

Diagnóstico histológico de los sarcomas de partes blandas. Servicio de Anatomía Patológica

E. MUSULÉN

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas son un conjunto heterogéneo y poco frecuente de tumores. Aunque el análisis molecular ha mejorado enormemente la confirmación del diagnóstico morfológico, su correcta identificación sigue siendo una tarea compleja. Esta revisión actualizada propone analizar distintos tipos de sarcoma según compartan rasgos histológicos, nomenclatura, etiología o el contexto sindrómico en el que se desarrollan. Además, se hará especial énfasis en aquellas entidades en las que los nuevos conocimientos han introducido cambios importantes en su diagnóstico y manejo terapéutico. Esto posibilita el uso de fármacos dirigidos de forma específica a alteraciones génicas presentes únicamente en el tejido tumoral y hace realidad una medicina de precisión y personalizada.

PALABRAS CLAVE: Liposarcoma bien diferenciado. Mixofibrosarcoma. GIST. Tumor neural. Neurofibromatosis de tipo 1.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas son un conjunto heterogéneo y poco frecuente de tumores. La integración del análisis molecular con los datos morfológicos ha permitido mejorar enormemente el diagnóstico de estos tumores. Sin embargo, la correcta identificación de los sarcomas sigue siendo una tarea compleja, debido a diferentes factores. Así, nos encontramos que en un determinado tipo de neoplasias la imagen histológica puede corresponder con diferentes entidades con distinto comportamiento biológico, abordaje terapéutico y pronóstico. Esto ocurre frecuentemente en las neoplasias de estirpe adiposa, donde las lesiones benignas y malignas bien diferenciadas pueden ser indistinguibles haciendo

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas are a heterogeneous and infrequent group of tumors. Although the confirmation of the morphological diagnosis through molecular analysis has greatly improved the diagnosis, their correct identification remains a complex task. This updated review proposes to review different types of sarcoma according to their shared histological features, nomenclature, etiology, or syndromic context. In addition, special emphasis will be placed on those entities in which new knowledge has introduced important diagnostic and therapeutic changes. The use of drugs specifically directed to gene alterations present only in the tumor tissue has made precision and personalized medicine a reality.

KEY WORDS: *Well differentiated liposarcoma. Myxofibrosarcoma. GIST. Neural tumor. Neurofibromatosis type 1.*

imposible su clasificación basándose únicamente en las características histológicas. Por el contrario, como ocurre en el mixofibrosarcoma, una misma entidad con diversos grados de diferenciación hace que múltiples morfologías puedan corresponder al mismo tipo tumoral, y se desdibujan sus rasgos diagnósticos característicos entre un amplio abanico de posibilidades diagnósticas. En los tumores de estirpe neural, que se incluyen por primera vez en la última edición de la Clasificación de Tumores de Partes Blandas y Hueso de la Organización Mundial de la Salud (1), se hace especial énfasis en el contexto genético en el que se desarrollan y se establecen criterios histológicos de malignidad para aquellas lesiones originadas en un substrato sindrómico. Y, por último, en el tumor estromal del tracto gastrointestinal, con

base en la alteración génica responsable de la aparición del tumor, se diferencian distintos tipos tumorales, algunos con rasgos histológicos característicos y variado comportamiento biológico, que requerirán del patólogo un diagnóstico correcto para enfocar de forma apropiada el abordaje terapéutico.

A lo largo de este resumen quedará patente el eminente papel que la inmunohistoquímica y la patología molecular tienen en el diagnóstico diferencial de los sarcomas de partes blandas. La integración de la caracterización genómica con la morfología histológica en el área de los sarcomas permite garantizar diagnósticos de certeza y, a su vez, hacer realidad una medicina de precisión y personalizada (2-4).

UN ASPECTO HISTOLÓGICO BAJO DISTINTAS ENTIDADES: LIPOSARCOMA BIEN DIFERENCIADO

Los tumores malignos de espirpe lipomatosa, liposarcomas (LPS), representan la mayoría de los sarcomas de partes blandas (5). Según la última edición de la Clasificación de Tumores de Partes Blandas y Hueso de la Organización Mundial de la Salud, los liposarcomas se clasifican en: liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico, liposarcoma mixoide, liposarcoma desdiferenciado y liposarcoma pleomórfico (5). De todos ellos, el liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico (LPS-BD/TLA) es el tipo de LPS más frecuente (40-50%) y se denomina de distinta forma según se localice en planos superficiales (TLA) o profundos (LPS-BD) (6). Suele aparecer en la edad adulta, pero se describe en todas las etapas, generalmente en el retroperitoneo seguido de extremidades, tronco y área paratesticular. Cuando se localiza en planos profundos, es localmente agresivo con tendencia a recurrir si se extirpa en su totalidad. Histológicamente, está formado por células adiposas maduras que presentan variación del tamaño celular, atipia nuclear focal e hiper cromasia (7) (Figura 1). Esta definición tan poco precisa hace que el LPS-BD se pueda confundir con la lesión benigna lipomatosa, lipoma, o bien con lesiones adipocíticas de riesgo intermedio, incluso con otro tipo de LPS. En el LPS-BD se describen tres patrones histológicos: lipoma-like, esclerosante e inflamatorio, que pueden coexistir en una misma lesión.

Desde el punto de vista molecular, el LPS-BD se caracteriza por presentar amplificación de la región cromosómica 12q13-15 donde se encuentran varios genes, entre los que destacan MDM2, CDK4, HMGIC, SAS, GLI y DDIT3, conocido también por CHOP (8). MDM2 es una proteína ubiquitina E3-ligasa que actúa como un regulador negativo de p53 y CDK4, claves en la regulación G1/S del ciclo celular (8). La amplificación de los genes MDM2 y CDK4 se correlaciona parcialmente con la expresión inmunohistoquímica de sus proteínas, lo que limita su potencial como herramienta diagnóstica (9).

Además, la positividad nuclear para MDM2 también puede observarse en histiocitos y será negativa en los LPS-BD que se desarrollan en el síndrome de Li-Fraumeni, que expresarán ampliamente p53 (10). La adición de la tinción inmunohistoquímica de p16 incrementa la sensibilidad diagnóstica (11). Sin embargo, cabe destacar que, en el diagnóstico diferencial de una lesión retroperitoneal, el angiomiolipoma puede tener expresión de MDM2 y p16 (12). Actualmente, la amplificación mediante técnica de FISH del gen MDM2 es la prueba diagnóstica considerada como el *gold standard* (Figura 1).

Querer diferenciar un LPS-BD tipo lipoma-like de un lipoma únicamente, con base en criterios histológicos, no es recomendable ni siquiera utilizando técnicas morfométricas con patología digital (13). La utilización rutinaria de la amplificación del gen MDM2 en la caracterización de las distintas lesiones lipomatosas ha permitido un diagnóstico certero de aquellas lesiones que no exhiben rasgos morfológicos claros (14). De hecho, se recomienda el estudio de amplificación del gen MDM2 en la evaluación de lesiones adiposas en las siguientes situaciones: a) tumores recurrentes; b) tumores localizados en la profundidad de extremidades si tienen un diámetro superior a 10 cm y en pacientes de más de 50 años; c) en casos con atipia equívoca; y d) lesiones localizadas en el retroperitoneo, pelvis o abdomen, en especial en situaciones clínicas en que es necesario tratar (14). Falsos positivos para la amplificación de MDM2 mediante FISH serán los LPS-BD en el síndrome de Li-Fraumeni (10). La amplificación de FRS2 también se describe de utilidad en la identificación de LPS-BD (15).

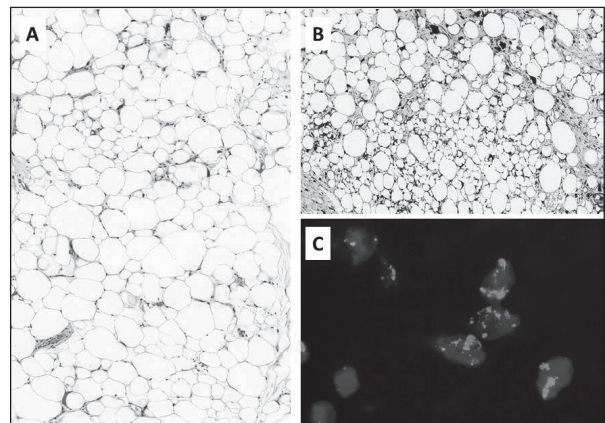


Fig. 1. Liposarcoma bien diferenciado. A. Los adipocitos muestran variación del tamaño con presencia de atipia nuclear (HE). B. La tinción inmunohistoquímica para detección de p16 muestra positividad nuclear. C. Amplificación del gen MDM2 por técnica de FISH; MDM2 (verde), centrómero (rojo). Sonda: ZytoLight SPEC MDM2/CEN12 Dual Color Probe (ZytoVision) (Cortesía de la Dra. Ana María Muñoz-Mármol, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).

El LPS-BD puede contener de forma significativa un componente mixoide estromal, planteando el diagnóstico diferencial con el liposarcoma mixoide (LPS-M) que, además del estroma mixoide característico, contiene un número variable de lipoblastos pequeños, en anillo de sello, y un componente vascular capilar prominente que recuerda a la tela metálica de un gallinero (*chicken-wire*). El LPS-M es el segundo tipo de liposarcoma en frecuencia y constituye el 30% de los sarcomas con diferenciación lipoblástica (7). Suele aparecer en la musculatura profunda de las extremidades, afecta a adultos jóvenes y tiende a recidivar localmente y a metastatizar a lugares poco habituales, como las partes blandas y el hueso.

A nivel molecular se detecta, en más del 95% de los casos, la traslocación t(q13;p11) (12,16), que da lugar a un gen de fusión FUS-CHOP (16), y que constituye una importante herramienta diagnóstica (17). La formación de un gen de fusión FUS-DDIT3 tiene también un papel primordial en la génesis de este tipo de LPS con repercusiones en la vía de señalización IGF-IR/PI3K/Akt, lo que permiten abrir nuevas líneas de tratamiento (18).

La variante esclerosa del LPS-BD se caracteriza por presentar una matriz colágena que contiene escasas células atípicas, algunas pleomórficas, entre un componente adiposo variable que puede ser escaso. Por tanto, no debe confundirse, por una parte, con el fenómeno de desdiferenciación y, por otra, con otras lesiones lipomatosas con componente de células fusiformes (19). Recientemente, se ha descrito una nueva entidad de malignidad intermedia denominada tumor lipomatoso atípico de células fusiformes (TLACF) (20). Está formada por la combinación variable de elementos adiposos y células fusiformes atípicas que se disponen sobre un fondo cambiante de tipo fibroso, colágeno o mixoide. Ello hace que no exista una morfología bien establecida. El TLACF fue descrito por primera vez por Dei Tos en 1994 como una variante del LPS-BD, dada su propensión a infiltrar los tejidos sanos circundantes y la tendencia a recurrir localmente (21). Mariño-Enriquez y cols. recopilaron una amplia serie de más de 200 casos, redefinieron la entidad y describieron las características que permiten diferenciarlo de muchas otras lesiones de aspecto similar (20). El TLACF tiene predilección por aparecer en las extremidades, afectar a hombres con \pm 50 años y presentarse como una lesión de 5 cm de diámetro promedio, mal delimitada por una pseudocápsula fibrosa. Microscópicamente es una lesión vagamente lobular, que consta de un componente de células adiposas benignas de tamaños variables y de una proliferación de células de citoplasma alargado con núcleos hiper cromáticos de contornos regulares. El grado de hiper cromasia y de atipia es variable entre distintos tumores y oscila de focal y leve a prominente y difusa. En el 50% de los casos, pueden identificarse lipoblastos, uni o multinucleados,

juntamente con células bizarras, hiper cromáticas y multinucleadas, que pueden aparecer tanto entre el componente adiposo como entre las células fusiformes. Además, el estroma puede ser a su vez variable con predominio de fibrosis con o sin colagenización o bien ser mixoide y laxo.

Inmunohistoquímicamente, se observa positividad para CD34, S100 y desmina (Tabla I). Las células adiposas pueden expresar focalmente MDM2 y CDK4, aunque no de forma simultánea, sin que se observe amplificación de MDM2 y CDK4 mediante técnicas de FISH.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la contrapartida benigna o lipoma de células fusiformes o pleomórfico. En este caso, la localización de la lesión será muy importante, de manera que la localización en la zona de la nuca y la parte superior de la espalda favorecerá el diagnóstico de lipoma de células fusiformes o pleomórfico. En las extremidades debe plantearse el diagnóstico de TLACF.

También debe diferenciarse del neuroma difuso cuando este, en su crecimiento, atrapa tejido adiposo. En estos casos, la identificación de filetes nerviosos hiperplásicos y de corpúsculos meissnerianos ayudarán a identificar al neuroma difuso. Entre los sarcomas de bajo grado debe diferenciarse del LPS-DD de bajo grado, que mostrará amplificación de MDM2, del dermatofibrosarcoma *protuberans* que en su crecimiento atrapará tejido adiposo maduro sin variación del tamaño células y mostrará la traslocación t(q22;q13) (17,22) y, por último, con el del tumor maligno de nervio periférico (TMNP) de bajo grado, mejor circunscrito y más celular y con positividad focal para S100 y SOX10.

La escisión del TLACF debe contemplar unos márgenes libres para minimizar el riesgo de recidiva local, que se observa hasta en el 12%, si la lesión no se reseca de forma completa (21,22). El riesgo de desdiferenciación y de metastatizar es mínimo (20,21).

Por último, el LPS-BD puede en su progresión desdiferenciarse y evolucionar a un LPS desdiferenciado (LPS-DD) en el 25-40% de los pacientes (23). El LPS-DD se define como un sarcoma no lipogénico, de alto o bajo grado, que se encuentra en íntima relación con un componente de LPS-BD (6). La mayoría (90%) aparecen *de novo* y el 10% restante son el resultado de recurrencias de un LPS-BD previo. Típicamente, se localizan en el retroperitoneo, pero también ocurren en las extremidades, región paratesticular, tronco, cabeza y cuello. Cuando el componente lipoblástico de bajo grado no está representado, bien sea por la limitación del tejido que contiene la muestra o bien porque se trata de un componente muy minoritario, el diagnóstico de esta entidad incluye un amplio diagnóstico diferencial con el resto de los sarcomas de morfología fusiforme.

En más del 50% de los casos se observa amplificación de la región cromosómica 12q13-15 con amplificación de MDM2, CDK4, HMG2, FRS2 y NAV3 (4).

TABLA I
 CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS Y ALTERACIONES MOLECULARES DE LAS DISTINTAS LESIONES MESENQUIMALES

	IHC (%)										FISH (%)		
	MDM2	CDK4	p16	SI100*	SOX10	CD34	H3K27me3	KIT	DOG1	MDM2	CDK4	t(17;22) (q22;q13)	t(X;18) (p11;q11)
Lipoma	-	-	-	+	+	-	-	-	-	NA	NA	NT	NT
LCF	-/+	-	-	+	+	+	-	-	-	NA	NA	NT	NT
TLACF	+ focal (5)	+ focal (5)	-	+ (40)	+	+ (65)	-	-	-	NA	NA	NT	NT
LPS-BD/ TLA	+	+	+	+	+	+	-	-	-	A (100)	A (90)	NT	NT
LPS-DD	+++	+++	+++	-	-	-/+	-	-	-	A (100)	A (92)	NT	NT
NF	-	-	+	+	+	+	+	-	-	NA	NA	NT	NT
TMNP	-	-	-	+ focal	+ focal	-	-	-	-	NA	NA	NT	NT
MXFS/ SPI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	NT	NT
DFSP	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	NA	NA	T (80)	NT
SS	-	-	-	-	-	-	-	-	+	NA	NA	NT	T
GIST	-	-	-	+	-	+	-	+++	+++	NA	NA	NT	NT
				(5-15)		(60-70)		(95)	(87-97)				

LCF: lipoma de células fusiformes; TLACF: tumor lipomatoso atípico de células fusiformes; LPS-BD/TLA: liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico; LPS-DD: liposarcoma dediferenciado; NF: neurofibroma; TMNP: tumor maligno de nervio periférico; MXFS/SPI: mixofibrosarcoma/sarcoma pleomórfico indiferenciado; DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans; SS: sarcoma sinovial; NA: no amplificado; A: amplificado; NT: no traslocado; T: traslocado.

(*) La proteína S100 en las lesiones de estirpe lipomatosa identificada adipocitos y en las lesiones neurales células de Schwann.

Para lograr un diagnóstico correcto es de crucial importancia la realización de un panel inmunohistoquímico amplio (Tabla I), juntamente con la amplificación del gen MDM2 (23). De hecho, se recomienda actualmente la realización del estudio de la amplificación de MDM2 en todo sarcoma pleomórfico indiferenciado, sobre todo en los que aparecen en localizaciones periféricas, para su correcta caracterización como un LPS-DD (24).

DISTINTOS ASPECTOS HISTOLÓGICOS BAJO UNA MISMA ENTIDAD: MIXOFIBROSARCOMA

El mixofibrosarcoma (MXFS) es el sarcoma más frecuente en pacientes de edad avanzada con la máxima incidencia a los 60 años. Se caracteriza por ser una proliferación multinodular constituida por células fibroblásticas con atipia variable inmersas en un estroma mixoide con un componente vascular curvilíneo (25).

Suele aparecer con más frecuencia en la dermis o subcutis (60-80%) o bien localizarse en planos profundos donde suele ser de mayor tamaño (> 10 cm). Muestra predilección por la porción proximal de extremidades inferiores (50-60%), seguido de las extremidades superiores (20-30%) y pared torácica (10-15%). Recientemente, se han descrito casos en cabeza y cuello que afectan a laringe y también de localización acral (26).

El aspecto morfológico del MXFS es muy variable, según sea la proporción de los distintos componentes que lo forman y el grado de diferenciación tumoral. Así, los MXFS de grado 1 (G1) tienden a ser poco celulares, con leve atipia y abundante estroma laxo mixoide con los típicos vasos curvos, mientras que los grados avanzados (G3) están formados por células atípicas, con hiper cromasia, son altamente celulares y con áreas de necrosis. Incluso un mismo tumor puede ser heterogéneo y presentar en distintas zonas áreas de G1 y G3. En los G1 puede haber células tumorales vacuoladas con aspecto de lipoblasto ("pseudolipoblasto").

El diagnóstico de esta entidad se basa en el reconocimiento de las características morfológicas. No existe un marcador o un perfil inmunohistoquímico específico de esta entidad (Tabla I). Las células tumorales expresan vimentina y pueden ser positivas para CD34 y actina. Se ha descrito que la expresión inmunohistoquímica de claudina 6 podría identificar al MXFS y se correlacionaría con un elevado grado histológico y un estadio clínico avanzado (27).

El diagnóstico diferencial del MXFS es muy amplio y abarca desde entidades mixoides benignas a sarcomas y carcinomas pleomórficos.

El MXFS tiene un crecimiento infiltrativo y, en el 50-60% de los casos, recidiva locamente. En la recidiva puede aumentar el grado histológico y aumenta también la probabilidad de diseminación metastásica.

Puede diseminarse por vía hematogena o linfática con afectación de ganglios linfáticos. Las metástasis suelen ser pulmonares y raramente óseas.

Desde el punto de vista molecular, el MXFS es uno de los sarcomas genéticamente más complejos con escasas mutaciones somáticas. La presencia de mutaciones en el gen NF-1 en el 10,5% de los MXFS sugiere que los inhibidores de mTOR pueden tener un papel en la terapia de este tumor. Asimismo, se observan en este sarcoma otras alteraciones génicas potencialmente tratables, como BRAF, EGFR, FGFR, KIT o RET.

Además, en los G3 se observa una coamplificación de TRIO y RICTOR, mientras que en los G1 solo se identifica amplificación de RICTOR, lo que sugiere que la amplificación de TRIO es un evento tardío en la transformación de este tipo de sarcoma (28). Este dato abre la posibilidad a un tratamiento dirigido a la vía integrina-alfa10/TRIO/RICTOR (29).

Recientemente, se ha descrito que el perfil genético del MXFS es superponible al sarcoma pleomórfico indiferenciado (4), lo que indicaría que ambas entidades son en realidad dos aspectos extremos de un único tipo de sarcoma. Y ello nos remite a la propia definición del MXFS como entidad. En 1977, Angervall y cols. (30) propusieron el término de MXFS para un conjunto de lesiones de grado variable caracterizadas por la presencia predominante de estroma mixoide. En el mismo año, Weiss y cols. describieron la variante mixoide del histiocitoma fibroso maligno para identificar aquellos sarcomas malignos con un contenido mixoide > 50% del tumor (31). En la edición del año 2002 de la Clasificación de Tumores de Partes Blandas y Hueso de la Organización Mundial de la Salud, los términos MXFS y la variante mixoide del histiocitoma fibroso maligno se consideran sinónimos y no se requiere un mínimo componente de estroma mixoide para su clasificación (32). En la actual edición de 2013 (25), no existe tampoco un porcentaje de estroma mixoide mínimo para establecer el diagnóstico de MXFS, y ello comporta que en el grupo G3 del MXFC haya un solapamiento con los sarcomas pleomórficos indiferenciados, herederos del término xantoma fibroso maligno acuñado originariamente por O'Brien y cols. en el año 1964 (33).

UN SÍNDROME HEREDITARIO CON DISTINTAS ENTIDADES: TUMORES DE NERVIJO PERIFÉRICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO I

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) o enfermedad de Von Recklinghausen es un síndrome hereditario autosómico dominante, debido a alteraciones del gen supresor NF-1 localizado en el cromosoma 17. Se caracteriza por presentar lesiones cutáneas, alteraciones óseas y tumores neurales y su diagnóstico es clínico (34).

Los neurofibromas son los tumores más frecuentes en los pacientes con NF-1 y se presentan de forma

múltiple. Son tumores benignos de nervio periférico y constan mayoritariamente de células de Schwann, células perineurales y fibroblastos. La mayoría aparecen en la piel, asociadas a nervios de pequeño tamaño, pero también se desarrollan en una localización profunda a partir de nervios de mayor calibre o en plexos nerviosos. Raramente se afectan las raíces nerviosas espinales y los nervios craneales (35).

Histológicamente, están formados por células pequeñas y alargadas con el núcleo en forma de coma y citoplasma inaparente, inmersas en un estroma colágeno o mixoide con expresión para CD34. El componente de células de Schwann muestra reactividad para proteína S100 y SOX10 (Tabla I). El neurofibroma plexiforme, característico de la NF-1 y de localización intraneural, se manifiesta por un engrosamiento y reemplazamiento del nervio con persistencia periférica de las células perineurales que mantienen la expresión de EMA. Junto con el neurofibroma intraneural solitario, es la lesión precursora sobre la que se desarrollan los TMNP. El riesgo de desarrollar un TMNP en los pacientes con NF-1 se estima entre el 8 y el 16% (36,37).

Recientemente, en una reunión de expertos y por consenso (38), se han definido la nomenclatura y los criterios de diagnóstico histológico de las lesiones neurales que, en los pacientes con NF-1, sufren transformación maligna hasta desarrollar de un TMNP. Se ha propuesto el término de “neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto” (ANNUBP) cuando en un neurofibroma plexiforme se identifican al menos dos de las siguientes características: atipia, pérdida de la arquitectura del neurofibroma, celularidad elevada y/o actividad mitótica $> 1/50$ campos de gran aumento (CGA), pero $< 3/10$ CGA. En estos casos se recomienda un muestreo adicional de la lesión y correlación clínica (38). Se puede observar una pérdida variable de la expresión de proteína S100/SOX10 juntamente con la desaparición de la trama de fibroblastos CD34 positivos. Mediante la tinción con Ki67 (MIB1) se pueden identificar focos de proliferación celular superiores al 5%. Otra alteración molecular que transcurre en la transformación hacia un TMNP es la pérdida de expresión nuclear de p16 que acontece en fases iniciales del proceso maligno.

La mera presencia de atipia citológica en un neurofibroma (neurofibroma con atipia) o de hiper celularidad (neurofibroma celular) no constituye por sí misma un criterio de malignidad. Los neurofibromas con estas características son lesiones benignas y deben tratarse de forma conservadora, incluso en aquellos casos en que los márgenes de resección sean positivos (39).

El TMNP es un sarcoma raro, agresivo y de mal pronóstico que se define por: a) desarrollarse a partir de un nervio periférico; b) a partir de un tumor benigno precursor de un nervio periférico; o c) surgir en pacientes con NF-1 (40). El 50% de los TMNP aparecen en pacientes afectados de NF-1, el 10% son radioinducidos y los restantes se consideran esporádicos (41).

Los TMNP son neoplasias poco frecuentes que representan menos del 10% de los sarcomas de partes blandas (42). Sin embargo, su diagnóstico sigue siendo un reto, dada la falta de unos criterios diagnósticos robustos y un diagnóstico diferencial amplio que abarca muchos tipos de sarcomas (sarcoma sinovial monofásico, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma desdiferenciado, tumor estromal del tracto gastrointestinal cuando acontece en el tracto gastrointestinal y dermatofibrosarcoma *protuberans*), melanoma y también lesiones benignas (neurofibroma) (40). Es, por tanto, un diagnóstico de exclusión que comporta la realización de un amplio panel inmunohistoquímico y la utilización de técnicas moleculares para su correcto diagnóstico (Tabla I).

En los pacientes afectados de NF-1, los TMNP se presentan como un sarcoma de alto grado con núcleos con distinto grado de atipia, un elevado índice mitótico superior a 10 mitosis/10 CGA y con necrosis. Las células neoplásicas adoptan un patrón en fascículos tipo fibrosarcoma-*like* o bien un patrón arremolinado. Puede haber elementos heterólogos de tipo rhabdomyosarcoma o con diferenciación osteocartilaginosa.

En aquellos tumores con atipia leve un número de mitosis entre 3 y 0 por 10 CGA y sin necrosis es cuando el diagnóstico de TMNP se complica.

Los TMNP se clasifican en bajo y alto grado, si bien no existe un sistema de gradación estandarizado y reproducible para este tipo de sarcomas. Con base en los criterios del sistema FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), el grado 1 correspondería a los TMNP de bajo grado (43). Los TMNP de alto grado muestran tendencia a la recurrir localmente y a diseminarse a distancia. En los pacientes con NF-1, estos sarcomas aparecen en edades más tempranas y son de mayor tamaño, con una tasa de metástasis más elevada y una supervivencia global menor (44). Por tanto, se considera que este substrato hereditario conlleva que los tumores sean más agresivos. Otros factores de mal pronóstico recientemente descritos son el sexo femenino y el grado histológico.

Las tinciones inmunohistoquímicas para proteína S100/SOX10 suelen ser negativas de forma completa, pero también hay casos que retienen una positividad focal. Lo mismo ocurre con la trama fibroblástica CD34 positiva que tiende a desaparecer. Se observa además pérdida nuclear de p16. Recientemente, se ha descrito que la pérdida de expresión de la histona 3 trimetilada en el residuo lisina 27 (H3K27me3) constituye un marcador de TMNP con significación pronóstica (45). Pese a ello, otro tipo de sarcomas como el sarcoma sinovial o el dermatofibrosarcoma *protuberans* pueden mostrar la misma pérdida de expresión con una frecuencia de 60% y 38%, respectivamente (46). Esta trimetilación puede observarse en los neurofibromas y ANNUBP, pero se pierde en el 30 al 90% de los TMNP, sobre todo en los casos esporádicos y radioinducidos. En algunos casos, el patrón inmunohistoquímico es en forma de mosaico con alternancia de áreas positivas y negativas.

Este patrón también se ha observado en otro tipo de sarcomas, como el sarcoma sinovial y no constituye un patrón de diagnóstico fiable de TMNP.

El tumor híbrido de nervio periférico se describió por primera vez en el año 1998 por Feany y cols. a partir de una serie de nueve lesiones con arquitectura plexiforme que combinaban áreas de neurofibroma con schwannoma (47). Actualmente, están incluidos en la 4.ª edición de la Clasificación de Tumores de Partes Blandas y Hueso y en la 4.ª edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud.

Son lesiones benignas de nervio periférico que combinan más de un tipo de célula nerviosa (40). La combinación más frecuente es schwannoma/perineuroma, que generalmente es esporádica, o bien neurofibroma/schwannoma que típicamente se asocia a NF-1, NF-2 o con schwannomatosis. La combinación de neurofibroma/perineuroma es rara y se asocia a NF-1.

- *Schwannoma/perineuroma*. Generalmente aparece en adultos jóvenes en los dedos de las manos como lesiones no dolorosas localizadas en la dermis o el tejido adiposo subcutáneo y miden entre 1 a 8 cm. Histológicamente, son bien circunscritos y no encapsulados y muestran un componente de schwannoma predominante con áreas de arquitectura lamelar o estoriforme que corresponde al área perineuroma-like.
- *Neurofibroma/schwannoma*. Muestran en el componente de células de Schwann áreas celulares tipo Antoni A con empalizadas nucleares. El componente neurofibroma corresponde a la zona más laxa formada por fibroblastos y células de escaso citoplasma entre un estroma con fibras de colágeno y de fondo mixoide (Figura 2).

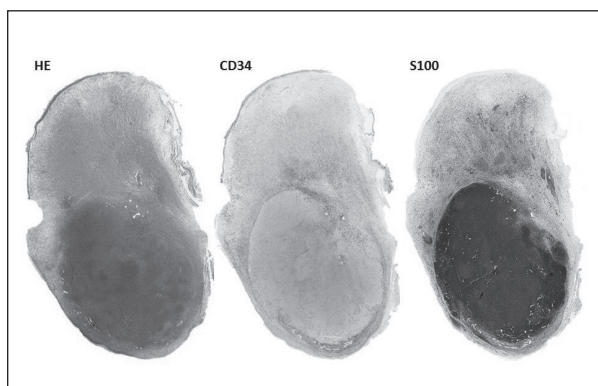


Fig. 2. Tumor neural híbrido neurofibroma/schwannoma. Lesión bifásica constituida en la parte superior por el componente de neurofibroma, laxo, con abundante patrón CD34 positivo y con presencia de células de Schwann con expresión de proteína S100. En la porción central e inferior el componente schwannoma, más denso y celular, sin expresión de CD34 e intensamente positivo para proteína S100.

- *Neurofibroma/perineuroma*. Son las formas menos frecuentes y se caracterizan por un componente de neurofibroma de tipo plexiforme.

La utilización de marcadores inmunohistoquímicos que ponen de manifiesto los distintos componentes de la lesión es indispensable para el correcto diagnóstico de este tipo de lesiones combinadas.

Los tumores híbridos que aparecen en el contexto de una NF-1 tienen riesgo de transformación maligna (48,36).

DISTINTAS ETIOLOGÍAS EN UNA MISMA ENTIDAD: TUMOR ESTROMAL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (GIST)

Es el sarcoma más frecuente del tracto gastrointestinal y paradigma del tratamiento dirigido a una diana terapéutica o “medicina de precisión”. El 30% de los casos son clínicamente malignos y hasta el 10% están diseminados en el peritoneo, mesenterio y retroperitoneo en el momento del diagnóstico (49).

Se presenta sobre todo en el estómago (50-60%), seguido del intestino delgado (20-30%), colon (10%) y esófago (5%), más frecuentemente en hombres sobre los 50 años. Desde el punto de vista morfológico, los GIST son en su mayoría fusiformes (70%) o epitelioides (20%) siendo el 10% restante una combinación de ambos tipos. Con base en su localización, morfología, tamaño tumoral y número de mitosis, se establece una clasificación pronóstica de riesgo de progresión metastásica y de mortalidad (50).

La creencia de que se originan en las células intersticiales de Cajal, únicas en el tracto GI humano que coexpresan KIT y CD34, y moduladoras de la contractibilidad, no está actualmente respaldada por modelos ontogénicos (51).

Actualmente, con base en las alteraciones moleculares que subyacen en la génesis de este sarcoma, pueden clasificarse en esporádicos o sindrómicos, con valor pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento con imatinib (52). La mayoría de los GIST son esporádicos y solitarios producidos por mutaciones en el gen KIT y en menor medida por mutaciones del gen PDGFRA. El grupo restante de GIST (5%) se asocia a síndromes familiares (Tabla II). Es de crucial importancia identificar estos GIST familiares que se caracterizan por presentar rasgos histológicos e inmunohistoquímicos diferentes con distinta respuesta al tratamiento. Así pues, estos GIST de tipo sindrómico pueden deberse a mutaciones en la línea germinal de los genes KIT, PDGFRA, BRAF, NF1 o del complejo succinato deshidrogenasa (SDH), que son excluyentes entre sí.

COMPLEJO SUCCINATO DESHIDROGENASA (SDH)

Se trata de un complejo enzimático heterotetramérico compuesto por subunidades A, B, C y D y localizado en la

TABLA II
CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE GIST SEGÚN SU ALTERACIÓN ETIOLÓGICA

Gen	Alteración cromosómica	Genética	Edad Sexo	Localización anatómica (%)	Clinica asociada	Histología (%)	IHQ (%)	Curso clínico	Tratamiento
KIT	Mutación somática KIT exón 8, 9, 11, 13, 17	Esporádico	50 H > M	Estómago (50-60)	-	F (70) E (20) Mx (10)	KIT (+) (95) DOG1 (+)	Según localización, tamaño e índice mitótico	Respuesta específica según mutación a ITK
				Intestino delgado (20-30) Colon (10) Esófago (5)			CD34 (+) (60-70) SMA (+) (30)		
PDGFRA	Mutación somática PDGFRA exón 12, 14, 18	Esporádico	N/A	Estómago	-	E	DOG1(+)	Más indolente	Respuesta específica según mutación a ITK
BRAF	Mutación somática BRAF exón 15 V600E	Esporádico	N/A	Intestino delgado (< 1)	-	N/A	NE	Indolente	Inhibidores BRAF
KIT	Mutación germinal KIT exón 8, 9, 11, 13, 17	AD AP	40-50 H = M	Estómago	Hiperplasia CIC Desorden motilidad Pigmentación cutánea	F > E	NE	Indolente Riesgo a malignizar	Respuesta específica según mutación a ITK (c)
				Intestino delgado Multifocal o difuso Metástasis ganglionares					
PDGFRA	Mutación germinal PDGFRA exón 12, 14, 18	AD AP	40-50 M > H	Estómago No metástasis ganglionares	No hiperplasia CIC Pólipo fibroide inflamatorio Lipoma GI Manos grandes Pérdida precoz de los dientes	Mx/E > F	DOG1(+)	NE	Respuesta específica según mutación a ITK
NF tipo 1	NFI	AD AP Expresión variable	49 N/A	Intestino delgado Multifocal (< 1)	Manchas café con leche Neurofibroma Hiperplasia CIC Paraganglioma	F > Mx Fibras esquenoideas	DOG1(+)	Más indolente 15-20% agresivos	Pobre respuesta a ITK

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE GIST SEGÚN SU ALTERACIÓN ETIOLÓGICA

Gen	Alteración cromosómica	Genética	Edad Sexo	Localización anatómica (%)	Clinica asociada	Histología (%)	IHQ (%)	Curso clínico	Tratamiento
<i>SDH-deficientes (4%)</i>									
Triada de Carney	Hipermetilación promotor SDHC	Esporádico	15 M > H	Estómago Multifocal Metástasis ganglionares (10-20)	Paraganglioma Condroma pulmonar Adenoma cortical adrenal	E > F Patrón plexiforme Invasión vascular	SDHB (-) KIT (+) CD34(+) IGF1R (+) SMA(-)	Recurrencia local Metástasis 20%	Pobre respuesta a ITK
Sd Carney-Stratakis	Mutación SDHx	AD PI	22 M > H	Estómago Multifocal Metástasis ganglionares (10-20%)	Paraganglioma Carcinoma renal	E > F Invasión vascular	SDHB (-) KIT (+) CD34(+) IGF1R(+) SMA(-)	Recurrencia local Metástasis 20%	Pobre respuesta a ITK Sunitinib

H: hombre; M: mujer; F: fusiforme; Mx: mixto; E: epitelioide; AD: autosómico dominante; AP: alta penetrancia; PI: penetrancia incompleta; CIC: célula intersticial de Cajal; ITK: inhibidores de tirosin quinasa; NE: no evaluado.

membrana interna mitocondrial que participa en el ciclo de Krebs y en la cadena respiratoria celular. La mutación de una de las subunidades deja al complejo inestable, y provoca su degradación. La falta del complejo SDH produce la acumulación de succinato, el cual inhibe a una amplia familia de enzimas denominadas dioxigenasas. Entre las dioxigenasas se encuentra la prolil-hidroxilasa, cuya inhibición provoca la activación de oncogenes involucrados en la regulación de factor-inducido por hipoxia (HIF) 1alfa, favoreciendo el crecimiento celular así como la hipermetilación de histonas (52).

Los individuos afectados por mutaciones del complejo SDH presentan más incidencia de neoplasias del tipo paraganglioma/feocromocitoma, GIST y un subtipo de carcinoma renal (53). La mayoría de los GIST SDH-deficientes ocurren en niños y jóvenes y constituyen la mayor parte de los GIST en pacientes menores de 30 años (49).

Los GIST SDH-deficientes pueden ser genéticos (por mutaciones de las subunidades A, B, C o D) o esporádicos (debido a la hipermetilación del promotor del gen SDHC). La pérdida de actividad de cualquiera de las subunidades que forman el complejo SDH produce una falta de expresión inmunohistoquímica con anti-SDHB, lo que lo convierte en un marcador muy útil para identificar este tipo de GIST (54,55).

Se describen dos síndromes asociados a déficit de SDH: la triada de Carney y el síndrome de Carney-Stratakis (Tabla II). Típicamente, la triada de Carney incluye paraganglioma, condromas pulmonares y leiomiomas gástricos, actualmente categorizados como GIST. Estos GIST gástricos muestran una predilección por el sexo femenino, aparecen en jóvenes y suelen ser multifocales, de histología epitelioide y con un patrón de crecimiento plexiforme. Mediante inmunohistoquímica se puede identificar la falta del complejo SDH como una pérdida de tinción en las células del GIST.

El síndrome de Carney-Stratakis se describió por primera vez en 2004 a raíz de una familia que presentaba GIST gástrico y paraganglioma como un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta (56).

Los GIST asociados a déficit de SDH se presentan en mujeres jóvenes, en el estómago y son multifocales. Tienen un riesgo de muerte asociada del 75% y son resistentes al tratamiento con imatinib, debido a la ausencia de actividad quinasa mediada por KIT. Es característica también la positividad inmunohistoquímica para IGF1R como reflejo de la activación de la vía de señalización HIF-1alfa (57). Por tanto, el tratamiento con sunitinib, que inhibe a VEGF e IGF1R, puede ser efectivo en este subtipo de GIST SDH-deficiente.

En este nuevo escenario de medicina predictiva, el papel del patólogo es crucial para asegurar un correcto diagnóstico y manejo terapéutico del GIST. En un informe anatomopatológico debería constar el tamaño tumoral, el

número de mitosis por 50 campos de gran aumento, el estado de los márgenes de resección y la categoría patogenética.

El diagnóstico diferencial del GIST en el tracto gastrointestinal incluye leiomioma, leiomiosarcoma, schwannoma, fibromatosis y liposarcomas para los de origen retroperitoneal.

La inmunohistoquímica para KIT o DOG1 es obligatoria en el diagnóstico diferencial con otro tipo de tumores estromales del tracto GI. La amplia mayoría de los GIST expresan KIT, pero puede ser negativa en los GIST gástricos epitelioides y en un subgrupo < 5% de los GIST gástricos. Es importante recordar que una intensa tinción para KIT no es consecuencia de la mutación del gen. DOG1 es una proteína de los canales de calcio que se encuentra de forma exclusiva en las CIC y GIST, pero puede ser positiva en otro tipo de tumores (49) (Tabla I).

En aquellos casos de GIST con morfología epitelioides, gástricos y en jóvenes o niños debe realizarse la inmunohistoquímica para detección de SDHB y SDHA para identificar los GIST SDH-deficientes.

Una vez hecho el diagnóstico de GIST, debe darse el riesgo asociado a metástasis y mortalidad con base en el tamaño, localización y mitosis según los criterios convencionales establecidos (50). Cabe destacar que los GIST SDH-deficientes no siguen los criterios de estratificación de riesgo descritos. Se describen casos con bajo índice mitótico que metastatizan, y tumores con un índice mitótico elevado que muestran un curso indolente después de la cirugía (58).

El estudio mutacional del GIST guiará la estrategia terapéutica y el pronóstico. Se recomienda el estudio mutacional de los genes KIT y PDGFRA al diagnóstico. Si no se identifican mutaciones en ambos genes, la falta de expresión IHQ para las subunidades de SDH indicará el gen a estudiar en la línea germinal. En caso de expresión preservada de los genes del complejo SDH, se sugiere seguir con el estudio de las mutaciones de BRAF y NF1 en la línea germinal. La identificación de mutaciones en BRAF guiará el tratamiento con inhibidores de BRAF y la presencia de mutaciones en NF-1 permitiría el diagnóstico de NF-1 (59).

CORRESPONDENCIA:

Eva Musulén
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitari General de Catalunya
C/ Pere i Pons, 1
08195 Sant Cugat del Vallès, Barcelona
e-mail: emusulen@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2013.
- Oda Y, Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, et al. Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach. *Pathol Int* 2017;67(9):435-46.
- Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):532-8.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950-65.
- Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011;6(8):e20294.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. Adipocytic tumors. In World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2013. p. 20-43.
- Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. *J Clin Oncol* 2018;36(2):151-9.
- Singer S, Socci ND, Ambrosini G, Sambol E, Decarolis P, Wu Y, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res* 2007;67(14):6626-36.
- Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry: should it be used in problematic differentiated lipomatous tumors?: a new perspective. *Am J Surg Pathol* 2016;40(12):1647-52.
- Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Dubois SG, Grier HE, Pai SY, Shamberger RC, et al. p53+/mdm2- atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma in young children: an early expression of Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(3):218-24.
- Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabillie F, Lannes M, Burtin F, Henno S, et al. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2017;59:34-40.
- Lin X, Laskin WB, Lu X, Zhang Y. Expression of MDM2 and p16 in Angiomyolipoma. *Hum Pathol* 2018.
- Bean GR, Wen KW, Horvai AE. Adipocyte size variability in benign and malignant lipomatous tumors and morphologic mimics: a quantitative definition using digital pathology. *Hum Pathol* 2018;72:52-8.
- Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 Amplification in problematic lipomatous tumors: analysis of FISH testing criteria. *Am J Surg Pathol* 2015;39(10):1433-9.
- Jing W, Lan T, Chen H, Zhang Z, Chen M, Peng R, et al. Amplification of FRS2 in atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological and genetic study of 146 cases. *Histopathology* 2018.
- Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):3977-87.
- Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, Lui MY, Healey JH, Brennan MF, et al. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn* 2000;2(3):132-8.
- Trautmann M, Menzel J, Bertling C, Cyra M, Isfort I, Steinestel K, et al. FUS-DDIT3 fusion protein-driven IGF-IR signaling is a therapeutic target in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6227-38.
- McCarthy AJ, Chetty R. Tumours composed of fat are no longer a simple diagnosis: an overview of fatty tumours with a spindle cell component. *J Clin Pathol* 2018.

20. Mariño-Enriquez A, Nascimento AF, Ligon AH, Liang C, Fletcher CD. Atypical spindle cell lipomatous tumor: clinicopathologic characterization of 232 cases demonstrating a morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2017;41(2):234-44.
21. Dei Tos AP, Mentzel T, Newman PL, Fletcher CD. Spindle cell liposarcoma, a hitherto unrecognized variant of liposarcoma. Analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(9):913-21.
22. Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology* 2014;64(1):38-52.
23. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated liposarcoma: updates on morphology, genetics, and therapeutic strategies. *Adv Anat Pathol* 2016;23(1):30-40.
24. Le Guellec S, Chibon F, Ouali M, Perot G, Decouvelaere AV, Robin YM, et al. Are peripheral purely undifferentiated pleomorphic sarcomas with MDM2 amplification dedifferentiated liposarcomas? *Am J Surg Pathol* 2014;38(3):293-304.
25. Mentzel T, Hogendoorn PCW, Huang HY. Myxofibrosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. In World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2013. p. 93-4.
26. Tjarks BJ, Ko JS, Billings SD. Myxofibrosarcoma of unusual sites. *J Cutan Pathol* 2018;45(2):104-10.
27. Bekki H, Yamamoto H, Takizawa K, Iwasaki T, Otsuka H, Yamada Y, et al. Claudin 6 expression is useful to distinguish myxofibrosarcomas from other myxoid soft tissue tumors. *Pathol Res Pract* 2017;213(6):674-79.
28. Heitzer E, Sunitsch S, Gilg MM, Lohberger B, Rinner B, Kashofer K, et al. Expanded molecular profiling of myxofibrosarcoma reveals potentially actionable targets. *Mod Pathol* 2017;30(12):1698-709.
29. Okada T, Lee AY, Qin LX, Agaram N, Mima T, Shen Y, et al. Integrin- α 10 Dependency Identifies RAC and RICTOR as Therapeutic Targets in High-Grade Myxofibrosarcoma. *Cancer Discov* 2016;6(10):1148-65.
30. Angervall L, Kindblom LG, Merck C. Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1977;85A(2):127-40.
31. Weiss SW, Enzinger FM. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1977;39(4):1672-85.
32. Mentzel T, Van Den Berg E, Molenaar WN. Myxofibrosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: World Health Organization; 2002. p.102-3.
33. O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445-58.
34. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278(1):51-7.
35. Miettinen M. Nerve sheath tumors. In: Miettinen M. Modern soft tissue Pathology. Tumors and non-neoplastic conditions. 2nd edition. Cambridge University Press; 2016. p. 637-93.
36. Evans DG, Baser ME, McLaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311-4.
37. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):904-6.
38. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol* 2017;67:1-10.
39. Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, Viskochil D, Randall RL. The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma. *J Surg Oncol* 2014;110(7):813-6.
40. Nielsen GP, Antonescu CR, Lothe RA. Malignant peripheral nerve sheath tumor. In World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. Lyon, France: IARC Press; 2013. p. 187-9.
41. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57(10):2006-21.
42. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996;33(10):817-72.
43. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 2014;46(2):113-20.
44. Le Guellec S, Decouvelaere AV, Filleron T, Valo I, Charon-Barrat C, Robin YM, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Is a Challenging Diagnosis. A Systematic Pathology Review, Immunohistochemistry, and Molecular Analysis in 160 Patients From the French Sarcoma Group Database. *Am J Surg Pathol* 2016;40(7):896-908.
45. Cleven AH, Sanna GA, Briaire-de Bruijn I, Ingram DR, van de Rijn M, Rubin BP, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol* 2016;29(6):582-90.
46. Pekmezci M, Cuevas-Ocampo AK, Perry A, Horvai AE. Significance of H3K27me3 loss in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol* 2017;30(12):1710-19.
47. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology* 1998;32(5):405-10.
48. Ud Din N, Ahmad Z, Abdul-Ghafar J, Ahmed R. Hybrid peripheral nerve sheath tumors: report of five cases and detailed review of literature. *BMC Cancer* 2017;17(1):349.
49. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). In: Miettinen M. Modern soft tissue pathology. Tumors and non-neoplastic conditions. 2nd edition. Cambridge University Press; 2016. p. 474-90.
50. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70-83.
51. Min KW, Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J Cell Mol Med* 2006;10(4):995-1013.
52. Gopie P, Mei L, Faber AC, Grossman SR, Smith SC, Boikos SA. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(2):R49-R58.
53. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2015;28(1):80-94.
54. Gill AJ, Benn DE, Chou A, Clarkson A, Muljono A, Meyer-Rochow GY, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010;41(6):805-14.
55. Udager AM, Magers MJ, Goerke DM, Vinco ML, Siddiqui J, Cao X, et al. The utility of SDHB and FH immunohistochemistry in patients evaluated for hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2018;71:47-54.
56. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002;108(2):132-39.
57. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005;7(1):77-85.
58. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1712-21.
59. Charville GW, Longacre TA. Surgical pathology of gastrointestinal stromal tumors: practical implications of morphologic and molecular heterogeneity for precision medicine. *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):336-53.