



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России



Гладкомышечные опухоли тела матки - трудности дифференциальной диагностики

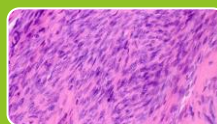
Кометова Влада Владимировна

Онкогинекология

27 октября 2017



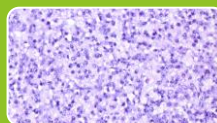
WHO classification (2014, 4th edition)



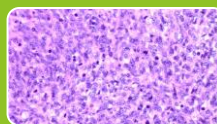
Лейомиома неспецифического типа (leiomyoma, NOS) (8890/0)

Лейомиома, особые варианты:

- Клеточная лейомиома (8892/0)
- Эпителиоидная лейомиома (8891/0)
- Миксоидная лейомиома (8896/0)
- Плеоморфная лейомиома (8893/0)



Гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential) (8897/1) - STUMP



Лейомиосаркома неспецифического типа (leiomyosarcoma, NOS) (8890/3)

- Эпителиоидный вариант (8891/3)
- Миксоидный вариант (8896/3)



Лейомиома растущего типа (leiomyoma, grown pattern variant)

- Диффузный лейомиоматоз (8890/1)
- Расслаивающая лейомиома
- Внутривенозный лейомиоматоз (8890/1)
- Метастазирующая лейомиома (8898/1)





Gynecologic Sites		PART VIII
AJCC CANCER STAGING MANUAL SUMMARY OF CHANGES FROM THE SIXTH EDITION TO THE SEVENTH		
Vulva*	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). *Mucosal malignant melanoma is not included. 	
Vagina	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition. 	
Cervix Uteri	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). 	
Corpus Uteri	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). A separate staging schema adopted by FIGO for uterine sarcoma has been added. 	
Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition. Primary peritoneal carcinoma has been included in this chapter. 	
Fallopian Tube	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition. 	
Gestational Trophoblastic Tumors	SUMMARY OF CHANGES <ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition. 	

Su

Gynecologic Sites

PART VIII

AJCC CANCER STAGING MANUAL SUMMARY OF CHANGES FROM THE SIXTH EDITION TO THE SEVENTH EDITION

	SUMMARY OF CHANGES
Vulva*	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). *Mucosal malignant melanoma is not included.
Vagina	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008).
Cervix Uteri	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). A separate staging schema adopted by FIGO for uterine sarcoma has been added.
Corpus Uteri	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008). A separate staging schema adopted by FIGO for uterine sarcoma has been added.
Endometrium	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition. Primary peritoneal carcinoma has been included in this chapter.
Ovary	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition.
Gestational Trophoblastic Tumors	<ul style="list-style-type: none"> The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have not changed from the Sixth Edition.

SUMMARY OF CHANGES

- The definition of TNM and the stage grouping for this chapter have changed from the Sixth Edition and reflect new staging adopted by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2008).
- A separate staging schema adopted by FIGO for uterine sarcoma has been added.

Table 1. Modified International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System for Uterine Leiomyosarcoma

Stage	Definition
I	Tumor confined to the uterus
II	Tumor involving the cervix
III	Invasion of serosa, spread to pelvic organs, positive cytology, lymph node metastases
IV	Distant metastases

Table 2. American Joint Committee on Cancer Staging System for Soft Tissue Sarcomas

Primary Tumor	Definition
T1	Tumor ≤ 5 cm in greatest dimension
T1a	Superficial tumor*
T1b	Deep tumor†
T2	Tumor > 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumor
T2b	Deep tumor

*Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia.
†Deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia. Retroperitoneal, mediastinal, and pelvic sarcomas are classified as deep tumors.

Table 3. American Joint Committee on Cancer Staging System for Soft Tissue Sarcomas

Stage	Grade	Tumor	Lymph Node	Metastasis
I	Low	T1a-b, T2a-b	N0	M0
II	High	T1b, T2a	N0	M0
III	High	T2b	N0	M0
IV	Any grade	Any T	N1	M0
	Any grade	Any T	Any N	M1

Stage-Specific Outcomes of Patients With Uterine Leiomyosarcoma: A Comparison of the International Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems// J Clin Oncol 2009, 27:2066-2072.



Table 5. Stage-Specific Distribution of Patients With Uterine Leiomyosarcoma Stratified According to the FIGO and AJCC Staging Systems

AJCC Stage	FIGO Stage (No. of patients)				Total No. of Patients
	I	II	III	IV	
All patients (N = 219)					
I	19	0	1	0	20
II	20	1	3	0	24
III	80	11	14	0	105
IV	0	0	21	49	70
Total	119	12	39	49	219
Patients who presented at MSKCC at the time of initial primary diagnosis (n = 131)					
I	4	0	0	0	4
II	11	1	1	0	13
III	42	7	8	0	57
IV	0	0	16	41	57
Total	57	8	25	41	131

Abbreviations: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; AJCC, American Joint Committee on Cancer; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

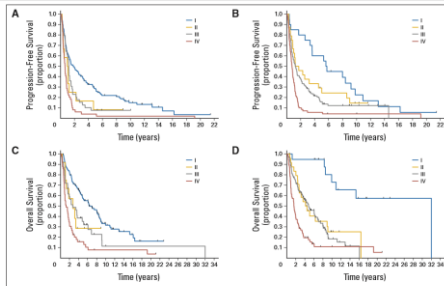


Fig 1. Progression-free survival by (A) International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage and (B) American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage. Overall survival by (C) FIGO stage and (D) AJCC stage.

Stage-Specific Outcomes of Patients With Uterine Leiomyosarcoma: A Comparison of the International Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems // J Clin Oncol 2009, 27:2066-2072.



Table 6. Five-Year PFS and OS Rates of Patients Stratified by Stage According to the FIGO and AJCC Staging Systems

Stage	No. of Patients	FIGO			AJCC					
		5-Year PFS (%)	5-Year OS (%)	95% CI	5-Year PFS (%)	5-Year OS (%)	95% CI			
I	119	28	20 to 36	57	47 to 66	20	60	36 to 78	95	68 to 99
II	12	8	1 to 31	29	7 to 55	24	24	10 to 43	45	25 to 64
III	39	8	2 to 19	35	21 to 50	105	16	9 to 24	48	38 to 58
IV	49	4	1 to 12	16	7 to 27	70	6	2 to 13	18	10 to 28

Abbreviations: PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; AJCC, American Joint Committee on Cancer.



Table 7. Concordance Indices and 95% CIs for PFS and OS According to the FIGO and AJCC Staging Systems

End Point and Staging System	Concordance Index	Bootstrap 95% CI
PFS		
FIGO	0.600	0.566 to 0.641
AJCC	0.596	0.560 to 0.639
OS		
FIGO	0.620	0.586 to 0.660
AJCC	0.633	0.594 to 0.678

Abbreviations: PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Stage-Specific Outcomes of Patients With Uterine Leiomyosarcoma: A Comparison of the International Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems // J Clin Oncol 2009, 27:2066-2072.



A novel uterine LMS-specific nomogram

- Возраст
- Размер опухоли
- Степень злокачественности
- Прорастание в шейку матки
- Распространение за пределы матки
- Отдаленные метастазы
- Митотическая активность

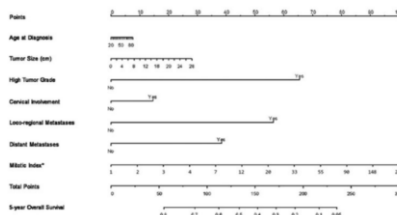


Figure 2. This is the uterine leiomyosarcoma nomogram for 5-year overall survival. The mitotic index (asterisk) was modeled using log transformation; for display purposes, values were converted back to original scale (exponential: concordance probability [CP], 0.671; bootstrap-validated CP, 0.651).

Concordance Indices - 0.67

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Table 7. Concordance Indices and 95% CIs for PFS and OS According to the FIGO and AJCC Staging Systems

End Point and Staging System	Concordance Index	Bootstrap 95% CI
PFS		
FIGO	0.600	0.566 to 0.641
AJCC	0.596	0.560 to 0.639
OS		
FIGO	0.620	0.586 to 0.660
AJCC	0.633	0.594 to 0.678

Abbreviations: PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; AJCC, American Joint Committee on Cancer.

A Nomogram to Predict Postresection 5-Year Overall Survival for Patients With Uterine Leiomyosarcoma//Cancer . 2012 February 1; 118(3): 660-669.



A novel uterine LMS-specific nomogram

(клинические примеры)

- Возраст: 35 лет (3 балла)
- Размер опухоли: 10 см (10 баллов)
- Степень злокачественности: высокой степени злокачественности (65 баллов)
- Прорастание в шейку матки: нет (0 баллов)
- Распространение за пределы матки: нет (0 баллов)
- Отдаленные метастазы: нет (0 баллов)
- Митотическая активность: 3 (18 баллов)

5-летняя общая выживаемость составит 67%

FIGO stage I
OS=55%

- Возраст: 70 лет (6 баллов)
- Размер опухоли: 20 см (20 баллов)
- Степень злокачественности: высокой степени злокачественности (65 баллов)
- Прорастание в шейку матки: нет (0 баллов)
- Распространение за пределы матки: нет (0 баллов)
- Отдаленные метастазы: нет (0 баллов)
- Митотическая активность: 55 (73 балла)

5-летняя общая выживаемость составит 34%

A Nomogram to Predict Postresection 5-Year Overall Survival for Patients With Uterine Leiomyosarcoma//Cancer . 2012 February 1; 118(3): 660-669.





A novel uterine LMS-specific nomogram



- Возраст
- Размер опухоли
- Степень злокачественности
- Прорастание в шейку матки
- Распространение за пределы матки
- Отдаленные метастазы
- Митотическая активность

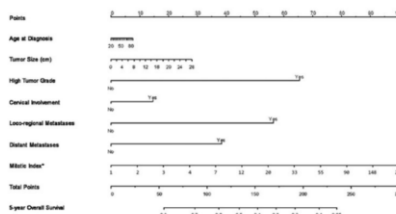


Figure 2.
This is the uterine leiomyosarcoma nomogram for 5-year overall survival. The mitotic index (asterisk) was modeled using log transformation; for display purposes, values were converted back to original scale (exponential; concordance probability [CP], 0.671; bootstrap-validated CP, 0.651).

www.mskcc.org/mskcc/html/5794.cfm

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

A Nomogram to Predict Postresection 5-Year Overall Survival for Patients With Uterine Leiomyosarcoma // Cancer . 2012 February 1; 118(3): 660-669.
Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. Cancer. 2004; 101:1455-1462



Морфологические диагностические критерии лейомиосаркомы матки



Наличие двух из трёх критериев:

- Умеренная/выраженная цитологическая атипия клеток (полиморфизм)
- «Географические» некрозы опухолевой паренхимы
- Высокая митотическая активность (Taylor, Norris)*:
 - Веретёноклеточный вариант (классический): $\geq 10/10$ HPFs
 - Эпителиоидноклеточный вариант: $\geq 4/10$ HPFs
 - Миксоидный вариант: $\geq 2/10$ HPFs**

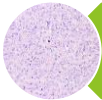
Дополнительные критерии:

- Гиперклеточность
- Атипические митозы
- Инвазия в миометрий
- Инвазия в сосуды стромы

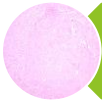
*Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas. Arch Pathol 1966;82: 40-44.

**Mesenchymal tumors In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al. WHO Classification of Female Reproductive Organs. IARC Press: Lyons, France, 2014, p 135-147.

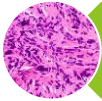
**Дифференциальная диагностика
лейомиосаркомы матки неспецифического типа
(веретёноклеточная)**



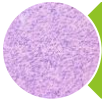
Митотически активная лейомиома



Апоплектическая лейомиома



Лейомиома с причудливыми ядрами (Bizarre)

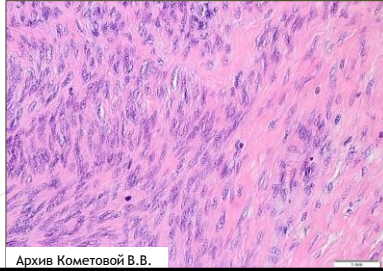


Клеточная лейомиома



Митотически активная лейомиома vs лейомиосаркома
Митотическая активность


- Основные диагностические критерии митотически активной лейомиомы $\geq 5/10$ HPFs*, отсутствие некрозов, отсутствие полиморфизма клеток
- Клинический анамнез: женщины репродуктивного возраста в секреторную фазу менструального цикла, гормональная терапия (особенно прогестины), беременные
- Дифференциальный диагноз с:
 - Кариопикнотичные ядра/апоптотические клетки
 - Лимфоциты
 - Плазматические клетки
 - Клетки с дистрофическими изменениями
 - Гранулы гематоксилина
- Атипичным митозам в саркомах всегда сопутствуют типичные митозы
- PNH3 предпочтителен по сравнению с Ki-67*



Митотически активная лейомиома

Архив Кометовой В.В.

*Mitosis-specific marker phospho-histone H3 in the assessment of mitotic index in uterine smooth muscle tumors: a pilot study. Int J Gynecol Pathol 2009;28:316-321.





Лейомиома с ядрами Бизарра vs Лейомиосаркома Полиморфизм клеток

- Синонимы - причудливая, симпластическая, плеоморфная, лейомиосаркома in situ (Lucjan A. Przybora, 1961)
- Полиморфизм оценивается на среднем увеличении (x10)

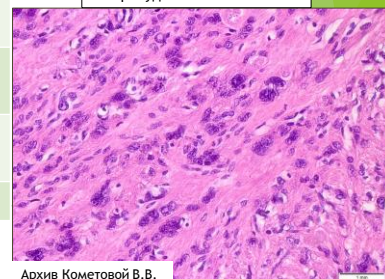


Потенциальные ловушки	Полезные подсказки
Ядерная атипия, кареопикнотичные ядра имитируют атипичные митозы	Отсутствие цитологической атипии других (небизаровских) гладкомышечных клеток
Наличие многоядерных клеток	Признаки апоптоза клеток (грубодисперсный хроматин ядер, плотная эозинфильная цитоплазма)
Диффузное распределение атипичных клеток в опухоли	Отсутствие клеточных некрозов
Очаги высокой митотической активности (до 7 на 10 PNFs)	Средняя общая митотическая активность 1-2 на 10 PNFs
p16, p53, Ki-67*	p21, p27**

* Downes KA, Hart WR. Bizarre uterine leiomyomas: Ki-67 activity and DNA ploidy. Mod Pathol. 1999;12:116A.

** Mills AM, Ly A, Balzer BL et al. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up. Am J Surg Pathol 2013;37:634-642.

Причудливая лейомиома

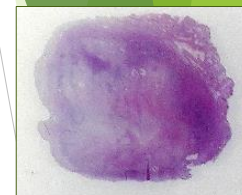


Архив Кометовой В.В.

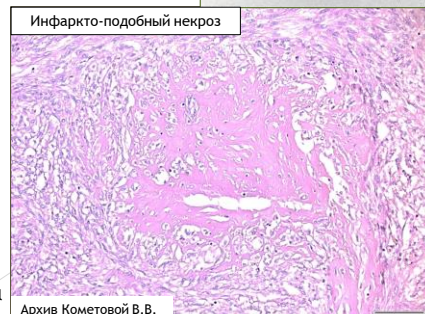


Апоплектическая лейомиома vs Лейомиосаркома Некрозы

- Синоним - лейомиома с нарушением кровообращения, геморрагическая лейомиома
- Некрозы встречаются в 1/3 случаев всех лейомиосарком
- Некроз опухолевой паренхимы (только в лейомиосаркомах)
- Инфаркт-подобный некроз (и в апоплектических лейомиомах и в лейомиосаркомах)
- Эффект «зонирования» в апоплектических лейомиомах (очаги кровоизлияний с миксоматозом и повышенной клеточностью/митотической активностью с чередованием зон строения типичной лейомиомы)
- Клинический анамнез:
гормональная терапия (прогестины)
беременность, послеродовый период*
- Высокая митотическая активность (до 8-9/PNFs)
- Яркая диффузная позитивная реакция с p16 вокруг очагов некроза в апоплектических лейомиомах**



Инфаркто-подобный некроз



Архив Кометовой В.В.

*Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach. Arch Pathol Lab Med 2008;132:595-605.

**Ip PP, Lim D, Cheung AN et al. Immunorexpression of p16 in Uterine Leiomyomas with Infarct type Necrosis. Mod Pathol 2015;28:291 A.

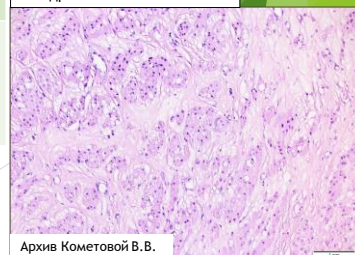


Гидропическая лейомиома и миксоидная лейомиома vs Миксоидная лейомиосаркома



Потенциальные ловушки	Полезные подсказки
Клинически быстрый рост узла	Гидропическая лейомиома «течёт», лейомиосаркома «липнет»
Четкие границы узла, мягкая «желатиноподобная» консистенция, серая поверхность среза	Отёчные участки лейомиомы чередуются с гиалинозом, в лейомиосаркоме - миксоматоз диффузный
Гидропические изменения миометрия, симулирующие инвазию	Негативное окрашивание Альциановым синим и коллоидным железом гидропических участков (базофильная отёчная жидкость)
Гипоклеточность, минимальная атипия	В отсутствии некрозов и выраженной цитологической атипии диагноз миксоидной лейомиосаркомы ставится при $2 \geq$ митозов на 10 PNFs

Гидропическая лейомиома



Архив Кометовой В.В.



Воспалительная миофибробластическая опухоль vs Лейомиома (-саркома)



- Опухоль из миофибробластов: гипоклеточный/миксоидный вариант, фасцикулярный вариант, вариант с гиалинозом
- Более молодой возраст
- Этиология: предшествует острая воспалительная инфекция, формируется в качестве иммунологического ответа, рассматривается как фибросаркома низкой степени злокачественности
- Может рецидивировать, но не даёт отдаленных метастазов
- Лечение хирургическое с антибиотикотерапией

Потенциальные ловушки	Полезные подсказки
Высокая митотическая активность опухолевых клеток	Выраженная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация
Наличие некрозов	Отсутствие цитологической атипии
Позитивная реакция с гладкомышечными маркерами	«Ганглио-подобные» структуры клеток
Мягкая «желатинообразная» консистенция (миксоидный вариант)	ALK-позитивная реакция (!)*
Инфильтрация миометрия	

*Parra-Herran C, Quick CM, Howitt BE et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: clinical and pathological review of 10 cases including a subset with aggressive clinical course. Am J Surg Pathol 2015; 39:157-168.

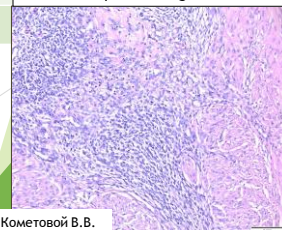


Эндометриальная стромальная саркома vs Лейомиосаркома



Параметр	Эндометриальная стромальная саркома	Лейомиосаркома
Тип инфильтрации и роста	Tongue-like infiltration	Тяжистый (фасцикулярный) рост
Сосуды	Сосуды артериального типа	Сосуды капиллярного типа
ER, PgR, CD10*	Негативные реакции в U-ESS, позитивные - в ESS low-grade	Часто позитивная экспрессия
CyclinD1**	Позитивная реакция в U-ESS, негативная реакция в ESS low-grade	Позитивная экспрессия
H-caldesmon***	Негативная реакция	Позитивная реакция
Desmin	Чаще негативная реакция	Позитивная реакция
SMA, SMMSHC	Чаще позитивная реакция	Чаще позитивная реакция

Эндометриальная стромальная саркома low-grade



Архив Кометовой В.В.

*Chen E, O'Connell F, Fletcher CD. Dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic analysis of 18 cases. *Histopathology* 2011;59:1135-1143.

**Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M et al. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAЕ-FAM22 rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1562-1570.

***Nucci MR, O'Connell JT, Huettner PC et al. h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:455-463.

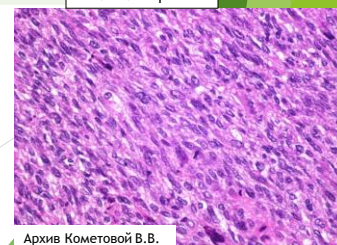


Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) и веретёноклеточная рабдомиосаркома vs Лейомиосаркома*



ИГХ	Лейомиосаркома	GIST**	Рабдомиосаркома
SMA	+	-/+	-/+
Desmin	+	-/+	+
Myo-D1	-/+	ND	+
Myogenin	-	ND	+
Myoglobin	-	ND	+/-
CD117	+	+	-/+
CD34	-/+	+	-/+
DOG-1	-	+	-

лейомиосаркома



Архив Кометовой В.В.

*Fan Lin, Jeffrey Prichard//Handbook of Practical Immunohistochemistry 2015:363.

**Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M et al. DOG-1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2010;57:259-270.

Эпителиодноклеточные варианты мезенхимальных опухолей тела матки

Псевдоэпителиоидноподобные изменения гладкомышечных опухолей

- Поперечная вырезка гладкомышечных волокон
- Гидропические изменения с чередованием гиалиноза
- Прилежащие участки с инфаркто-подобными некрозами
- Лейомиомы от беременных женщин

Негладкомышечные опухоли эпителиоидного типа строения

- PEComa
- Низкодифференцированная карцинома
- Меланома
- Опухоль матки по типу опухоли стромы полового тяжа яичника
- Альвеолярная саркома мягких тканей
- Эпителиоидная ангиосаркома
- Плеоморфная рабдомиосаркома
- Рабдоидная опухоль
- Альвеолярная эндометриальная стромальная саркома

Эпителиодноклеточная лейомиома



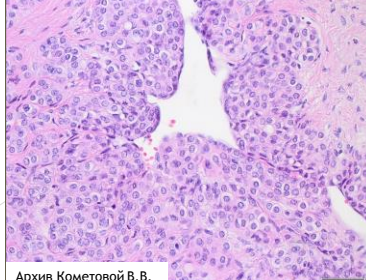
Архив Кометовой В.В.

PEComa vs Эпителиоидная гладкомышечная опухоль

- Семейство мезенхимальных опухолей, состоящих из «периваскулярных эпителиоидных клеток» (Perivascular Epithelioid Cell tumour)*
- Относится к опухолям неясного злокачественного потенциала
- Ассоциирована с генами туберозного склероза (TSC1/TSC2)**
- Самые распространенные опухоли - ангиомиолипома почки и лимфангиолейомиоматоз лёгких
- Очень редкая опухоль в матке (описано 47 случаев - 31/16 с доброкачественным/злокачественным течением соответственно)
- Клинически злокачественное течение при наличии ≥ 2 признаков: размер ≥ 5 см, инвазия в миометрий, выраженный клеточный полиморфизм, митотическая активность $\geq 1/50$ HPFs, наличие фокусов некроза, лимфоваскулярная инвазия

ИГХ	Гладкомышечная опухоль	PEComa
SMA, SMMS, Calponin	+	+
Melan A, MiTF, cathepsinK, TFE3	-	+ (фокальная)***
Keratin/EMA	+/-	-
CD31	-	+
S100	-	-/+

PEComa



Архив Кометовой В.В.

* Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F (February 2008). "PEComas: the past, the present and the future". Virchows Arch. 452 (2): 119-32.
 **Folpe, AL; Kwiatkowski DJ (2009). "Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis". Human Pathology. 41 (1): 1-15.
 ***Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. Am J Surg Pathol 2014;38:176-188.

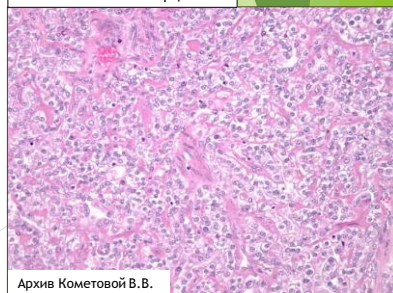


Карцинома vs Эпителиоидная лейомиосаркома



ИГХ	Карцинома	Эпителиоидная Лейомиосаркома
SMA, SMMS, Calponin	-	-/+*
CK (AE1/AE3)/EMA	+	+*
p63	+/-	-
HNF1b/NapsinA	+/-	-
ER, PgR, p16	+/-	+/-

Светлоклеточная карцинома



Архив Кометовой В.В.

*Iwata J, Fletcher CD. Immunohistochemical detection of cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma: a systematic study of 100 cases. *Pathol Int* 2000;50:7-14.



Эпителиоидная трофобластическая опухоль vs Эпителиоидная гладкомышечная опухоль тела матки



- Клинический анамнез: недавняя беременность/аборт, высокий уровень hCG
- Островковое расположение клеток вокруг массивных «географических» некрозов и гиалино-подобного матрикса
- p63, hPL, CK18, Inhibin, GATA3, CD146 - позитивная ИГХ-реакция*

Альвеолярная саркома мягких тканей vs Эпителиоидная гладкомышечная опухоль тела матки

- Альвеолярный тип роста
- PAS-позитивная гистохимическая реакция
- TFE3-позитивная иммуногистохимическая реакция**

Эпителиоидноклеточная меланома vs Эпителиоидная гладкомышечная опухоль тела матки

- Наличие пигмента
- Клинический анамнез (наличие меланомы кожи, если метастатической природы)
- S100, HMB45, SOX10, MiTF - позитивная ИГХ-реакция
- CK (AE1/AE3) - негативная реакция

*Kalthor N, Ramirez PT, Deavers MT et al. Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:633-638.

**Roma AA, Yang B, Senior ME et al. TFE3 immunoreactivity in alveolar soft part sarcoma of the uterine cervix: case report. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24:131-135.



STUMP

Гладкомышечная опухоль тела матки неопределенного злокачественного потенциала




- Цитологическая атипия от умеренной до выраженной
- Отсутствие некрозов
- Митотическая активность <10 на 10 PNFs



Архив Кометовой В.В.



STUMP vs Лейомиосаркома



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT[®] Gynecologic Oncology

Gynecologic Oncology 96 (2005) 42–46

Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis

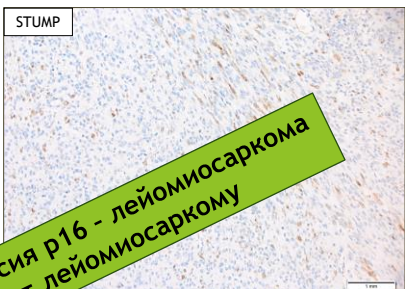
Barbara Bodner-Adler^{a,*}, Klaus Bodner^a, Klaus Czervenska^a, Oliver Kimberger^a, Sepp Leodolter^a, Klaus Mayerhofer^a

^aDepartment of Gynecology and Obstetrics, University of Vienna Medical School, Vienna, Austria
^bDepartment of Gynecopathology, University of Vienna Medical School, Vienna, Austria
^cDepartment of Anatomic Pathology, University of Vienna Medical School, Vienna, Austria

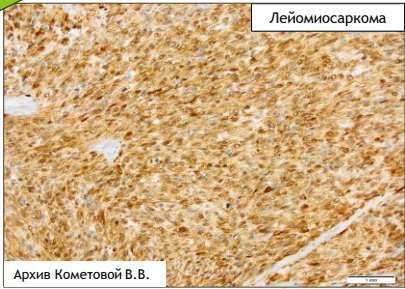
P16 expression and staining intensity of tumor cells for p16 protein in uterine smooth muscle tumors			
	LMS (n = 21)	STUMP (n = 24)	Leiomyoma (n = 26)
p16			
Positive	12	5	0
Negative	9	19	26
Staining intensity for p16			
– (0%)	9	0	23
+ (<33%)	0	0	3
++ (33–66%)	0	0	0
+++ (>66%)	0	0	0

The staining intensity was evaluated to the percentage of stained cells: –, negative (no cells were stained); +, weak positive (<33% of the tumor cells were stained); ++, moderate positive (33–66% of the tumor cells were stained); +++, strong positive (more than 66% of the tumor cells were stained).

STUMP



Лейомиосаркома



Архив Кометовой В.В.

Яркая диффузная позитивная экспрессия p16 - лейомиосаркома
 Негативная реакция с p16 не исключает лейомиосаркому



International Journal of Gynecological Pathology
27:68-73, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
© 2007 International Society of Gynecological Pathologists

STUMP vs Лейомиосаркома



Original Article

Differential Immunoreactivity of p16 in Leiomyosarcomas and Leiomyoma Variants

Brian R. Gannon, M.D., M.Sc., Marosh Manduch, M.D., M.Sc., and Timothy J. Childs, M.D., Ph.D.

International Journal of Gynecological Pathology
27:220-232, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
© 2008 International Society of Gynecological Pathologists

Экспрессия p16

Original Article

Immunohistochemical Analysis of P16, P53, and Ki-67 Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors

Longwen Chen, M.D., Ph.D. and Bin Yang, M.D., Ph.D.

TABLE 4. Immunohistochemical staining with p16

	No. cases	Immunohistochemical staining pattern for p16			
		Negative	+1	+2	+3
Myometrium	10	10	0	0	0
LM					
Not otherwise specified	12	9	3	0	0
Atypical	8	6	2	0	0
Cellular	10	7	3	0	0
Mitotically active	12	10	2	0	0
Lipoleiomyoma	2	2	0	0	0
Epithelioid	1	1	0	0	0
Myxoid	2	0	2	0	0
LMS	8	0	0	4	4

LM indicates leiomyomas; LMS, leiomyosarcomas.

TABLE 1. p16 immunoreactivity in smooth muscle tumors of the uterus

	Staining distribution				Staining intensity
	Negative <5%	Focal 5-25%	Mediate 26%-75%	Diffuse >75%	
LMS (n = 35)	0	0	6 (17.1%)	29 (82.9%)	2.9
STUMP (n = 2)	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2.5
BLM* (n = 15)	2 (13.3%)	4 (26.6%)	4 (26.6%)	5 (33.3%)	1.9
CLM† (n = 13)	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	0	0.4
Usual LM‡ (n = 35)	30 (85.7%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)	0	0.3

*P = 0.09, †P < 0.0001, ‡P < 0.0001.
BLM indicates bizarre leiomyoma; CLM, cellular leiomyoma; LM, leiomyoma; LMS, leiomyosarcoma; STUMP, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential.

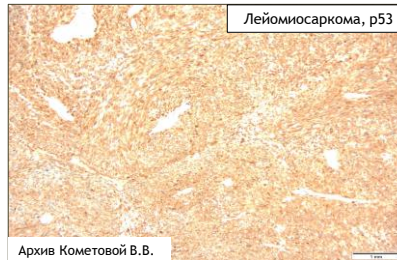
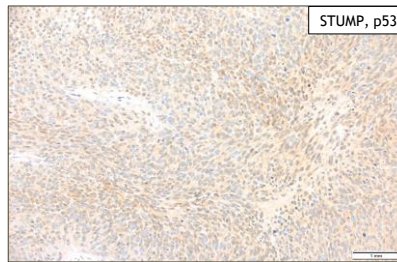


STUMP vs Лейомиосаркома



Marker/Immunostaining*	CLM	ALM	LMS	p value (ANOVA)
α -SMA	92.6±4.7 +++ diffuse	91±5.4 +++ diffuse	96.6±4 +++ diffuse	0.132
Ki-67	7.1±3.2	1.2±0.8	45.8±5.8	0.000
p16	36.5±5.3 +/+++ focally	18±3 ++/+++ focally	55.3±6 +++ diffuse	0.000
p53	16.4±2.6 ++ focally	38.3±3.5 ++/+++ focally	43.6±5.4 ++/+++ diffuse	0.000
PR	90.6±5.7 +++ diffuse	81±6.5 +++ diffuse	8.7±2.9 +/+++ focally	0.000
Bcl-2	74.5±6.7 ++/+++ diffuse	70.6±5.7 +++ diffuse	18.3±3.5 +/+++ focally	0.000

CLM - лейомиома; ALM - атипическая лейомиома; LMS - лейомиосаркома



Архив Кометовой В.В.

*Stanescu A, Nistor E, Sajin M, Stepan AE. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors. Rom J Morphol Embryol 2014, 55(3 Suppl):1129-1136



STUMP vs Лейомиосаркома



Int J Clin Exp Pathol 2015;8(6):7196-7202
www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0008719

Original Article Diagnostic value of progesterone receptor, p16, p53 and pHH3 expression in uterine atypical leiomyoma

Yun Liang¹, Xiaofei Zhang¹, Xiaoduan Chen¹, Weiguo Lu²

¹Department of Surgical Pathology, The Affiliated Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang Province 310006, P. R. China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang Province 310006, P. R. China

Received April 2, 2015; Accepted May 25, 2015; Epub June 1, 2015; Published June 15, 2015

Table 2. pHH3 expression in uterine smooth muscle tumors (cases)

Tumor type	Low		
Leiomyoma	1-5	0	
Atypical leiomyoma	1	8	6
LMS	2	3	25
	10	2	2
			1

Table 1. PR, p16 and p53 expression in uterine smooth muscle tumors

Tumor type	PR			p16			p53					
	High		Low	High		Low	High		Low			
	3+	2+	+ 0	3+	2+	+ 0	3+	2+	+ 0			
Leiomyoma (15)	15	0	0	0	2	5	8	0	2	4	9	
Atypical myoma (32)	17	11	3	1	4	12	10	6	2	8	13	9
LMS (15)	2	2	3	8	7	3	4	1	3	4	6	2

p16 и p53 не являются специфичными маркерами для дифференциальной диагностики атипичной лейомиомы и лейомиосаркомы



STUMP vs Лейомиосаркома



TABLE 2. p53 immunoreactivity in smooth muscle tumors of the uterus

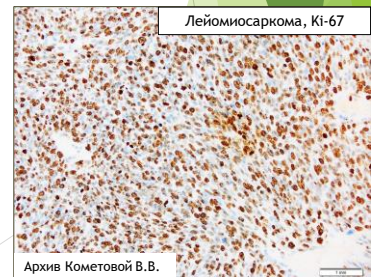
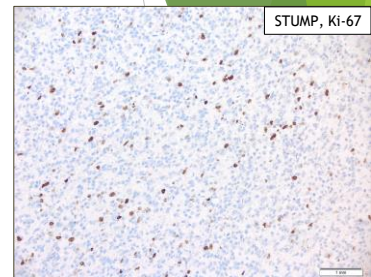
	Staining distribution				Staining intensity
	Negative <5%	Focal 5%-25%	Mediate 26%-75%	Diffuse >75%	
LMS (n=35)	3 (8.6%)	0	11 (31.4%)	21 (60.0%)	2.4
STUMP (n=2)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	2.0
BLM* (n=15)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	1.6
CLM† (n=13)	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0	0	0.1
Usual LM‡ (n=35)	32 (91.4%)	3 (8.6%)	0	0	0.2

*P=0.12. †P<0.0001. ‡P<0.0001.
 BLM indicates bizarre leiomyoma; CLM, cellular leiomyoma; LM, leiomyoma; LMS, leiomyosarcoma; STUMP, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential.

TABLE 3. Ki-67 labeling in smooth muscle tumors of the uterus

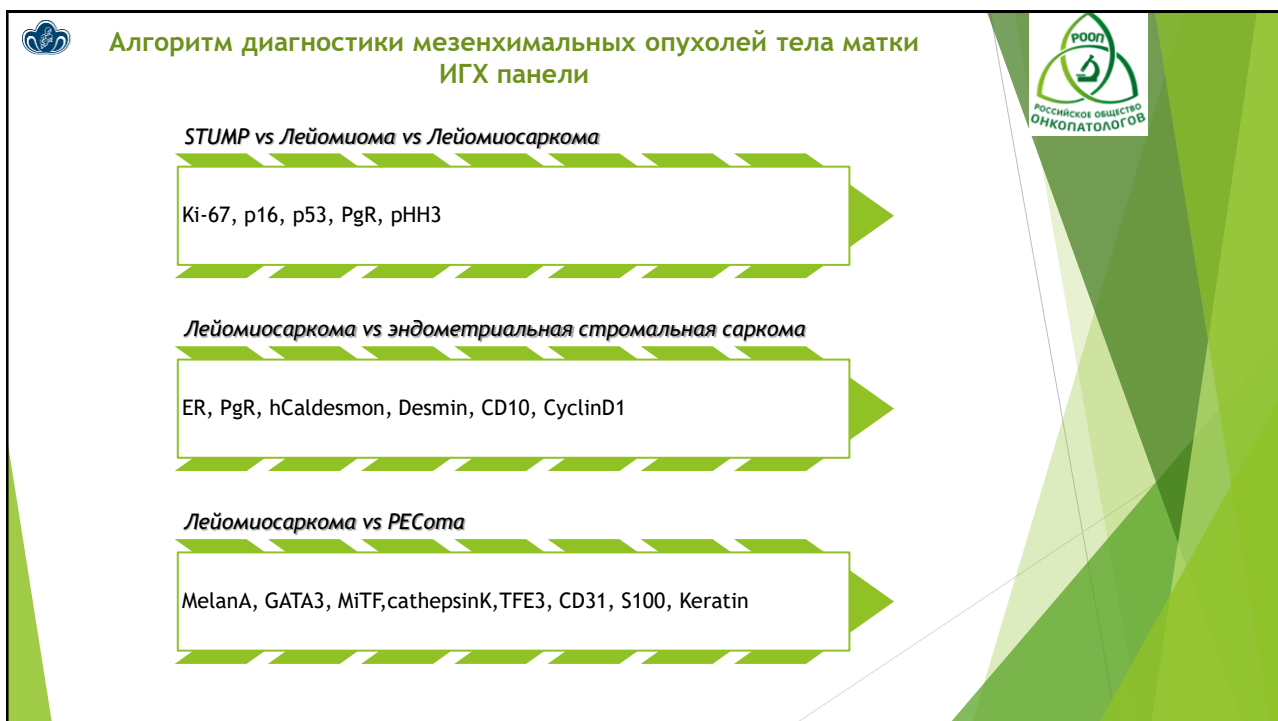
	Negative <5%	Focal 5%-10%	Mediate 10%-25%	Diffuse >25%
LMS (n=35)	2 (6%)	4 (11%)	15 (43%)	14 (40%)
STUMP (n=2)	0	0	2	0
BLM* (n=15)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)	2 (14.4%)
CLM† (n=13)	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0	0
Usual LM‡ (n=35)	33 (94.3%)	2 (5.7%)	0	0

*P=0.12. †P<0.0001. ‡P<0.0001.
 BLM indicates bizarre leiomyoma; CLM, cellular leiomyoma; LM, leiomyoma; LMS, leiomyosarcoma; STUMP, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential.



*Chen L, Yang B. Immunohistochemical Analysis of P16, P53 and Ki-67 Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors. Int J Gynecol Pathol 2008;27(3):326-332

Архив Кометовой В.В.





Алгоритм диагностики мезенхимальных опухолей тела матки ИГХ панели



Меланома vs эпителиоидная лейомиосаркома

S100, HMB45, SOX10, MiTF, CK (AE1/AE3)

Эпителиоидная трофобластическая опухоль vs гладкомышечная опухоль

p63, hPL, CK18, Inhibin, GATA3, CD146

Эпителиоидная лейомиосаркома vs Недифференцированный солидный рак

ER, PgR, p16, HNF1b, NapsinA, SMA, SMMSCH, Calponin, CK (AE1/AE3), EMA



TAKE HOME MESSAGE



- Клинический анамнез (возраст, беременность, приём гормональных препаратов) играет важную роль в патологоанатомическом диагнозе гладкомышечных опухолей
- Необходимо тщательное макроскопическое исследование образования при «необычном» виде узла (рекомендации ASCO - 1 кусочек на каждый см опухоли)
- Типичная макроскопическая картина лейомиомы NOS: белесоватый, плотный, волокнистый (слоистый) - обязательна корреляция макроскопической и микроскопической картины (вырезка и микроскопический диагноз материала в «одних руках» патологоанатома)
- Правильная интерпретация патологом «атипичных митозов»
- Правильная оценка некрозов неясного гистогенеза в опухоли в соотношении с цитологической атипией и митозами. Инфаркт-подобные некрозы встречаются как в доброкачественных, так и в злокачественных опухолях
- Основные диагностические критерии в диагностике лейомиом, лейомиосарком и гладкомышечных опухолей неясного злокачественного потенциала - морфологические: митотическая активность, цитологическая атипия, некроз
- p16, p53, Ki-67 и другие иммуногистохимические маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике мезенхимальных опухолей тела матки, но не являются высокоспецифичными

Благодарю за внимание!

v_kometova@oparina4.ru
+79051837783