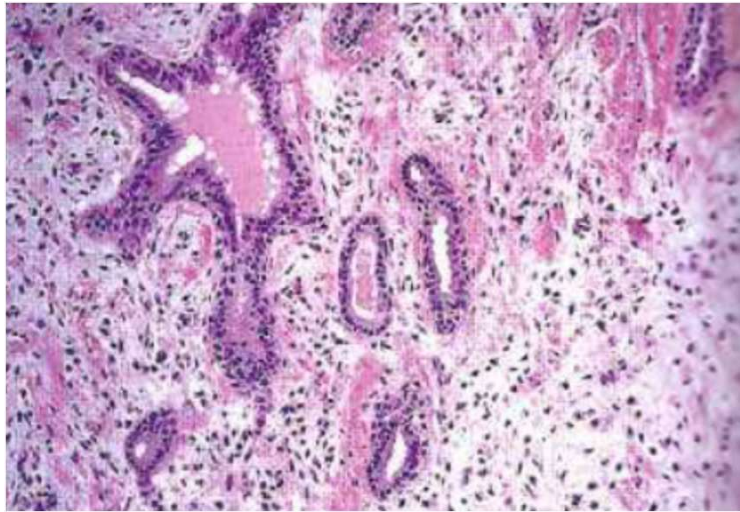


Μυοεπιθηλίωμα: Α)ωοειδή και επιθηλιοειδή κύτταρα χωρίς ατυπία, με ομοιόμορφους πυρήνες και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα Β)διαυγή κύτταρα

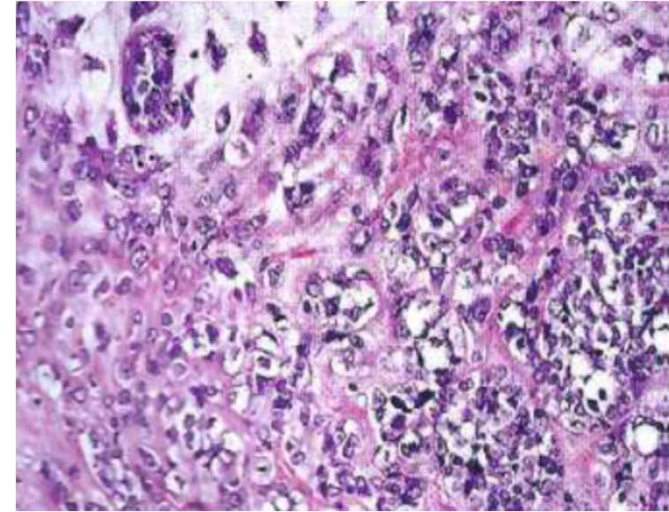
Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων



Θέσεις χόνδρινης διαφοροποίησης

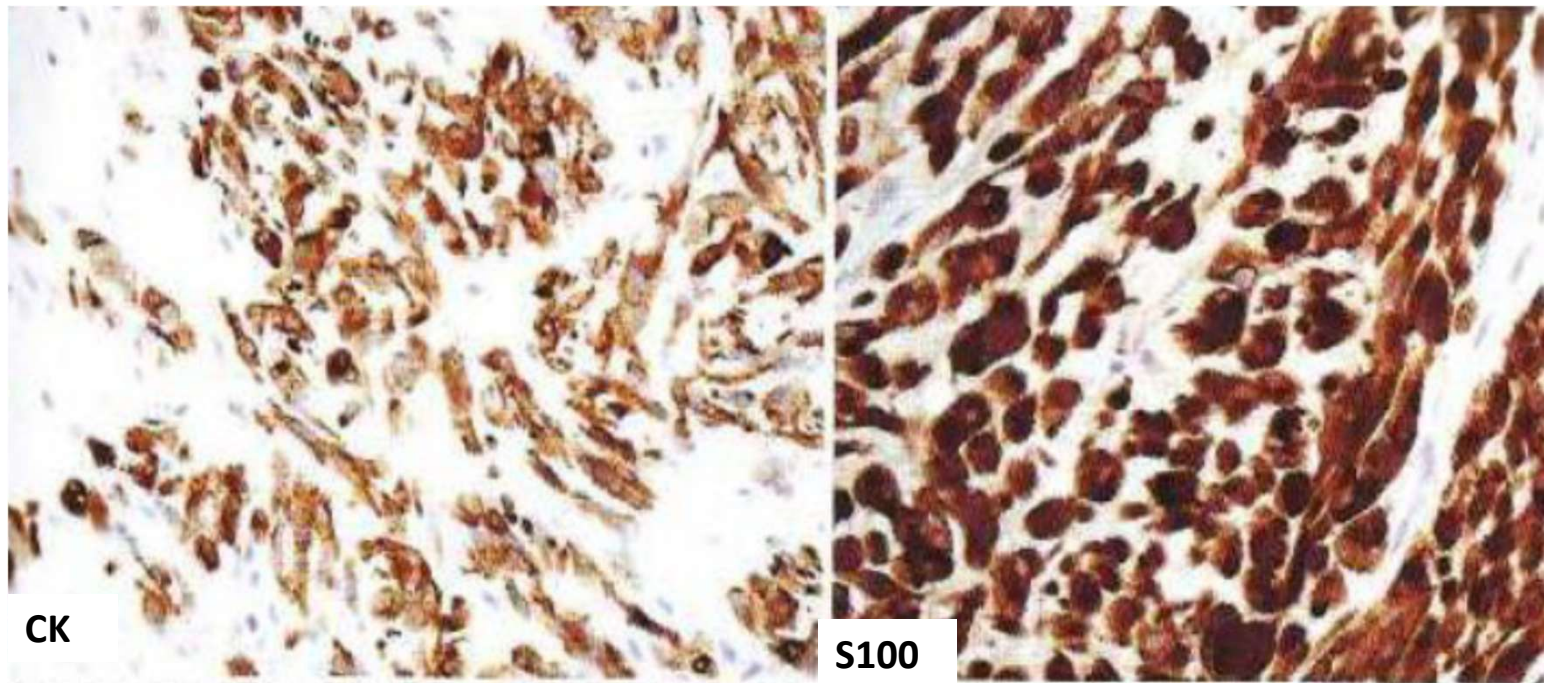


Μικτός όγκος: παρουσία αδενικού στοιχείου



Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα: έντονη πυρηνική ατυπία, ευκρινή πυρήνια

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων



Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

- Διαφορική Διάγνωση

Μυοεπιθηλίωμα:

- Οστεοποιούμενος Ινομυξοειδής Όγκος
- Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα

	S-100 Protein	Keratins	Epithelial Membrane Antigen	Desmin
Ossifying fibromyxoid tumor	++	rare	rare	+
Soft tissue myoepithelioma	+++	+++	+++	-
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	±	-	rare	-

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων - Διαφορική Διάγνωση

Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα:

- Επιθηλιοειδές σβάννωμα: S100++, SOX10++ (έντονη διάχυτη έκφραση), SMA-, CKs-
- Μεταστατικό καρκίνωμα: SMA, desmin (-)
- Μελάνωμα: Melan-A, HMB-45 (+)
- Επιθηλιοειδές σάρκωμα εγγύς τύπου: SMA, desmin (-)

	Keratin	Epithelial Membrane Antigen	S-100 Protein	CD34	Loss of INI1
Myoepithelial carcinoma	+++	++	+++	-	±
Metastatic carcinoma	+++	+	-	-	-
Malignant melanoma	-	-	+++	-	-
Proximal-type epithelioid sarcoma	+++	+++	-	±	+++

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

➤ Πρόγνωση:

Συχνά καλοήθης συμπεριφορά

Προβλεπτικά κριτήρια κακοήθειας: Έντονη πυρηνική ατυπία με ευδιάκριτα πυρήνια

- Πιθανότητα υποτροπής 20% σε καλοήθεις όγκους, σπάνιες οι μεταστάσεις
- Πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης **40-50%** σε **μυοεπιθηλιακά καρκινώματα**

-Μεταστάσεις σε πνεύμονα, λεμφαδένες, οστά, μαλακά μόρια

Μυοεπιθηλιακοί Όγκοι Μαλακών Μορίων

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ατρακτόμορφα/επιθηλιοειδή κύτταρα με δοκιδώδες, δικτυωτό, φωλεώδες και/ή συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης με μυξοειδές ή υαλοειδοποιημένο υπόστρωμα
- Στους μικτούς όγκους υπάρχει και αδενικό στοιχείο
- Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα: αυξημένη κυτταρική ατυπία και αυξημένος αριθμός μιτώσεων
- Θετικότητα για EMA/CK και S100, SOX10, ή GFAP.

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις του *EWSR1*

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγιεκτατικός Όγκος
των Μαλακών Μορίων (ΠΥΑΟ)

(pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour of soft parts)

Εξαιρετικά σπάνιος όγκος αβέβαιης συμπεριφοράς, **τοπικά υποτροπιάζων αλλά όχι μεθιστάμενος**, με χαρακτηριστικά εκτατικά αγγεία πλήρη ινικής και πλειόμορφα κύτταρα τα οποία περιέχουν αιμοσιδηρίνη

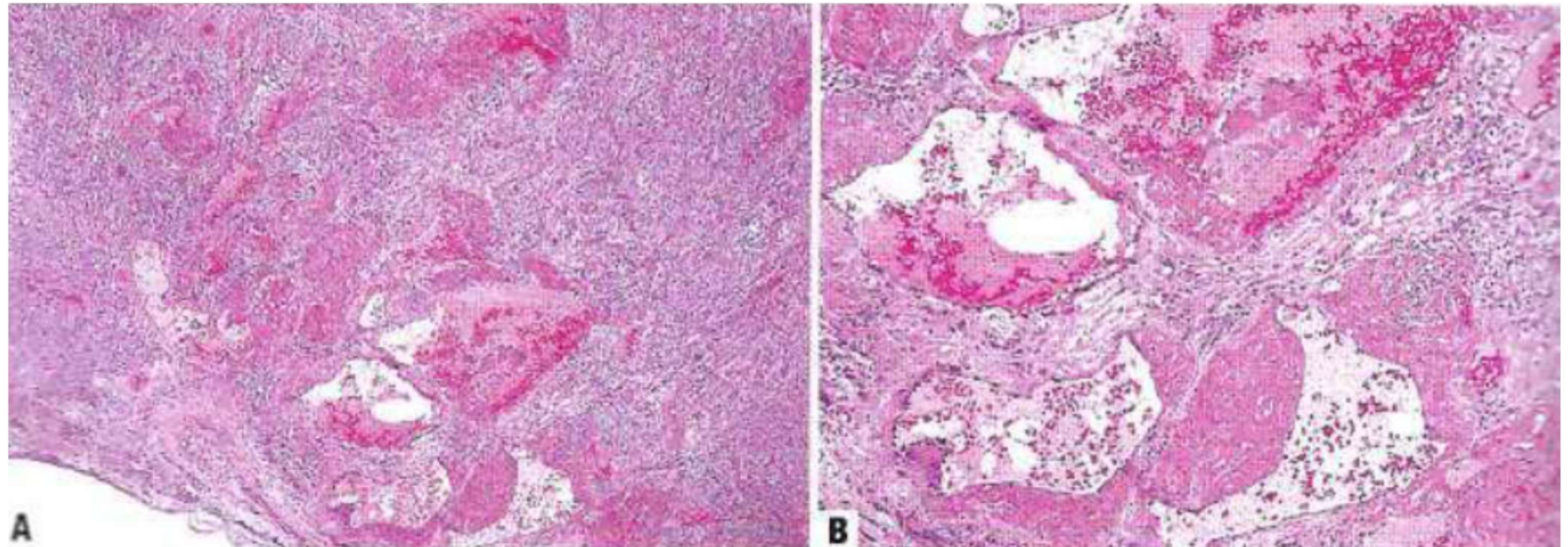
Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων

- **Εντόπιση:** υποδόριο λίπος των κάτω άκρων (ποδοκνημική/πέλμα), εν τω βάθει μαλακά μόρια περινέου, γλουτού, βραχίονα
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** μάζα βραδείας ανάπτυξης μιμούμενη αγγειακό όγκο, πιθανώς με κυστικές ή μυξοειδείς περιοχές
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** μέση ηλικία εμφάνισης 51 έτη (ηλικιακό εύρος 10-79 έτη)
- **Παθογένεση:** συχνές οι αναδιατάξεις των *TGFBR3* και/ή *OGA (MGEA5)* (όπως σε αιμοσιδηρωτικό ινολιπωματώδη όγκο, ΑΙΟ)

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων

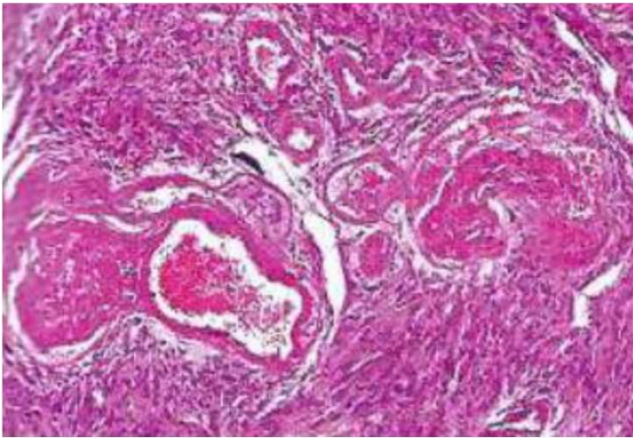
- Λεπτοτοιχωματικά αγγεία με διατεταμένους αυλούς τα οποία περιβάλλονται από άμορφο ηωσινόφιλο υλικό, πιθανώς και ίνωση του στρώματος
- Ενδοαυλικοί θρόμβοι με πιθανή ενδοθηλιακή υπερπλασία
- Κυτταρικός πληθυσμός εντός του στρώματος: ατρακτόμορφα/επιθηλιοειδή κύτταρα σε αθροίσεις/δεσμίδες, με ενδοκυττάρια αιμοσιδηρίνη και πλειόμορφους πυρήνες με ψευδοέγκλειστα ΧΩΡΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗ ΜΙΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
- +/- μικτή φλεγμονώδης διήθηση, ψαμμωματώδεις επασβεστώσεις
- Στην περιφέρεια περιοχές όμοιες με AIO
- CD34+
- Σπάνια εξέλιξη σε μυξοϊνοσάρκωμα όγκων με μικτή μορφολογία ΠΥΑΟ και AIO

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων

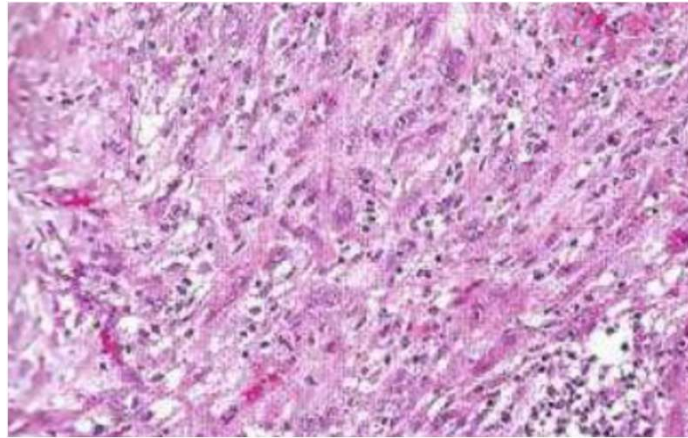


A) Παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης στο στρώμα B) λεπτοτοιχωματικά αγγεία με επικάλυψη υαλοειδοποιούμενου υλικού δίκην ινικής, εντός υποκυτταρικού στρώματος με ατρακτόμορφα κύτταρα με ποικίλο πλειομορφισμό

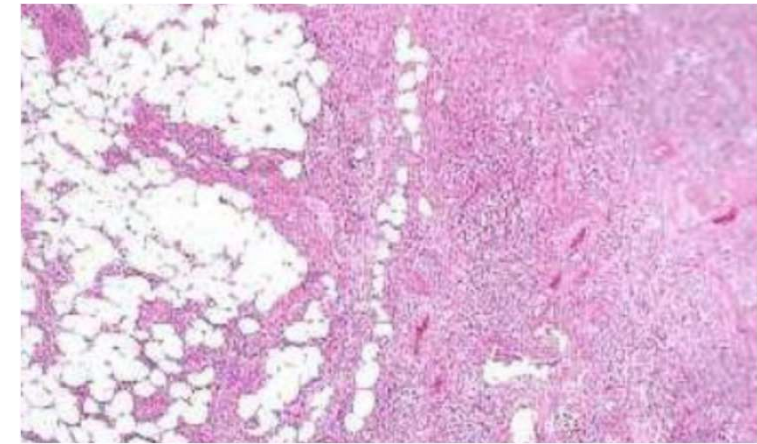
Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων



ΠΥΑΟ με σύντηξη του γονιδίου
OGA και παρουσία ενδοκυττάριας
αιμοσιδηρίνης



Άτυπα στρωματικά κύτταρα με
πυρήνες με ευκρινή πυρήνια



Πρώιμος ΠΥΑΟ με στοιχεία ΑΙΟ κατά την
αριστερή πλευρά της εικόνας

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων - Διαφορική Διάγνωση

- **Σβάννωμα με εκφυλιστική ατυπία:**
SOX10+, S-100+
- **Αιμαγγείωμα με εκφυλιστικού τύπου
αλλοιώσεις:** απουσία άτυπων
κυττάρων εκτός των αγγειακών αυλών

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων

➤ Πρόγνωση:

50% τοπική υποτροπή, ίαση με επανεκτομή

Πλειόμορφος Υαλοειδοποιούμενος Αγγειεκτατικός Όγκος των Μαλακών Μορίων

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Αθροίσεις εκτατικών αγγείων τα οποία περιστοιχίζονται από πλειόμορφα κύτταρα με ενδοκυττάρια αιμοσιδηρίνη και πυρηνικά ψευδοέγκλειστα
- Πολύ χαμηλή έως απύουσα μιτωτική δραστηριότητα
- Συχνά στοιχείο ΑΙΟ στην περιφέρεια

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις των *TGFBR3* και/ή *OGA (MGEA5)*.

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος (ΑΙΟ) (haemosiderotic fibrolipomatous tumour)

Τοπικά επιθετικός όγκος με χαρακτηριστικά ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία περιέχουν αιμοσιδηρίνη, αιμοσιδηρινοφάγα και λιποκύτταρα

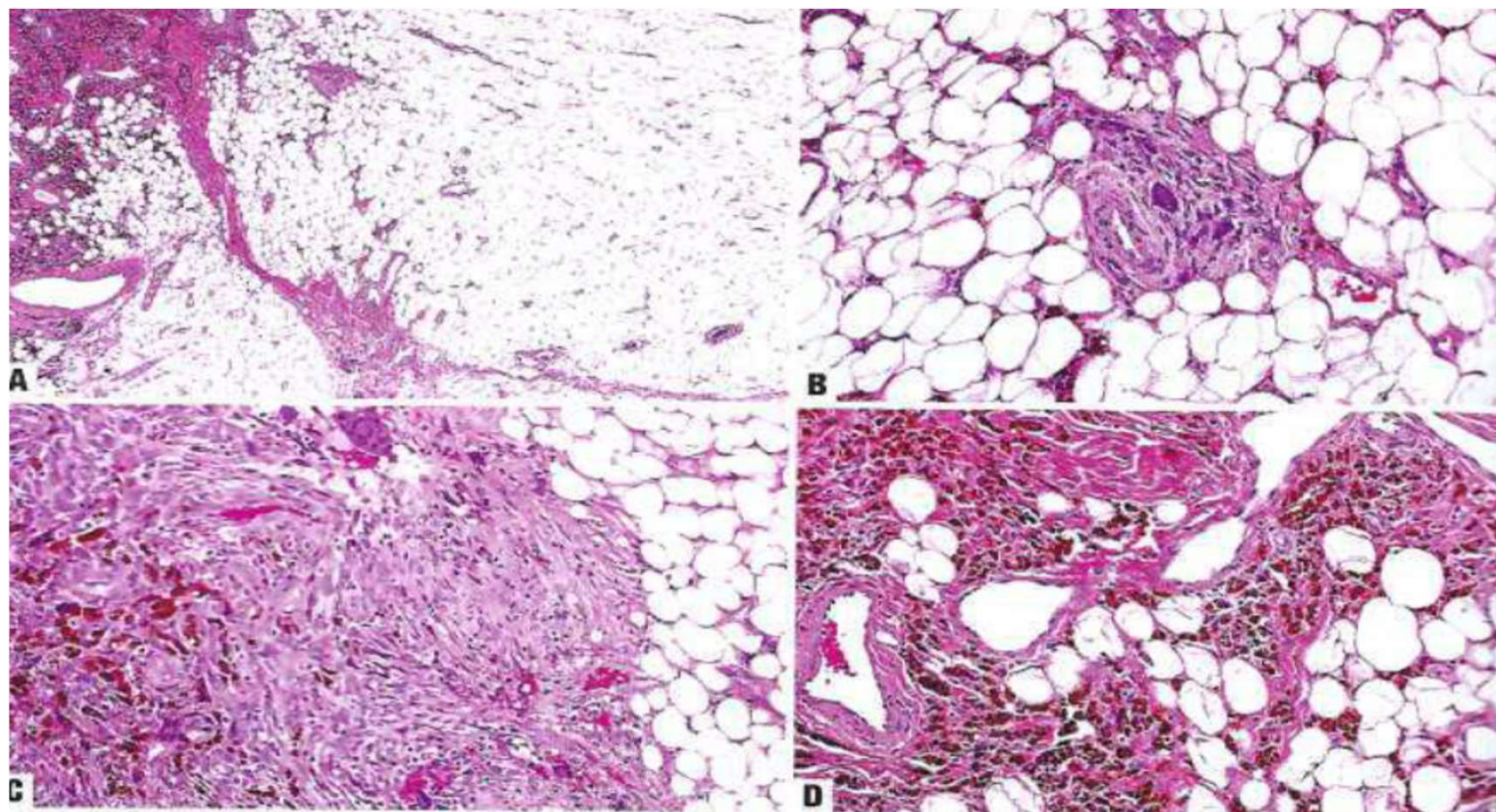
Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος

- **Εντόπιση:** πέλμα (πέριξ ποδοκνημικής), παλάμη, οπίσθια κνήμη, μηρός, παρειά
- **Κλινική εικόνα/Ακτινολογικά Ευρήματα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** μάζα βραδείας ανάπτυξης στο υποδόριο, ενίοτε επώδυνη, πτωχά περιγεγραμμένη, μέσης μδ 7,7εκ (έως 19εκ), καστανόφαιης χροιάς και εύθρυπτης σύστασης
MRI: διηθητική μάζα λιπώδους σύστασης με εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** ασθενείς στην 5^η–6^η δεκαετία, συνήθως γυναίκες, σπάνια και σε παιδιά
- **Παθογένεση:** αναδιάταξη t(1;10) στοχεύουσα τα *TGFBR3* και *OGA (MGEA5)* στο 85% των περιπτώσεων

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος

- **Λόβια ώριμου λιπώδους ιστού**
- Ατρακτόμορφα κύτταρα σε δεσμίδες, με ενδοκυττάρια αιμοσιδηρίνη, ενίοτε με επέκταση στα λόβια των λιποκυττάρων, **ΗΠΙΑ ΜΙΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**, απουσία νέκρωσης
- Αιμοσιδηρινοφάγα, γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου
- **+/- στην περιφέρεια περιοχές όμοιες με ΠΥΑΟ**
- **CD34+, calponin+**
- **Σπάνια εξέλιξη σε μυξοϊνοσάρκωμα όγκων με μικτή μορφολογία ΠΥΑΟ και ΑΙΟ**

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος



- A) ώριμος λιπώδης ιστός και ινώδη διαφραγμάτια με ατρακτόμορφα κύτταρα και μακροφάγα με εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης B) περιαγγειακή διάταξη ατρακτόμορφων κυττάρων και κυττάρων οστεοκλαστικού τύπου
Γ) ατρακτόμορφα κύτταρα και μακροφάγα με εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης Δ) επέκταση των ατρακτόμορφων κυττάρων μεταξύ των λιποκυττάρων

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος - Διαφορική Διάγνωση

- **Πλεξοειδής ινοϊστιοκυτταρικός όγκος:** παρουσία ιστιοκυτταροειδών μονοπύρηνων κυττάρων και πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων οστεοκλαστικού τύπου, ατρακτόμορφα κύτταρα SMA+
- **Γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων:** πολυοζώδες πρότυπο ανάπτυξης, πολυάριθμα γιγάντια κύτταρα, απουσία λιπώδους ιστού
- **Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα:** πιο ομοιόμορφος πληθυσμός, πρότυπο διήθησης του λίπους δίκην κερύθρας
- **Άτυπος λιπωματώδης όγκος:** ποικιλομορφία στο μέγεθος των λιποκυττάρων, λιποβλάστες, MDM2+, CDK4+

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος

➤ Πρόγνωση:

30-50% τοπική υποτροπή, ίαση με επανεκτομή

Απουσία μεταστατικού δυναμικού, εκτός από περιπτώσεις με σαρκωματοειδή μετατροπή

Αιμοσιδηρωτικός Ινολιπωματώδης Όγκος

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

-Ώριμος λιπώδης ιστός με ανάμιξη ατρακτόμορφων κυττάρων χωρίς ατυπία, με ενδοκυττάρια αιμοσιδηρίνη, και μακροφάγων

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις των *TGFBR3* και/ή *OGA (MGEA5)* ή παρουσία *t(1;10)(p22;q24)*

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος (ΦΜΟ) (phosphaturic mesenchymal tumour)

Όγκοι αβέβαιης συμπεριφοράς, ενίοτε και κακοήθεις, οι οποίοι προκαλούν οστεομαλακία, συνήθως μέσω παραγωγής FGF23

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος

- **Εντόπιση:** πρακτικά μπορούν να εντοπιστούν παντού, συμπεριλαμβανομένων των οστών, αλλά σπάνιως στο οπισθοπεριτόναιο, τα σπλάγχνα και το μεσοθωράκιο
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** συνήθως μικρού μεγέθους μάζα, ενδεχομένως με λιποκυτταρική συνιστώσα ή ασβεστοποίηση, σε ασθενή με μακρό ιστορικό οστεομαλακίας
εργαστηριακά: υποφωσφαταιμία, αυξημένα επίπεδα FGF23
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** εξαιρετικά σπάνιος όγκος (<0,01% των όγκων μαλακών μορίων), συνήθως σε μεσήλικες
- **Παθογένεση:** 50% των περιπτώσεων: *FN1-FGFR1*, *FN1-FGF1*

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος

➤ **Παθογένεση:** συντήξεις

FN-FGFR1, FN-FGF1



Ενεργοποίηση σηματοδότησης μέσω **FGFR1**



Αύξηση FGF23 (ορμόνη η οποία εμποδίζει την επαναπρόσληψη του φωσφώρου στα νεφρικά σωληνάκια)

Σε σπάνιες περιπτώσεις παράγονται άλλες φωσφατουρικές ορμόνες πλην της FGF23

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος

➤ Κυτταρικός πληθυσμός:

- Ατρακτόμορφα-αστεροειδή κύτταρα χωρίς ατυπία, μιτωτική δραστηριότητα ή νέκρωση
- Οστεοκλάστες
- Ινοϊστιοκυτταρικά ατρακτόμορφα στοιχεία
- Ωριμος λιπώδης ιστός

➤ Στρώμα: Υαλοειδοποιημένο "μουτζουρωμένο"

- Παρουσία αγγείων δίκην αιμαγγειοπερικυτώματος ή αιμαγγειώματος
- Εστίες αβεστοποίησης +/- άωρος χόνδρος/οστεοειδές/ανώριμο οστούν

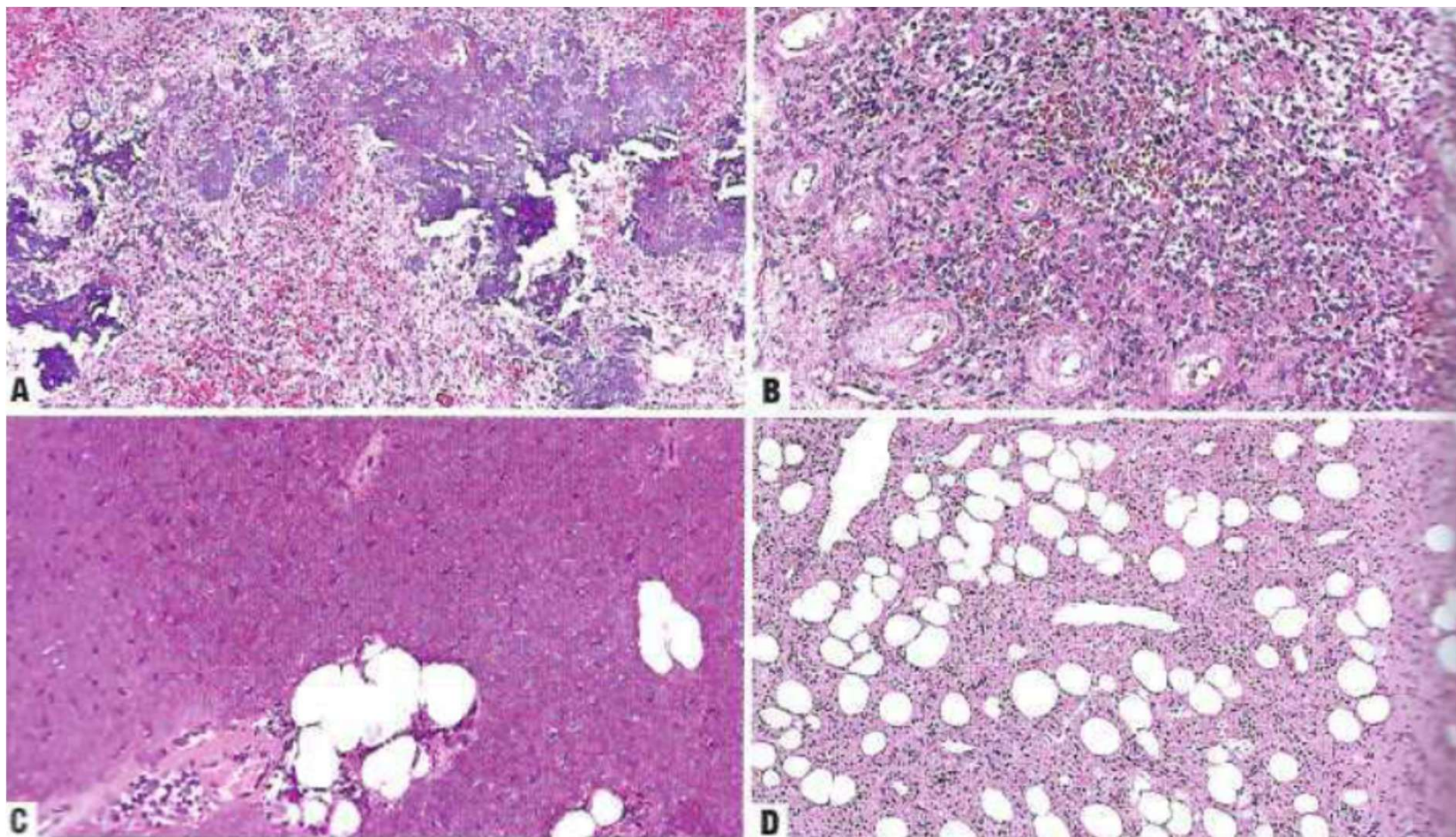
➤ CD56+, ERG+, FGFR1+, SATB2+

➤ +/-μικροκυστική εκφύλιση

➤ ΦΜΟ γνάθου: πιθανή ανάμιξη με οδοντογενή στοιχεία (ενδεχομένως όχι νεοπλασματικά)

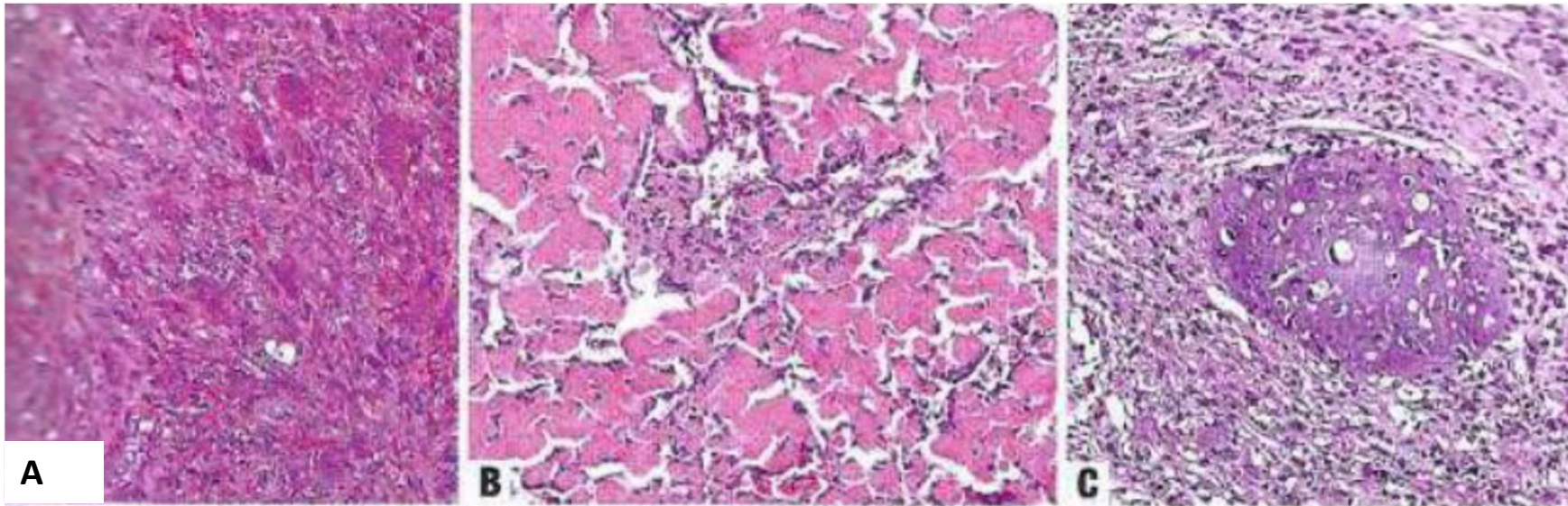
➤ Κακοήθης ΦΜΟ σε περιπτώσεις πολλαπλών υποτροπών (αυξημένες μιτώσεις, νέκρωση, πυρηνική ατυπία και πλειομορφισμός, κυτταροβρίθεια, περιοχές δίκην πλειόμορφου αδιαφοροποίητου σαρκώματος ή ινোসαρκώματος

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος



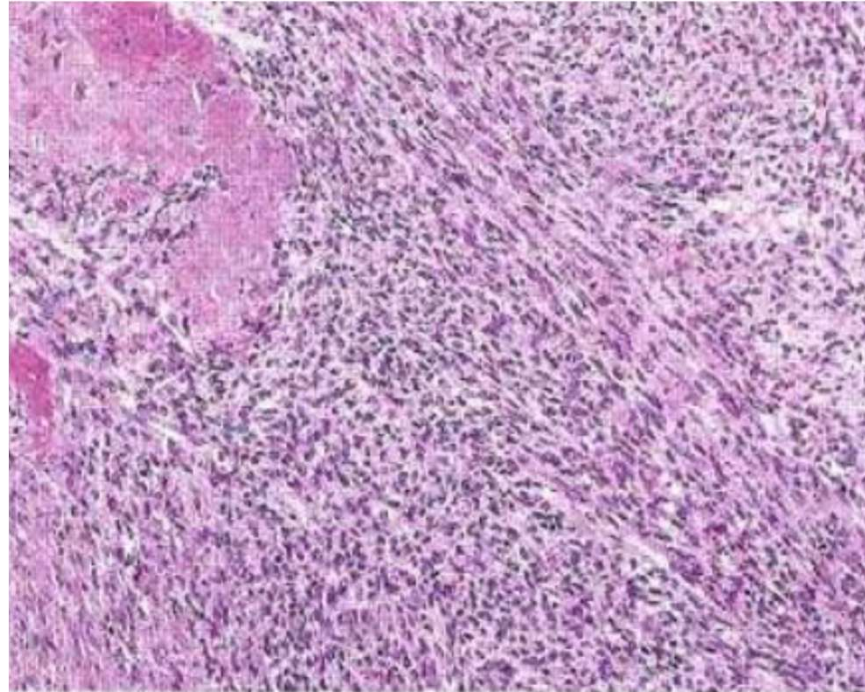
Α) "μουτζουρωμένες" επασβεστώσεις και ατρακτόμορφα κύτταρα Β) με συνοδό πλούσιο αγγειακό δίκτυο
Γ) υποκυτταρικός όγκος με βασεόφιλο στρώμα Δ) λιποκυτταρική συνιστώσα, διακλαδούμενα αγγεία

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος



A)περιοχή με γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου B)ΦΜΟ δίκην οστεοβλαστώματος, με εναποθέσεις οστεοειδούς Γ)Χόνδρινο στρώμα και κυτταρική ατυπία, δίκην χονδροσαρκώματος

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος



Κακοήθης ΦΜΟ με πρότυπο ινοσαρκώματος

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος- Διαφορική Διάγνωση

- **Μονήρης ινώδης όγκος:** ασύμβατο κλινικό ιστορικό, πιο κυτταροβριθής αλλοίωση, απουσία χονδρομυξοειδούς στρώματος, CD34+, STAT6+
- **Χόνδρωμα μαλακών μορίων:** απουσία ατρακτόμορφων κυττάρων και λιποκυτταρικής συνιστώσας
- **Μυοϊνωμα/μυοπερικύτωμα:** Ατρακτόμορφα μυοϊνοβλαστικού τύπου κύτταρα με περιαγγειακή εντόπιση, desmin-/+, απουσία επασβεστώσεων ή γιγαντοκυττάρων οστεοκλαστικού τύπου

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος

➤ Πρόγνωση:

Καλοήθης συμπεριφορά στη μεγάλη πλειοψηφία των όγκων
Ύφεση οστεομαλακίας με την πλήρη εξαίρεση

Κακοήθης ΦΜΟ: πιθανή ανάπτυξη μεταστάσεων και κατάληξη του ασθενούς

Φωσφατουρικός Μεσεγχυματικός Όγκος

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ατρακτόμορφα κύτταρα χωρίς ατυπία, με συνοδό υπόστρωμα, εστίες αβεστοποίησης και/ή πλούσιο αγγειακό δίκτυο
- Υποφωσφαταιμία/οστεομαλακία, η οποία διορθώνεται με την αφαίρεση της αλλοίωσης

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αυξημένη FGF23 στον ορό ή τους νεοπλασματικούς ιστούς

Ατρακτοκυτταρικό Νεόπλασμα με συντήξεις των NTRK
(προσωρινή οντότητα)
(NTRK-rearranged spindle cell neoplasms)

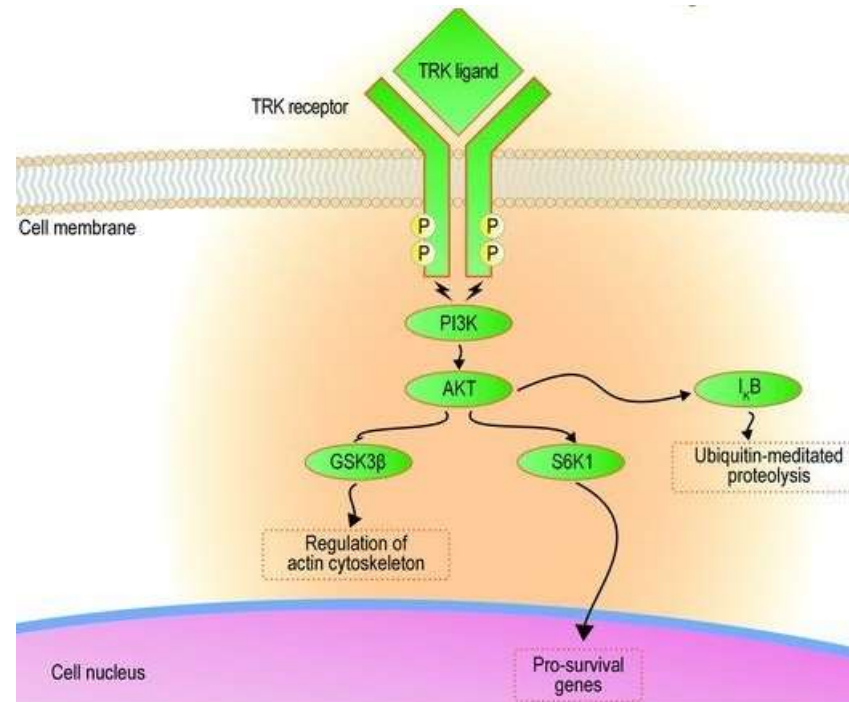
Ομάδα όγκων με ποικίλη μορφολογία και ιστολογικό βαθμό
κακοηθείας, συχνά με ατρακτόμορφη μορφολογία, διηθητική
ανάπτυξη, υαλοειδοποίηση του στρώματος και ανοσοφαινότυπο
CD34+, S-100+, SOX10-

Γονίδια NTRK

(**N**eurotrophin **T**ropomyosin **R**eceptor **K**inase genes)

Τα γονίδια NTRK1/2/3

- Κωδικοποιούν **μία οικογένεια διαμεμβρανικών υποδοχέων (TRKA/B/C)** που εκφράζονται φυσιολογικά στο ώριμο νευρικό σύστημα
- Η ογκογόνος ενεργοποίηση είναι **αποτέλεσμα γονιδιακών συντήξεων** με ποικίλα partner γονίδια
- Οι συντήξεις έχουν ως αποτέλεσμα την σταθερή (ligand- independent) ενεργοποίηση του υποδοχέα
- Η ανταπόκριση του όγκου στους NTRK αναστολείς παρατηρείται επί παρουσίας NTRK σύντηξης και δεν σχετίζεται με άλλες μοριακές ανωμαλίες (μετάλλαξη, ενίσχυση)

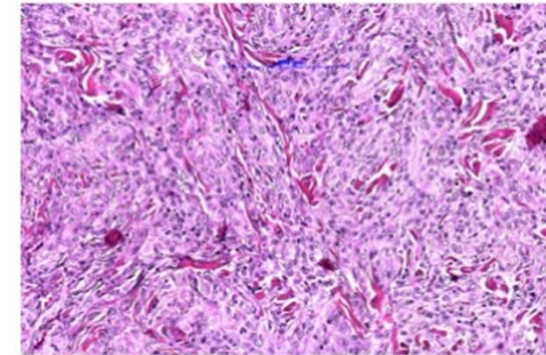


Ατρακτοκυτταρικό Νεόπλασμα με συντήξεις των NTRK

- **Εντόπιση:** επιπολής ή εν τω βάθει μάζες στα άκρα ή τον κορμό
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ψηλαφητή μάζα, υπόσκληρης υφής
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** συνήθως 2 πρώτες δεκαετίες

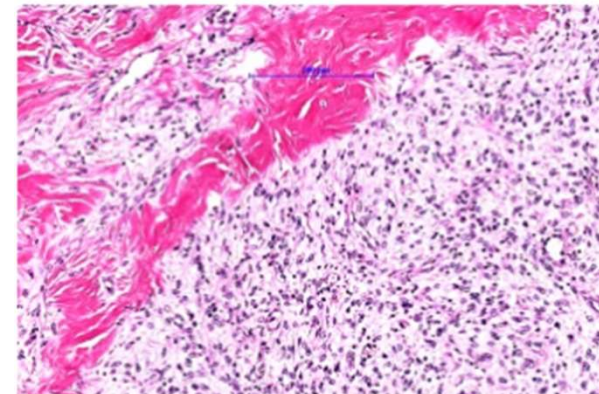
Ιστολογία ατρακτόμορφου νεοπλάσματος με NTRK συντήξεις

- Συνήθως ατρακτοκυτταρική μορφολογία
- Lipofibromatosis-like (συνήθως **NTRK1**)
 - ✓ Χαμηλόβαθμο τοπικά διηθητικό νεόπλασμα
 - ✓ Μερική έκφραση CD34/S100+



Πρότυπο λιποϊνώματωσης

- Χαμηλόβαθμο μυξοειδές ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα (**NTRK1**)
 - ✓ Συνήθως επιθετικό
 - ✓ Μερική έκφραση S100/CD34+



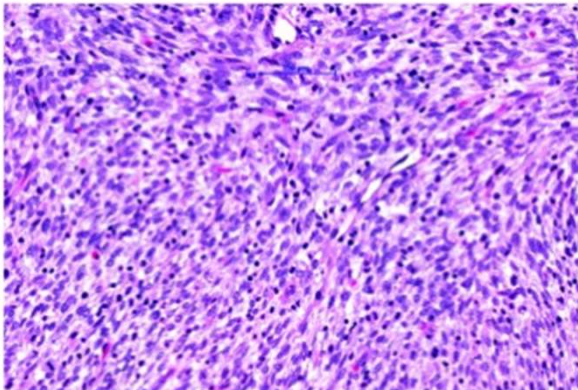
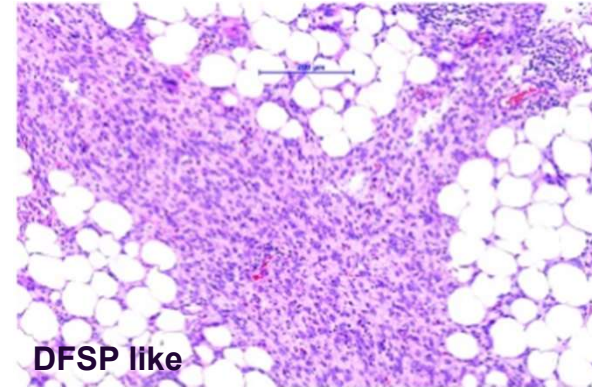
Χαμηλόβαθμο ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα

- Χαμηλής κακοήθειας σάρκωμα με πρότυπο τύπου αγγειοπερικυτώματος/μυοπερικυτώματος (**NTRK1**)
 - ✓ CD34+/-

- Ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα γυναικολογικού συστήματος (συνήθως **NTRK1 και 3**)
 - ✓ Νέες ασθενείς, εντόπιση τραχήλου μήτρας
 - ✓ Χαμηλόβαθμη ατυπία (CD34 και S100+) ή υψηλόβαθμο νεόπλασμα CD34-/S100-/+
 - ✓ Η ατυπία σχετίζεται με την επιθετικότητα

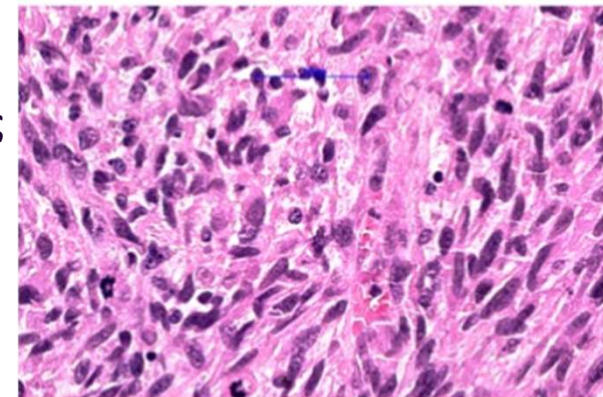
Ιστολογία ατρακτόμορφου νεοπλάσματος με NTRK συντήξεις

- Εικόνα φλεγμονώδους μυοϊνοβλαστικού όγκου χωρίς ALK, ROS ή PDGFβ διαμεταθέσεις
- Εικόνα DFSP χωρίς PDGFβ/COL1A1 (**NTRK3**)
- Σαρκώματα ΓΕΣ με NTRK συντήξεις
 - ✓ NTRK3+ υψηλής κακοήθειας τύπου νεογνικού ινোসαρκώματος
 - ✓ Υψηλής κακοήθειας αταξινόμητο
 - ✓ Χαμηλής κακοήθειας CD34+/S100+



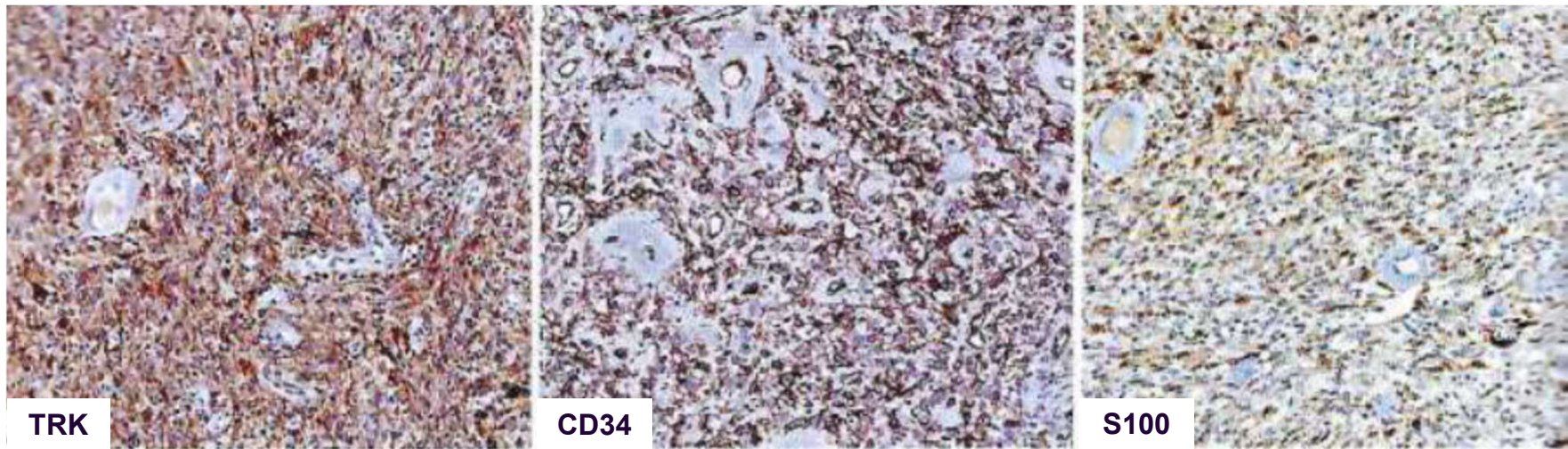
Πρότυπο νεογνικού ινোসαρκώματος

- Τύπου ινোসαρκώματος σάρκωμα σε άκρα CD34+ (**NTRK3+**)

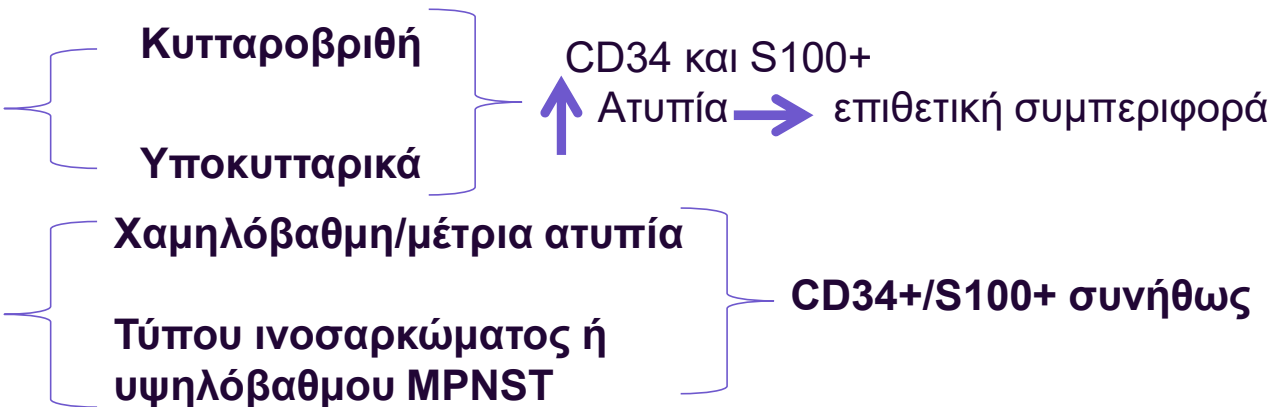


Υψηλόβαθμο σάρκωμα τύπου ινোসαρκώματος

Ιστολογία ατρακτόμορφου νεοπλάσματος με NTRK συντήξεις



Χαρακτηριστικά των NTRK θετικών νεοπλασμάτων

- NTRK1+ 
 - Κυτταροβριθή
 - Υποκυτταρικά

CD34 και S100+
Ατυπία → επιθετική συμπεριφορά
- NTRK3+ 
 - Χαμηλόβαθμη/μέτρια ατυπία
 - Τύπου ινοσαρκώματος ή υψηλόβαθμου MPNST

CD34+/S100+ συνήθως
- Αντίθετα με τα υποκυτταρικά NTRK1+, τα χαμηλόβαθμα NTRK3+ συχνά επιθετικά
- Συνήθως τα NTRK1+ ηπιότερης βιολογικής συμπεριφοράς σε σχέση με τα NTRK3+

Methods of <i>NTRK</i> gene fusion testing				
	FISH	IHC	RT-PCR	MPS
Advantages	Available in many clinical laboratories	Widely available	Widely available	Allows simultaneous detection of fusions between <i>NTRK1–3</i> and any number of known or novel fusion partner genes
	Rapid turnaround time	Rapid turnaround time	Rapid turnaround time	
	Relatively inexpensive	Inexpensive Allows identification of specific cell types harboring the <i>NTRK</i> fusion	Inexpensive	
Disadvantages	Requires specific expertise	Detection of wild-type protein expression, especially in tumors with neural and myogenic differentiation	Requires knowledge of fusion partner gene sequence	Not routinely conducted in all clinical laboratories
	False negativity rate of $\leq 30\%$ (mostly in <i>NTRK1</i> fused tumors)	False negativity rate of $\sim 10\%$, this rate may be higher in tumors harboring <i>NTRK3</i> fusions	Challenging to test for fusions involving multiple <i>NTRK</i> and fusion partner genes in parallel	Relatively long turnaround time
	Does not distinguish between in-frame and out-of-frame fusion events			Relatively expensive DNA MPS may miss <i>NTRK2</i> and <i>NTRK3</i> fusions due to large introns RNA MPS requires high quality RNA Variable detection rates of different panels May identify non-oncogenic <i>NTRK</i> rearrangements

Immunohistochemistry for pan-TRK varies according to tumor type

NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls

James P. Solomon¹ · Irina Linkov¹ · Andrea Rosado¹ · Kerry Mullaney¹ · Ezra Y. Rosen² · Denise Frosina¹ · Achim A. Jungbluth¹ · Ahmet Zehir¹ · Ryma Benayed¹ · Alexander Drilon^{2,3} · David M. Hyman^{2,3} · Marc Ladanyi¹ · Anthony N. Sireci⁴ · Jaclyn F. Hechtman¹
Mod Pathol 2020

- Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για σαρκώματα, κυρίως στρογγυλοκυτταρικά
- Εξαίρεση ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος

Sensitivity and specificity of pan-Trk immunohistochemistry for detecting *NTRK* fusions

Sensitivity		
<i>NTRK1</i>	96.2% (26/27)	
<i>NTRK2</i>	100% (5/5)	
<i>NTRK3</i>	79.4% (27/34)	
	Sensitivity	Specificity
Total	87.9% (58/66)	81.1% (257/317)
Colon	87.5% (7/8)	100% (25/25)
Lung	87.5% (7/8)	100% (24/24)
Thyroid	81.8% (9/11)	100% (27/27)
Salivary	88.9% (8/9)	52% (13/25)
Breast	80% (4/5)	82.1% (23/28)
Inflammatory myofibroblastic tumor	100% (3/3)	100% (5/5)
Sarcoma	80% (8/10)	74.4% (29/39)
Pancreas	(0/0) ^a	100% (20/20)
Appendix	100% (1/1)	100% (1/1)
Cholangio	100% (2/2)	100% (19/19)
Glioma	100% (6/6)	20.8% (5/24)
Melanoma	100% (3/3)	100% (17/17)
Neuroendocrine	(0/0) ^a	88.9% (8/9)
Small round cell tumor ^b	(0/0)	45.8% (11/24)
Other ^c	(0/0)	100% (30/30)

> [Mod Pathol.](#) 2021 Feb;34(2):396-407. doi: 10.1038/s41379-020-00657-x. Epub 2020 Aug 28.

Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions

Iva Brčić ¹, Theresa Maria Godschachner ¹, Marko Bergovec ², Jasminka Igrec ³, Holger Till ⁴, Herwig Lackner ⁵, Susanne Scheipl ², Karl Kashofer ¹, Thomas Brodowicz ⁶, Andreas Leithner ², Joanna Szkandera ⁷, Bernadette Liegl-Atzwanger ⁸

Affiliations + expand

PMID: 32860002 PMCID: [PMC7817523](#) DOI: [10.1038/s41379-020-00657-x](#)

- 3,2% (16/494) pan-TRK θετικά ➡ κυτταρική/πυρηνική θετικότητα σε > 1% των νεοπλασματικών κυττάρων
- **11/16 panTRK+ περιπτώσεις ήταν αρνητικές για NTRK σύντηξη**
 - ✓ Εστιακή αχνή έως έντονη κυτταρική, μεμβρανική ή πυρηνική θετικότητα
- Οι **ψευδώς θετικές** περιπτώσεις αφορούσαν σε **συνοβιακό σάρκωμα**, αδιαφοροποίητο και πλειόμορφο λιποσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα, μυξοϊνοσάρκωμα
- Οι NTRK θετικές περιπτώσεις είχαν διάχυτη θετικότητα, συνήθως έντονη
- Οι διαμεταθέσεις αφορούσαν τα NTRK1 και NTRK3 γονίδια
- Πυρηνική έκφραση panTRK σε ETV6-NTRK3

Χρήση τεχνολογίας NGS για ανίχνευση NTRK συντήξεων

- Targeted NGS **DNA**-based μεθοδολογίες
 - ✓ Προτιμώνται για ταυτοποίηση NTRK μεταλλάξεων που σχετίζονται με επίκτητη αντοχή στους **NTRK αναστολείς**
 - ✓ Έχουν μειωμένη ευαισθησία για την ανίχνευση NTRK2/3 συντήξεων
 - ✓ Δεν είναι γνωστό αν οι NTRK συντήσεις που ανιχνεύονται είναι λειτουργικές
- **RNA**-based μεθοδολογίες
 - ✓ Προτιμώνται για ταυτοποίηση των **NTRK συντήξεων**
 - ✓ Επιτρέπουν την αναγνώριση νέων partner γονιδίων

NTRK αναστολείς

- Καλά ανεκτοί
- Υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης σε όγκους με NTRK συντήξεις
- Ταχεία ανταπόκριση μακράς διάρκειας σε όλους τους όγκους με NTRK1/2/3 σύντηξη

Ιδιαίτερα σημαντική η
ανίχνευση NTRK
συντήξεων

• **Νέα γενιά NTRK αναστολέων (LOXO-195, TPX-0005) αποτελεσματικών στους όγκους με επίκτητη αντοχή στη θεραπεία λόγω NTRK μετάλλαξης**

• Θεραπεία πρώτης γραμμής ή νεοεπικουρική θεραπεία

Ατρακτοκυτταρικό Νεόπλασμα με συντήξεις των NTRK

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ευρύ μορφολογικό φάσμα και ευρύ φάσμα κατά τη βαθμοποίηση
- Μονόμορφα ατρακτόμορφα κύτταρα με ατάκτως διατεταγμένα
- Διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης εντός του λίπους με πρότυπο «λιποϊνωμάτωσης»
- Στρωματική και περιαγγειακή κολλαγονοποίηση τύπου χηλοειδούς
- Θετικότητα για S100 και CD34, SOX10-
- Όγκοι με συντήξεις του NTRK1 είναι και ανοσοϊστοχημικά θετικοί

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Ανίχνευση συντήξεων των NTRK για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπείας

Συνοβιακό Σάρκωμα (ΣΣ) (synovial sarcoma)

Σάρκωμα από μονόμορφα ατρακτόμορφα κύτταρα (μονοφασικό ΣΣ)
με ποικίλη επιθηλιακή διαφοροποίηση (διφασικό ΣΣ) και φέρον τη
διαμετάθεση *SS18-SSX1/2/4 [t(X;18)(p11;q11)]*

Συνοβιακό Σάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των άκρων (70%), συχνά παραρθρικά, 15% στον κορμό και 7% σε κεφαλή-τράχηλο, σπανίως στα σπλάγχνα, οστά ΚΝΣ, περιφερικά νεύρα, μεσοθωράκιο
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** επώδυνο οίδημα βραδείας ανάπτυξης αρχικά (2-4 έτη)/ μάζα μδ 3-10εκ,
βραδέως αναπτυσσόμενοι όγκοι: πολυοζώδης/πολυκυστική εμφάνιση, +/- οστεοποίηση, μυξοειδείς περιοχές, υπόσκληρη ή μαλθακή σύσταση, χροια υποκίτρινη ή φαιά/λευκή
ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι: εύθρυπτη σύσταση, αιμορραγίες νεκρώσεις
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** >50% των ασθενών είναι έφηβοι/νέοι ενήλικες, 77% με ηλικία προ των 50 ετών
- **Παθογένεση:** σύντηξη SS18-SSX και έκφραση της χιμαιρικής πρωτεΐνης

Συνοβιακό Σάρκωμα

- **Μονοφασικό ΣΣ (2/3 περιπτώσεων):**
 - Ατρακτόμορφα μονόμορφα κύτταρα μικρού μεγέθους με ήπια ατυπία, πολύ αυξημένη αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος (αλληλεπικάλυψη)
 - Ωοειδείς πυρήνες, δυσδιάκριτα πυρήνια
 - Συμπαγείς κυτταρικές αθροίσεις/δεσμίδες/πρότυπο " ψαροκόκαλο"
 - Παρουσία μαστοκυττάρων
 - Πιθανή επασβέστωση/οστεοποίηση στο 1/3 (ΔΔ οστεοσάρκωμα)
 - Πιθανή κολλαγονοποίηση/ίνωση, μυξοειδής εκφύλιση υποστρώματος
 - Αγγεία με αιμογγειοπερικυτωματώδες πρότυπο
- **Διφασικό ΣΣ (1/3 περιπτώσεων):**
 - Ατρακτόμορφο κυτταρικό στοιχείο **ΚΑΙ**
 - Κυβοειδή/κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα με αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα
 - Συμπαγές/αδενικό/δοκιδώδες πρότυπο ανάπτυξης
 - Σπάνιες περιοχές πλακώδους διαφοροποίησης ή κοκκιοκυτταρικής μορφολογίας
- **Περιοχές χαμηλής διαφοροποίησης (συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς):** αυξημένη κυτταροβρίθεια, μιτώσεις $>6/\text{mm}^2$ ($>10/10 \text{ hpf}$), νέκρωση, διακλαδούμενα αγγεία, ινώδη διαφραγμάτια εντός του όγκου
 - ατρακτόμορφα κύτταρα με δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης
 - στρογγυλά κύτταρα μικρού μεγέθους με υπερχρωματικούς πυρήνες
 - επιθηλιοειδή κύτταρα

Συνοβιακό Σάρκωμα

-Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις SSX (c-terminus) και SS18-SSX fusion specific Mab με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία

-Δείκτης TLE-1: διάχυτη έκφραση, χαμηλή ειδικότητα

-Θετικότητα σε κυτταροκερατίνες και EMA

-90% των διφασικών ΣΣ είναι θετικά (+) σε κυτταροκερατίνες (κυρίως **CK7 και CK19**) στο επιθηλιακό στοιχείο αλλά και σε σπάνια κύτταρα στο ατρακτοκυτταρικό στοιχείο

-Στο μονοφασικό ατρακτοκυτταρικό ΣΣ μόνο λίγα μεμονωμένα κύτταρα CK+ → πολλαπλές τομές και πολλαπλοί δείκτες

-Συχνότερη έκφραση **EMA** σε περιοχές χαμηλής διαφοροποίησης. Οι τελευταίες είναι (+) σε ποσοστό 50-60% στις **κυτταροκερατίνες**

-S100 εστιακή έκφραση στο 30%

-CD99 (+) στο 60-70% (κυτταροπλασματική χρώση στα επιθηλιακά και μεμβρανική στα ατρακτόμορφα κύτταρα

-Bcl-2 (+) κυρίως στα ατρακτόμορφα κύτταρα

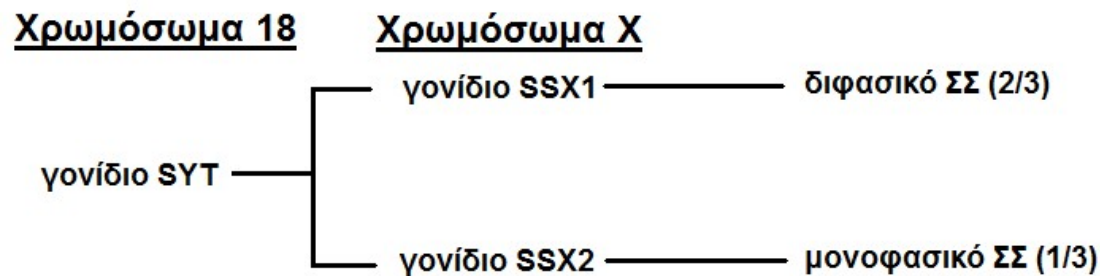
-CD34 (-) και σπάνια (+)

-Calponin συχνά (+)

-BerEp4 (+)

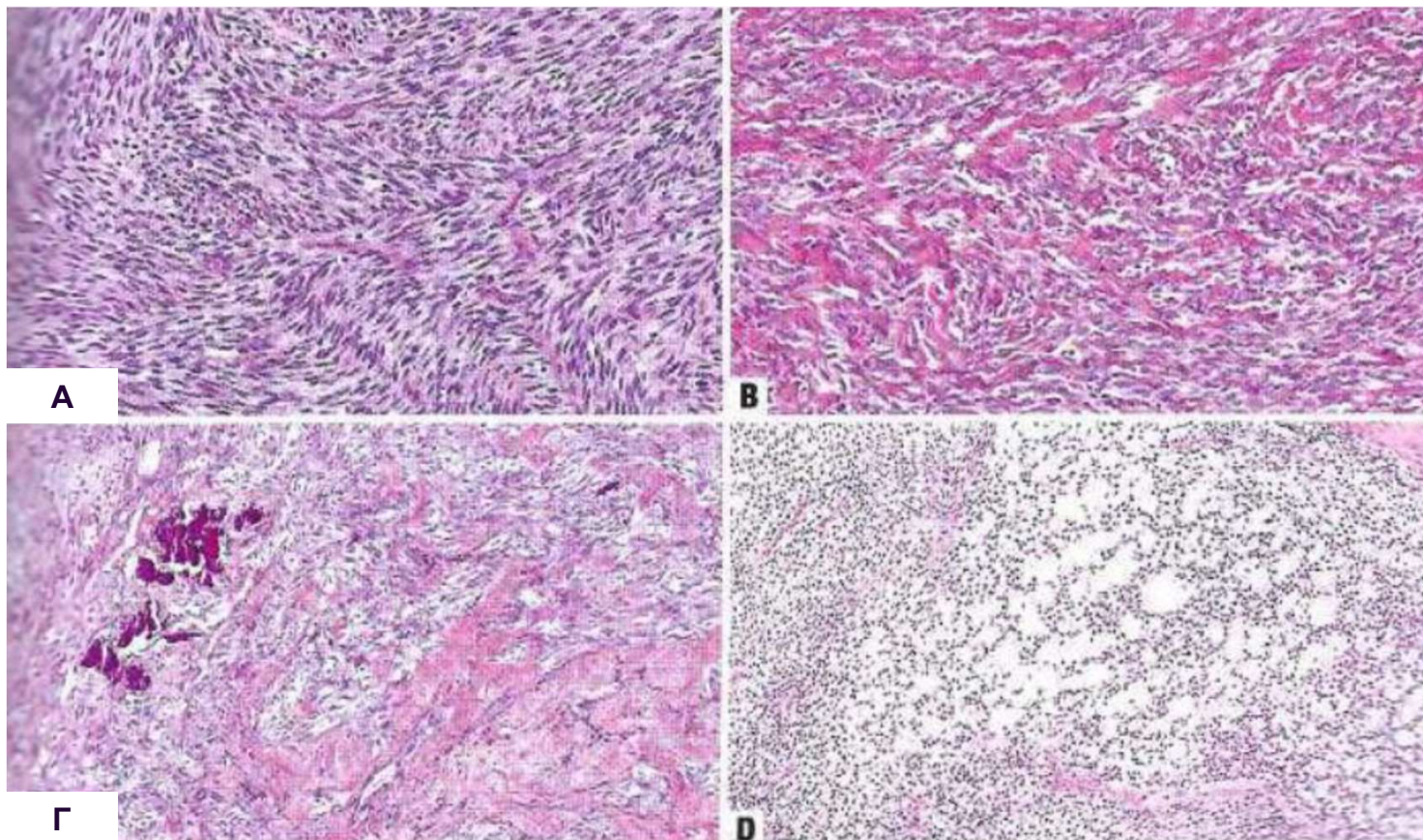
Στοιχεία μοριακής γενετικής

Η διαμετάθεση $t(X;18)(p11;q11)$ ανευρίσκεται πρακτικά σε όλα τα ΣΣ



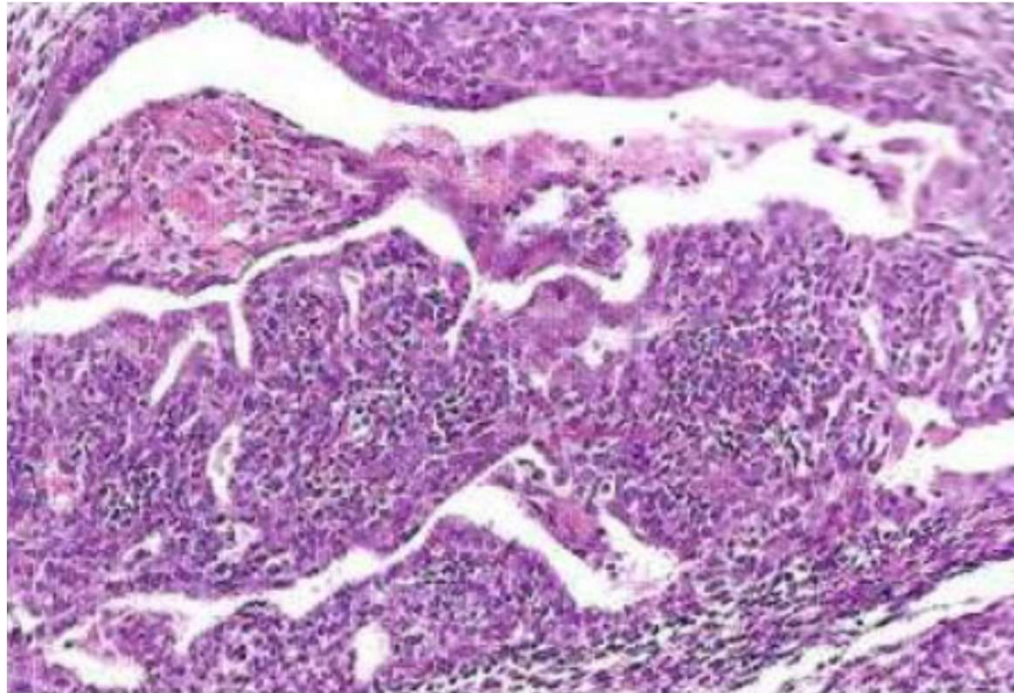
Εξαιρετικά χρήσιμη τεχνική για τη διαφορική διάγνωση του μονοφασικού ατρακτοκυτταρικού και πτωχά διαφοροποιημένου ΣΣ με άλλα ατρακτοκυτταρικά ή στρογγυλοκυτταρικά σαρκώματα

Συνοβιακό Σάρκωμα



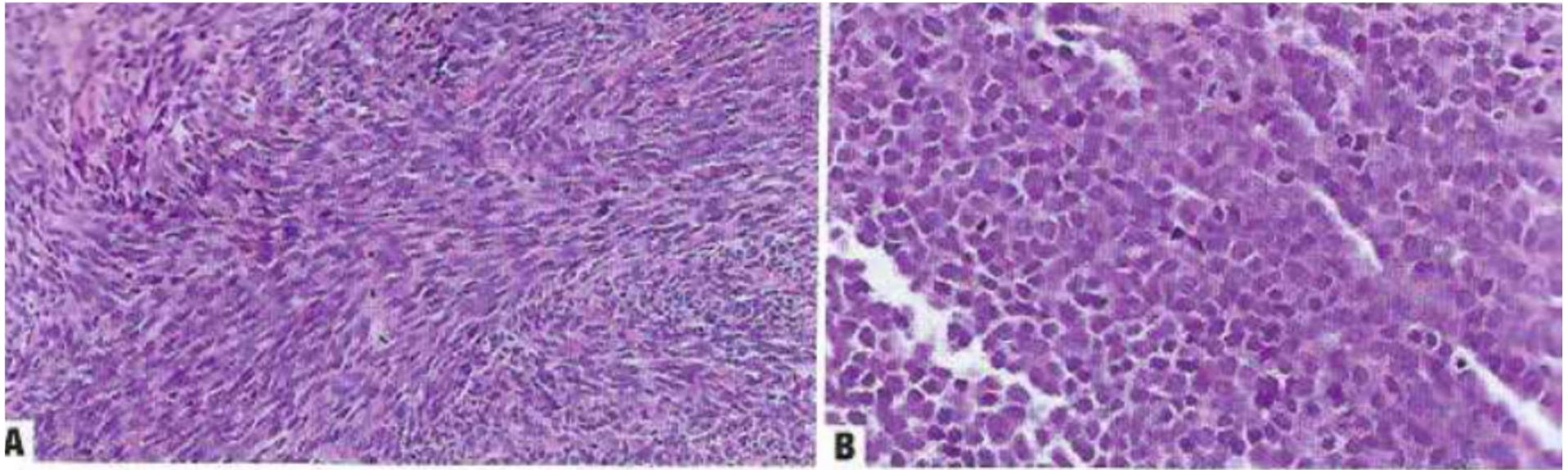
Μονοφασικό ΣΣ Α)δεσμίδες μονόμορφων ατρακτόμορφων κυττάρων
Β)Δίκτυο κολλαγόνου Γ)Παρουσία επασβεστώσεων Δ)Περιοχή μυξοειδούς
υποστρώματος

Συνοβιακό Σάρκωμα



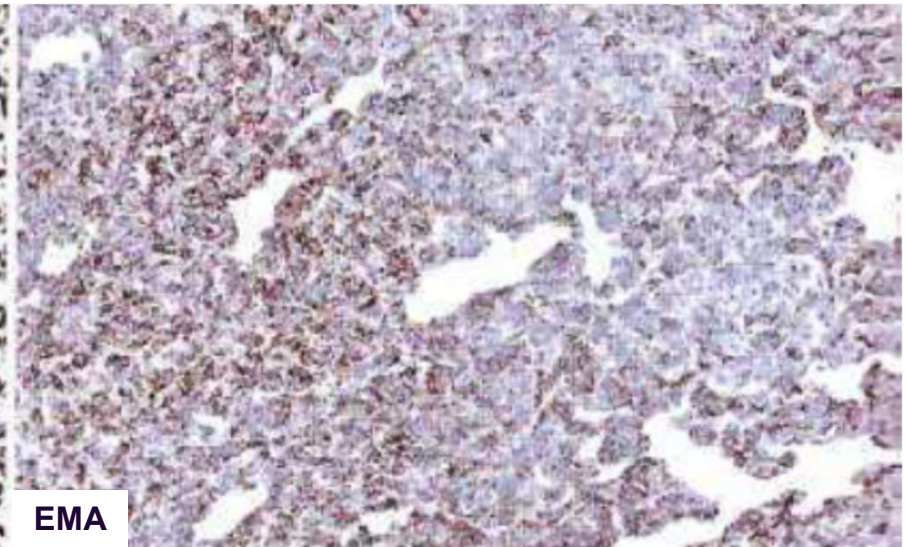
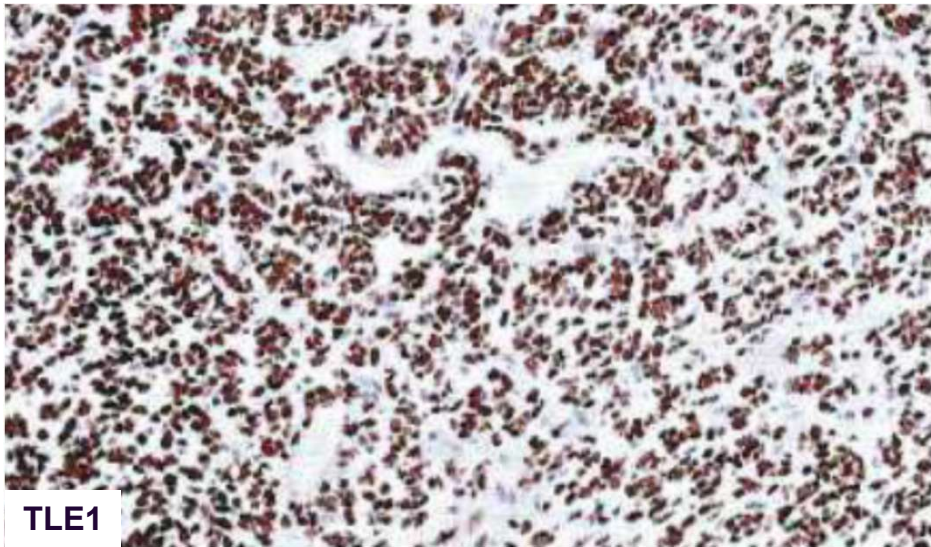
Διφασικό ΣΣ: συνιστώσα αδενικής επιθηλιακής συνιστώσας

Συνοβιακό Σάρκωμα



ΣΣ χαμηλής διαφοροποίησης: A)κυτταροβριθής περιοχή
B)μικροστρογγυλοκυτταρική μορφολογία

Συνοβιακό Σάρκωμα



Μονοφασικό Συνοβιακό Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων:** πιθανή εμφανής προέλευση από νευρικό κλάδο, κύτταρα με κυματοειδείς πυρήνες, εναλλαγές κυτταροβρίθειας και περιοχές με μυξοειδές στρώμα, CK7-, CK19-, SOX10+, GFAP+
- **Μονήρης ινώδης όγκος:** CD34+, STAT6+, CKs-
- **Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα:** Φωλεώδες πρότυπο ανάπτυξης, Melan-A+, HMB-45+, CKs-
- **Ατρακτοκυτταρικό ραβδομυοσάρκωμα:** desmin+, MYOD1+
- **Ινοσάρκωμα:** σπανιότατος όγκος χωρίς ευρεία έκφραση ανοσοϊστοχημικών δεικτών

Διφασικό Συνοβιακό Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

Biphasic Tumors and Tumors with Mixed Patterns

Biphasic synovial sarcoma

Myoepithelial tumors of soft tissue (including mixed tumor)

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) with heterologous differentiation (including glandular MPNST)

Gastrointestinal stromal tumor, mixed type

Dedifferentiated liposarcoma

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy

Nonmesenchymal Tumors with Biphasic and Mixed Patterns

Ectopic hamartomatous thymoma

Sarcomatoid carcinoma

Biphasic malignant mesothelioma

Germ cell tumors

Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian tumor)

Διφασικό Συνοβιακό Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Διφασικό μεσοθηλίωμα:** εντόπιση στον υπεζωκότα ή το περιτόναιο, ατρακτόμορφα κύτταρα με έντονη ατυπία, επιθηλιακό στοιχείο υπό τη μορφή σωλήνιων και θηλών, BAP1-
- **Σαρκωματοειδές καρκίνωμα:** Έντονος πλειομορφισμός και πυρηνική ατυπία, συσχέτιση με το ιστορικό
- **Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων:** πιθανή εμφανής προέλευση από νευρικό κλάδο, κύτταρα με κυματοειδείς πυρήνες, εναλλαγές κυτταροβρίθειας και περιοχές με μυξοειδές στρώμα, CK7-, CK19-, CK20+, CEA+, SOX10+, GFAP+
- **Μυοεπιθηλίωμα:** Εκτεταμένη έκφραση επιθηλιακών δεικτών, PLAG1+
- **Κακοήθης μυλλεριανός μικτός όγκος:** εντόπιση στην ωοθήκη, τη σάλπιγγα ή το ενδομήτριο, WT1+, PAX8+

Διφασικό Συνοβιακό Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

	Keratin	Epithelial Membrane Antigen	S-100 Protein	Glial Fibrillary Acidic Protein	SOX10	Nuclear WT1	Calretinin
Biphasic synovial sarcoma	+	+	30%	-	-	-	-
Biphasic malignant mesothelioma	+	±	-	-	-	+	+
Sarcomatoid carcinoma	+	±	-	-	-	-	-
Glandular malignant peripheral nerve sheath tumor	+ (glands)	+ (glands)	±	±	±	-	-
Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian tumor)	+(carcinoma)	+(carcinoma)	-	-	-	+(carcinoma)	-

Πτωχά Διαφοροποιημένο Συνοβιακό Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- Σάρκωμα Ewing: CD99+++, NKX2.2+, SSX (c-terminus)-, SS18-SSX fusion specific Mab-, TLE1-

Συνοβιακό Σάρκωμα

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
Σύστημα FNCLCC
- **Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες:** στάδιο νόσου, μέγεθος όγκου, ιστολογικός βαθμός κακοηθείας, >20% της εκτάσεως εικόνα χαμηλής διαφοροποίησης
- **Καλή πρόγνωση:** <5εκ μέγεθος, <6 μιτώσεις/mm², απουσία νέκρωσης, παιδική ηλικία
- **5ετής επιβίωση:** ηλικία<19 έτη: 83%, ηλικία>19 έτη: 62%
- **10ετής επιβίωση:** ηλικία<19 έτη: 75%, ηλικία>19 έτη: 52%

Συνοβιακό Σάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Κακοήθης όγκος από μονόμορφα βασεόφιλα ατρακτόμορφα κύτταρα με ποικίλη επιθηλιακή διαφοροποίηση
- Έντονη και διάχυτη θετικότητα για TLE1.

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Παρουσία της σύντηξης *SS18-SSX1/2/4*

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα (ΕΣ) (epithelioid sarcoma)

Σάρκωμα αποτελούμενο από κύτταρα με πλήρη ή ατελή επιθηλιακά
ανοσομορφολογικά χαρακτηριστικά

- κλασικός (άπω) τύπος:** ψευδοκοκκιωματώδες πρότυπο ανάπτυξης
- εγγύς τύπος:** εμφάνιση στον κορμό, φωλεές και αθροίσεις μεγάλων
επιθηλιοειδών κυττάρων

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

- **Εντόπιση:** κλασικός τύπος: άπω άνω άκρα (δάκτυλα χεριών, παλάμη, πέλμα)
εγγύς τύπος: κορμός (πύελος, περίνεο, γεννητική περιοχή, βουβώνες),
γλουτός, γοφός
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** κλασικός τύπος: ένας ή πολλαπλοί όζοι
με εξέλκωση, μδ λίγα χιλ-5εκ
εγγύς τύπος: εν τω βάθει ευρισκόμενες πολυοζώδεις μάζες, μδ 1-20εκ
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** <1% όλων των σαρκωμάτων, κλασικός τύπος: διπλάσια
συχνότητα σε σχέση με τον εγγύς τύπο, κυρίως σε έφηβους, νέους ενήλικες
εγγύς τύπος: νέοι-μέσης ηλικίας ενήλικες
- **Παθογένεση:** καθολική απώλεια της πυρηνικής έκφρασης INI1 (SMARCB1)

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

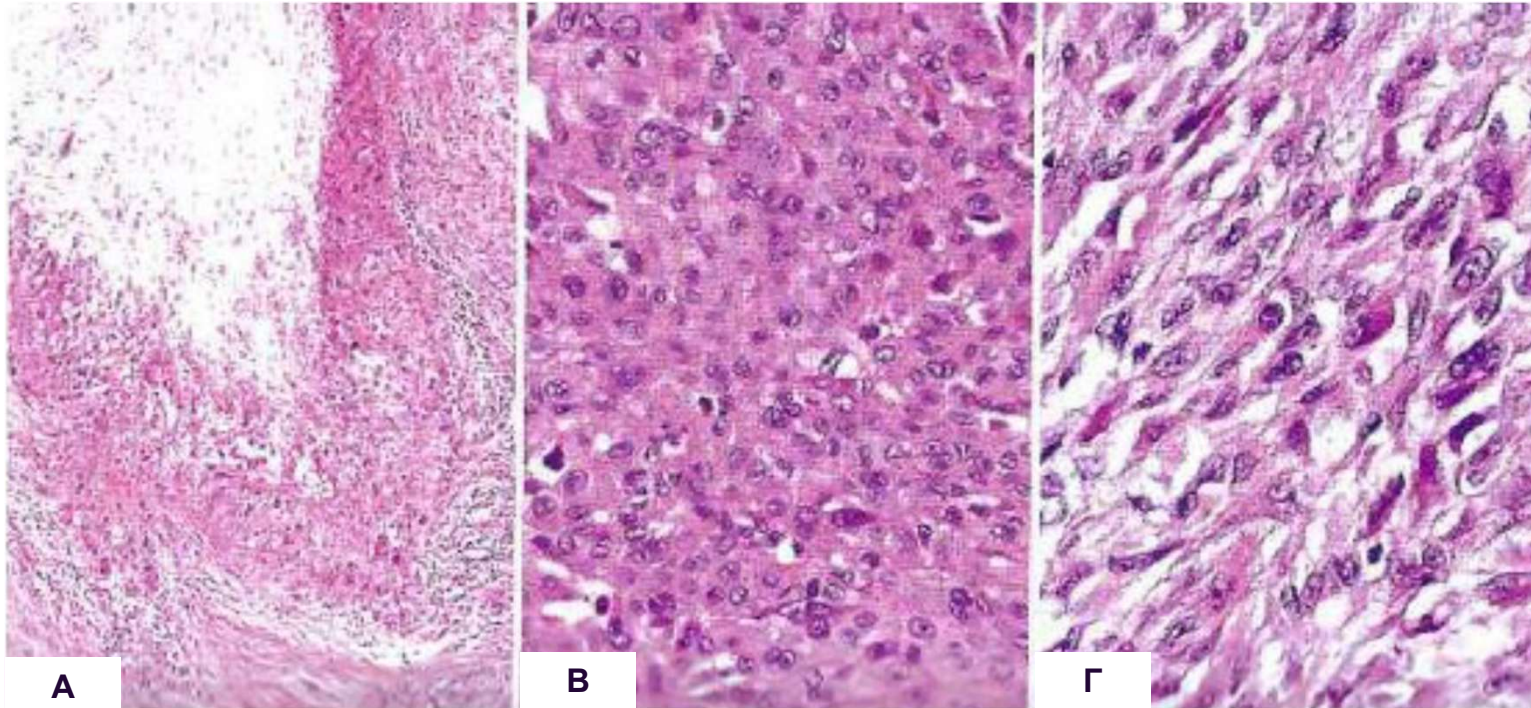


Κλασικό (άπω) ΕΣ: πολλαπλές εξελκωμένες
εστίες στο πέλμα

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

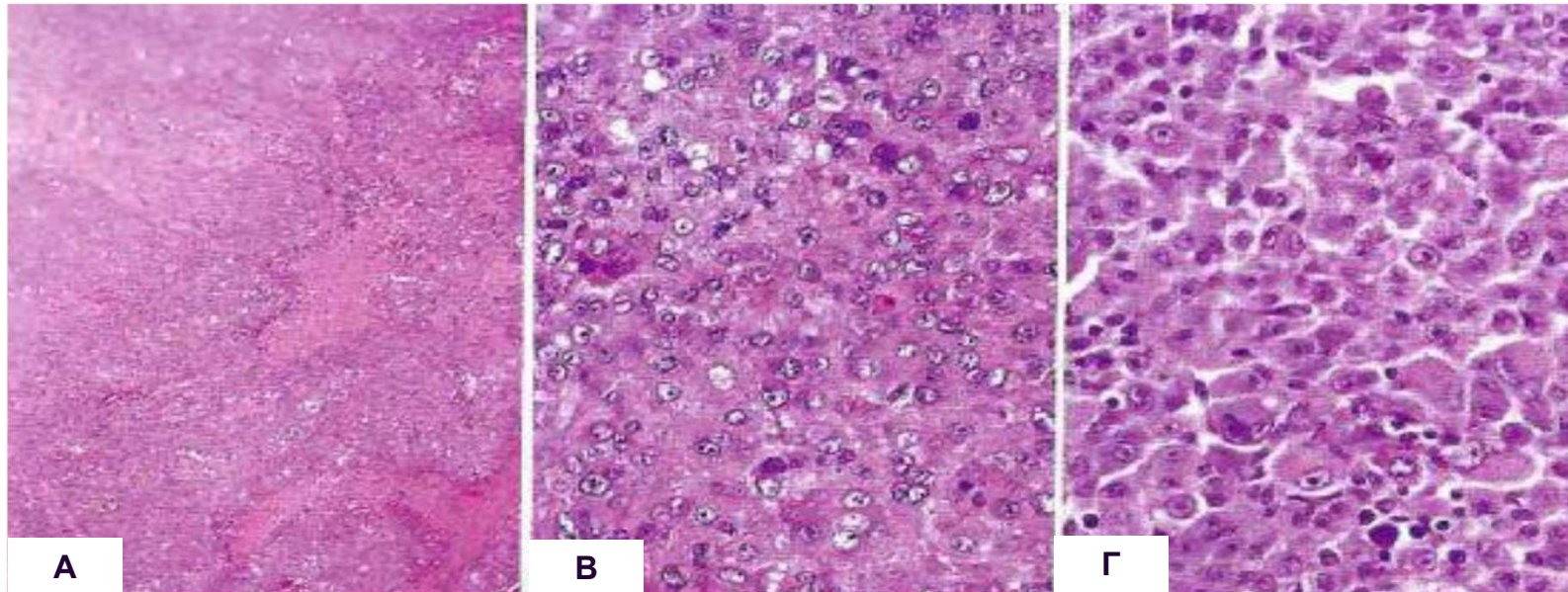
- **Κλασικό (άπω) ΕΣ:**
 - Επιθηλιοειδή μεγάλου μεγέθους πολυγωνικά κύτταρα (κέντρο αλλοίωσης) και ατρακτόμορφα κύτταρα (περιφέρεια αλλοίωσης) με πυρήνες με ήπια ατυπία, φυσαλιδώδη πυρήνα και μικρά πυρήνια (κέντρο αλλοίωσης)
 - Οζώδες πρότυπο
 - Γεωγραφική νέκρωση στο κέντρο
 - Λίγες μιτώσεις
 - 20%: επασβεστώσεις, μεταπλαστικό οστούν
- **Εγγύς ΕΣ:**
 - Μεγάλα επιθηλιοειδή κύτταρα, ±πλειόμορφη μορφολογία
 - Πολυοζώδες πρότυπο
 - Εστιακή νέκρωση
 - ±Κύτταρα με ραβδοειδείς χαρακτήρες
 - ±Μυξοειδές στρώμα
- **INI1-**
- **EMA+++**
- **CKs+++ (CK8+, CK19+, CK5/6-)**
- **CD34+ (>50%)**
- **ERG σε 40-67%**

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα



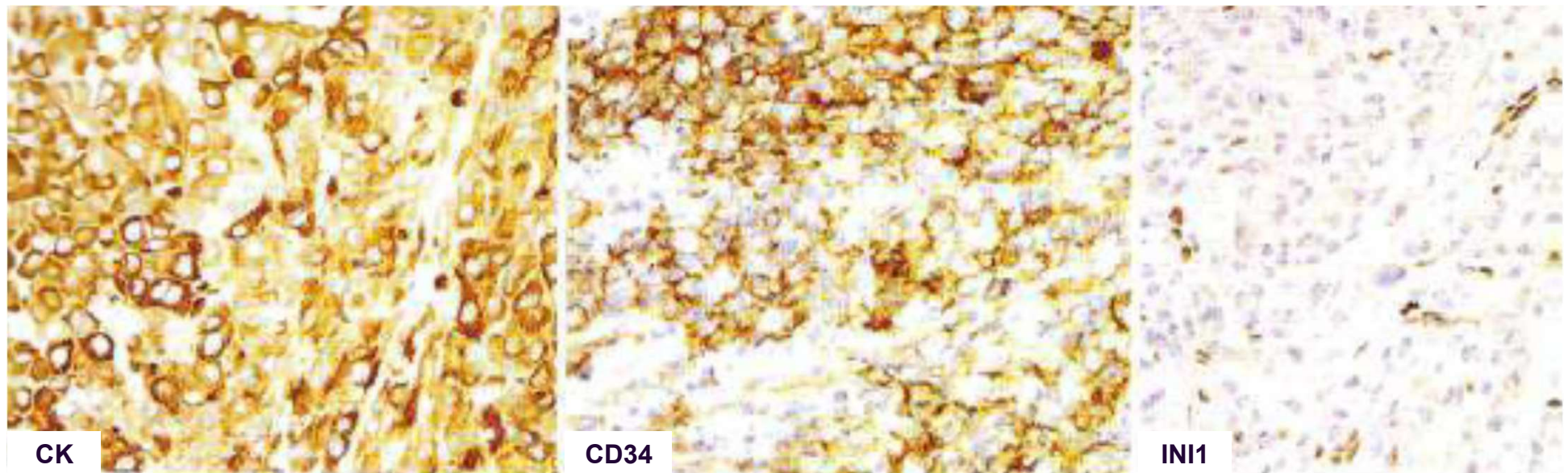
Κλασικό (άπω) ΕΣ: Α)νεοπλασματικά κύτταρα με κεντρική νέκρωση (ψευδοκοκκιωματώδες πρότυπο ανάπτυξης) Β)επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα Γ)ευμεγέθη ατρακτόμορφα κύτταρα

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα



Εγγύς (μεγαλοκυτταρικό) ΕΣ: Α)πολυοζώδες πρότυπο με εστίες νέκρωσης
Β)πλειόμορφα επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο
κυτταρόπλασμα και ευμεγέθη πυρήνα με ευκρινή πυρήνια Γ)αθροίσεις
ραβδοειδών κυττάρων με υαλοειδή έγκλειστα

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα



Επιθηλιοειδές Σάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

Differential Diagnosis of Epithelioid Sarcoma

If a Granuloma-Like Appearance Predominates

- Granuloma annulare
- Rheumatoid nodule

If an Epithelioid Appearance Predominates

- Carcinoma (squamous cell carcinoma)
- Melanoma
- Malignant mesothelioma
- Epithelioid hemangioendothelioma
- Epithelioid angiosarcoma
- Pseudomyogenic hemangioendothelioma
- Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor
- Extrarenal malignant rhabdoid tumor
- Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma of soft tissue

If a Spindle Cell Appearance Predominates

- Clear cell sarcoma
- Myofibroblastic sarcoma
- Pseudomyogenic hemangioendothelioma

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
χωρίς ιδιαίτερη αξία
- **5ετής επιβίωση: 45-70%**
- **10ετής επιβίωση: 45-66%**
- **Μεταστατικό ΕΣ: 24%**
- Η εντόπιση (επιπολής/εν τω βάθει) έχει προγνωστική σημασία (άπω ΕΣ καλύτερη πρόγνωση από εγγύς)
- Παράγοντες κακής πρόγνωσης: μεγάλη ηλικία, υψηλός βαθμός ιστολογικά, πολυάριθμες μιτώσεις, λεμφαδενική μετάσταση, $\mu\delta > 5\text{εκ}$, ραβδοειδής μορφολογία

Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Αλλοίωση εμφανιζόμενη ως μάζα μαλακών μορίων
- Επιθηλιοειδή/ατρακτόμορφα κύτταρα με διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης
- Διάχυτη απώλεια του SMARCB1 (INI1) και θετικότητα για EMA και CK.

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων (ΚΣ) (alveolar soft part sarcoma)

Σάρκωμα των εν τω βάθει μαλακών μορίων των άκρων κυρίως,
αποτελούμενο από επιθηλιοειδή κύτταρα με απώλεια της συνοχής
και κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης, και τη διαμετάθεση
der(17)t(X;17)(p11.2q25), οδηγώντας στο χιμαιρικό γονίδιο
ASPSCR1-TFE3

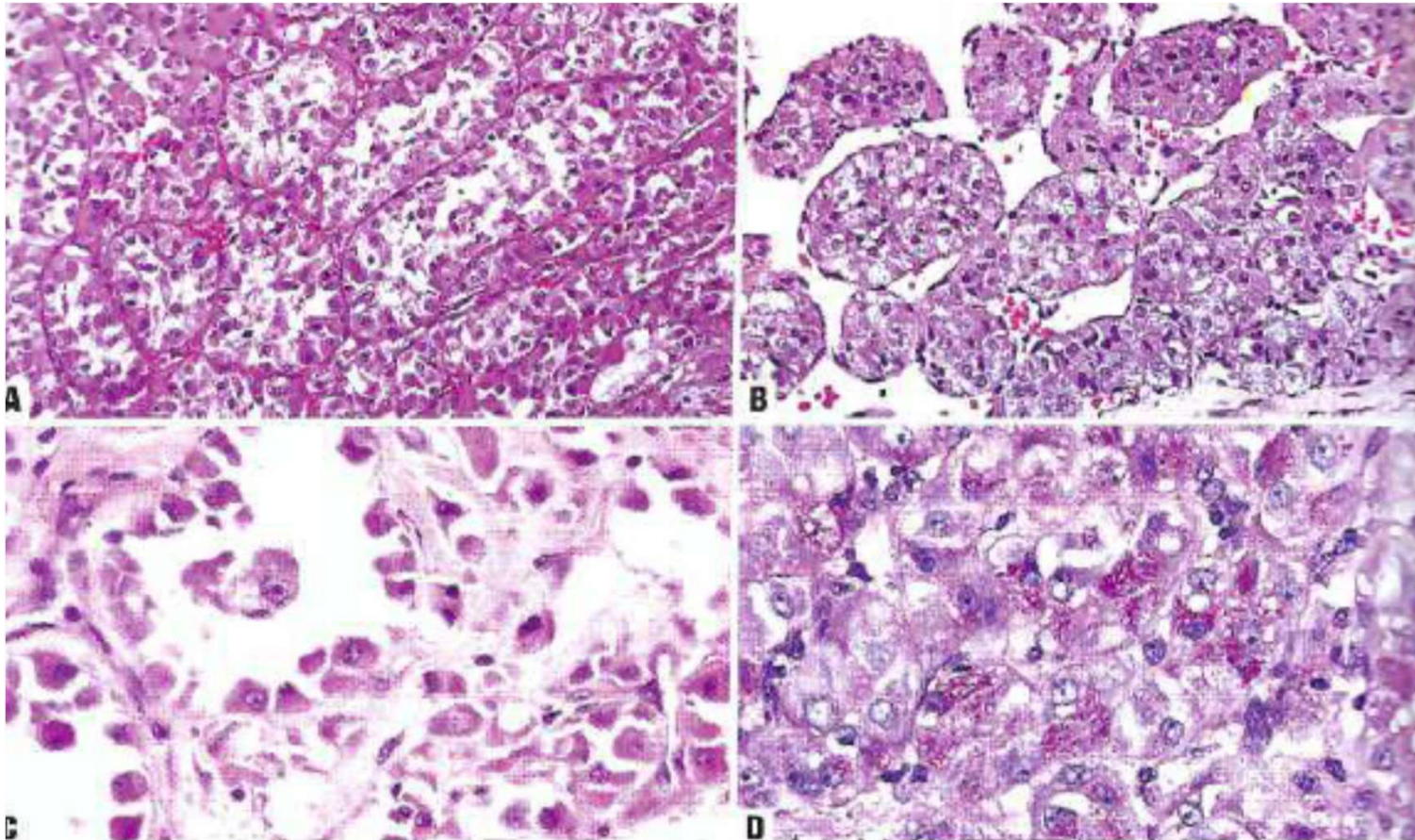
Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

- **Εντόπιση:** στα άκρα (61% των περιπτώσεων, κάτω άκρο 51%), κορμός, κεφαλή-τράχηλος, (παιδιά: οφθαλμός, γλώσσα)
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** βραδέως αναπτυσσόμενη μάζα, μεταστάσεις ήδη στο 43% των ασθενών κατά την 1^η εμφάνιση
μέγεθος μδ 1,2-24εκ, εν μέρει περιγράπτη αλλοίωση με όζους και διαφραγμάτια
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** <1% όλων των σαρκωμάτων, ηλικιακό εύρος 1-78 έτη, μέση ηλικία 25 έτη, συχνότερα σε γυναίκες
- **Παθογένεση:** χιμαιρικό γονίδιο *ASPSCR1-TFE3* με δράση ως μεταγραφικός παράγων, πυρηνική έκφραση πρωτεΐνης **TFE3**

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

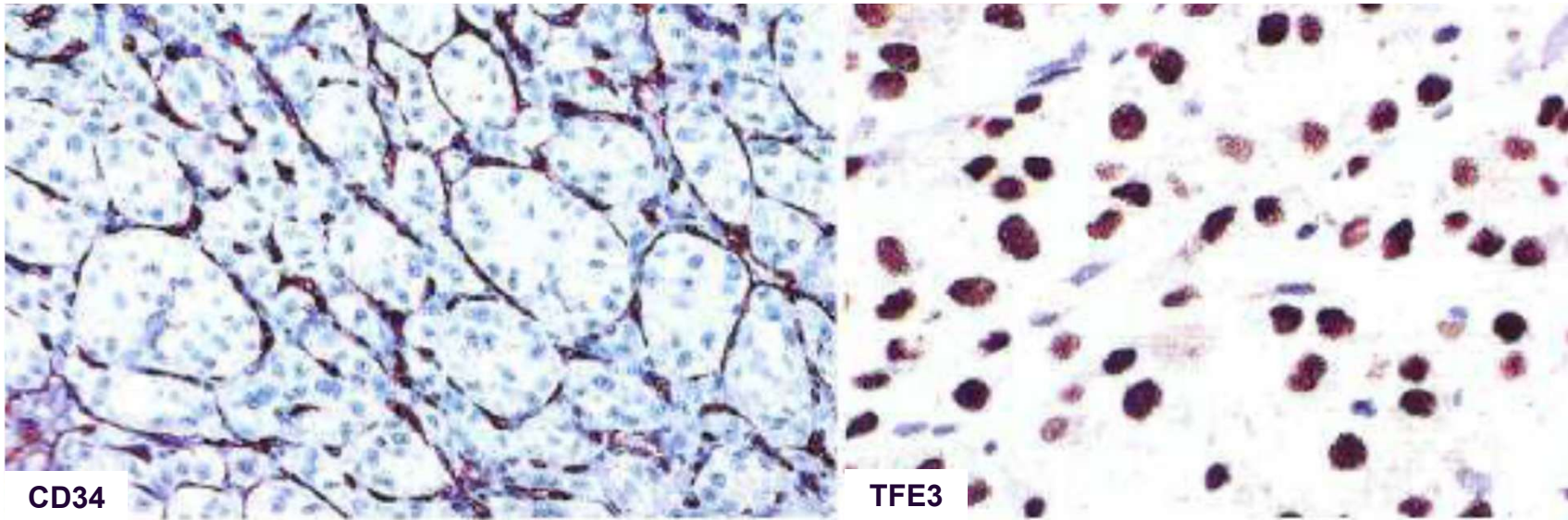
- Μεγάλου μεγέθους πολυγωνικά κύτταρα με ηωσινόφιλο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, στρογγυλό πυρήνα κεντρικά ή έκκεντρα τοποθετημένο με μικρό πυρήνιο
- Οργανοειδές/κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης με κεντρική απώλεια συνοχής
- Πλούσιο αγγειακό δίκτυο (συχνή αγγειακή διήθηση)
- ± διαυγές κυτταρόπλασμα, ραβδοειδή κύτταρα, ψευδοαδενικό πρότυπο, κύστεις με μυξοειδές υλικό
- Ενδοκυτταροπλασματικές κρυσταλλοειδείς δομές PAS+ PAS-D+
- Όγκοι γλώσσας: μικρού μεγέθους κύτταρα, απουσία αγγείων, μη κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης
- TFE3+ (πυρηνική έκφραση)
- Cathepsin K+++
- Calretinin (46%)
- Desmin (εστιακά)

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων



Α)οργανοειδείς φωλεές από ηωσινόφιλα κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα Β)συμπαγείς φωλεές με κολποειδή τριχοειδή στην περιφέρεια Γ)κυψέλες με απώλεια συνοχής στο κέντρο, κύτταρα με έκκεντρους πυρήνες και ευκρινή πυρήνια Δ)PAS-D: ενδοκυτταροπλασματικές κρυσταλλοειδείς δομές

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων



Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων- Διαφορική Διάγνωση

- **Μεταστατικό καρκίνωμα νεφρού:** CKs+, EMA+, PAX8+, ιστορικό ασθενούς
- **Κακοήθης κοκκιοκυτταρικός όγκος:** απουσία τριχοειδικού δικτύου εντός του όγκου, S100++, SOX10++
- **Εξωνεφρικός ραβδοειδής όγκος:** απουσία τριχοειδικού δικτύου εντός του όγκου, CK+, EMA+, desmin-/+, INI1-
- **Ραβδομυοσάρκωμα:** απουσία τριχοειδικού δικτύου εντός του όγκου, desmin+, myogenin+
- **Μελάνωμα:** S100++, SOX10++
- **PEComa:** επιθηλιοειδή κύτταρα με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, MART-1/Melan-A+, HMB-45+, SMA+, desmin+
- **Παραγαγγλίωμα:** chromograninA+, synaptophysin+, δεν εντοπίζεται στα άκρα
- **Επιθηλιοειδές αγγειοσάρκωμα:** CD31+, CD34+, ERG+

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
χωρίς ιδιαίτερη αξία, υψηλόβαθμου ιστολογικού βαθμού
- **Τοπική υποτροπή 11-50% των ασθενών**
- **Μεταστάσεις σε πνεύμονα, ήπαρ, οστά, ΚΝΣ, λεμφαδένες (σπάνια)**
- **OS: 82% (2yrs), 56% (5yrs)**
- **Παράγοντες κακής πρόγνωσης: μεγάλη ηλικία, $\mu\delta > 10\text{εκ}$, παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης κατά τη διάγνωση, εντόπιση στον κορμό**

Κυψελιδικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ηωσινόφιλα πολυγωνικά κύτταρα με οργανοειδές/φωλεώδες πρότυπο ανάπτυξης
- Πλούσιο τριχοειδικό δίκτυο και ενδοκυτταροπλασματικοί κρύσταλλοι
- Πυρηνική θετικότητα για TFE3

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις του *TFE3* ή σύντηξη *ASPSCR1-TFE3*

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων (ΔΣ) (clear cell sarcoma of soft tissue)

Σάρκωμα των εν τω βάθει μαλακών μορίων με κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης, μελανοκυτταρική διαφοροποίηση και αρκετά συχνά τη σύντηξη

EWSR1-ATF1

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

- **Εντόπιση:** στα άκρα (50% των περιπτώσεων άπω κάτω άκρο, ποδοκνημική άρθρωση, πέλμα, σε επαφή με τένοντες-απονευρώσεις), κεφαλή-τράχηλος, κορμός, σπλάγχνα, ΓΕΣ
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** βραδέως αναπτυσσόμενη μάζα για μήνες/χρόνια, άλγος-ευαισθησία στο 1/3 των περιπτώσεων μέγεθος μδ 2-5εκ, σπάνια >15εκ, περίγραπτη αλλοίωση καστανόφαιης-λευκόφαιης χροιάς, σπάνια με εναποθέσεις μελανίνης
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** νέοι ενήλικες, συχνότερα στην 3^η -4^η δεκαετία και σε γυναίκες
- **Παθογένεση:** σύντηξη *EWSR1-ATF1* στο 70-90% των περιπτώσεων (ενεργοποίηση του εκκινητή του γονιδίου *MITF*), *EWSR1-CREB1* στις λοιπές περιπτώσεις
- *CRTC1-TRIM11*: σε νεόπλασμα του δέρματος με παρόμοια χαρακτηριστικά ΝΕΑ ΟΝΤΟΤΗΤΑ;;

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

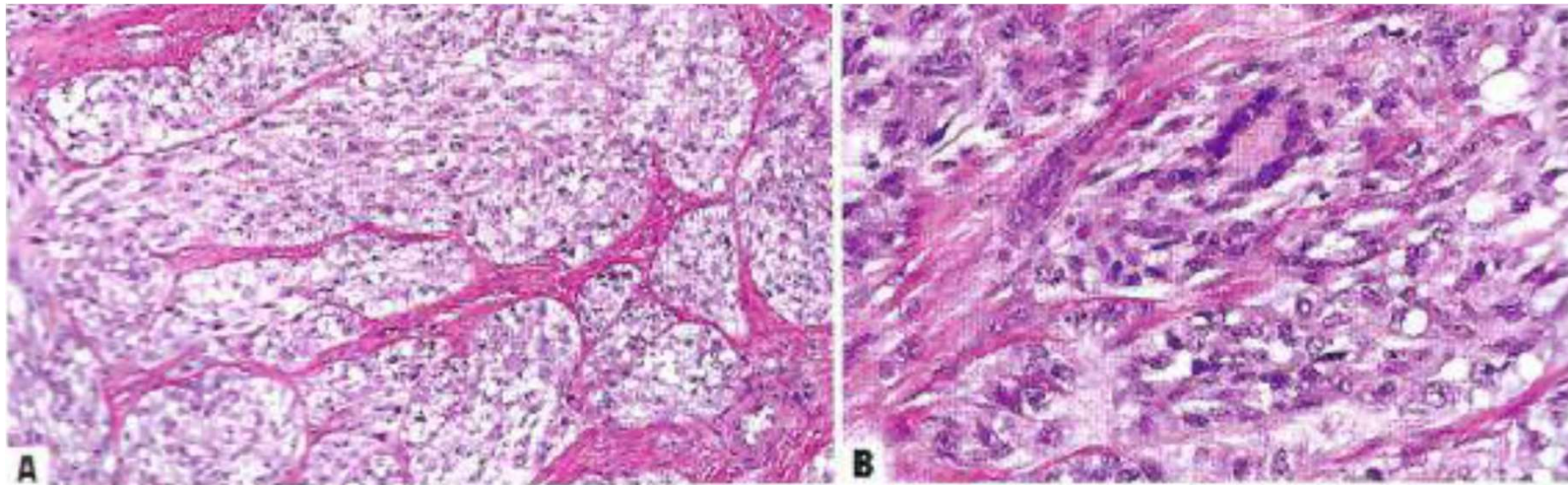


Καλά περιγράπτος όγκος εντός
πελματιαίου τένοντα σε θήλυ 18 ετών

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

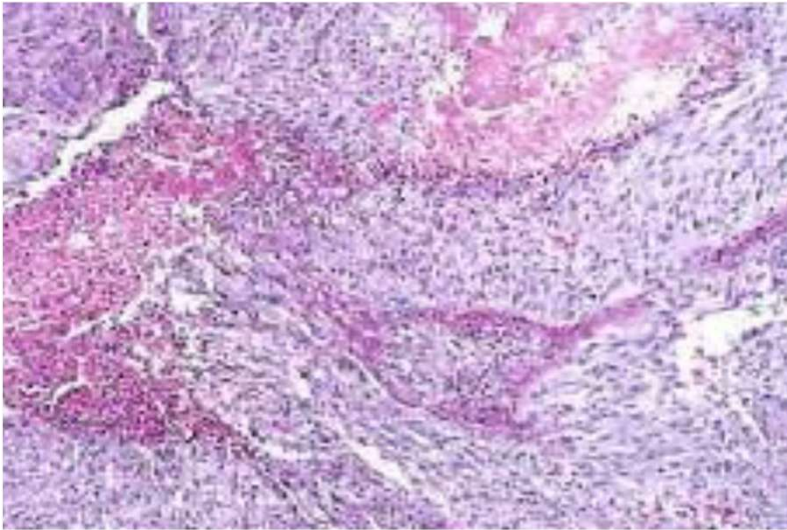
- Επιθηλιοειδή/ατρακτόμορφα κύτταρα με ηωσινόφιλο (και σπάνια διαυγές) κυτταρόπλασμα, φυσαλιδώδη πυρήνα, μακροπυρήνια
- Κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης με παρουσία διαφραγματίων
- Παρουσία πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων ΧΩΡΙΣ διάχυτη κυτταρική ατυπία
- Μελανίνη >1/2 των περιπτώσεων
- Μιτώσεις <5/10 hpf, νέκρωση στο 1/3 των περιπτώσεων
- S-100+, SOX-10+, Melan-A (MART1) +, HMB45+, MITF+

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

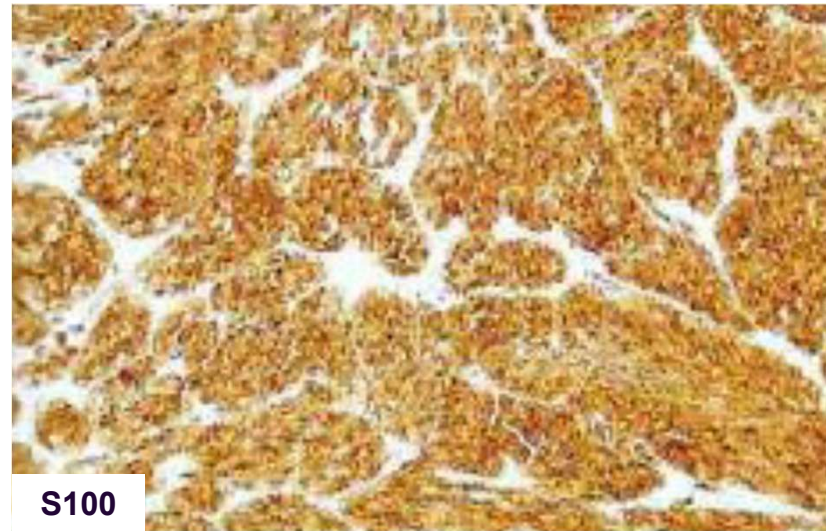


- A) κύτταρα με ήπια ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ευκρινή πυρήνια
B) πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται συχνά

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων



Μέρος των ΔΣ εμφανίζουν
νέκρωση (παράγων χειρότερης
πρόγνωσης)



Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων- Διαφορική Διάγνωση

- **Μεταστατικό μελάνωμα:** απουσία EWSR1-ATF1, παρουσία μεταλλάξεων BRAF
- **Μονοφασικό συνοβιακό σάρκωμα**
- **Κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων:** Ατρακτόμορφα κύτταρα σε μακρές δεσμίδες με κυματοειδείς πυρήνες, μυξοειδείς περιοχές, Melan-A-, HMB-45-
- **Λειομυοσάρκωμα:** SMA+, desmin+, caldesmon+

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
χωρίς ιδιαίτερη αξία, υψηλού ιστολογικού βαθμού
- **Υποτροπή 40% των ασθενών**
- **Μεταστάσεις σε πνεύμονα-λεμφαδένες στο 30-50% των ασθενών, εμφάνιση μεταστάσεων μετά τα 10 έτη**
- **OS: 60% (5yrs), 35% (10yrs), 10% (20yrs)**
- **Παράγοντες κακής πρόγνωσης: $\mu\delta > 5\text{εκ}$, νέκρωση, λεμφαδενική μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες**

Διαυγοκυτταρικό Σάρκωμα των Μαλακών Μορίων

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Φωλεώδες/δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης
- Ατρακτόμορφα ή ωοειδή κύτταρα με αχνά ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ευκρινή πυρήνια
- Συχνά πολυπύρρηνα γιγάντια κύτταρα
- Έκφραση μελανοκυτταρικών δεικτών (S100, SOX10, Melan-A, HMB45)
- 70–90% των περιπτώσεων φέρουν συντήξεις EWSR1-ATF1 οι οποίες συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση από το μελάνωμα

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα (ΕΜΧ) (extraskkeletal myxoid chrondrosarcoma)

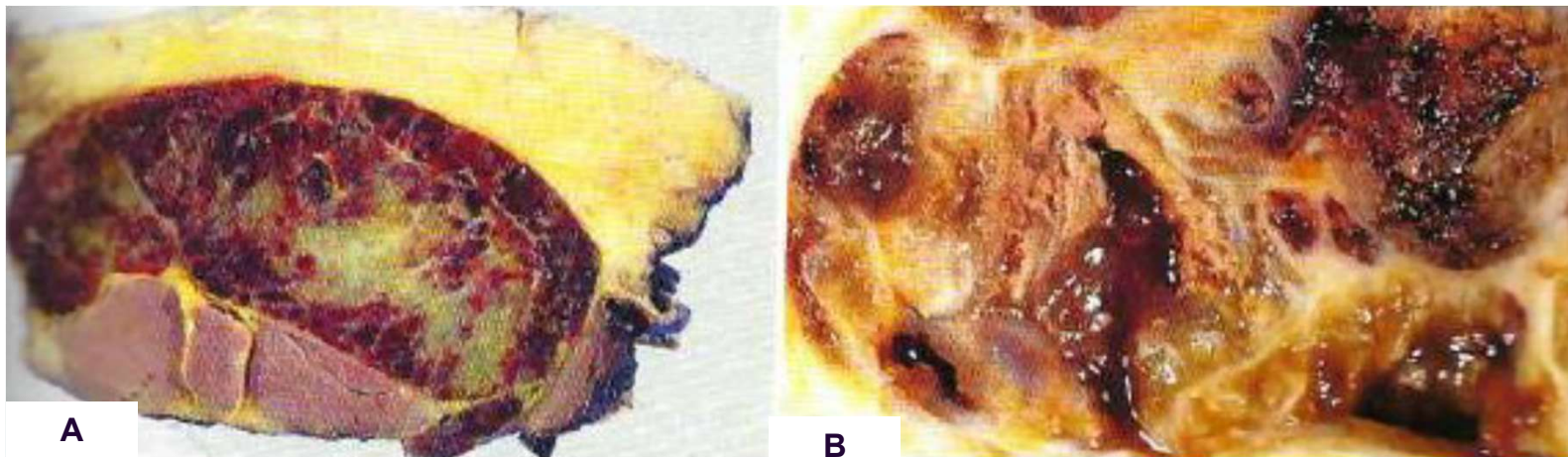
Σάρκωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από άφθονο μυξοειδές στρώμα, πολυλοβωτή διαμόρφωση και ομοιόμορφα κύτταρα με διάταξη σε χορδές, αθροίσεις και δοκίδες με δικτυωτή διεύθυνση **και** διαμεταθέσεις του γονιδίου *NR4A3*.

ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΧΟΝΔΡΙΝΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια των εγγύς άκρων και πτυχών, κορμός, κεφαλή-τράχηλος, παρασπονδυλικά, κοιλία, πύελος, πέλμα
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** μάζα συνοδευόμενη από άλγος-ευαισθησία
μεγάλο μέγεθος συνήθως, ενδεχομένως >30εκ, περίγραπτος όγκος με πολυοζώδη εμφάνιση και ζελατινώδεις περιοχές με διαφραγμάτια, πιθανή νέκρωση, κυστικοποίηση, αιμορραγία
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** <1% των σαρκωμάτων, μέση ηλικία 50 έτη, σπάνια σε παιδιά, εφήβους, Θ:Α 1:2
- **Παθογένεση:** συντήξεις *NR4A3-EWSR1*, *NR4A3-TAF15* στο >90% των περιπτώσεων
ΟΙ ΣΥΝΤΗΞΕΙΣ ΑΥΤΕΣ ΔΕΝ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΆΛΛΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ
οι χιμαιρικές πρωτεΐνες είναι ενεργοποιητές της μεταγραφής

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα

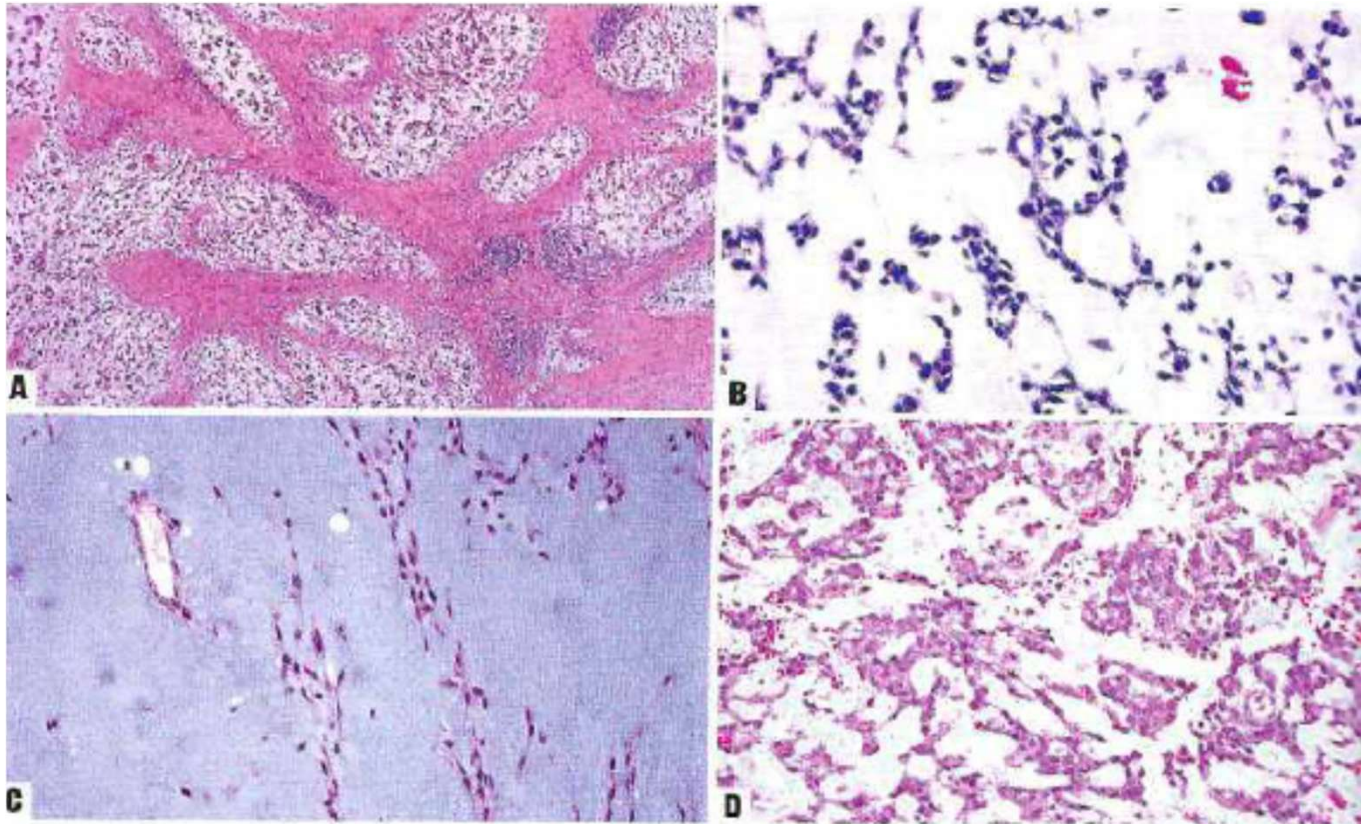


A) Καλά αφοριζόμενος όγκος με ψευδοκάψα και λοβιώδη αρχιτεκτονική με ινώδη διαφραγμάτια B) θέσεις κυστικοποίησης, αιμορραγίας, νέκρωσης

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα

- Πολυοζώδες/πολυλοβωτό πρότυπο ανάπτυξης (υποκυτταρικά λόβια) με παρουσία διαφραγματίων
- Κύτταρα με μικρή ποσότητα ηωσινόφιλου-κενοτοπιώδους κυτταροπλάσματος, ομοιόμορφους στρογγυλούς-ωοειδείς πυρήνες, επιμήκεις προσεκβολές, σχηματίζοντας χορδές, μικρές αθροίσεις, συνδεόμενες δοκίδες
- Άφθονο μυξοειδές στρώμα, ΧΩΡΙΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΌ ΧΟΝΔΡΟΥ
- Μικρή μιτωτική δραστηριότητα
- Σπανίως ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα δίκην ραβδοειδών κυττάρων
- Σε λίγες περιπτώσεις αυξημένη κυτταροβρίθεια, λίγο στρώμα και υψηλόβαθμης εμφάνισης επιθηλιοειδής μορφολογία
- S100+ (20% των περιπτώσεων), ck1+ (30% των περιπτώσεων), synaptophysin±, NSE±
- INI1- σε κύτταρα με ραβδοειδή μορφολογία

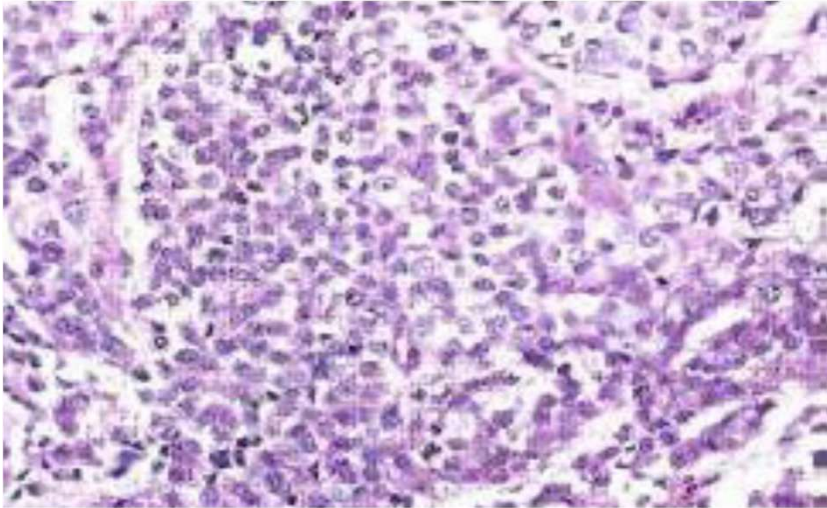
Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα



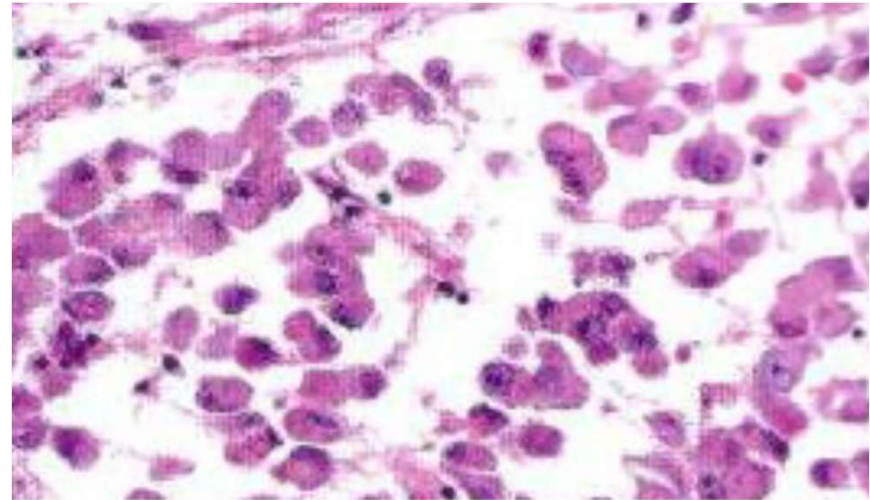
Α)οζώδης αρχιτεκτονική με ινώδη διαφραγμάτια Β)άφθονο μυξοειδές στρώμα και χορδές ομοιόμορφων κυττάρων Γ)παρουσία ατρακτόμορφων κυττάρων Δ)συμπαγείς κυτταρικές αθροίσεις (ΔΔ επιθηλιακό νεόπλασμα)

WHO, Soft tissue and bone tumors 2020

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα



Κυτταροβριθής υπότυπος: μικρή ποσότητα ενδιάμεσου στρώματος



Παρουσία ραβδοειδών κυττάρων (INI1-)

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Μυξοειδές λιποσάρκωμα:** παρουσία λιποβλαστών
- **Οστεοποιούμενος ινομυξοειδής όγκος**
- **Όγκος εκ μυοεπιθηλιακών κυττάρων**
- **Μεταστατικό καρκίνωμα**
- **Μελάνωμα**
- **Επιθηλιοειδές σάρκωμα εγγύς τύπου**

	S-100 Protein	Keratins	Epithelial Membrane Antigen	Desmin
Ossifying fibromyxoid tumor	++	rare	rare	+
Soft tissue myoepithelioma	+++	+++	+++	-
Extraskelatal myxoid chondrosarcoma	±	-	rare	-

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
χωρίς ιδιαίτερη αξία, υψηλού ιστολογικού βαθμού
- **Μακρόχρονη επιβίωση παρά την ανάπτυξη μεταστάσεων**
- **Μεταστάσεις σε πνεύμονα συνήθως**
- **OS: 82-90% (5yrs), 65-70% (10yrs), 58-60% (15yrs)**
- **Παράγοντες κακής πρόγνωσης: μεγάλη ηλικία, $\mu\delta > 10\text{εκ}$, εντόπιση εγγύς, αυξημένη κυτταροβρίθεια και ατυπία, παρουσία ραβδοειδών κυττάρων, σύντηξη *NR4A3* με non-EWSR1 partner (υψηλότερης κακοήθειας μορφολογικά χαρακτηριστικά)**

Εξωσκελετικό Μυξοειδές Χονδροσάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

-Κύτταρα με ήπια ατυπία και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα διατεταγμένα σε χορδές ή δοκίδες εντός μυξοειδούς υποστρώματος

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Συντήξεις του *NR4A3*

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος (ΔΜΣΟ)

(desmoplastic small round cell tumour)

Σάρκωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από μικρά στρογγυλά κύτταρα σε έντονα δεσμοπλαστικό υπόστρωμα και την παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου *EWSR1-WT1*.

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος

- **Εντόπιση:** κοιλία, οπισθοπεριτόναιο, πύελος, πολλαπλές εμφυτεύσεις σε επίπλουν, περιτόναιο, σπάνιες εντοπίσεις: θωρακική κοιλότητα, παραορχικά
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** συμπτώματα σύμφωνα με την εντόπιση
Πολλαπλοί όζοι της περιτοναϊκής επιφάνειας, συχνά ένας μεγαλύτερος και π πολλαπλοί δορυφόροι
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** παιδιά-νέοι ενήλικες, 3^η δεκαετία, κυρίως σε άρρενα (>85% των ασθενών)
- **Παθογένεση:** σύντηξη *EWSR1-WT1*, ανάπτυξη στην περιτοναϊκή επιφάνεια με έντονη έκφραση του γονιδίου *WT1* κατά την εμβρυική ηλικία, εκ του ενδιάμεσου μεσοδέρματος, σε μετάβαση από το μεσέγχυμα σε επιθηλιακό στοιχείο (όπως τον ΔΜΣΟ)

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος

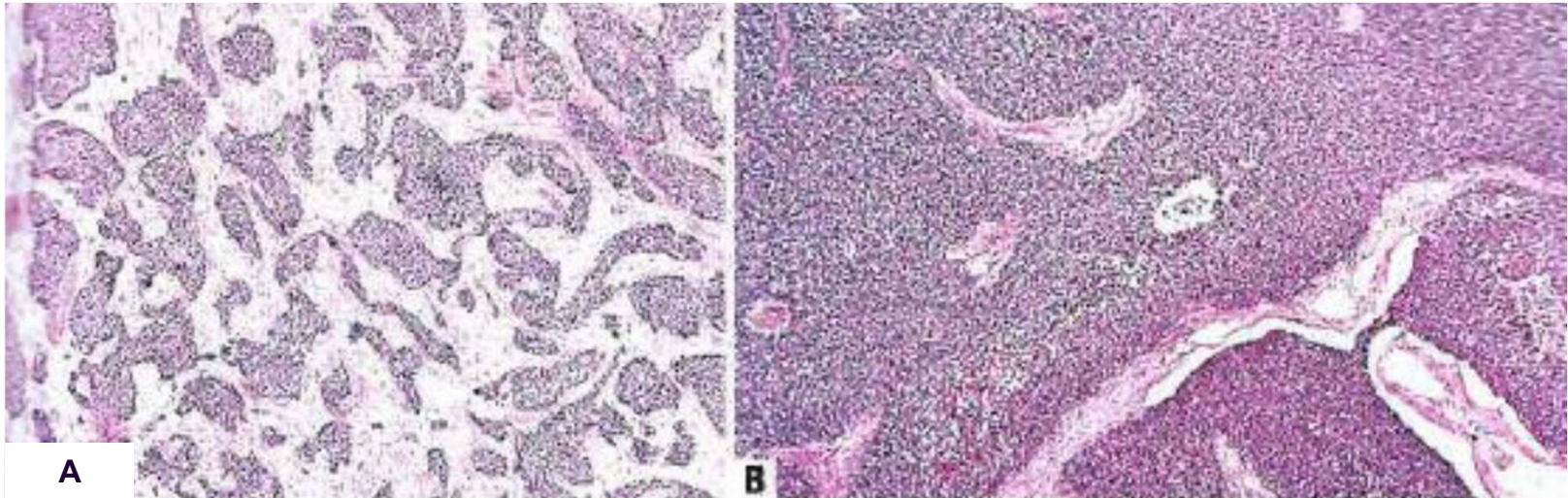


Μία κύρια μάζα και πολλαπλές δορυφόρες
μάζες μικρότερου μεγέθους

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος

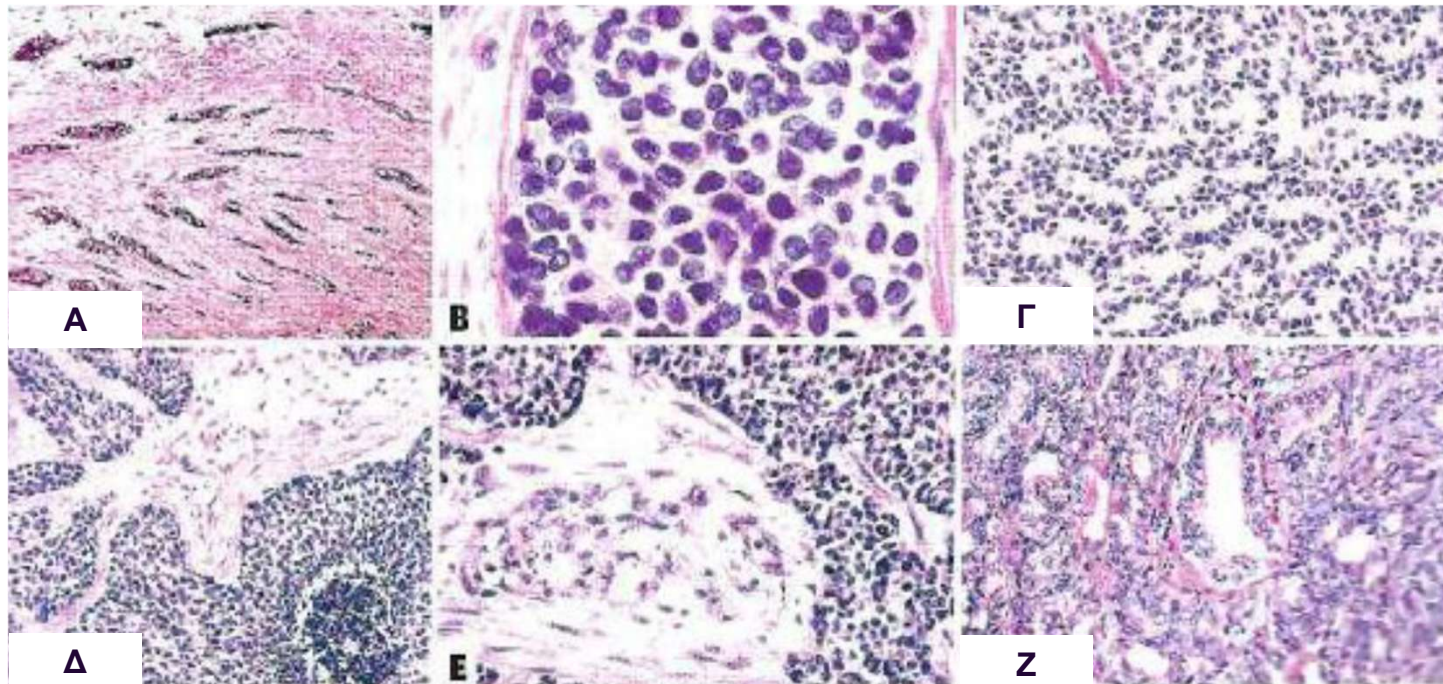
- Σαφείς κυτταρικές φωλεές εντός έντονα δεσμοπλαστικού υποστρώματος
 - Ομοιόμορφα μικρού μεγέθους κύτταρα, στρογγυλά (σπανίως επιθηλιοειδή/ατρακτόμορφα) με βαθυχρωματικό πυρήνα και ελάχιστο κυτταρόπλασμα με ασαφή κυτταρικά όρια
 - Στρώμα με άφθονες ινοβλάστες/μυοϊνοβλάστες και αγγειοβρίθεια
 - Πιθανή κεντρική νέκρωση, κυστική εκφύλιση
 - Άφθονες μιτώσεις, νέκρωση μονών κυττάρων
-
- Σπανίως ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα δίκην ραβδοειδών κυττάρων/επιθηλιακές δομές δίκην ροζέττων-αδενικών σχηματισμών
 - Σε λίγες περιπτώσεις μεγαλύτερα κύτταρα, αυξημένος πλειομορφισμός
 - Θετικότητα για ποικίλους επιθηλιακούς, μυογενείς και νευρογενείς δείκτες
 - (+) WT1 (πυρηνική χρώση έναντι του c-αμινοτελικού άκρου), EMA, CKs, desmin (παραπυρηνική κυτταροπλασματική χρώση), NSE, CD56
 - (-) myogenin, MYOD1

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος



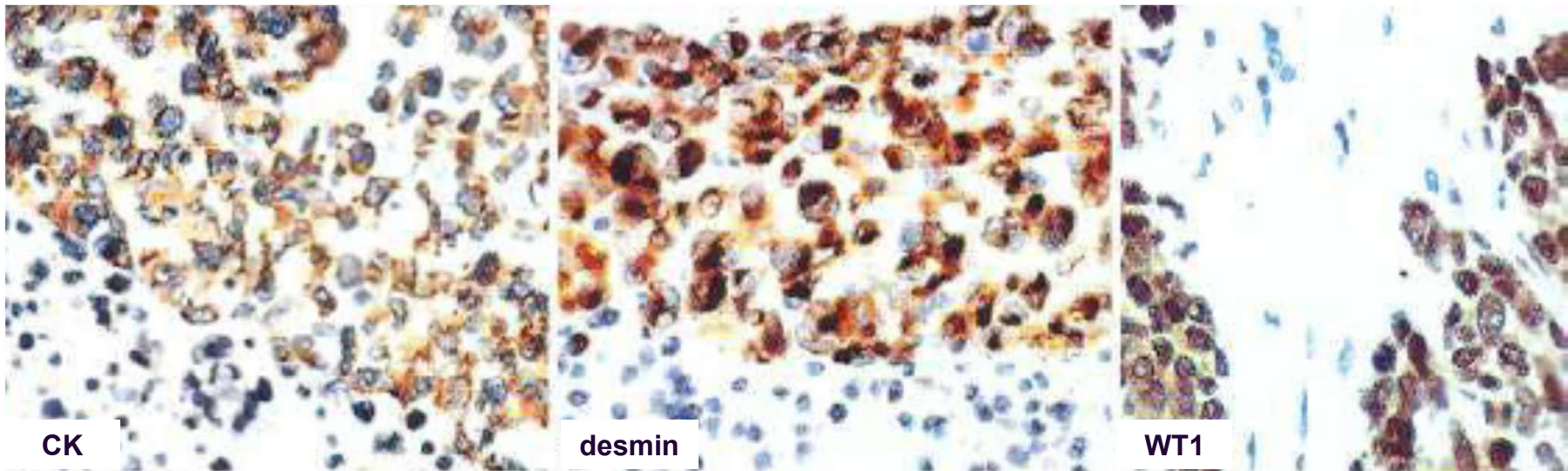
- A) φωλεές ποικίλου μεγέθους εντός δεσμοπλαστικού στρώματος
B) συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος



A)Διηθητικό πρότυπο με παρουσία μονών κυττάρων B)μικρά στρογγυλά κύτταρα χωρίς ιδιαίτερο πλειομορφισμό Γ)παρουσία ροζεττών Δ)εστιακή νέκρωση Ε)σπειραματοειδή τριχοειδή Ζ)επιθηλιακές δομές με παρουσία αδενικών σχηματισμών

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος



Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος- Διαφορική Διάγνωση

- **Σάρκωμα Ewing:** CD99++, CKs-/+, NKX2.2+, desmin-, EMA-
- **Ραβδομυοσάρκωμα:** myogenin+
- **Ομάδα αδιαφοροποίητων στρογγυλοκυτταρικών σαρκωμάτων**

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος

- **Σταδιοποίηση:**
UICC TNM (2020)
- **Βαθμοποίηση:**
Υψηλού ιστολογικού βαθμού
- **Μέση επιβίωση 17-25 μήνες**
- **5ετής επιβίωση 10-15%**

Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Φωλεές μικρού μεγέθους στρογγυλών κυττάρων εντός δεσμοπλαστικού στρώματος
- Θετικότητα για CK, desmin (στικτό πρότυπο), και WT1 (αντίσωμα για το C-terminus).

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Αναδιατάξεις του γονιδίου *EWSR1* ή παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου *EWSR1-WT1*

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος (ΕΡΟ) (extrarenal rhabdoid tumour)

Σάρκωμα της βρεφικής-παιδικής ηλικίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από στρογγυλά/πολυγωνικά κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με έγκλειστα δίκην υάλου, έκκεντρους πυρήνες και μακροπυρήνια και απώλεια έκφρασης των *SMARCB1 (INI1)* / *SMARCA4 (BRG1)*.

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος

- **Εντόπιση:** εν τω βάθει μαλακά μόρια του κεντρικού άξονα (λαιμός, παρασπονδυλικά, περίνεο, κοιλία, οπισθοπεριτόναιο), άκρα (μηρός), δέρμα, σπλάγχνα (ιδίως ήπαρ)
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα και ανάλογα με την εντόπιση, εκτεταμένη νόσος στα βρέφη
Όγκοι >5εκ χωρίς κάψα, με συνοδό αιμορραγική και πηκτική νέκρωση
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** εξαιρετικά σπάνιος όγκος βρεφών και παιδιών
Σε βρέφη-νεογνά, συχνότερος από τους ανάλογους όγκους του νεφρού και του εγκεφάλου

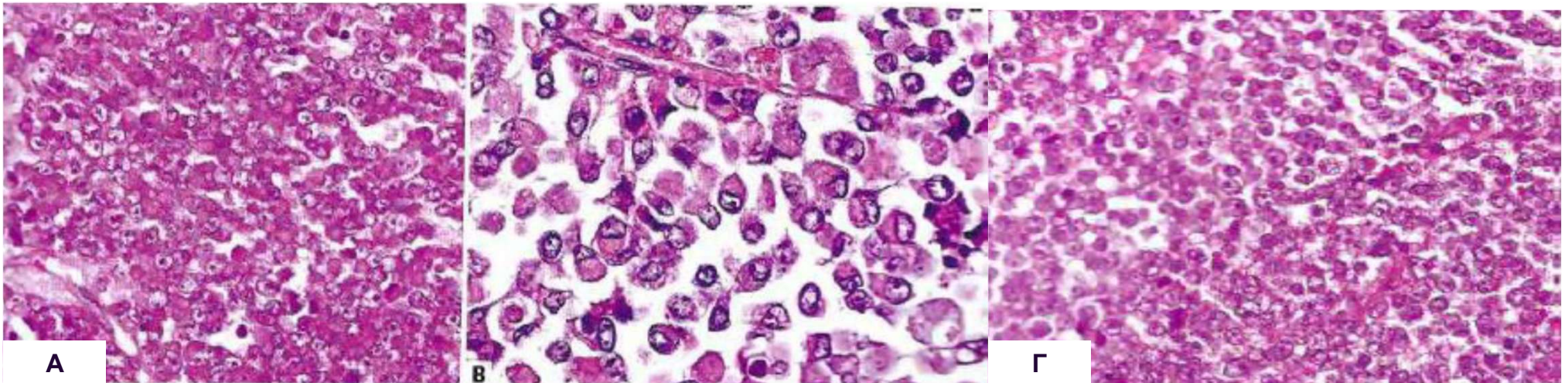
Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος

- **Αιτιολογία:** Οικογενείς περιπτώσεις με παρουσία germline μεταλλάξεων στο γονίδιο *SMARCB1*
 - Germline μεταλλάξεις του *SMARCB1* στο 13% των ασθενών σε EPO
 - Ασθενείς με germline μεταλλάξεις του *SMARCB1* αναπτύσσουν EPO στην πρώιμη παιδική ηλικία και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και άλλων όγκων μαλακών μορίων (σβαννώματα)
 - Σε πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών υπάρχουν μεταλλάξεις του *SMARCA4*
- **Παθογένεση:** ομόζυγη απενεργοποίηση του *SMARCB1*

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος

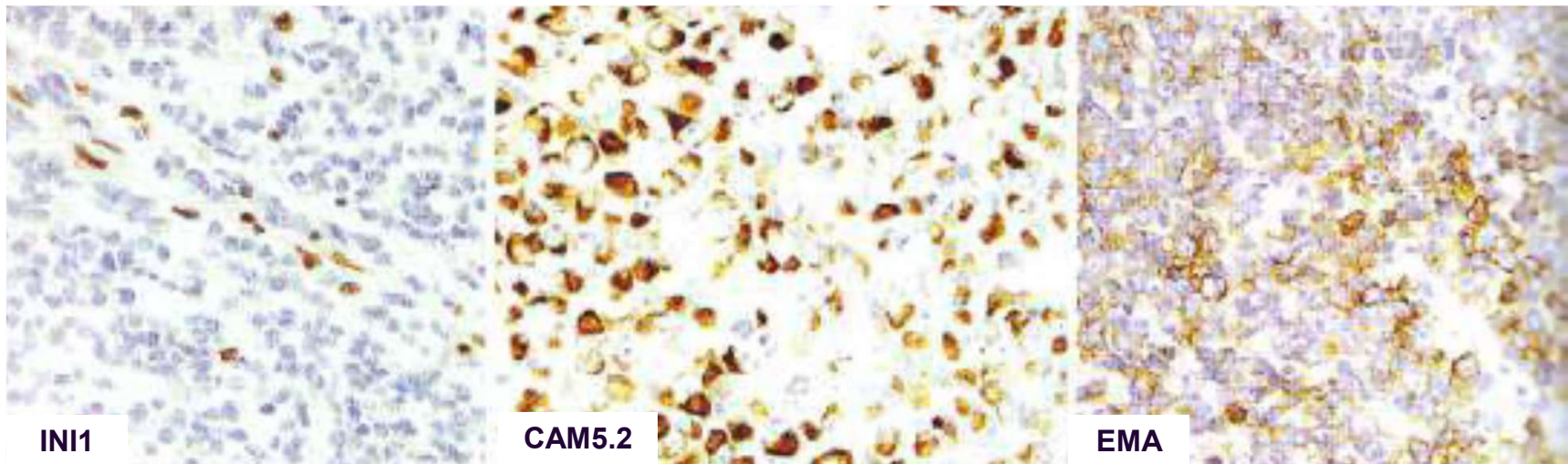
- Ραβδοειδή κύτταρα με ευμεγέθεις στρογγυλούς-νεφροειδείς πυρήνες, ευκρινή πυρήνια και άφθονο κυτταρόπλασμα, και πιθανή απώλεια συνοχής
 - Παραπυρηνικά ηωσινόφιλα PAS+/PAS-D+ υαλοειδή έγκλειστα ή σφαιρίδια
 - Συμπαγείς αθροίσεις/δοκίδες
 - Στην περιφέρεια διηθητική ανάπτυξη δίκην μονών κυττάρων
 - Άφθονες μιτώσεις, απουσία πυρηνικού πλειομορφισμού
 - Περιπτώσεις με αδιαφοροποίητα στρογγυλά κύτταρα και λίγα ραβδοειδή κύτταρα
-
- INI1-
 - (+) EMA, CKs
 - ±CD99, synaptophysin, MSA, S-100
 - Συχνή έκφραση των μορίων των εμβρυικών ιστών SALL4, glypican3

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος



- A) ραβδοειδή κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα το οποίο περικλείει υαλοειδή έγκλειστα και έκκεντρους πυρήνες με ευκρινή πυρήνια B) ραβδοειδή κύτταρα με απώλεια της συνοχής
Γ) αδιαφοροποίητα μικρά στρογγυλά κύτταρα σε όγκο του ήπατος

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος



Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος- Διαφορική Διάγνωση

Rhabdoid Phenotype in Mesenchymal Lesions

Mesenchymal Lesions That Frequently Display a Rhabdoid Phenotype

- Malignant rhabdoid tumor (renal and extrarenal)
- Epithelioid sarcoma (conventional and proximal-type)
- SMARCA4-deficient thoracic sarcoma
- Epithelioid angiosarcoma
- Perivascular epithelioid cell tumor/epithelioid angiomyolipoma

Poorly differentiated chordoma

Mesenchymal Lesions That Occasionally Display a Rhabdoid Phenotype

- Rhabdomyosarcoma
- Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma
- Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor
- Desmoplastic small round cell tumor
- Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
- Synovial sarcoma
- Alveolar soft part sarcoma
- Epithelioid hemangioendothelioma
- Leiomyosarcoma (epithelioid variant)
- Endometrial stromal sarcoma

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος

- **Βαθμοποίηση:**
Υψηλού ιστολογικού βαθμού
- **5ετής επιβίωση <15%**
- **Η ηπατική εντόπιση συσχετίζεται με χειρότερη επιβίωση**

Εξωνεφρικός Ραβδοειδής Όγκος

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Άωρη ή ραβδοειδής μορφολογία
- Απώλεια έκφρασης του SMARCB1 (INI1).

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

Περιαγγειακά επιθηλιοειδή κύτταρα: ιδιαίτερη κατηγορία επιθηλιοειδών κυττάρων σε στενή σχέση με το αγγειακό τοίχωμα, με έκφραση μελανοκυτταρικών δεικτών και δεικτών λείων μυικών ινών

Οι όγκοι είναι είτε αβέβαιης είτε κακοήθους βιολογικής συμπεριφοράς

Συνώνυμο: Επιθηλιοειδές αγγειομυολίπωμα

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

- **Εντόπιση:** δεν υπάρχει χαρακτηριστική ανατομική εντόπιση
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** ανώδυνη μάζα, καλά περιγράπτη με μέση μδ 5-8εκ, οι όγκοι εντοπιζόμενοι στο δέρμα είναι μικρότερου μεγέθους
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** μέση ηλικία εμφάνισης 45 έτη, Θ:Α 1:0,2
- **Παθογένεση:** απώλεια ετεροζυγωτίας του γονιδίου *TSC2* (συσχέτιση με οζώδη σκλήρυνση), μεταλλάξεις του *TP53* στο 63% των περιστατικών αυτών/
-μικρότερο ποσοστό (15%) όγκων φέρουν συντήξεις του *TFE3* (TFE3+ και ανοσοϊστοχημικά)

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

- Επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο κοκκιώδες ή διαυγές κυτταρόπλασμα, στρογγυλό πυρήνα με μικρό πυρήνιο και φωλεώδες πρότυπο ανάπτυξης
- Πέριξ των φωλεών παρουσία τριχοειδών
- Σε ορισμένους όγκους ατρακτόμορφος κυτταρικός πληθυσμός
- Συνήθως (αλλά όχι πάντα) περιαγγειακό πρότυπο ανάπτυξης, αντικαθιστώντας τον αγγειακό αυλό
- Σκληρυντικός υπότυπος: χορδές-δοκίδες κυττάρων σε έντονα κολλαγονώδες στρώμα
- Πιθανή συμπλασμικού τύπου μεταβολή: πολυπύρρηνα κύτταρα με πλειομορφισμό, όμως χωρίς αυξημένο αριθμό μιτώσεων

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

➤ Κακόηθες PEComa:

Παρουσία αυξημένης μιτωτικής δραστηριότητας, νέκρωσης και πυρηνικού πλειομορφισμού, διηθητική ανάπτυξη

➤ PEComa με αναδιάταξη του *TFE3*:

κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης, επιθηλιοειδή κύτταρα, παρουσία μελανίνης

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

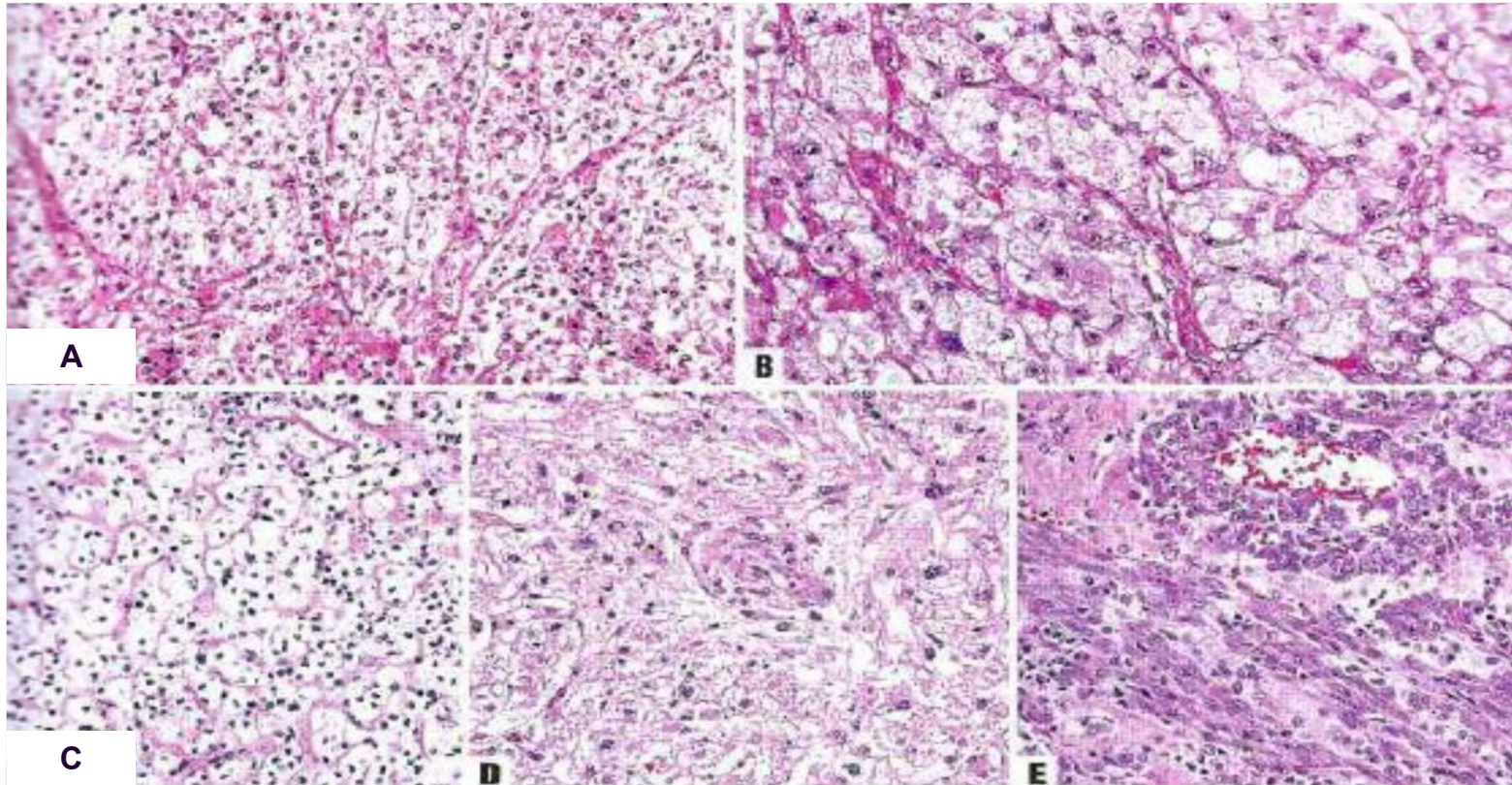
➤ Ανοσοφαινότυπος

- **HMB45**, Melan-A, MITF+ (πιο συχνή στους επιθηλιοειδείς παρά τους ατρακτόμορφους όγκους)
- SMA+++, desmin+, caldesmon+
- S-100-

➤ PEComa με αναδιάταξη του TFE3:

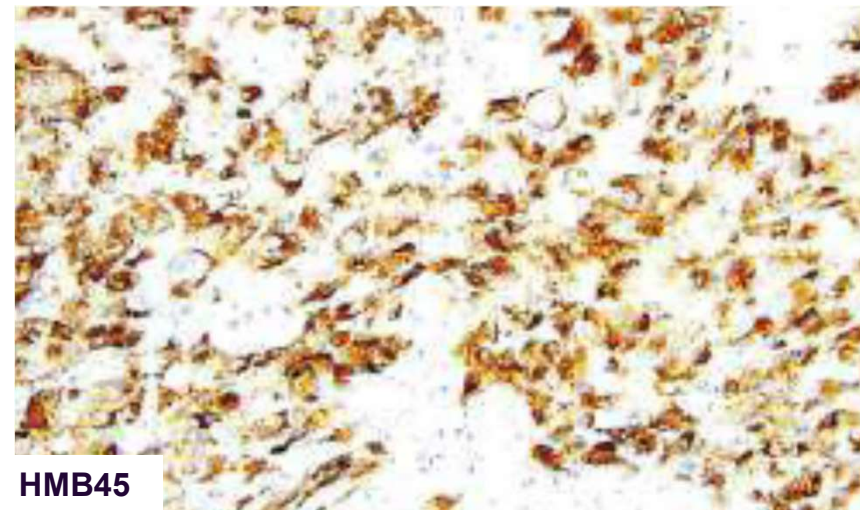
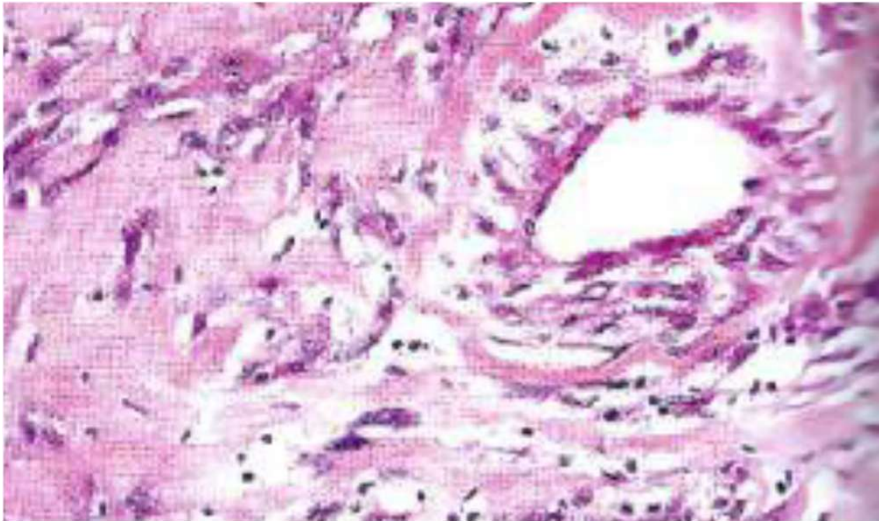
TFE3+, (-) για δείκτες λείων μυικών ινών

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)



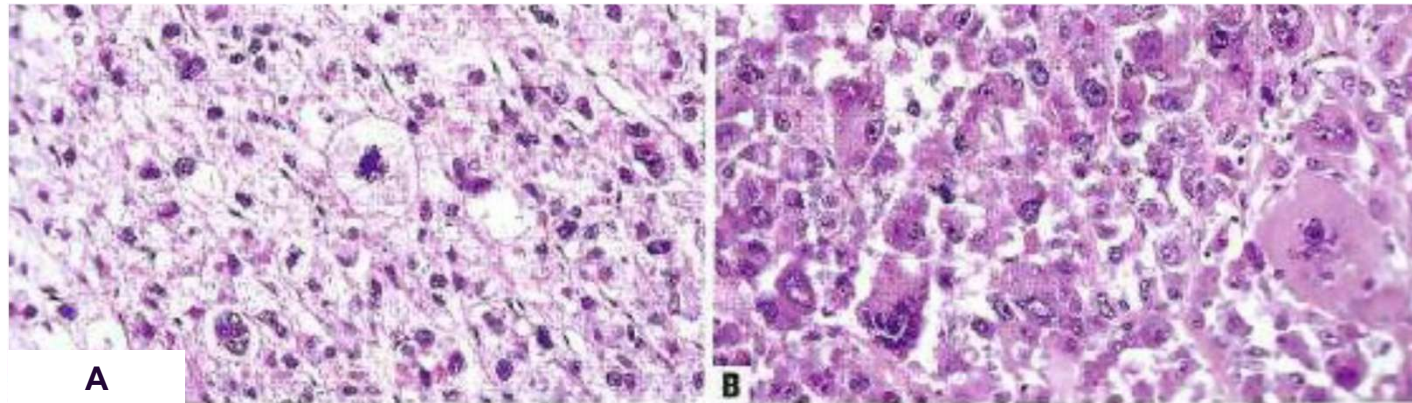
A)Φωλεώδες πρότυπο ανάπτυξης B)επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα Γ)πρότυπο μικρών φωλεών, κύτταρα με μικρού μεγέθους στρογγυλό πυρήνα και διαυγές κυτταρόπλασμα Δ)αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων Ε)ατρακτόμορφη μορφολογία

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)



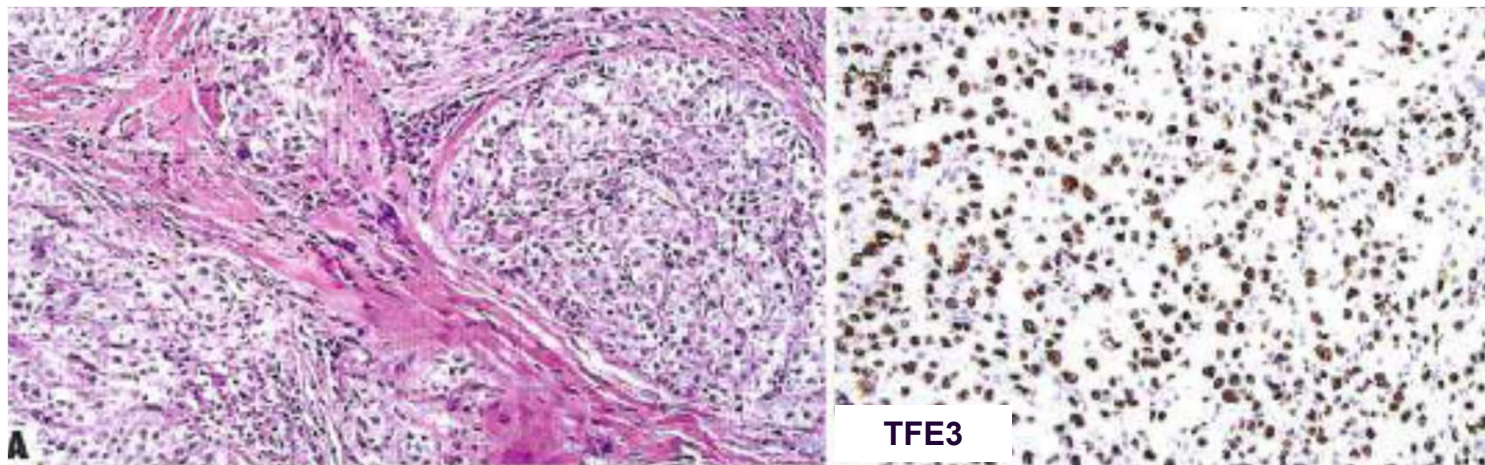
Σκληρυντικό PEComa

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)



Κακόηθες PEComa: A)επιθηλιοειδή κύτταρα με δοκιδώδες πρότυπο ανάπτυξης, διαυγές κυτταρόπλασμα, πυρηνική ατυπία και μιτωτική δραστηριότητα B)κύτταρα με κοκκιώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, έντονη πυρηνική ατυπία και πολυάριθμες μιτώσεις

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)



PEComa με αναδιάταξη του TFE3: φωλεώδες και συμπαγές
πρότυπο ανάπτυξης, επιθηλιοειδή κύτταρα με μέτρια ποσότητα
κοκκιώδους κυτταροπλάσματος

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

- Διαφορική Διάγνωση

If an Epithelioid Component Predominates

- Metastatic carcinoma
- Metastatic melanoma
- Epithelioid (deciduoid) malignant mesothelioma
- Large cell lymphoma and plasma cell neoplasms
- Rhabdomyosarcoma
- Alveolar soft part sarcoma
- Epithelioid leiomyosarcoma
- Epithelioid sarcoma (especially proximal type)
- Epithelioid myoepithelioma
- Epithelioid angiosarcoma
- Malignant rhabdoid tumor
- Epithelioid gastrointestinal stromal tumor

If a Spindle Cell Component Predominates

- Leiomyoma, leiomyosarcoma
- Gastrointestinal stromal tumor

If a Clear Cell Component Predominates

- Clear cell carcinoma
- Clear cell sarcoma

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

➤ Πρόγνωση για κακοήθεις όγκους:

Μέγεθος >5εκ συσχετίζεται με υποτροπή

-Μεταστάσεις σε ήπαρ, λεμφαδένες, πνεύμονα, οστά

Όγκοι εκ Περιαγγειακών Επιθηλιοειδών Κυττάρων (PEComas)

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Επιθηλιοειδή και/ή ατρακτόμορφα κύτταρα με κοκκιώδες ηωσινόφιλο έως διαυγές κυτταρόπλασμα
- Φωλεώδες, δοκιδώδες ή συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης με συχνά περιαγγειακό προσανατολισμό
- Ποικίλη συνέκφραση μελανοκυτταρικών δεικτών και δεικτών λείας μυικής διαφοροποίησης

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Θετικότητα για TFE3 εάν είναι αρνητικοί οι δείκτες λείας μυικής διαφοροποίησης

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών (ΣΚΕΧ) (intimal sarcoma)

Σάρκωμα το οποίο αναπτύσσεται στις μεγάλες αρτηρίες της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας καθώς και στην καρδιά, με την ιδιαιτερότητα της ενδοαυλικής ανάπτυξης, της απόφραξης του αυλού του προσβαλλόμενου αγγείου και της χορήγησης εμβόλων στα περιφερικά όργανα

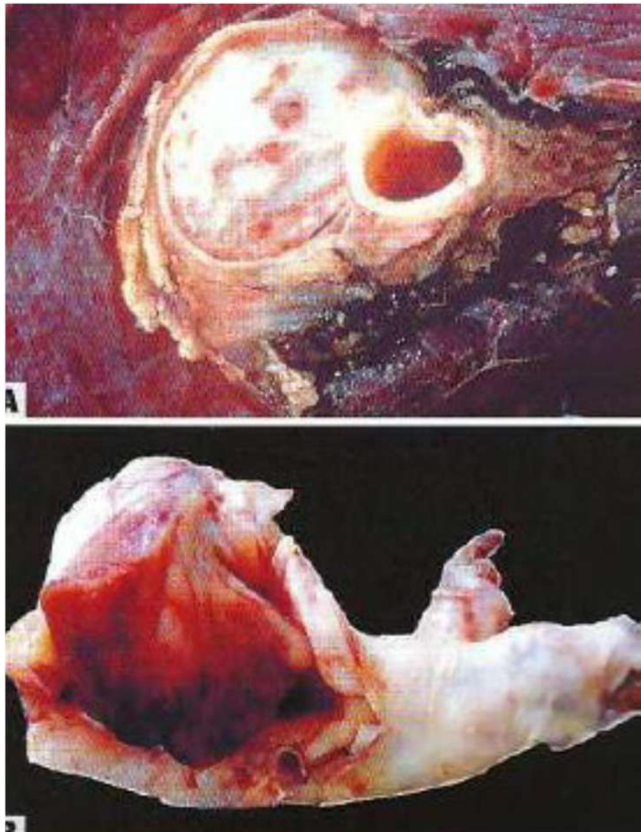
Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών

- **Εντόπιση:** πνευμονικές αρτηρίες, δομές της καρδιάς (αριστερή καρδία, πνευμονική βαλβίδα, σημείο σύνδεσης της δεξιάς κοιλίας με την πνευμονική αρτηρία), **αορτή (κυρίως κοιλιακή)**. Διήθηση των πνευμόνων ή μετάσταση σε ποσοστό 40%, 20% διασπορά σε ΚΝΣ, δέρμα, λεμφαδένες
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** κλινική εμφάνιση σχετιζόμενη με τα έμβολα, συχνά διάγνωση μετά θάνατον
Όγκοι ομοιάζοντες θρόμβους, πιθανές θέσεις οστεοποίησης
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** εξαιρετικά σπάνιος όγκος, ανάπτυξη στα πνευμονικά αγγεία με διπλάσια συχνότητα σε σχέση με την αορτή
- **Παθογένεση:** ενίσχυση των *PDGFRA*, *KIT*, *EGFR*, *MDM2*

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών

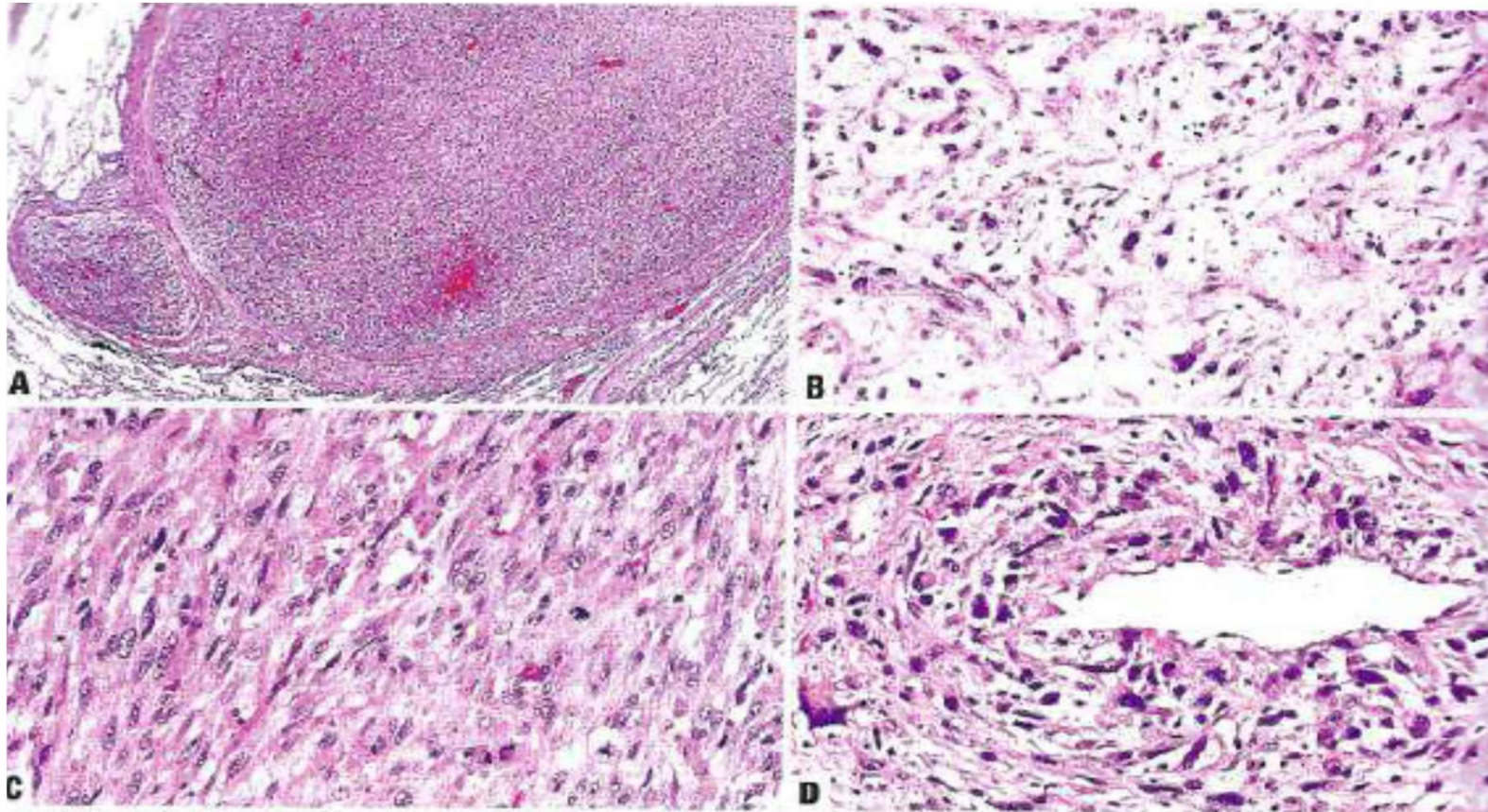
- Όγκος χαμηλής διαφοροποίησης
- **Μέτρια έως έντονα άτυπα ατρακτόμορφα κύτταρα με άφθονες μιτώσεις, νέκρωση και πυρηνικό πλειομορφισμό**
- **Πιθανή παρουσία μυξοειδών περιοχών επιθηλιοειδών κυττάρων, ετερόλογης χόνδρινης ή οστέινης διαφοροποίησης, ή στοιχείων ραβδομυοσαρκώματος-αγγειοσαρκώματος**
- **SMA+**
- **desmin±**
- **MDM2+ στο 70% των περιπτώσεων (εύρημα με διαγνωστική χρήση)**
- **ΔΔ ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ: ΕΞΟΡΜΗΣΗ ΑΠΟ ΦΛΕΒΕΣ, MDM2-**

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών



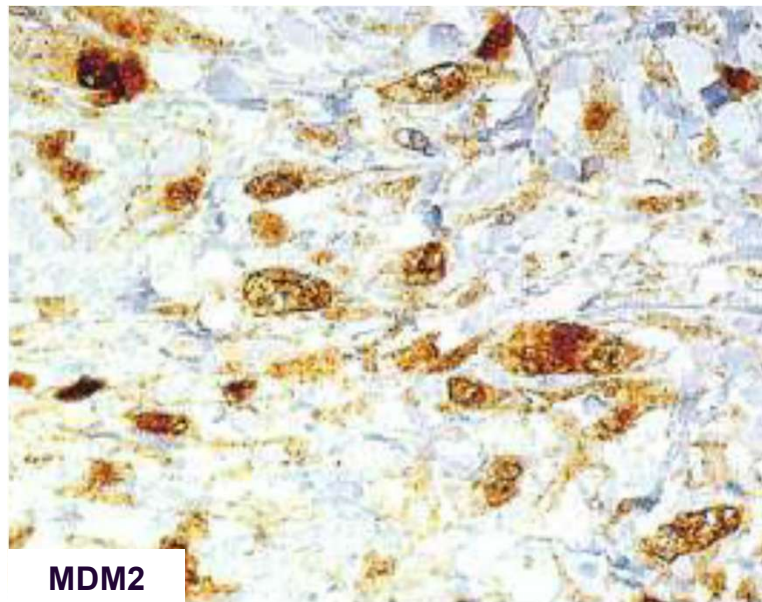
- A) Πύλη πνεύμονα
ασθενούς με
απόφραξη του
αυλού της
πνευμονικής
αρτηρίας από
νεοπλασματικό ιστό
- B) Ενδαρτηρεκτομή
πνευμονικής
αρτηρίας

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών



- A) επέκταση του όγκου εντός ενδοπνευμονικών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας
- B) μυξοειδές στρώμα, ήπια κυτταροβρίθεια
- Γ) εικόνα όμοια με λειομυοσάρκωμα
- Δ) αγγειακός αυλός περικυκλωμένος από νεοπλασματικά κύτταρα

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών



Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών

➤ 5ετής επιβίωση:

-5-9 μήνες (αορτική εντόπιση)

-13-18 μήνες (εντόπιση στα πνευμονικά αγγεία)

Σάρκωμα εκ των Κυττάρων του Έσω Χιτώνα των Μεγάλων Αρτηριών

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Εντόπιση εντός του αυλού μεγάλου αγγείου της πνευμονικής ή της συστηματικής κυκλοφορίας ή εντός των κοιλοτήτων της καρδιάς
- Υψηλής κακοήθειας μορφολογία, με ή χωρίς την παρουσία ετερόλογων στοιχείων

➤ **Επιθυμητά Διαγνωστικά Κριτήρια:**

Ενίσχυση του *MDM2*

Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα (ΑΣ) (undifferentiated sarcoma)

Σάρκωμα για το οποίο δε διαπιστώνεται (με τις υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους) αναγνωρίσιμη σειρά διαφοροποίησης.

-Αποτελεί ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΞ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ, παρά ταύτα έχει προκύψει ομαδοποίηση εκ των γενετικών ευρημάτων

**-ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ
ΑΛΛΩΝ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ**

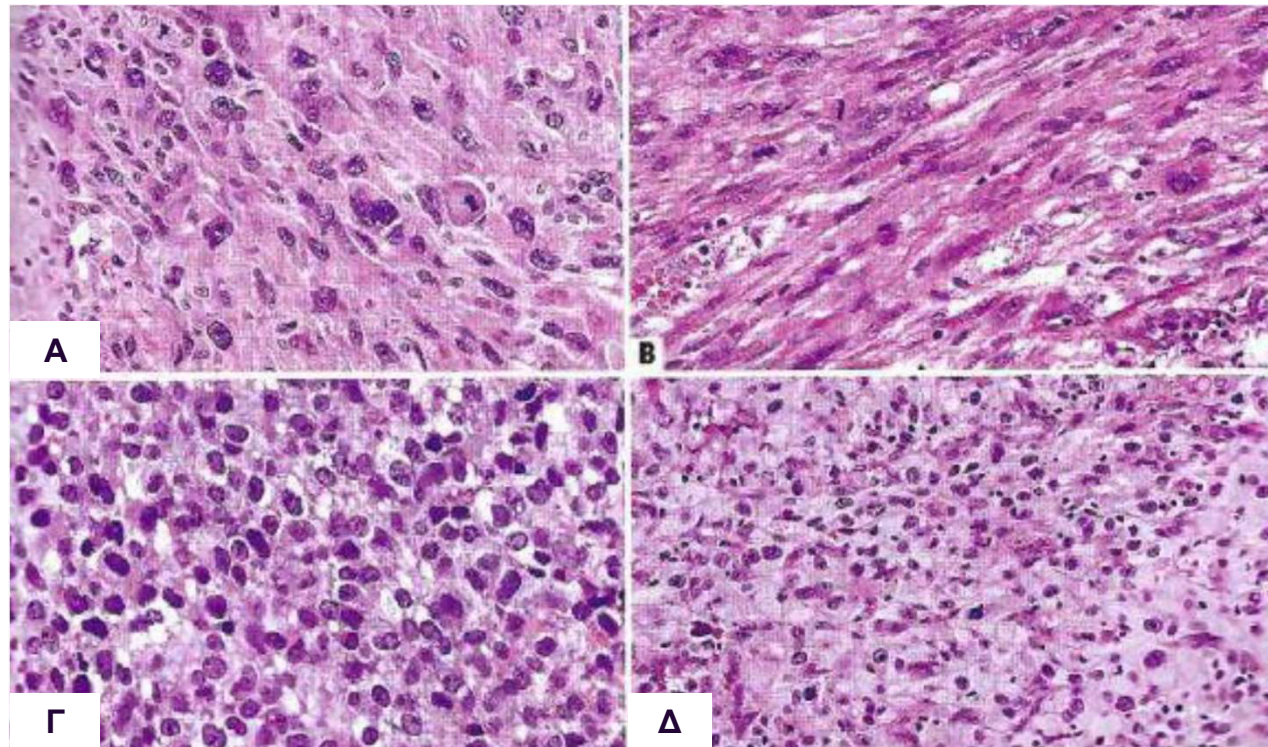
Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα

- **Εντόπιση:** οποιαδήποτε
- **Κλινική εικόνα/Μακροσκοπική Εμφάνιση:** δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά/μακροσκοπικά ευρήματα
- **Επιδημιολογικά δεδομένα:** 20% όλων των σαρκωμάτων, εμφανιζόμενα σε όλες τις ηλικίες (στρογγυλοκυτταρική μορφολογία συχνότερα σε νέους ασθενείς και ταξινόμηση σε σχέση με την κύρια γονιδιακή τους ανωμαλία, πλειόμορφη μορφολογία: μεγαλύτερες ηλικίες)
- **Παθογένεση:** σύνθετοι καρυότυποι

Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα

- Πλειόμορφου τύπου (συχνότερη κατηγορία): γιγάντια πλειόμορφα κύτταρα χωρίς ιδιαίτερο πρότυπο ανάπτυξης
 - ★ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΜΥΟΓΕΝΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ (SMA, desmin, caldesmon) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟΥ ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΟΣ
- Ατρακτόμορφου τύπου: ατρακτόμορφη μορφολογία, αμφίφιλο/ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (ΔΔ αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα)
- Στρογγυλοκυτταρικού τύπου
- Επιθηλιοειδούς τύπου: ΔΔ καρκίνωμα/μελάνωμα, απουσία φωλεώδους προτύπου ανάπτυξης, πιθανή απώλεια SMARC (INI1/BRG1)

Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα



Α)Αδιαφοροποίητο Πλειόμορφο Σάρκωμα αποτελούμενο από πλειόμορφα και ατρακτόμορφα κύτταρα με άφθονες μιτώσεις Β)Αδιαφοροποίητο Ατρακτοκυτταρικό Σάρκωμα Γ)Αδιαφοροποίητο Μικροστρογγυλοκυτταρικό Σάρκωμα Δ)Αδιαφοροποίητο Επιθηλιοειδές Σάρκωμα

Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα

➤ Σταδιοποίηση:

UICC TNM (2020)

➤ Βαθμοποίηση:

Συνήθως υψηλόβαθμου ιστολογικού βαθμού

➤ Οι περιπτώσεις με επιθηλιοειδή μορφολογία έχουν πιο επιθετική κλινική πορεία

➤ Πλειόμορφου τύπου ΑΣ του κορμού και των άκρων: 5ετής επιβίωση χωρίς μεταστάσεις 83%

➤ Επιβίωση σε παιδιατρικούς ασθενείς (ανεξαρτήτως μορφολογίας): 70-75%

Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα

➤ **Απαραίτητα Διαγνωστικά Κριτήρια:**

- Ατρακτοκυτταρική, επιθηλιοειδής, και μικροστρογγυλοκυτταρική μορφολογία συνήθως με έντονη κυτταρική ατυπία
- Απουσία στοιχείων υποδεικνύοντων διαφοροποίηση είτε μορφολογικά είτε ανοσοϊστοχημικά
- Απουσία παθολογικών μοριακών ανωμαλιών

Συμπερασματικά – Μυξοειδείς Όγκοι

Myxoid Tumors of Soft Tissue

Benign

- Ganglion cyst
- Intramuscular/cellular myxoma
- Juxtaarticular myxoma
- Dermal nerve sheath myxoma
- Superficial acral fibromyxoma (digital fibromyxoma)
- Superficial angiomyxoma
- Deep (“aggressive”) angiomyxoma
- Myoepithelioma
- Ossifying fibromyxoid tumor (usually)

Intermediate

- Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma

Malignant

- Myoepithelial carcinoma
- Ossifying fibromyxoid tumor (rarely)
- Myxofibrosarcoma
- Myxoid liposarcoma
- Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
- Low-grade fibromyxoid sarcoma

Στοιχεία Σημαντικά για τη Διαφορική Διάγνωση:

- Κυτταροβρίθεια
- Πυρηνική Ατυπία
- Μορφολογία Αγγείων
- Στρώματος

Συμπερασματικά – Μικροστρογγυλοκυτταρικοί Όγκοι

ΔΔ

- Σάρκωμα Ewing
- Κυψελιδικού τύπου Ραβδομυοσάρκωμα
- Δεσμοπλαστικός Μικροστρογγυλοκυτταρικός Όγκος
- Ομάδα Αδιαφοροποίητων Στρογγυλοκυτταρικών Σαρκωμάτων
- Πτωχής Διαφοροποίησης Συνοβιακό Σάρκωμα
- Μελάνωμα

Ο Δεσμοπλαστικός
Μικροστρογγυλοκυτταρικός
Όγκος είναι Η ΜΟΝΗ από
αυτές τις οντότητες με
**δεσμοπλαστικό
υπόστρωμα!!!!**

WT1!!!

Συμπερασματικά – Όγκοι με Επιθηλιοειδή-Ραβδοειδή Μορφολογία

If an Epithelioid Appearance Predominates

- Carcinoma (squamous cell carcinoma)
- Melanoma
- Malignant mesothelioma
- Epithelioid hemangioendothelioma
- Epithelioid angiosarcoma
- Pseudomyogenic hemangioendothelioma
- Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor
- Extrarenal malignant rhabdoid tumor
- Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma of soft tissue

Mesenchymal Lesions That Frequently Display a Rhabdoid Phenotype

- Malignant rhabdoid tumor (renal and extrarenal)
- Epithelioid sarcoma (conventional and proximal-type)
- SMARCA4-deficient thoracic sarcoma
- Epithelioid angiosarcoma
- Perivascular epithelioid cell tumor/epithelioid angiomyolipoma
- Poorly differentiated chordoma

Mesenchymal Lesions That Occasionally Display a Rhabdoid Phenotype

- Rhabdomyosarcoma
- Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma
- Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor
- Desmoplastic small round cell tumor
- Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
- Synovial sarcoma
- Alveolar soft part sarcoma
- Epithelioid hemangioendothelioma
- Leiomyosarcoma (epithelioid variant)
- Endometrial stromal sarcoma

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ INI1, BRG1

Hornick, Practical Soft Tissue Pathology, 2019