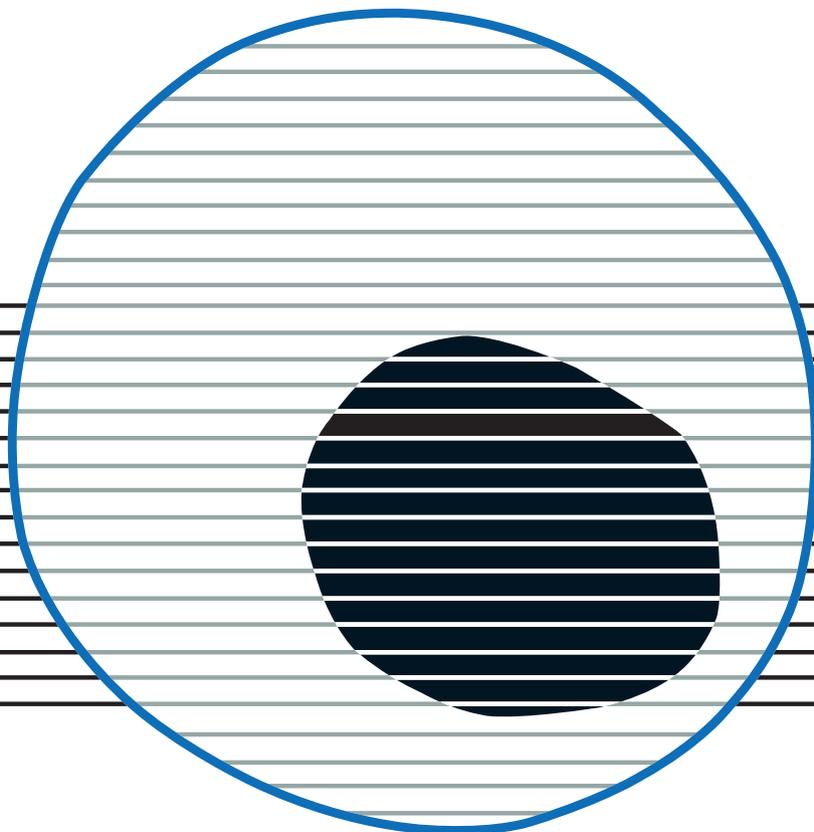


revisiones en

CÁNCER

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y ÓSEOS I

VOL. 32. NÚM. 1, 2018



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 32

NÚM. 1

Sarcomas de partes blandas y de los huesos: hacia un tratamiento más personalizado y más multidisciplinario A. Casado, G. Marquina	1
Centros de referencia en sarcomas. Perspectiva histórica y racional de su existencia J. Martín-Broto	3
Epidemiología y estudio de extensión de los sarcomas de partes blandas y de los huesos M. A. Vaz, S. Resano, I. Pérez, C. Saavedra	11
Diagnóstico histológico de los sarcomas de partes blandas. Servicio de Anatomía Patológica E. Musulén	19
Anatomía patológica en sarcomas de partes blandas. Biología molecular y nuevas técnicas de diagnóstico diferencial L. Ortega Medina	30
Abordaje de una lesión de partes blandas. Diagnóstico diferencial radiológico (radiología convencional, ultrasonidos, RM) J. C. Vilanova	40
Contribución de las técnicas de medicina nuclear en sarcomas de partes blandas y de los huesos: PET-TAC y PET-RM. Futuro del diagnóstico por imagen M. N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, J. L. Carreras Delgado	48

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 32

No. 1

Soft tissue and bone sarcomas: it is prime time to a personalized medicine A. Casado, G. Marquina	1
Reference sites in sarcomas. Historical and logical perspective of their existence J. Martín-Broto	3
Epidemiology and staging evaluation of bone and soft tissue sarcomas M. A. Vaz, S. Resano, I. Pérez, C. Saavedra	11
Histological diagnosis of soft tissue sarcomas. Department of Pathology E. Musulén	19
Surgical pathology of soft tissue tumors. Molecular biology and new techniques in differential diagnosis L. Ortega Medina	30
Work-up of soft-tissue lesions. Radiological differential diagnosis (plain radiography, ultrasound, MRI) J. C. Vilanova	40
Contribution of nuclear medicine techniques in soft tissue and bone sarcomas: PET-CT and PET-MRI. Future of diagnostic imaging M. N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, J. L. Carreras Delgado	48

Sarcomas de partes blandas y de los huesos: hacia un tratamiento más personalizado y más multidisciplinario

A. CASADO, G. MARQUINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

El diagnóstico y tratamiento de los sarcomas de partes blandas es particularmente difícil y complejo en gran medida debido a la profunda heterogeneidad de estas enfermedades. Si además tenemos en cuenta su baja incidencia, el amplio abanico de posibles presentaciones que ocurren en todos los grupos de edad y en ambos sexos, el número de especialistas implicados y el desconocimiento de la etiología de la mayor parte de las lesiones malignas y benignas de partes blandas, se comprende la magnitud del problema.

Los sarcomas de partes blandas y de los huesos están enmarcados en la problemática o terreno científico común de los tumores raros, en los que se genera un lento escaso conocimiento científico, con limitaciones en la llamada Medicina basada en la evidencia y en las guías de práctica clínica, escasez de estudios de investigación clínicos y de investigación básica, incorporación muy paulatina de innovaciones, escaso impacto en las mejoras de supervivencia con el paso de los años, un limitado interés de las agencias y la industria privada, lo que a su vez conduce a un escaso soporte económico para la investigación e innovación. En lo que se refiere a las aprobaciones de nuevos agentes en los últimos años, y dejando aparte los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), como trabectedina en septiembre de 2007, pazopanib en mayo de 2012, mifamurtide en 2013, mesilato de eribulina en 2016 y recientemente, olaratumab, en octubre de 2016, que han venido a mejorar substancialmente los tratamientos médicos en la última década, pero que sin duda se trata de un número muy limitado de nuevos fármacos para un número tan elevado de enfermedades. Sin embargo, la mejora continua en el conocimiento molecular está vislumbrando potenciales áreas de progreso que, afortunadamente, unido a las importantes mejoras en múltiples disciplinas como diagnóstico por imagen, diagnóstico histológico, cirugía, radioterapia y otras tecnologías, están contribuyendo de manera significativa a la mejora de los cuidados de nuestros pacientes con diagnóstico de sarcomas. Es por ello que, conscientes de las mejoras que se están produciendo en este ámbito de la Oncología, la revista *Revisiones en Cáncer* ha decidido dedicar tres números para una revisión en profundidad y con un enfoque muy multidisciplinario del estado actual de estas complejas enfermedades. Sin duda, la colaboración nacional e internacional es crítica en enfermedades poco comunes, por lo que además de los grupos profesionales nacionales, la colaboración en programas clínicos y de investigación translacional con otros grupos y entramados o “networks” fuera de nuestras fronteras es esencial como en ningún otro ámbito de la Oncología y se ve reflejado en los diferentes artículos que componen estas monografías. Sin esta colaboración el progreso sería mucho más lento o imposible, pero aún hay muchas oportunidades de desarrollo en el ámbito de la cooperación internacional a las que se hacen referencia a lo largo de los textos de la monografía.

Sin embargo, y a pesar de los nuevos conocimientos en patología molecular e inmunoterapia y otras disciplinas médicas, tenemos todavía importantes desafíos en el diagnóstico y correcto tratamiento de nuestros enfermos. Los diagnósticos siguen siendo tardíos en muchos casos, con dificultades y graves barreras continuas al acceso a un manejo experto en estas enfermedades que la administración sanitaria en nuestro país debe mejorar con urgencia. Dada la baja incidencia de los sarcomas, la mayoría del público no es consciente de su existencia. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, se pudo establecer el tamaño al diagnóstico de 1.460 enfermos diagnosticados de sarcomas de partes blandas y de los huesos. Se pudo confirmar que el tamaño medio de todos los sarcomas fue 10,7 cm, medida que no fue

muy diferente para los sarcomas óseos: 11,3 cm. La incidencia de metástasis al diagnóstico se incrementó casi linealmente con el tamaño tumoral y el pronóstico fue peor de acuerdo con el incremento de tamaño (1).

La reciente creación de centros de referencia CSUR es, sin duda, un importante paso hacia delante que nos acerca a los países más avanzados de nuestro entorno y sin duda supondrá una mejora en la calidad asistencial, docente e investigadora en nuestro medio. Pero queda mucho por hacer en la concienciación de que estas enfermedades existen y que deben referirse los pacientes lo antes posible a centros con experiencia. En este sentido, los médicos de cabecera y la medicina primaria tienen un papel importante y requerirá un esfuerzo por parte de todos mejorar la frecuente situación de diagnóstico tardío actual. Cualquier lesión de partes blandas superior al tamaño de una "pelota de golf" debe referirse a un centro experto en sarcomas, lo que permitirá un cuidado coordinado y multidisciplinario (2,3).

El reconocimiento de que se requieren unidades estructuradas, multidisciplinarias y bien coordinadas para tratar estas enfermedades es aún un reto y paso necesario en el ámbito de la atención especializada. En este sentido, un grave problema lo constituye la situación de los sarcomas retroperitoneales, con una incidencia de en torno a 0,5 a 1 caso por 100.000 habitantes (4). Uno de los principios y recomendaciones que más se viene insistiendo repetidamente en el documento de consenso del grupo de trabajo transatlántico para los sarcomas retroperitoneales es que estos pacientes deben obligatoriamente ser referidos a equipos con experiencia, multidisciplinarios, de centros de referencia (5).

Las asociaciones de pacientes dentro y fuera de nuestro país están también ayudando en muchos ámbitos de actuación y su incorporación en las diferentes fases, desde el diagnóstico, el tratamiento y cuidados médicos, va siendo una realidad en el momento actual. Es de desear un progresivo papel más relevante en la búsqueda de fondos económicos para investigación básica y académica, su colaboración para facilitar a los pacientes la participación en estudios de investigación liderados por la industria, pero también académicos, su implicación en la evaluación de proyectos de investigación, revisión y redacción de documentos de información para los enfermos, así como su participación en bioética, agencias regulatorias y acceso a materiales biológicos de investigación (6,7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimer RJ. Size matters for sarcoma! *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:519-24.
2. Bhanu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
3. Nandra R, Forsberg J, Grimer R. If your lump is bigger than a golf ball and growing, think Sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;1400-5.
4. Gladly RA. Retroperitoneal sarcoma. Fact, opinion and controversy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:697-711.
5. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2014. DOI 10.1245/s10434-014-3965-2
6. Rhee M, Mui P, Cadogan C, et al. The role of brain tumor advocacy groups. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:442.
7. Rose SL, Highland J, Karafa MT, et al. Patients advocacy organizations, industry funding, and conflicts of interest. *J Law Med Ethics* 2013;41(3):680-7.

Centros de referencia en sarcomas. Perspectiva histórica y racional de su existencia

J. MARTÍN-BROTO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. TERABIO. Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS. Sevilla

RESUMEN

Los sarcomas constituyen una familia de tumores mesenquimales que se caracterizan por ser heterogéneos, de baja incidencia y ubicuos. La heterogeneidad es inherente al hecho de que, bajo el término de sarcomas, englobamos a más de 50 subtipos histológicos malignos. Y esto si nos referimos solo a los sarcomas de partes blandas. La incidencia de 5-6 nuevos casos por 100.000 habitantes y año sitúan a los sarcomas como entidad rara en su conjunto. Si consideráramos cada subtipo estaríamos en cifras mucho más bajas. El hecho de que afecte a cualquier parte del cuerpo añade complejidad en la estrategia diagnóstico-terapéutica. Por todo lo anterior, se requieren centros con capacidad de concentrar un alto volumen de pacientes y con experiencia en trabajo multidisciplinar para poder ofrecer las mejores garantías de curación y de funcionalidad.

Se consideran los artículos más relevantes que analizan el impacto de los centros de referencia en el manejo inicial de los sarcomas, así como el impacto de la inversión diagnóstica. Esta última implica que los sarcomas son tratados en un porcentaje sustancial, sin un previo proceso de diagnóstico y discusión.

La inversión diagnóstica, es decir, iniciar con cirugía no planificada el primer procedimiento sin diagnóstico previo, en un paciente con sarcoma, conlleva siempre mayor morbilidad: mayor índice de amputaciones, de procedimientos de cirugía plástica y de bordes afectados que pueden impactar en una mayor tasa de recaídas locales y a distancia. Los signos de alarma (crecimiento reciente, masas mayores de 5 cm y profundas) han mostrado ser útiles para una derivación precoz a centros de referencia. Hay múltiples estudios que muestran ventajas de ser derivados a centros de referencia ante la sospecha de sarcoma.

Para poder mejorar los resultados de control local, a distancia y de funcionalidad en pacientes con sarcoma, es indispensable poder derivar pacientes a centros de referencia. Es importante que estos centros analicen sus resultados y se controle que mantienen índices de curación y de funcionalidad adecuados.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Sarcoma de partes blandas. Osteosarcoma.

ABSTRACT

Sarcomas represent a group of mesenchymal tumors characterized by their heterogeneity, low incidence, and ubiquity. Heterogeneity is inherent in the fact that over 50 malignant histological subtypes may be found under the sarcoma heading. Moreover, this applies only to soft tissue sarcomas. With an incidence of 5-6 new cases per 100,000 population and year sarcomas may be considered rare conditions overall; much lower rates are found for each subtype. The fact that any part of the body may be involved adds complexity to the diagnostic-therapeutic approach. From all the above, centers are required that may handle a high volume of patients, with experience in multidisciplinary team work, in order to offer guarantees of cure and functionality.

Relevant articles discussing the impact of reference sites on the initial management of sarcoma, as well as the impact of diagnosis reversal, were considered. The latter implies that a considerable proportion of sarcomas are treated without prior diagnosis and discussion.

Diagnosis reversal, that is, the submission of patients with sarcoma to initial unscheduled surgery without prior diagnosis always entails greater morbidity – higher rates of amputations, plastic surgery procedures, and affected borders that may lead to higher local and distant recurrence rates. Alarm signs (recent growth, deep masses with recent growth, lumps larger than 5 cm and deep masses) have proven useful to facilitate early referral to reference centers. Multiple studies show the benefits of such referral to reference sites when sarcoma is suspected.

In order to improve local and distant control, as well as functionality, in patients with sarcoma it is key that patients may be referred to reference sites. Importantly, these centers should analyze their results and guarantee adequate sustained cure and functionality rates.

KEY WORDS: Sarcoma. Soft tissue sarcoma. Osteosarcoma.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas constituyen una familia extensa de tumores mesenquimales que pueden afectar a tejidos somáticos, de partes blandas, óseos o viscerales. El término de “sarcoma de partes blandas” (SPB) engloba un grupo heterogéneo de más de 50 subtipos histológicos diferentes, y representa el 2% de todos los tumores sólidos del adulto. La incidencia estimada en Europa es de cinco casos nuevos por 100.000 habitantes y año (1). Estos tumores son ubicuos y pueden emerger de cualquier parte del cuerpo. Las localizaciones de extremidades (55-60%) y retroperitoneo (15%) son las más frecuentes (2,3). Los leiomiomas, sarcomas pleomórficos indiferenciados y liposarcomas son los subtipos más frecuentes (4). Normalmente, entre un 70 y 80% de los SPB se presentan localizados. En esta situación es fundamental la planificación terapéutica con intento curativo. Dada la heterogeneidad de estos tumores y su relativa baja incidencia, es necesario que sean diagnosticados y tratados por equipos multidisciplinares (MTD) expertos (5). En estos centros de referencia (CR) se deben ofrecer a los pacientes con sospecha de sarcoma las mejores opciones funcionales y de supervivencia.

Por otra parte, los sarcomas óseos engloban el osteosarcoma (OS), condrosarcoma, sarcoma de Ewing y otros. El OS es el tumor maligno óseo primario más frecuente, afecta a 4,4, 1,7 y 4,2 casos para los grupos de edad de 0-24, 25-59 y 60-85 años, respectivamente, por millón de habitantes y año (6,7). Los OS se presentan en un 78% localizados en el momento del diagnóstico (8) y el 40% de ellos recurrirán en los siguientes 5 años (9). Estas cifras tanto para SPB como para OS se consiguen con una buena calidad quirúrgica. La aproximación diagnóstico-terapéutica inicial es crucial para obtener buenos resultados y se ha mostrado, de forma consistente, que si se realiza en CR tiene impacto en obtener un mejor control local y supervivencia (10,11).

INVERSIÓN DIAGNÓSTICA

Los SPB son tumores en los que con frecuencia se invierte la secuencia racional en la que primero se diagnostica y después se planifica el tratamiento. El hecho de que haya muchos más tumores benignos de partes blandas y el desconocimiento de los signos de alarma hacen que al menos un 32% de pacientes con SPB mayores de 5 cm en extremidades o pared de tronco hayan sido diagnosticados mediante biopsia escisional, es decir, mediante cirugía no planificada. Este porcentaje sube, de forma notoria, para pacientes con SPB menores de 5 cm.

Varias publicaciones están enfocadas a las consecuencias de practicar cirugías no planificadas en SPB. Hay una clara consecuencia inmediata: una mayor probabilidad de márgenes quirúrgicos afectos y, por lo tanto, una conta-

minación del lecho quirúrgico. La presencia circunscrita y “encapsulada” de los SPB es engañosa, al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma. En realidad, el perímetro tumoral lo forma una pseudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso en un trabajo se advierte la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral (externa a la pseudocápsula) (12). El número de biopsias escisionales en sarcomas somáticos de extremidades es todavía demasiado alto en nuestro país, con un 46%. Las cifras publicadas oscilan por debajo de ese porcentaje, entre el 26 y 45% (13-15).

Las cirugías no planificadas tienen implicación a corto y medio/largo plazo. A corto plazo generan más morbilidad, ya que requieren reescisión y un campo de irradiación más amplio. Es decir, hay al final una mayor área quirúrgica y de irradiación que supondrá un menoscabo funcional. Sin embargo, esto último, aunque tiene importancia, no es lo más grave, ya que a medio/largo plazo tiene consecuencias más serias. La reescisión se fundamenta en los malos resultados obtenidos cuando se deja el tumor residual en el lecho tumoral. Charoenlap y cols. compararon los resultados en 145 pacientes con cirugías no planificadas de extremidades o pared de tronco, en función de si había tumor residual en la pieza quirúrgica de ampliación. Se encontró tumor residual en 75 casos (53%) y los pacientes con este tumor tuvieron peor supervivencia global a 5 años (68,8% vs. 92%, $p < 0,001$), peor supervivencia libre de metástasis (56% vs. 90%) y mayor índice de amputaciones (18,5% vs. 1,8%) (14). Potter y cols. analizaron 203 pacientes consecutivos con SPB de alto grado, 64 (32%) habían sido sometidos a cirugía no planificada previamente y encontraron un 69% con enfermedad microscópica residual (además de seis pacientes que tuvieron residuo macroscópico). El grupo de pacientes con cirugía no planificada previa tuvo mayor riesgo de tener una recaída local: 34% vs. 6%. Además, los pacientes con cirugía no planificada requirieron más injertos para cobertura cutánea en su cirugía definitiva (30% vs. 5%) (16). Morii y cols. compararon resultados en 46 pacientes sometidos a reescisión respecto a 32 no sometidos a recirugía tras cirugía no planificada. La supervivencia libre de recurrencia local a 5 años fue de 86,7% vs. 50% a favor de la rescisión. Esta es una variable independiente en el análisis multivariante (17).

El tiempo de realización de la reescisión no está definido, y cuando se ha analizado el umbral en 32 días no ha tenido impacto en los resultados (18). También es difícil recomendar un margen en la cirugía de ampliación, ya que tras la cirugía previa hay una distorsión anatómica. Algunos autores indican que 3 cm serían deseables (19), aunque este es un objetivo difícil de alcanzar. La solicitud de pruebas de imagen del tumor primario previas a cualquier maniobra quirúrgica varía entre tipos de centros: es claramente menor en hospitales generales que en centros oncológicos con experiencia (20).

Una consecuencia a medio/largo plazo de la inversión diagnóstica, es decir, de la realización de cirugías no planificadas en SPB, está relacionada con el impacto de los bordes quirúrgicos afectos. Muchos autores han admitido impacto en un menor control local, pero no en supervivencia, y otros, sin embargo, si han encontrado. Intentaremos explicar esta controversia con los datos publicados en la bibliografía (Tabla I).

Stojadinovic y cols. analizaron el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía. Un total de 460 (22%) de los casos fueron operados con márgenes quirúrgicos positivos. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron: un riesgo doble para la recidiva local (28% vs. 15%) y un incremento del 60% en el riesgo de morir por sarcoma (29% vs. 18%). La supervivencia libre de recurrencia a distancia fue de 76% vs. 68% ($p < 0,001$) para casos con márgenes quirúrgicos negativos o positivos respectivamente. La mediana de seguimiento de esta serie fue de 50 meses y es interesante porque series con menor seguimiento no son capaces de detectar el impacto negativo de los bordes afectos en la supervivencia global (21). Trovik y cols. analizaron el impacto de márgenes afectos en 559 pacientes intervenidos. Asimismo comunicaron que los márgenes afectos tuvieron un valor pronóstico independiente para mayor recaída local (SLR a 5 años 67% vs. 88%, $p < 0,001$) y que la recaída local era un factor pronóstico independiente con mayor riesgo relativo para supervivencia libre de metástasis: RR 4,4 (2,9-6,8), $p < 0,001$ (22). Gronchi y cols. reportaron impacto en supervivencia libre de recidiva local (90% vs. 74%, $p < 0,001$) y en supervivencia global (71% vs. 62%, $p < 0,001$) en los pacientes con resección R1 (23).

El retraso en la derivación a CR y circuitos de derivación poco claros favorecen a la inversión diagnóstica en sarcomas. En Reino Unido se intentó poner en marcha una derivación ágil en dos semanas para paciente con

sospecha de sarcoma, aunque solo un 15% de los SPB se diagnosticaron por esta vía rápida. La media de retraso en la derivación fue de 14 meses, lejos de los 14 días pretendidos (24). Una de las consecuencias en el retraso de la derivación es el aumento de tamaño que conlleva un peor resultado funcional y de supervivencia (25). Se ha analizado el proceso desde el primer síntoma o signo hasta el momento en el que el paciente es atendido por un especialista en sarcomas, y se ha encontrado que la mediana de retraso es de 40 semanas. Sin embargo, el paciente tardó en consultar solo 1,3 semanas, por lo que el retraso se debe fundamentalmente a los profesionales médicos (26).

SIGNOS DE ALARMA EN SARCOMA DE PARTES BLANDAS. HACIA UNA MEJOR DERIVACIÓN PRECOZ

Uno de los prejuicios relativamente arraigados entre la población es considerar inocua una masa de partes blandas que no ocasione dolor. Sin embargo, la presentación asintomática supera el 80% de los casos de SPB de extremidades y tronco. Esto es así tanto para síntomas locales como sistémicos.

A pesar de que la presentación clínica entre tumores benignos y malignos de partes blandas puede solaparse, hay algunos signos clínicos que ayudarían a discriminar ambas situaciones, como el tamaño y la profundidad de la masa de partes blandas.

Los tumores benignos más frecuentes de partes blandas son los lipomas. Se ha estimado una incidencia para los lipomas de 1/1.000. En 4 de cada 5 lipomas el tamaño es menor a 5 cm. Las localizaciones más frecuentes son la pared de tronco, hombro y extremidad superior. Rydholm encuentra una relativa mayor probabilidad de diagnosticar sarcoma en tumoraciones iguales o mayores a 5 cm o profundas (fijas, ancladas más allá de la fascia muscular superficial) (27).

TABLA I
IMPACTO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS EN PRIMERA CIRUGÍA EN SPB

<i>Autor</i>	<i>n.º</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>5 años SLR local</i>	<i>p</i>	<i>5 años S GLOBAL</i>	<i>p</i>
Stojadinovic	2.084	50 m	Neg 82% Pos 65%	< 0,001	Neg 76% Pos 68%	< 0,001
Trovik	559	84 m	Neg 88% Pos 67%	< 0,001		
Gronchi	997	85 m	Neg 90% Pos 74%	< 0,001	Neg 62% Pos 71%	< 0,001
Coindre*	546	60 m	Neg 71% Pos 60%	0,007	Neg 68% Pos 64%	0,35

*Examinó "cirugía adecuada" vs. "cirugía inadecuada" porque los datos de bordes quirúrgicos solo estaban disponibles en 317 casos.

El incremento del tamaño de una masa de partes blandas y el dolor, además del tamaño mayor de 5 cm y la profundidad, fueron signos clínicos analizados por Johnson y cols. en 526 pacientes remitidos a un CR en Birmingham (28). Posteriormente, se ha ampliado esta serie a 1.100 pacientes, y se confirmó que el mayor predictor de malignidad/benignidad es el incremento de tamaño de la masa de partes blandas. La profundidad y el dolor presentaron unos valores menores de sensibilidad y especificidad que el trabajo previo. El corte del tamaño más discriminatorio se fijó en 8 cm y se añadió la edad como variable clínica (29). Los síntomas o signos de alarma tienen que ir de la mano de políticas de referencia precoz por medio de vías clínicas desde atención primaria a especializada. En Dinamarca se ha analizado qué porcentaje de pacientes fueron referidos tras síntomas o signos de alarma (tumores > 5 cm, o profundos, o en crecimiento reciente rápido; tumor óseo palpable; dolor profundo óseo), y se comprobó que en un tercio de los pacientes el diagnóstico fue incidental. Encontraron que el tamaño mayor de 5 cm para partes blandas y el dolor óseo persistente para tumores óseos fueron los de mayor sensibilidad y valor predictivo positivo (30). Por otra parte, cuando se ha analizado la referencia en un año a un CR en Dinamarca, sobre 545 pacientes consecutivos, 102 pacientes (18,7%) tuvieron sarcoma y 68 (12,5%) tuvieron otros tumores malignos. El mayor retraso en la derivación se acumuló en atención primaria (31).

RELEVANCIA DE CENTROS DE REFERENCIA EN SARCOMAS

La supervivencia a 5 años de tumores malignos raros respecto a la de tumores malignos frecuentes es de 49% y 63% respectivamente (32). Al margen de diferencias biológicas, otros factores influyen especialmente cuando se trata de tumores heterogéneos, con afectación en cualquier parte del cuerpo o cualquier edad, como es el caso de los sarcomas.

En todas las guías de práctica clínica se recomienda que pacientes con sospecha de sarcomas sean derivados a CR (5,33-36). De esta manera se evitan cirugías no planificadas con las consecuencias deletéreas que se han comentado antes. La recomendación por algunos países europeos es que CR en sarcomas deben disponer un MTD experto en esta patología y atender a una población de 2-3 millones de habitantes para SPB y entre 7-8 millones para sarcomas óseos.

Es importante que los equipos estén organizados para que el comité orbite alrededor del paciente y no al revés. Para ello debe haber una organización exquisita y coordinada entre distintos especialistas del MDT y la existencia de un comité semanal operativo donde se puedan discutir los casos de forma multidisciplinar.

Los pioneros en poner en marcha CR en sarcomas han sido los países escandinavos, donde es obligatorio (no

hay reembolso si no se deriva a CR) desde la década de los 80. Además, mediante un registro de base poblacional se ha medido el impacto en mejora de resultados desde la incorporación de CR (37).

Respecto al impacto en el resultado clínico obtenido si el paciente está manejado en un centro de referencia o no, además de lo señalado, disponemos de información analizada por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) británico, quien realizó un exhaustivo análisis para determinar factores pronósticos relacionados con el tratamiento de sarcomas de partes blandas en centros especializados por equipos multidisciplinarios y el momento de llegada al centro del paciente, antes o después de la cirugía (38).

Existen varios estudios observacionales empleados para el análisis de la relevancia de los centros de referencia, cuatro de ellos (dos escandinavos [10,39], uno canadiense [40] y uno británico) (41) incluyeron sarcomas de extremidades, cintura pélvica o tronco. Un estudio francés (42) incluyó pacientes con sarcomas de partes blandas de cualquier ubicación; y un holandés (43) solo reclutó casos de sarcomas retroperitoneales. Otro estudio holandés (44) analizó el número de pacientes que recibía cada centro y el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica.

Los dos estudios que analizaron supervivencia global (SG) (40,41) y los cuatro que valoraron supervivencia libre de enfermedad (SLE) (10,39,41,42) hallaron diferencias significativas a favor del tratamiento de pacientes en centros de referencia con equipos multidisciplinarios y comités especializados (Tabla II).

El estudio de Banghu y cols. detectó diferencias significativas en el control local de la enfermedad a favor de los centros especializados (tasa de recurrencia local a 5 años: 39 vs. 19%); a pesar de que el 45% de los tumores tratados en centros especializados eran grandes, profundos y de alto grado y tan solo el 24% de los no referidos a centros multidisciplinarios experimentados cumplían estas características de alto riesgo (41).

Paszat y cols. analizaron el impacto del retraso hasta el hospital donde se practicó la cirugía definitiva dentro del plan terapéutico inicial en pacientes con SPB. Los pacientes del estudio canadiense que tuvieron un retraso medio superior a los 3 meses en ser atendidos en CR sufrieron más amputaciones (40).

El estudio de Ray-Coquard y cols. analizó la adherencia a las guías de práctica clínica en sarcomas en una región de Francia. En el análisis multivariante, el hecho de discutirse en equipo MTD previamente a la cirugía y el tratamiento del paciente dentro de CR o dentro de red de centros fueron factores independientes de una mayor adherencia a las guías de práctica clínica (42).

Bauer y cols. (39) y Trovik y cols. (37), mediante el uso de datos del registro de países escandinavos, han constatado las ventajas de referir pacientes a CR con datos del registro de base poblacional como herramienta.

TABLA II
IMPACTO DE LOS CENTROS DE REFERENCIA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Objetivos</i>	<i>n</i>	<i>Resultados</i>	<i>Consejo</i>
Bhanghu y cols. (Reino Unido)	2004	Specialist Center vs. General Hospital	263	RFS 5a: 39% vs. 19% OS: HR 0,59 in HRisk	Centralisation improves LC and OS in some
Paszat y cols. (Canadá)	2002	Search a surrogate for expertise centers after a population based case series	1467	Risk for die: x1,4 and for amputation x3 if no treated in SC in the first 3 m	Advisable to refer patients with STS within first 3 m
Ray-Coquard y cols. (Francia)	2004	To assess the conformity of medical practice to CG	100	Presurgery MDT and management in SC: predicted conformity and better LC	Treatment strategy within MDT: improves clinical outcome
Bauer y cols. (Suecia)	2001	Report from Scandinavian Registry	1851	CT/MRI preS: 35 vs. 80% Wide margin: 11 vs. 66% LR: 0,7 vs. 0,2	Improving outcome with referring policies
Wiklund y cols. (Finlandia)	1996	Compare results after an MDT fo STS	134	LR: 48 vs. 13% DFS: 36 vs. 69%	Improved results are seen in that institution with that MDT

Los estudios más recientes señalan que la referencia a CR ha pasado del 52% en los primeros 5 años del registro (se inició en 1986) al 70% en los últimos 5 años. La supervivencia libre de metástasis ha pasado del 67 al 73%.

Otras diferencias encontradas entre el tratamiento de pacientes por especialistas de referencia o no fueron el mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica, el mayor número de biopsias preoperatorias y el mayor uso de técnicas de imagen preoperatorio en los CR.

Adicionalmente, se ha comprobado que la mayor adherencia a las guías de práctica clínica por los CR supone una ventaja en coste-efectividad con un ahorro de unos 4.000 euros (de 27.313 a 23.571) como promedio por caso (45).

En nuestro país se acreditan, por ahora, mediante Audit del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, cinco CSUR (centros, servicios y unidades de referencia del SNS [Sistema Nacional de Salud]) para la atención de pacientes con diagnóstico de sarcoma (46). Algunos de los criterios consensuados que debieron cumplir los centros para ser considerados CR fueron:

- En cuanto al volumen de casos anual, un mínimo de 70 pacientes nuevos, > 14 años con diagnóstico de sarcoma de partes blandas (excluidos los retroperitoneales) fueron revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos y tratados en la unidad

en el año, de media en los tres últimos años. Además, 10 pacientes nuevos > 14 años con diagnóstico de tumor óseo primario maligno (sarcoma) –excluidas las metástasis óseas– fueron revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos y tratados en la unidad en el año, de media en los tres últimos años. Se exige un mínimo de 70 intervenciones quirúrgicas en pacientes > 14 años con sarcomas de partes blandas y óseos (exéresis tumoral, no biopsias, excepto tumores de órbita y SNC, metástasis óseas y sarcomas retroperitoneales), realizadas en la unidad en el año, de media en los tres últimos años. Asimismo, un mínimo de 10 intervenciones quirúrgicas fueron realizadas en pacientes > 14 años con sarcomas retroperitoneales (exéresis tumoral, no biopsias), revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos, en el año, de media en los tres últimos años.

- El centro debe disponer de docencia posgrado acreditada con unidades o dispositivos docentes acreditados para oncología médica y radioterápica, traumatología y ortopedia, rehabilitación y anatomía patológica, cirugía general y del aparato digestivo, angiología y cirugía vascular, radiodiagnóstico y cirugía plástica, estética y reparadora.

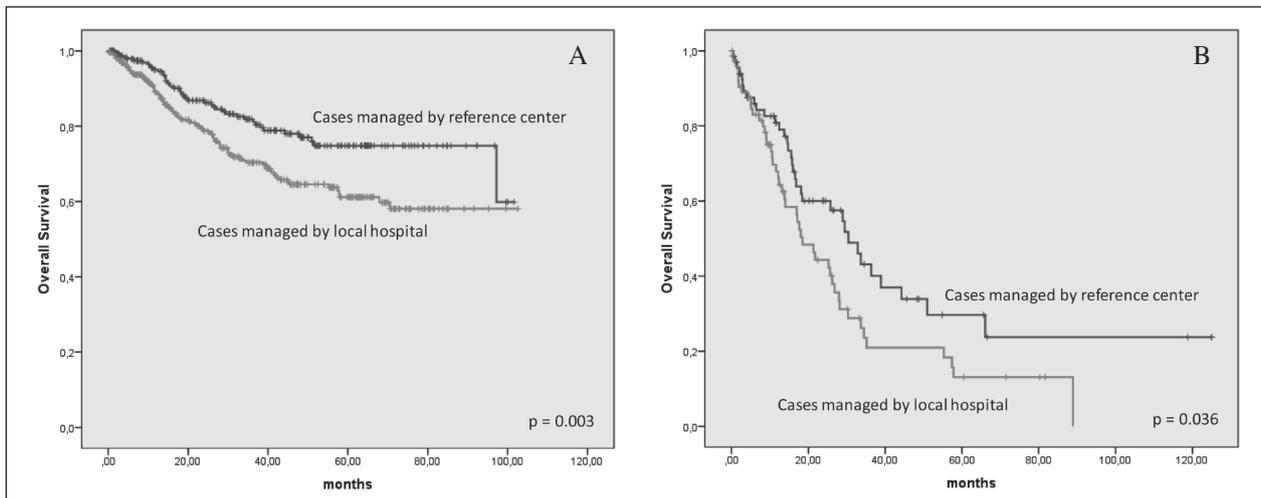


Fig. 1. Curvas Kaplan-Meier para supervivencia de pacientes con sarcomas somáticos localizados (A) y metastáticos (B) en función del sitio de tratamiento: centro de referencia u otro hospital.

- Participación en proyectos de investigación en este campo en Institutos de Investigación acreditados por el Instituto Carlos III.
- Otros: programas de formación continua, etc.
- Disponibilidad de comité de sarcomas en el que participen patólogos, radiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, traumatólogos, cirujanos generales y del aparato digestivo, cirujanos plásticos, cirujanos vasculares y especialistas en medicina nuclear, con una antigüedad mínima de cinco años.

Está prevista la revisión cada tres años de los datos de cada CSUR, que se enfocan no solo en cantidad sino en calidad de resultados clínicos. Por otra parte, a nivel europeo se han acreditado centros de referencia en sarcomas dentro de la red ERN-EURACAN desde 2016. Esta plataforma está pensada para dar cobertura en tumores raros dentro de la Unión Europea (UE) (47).

En nuestro país se ha evaluado recientemente el impacto de centros de referencia en los resultados de salud de pacientes con sarcoma con un análisis en 622 pacientes. Algunos datos relevantes derivados de este estudio fueron una mejor supervivencia global en paciente tratados por CR, 82% (95% CI 74-90) respecto a los tratados por hospitales locales, 70,4% (95% CI 64,7-76,1), $p = 0,003$. Además, en CR se obtuvo una mejor supervivencia global también en paciente con estadio IV respecto a hospitales locales, 30,4 m (95% CI 22,5-38,3) vs. 18.5 m (95% CI 13,3-23,6), $p = 0,036$ (Figura 1).

CONCLUSIONES

Hay un notable número de publicaciones que muestran ventajas en resultados de salud si los pacientes con sospecha de sarcoma son manejados en CR. Todos los

países de nuestro entorno europeo han puesto medidas de referencia y han apoyado decididamente, con políticas de referencia activas, la derivación de pacientes con tumores raros. Los sarcomas constituyen un porcentaje relevante dentro de los tumores raros. La pericia quirúrgica, anatomopatológica, radiológica y oncológica se mantiene con un volumen de casos mínimo indispensable para asegurar la suficiente calidad asistencial e investigacional en los equipos multidisciplinares. En nuestro país se han dado algunos pasos, pero hay que avanzar más para que ningún paciente con sarcoma se quede sin ser discutido por un comité MTD antes de cualquier decisión terapéutica. Todavía la derivación precoz está lejos de los CSUR, y se ha de seguir legislando y convenciendo de la necesidad de una centralización temprana. El Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) sigue realizando una labor de difusión en comunidades autónomas, ministerio y proveedores de salud para mejorar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con sospecha de sarcoma.

CORRESPONDENCIA:
 Javier Martín-Broto
 Servicio de Oncología Médica
 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
 Laboratorio 215
 Avenida Manuel Siurot, s/n
 41013 Sevilla
 e-mail: jmartin@mustbesevilla.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in

- Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95.
2. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987;205(4):349-59.
 3. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21(5):1106-11.
 4. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119(12):2922-30.
 5. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii102-12.
 6. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531-43.
 7. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:137-9.
 8. Marko TA, Diessner BJ, Spector LG. Prevalence of metastasis at diagnosis of osteosarcoma: an international comparison. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1006-11.
 9. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21(4):710-5.
 10. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):269-73.
 11. Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(1):47-50.
 12. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1439-45.
 13. Morii T, Aoyagi T, Tajima T, Yoshiyama A, Ichimura S, Mochizuki K. Unplanned resection of a soft tissue sarcoma: clinical characteristics and impact on oncological and functional outcomes. *J Orthop Sci* 2015;20(2):373-9.
 14. Charoenlap C, Imanishi J, Tanaka T, Slavin J, Ngan SY, Chander S, et al. Outcomes of unplanned sarcoma excision: impact of residual disease. *Cancer Med* 2016;5(6):980-8.
 15. Zacherl M, Kastner N, Glehr M, Scheipl S, Schwantzer G, Koch H, et al. Influence of prereferral surgery in soft tissue sarcoma: 10 years' experience in a single institution. *Orthopedics* 2012;35(8):e1214-20.
 16. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr, Temple HT. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(12):3093-100.
 17. Morii T, Yabe H, Morioka H, Anazawa U, Suzuki Y, Toyama Y. Clinical significance of additional wide resection for unplanned resection of high grade soft tissue sarcoma. *Open Orthop J* 2008;2:126-9.
 18. Han I, Kang HG, Kang SC, Choi JR, Kim HS. Does delayed reexcision affect outcome after unplanned excision for soft tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(3):877-83.
 19. Sugiura H, Takahashi M, Katagiri H, Nishida Y, Nakashima H, Yonekawa M, et al. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(394):201-10.
 20. Glencross J, Balasubramanian SP, Bacon J, Robinson MH, Reed MW. An audit of the management of soft tissue sarcoma within a health region in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(8):670-5.
 21. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424-34.
 22. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36(6):710-6.
 23. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010;251(3):506-11.
 24. Pencavel TD, Strauss DC, Thomas GP, Thomas JM, Hayes AJ. Does the two-week rule pathway improve the diagnosis of soft tissue sarcoma? A retrospective review of referral patterns and outcomes over five years in a regional sarcoma centre. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(5):417-21.
 25. Grimer RJ. Size matters for sarcomas! *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88(6):519-24.
 26. Johnson GD, Smith G, Dramis A, Grimer RJ. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2008;2008:378574.
 27. Rydholm A. Management of patients with soft-tissue tumors. Strategy developed at a regional oncology center. *Acta Orthop Scand Suppl* 1983;203:13-77.
 28. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83(3):203-5.
 29. Kulkarni A GR, Pynsent P, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. When is a lump a sarcoma? An analysis of 1100 lumps. Barcelona: CTOS 9th Annual Meeting;2003:177.
 30. Dyrop HB, Vedsted P, Safwat A, Maretty-Nielsen K, Hansen BH, Jorgensen PH, et al. Alarm symptoms of soft-tissue and bone sarcoma in patients referred to a specialist center. *Acta Orthop* 2014;85(6):657-62.
 31. Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Raedkjaer M, Safwat A, Keller J. Routes to diagnosis for suspected sarcoma: the impact of symptoms and clinical findings on the diagnostic process. *Sarcoma* 2016;2016:8639272.
 32. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1022-39.
 33. Lopez-Pousa A, Martin Broto J, Martinez Trufero J, Sevilla I, Valverde C, Alvarez R, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1213-20.
 34. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bague S, Brana A, Cubedo R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(1):133-46.
 35. Redondo A, Bague S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1113-31.
 36. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii113-23.
 37. Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, Vult Von Steyern F, Eriksson S, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthop* 2017;88(3):341-7.
 38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcomas. NICE cancer service guidance; 2006. Available from: www.nice.org.uk.
 39. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2001;72(2):150-9.

40. Paszat L, O'Sullivan B, Bell R, Bramwell V, Groome P, Mac-killop W, et al. Processes and outcomes of care for soft tissue sarcoma of the extremities. *Sarcoma* 2002;6(1):19-26.
41. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
42. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15(2):307-15.
43. van Dalen T. Management of soft tissue sarcoma in the retro-peritoneal space: a population based study in the Netherlands. University of Utrecht; 2000.
44. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma--compliance with guidelines. *Cancer* 2001;91(11):2186-95.
45. Perrier L, Buja A, Mastrangelo G, Vecchiato A, Sandona P, Ducimetiere F, et al. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:82.
46. Centros, Servicios y Unidades de Referencia en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/home.htm>
47. ERN-EURACAN. European network for Rare adult solid Cancer. Available from: <http://euracan.ern-net.eu/es/inicio/>

Epidemiología y estudio de extensión de los sarcomas de partes blandas y de los huesos

M. A. VAZ¹, S. RESANO², I. PÉREZ³, C. SAAVEDRA¹

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Radiodiagnóstico y ³Cirugía Ortopédica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas representan un porcentaje pequeño dentro de los tumores malignos. La incidencia estimada es de 5,6 por 100.000 al año. El 84% son sarcomas de partes blandas y el 15% sarcomas óseos. La incidencia de los sarcomas de partes blandas es de 4,7 por cada 100.000 habitantes al año y 0,8 para sarcomas óseos.

Para el estudio de extensión de los sarcomas hay que tener en cuenta el patrón de crecimiento de estos tumores, que va a depender a su vez de la agresividad del tumor. Los objetivos del estudio inicial son: establecer el diagnóstico, evaluar la extensión local y determinar la presencia de metástasis a distancia.

Se recomienda la realización de una RM (resonancia magnética) como estudio local y estudio de imagen de tórax, dado el patrón de diseminación hematológico.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas de incidencia. Sarcomas de prevalencia. Sarcomas de extensión.

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas representan el 1% de los tumores del adulto. Son poco frecuentes y además son histológicamente heterogéneos. Representan cerca del 20% de los tumores sólidos de la infancia (1). Estos tumores se agrupan básicamente en dos localizaciones: en el tejido blando y en el hueso. Se pueden localizar en diferentes partes del cuerpo y pueden encontrarse también en distintos aparatos y vísceras.

Precisamente, la universalidad de localizaciones dentro del cuerpo y la variedad de tipos histológicos han dificultado los análisis epidemiológicos de los sarcomas.

Derivan en su gran mayoría del mesodermo embrionario, con pequeñas aportaciones del resto de capas embrionarias, con una capacidad de estas células a diferenciarse en tipos de tejidos (adiposo, muscular, fibroso...).

ABSTRACT

Sarcomas represent a small proportion of overall malignancies. Total incidence is estimated in 5.6 per 100.000 per year. 84% are soft tissue sarcomas and 15% bone sarcomas. For soft tissue sarcomas, the incidence is 4.7 per 100.000 per year and 0.8 for bone sarcoma.

For the staging evaluation, it is important to consider the growth pattern of these tumors that will depend on the aggressiveness of the tumor. The goals of the initial evaluation are to establish the diagnosis, evaluate local disease extent, and determine the presence and sites of metastatic spread. MRI as a local study and chest image study given the haematogenous dissemination pattern are considered initial tests.

KEY WORDS: Incidence of sarcomas. Prevalence of sarcomas. Initial evaluation of sarcomas.

Para hablar de epidemiología hay que referirse a los registros poblacionales de cáncer (RPC). Estos registros recogen los casos que se producen de una determinada neoplasia en una población concreta. En España, las fuentes para estos registros son la información proporcionada por los servicios de patología y los centros hospitalarios de cada área (obtenidos de informes de alta y otras prestaciones de servicios), y también de los registros de mortalidad de cada comunidad (2).

Los tumores se codifican de acuerdo con la International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O), que fue establecida en 1976 (3). El sistema de codificación se basa en un código para cada localización y sublocalización tumoral. Se utiliza un código de cinco dígitos para cada histología mediante la terminología Systematized

Nomenclature of Medicine (SNOMED), creada por el College of American Pathologists, en 1977.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

La mediana de edad en que se diagnostican los sarcomas de partes blandas (SPB) en el adulto es de 58 años y de 40 años para el osteosarcoma (1).

Según el tipo histológico, hay distinta incidencia y pico de edad: el rhabdomyosarcoma es más propio de niños entre 0 y 14 años, los sarcomas de Ewing tienen mayor incidencia entre los 15 y 24 años. Los osteosarcomas tienen una distribución por edades bimodal, con un pico entre los 15 y 24 años y otro en más de 65 años (1,4).

Si analizamos los datos por localización, el proyecto europeo RARECARE (4) nos indica que la mayoría se diagnosticó en las extremidades y otras localizaciones fueron a nivel de tronco y retroperitoneal y visceral.

Por lo tanto, aunque pueden aparecer en cualquier ubicación, aproximadamente tres cuartas partes se localizan en las extremidades y el 30% en el tronco o retroperitoneo. Un 10% de los pacientes debutan con metástasis (con más frecuencia en el pulmón).

Si analizamos los datos epidemiológicos por histologías, ha de tenerse en cuenta la interpretación de las diferentes series: si en los datos de sarcomas de partes blandas se excluyen o no los viscerales, si se incluyen o no todas las edades o solo los adultos, e incluso el año de publicación, ya que la clasificación de los sarcomas de partes blandas ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. Ejemplo de esta última situación es el hecho de que en series más antiguas donde no se distinguían leiomyosarcomas de GIST (tumores del estroma gastrointestinal), la incidencia de los primeros era más alta. También la incidencia del histiocitoma fibroso maligno ha disminuido con el paso de los años, debido a una evolución en su clasificación (del 17% al 3-8%) (5).

Entre las histologías de partes blandas, el más frecuente fue el leiomyosarcoma (20%) del total, seguido de sarcomas no especificados (18%) y liposarcomas (10%). Dentro de los liposarcomas, el 22% fueron bien diferenciados/desdiferenciados, 23% liposarcomas mixoides o células redondas y 9% pelomórficos. Histiocitoma fibroso maligno (MFH) representa el 8%.

El rhabdomyosarcoma embrionario fue el tipo más frecuente en el grupo de edad entre 0-14 años y tumores de la familia de Ewing entre 15-24 años (4).

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD

La incidencia y mortalidad se expresa en forma de tasas, normalmente en casos por cada 100.000 habitantes y año.

Otras tasas derivan del ajuste de los datos poblacionales a una localidad estandarizada mundial, de cada continente (World Age Standardised Incidence Rate [ASIRw]) o europea (ASIREu).

Los RPC de todo el mundo publican regularmente sus cifras de incidencia por quinquenios en la monografía Cancer Incidence in Five continents (CIFC) de la International Association of Cancer Registries (IACR). Se estima que en las monografías de la IARC se analiza un 21% de la población mundial. Los datos pueden ser consultados en la página web <http://ci5.iarc.fr> (5).

En general, la tasa de incidencia es bastante homogénea a nivel mundial, así como tampoco parece haber una diferencia entre sexos (6).

En el proyecto RARECARE se revisaron datos de 83 registros poblacionales europeos. Se publicaron los datos de 45.568 sarcomas entre 1995-2002.

Asimismo, se observó que un 84,5 % eran sarcomas de partes blandas, lo que correspondía a una incidencia de 4,7 casos/100.000 habitantes/año (ASIREu) y un 14,2% eran óseos, lo que correspondía a una incidencia de 0,8 casos/100.000 habitantes.

La incidencia global de los sarcomas en Europa fue de 5,6 casos/100.000 habitantes/año.

La incidencia de GIST reportada se sitúa entre 1,1 y 1,4 casos /100.000 habitantes/año (7).

En cuanto a la prevalencia, el proyecto del RARECARE recogió una cifra de 280.000 personas a principios de 2008, de las que un 14 y un 31% habían sido diagnosticadas en los 2 o 5 años previos a la estimación de la prevalencia y un 38% correspondían a largos supervivientes, a más de 15 años tras su diagnóstico.

En cuanto a supervivencia, la mortalidad en nuestro país ha sido de 0,72 casos/100.000 habitantes para los sarcomas de partes blandas, y 0,56 en los óseos (no muy diferente a otros países europeos) (8).

Los datos recogidos en el proyecto RARECARE reflejan una supervivencia observada a 5 años para los sarcomas de partes blandas del 50,4%, y del 57,3% para los sarcomas óseos.

La mediana de edad de fallecimiento fue de 65 años en sarcomas de partes blandas y de 58 años en los óseos (1).

Habría que señalar que en diferentes estudios se recoge el hecho de que el pronóstico puede ser diferente según la edad en la que se diagnostique (tanto para sarcomas de partes blandas como óseos) (9).

En España podemos consultar los datos epidemiológicos a través de la REDECAN (10). REDECAN se creó en el año 2010 y en ella se integran los datos de registro de cáncer poblacionales españoles y el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. ASPECTOS GENERALES

Para la realización del estudio de extensión, es importante un conocimiento de patrón de crecimiento de estos tumores. Este va a depender a su vez de la agresividad

del tumor. Estos tumores tienden a crecer a través de los planos de los tejidos y solo de forma infrecuente atraviesan fascias mayores o hueso. El crecimiento tumoral comprime los tejidos sanos que lo rodean y llevan a la formación de la denominada pseudocápsula, que está compuesta por tejido tumoral normal en la que existen márgenes mal definidos y proyecciones tumorales que infiltran los tejidos adyacentes. La resección a través de la pseudocápsula debe evitarse, ya que conllevará la presencia de enfermedad residual.

El patrón de diseminación fundamental es de tipo hematógeno, sobre todo al pulmón.

La presencia de enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico inicial no es común, pero es más probable en casos de tumores grandes, profundos y de alto grado, así como en determinadas histologías.

Como siempre, la historia clínica y la exploración física suponen una primera aproximación a la extensión de la enfermedad tanto local como a distancia.

Hay que tener en cuenta que aproximadamente un 60% se localizarán en extremidades y la mayoría de estos tumores van a presentarse de forma asintomática, que retrasarán el diagnóstico.

Además, hay que considerar que estamos ante una patología que debe ser abordada de forma multidisciplinar, con implicación de diversos especialistas entre los que se encuentran cirujanos, radioterapeutas, oncólogos médicos y patólogos.

Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan: imagen del tumor primario con RM con y sin contraste ± TC (tomografía computarizada) con contraste. Otras imágenes como angiografía o Rx simple pueden ser necesarias en ciertas circunstancias, como imágenes torácicas basadas en radiografías o TC sin contraste. Otro estudio a considerar sería el PET/CT, que puede ser de utilidad para el estadiaje, pronóstico y gradación. De igual manera, es preciso considerar TC abdominopélvico para liposarcoma mixoide, sarcoma epiteloide, angiosarcoma y leiomiomas; y contemplar RM (resonancia magnética) de toda la columna en liposarcoma mixoide/células redondas. De igual modo, sería preciso considerar la imagen de SNC con RM para sarcoma alveolar de partes blandas y angiosarcoma (11).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. ESTUDIO DE EXTENSIÓN LOCAL

La prueba de elección en el diagnóstico local de los sarcomas de partes blandas es la RM. Esta prueba tiene una mayor resolución para valoración de las partes blandas.

Por otra parte, la prueba de imagen para la estadificación en SPB localizados retroperitoneo y viscerales es la TC. La TC debe realizarse también para descartar enfermedad a distancia.

En tumores localizados en la extremidad (60% de los casos) y en cabeza y cuello, la RM es la prueba idónea para evaluar la extensión local.

También la RM es la exploración radiológica de elección para partes blandas. Este estudio debe realizarse con contraste endovenoso y es necesario obtener cortes al menos en dos planos (12).

La RM es superior a la TC para valorar el plano de clivaje con los órganos vecinos, vasos, nervios, etc. La mayoría de las veces no va a dar información de los diferentes tipos histológicos.

En la RM se consideran signos de sospecha de sarcoma la localización profunda a la fascia y el tamaño mayor de 5 cm, así como la captación de contraste y la heterogeneidad de señal. Del mismo modo, puede ofrecer dudas entre una lesión benigna y maligna y no ayuda a discernir por subtipos histológicos (13,14).

Por tanto, puede dar información de la localización, del tamaño, los límites anatómicos, la relación con las estructuras neurovasculares, la extensión del edema perilesional, el patrón de captación de contraste y de las áreas más susceptibles de biopsia. Por otra parte, la extensión del edema perilesional es importante para planificar el tratamiento porque se ha detectado la presencia de células tumorales viables en esta zona de edema perilesional (15).

La estadificación del tumor debe realizarse antes de la toma de biopsia, ya que los cambios hemorrágicos pueden cambiar las características y extensión del tumor.

Las características de la RM pueden orientar sobre la composición del tumor: hiperintensidad en T1 se corresponde con grasa, metahemoglobina (por sangrado subagudo), líquido proteináceo o melanina, además del contraste. La hipointensidad en T2 se corresponde con calcificación o hemosiderina y ocasionalmente con zonas de fibrosis.

Según la velocidad de captación y lavado en un estudio dinámico con gadolinio, se pueden dibujar curvas de captación que indican distintos grados de agresividad teóricos.

La TC puede ofrecer mejor definición de la afectación ósea y el patrón de calcificación del tumor (16).

Es aconsejable obtener radiografías de la región afectada para evaluar posibles calcificaciones en el interior de un tumor de partes blandas. Estas calcificaciones permiten reducir el diagnóstico diferencial y ayudar al diagnóstico de algunas entidades benignas (17).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. ESTUDIO DE EXTENSIÓN A DISTANCIA

En cuanto al estudio de extensión sistémico, la prueba de elección es el TC torácico, ya que estos tumores tienen propensión a dar metástasis pulmonares. El riesgo de desarrollar metástasis está relacionado con el tamaño, el grado, la localización y el tipo histológico.

Las metástasis pulmonares de los sarcomas no tienen rasgos distintivos, son nódulos de bordes bien definidos y raramente sangran, se cavitan o calcifican. Es poco habitual que tengan derrame pleural.

La realización de otras técnicas de imagen, como la gammagrafía ósea, PET-TC y RM, depende de los síntomas y también del tipo histológico.

La afectación de los ganglios linfáticos no es habitual, excepto algunos tipos histológicos como el sarcoma epitelioide, el sarcoma de células claras, el rhabdomyosarcoma, el condrosarcoma extraesquelético. Para estos casos es necesaria la realización de TC o RM de las cadenas ganglionares para la estadificación inicial.

En el caso del liposarcoma mixoide, es más habitual la afectación abdominal y ósea. Requiere la realización de TAC abdominal como estudio de extensión. Las metástasis abdominales del liposarcoma mixoide suelen presentarse como tumoraciones de bajo coeficiente de atenuación y poca captación de contraste. En la afectación ósea del liposarcoma mixoide, tanto la gammagrafía ósea como la PET-TC tienen baja sensibilidad, debido a la escasa actividad metabólica. Es la RM la que en estos casos tiene mayor rentabilidad diagnóstica (18-20).

El PET-TC en el estudio de extensión tiene una sensibilidad entre el 74-100%, y es mayor para sarcomas de grado intermedio y alto que para los de bajo grado. Puede tener capacidad para diferenciar tumores benignos de partes blandas de sarcomas de grado intermedio o bajo grado (21,22).

Así pues, no hay una recomendación para hacer PET-TC de forma rutinaria en el estudio inicial de estos tumores.

Hay que tener en cuenta el beneficio que puede tener el PET-TC en otros tumores para poder detectar metástasis en otras localizaciones no pulmonares. Sin embargo, el riesgo de metástasis extrapulmonares en sarcomas es considerado tan bajo que se estima de baja probabilidad para cambiar la actitud terapéutica (23).

La gammagrafía ósea (GGO) no suele ser útil en el estudio de extensión inicial de los sarcomas de partes blandas. Las metástasis óseas no son frecuentes excepto en el liposarcoma mixoide. Por otra parte, una GGO positiva en la vecindad del tumor primario no es suficiente evidencia de infiltración ósea, ya que puede ser un proceso reactivo. El diagnóstico de invasión ósea se puede evidenciar mejor por Rx simple o TC.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. BIOPSIA

El diagnóstico histológico es esencial. En el momento de realizar la biopsia hay que tener en cuenta que una biopsia inicial mal planificada puede acarrear consecuencias terapéuticas, quirúrgicas y reconstructivas posteriores.

Hay diferentes métodos de obtención de biopsia: la biopsia incisional ha sido tradicionalmente la manera más habitual en estos tumores. La forma más frecuente es la biopsia con aguja gruesa (BAG), puesto que permite extraer tejido suficiente para realizar un diagnóstico del tipo de lesión. En ocasiones, es precisa la repetición de la biopsia y en alguna ocasión es preciso realizar biopsia incisional.

También la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es un método útil en el diagnóstico de estas lesiones, pero requiere una gran experiencia en el análisis citológico de las muestras. Es más difícil la determinación del subtipo histológico y del grado, ambos importantes para planificar el tratamiento (24,25). Solo se ejecuta de forma rutinaria para el diagnóstico de sarcomas en determinados centros.

La biopsia debe contener una cantidad de material suficiente para poder definir el tipo histológico y el grado tumoral antes de iniciar el tratamiento del paciente. Además, en muchos casos se procederá a realizar análisis citogenético o molecular. Para aumentar la rentabilidad de la biopsia, en la gran mayoría de casos se realiza guiada por ECO/TAC y se basa en los estudios de imagen previos donde se identifica la zona *a priori* más representativa.

Por otra parte, es recomendable que la biopsia sea realizada por el equipo quirúrgico que va a intervenir al paciente o en coordinación con este, ya que se planifica en función de la resección quirúrgica que se vaya a llevar a cabo y sigue unas pautas estrictas durante su ejecución. El objetivo es que no interfiera en la cirugía de preservación del miembro o la contaminación de estructuras nobles o que pueda empeorar el pronóstico del paciente.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. ESTADIFICACIÓN

El sistema más frecuentemente utilizado es el TNM desarrollado con la UICC (Union of International Cancer Control) y la AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Se utiliza el tamaño tumoral (T), la afectación de ganglios linfáticos (N), la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M) y el grado histológico (G).

La versión más reciente (2017) plantea una clasificación en diferentes criterios T para extremidades y tronco, y retroperitoneo. También clasifica de forma aparte los sarcomas de las vísceras y tórax (Tabla I).

La estadificación de la AJCC no se utiliza mucho en sarcomas retroperitoneales. En estos casos se utilizan más bien normogramas para estimar el pronóstico.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN OSTEOSARCOMAS. ASPECTOS GENERALES. ESTUDIO LOCAL Y A DISTANCIA

En el estudio de extensión del osteosarcoma, hay que tener en cuenta distintas situaciones:

TABLA I
ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL OSTEOSARCOMA

<i>Primary tumor (T)</i>				
Tx	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1	Tumor of 5 cm or less in greatest dimension			
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension and less than or equal to 10 cm in greatest dimension			
T3	Tumor more than 10 cm in greatest dimension and less than or equal to 15 cm in greatest dimension			
T4	Tumor more than 15 cm in greatest dimension			
<i>Regional Lymph nodes (N)</i>				
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status			
N1	Regional lymph node metastasis			
<i>Distant metastasis (M)</i>				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
<i>Histologic grade (G)</i>				
Gx	Grade cannot be assessed			
G1	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 2 or 3			
G2	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 4 or 5			
G3	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 6,7, or 8			
<i>Anatomic stage/prognostic groups</i>				
Stage IA	T1	N0	M0	G1,Gx
Stage IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1,Gx
Stage II	T1	N0	M0	G2,G3
Stage IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
Stage IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G
	Any T	N1	M0	Any G

- La radiografía simple suele ser la prueba que en primer lugar levanta la sospecha de un tumor óseo. De forma característica se suele observar destrucción del patrón trabecular óseo, interrupción de la cortical, con una zona de transición amplia y se acompaña de un patrón permeativo o apollado, reacción perióstica agresiva, generalmente como triángulo de Codman o en sol naciente y matriz de aspecto osteoide.
- Debe realizarse una RM de todo el hueso afectado. La RM mejora respecto al TC la definición de las áreas de afectación de partes blandas y también permite valorar mejor la presencia de *skip* metástasis (afectación medular dentro del mismo hueso sin contigüidad con la lesión primaria) (26).
- El TC de tórax permite evaluar la presencia de metástasis (localización más frecuente de las metástasis en este tumor).

- La GGO con tecnecio es la técnica de elección para evaluación esquelética.
- El PET/TC ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad del 88 y 98% para la detección de metástasis pulmonares y óseas (27).

Las guías NCCN indican que, ante un paciente con sospecha de tumor maligno con una lesión sintomática, y radiografía con lesión de márgenes mal definidos, sería preciso dirigir al paciente a un equipo con experiencia en el tratamiento de esta patología. Se recomienda un estudio de extensión previo a la realización de biopsia. El estándar es la realización de una prueba de imagen local (RM con o sin TC), imagen de tórax (radiografía o preferiblemente TC para detectar metástasis pulmonares), imagen de la localización primaria (radiografía, RM y/o CT) y GGO o PET/TC de cabeza a los pies. Los datos de laboratorio como hemograma, LDH y fosfatasa alcalina deben determinarse.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN OSTEOSARCOMAS. BIOPSIA

La biopsia debe ser realizada en un centro con experiencia en el tratamiento de estos tumores, a ser posible, coordinada por el cirujano ortopédico que va a realizar la intervención.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN OSTEOSARCOMAS. ESTADIFICACIÓN

El sistema más utilizado es el de MSTS (Musculo-eskeletal Tumor Society). Fue desarrollado por Enneking, en la Universidad de Florida. Es un sistema que define los tumores localizados en bajo grado (bajo grado; estadio I), y alto grado (estadio II) y según la extensión de la enfermedad en intracompartimental (A) frente a extracompartimental (B).

El estado compartimental depende de si el tumor se extiende más allá de córtex del hueso afecto. La mayoría de los osteosarcomas de alto grado son extracompartimentales. Si hay metástasis a distancia se considera de estadio III (28,29).

Este sistema es un sistema quirúrgico, pero no se utilizan para las decisiones médicas (quimioterapia).

El manual de estadificación del cáncer de la AJCC/ UICC tiene un sistema TNM para los tumores óseos, pero no se utiliza de manera amplia.

La revisión más reciente, del 2017, la octava edición, separa en la clasificación de estadio T los tumores óseos del esqueleto apendicular, tronco, cráneo y huesos faciales, pero no aplica para los tumores de vertebrae o pelvis (Tabla II).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN EN SARCOMA DE EWING.

ASPECTOS GENERALES. ESTUDIO LOCAL Y A DISTANCIA

El sarcoma de Ewing se agrupa dentro de los tumores de la familia de Ewing, de origen neuroectodérmico entre los que se incluye también el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) y, debido a esto, el mismo enfoque diagnóstico y terapéutico.

Es el segundo tumor óseo más frecuente y afecta sobre todo a personas en la segunda década de la vida.

En el diagnóstico son necesarios la realización de biopsia y estudio de extensión con TC torácico, gammagrafía ósea, biopsia de médula ósea y PET/TC, además de consulta de fertilidad en pacientes en edad fértil. El estadiaje se realiza aplicando el TNM de tumores óseos.

Ante la sospecha de sarcoma de Ewing, debe hacerse un estudio de extensión para determinar la extensión de la enfermedad. Este estudio debe incluir:

- Historia clínica y exploración física.
- Radiografía simple del tumor primario: normalmente se objetiva una lesión ósea destructiva, de

TABLA II

ESTADIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS ÓSEOS (PELVIS Y COLUMNA VERTEBRAL TIENEN SU PROPIA CLASIFICACIÓN T)

<i>TX</i>	Primary tumor cannot be assessed			
<i>T0</i>	No evidence of primary tumor			
<i>T1</i>	Tumor 8 cm or less in greatest dimension			
<i>T2</i>	Tumor > 8 cm in greatest dimension			
<i>T3</i>	Discontinuous tumors in the primary bone site			
<i>NX</i>	Regional Lymph nodes cannot be assessed			
<i>N0</i>	No regional lymph node metastasis			
<i>N1</i>	Regional lymph node metastasis			
<i>M0</i>	No distant metastasis			
<i>M1</i>	Distant Metastasis			
<i>M1a</i>	Lung			
<i>M1b</i>	Bone and other distant sites			
<i>GX</i>	Grade cannot be assessed			
<i>G1</i>	Well differentiated, low grade			
<i>G2</i>	Moderately differentiated, high grade			
<i>G3</i>	Poorly differentiated, high grade			
<i>Stage IA</i>	T1	N0	M0	G1,Gx
<i>Stage IB</i>	T2	N0	M0	G1,Gx
	T3	N0	M0	G1,Gx
<i>Stage IIA</i>	T1	N0	M0	G2,G3
<i>Stage IIB</i>	T2	N0	M0	G2, G3
<i>Stage III</i>	T3	N0	M0	G2,G3
<i>Stage IV A</i>	Any T	N0	M1a	Any G
<i>Stage IVB</i>	Any T	N1A	Any M	Any G
<i>Stage IVB</i>	Any T	Any N	M1b	Any G

localización diafisaria con reacción perióstica agresiva y masa de partes blandas.

- Analítica con hemograma y bioquímica que incluya LDH y VSG. Estos parámetros pueden verse alterados y son además un factor pronóstico.
- TC torácico: para descartar la presencia de nódulos pulmonares. Se han establecido unos criterios para la evaluación de los nódulos pulmonares de pequeño tamaño que se han recogido para el estudio EURO-EWING 99 y que se detallan a continuación (12):

Criterios para definir enfermedad metastásica pulmonar en el estudio EURO-EWING 99 (Tabla III).

- RM del tumor primario con las secuencias T1 y T2. La RM, comparativamente al TAC aporta un

TABLA III
HALLAZGOS EN EL TC

Uno o más nódulos pulmonares/pleurales > 1 cm	Evidencia clara de enfermedad metastásica
Más de 1 nódulo > 0,5 cm	
Nódulo único de 0,5-1 cm	
Múltiples nódulos entre 0,3 -0,5 cm	Evidencia de enfermedad metastásica cuestionable
Nódulo único de < 0,5 cm	No hay clara evidencia de enfermedad metastásica
Varios nódulos < 0,3cm	

mayor grado de definición sobre la extensión local (tanto sobre la extensión medular como las partes blandas).

- Rastro isotópico con tecnecio99 para descartar afectación ósea a distancia.
- PET/TC: su papel no queda del todo establecido, ya que hay varias series en las que se confirma su superioridad en la detección de metástasis óseas, pero por otra parte no es una prueba que esté disponible en todos los centros y a veces no se explora el conjunto del esqueleto. Además, su sensibilidad para la detección de metástasis pulmonares parece inferior al TC (30,31).

Por otra parte, también puede ser útil como método no invasivo de valoración de respuesta al tratamiento.

- Biopsia de médula ósea o RM de columna vertebral y pelvis. La afectación de la médula ósea ocurre en un 10% de los casos.
- Estudio citogenético y/o molecular de la biopsia para detección de la translocación t (11,22).
- En el caso de pacientes en edad fértil, debe realizarse una consulta de fertilidad (que incluya criopreservación de ovocitos y semen).
- La realización de biopsia sobre la lesión a estudio ha de realizarse teniendo en cuenta la relación de la lesión con las estructuras vasculonerviosas y partes blandas. La biopsia con trucut bajo control radiológico es frecuentemente utilizada. En el caso de que sea insuficiente, otra alternativa es la biopsia incisional.

SISTEMA DE ESTADIAJE

No existe un sistema de estadiaje usado de manera habitual, como ocurre en los tumores sólidos. El sistema TNM es utilizado para tumores primarios óseos y el de AJCC/ y de la MSTS para sarcomas de partes blandas.

CORRESPONDENCIA:

M.ª Ángeles Vaz Salgado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,100
28034 Madrid
e-mail: mavaz4@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):14-29.
2. Muir CS, Percy C. Cancer registration: principles and methods. Classification and coding neoplasms. IARC Sci Publ 1991;95:64-81.
3. WHO. International Classification of Diseases for Oncology. Genova: 1st Ed World Health Organization;1976.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al; RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95.
5. Rubió J, Cinat G. Epidemiología y etiopatogenia. En Martin-Broto J, Cruz J, Valverde C, Cuberto R, coordinadores. Tratado de sarcomas de partes blandas. Nature publishing group iberoamericana; 2015. p. 47-53.
6. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kholer B, Piñeros M, et al. Cancer incidence in five continents. Vol X. Lyon: IARC; 2013. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
7. Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43(1):144-8.
8. La Vecchia C, Boseti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323-60.
9. Amankwan EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin Epidemiol* 2013;5:147-62.
10. Red Española de Registros de Cáncer. Estadísticas on-line. Available from: <http://redecan.org/es/page.cfm?id=120&title=estadisticas-on-line>
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
12. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1219-34.
13. Berquist TH, Ehman RL, King BF, Hodgman CG, Ilstrup DM. Value of MR imaging in differentiating benign from malignant soft-tissue masses: Study of 95 lesions. *Am J Roentgenol* 1990;155(6):1251-5.
14. Crim JR, Seeger LL, Yao I, Chandnani V, Eckardt JJ. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: Can benign masses be differentiated from malignant masses? *Radiology* 1992;185(2):581-6.
15. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1439-45.
16. Hocajadas AB, Bague Rosell S. Diagnóstico por imagen. Biopsia, patología y biología molecular. En: Diaz-Rubio E, director; Martin-Broto J, Cubedo Cervera R, editores. Atlas Integral de Sarcomas de Partes Blandas. Novartis; 2015. p. 15-28.
17. Narvaez Garcia JA, Jimenez Colomo L. (1997). Aproximación diagnóstica: signos de alarma, estudio de imagen, biopsia y estadificación. En: Balaña Quintero C, Garcia del Muro X, coordinadores. Sarcomas de tejidos blandos. Manual práctico 2015. Permanyer editorial; 2015.

18. Sung MS, Kang HS, Suh JS, Lee JH, Park JM, Kim JY, et al. Myxoid liposarcoma: appearance at RM imaging with histologic correlation. *Radiographics* 2000;20(4):1007-19.
19. Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H. Unusual skeletal metastasis from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13 Suppl 4:L185-91.
20. Llauger J. Diagnóstico por imagen. En: Martín-Broto J, Cruz J, Valverde C, Cuberto R, coordinadores. *Tratado de sarcomas de partes blandas*. Nature publishing group iberoamerica; 2015. p. 47-53.
21. Bastiannent E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, et al. The value of FDG in the detection, grading and response to the therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004;30(1):83-101.
22. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F, et al. Dynamic PET 18F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med* 2001;42(5):713.
23. Roberge D, Hickeson M, Charest M, Turcotte RE. Initial McGill experience with fluorodeoxyglucose pet/ct staging of soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol* 2010; 17(6):18.
24. Rougraff BT, Aboulafla A, Biermann JS, Healey J. Biopsy of soft tissue masses: evidence-based medicine for the musculoskeletal tumor society. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(11):2783.
25. Wakely PE Jr, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. *Cancer* 2000;90(5):292-8.
26. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(426):92-6.
27. Liu F, Zhang Q, Zhu D, Li Z, Li J, Wang B, et al. Performance of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose for the diagnosis, staging, and recurrence assessment of bone sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1462.
28. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; :9.
29. Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1996;27(3):473-81.
30. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435-41.
31. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jürgens H, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12(4):479-86.

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).

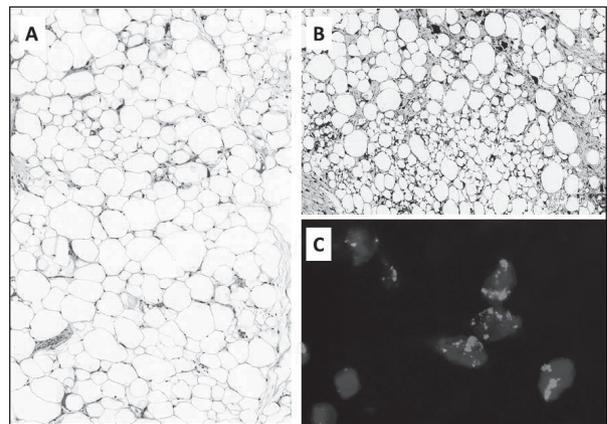


Fig. 1. Liposarcoma bien diferenciado. A. Los adipocitos muestran variación del tamaño con presencia de atipia nuclear (HE). B. La tinción inmunohistoquímica para detección de p16 muestra positividad nuclear. C. Amplificación del gen MDM2 por técnica de FISH; MDM2 (verde), centrómero (rojo). Sonda: ZytoLight 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 MESENGQUIMALES

	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

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).

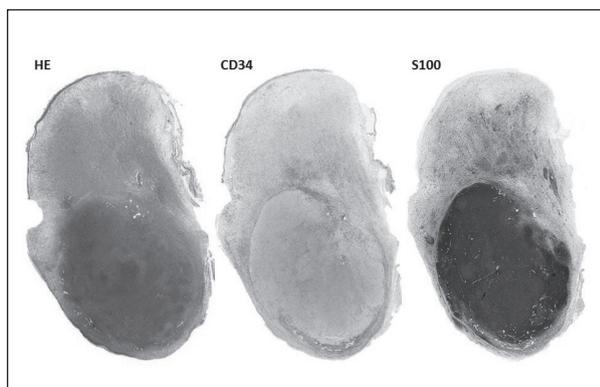


Fig. 2. Tumor neural híbrido neurofibroma/schwannoma. Lesión bifásica constituida en la parte superior por el componente de neurofibroma, laxo, con abundante patrón CD34 positivo y con presencia de células de Schwann con expresión de proteína S100. En la porción central e inferior el componente schwannoma, 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)			F (70) E (20) Mx (10)		
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, McGaughran 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-Barrac 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.

Anatomía patológica en sarcomas de partes blandas. Biología molecular y nuevas técnicas de diagnóstico diferencial

L. ORTEGA MEDINA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas se pueden dividir en cuatro categorías: a) los que tienen cariotipos complejos; b) los que tienen cariotipos sencillos con traslocaciones recíprocas específicas; c) los que tienen mutaciones somáticas específicas; y d) los que muestran amplificaciones específicas. Solo los dos primeros grupos se revisan en este artículo. Los sarcomas complejos constituyen el 50% de los sarcomas e incluyen la mayor parte de tumores fusocelulares y pleomórficos. En los sarcomas sencillos, las traslocaciones afectan a genes que pueden dar lugar a tres tipos de fusiones génicas que actúan como mediadores oncogénicos, factores de transcripción aberrantes, receptores de tirosin-quinasa y factores de crecimiento activados constitutivamente. Los genes de fusión se pueden detectar por FISH y RT-PCR y no solo dan información acerca de genes esenciales para el desarrollo tumoral, sino que han dado a los patólogos una herramienta diagnóstica. En la revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presentan las alteraciones moleculares de los diferentes tumores de partes blandas.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Traslocación. Molecular. Fusión génica.

INTRODUCCIÓN

La aplicación de técnicas citogenéticas y moleculares en el estudio de los tumores de partes blandas, desde el descubrimiento de la traslocación del sarcoma de Ewing en 1992 (1,2), ha permitido establecer subgrupos de sarcomas de acuerdo con sus características. Según estos criterios, pueden establecerse cuatro grandes grupos:

- Tumores con alteraciones genéticas inespecíficas y cariotipos complejos, que constituyen el grupo más nutrido y que está representado, como ejemplo, por los sarcomas pleomorfos (3).

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas can be divided in four categories, those with complex karyotypes, those with simple karyotypes that bear specific reciprocal translocations which can be used as diagnostic markers; those with specific somatic mutations and those with specific amplifications. Only the two first groups will be reviewed in this paper. Complex sarcomas account for the 50% of tumours and include most of spindle and pleomorphic tumours. In sarcomas with simple karyotypes, specific translocations involve different kind of genes that may give rise to at least three types of fusion genes that are oncogenic mediators: aberrant transcription factors; and tyrosine kinases receptor and growth factors constitutively active. Fusion genes are detected by fluorescence in situ hybridization and reverse transcription-PCR technologies, and not only give information about genes that are essential for tumour development but also have given pathologists a valuable diagnostic tool. WHO classification has been reviewed presenting the molecular alterations of the different soft tissue tumours.

KEY WORDS: Sarcoma. Translocation. Molecular. Genetic fusion.

- Tumores con traslocaciones cromosómicas recíprocas específicas, que pueden ser utilizadas como marcadores diagnósticos y, generalmente, cariotipos sencillos. Constituyen entre el 15-20% (4-6).
 - Tumores con mutaciones oncogénicas específicas, como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (7).
 - Tumores con amplificaciones específicas (como MDM2 y CDK4,) como los liposarcomas bien diferenciados/desdiferenciados (8).
- Estos dos últimos grupos no serán tratados en esta revisión.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

La muestra idónea para estudios moleculares es el material en fresco o congelado, ya que la degradación es mínima y se preserva con excelente calidad el DNA y el RNA, de forma que se puede aplicar cualquier técnica molecular: detección de mutaciones somáticas, reordenamientos cromosómicos, matrices de expresión génica, secuenciación, perfil de miRNA, etc. El tejido fijado en formol, o las citologías fijadas, no muestran ácidos nucleicos tan bien preservados, pero por lo general pueden ser utilizados sin problema en muchos casos, especialmente en las pruebas en las que es necesario el DNA. Sí hay que ser especialmente riguroso con los aspectos preanalíticos de la prueba, ya que fijaciones prolongadas en formol (más de 24 horas) pueden afectar negativamente a la calidad de los ácidos nucleicos. De igual forma, una fijación escasa puede ser también perjudicial. Otros fijadores (como los que contienen metales pesados) no se deben utilizar. El material decalcificado, que a veces es el único disponible en la patología de los sarcomas, tampoco se debe utilizar por la excesiva fragmentación del DNA que producen las sustancias decalcificadoras. Estos aspectos preanalíticos hay que tenerlos en cuenta cuando se analizan muestras antiguas, de archivo, de las que no se conoce exactamente el protocolo de fijación. Algunas sociedades científicas han descrito protocolos de manejo de las muestras (9) para garantizar los resultados de los estudios moleculares. Se ha comprobado que en el campo de los sarcomas, tanto el FISH como la RT-PCR se pueden aplicar en el diagnóstico utilizando material fijado en formol e incluido en parafina (10).

La técnica de FISH detecta una secuencia específica de DNA en células en interfase y requiere conocimiento de la alteración que se quiere demostrar. Tiene la desventaja de la escasez de sondas que están disponibles comercialmente y puede ser negativa si hay pocas células tumorales o la fijación no ha sido adecuada (Fig. 1).

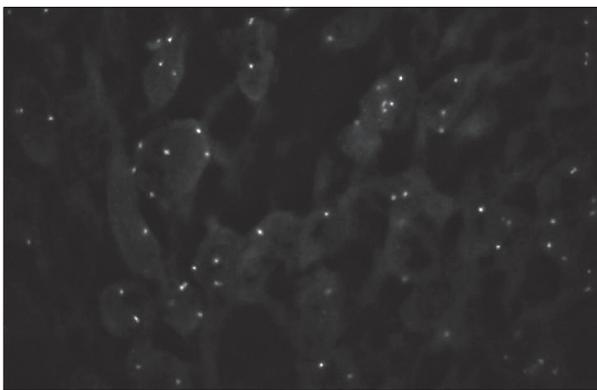


Fig. 1. Sarcoma sinovial. Traslocación que afecta al gen SS18. La separación de las señales verde y roja indican la presencia de traslocación (FISH sonda break-apart).

La RT-PCT es el método estándar para detectar transcritos quiméricos específicos de RNA. Sus principales obstáculos son el tiempo de fijación y el tipo de fijador utilizado y el alto riesgo de contaminación, especialmente en laboratorios pequeños. Se pueden obtener resultados inesperadamente negativos si el transcrito es desconocido, los primeros están mal diseñados, el diagnóstico morfológico es cuestionable o si el material tumoral es necrótico o escaso (11).

La inmunohistoquímica puede servir como marcador subrogado de la alteración molecular. De esta forma, con anticuerpos específicos se puede comprobar como FLI1 y ERG son expresados en los sarcomas de la familia del tumor de Ewing; WT1 se expresa en el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas; TFE3 se expresa en el sarcoma alveolar de partes blandas y ALK en tumor miofibroblástico inflamatorio (11).

TUMORES CON CARIOTIPOS COMPLEJOS

Este grupo incluye aproximadamente el 50% de los sarcomas de partes blandas y está constituido fundamentalmente por los tumores fusocelulares y pleomórficos: liposarcoma pleomórfico, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma pleomorfo, angiosarcoma, osteosarcoma extraesquelético, tumor maligno de vaina nerviosa periférica y sarcoma pleomorfo indiferenciado.

En este grupo, las alteraciones moleculares presentes no son útiles como herramienta diagnóstica, aunque la aparición de alteraciones recurrentes parece que puede jugar un papel en la progresión tumoral y la diseminación metastásica.

LIPOSARCOMA PLEOMÓRFICO

Es el menos frecuente de los liposarcomas, constituye solo el 5% de todos ellos (12) y muestra elevado número de copias cromosómicas y de ordenamientos estructurales complejos, similares a los que aparecen en el sarcoma pleomórfico indiferenciado (13). Se observa delección de 13q14.2-q14.3 de la vía RB1 (14). Otras alteraciones frecuentes son la pérdida de 17p13, que incluye TP53, y 17q11.2, que contiene el gen de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Hay mutaciones de TP53 (13) y amplificaciones de δ -catenina y desregulación de genes involucrados en la adipogénesis que podrán explicar la tendencia a dar metástasis y a perder la diferenciación adiposa en este tumor (14). No hay amplificación de MDM2, lo que permite diferenciarlo del liposarcoma dediferenciado (15).

MIXOFIBROSARCOMA

Hasta la clasificación de la OMS de 2002 (16) era considerado una variante de fibrohistiocitoma maligno, concepto que ha desaparecido en la actualidad, por lo que es difícil

encontrar en la bibliografía más antigua datos relativos a este tumor. Sí se sabe que el aumento de aberraciones citogenéticas y de grado se asocia a la recurrencia local (17).

FIBROSARCOMA

Aunque hace unos años este era un diagnóstico muy frecuente, en la actualidad la reclasificación gracias a las técnicas auxiliares lo ha convertido en una rareza y, actualmente, el diagnóstico de fibrosarcoma del adulto es un diagnóstico de exclusión, por lo que los datos relativos a sus alteraciones citogenéticas son escasos. Tiene múltiples reordenamientos cromosómicos con ganancias de 4q, 6q, 7, y 20 y pérdidas de cromosomas 13 y 14 (18).

LEIOMIOSARCOMA

Es un tumor frecuente, representando hasta el 8-10% de los sarcomas, y muestra ganancias y pérdidas cromosómicas, así como amplificaciones variables (19). Algunas de estas alteraciones son más frecuentes y tienden a relacionarse con mal pronóstico, mayor tamaño tumoral y diseminación metastásica, como la pérdida de 1p12-pter, de 2p, de 13q14-q21 (vía de Rb) (20), de 10q (vía PTEN) (21) y de 16q y ganancias de 17p, 8q y 5p14pter (20,21). Hay activación de mTOR y sus dianas, y algunos ensayos clínicos han demostrado algo de eficacia en análogos de rapamicina como el everolimus (22).

Algunos leiomiomas aparecen en pacientes inmunodeprimidos con relación con infección por virus de Epstein-Barr que puede ser demostrado por hibridación *in situ* o PCR.

RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFO

Son raros, en torno al 5%, y las revisiones sobre sus alteraciones citogenéticas escasas. Muestran cariotipos complejos inespecíficos con pérdidas y ganancias cromosómicas (23).

ANGIOSARCOMA

Tienen cariotipos complejos y hay pocos datos de sus alteraciones moleculares. Muestran mutaciones de KRAS-2 y TP53 con alteraciones de la vía de TP53/MDM2 y expresión elevada de TP53 y MDM2 en el 60% de los casos (24).

OSTEOSARCOMA EXTRAESQUELÉTICO

Los datos son escasos, con cariotipos complejos y similares a los del osteosarcoma óseo. Los genes TP53

y RB1 están afectados mediante pérdidas alélicas, reordenamientos o mutaciones puntuales; también están afectados genes involucrados en la regulación del ciclo celular (p14ARF, p16INKa, MDM2, etc.) (25).

TUMOR MALIGNO DE VAINA NERVIOSA PERIFÉRICA (TMVNP)

Entre el 5-8% de todos los sarcomas, aproximadamente la mitad aparecen en el seno de una neurofibromatosis de tipo 1. Muestran cariotipos complejos con aberraciones cromosómicas, más frecuentemente pérdidas (1p12-13, 1p21, 1p36, 3p21-pter, 9p13-21, 9p22-24, 10, 10p11-15, 11p, 11q21-25, 13q14, 15p, 16/16q24, 17/17p, 17q11-12, 17q21-25, 22, 22p, 22q13, y 22q11-12) que ganancias (7p21-q36, 7p22, 7q, 8, 8q11-23, 1q25-44, y5q13-35) (26,27). El TMVNP esporádico y asociado a NF-1 muestran pérdida monoalélica o bialélica del gen supresor NF-1 (en 17q11.2) que codifica la neurofibromina, en el 20-50% de los casos (26), y cuya pérdida funcional es un paso precoz en la patogenia de los tumores de vaina nerviosa periférica al activar la cascada de señalización de ras y su consiguiente activación. No obstante, se necesitan otras alteraciones adicionales para la progresión de benigno a maligno; así TP53 (localizado en 17p13), CDKN2A (en 9p21, que codifica las proteínas inhibidoras de ciclo celular p16INK4A y p14ARF) y RB1 (en 13q14) se inactivan (26).

SARCOMA PLEOMORFO INDIFERENCIADO

Supone el 5-7% de todos los sarcomas, con reordenamientos que afectan al 30-35% del genoma pero sin alteraciones numéricas o estructurales específicas (28). Tienen alteraciones similares a otros sarcomas como el leiomiomasarcoma, con pérdidas de 1q32.1, 2p25.3, 2q36-q37, 8p23, 9p, 10q21-q23, 11q22, 13q14-q21, 16q11 y 16q23, ganancias de 1p36-p31, 1q21-q24, 2p, 4p16, 5p, 5q34, 6q, 7p15-p22, 7q21-qter, 17q, 9q, 14q, 16p13, 17q, 19p13, 19q13.11-q13.2, 20q, y 21q, y amplificaciones de *loci* 1p33-p34, 12q13-q15, 17cen-p11.2, y17p13-pter (29,30). El desequilibrio más frecuente del sarcoma pleomorfo indiferenciado es la pérdida de 13q que conduce a la inactivación de RB (31) y también son frecuentes las alteraciones en la vía TP53/ARF/MDM2 (29). Un estudio de expresión génica ha mostrado que por este método algunos sarcomas indiferenciados podían ser reclasificados en otra categoría, especialmente la de mixofibrosarcoma. La reevaluación morfológica demostró concordancia con los estudios génicos (32).

TUMORES CON TRASLOCACIONES CROMOSÓMICAS RECÍPROCAS ESPECÍFICAS

En las traslocaciones existe un modelo general en el que el gen 5 proximal contribuye con un promotor y un dominio

funcional (por ejemplo, EWS, FUS), mientras que el gen 3 distal aporta un dominio de unión al DNA (por ejemplo, FLI1, ERG, ATF1, DDIT3, WT1). El primero determina el potencial de transactivación y el nivel de expresión, y el segundo la especificidad de la activación transcripcional (11). La traslocación produce genes de fusión que dan lugar a tres tipos de mediadores oncogénicos (33): factores de transcripción aberrantes con un RNA específico tumoral; fusión de un dominio catalítico de un receptor de tirosín-quinasa con una proteína que da lugar a la dimerización del receptor y su activación constitutiva en independencia del ligando activados; y factores de crecimiento quiméricos autocrinos constitutivamente activados, como ocurre en el dermatofibrosarcoma *protuberans* con la fusión de COL1A-PDGFB (Fig. 2). Por el tipo de genes afectados encontramos los siguientes grupos (Tabla I):

- *Fusiones génicas que afectan a los genes TET.* Casi la mitad de las proteínas de fusión que participan en la iniciación y desarrollo de los sarcomas pertenecen a la familia de genes TET (acrónimo de TLS/FUS, EWSR1 y TAFII68) y participan en la unión al RNA, su transcripción y metabolismo (34). Aparecen en los siguientes sarcomas: sarcoma de la familia del tumor de Ewing; tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas; sarcoma de células claras; fibrohistiocitoma angiomatoide; condrosarcoma mixoide; liposarcoma mixoide; y fibrosarcoma mixoide de bajo grado.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes que codifican receptores de tirosín-quinasa.* En fibrosarcoma congénito y tumor miofibroblástico inflamatorio.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes de remodelado de la cromatina.* En sarcoma sinovial.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes de factores de crecimiento.* En dermatofibrosarcoma *protuberans*, fibroblastoma de células gigantes.
- *Fusiones génicas que afectan a otros genes.* En rhabdomyosarcoma alveolar y sarcoma alveolar de partes blandas.

TABLA I
GENES AFECTADOS EN LAS TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS

<i>Genes afectados</i>
Genes TET (TLS/FUS, EWSR1 y TAFII68)
Genes que codifican receptores de tirosín-quinasa
Genes de factores de crecimiento
Otros genes

El hallazgo de las traslocaciones ha contribuido a reforzar y clarificar, en algunos casos, la clasificación de los sarcomas. La relación entre algunos tumores ya se había sospechado por sus rasgos morfológicos, y la demostración de traslocaciones idénticas ha permitido unificar entidades. Esto ha ocurrido, por ejemplo, en el caso del sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico periférico o en el liposarcoma mixoide y de células redondas. De forma contraria, ha permitido separar entidades en las que el aspecto morfológico es muy similar y, por tanto, el diagnóstico diferencial difícil. Como ejemplo, se puede citar el caso del rhabdomyosarcoma embrionario y alveolar, el liposarcoma retroperitoneal con cambios mixoides y el liposarcoma mixoide o el esteseoneuroblastoma y el sarcoma de Ewing. Por último, ha permitido reclasificar algunas entidades; valga como ejemplo el fibrohistiocitoma angiomatoide que se consideraba dentro del grupo de tumores fibrohistiocitarios y que ha pasado a encuadrarse en el de tumores de diferenciación incierta.

Los transcritos son marcadores diagnósticos moleculares altamente específicos y prevalentes. Una excepción es el rhabdomyosarcoma alveolar que muestra la traslocación específica, según las series entre el 26% y el 80% de los casos. La causa puede ser porque realmente se trate de rhabdomyosarcomas embrionarios o porque haya otras traslocaciones desconocidas hasta el momento (35).

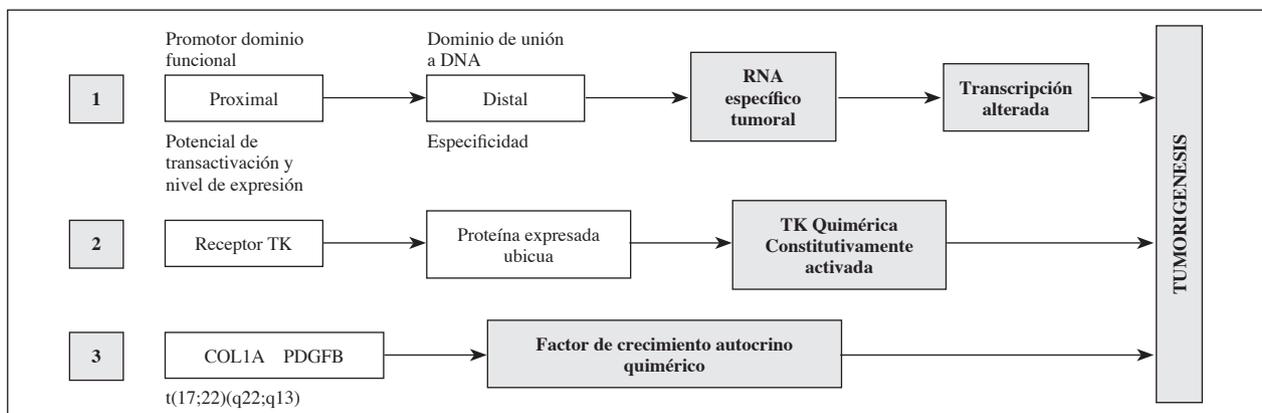


Fig. 2. Tipos de fusiones génicas que actúan como mediadores oncogénicos; factores de transcripción aberrantes, receptores tirosín-quinasa y factores de crecimiento.

El tipo de fusión también tiene relevancia pronóstica. En el sarcoma de Ewing, por ejemplo, los pacientes con tumores con fusión EWS-FLI1 tienen mejor supervivencia que aquellos que muestran otros transcritos (36). En el rhabdomyosarcoma alveolar, la presencia de PAX7-FOXO1A muestra un pronóstico más favorable que la de PAX3-FOXO1A (35); en el sarcoma sinovial, el transcrito SYT-SSX2 tiene mejor pronóstico que el SYT-SSX1 (37).

En la mayor parte de los casos, las técnicas moleculares se deben utilizar como validación del diagnóstico histológico, especialmente en algunas áreas de difícil diagnóstico diferencial, como es el caso de los tumores pediátricos de células pequeñas; en la diferenciación entre tumores benignos como el perineuroma y malignos como el sarcoma fibromixóide de bajo grado; o el lipoblastoma y el liposarcoma mixóide; o cuando la presentación clínica, localización o algún dato inmunohistoquímico es inusual, como podría ocurrir con sarcomas de Ewing viscerales, atípicos morfológicamente o con expresión de citoqueratina (11). Es en estos casos cuando las técnicas moleculares son imprescindibles, aunque algunos médicos clínicos puedan pensar que sin técnicas moleculares no se puede hacer un diagnóstico de certeza en el campo de los sarcomas. Hay que comentar, además, que la disminución progresiva del tamaño de las biopsias se acompaña de un incremento de las técnicas e información que se solicitan al patólogo. Hay que tener presente que un diagnóstico preciso solo es posible con una muestra suficiente y adecuada. Basar un diagnóstico exclusivamente en una técnica molecular, sin otros datos clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos puede ser catastrófico, valga como ejemplo asumir que un tumor que trasloca EWS es un sarcoma de Ewing, cuando tumores tan diferentes como el liposarcoma mixóide, el carcinoma mucoepidermoide de glándula salival o el hidradenoma cutáneo también lo hacen (6).

De acuerdo con la clasificación de los tumores de partes blandas de la OMS, vamos a revisar aquellos que muestran traslocaciones específicas (Tabla II):

- *Tumores adiposos*. En este grupo solo el liposarcoma mixóide muestra traslocaciones, la más frecuente t(12;16)(q13;p11), que da lugar al producto de fusión FUS-DDIT3 (conocido previamente como TLS-CHOP) y menos frecuentemente t(12;22)(q13;q12) que produce EWSR1-DDIT3. DDIT3 es un gen involucrado en la diferenciación adipocitaria (38).
- *Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos*. Prácticamente todos los casos de dermatofibrosarcoma *protuberans* tienen una traslocación entre los cromosomas 17 y 22 que dan lugar a la fusión t(17;22)(q22;q13) entre los genes COL1A1 y PDGFβ, que es de ayuda en el diagnóstico en el 25% de los casos, a pesar del cuadro clinicopatológico gene-

ralmente típico de estas lesiones, e imprescindible en el 5%. Además se ha demostrado una clara relación entre esta entidad y el fibroblastoma de células gigantes, ya que comparten la misma alteración molecular (39).

En el tumor fibroso solitario (TFS) se ha encontrado la fusión génica NAB2-STAT6, lo que explica la especificidad inmunohistoquímica nuclear del marcador STAT6 para estos tumores. La más frecuente, NAB2ex4-STAT6ex2/3, corresponde al TFS clásico pleuropulmonar en pacientes mayores y comportamiento clínico benigno. La segunda más frecuente, NAB2ex6-STAT6ex16/17, se encuentra en pacientes más jóvenes, en partes blandas profundas y con fenotipo y comportamiento clínico más agresivo (40).

El fibrosarcoma congénito o infantil es un tumor de muy rápido crecimiento y marcada agresividad local, pero sin tendencia a metastatizar, que muestra fusión de los genes ETV6-NTRK3 que da lugar a la traslocación t(12;15)(p13;q25), idéntica al del nefroma mesoblástico congénito (41).

El sarcoma fibromixóide de bajo grado muestra traslocaciones que afectan a los genes CREB3L2 o CREB3L1 con el gen FUS, que da lugar a la traslocación t(11;16)(p11;p11) mucho más frecuentemente y más raramente a la t(7;16)(q34;p11) (42). Menos frecuentemente CREB3L1 se une no con FUS sino con EWSR1, y da lugar a la traslocación t(11;22)(p11;q12) (43). La presencia de estas alteraciones moleculares es muy importante en este tumor, que puede ser de aspecto morfológico sumamente inocente y muy difícil de diferenciar de lesiones benignas de vaina nerviosa, como son los perineuromas. La presencia de estas alteraciones nos permite hacer un diagnóstico de certeza. Por otra parte, el fibrosarcoma epitelióide esclerosante muestra las mismas alteraciones moleculares, por lo que se cree que hay una íntima relación entre ambas entidades y que pueden ser dos aspectos morfológicos de un sarcoma fibroblástico.

El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio muestra la traslocación t(1;10)(p22;q24) que afecta a los genes TGFBR3 y MGEA5. Estas mismas alteraciones moleculares se presentan en el tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico y en el tumor angioectático hialinizante pleomórfico, encuadrados actualmente en el grupo de tumores de diferenciación incierta, por lo que se ha planteado que estas tres entidades pertenezcan a un mismo grupo de tumores (44).

El tumor miofibroblástico inflamatorio tiene reordenamientos, y sobreexpresión, del gen ALK en 2p23, en aproximadamente el 50% de los casos, con distintos genes como TPM3/4, RANBP2, TFG, CARS, ATIC LMNA, PRKAR1A, CLTC, FN1, SEC31A, EML4. Además recientemente se han identificado fusiones génicas de otras quinasas, como son ROS1 con TFG y PSGFRB con NAB2 (45).

TABLA II
 TRASLOCACIONES Y PRODUCTOS DE FUSIÓN EN LOS SARCOMAS CON TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS
 SIGUIENDO LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

<i>Tumor</i>	<i>Traslocación</i>	<i>Producto de fusión</i>
<i>Tumores adiposos</i>		
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	FUS-DDIT3
	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-DDIT3
<i>Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos</i>		
Fibroblastoma de células gigantes	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFβ
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFβ
Tumor fibroso solitario	Varios	NAB2-STAT6
Fibrosarcoma congénito	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Sarcoma fibromixoide de bajo grado	t(7;16)(q34;p11)	CREB3L1-FUS
	t(11;16)(p11;p11)	CREB3L2-FUS
	t(11;22)(p11;q12)	CREB3L1-EWSR1
Fibrosarcoma epitelioide esclerosante	t(11;16)(p11;p11)	CREB3L2-FUS
	t(11;22)(p11;q12)	CREB3L1-EWSR1
Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
Tumor miofibroblástico inflamatorio	t(1;2)(q22;p23)	TPM3-ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4-ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CTLC-ALK
	t(2;2)(p23;q13)	RANBP2-ALK
<i>Tumores vasculares</i>		
Hemangioendotelioma epitelioide	t(1;3)(p36.3;q25)	WWTR1-CAMTA1
Hemangioendotelioma pseudomiogénico	t(7;19)(q22;q13)	SERPINE1-FOSB
<i>Tumores de diferenciación incierta</i>		
Tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
Fibrohistiocitoma angiomatoide	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-CREB1
	t(12;16)(q13;p11)	FUS-ATF1
	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1
Tumor fibromixoide osificante	t(6;12)(p21;q24.3)	EP400-PHF1
		MEAF6-PHF1
		EPC1-PHF1
		ZC3H7B-BCOR
Mioepitelioma de partes blandas	t(6;22)(p21;q12)	EWSR1-POU5F1
	t(1;22)(q23;q12)	EWSR1-PBX1
Tumor angioectático hialinizante pleomórfico	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
<i>Sarcomas sinoviales</i>		
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SS18-SSX1
		SS18-SSX2
		SS18-SSX4
Sarcoma alveolar	der(17)t(X;17)(p11.2;q25)	TFE3-ASPSCR1
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1
	t(2,22)(q34;q12)	EWSR1-CREB1

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)

TRASLOCACIONES Y PRODUCTOS DE FUSIÓN EN LOS SARCOMAS CON TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS SIGUIENDO LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

<i>Tumor</i>	<i>Traslocación</i>	<i>Producto de fusión</i>
<i>Tumores de diferenciación incierta</i>		
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG
	t(20;22)(q13;q12)	EWSR1-NFATC2
	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-FEV
	t(7;22)(p22;q12)	EWSR1-ETV1
	t(17;22)(q12;q12)	EWSR1-E1AF
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1-SP3
	t(1;22)(p36.1;q12)	EWSR1-ZNF278
Sarcoma Ewing-like	la t(6;22)(p21;q12)	EWSR1-POU5F1
	t(4;19)(q35;q13.1)	CIC-DUX4
	t(X;19)(q13;q13.3)	CIC-FOXO4
		BCOR-CCNB3
	t(X;4)(p11.4;q31.1)	BCOR-MAML3
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22-31;q11-12)	EWSR1-NR4A3
	t(9;17)(q22;q11)	RBP56-NR4A3
Tumor desmoplásico de células pequeñas	t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG

- *Tumores musculares estriados*. En este grupo tenemos al rhabdomyosarcoma alveolar que muestra, entre el 26% y el 80% de los casos, las traslocaciones t(2;13)(q35;q14) o t(1;13)(p36;q14) y dan lugar a las fusiones PAX3-FOXO1A o PAX7-FOXO1A respectivamente (46). La presencia de la primera denota un curso más agresivo. La existencia de estas fusiones es fundamental en el diagnóstico diferencial con el rhabdomyosarcoma embrionario, y se ha sugerido que su ausencia se debe realmente a que se trata de rhabdomyosarcomas embrionarios poco diferenciados que morfológicamente se asemejan a rhabdomyosarcomas alveolares (47).
- *Tumores vasculares*. En el 86% de los hemangioendoteliomas epitelioides, que en la actualidad se consideran sarcomas con plena capacidad metastásica, se produce una traslocación, t(1;3)(p36.3;q25), entre el gen WWTR1 del cromosoma 3 y el gen CAMTA1 del cromosoma 1, que puede ser de gran utilidad en casos de difícil diagnóstico. Un pequeño porcentaje (inferior al 5%) muestra la fusión YAP1-TFE3. Además, con inmunohistoquímica se puede poner de manifiesto la expresión nuclear de CAMTA1 (48). Hay una variante de hemangioendotelioma, el pseudomiogénico, que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el sarcoma epite-

lioide. Recientemente se ha descrito una alteración molecular que puede ser útil en esta diferenciación, la traslocación t(7;19)(q22;q13) que da lugar a la fusión SERPINE1-FOSB, que se acompaña de la expresión nuclear de FOSB (49).

- *Tumores de diferenciación incierta*. Este es un grupo muy heterogéneo con gran número de entidades de las cuales varias muestran traslocaciones recíprocas específicas. Ya se ha hecho mención en el epígrafe de tumores fibroblásticos/miofibroblásticos de las alteraciones del tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico y del tumor angioectático hialinizante pleomórfico que muestran la traslocación t(1;10)(p22;q24) que afecta a los genes TGFBR3 y MGEA5, la misma que el sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio (44).

El hallazgo de las alteraciones moleculares del fibrohistiocitoma angiomasoide ha permitido separarlo de los antes llamados "tumores fibrohistiocitarios" e incluirlo en el grupo de lesiones de diferenciación incierta. La alteración más frecuente es la traslocación t(2;22)(q33;q12) con fusión EWSR1-CREB1 y más raramente la t(12;16)(q13;p11) con fusión FUS-ATF1 o la t(12;22)(q13;q12) con fusión EWSR1-ATF1 (50).

En el tumor fibromixoide osificante se han descrito distintas fusiones génicas, principalmente involucrando al gen

PHF1, como la traslocación t(6;12)(p21;q24.3) que da lugar a la fusión EP400-PHF1, otras fusiones son MEAF6-PHF1, EPC1-PHF1 y curiosamente la fusión ZC3H7B-BCOR (51) que aparece en algunos tumores Ewing-like (52).

El grupo de lesiones mioepitelioma/carcinoma mioepitelial/tumor mixto de partes blandas se refiere a un grupo de neoplasias que puede aparecer de forma pura con diferenciación hacia células mioepiteliales (mioepitelioma) o asociada a estructuras glandulares (tumor mixto) y que en el 50% de los casos muestra la fusión EWSR1-POU5F1 secundaria a la traslocación t(6;22)(p21;q12) o la EWSR1-PBX1, secundaria a la traslocación t(1;22)(q23;q12) (53).

El sarcoma sinovial muestra en más del 90% de los casos la traslocación t(X;18)(p11.2;q11.2) que da lugar a la fusión del gen SS18 (antes conocido como SYT) del cromosoma 18 con genes del cromosoma X, SSX1 (en dos tercios), SSX2 (un tercio) o raramente SSX4 (54). Además parece que el tipo de fusión está relacionado con la morfología, de forma que la fusión con SSX1 se produce fundamentalmente en los sarcomas sinoviales bifásicos y la que ocurre con SSX2 en los monofásicos (55). Esta última tiene, además, mejor pronóstico (37).

El sarcoma alveolar de partes blandas tiene la traslocación der(17) t(X;17)(p11.2;q25) que da lugar a la fusión del gen TFE3, un factor de transcripción, con el gen ASPSCR1, antes denominado ASPL, además se puede observar la expresión aberrante nuclear de TFE3 por inmunohistoquímica en el núcleo de las células tumorales (56).

En el sarcoma de células claras se puede detectar la traslocación t(12;22)(q13;q12) que afecta al gen EWSR1, que da lugar al producto de fusión génica EWSR1-ATF1 (57). Asimismo, con menos frecuencia, la traslocación t(2;22)(q34;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-CREB1 que a veces surge en el tracto gastrointestinal y que no siempre, a diferencia de los de partes blandas, muestran diferenciación melanocítica, aunque se observe marcada expresión inmunohistoquímica para proteína S-100 (58).

Como se ha comprobado previamente, el sarcoma de Ewing fue el primero en el que se detectó un alteración molecular (1,2) y que ha permitido establecer la unidad del sarcoma de Ewing/PNET (tumor neuroectodérmico primitivo) y de sus formas intermedias por la presencia de traslocaciones, la más común de ellas la t(11;22)(q24;q12), que fusiona el gen del sarcoma de Ewing (EWSR1) del cromosoma 22 con el gen FLI1 del cromosoma 11 (59). Otras traslocaciones que se pueden encontrar en este grupo de tumores son: la t(21;22)(q22;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-ERG; la t(20;22)(q13;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-NFATC2; la t(2;22)(q33;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-FEV; la t(7;22)(p22;q12), que da lugar a la EWSR1-ETV1; la t(17;22)(q12;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-E1AF; la t(2;22)(q31;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-SP3; la t(1;22)(p36.1;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-ZNF278; y la t(6;22)(p21;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-POU5F1 (60). Otra razón para establecer la unidad de este grupo es que aunque se había

supuesto que aquellas lesiones que mostraban marcadores de diferenciación neuroectodérmica tenían peor pronóstico, se ha visto que esto no es cierto (61). Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing plantean diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas, como el rhabdomyosarcoma, linfoma o tumor desmoplásico de células pequeñas, por lo que el diagnóstico ha de ser integral, morfológico, inmunohistoquímico y molecular. Más recientemente se han descrito tumores de células redondas con rasgos de Ewing, pero sin las alteraciones moleculares características, por lo que no pueden ser incluidos en este grupo y se han denominado Ewing-like. Sin embargo, se han empezado a detectar otras alteraciones moleculares específicas. La más frecuente es la t(4;19)(q35;q13.1), que afecta al gen CIC del cromosoma 4 y al DUX4 del cromosoma 9, y da lugar a la fusión CIC-DUX4. En todos los casos, la morfología era de un tumor de células redondas, con extensa necrosis, leve pleomorfismo nuclear, cromatina grosera, nucleolo prominente y focos de células claras y matriz mixoide y, en todos los casos, comportamiento altamente agresivo (62). También se ha encontrado la traslocación t(X;19)(q13;q13.3) con fusión CIC-FOXO4 (63). Asimismo, se ha descrito la fusión génica BCOR-CCNB3 resultante de una inversión paracéntrica del cromosoma X en tumores de partes blandas, en niños, y localización axial o extraaxial y morfología fusocelular con focos de células ovoides o redondas. Además, se observó intensa expresión nuclear, que podía desaparecer con la neoadyuvancia, de CCNB3 (64). Se han visto casos aislados de fusión entre el gen BCOR y otros, que da lugar a fusiones como la BCOR-MAML3, resultante de la traslocación t(X;4)(p11.4;q31.1) y la ZC3H7B-BCOR (52).

El condrosarcoma mixoide extraquelético, a pesar del nombre, no es un tumor de diferenciación cartilaginosa y de hecho se clasifica, según la OMS, en el grupo de tumores de diferenciación incierta, aunque suele expresar focalmente proteína S100. Citogenéticamente se caracteriza por mostrar una de las dos siguientes traslocaciones, la t(9;22)(q22-31;q11-12) o la t(9;17)(q22;q11), que dan lugar a las fusiones génicas EWSR1-NR4A3 (antiguamente EWS-CHN) (65) o RBP56-NR4A3 (antiguamente RBP56-CHN) (66), respectivamente.

El tumor desmoplásico de células pequeñas se caracteriza inmunohistoquímicamente por la coexpresión de marcadores musculares y citoqueratina y por la presencia de la traslocación t(11;22)(p13;q12) que afecta al gen WT1 del cromosoma 11 y al gen EWSR1 del cromosoma 22, que dan lugar a la fusión EWSR1-WT1, o la traslocación t(21;22)(q22;q12), y que da lugar a la fusión EWSR1-ERG (67).

CORRESPONDENCIA:

Luis Ortega Medina
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: luis.ortega@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992;359(6391):162-5.
2. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, Plougastel B, Joubert I, Melot T, et al. Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5(4):271-7.
3. Guillou L, Aurias A. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch* 2010;456(2):201-17.
4. Ladanyi M. The emerging molecular genetics of sarcoma translocations. *Diagn Mol Pathol* 1995;4(3):162-73.
5. Fisher C. Soft tissue sarcomas with non-EWS translocations: molecular genetic features and pathologic and clinical correlations. *Virchows Arch* 2010;456(2):153-66.
6. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch* 2010;456(2):219-34.
7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577-80.
8. Dei Tos AP. Lipomatous tumours. *Curr Diagn Pathol* 2001;7(1):8-16.
9. Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, et al. The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. *Pathol Int* 2018;68(2):63-90.
10. Thway K, Rockcliffe S, Gonzalez D, Swansbury J, Min T, Thompson L, et al. Utility of sarcoma-specific fusion gene analysis in paraffin-embedded material for routine diagnosis at a specialist centre. *J Clin Pathol* 2010;63(6):508-12.
11. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006;48(1):13-21.
12. Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):601-16.
13. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Liposarcoma*. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;155(1):1-24.
14. Taylor BS, Barretina J, Socci ND, Decarolis P, Ladanyi M, Meyerson M, et al. Functional copy-number alterations in cancer. *PLoS One* 2008;3(9):e3179.
15. Wang L, Ren W, Zhou X, Sheng W, Wang J. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic study of 32 additional cases. *Pathol Int* 2013;63(11):523-31.
16. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
17. Willems SM, Debicq-Rychter M, Szuhai K, Hogendoorn PC, Sciort R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol* 2006;19(3):407-16.
18. Fletcher CD, Dal Cin P, de Wever I, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F, et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in spindle cell sarcomas. A report of 130 cases from the CHAMP study group. *Am J Pathol* 1999;154(6):1841-7.
19. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;161(1):1-19.
20. Wang R, Tittley JC, Lu YJ, Summersgill BM, Bridge JA, Fisher C, et al. Loss of 13q14-q21 and gain of 5p14-pter in the progression of leiomyosarcoma. *Mod Pathol* 2003;16(8):778-85.
21. Hu J, Rao UN, Jasani S, Khanna V, Yaw K, Surti U. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;161(1):20-7.
22. Mita MM, Tolcher AW. The role of mTOR inhibitors for treatment of sarcomas. *Current Oncology Reports* 2007;9(4):316-22.
23. Li G, Ogose A, Kawashima H, Umezumi H, Hotta T, Tohyama T, et al. Cytogenetic and real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses in pleomorphic rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;192(1):1-9.
24. Zietz C, Rössle M, Haas C, Sendelhofert A, Hirschmann A, Stürzl M, et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998;153(5):1425-33.
25. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Osteosarcoma and related tumors*. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145(1):1-30.
26. Mertens F, Dal Cin P, De Wever I, Fletcher CD, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumours: a report of the CHAMP study group. *J Pathol* 2000;190(1):31-8.
27. Bridge RS Jr, Bridge JA, Neff JR, Naumann S, Althof P, Bruch LA. Recurrent chromosomal imbalances and structurally abnormal breakpoints within complex karyotypes of malignant peripheral nerve sheath tumour and malignant triton tumour: a cytogenetic and molecular cytogenetic study. *J Clin Pathol* 2004;57(11):1172-8.
28. Mertens F, Fletcher CD, Dal Cin P, De Wever I, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology*. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(1):16-25.
29. Carneiro A, Francis P, Bendahl PO, Fernebro J, Akerman M, Fletcher C, et al. Indistinguishable genomic profiles and shared prognostic markers in undifferentiated pleomorphic sarcoma and leiomyosarcoma: different sides of a single coin? *Lab Invest* 2009;89(6):668-75.
30. Larramendy ML, Gentile M, Soloneski S, Knuutila S, Böhlting T. Does comparative genomic hybridization reveal distinct differences in DNA copy number sequence patterns between leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma? *Cancer Genet Cytogenet* 2008;187(1):1-11.
31. Chibon F, Mairal A, Fréneaux P, Terrier P, Coindre JM, Sastre X, et al. The RB1 gene is the target of chromosome 13 deletions in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Res* 2000;60(22):6339-45.
32. Nakayama R, Nemoto T, Takahashi H, Ohta T, Kawai A, Seki K, et al. Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 2007;20(7):749-59.
33. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(4):416-28.
34. Riggi N, Cironi L, Suva ML, Stamenkovic I. Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol* 2007;213(1):4-20.
35. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2672-9.
36. de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1248-55.
37. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 2002;62(1):135-40.
38. Panagopoulos I, Höglund M, Mertens F, Mandahl N, Mitelman F, et al. Fusion of the EWS and CHOP genes in myxoid liposarcoma. *Oncogene* 1996;12(3):489-94.

39. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data--a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):27-39.
40. Barthelmeß S, Geddert H, Boltze C, Moskalev EA, Bieg M, Sirbu H, et al. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol* 2014;184(4):1209-18.
41. Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, Beckwith JB, Grundy PE, Sorensen PH. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998;58(22):5046-8.
42. Mertens F, Fletcher CD, Antonescu CR, Coindre JM, Colechia M, Domanski HA, et al. Clinicopathologic and molecular genetic characterization of low-grade fibromyxoid sarcoma, and cloning of a novel FUS/CREB3L1 fusion gene. *Lab Invest* 2005;85(3):408-15.
43. Argani P, Lewin JR, Edmonds P, Netto GJ, Prieto-Granada C, Zhang L, et al. Primary renal sclerosing epithelioid fibrosarcoma: report of 2 cases with EWSR1-CREB3L1 gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2015;39(3):365-73.
44. Antonescu CR, Zhang L, Nielsen GP, Rosenberg AE, Dal Cin P, Fletcher CD. Consistent t(1;10) with rearrangements of TGFBR3 and MGEA5 in both myxoinflammatory fibroblastic sarcoma and hemosiderotic fibrolipomatous tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(10):757-64.
45. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):957-67.
46. Mercado GE, Barr FG. Fusions involving PAX and FOX genes in the molecular pathogenesis of alveolar rhabdomyosarcoma: recent advances. *Curr Mol Med* 2007;7(1):47-61.
47. Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2151-8.
48. Doyle LA, Fletcher CD, Hornick JL. Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):94-102.
49. Walther C, Tayebwa J, Lilljebjörn H, Magnusson L, Nilsson J, von Steyern FV, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene results in transcriptional up-regulation of FOSB in pseudomyogenic haemangioendothelioma. *J Pathol* 2014;232(5):534-40.
50. Tanas MR, Rubin BP, Montgomery EA, Turner SL, Cook JR, Tubbs RR, et al. Utility of FISH in the diagnosis of angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of 18 cases. *Mod Pathol* 2010;23(1):93-7.
51. Antonescu CR, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Chen HW, Singer S, et al. Novel ZC3H7B-BCOR, MEAF6-PHF1, and EPC1-PHF1 fusions in ossifying fibromyxoid tumors--molecular characterization shows genetic overlap with endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(2):183-93.
52. Specht K, Zhang L, Sung YS, Nucci M, Dry S, Vaiyapuri S, et al. Novel BCOR-MAML3 and ZC3H7B-BCOR gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):433-42.
53. Antonescu CR, Zhang L, Chang NE, Pawel BR, Travis W, Katabi N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(12):1114-24.
54. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ. Diagnostic accuracy of FISH and RT-PCR in 50 routinely processed synovial sarcomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16(3):246-50.
55. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH, Lonardo F, Woodruff JM, Healey JH, et al. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol* 2000;9(1):1-8.
56. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, Krause-Boehm A, Meindl A, Argani P, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001;20(1):48-57.
57. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts). *Cancer Genet Cytogenet* 2001;130(1):1-7.
58. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5356-62.
59. Pellin A, Boix J, Blesa JR, Noguera R, Carda C, Llombart-Bosch. EWS/FLI-1 rearrangement in small round cell sarcomas of bone and soft tissue detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction amplification. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):827-31.
60. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch* 2010;456(2):219-34.
61. Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, Meyer WH, Horowitz M, Tzen CY, et al. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol* 1999;30(8):911-8.
62. Choi EY, Thomas DG, McHugh JB, Patel RM, Roulston D, Schuetze SM, et al. Undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am J Surg Pathol* 2013;37(9):1379-86.
63. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, et al. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38(11):1571-6.
64. Peters TL, Kumar V, Polikepahad S, Lin FY, Sarabia SF, Liang Y, et al. BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod Pathol* 2015;28(4):575-86.
65. Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, Bergh P, Ptaszynski K, Aman P, et al. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma--cytogenetic, molecular genetic, and cDNA microarray analyses. *Am J Pathol* 2003;162(3):781-92.
66. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Domanski HA, Brosjö O, Heim S, et al. Molecular genetic characterization of the EWS/CHN and RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35(4):340-52.
67. Biegel JA, Conard K, Brooks JJ. Translocation (11;22)(p13;q12): primary change in intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7(2):119-21.

Abordaje de una lesión de partes blandas. Diagnóstico diferencial radiológico (radiología convencional, ultrasonidos, RM)

J. C. VILANOVA

Departamento de Radiología. Clínica Girona. Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI Girona). Universidad de Girona. Girona

RESUMEN

El manejo diagnóstico de las lesiones de partes blandas requiere integrar la historia clínica y los estudios de imagen cuando sean necesarios. Es preciso seleccionar de forma óptima la técnica de imagen que pueda proporcionar la información más eficaz, para un buen manejo ante la sospecha de una lesión de partes blandas. La ecografía y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de elección en el manejo diagnóstico de una lesión de partes blandas. Las características clínicas y de imagen facilitan poder realizar un diagnóstico diferencial más limitado del origen de una lesión de partes blandas. Las características específicas de la señal y signos en resonancia magnética permiten mejorar el diagnóstico de las lesiones de partes blandas. Se describen las características radiológicas de las lesiones de partes blandas con especial énfasis en las más comunes en RM y se proporciona una guía en el manejo radiológico para una aproximación diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Tumor partes blandas. Métodos de imagen. Radiología. Algoritmo diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de partes blandas son un grupo extenso y heterogéneo de lesiones que pueden tener desde un origen no neoplásico hasta verdaderos tumores benignos y malignos con distinto grado de diferenciación. Las lesiones benignas son relativamente frecuentes (1), a diferencia de los sarcomas que son relativamente infrecuentes (2), y representan únicamente un 1% del total de los tumores malignos (3). Es difícil hacer una estimación de la incidencia de los tumores benignos de partes blandas, debido a que a muchos lipomas, hemangiomas u otras lesiones benignas no se les realiza

ABSTRACT

The work-up of soft tissue lesions comprises the combination of clinical history and imaging studies whenever necessary. It should be selected the optimal imaging technique that can provide the most effective information, for a better work-up when a soft tissue lesion is suspected. Ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) are the techniques of choice in the diagnostic work-up of a soft tissue lesion. Clinical and imaging characteristics can provide a narrow differential diagnosis from its origin. The specific characteristics of the signal and signs in MRI can improve the diagnosis of soft tissue lesions. It is described the radiological characteristics of soft-tissue lesions, with special emphasis of the most common on MRI, and it is provided an imaging work-up diagnostic algorithm.

KEY WORDS: *Soft tissue tumor. Imaging methods. Radiology. Diagnostic algorithm.*

biopsia (4). El tejido blando deriva del mesénquima y comprende la grasa, el músculo, tejido fibroso, sistema nervioso periférico y estructuras vasculares. Los tumores de partes blandas se clasifican histológicamente con base en el componente de la lesión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores de partes blandas en distintas categorías para unificar criterios. Su última actualización es de 2013 (5). Existen otras lesiones de partes blandas frecuentes no incluidas en la clasificación de la OMS, como son los gangliones, hematomas, abscesos, y que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del abordaje de una lesión de partes blandas.

Los estudios de imagen tienen limitación en poder diferenciar un tumor benigno de uno maligno (6). El objetivo inicial de los estudios de imagen es poder confirmar la presencia de una lesión de partes blandas, clasificarla y poder determinar su extensión para un buen manejo terapéutico si fuera necesario (7). Es frecuente la consulta por un posible tumor de partes blandas. En numerosas ocasiones para determinar su origen es necesario realizar una técnica de imagen. En estos casos, es preciso seleccionar de forma óptima la técnica de imagen que pueda proporcionar la información más eficaz, que esté disponible y con un coste razonable para un buen manejo ante la sospecha de una lesión de partes blandas. Hoy en día existen distintas modalidades diagnósticas para realizar una aproximación diagnóstica. La ecografía y la RM (8) son las técnicas de elección en el manejo diagnóstico de una lesión de partes blandas (9).

Frecuentemente, las características clínicas y de imagen facilitan poder realizar un diagnóstico diferencial más limitado del origen de una lesión de partes blandas (10). Estas características incluyen la historia clínica, localización de la lesión, mineralización en la radiología convencional, aspecto ecográfico y la caracterización específica de la señal y signos en resonancia magnética.

En este artículo se describirán las características radiológicas de las lesiones de partes blandas, especialmente en las más comunes en resonancia magnética, y se proporcionará una guía en el manejo radiológico para una aproximación diagnóstica.

VALORACIÓN CLÍNICA

La evaluación inicial de los tumores de partes blandas debe realizarse con una exhaustiva información clínica. La historia clínica puede proporcionar información esencial para poder establecer un diagnóstico específico. Deben conocerse algunos datos clínicos esenciales antes de realizar una aproximación diagnóstica de los tumores de partes blandas: edad, antecedentes de cirugía o radioterapia, traumatismo previo, fármacos anticoagulantes, multiplicidad de las lesiones, presencia de dolor y la evolución de la lesión. Los hallazgos en imagen junto con los parámetros clínicos mejoran la aproximación diagnóstica de los tumores de partes blandas (11).

VALORACIÓN DE IMAGEN INICIAL

La aproximación diagnóstica de un tumor de partes blandas debe iniciarse con la ecografía por su accesibilidad y bajo coste (12). Generalmente permite confirmar la presencia de la lesión, diferenciar entre tumoración quística o sólida, discriminar entre edema y tumoración focal o la presencia de flujo vascular mediante *doppler* color (13). De todas formas, los hallazgos por ecografía

de las tumoraciones de partes blandas muestran características inespecíficas (14). La radiología simple puede ser complementaria en ciertos casos (15) para valorar la posibilidad de mineralización y calcificación de la tumoración de partes blandas. La calcificación es característica en lesiones como la miositis osificante o en la osteocondromatosis, flebolitos en los hemangiomas, calcificaciones distróficas o la posibilidad de valorar la posible afectación ósea. La tomografía computarizada (TC) únicamente es necesaria para lesiones calcificadas en regiones anatómicas complejas del esqueleto axial, cráneo, cuello, tórax o pelvis.

ULTRASONOGRAFÍA

En general, los hallazgos de una lesión de partes blandas en ecografía muestran un aspecto inespecífico que requiere un estudio de RM. De todas formas, la localización anatómica y la relación con estructuras de vecindad, junto con el tamaño, ecogenicidad, márgenes y la historia clínica, pueden proporcionar a veces un diagnóstico más específico (16).

Los criterios diagnósticos de una lesión benigna en ecografía son (17):

- Quiste simple, ganglión/quiste sinovial: lesión quística bien delimitada, anecoica con refuerzo posterior sin vascularización interna.
- Lipoma superficial: homogéneo bien delimitado, encapsulado, compresible sin sintomatología.
- Malformación vascular en eco *doppler* estable y sin cambios en seguimiento de 6 meses.
- Cuerpo extraño –granuloma– en un contexto clínico adecuado.
- Fibromatosis superficial (fibromatosis plantar y palmar).
- Hernia muscular.
- Neuroma de Morton.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La técnica de imagen de elección en la valoración de los tumores de partes blandas es la RM. La RM proporciona excelente contraste en las partes blandas, permite realizar la imagen multiplanar y evita radiación ionizante. Las lesiones requieren ser evaluadas en al menos dos planos y adquisición inicial en secuencias del espín eco-potenciadas en T1 y T2. Las secuencias en supresión grasa o STIR permiten mejorar la caracterización de las lesiones. Las secuencias eco de gradiente son útiles para detectar la presencia de hemosiderina. Es preciso evaluar las lesiones de partes blandas con un campo de visión (FOV) de acuerdo con el tamaño de la lesión. La utilización del contraste endovenoso paramagnético, gadolinio, ayuda en la valoración de los hematomas, diferenciar

estructuras quísticas, necróticas o sólidas (18). Secuencias avanzadas como la difusión mejoran la valoración en el seguimiento postratamiento (19). En la aproximación diagnóstica de una lesión deben valorarse: intensidad de señal, patrón de crecimiento, localización, tamaño, homogeneidad, hemorragia, márgenes, edema, profundidad y multiplicidad (20). La utilización de secuencias como la espectroscopia, perfusión o la difusión (21) han mostrado solapamiento entre los hallazgos de las lesiones malignas y benignas (22). La RM es la técnica de elección para la estadificación de una lesión maligna de partes blandas (23).

CARACTERÍSTICAS EN IMAGEN DE LESIONES FRECUENTES

LESIONES LIPOMATOSAS

La RM permite diagnosticar y diferenciar las lesiones lipomatosas por su señal (24): lipoma y liposarcoma de bajo grado, ya que están compuestos fundamentalmente por tejido adiposo maduro, e identificar otras lesiones lipomatosas por la edad de presentación como el lipoblastoma o su localización como la lipomatosis sinovial (25). En ocasiones, la presentación de diferentes componentes en la lesión (tejido mixoide, fibroso o vascular) hace que los tumores lipomatosos pierdan su típica señal en RM y no sean fácilmente caracterizables por imagen, por lo que el diagnóstico final se tendrá que realizar por biopsia.

El *lipoma* representa aproximadamente el 50% de los tumores de partes blandas y está compuesto por tejido adiposo maduro. Un 5-15% de los pacientes presentan lipomas de localización múltiple (26). La edad de presentación común se encuentra entre la quinta y séptima década. Clínicamente esta tumoración no produce dolor, pero en ocasiones debido a su gran tamaño o a su localización en planos profundos (típicamente intramuscular) pueden provocar sintomatología por compresión de las estructuras neurovasculares adyacentes. En la exploración física se presenta como una masa blanda y móvil. Las técnicas de imagen como la radiología simple y la ecografía identifican la presencia de una masa de partes blandas visualizada como una imagen radioluciente e hiperecogénica sin refuerzo acústico posterior respectivamente (27), pero es la RM la prueba de imagen que permite su caracterización, ya que estos tumores presentan un comportamiento igual al de la grasa del tejido celular subcutáneo en todas las secuencias, es decir hiperseñal en T1 y T2. El uso de técnicas de supresión grasa confirma el diagnóstico. En ocasiones, la diferencia entre el lipoma y el liposarcoma bien diferenciado es difícil de establecer y supone un reto para el radiólogo. A pesar de ello, no hay que olvidar que el lipoma es mucho más frecuente que el liposarcoma en una proporción de 100:1.

La nueva clasificación de la OMS ya no diferencia el lipoma atípico del liposarcoma bien diferenciado, al considerar ambas entidades similares. Los hallazgos de imagen sugestiva de liposarcoma bien diferenciado es (28): localización profunda, tamaño superior a 10 cm, la existencia de septos engrosados (Fig. 1), la hiperseñal de los septos en secuencias T2 supresión grasa o STIR y el realce del componente no adiposo tras la administración de contraste que se visualiza mejor mediante técnicas T1 con supresión grasa.

LESIONES VASCULARES

Las lesiones vasculares se clasifican en la actualidad con base en un origen neoplásico o malformativo (29). La ecografía *doppler* permite una valoración inicial de la posible etiología vascular, que precisará de un estudio dedicado con RM y angio-RM para caracterizar las lesiones malformativas y especialmente realizar una evaluación hemodinámica con base en la presencia de alto o bajo flujo para determinar el manejo terapéutico. Los verdaderos tumores, hemangiomas, son más frecuentes en la edad infantil y las malformaciones vasculares son detectadas en la edad adulta.

Algunas lesiones vasculares pueden identificarse mediante radiología simple por la presencia de flebolitos (Fig. 2). En ecografía se presenta como una lesión hipoeoica con canales vasculares tubulares reconocibles, y se identifican los flebolitos como pequeños focos hiperecoicos con sombra acústica posterior dentro de las lesiones. De manera característica, estas lesiones son hipervasculares en eco *doppler* y muestran flujos arteriales y venosos de alta velocidad. La RM caracteriza la lesión con una morfología multilobulada con aspecto de "racimo de uvas", una señal heterogénea en T1 (general-

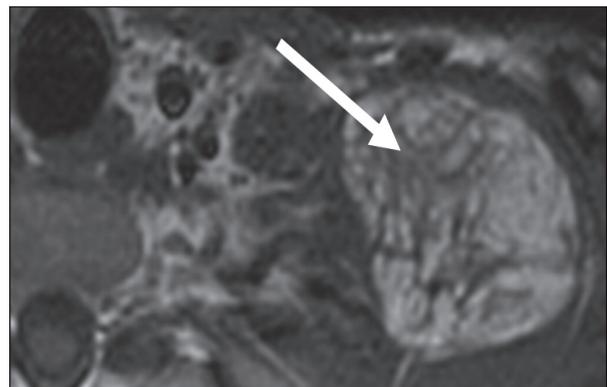


Fig. 1. Liposarcoma bien diferenciado supraclavicular izquierdo. RM en corte axial en secuencia potenciada en T1 mostrando tumoración de señal RM hiperintensa correspondiente a grasa, con múltiples septos engrosados en su interior (flecha).

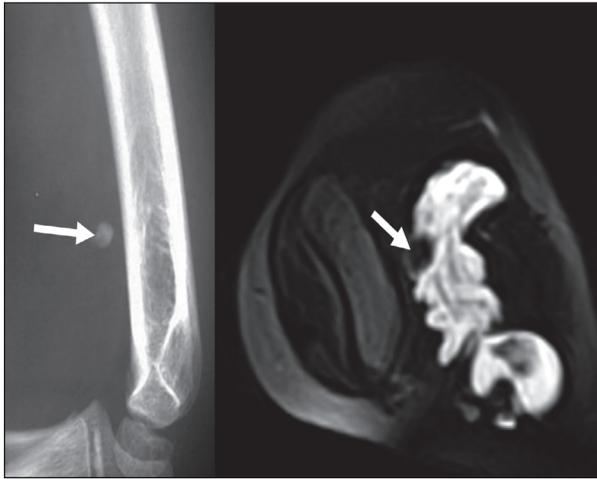


Fig. 2. Lesión malformativa vascular del brazo. Radiología simple lateral del brazo mostrando calcificación característica de flebolito (flecha). La RM en corte axial en secuencia T2 en supresión grasa mostrando el flebolito (flecha) y la imagen de la lesión vascular con señal hiperintensa lobulada con múltiples septos.

mente hiperintensa por su componente graso), hiperseñal en T2 e intenso realce tras la administración de contraste endovenoso (30). El *angiosarcoma* es un tumor maligno poco frecuente que suele localizarse en el tejido subcutáneo. El linfedema crónico es un factor predisponente. La asociación de ambas entidades recibe el nombre de síndrome de Stewart-Treves. La RM puede mostrar una masa en el seno del tejido adiposo subcutáneo con aspecto edematoso y señal heterogénea en T2. El estudio de angio-RM puede ser útil para demostrar la presencia de vasos dentro del tumor.

LESIONES FIBROSAS

Los tumores fibrosos representan un grupo muy extenso de tumores mesenquimales. En la mayoría de los casos, la caracterización mediante radiología simple o ecografía es limitada. La RM permite la caracterización del tejido fibroso por su baja señal en secuencias T1 y T2 (31). En ocasiones podemos identificar algunas lesiones por la combinación de dos parámetros: la señal de la lesión y su localización. Esto ocurre principalmente en tres entidades: el elastofibroma, el fibroma de la vaina del tumor y el tumor desmoide. En edades pediátricas, el miofibroma representa el tumor fibroblástico más frecuente.

La *fascitis nodular*, la *fascitis proliferativa*, la *miositis proliferativa* y la *miositis osificante* son lesiones proliferativas benignas y se presentan en forma de masa tumoral. Se consideran como variantes de la propia fascitis nodular. El aspecto en RM varía según el subtipo

histológico y el tiempo de evolución de la tumoración. Las lesiones pueden mostrar desde un aspecto de masa tumoral hasta un aspecto de lesión mal delimitada con edema. En ocasiones, es difícil la caracterización de estas lesiones y el diagnóstico debe realizarse mediante biopsia. La miositis osificante puede caracterizarse ante la presencia de calcificación intramuscular.

El *elastofibroma* es una entidad que el radiólogo debe reconocer por su típica localización subescapular, su morfología lenticular y por su aspecto patognomónico en RM con hiposeñal en secuencias T1 y T2 y presencia de imágenes lineales hiperintensas correspondientes a grasa atrapada (Fig. 3). El *fibroma de la vaina del tendón* es de pequeño tamaño (< 3 cm), y se localiza en tendones de las extremidades distales: dedos, mano y muñeca. En RM aparecen como lesiones hipointensa en T1 y T2. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el tumor de células gigantes. Las secuencias en eco de gradiente (GE) permiten hacer el diagnóstico diferencial, ya que son altamente susceptibles al depósito de hemosiderina, y su presencia se halla en el tumor de células gigantes (32).

La *fibromatosis superficial de la mano* (contractura de Dupuytren) o la *fibromatosis plantar* (enfermedad de Ledderhose) muestran la presencia de nódulos subcutá-



Fig. 3. Elastofibroma subescapular izquierdo. RM en corte axial en secuencia potenciada en T1 mostrando tumoración heterogénea subescapular con zonas hipointensas de fibrosis (flecha) y áreas de grasa entrelazadas hiperintensas en T1.

neos y engrosamientos en la superficie de los tendones por RM. La hipocelularidad relativa de las lesiones causa una señal intermedia o discretamente hiperintensa en secuencias T2. Las lesiones con contenido de colágeno y menos celularidad muestran hipointensidad en T1 y T2. Estas lesiones se clasifican como intermedias y localmente agresivas en la clasificación de la OMS, debido a la alta frecuencia de recurrencia local que presentan.

El *tumor desmoide* –fibromatosis profunda– muestra un aspecto de masa infiltrativa intermuscular que tiende a crecer sobre la fascia. Afecta a adultos jóvenes. La radiografía simple no muestra hallazgos típicos, pero revela una masa que en ocasiones provoca remodelación ósea. En RM se presenta como tumoración isointensa con la musculatura en T1 e hiperintensa en T2 con realce tras la administración de contraste. Las bandas de baja señal que no realzan tras la administración de contraste en el interior de la masa corresponden con áreas de colágeno y de menor celularidad, y resultan un hallazgo frecuente y característico en la RM.

LESIONES MUSCULARES

Las lesiones musculares más frecuentes son los hematomas o rupturas. Lesiones inflamatorias como la miositis pueden simular verdaderos tumores (33). Los tumores musculares son poco frecuentes. El *leiomioma de partes blandas profundo* es un tipo de leiomioma muy poco frecuente y suele ser de gran tamaño. Existen pocas descripciones en RM de este tumor. De forma similar al leiomioma uterino, estas lesiones suelen ser isointensas en T1 y señal RM variable en T2. Imágenes de baja señal en T2 están descritas en el 50% de los casos relacionadas con áreas de calcificación intratumorales. Las calcificaciones en el leiomioma de partes blandas profundo pueden imitar a tumores condrogénicos, hematomas, miositis osificante y/o sarcomas.

El *leiomiosarcoma* es un tumor maligno del adulto asociado al virus de Epstein Barr en pacientes jóvenes con SIDA o postrasplante. Los leiomiosarcomas cutáneos o subcutáneos son más pequeños que los de localización profunda en el retroperitoneo. En RM muestran señal isointensa en T1 e hiperseñal en T2, con realce tras la administración de contraste, excepto las áreas centrales de necrosis y/o cambios quísticos, que son comunes. Una tumoración de gran tamaño de localización retroperitoneal y con invasión de la cava sugiere el diagnóstico de leiomiosarcoma.

Dentro de los tumores de músculo estriado existe el *rabdomioma*, poco frecuente, de localización extracardiaca, por lo que existen escasas descripciones de su comportamiento en imagen. En estas, el tumor se manifiesta como isointenso o discretamente hiperintenso con respecto al músculo en RM, utilizando secuencias T1 y T2, y con un realce homogéneo tras la administración de contraste. El *rabdomiosarcoma* muestra por RM hallazgos inespecíficos e indiferenciable de otros tipos de sar-

coma. Son tumoraciones de gran tamaño, mayores de 5 cm y con señal heterogénea, debido a su componente vascular, estroma mixoide y necrosis. El rabdomiosarcoma alveolar produce septos fibrovasculares que separan las células tumorales en forma de red con aspecto lobular en RM después de la administración de contraste.

LESIONES NEUROGÉNICAS

El *neuroma de Morton* no es un verdadero tumor. Es un proceso reactivo esclerosante frecuente. Típicamente se localiza en el 2-3 espacio interdigital del pie y es más frecuente en mujeres. Las radiografías generalmente son negativas, pero la ecografía y RM permiten su identificación. Esta lesión aparece ecográficamente como una tumoración redonda u ovoidea, bien definida e hipoeicoica con aumento de la vascularización en eco *doppler* (34). En RM se objetiva una lesión hipointensa en T1 y T2 e hiperintensa en STIR, con realce tras la administración de contraste.

El *neurofibroma* y el *schwanoma* son los tipos de tumores benignos de los nervios periféricos. La morfología de ambos tipos de tumores queda reflejada por el aspecto de “entrada” y “salida” del nervio sobre el tumor. En ecografía ambos se presentan como un nódulo hipoeicoico, de morfología oval o lobulada, con refuerzo acústico posterior e hipervascularización en *doppler* color (35).

El *neurofibroma* aparece como un tumor bien delimitado, liso, localizado sobre un nervio periférico. En RM estas lesiones aparecen como isointensas con el músculo en T1 e hiperintensas en T2. En la mitad de los casos existe el signo de la “diana” en T2 como hiperseñal periférica y una zona central hipointensa. Otros hallazgos en RM del neurofibroma, similares a otros tumores neurogénicos periféricos, son el signo del rizo de grasa (un ribete de grasa rodeando la lesión) y el signo fascicular (múltiples estructuras pequeñas en forma de anillo con hiperseñal periférica).

El *schwanoma*, también denominado neurinoma o neurilemoma, es un tumor encapsulado originado en las células de Schwan del nervio periférico. Pueden existir áreas de hemorragia, degeneración quística y necrosis. En RM, el schwannoma generalmente es difícil de diferenciar del neurofibroma, pero una señal heterogénea, localización excéntrica o la presencia de cambios degenerativos como formaciones quísticas, áreas de necrosis, calcificación y/o hemorragia pueden favorecer este diagnóstico.

El *tumor maligno del nervio periférico* generalmente afecta a nervios importantes del tronco (ciático, braquial, plexo sacro). El aspecto por RM es poco específico, y muestra iso/hipointensidad en T1 e iso/hiperintensidad en T2. En ocasiones, estos tumores presentan prominente estroma mixoide como áreas de apariencia quística en TC y RM que realzan tras la administración de contraste.

Uno de los signos que puede ayudarnos a identificar el tumor es la atrofia de los grupos musculares como consecuencia de la denervación de estas por la tumoración y una velocidad de crecimiento alta.

LESIONES SINOVIALES

El *tumor de células gigantes* (TCG) y la *sinovitis villonodular pigmentada* (SVNP) forman un conjunto de lesiones de la sinovial, bursas y vainas tendinosas. Las lesiones pueden ser intra o extraarticulares y localizadas o difusas. La proliferación difusa e intraarticular es la SVNP. Los hallazgos por RM de ambos tumores son similares y reflejan su contenido histológico. Las masas con contenido de hemosiderina típicamente muestran hiposeñal en T1 y T2. Las secuencias en eco de gradiente potenciadas en T2 demuestran el efecto de susceptibilidad de la hemosiderina (Fig. 4). Se observa realce difuso del contraste en ambos (32).

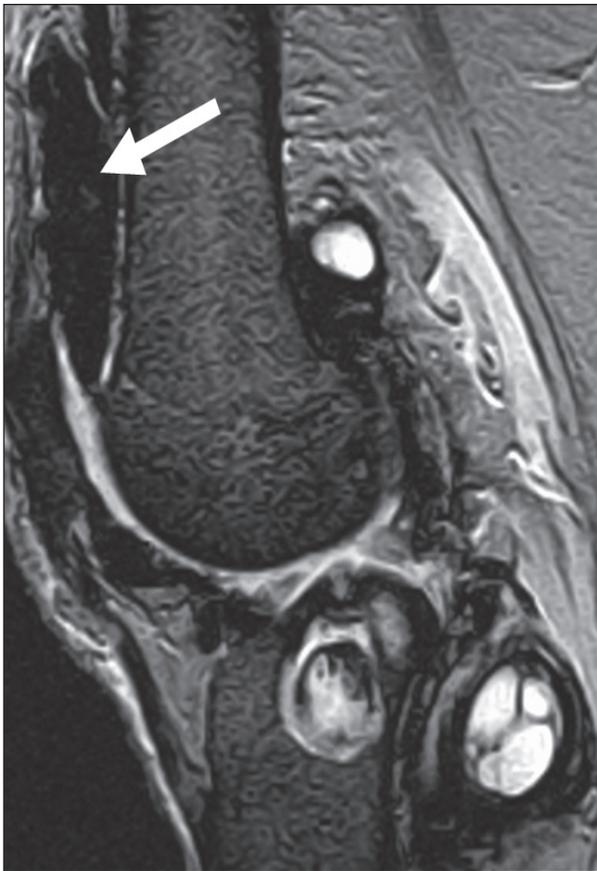


Fig. 4. Sinovitis villonodular pigmentada de la rodilla. RM en corte sagital en secuencia eco de gradiente potenciada en T2 demostrando la susceptibilidad de la hemosiderina de forma difusa, de predominio suprapatelar (flecha) y geodas en la tibia; con quistes complejos de partes blandas conteniendo hemosiderina.

La *sinovitis nodular* se considera una lesión intraarticular bien definida, sin derrame y sin hemosiderina, a diferencia de la SVNP. La localización más frecuente es la rodilla y la RM muestra isointensidad en secuencias T1 y variable en T2.

El *quiste sinovial* y el *ganglión* muestran aspecto similar por RM con aspecto de colección líquida que puede mostrar aspecto heterogéneo, septos, calcificaciones o hemorragia como complicación. El quiste sinovial más frecuente es el de la bursa gastrocnemia-semimembranosa, y se denomina quiste de Baker. El ganglión es un pseudotumor de origen desconocido de localización yuxtaarticular. La localización más frecuente es en la muñeca, y la exploración más útil es la ecografía. El ganglión intraarticular es poco frecuente, pero se asocia con la degeneración quística de los ligamentos cruzados de la rodilla.

La *condromatosis sinovial* se caracteriza por la formación de nódulos cartilaginosos en el tejido sinovial, y menos frecuente en tendones o bursas. La calcificación se observa en 2/3 de los casos. El aspecto en RM es variable y depende del grado de calcificación u osificación. Generalmente se observa imagen hipointensa lineal en anillo rodeando la zona central de señal similar a la grasa (32).

LESIONES PSEUDOTUMORALES

Existen múltiples lesiones que pueden simular un verdadero tumor de partes blandas en su presentación clínica (36).

- *Aneurismas/pseudoaneurisma, quiste adventicial*: existen múltiples causas relacionadas con su etiología. El *aneurisma* se produce como consecuencia de la enfermedad aterosclerótica y el *pseudoaneurisma* suele ser el resultado de una lesión traumática o yatrogénica en la pared arterial. La localización más frecuente es en la arteria poplítea, aunque puede presentarse en cualquier ubicación. Es importante conocer que en un 75% de los casos son bilaterales y en un 50% se asocian a otro aneurisma. Clínicamente producen sintomatología cuando afectan a las estructuras neurovasculares. La radiografía puede mostrar calcificaciones curvilíneas, pero es la ecografía y *doppler* la técnica de elección. El *quiste adventicial* es una causa infrecuente de lesión de partes blandas. Se produce una formación quística en la adventicia de la arteria, y disminuye así la luz del vaso. La RM conjuntamente a la angio-RM son diagnósticas al mostrar en secuencias T2 formaciones quísticas hiperintensas que pueden estar en forma de pequeñas lesiones o masas agregadas en íntima dependencia a la arteria (37).
- *Bursitis*: la inflamación de las bursas pueden ser agudas, subagudas y crónicas. La evolución lenta puede simular un tumor de partes blandas. La bursitis esta comúnmente asociada con trauma, gota, infección o artritis reumatoide. Típicamente se presenta en dos

localizaciones: prepatelar y adyacente al trocánter mayor. La RM permite realizar el diagnóstico de bursitis en localizaciones menos frecuentes, presentando la bursa una imagen ovoidea o quística hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (38).

- *Inflamatorias/infecciosas* (39): la presencia de un absceso, granuloma a cuerpo extraño, necrosis grasa, enfermedad por arañazo de gato, miositis o celulitis pueden simular un tumor de partes blandas. En el absceso, el hallazgo dominante es el edema, que se muestra en RM como una hiperseñal en T2 y STIR. Los abscesos se manifiestan como una colección organizada con necrosis central y realce periférico de paredes engrosadas. El hallazgo más característico en el granuloma a cuerpo extraño es identificar el propio cuerpo extraño en el seno de la lesión. La necrosis grasa es una lesión heterogénea con áreas de fibrosis y grasa, que en ciertas localizaciones superficiales, especialmente a nivel pretibial o región glútea, pueden simular un tumor de partes blandas. Es el tumor más frecuente en edad pediátrica con antecedente traumático. La enfermedad por arañazo de gato debe considerarse ante la presencia de una o varias adenopatías con edema de partes blandas, generalmente en la región epitroclear, cuello o ingle.
- *Hematomas*: se relacionan en la mayoría de los casos con una historia de trauma previa, aunque a veces puede ser secundario a la terapia de anticoagulación. La señal en RM es variable en relación con la degradación de la hemoglobina. En ocasiones podemos identificar niveles líquido-líquido y una pseudocápsula periférica. Las secuencias eco de gradiente permiten identificar el depósito de hemosiderina. Se ha descrito un tipo de hematoma crónico expansivo que por su gran tamaño se confunde clínicamente con un sarcoma de partes blandas.
- *Músculo accesorio*: no es excepcional el diagnóstico por imagen de un músculo accesorio ante la sospecha clínica de un tumor de tejidos de partes blandas. La localización más habitual es en la mano o el tobillo. El músculo accesorio del extensor de los dedos de la mano, del músculo sóleo y peroneales son los más frecuentes.

MANEJO DIAGNÓSTICO DE LA LESIÓN DE PARTES BLANDAS (Fig. 5)

El estudio inicial de una lesión de partes blandas requiere de un análisis clínico exhaustivo (edad, inspección, localización, tamaño, antecedentes, etc.), que pueda establecer una orientación diagnóstica. Las lesiones superficiales pueden ser evaluadas inicialmente mediante ecografía (con radiología simple complementaria), y si no muestran criterios específicos o son lesiones profun-

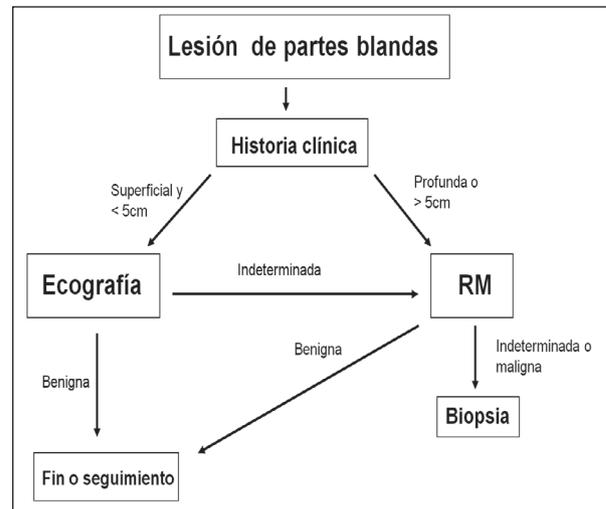


Fig. 5. Algoritmo en el manejo de técnicas de imagen inicial para el diagnóstico de una lesión de partes blandas.

das deben ser evaluadas mediante RM. Los criterios clínicos o en RM que sugieren lesión agresiva (40), que debe ser derivada a un centro de referencia (41), son: clínica con sospecha de malignidad, tamaño > 5 cm, heterogénea en secuencias T1, infiltración de estructuras vecinas, realce heterogéneo al contraste y necrosis central. Los sarcomas de partes blandas generalmente son indiferenciados e inespecíficos en imagen, y precisan de estudio histológico mediante biopsia (42).

CORRESPONDENCIA:

Joan C. Vilanova
 Departamento de Radiología
 Clínica Girona
 Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI Girona)
 Lorenzana, 36
 17002 Girona
 e-mail: kvilanova@comg.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker EA, Fenton ME, Salesky JS, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of benign soft tissue neoplasms in adults. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1197-17, vi.
2. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1219-1234, vi.
3. Navarro OM, Laffan EE, Ngan B-Y. Pediatric soft-tissue tumors and pseudo-tumors: MR imaging features with pathologic correlation: part 1. Imaging approach, pseudotumors, vascular lesions, and adipocytic tumors. *Radiographics* 2009;29(3):887-906.
4. Beaman FD, Kransdorf MJ, Andrews TR, Murphey MD, Arcara LK, Keeling JH. Superficial soft-tissue masses: analysis, diagnosis, and differential considerations. *Radiographics* 2007;27(2):509-23.

5. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* 2014;46(2):95-104.
6. Chhabra A, Soldatos T. Soft-tissue lesions: when can we exclude sarcoma? *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):1345-57.
7. Erwteman AS, Balach T. Clinical evaluation and management of benign soft tissue tumors of the extremities. *Cancer Treat Res* 2014;162:171-202.
8. Stein-Wexler R. MR imaging of soft tissue masses in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17(3):489-507. vi.
9. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, Carrino JA, Farber AJ, Frassica FJ. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 Suppl 3:103-15.
10. Manaster BJ. Soft-tissue masses: optimal imaging protocol and reporting. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(3):505-14.
11. Balach T, Stacy GS, Haydon RC. The clinical evaluation of soft tissue tumors. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1185-1196. vi.
12. Klausner AS, Tagliafico A, Allen GM, Boutry N, Campbell R, Court-Payen M, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol* 2012;22(5):1140-8.
13. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):575-87.
14. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology* 2009;253(2):297-316.
15. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. The role of the plain radiograph in the characterisation of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol* 2009;38(6):549-58.
16. Carra BJ, Bui-Mansfield LT, O'Brien SD, Chen DC. Sonography of musculoskeletal soft-tissue masses: techniques, pearls, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(6):1281-90.
17. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol* 2009;64(6):615-21.
18. Siegel MJ. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol Clin North Am* 2001;39(4):701-20.
19. Vilanova JC, Luna A, Baleato S, Barceló J, Romero MJ. [Applications of diffusion techniques in magnetic resonance imaging of musculoskeletal tumors]. *Radiologia* 2012;54 Suppl 1:14-26.
20. Adams ME, Saifuddin A. Characterisation of intra-articular soft tissue tumours and tumour-like lesions. *EurRadiol* 2007;17(4):950-8.
21. Vilanova JC, Baleato-Gonzalez S, Romero MJ, Carrascano-Arranz J, Luna A. Assessment of Musculoskeletal Malignancies with Functional MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2016;24(1):239-59.
22. Thawait GK, Subhawong TK, Tatizawa Shiga NY, Fayad LM. "Cystic"-appearing soft tissue masses: what is the role of anatomic, functional, and metabolic MR imaging techniques in their characterization? *J Magn Reson Imaging* 2014;39(3):504-11.
23. Vanhoenacker FM, Van Looveren K, Trap K, Desimpelaere J, Wouters K, Van Dyck P, et al. Grading and characterization of soft tissue tumors on magnetic resonance imaging: the value of an expert second opinion report. *Insights Imaging* 2012;3(2):131-8.
24. Gupta P, Potti TA, Wuertzer SD, Lenchik L, Pacholke DA. Spectrum of fat-containing soft-tissue masses at MR imaging: the common, the uncommon, the characteristic, and the sometimes confusing. *Radiographics* 2016;36(3):753-66.
25. Vilanova JC, Barceló J, Villalón M, Aldomà J, Delgado E, Zapater I. MR imaging of lipoma arborescens and the associated lesions. *Skeletal Radiol* 2003;32(9):504-9.
26. Murphey MD, Carroll JF, Flemming DJ, Pope TL, Gannon FH, Kransdorf MJ. From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions. *Radiographics* 2004;24(5):1433-66.
27. Inampudi P, Jacobson JA, Fessell DP, Carlos RC, Patel SV, Delaney-Sathy LO, et al. Soft-tissue lipomas: accuracy of sonography in diagnosis with pathologic correlation. *Radiology* 2004;233(3):763-7.
28. Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Murphey MD, Foster WC, Temple HT. Imaging of fatty tumors: distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology* 2002;224(1):99-104.
29. Merrow AC, Gupta A, Patel MN, Adams DM. 2014 Revised Classification of Vascular Lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiologic-Pathologic Update. *Radiographics* 2016;36(5):1494-516.
30. Vilanova JC, Barceló J, Smirniotopoulos JG, Pérez-Andrés R, Villalón M, Miró J, et al. Hemangioma from head to toe: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24(2):367-85.
31. Dinauer PA, Brixey CJ, Moncur JT, Fanburg-Smith JC, Murphey MD. Pathologic and MR imaging features of benign fibrous soft-tissue tumors in adults. *Radiographics* 2007;27(1):173-87.
32. Vilanova JC, Woertler K, Narváez JA, Barceló J, Martínez SJ, Villalón M, et al. Soft-tissue tumors update: MR imaging features according to the WHO classification. *Eur Radiol* 2007;17(1):125-38.
33. Colman MW, Lozano-Calderon S, Raskin KA, Hornicek FJ, Gebhardt M. Non-neoplastic soft tissue masses that mimic sarcoma. *Orthop Clin North Am*.2014;45(2):245-55.
34. Quinn TJ, Jacobson JA, Craig JG, van Holsbeeck MT. Sonography of Morton's neuromas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(6):1723-8.
35. Murphey MD, Smith WS, Smith SE, Kransdorf MJ, Temple HT. From the archives of the AFIP. Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19(5):1253-80.
36. Arkun R, Argin M. Pitfalls in MR imaging of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 2014;18(1):63-78.
37. Papillard-Maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, Ilharreborde B, Philippe-Chomette P, Irtan S, et al. [Pseudotumoral soft tissue masses in children and adolescents]. *Arch Pediatr* 2015;22(1):14-23.
38. McKenzie G, Raby N, Ritchie D. Pictorial review: Non-neoplastic soft-tissue masses. *Br J Radiol* 2009;82(981):775-85.
39. Vanhoenacker FM, Eyselbergs M, Van Hul E, Van Dyck P, De Schepper AM. Pseudotumoral soft tissue lesions of the hand and wrist: a pictorial review. *Insights Imaging* 2011;2(3):319-33.
40. Noebauer-Huhmann IM, Weber M-A, Lalam RK, Trattnig S, Bohndorf K, Vanhoenacker F, et al. Soft tissue tumors in adults: ESSR-approved guidelines for diagnostic imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015;19(5):e1.
41. Styring E, Billing V, Hartman L, Nilbert M, Seinen JM, Veurink N, et al. Simple guidelines for efficient referral of soft-tissue sarcomas: a population-based evaluation of adherence to guidelines and referral patterns. *J Bone Joint Surg Am* 2012;18;94(14):1291-6.
42. Kind M, Stock N, Coindre JM. Histology and imaging of soft tissue sarcomas. *Eur J Radiol* 2009;72(1):6-15.

Contribución de las técnicas de medicina nuclear en sarcomas de partes blandas y de los huesos: PET-TC y PET-RM. Futuro del diagnóstico por imagen

M. N. CABRERA MARTÍN, A. ORTEGA CANDIL, J. L. CARRERAS DELGADO

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores sólidos de origen mesenquimal muy poco frecuentes, con rasgos clínicos y patológicos diferentes. Los equipos multimodalidad PET-TC y PET-RM resultan de gran utilidad en la evaluación de estos tumores.

En los sarcomas de partes blandas, la PET-TC ^{18}F -FDG es de mayor utilidad en aquellos que metastatizan en hueso, retroperitoneo, o en los que presentan mayor probabilidad de metástasis ganglionares, con mayor aportación en tumores de alto grado de malignidad, de gran tamaño y localización profunda. La principal indicación en los sarcomas óseos sería la estadificación de los cordomas, la estadificación, respuesta a quimioterapia neoadyuvante y seguimiento del sarcoma de Ewing y del osteosarcoma.

La posibilidad de combinar la RM y la PET en los equipos multimodalidad de PET-RM puede tener un gran impacto en la estadificación de los sarcomas y evitar a los pacientes las radiaciones ionizantes.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas óseos. Sarcomas de partes blandas. PET-TC ^{18}F -FDG. PET-RM ^{18}F -FDG.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores sólidos de origen mesenquimal muy poco frecuentes, con rasgos clínicos y patológicos diferentes, que se dividen en dos grandes categorías: los sarcomas de partes blandas y los sarcomas óseos (1).

La localización anatómica de los sarcomas de partes blandas es una variable muy importante que influye en el tratamiento y en la evolución de estos.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han descrito más de 50 subtipos histológicos

ABSTRACT

Sarcomas are an heterogeneous group of rare tumors of mesenchymal origin, with different clinical and pathological features. PET-CT and PET-MRI multimodality techniques are very useful in the evaluation of these tumors.

In soft tissue sarcomas, PET-CT ^{18}F -FDG is more useful in those that metastasize to bone, retroperitoneum, or in those that have a higher probability of lymph node metastasis, with greater contribution in tumors with a high degree of malignancy, large size and deep location. The main indication in bone sarcomas is staging of chordomas, response to neoadjuvant chemotherapy and monitoring response of Ewing's sarcoma and osteosarcoma.

The possibility of combining MRI and PET in multimodality PET-MRI equipment can have a great impact on the staging of sarcomas and avoid ionizing radiation for patients.

KEY WORDS: Bone sarcomas. Soft tissue sarcomas. ^{18}F -FDG PET-CT. ^{18}F -FDG PET-MRI.

de sarcomas de partes blandas. Estos tumores suponen un reto diagnóstico y terapéutico, dado que cada uno de ellos tiene diferente comportamiento clínico, así como pronóstico y tratamiento (2).

Los tumores óseos más frecuentes son los osteosarcomas, seguidos de los condrosarcomas y los sarcomas de Ewing. Otros tumores óseos menos frecuentes son los sarcomas pleomórficos indiferenciados de alto grado, fibrosarcomas, cordomas y tumores de células gigantes.

Los equipos multimodalidad de tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) emplean fluorodesoxi-D-glucosa

sa marcada con ^{18}F (^{18}F -FDG), y combinan la información de carácter metabólico o funcional de la PET con la de carácter anatómico o estructural de la TC/RM. De igual manera, permiten un diagnóstico óptimo en múltiples tumores sólidos. Esta técnica ha demostrado una gran utilidad en la evaluación de los sarcomas en múltiples trabajos publicados.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

ESTADIFICACIÓN INICIAL

Hay muy pocos trabajos en la bibliografía que evalúen el impacto de incorporar la PET-TC ^{18}F -FDG en la estadificación inicial de los sarcomas. Hay que tener en cuenta que se trata de un grupo heterogéneo de tumores, muy poco frecuentes, que comprenden una gran variedad de subtipos histológicos (3).

Aunque no está claramente establecida la indicación de esta técnica en la estadificación de cada subtipo de sarcoma, en las guías de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) se sugiere su posible utilidad en la estadificación, evaluación pronóstica, determinación del grado tumoral, seguimiento y valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (4).

Con los datos publicados hasta hoy, parece recomendable la realización de PET-TC ^{18}F -FDG en aquellos sarcomas con mayor tendencia a metastatizar en hueso o en retroperitoneo, como el liposarcoma mixoide, el sarcoma de células redondas y el leiomiomasarcoma, o en los que tienen mayor probabilidad de metástasis ganglionares, como el sarcoma epitelioides, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, angiosarcoma y sarcoma de células claras (Fig. 1). Los pacientes con estos subtipos de sarcomas, y sobre todo los que presentan tumores de alto grado de malignidad, los de gran tamaño (mayores de 3 centímetros) y los de localización profunda, son los que más pueden beneficiarse de una estadificación completa con PET-TC (2).

La aportación fundamental de la PET-TC ^{18}F -FDG en la estadificación ganglionar recae en su elevado valor predictivo negativo, que oscila entre el 92-100%. Por tanto, nos permite con una elevada fiabilidad descartar afectación ganglionar cuando el estudio resulta negativo.

Hay que tener en cuenta que existen algunas limitaciones de la técnica en la evaluación de lesiones de pequeño tamaño (menores de 4-5 milímetros), en lesiones derivadas de subtipos histológicos con escasa avidéz por la ^{18}F -FDG (tumores desmoides, sarcomas del nervio periférico o liposarcomas) y lesiones próximas a áreas de captación fisiológica, como el miocardio o las vías urinarias (2).

La PET-TC ha demostrado ser superior a la gammagrafía ósea para la detección de metástasis óseas en cuanto a sensibilidad y, fundamentalmente, en cuanto a su especificidad. Asimismo, es capaz de visualizar tanto

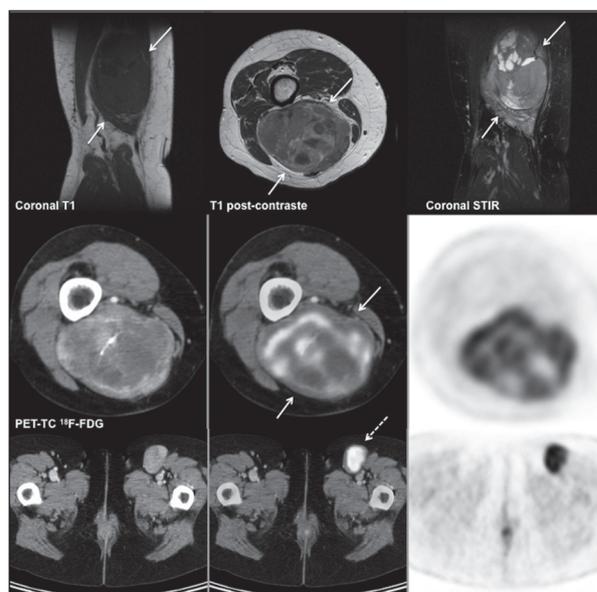


Fig. 1. Mujer de 58 años con sarcoma sinovial monofásico grado 3 pT2b entre los músculos de compartimentos medio y posterior del muslo derecho, que se señala con flechas continuas (secuencias T1, postcontraste y STIR de RM, así como cortes transversales de PET-TC ^{18}F -FDG, en los que se aprecia depósito patológico de ^{18}F -FDG). En el estudio de estadificación inicial con PET-TC se observó captación patológica en una adenopatía inguinal izquierda metastásica (flecha blanca discontinua).

las lesiones intramedulares como las lesiones de naturaleza lítica. Por otra parte, el componente TC de la PET-TC permite la identificación de las lesiones blásticas.

La capacidad de esta técnica para detectar metástasis óseas es similar a la RM, pero ambas son superiores a la TC y a la gammagrafía ósea.

Una de las limitaciones de la PET ^{18}F -FDG es su limitada sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares subcentimétricos, pero en los últimos años esta limitación se ha minimizado por el empleo de equipos PET-TC de última generación, con TC de dosis diagnóstica, con protocolo pulmonar inspiratorio y administración de contraste yodado intravenoso (Fig. 2).

No obstante, no se puede descartar malignidad en aquellos nódulos pulmonares sospechosos en TC que no muestren captación patológica en PET y sobre todo en aquellos casos en que no se conozca la avidéz del tumor primario por la ^{18}F -FDG (2).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Algunos estudios sugieren que la PET-TC ^{18}F -FDG puede ser una herramienta fiable en la determinación de la respuesta a la neoadyuvancia. Así, en el trabajo de Quak, un descenso mayor o igual al 40% del Standardi-

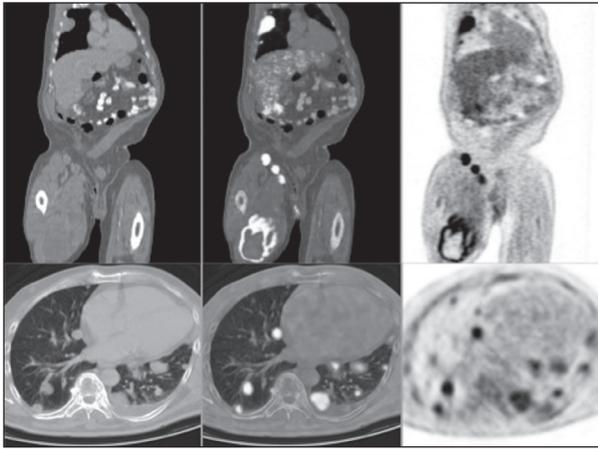


Fig. 2. Varón de 66 años con sarcoma pleomórfico en el musculo derecho. En las imágenes PET-TC ^{18}F -FDG, además de la tumoración primaria con captación patológica de ^{18}F -FDG e hipometabolismo central en relación con necrosis, se observó afectación ganglionar inguinal derecha y múltiples metástasis pulmonares.

zed Uptake Value máximo (SUVmax) del tumor tras la quimioterapia neoadyuvante predijo de forma independiente menor riesgo de recidiva y muerte tras resección completa y radioterapia, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 80% frente al 40% en los pacientes que mostraban un descenso menor (5).

Asimismo, hay evidencia de que los criterios metabólicos tienen una mayor eficacia que los criterios RECIST en la respuesta a la quimioterapia (6,7) y el 35% tras el primer ciclo de quimioterapia es un buen predictor de respuesta histopatológica (7).

En el trabajo de Herrmann, los pacientes con una respuesta metabólica precoz (descenso del SUVmax superior al 26%), tras un ciclo de quimioterapia o los que alcanzaron una respuesta metabólica tardía (descenso del SUVmax mayor del 57% al final del tratamiento), mostraban mejor supervivencia que los que lo presentaban inferior (8).

DETECCIÓN DE RECIDIVAS

La PET-TC ^{18}F -FDG es más sensible y específica que la TC y la RM en la detección de recidivas de sarcomas de partes blandas, aunque sin olvidar que la RM con gadolinio es superior en la identificación de recidivas locales (9,10).

EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Hay evidencia de la aportación de la PET-TC ^{18}F -FDG en la determinación del pronóstico de los pacientes y se ha visto la correlación con la supervivencia global en los sarcomas de alto grado (3).

TRANSFORMACIÓN MALIGNA

La PET-TC ^{18}F -FDG puede predecir la transformación maligna de los neurofibromas plexiformes en niños con neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1). El SUVmax de los neurofibromas plexiformes fue significativamente menor que los tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Un valor de corte de SUVmax de 4 mostraba una sensibilidad y especificidad del 100% y 94% para la diferenciación de lesiones benignas y malignas en el trabajo de Tsai (11).

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) merecen una mención especial en el grupo de los sarcomas de partes blandas. Se trata de tumores que pueden presentarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque el estómago y el intestino delgado son las localizaciones más comunes.

La PET-TC ^{18}F -FDG juega un papel importante en la diferenciación de tumor activo y necrosis o tejido cicatricial y en la detección de recidivas. Esta técnica resulta de utilidad en los casos dudosos con TC o RM o para determinar posible extensión metastásica en pacientes candidatos a intervención quirúrgica. Además, la PET tiene un valor adicional a la TC, dado que generalmente en estos tumores el cambio metabólico precede a los cambios estructurales.

En los casos en que los clínicos decidan hacer el seguimiento de estos pacientes con PET, debe realizarse un estudio basal para poder monitorizar el cambio metabólico. La PET-TC también puede ser de utilidad en la evaluación precoz del tratamiento con imatinib (4).

SARCOMAS ÓSEOS

ESTADIFICACIÓN INICIAL

Las guías de la NCCN para tumores óseos se centran en cinco subtipos histológicos, que son el cordoma, condrosarcoma, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, tumores de células gigantes y osteosarcomas. La principal indicación de la PET-TC ^{18}F -FDG sería la estadificación de los cordomas, la estadificación, respuesta a neoadyuvancia y seguimiento del sarcoma de Ewing y el osteosarcoma.

Condrosarcomas

Son tumores condrogénicos óseos o de tejidos blandos, considerados de bajo grado según los criterios de gradación histológica de Evans y cols. (12).

Arsos consideró que se trataba de “una diana difícil para la imagen con radionúclidos” (13).

Hay varias publicaciones de tumores musculoesqueléticos, en las que se incluye el condrosarcoma, pero solo dos trabajos estudian a pacientes con condrosarcoma de forma aislada (14,15).

Aoki y cols. en un grupo de seis pacientes encontraron correlación entre el SUV y el grado tumoral, así como diferencias significativas en el SUV entre tumores cartilagosos benignos y condrosarcomas. Los valores de SUV bajos podrían estar justificados por baja actividad metabólica del tejido cartilaginoso.

En el trabajo de Brenner había diferencias estadísticamente significativas de captación entre los grados I, II y III y concluían que los grados II y III y valores de SUV-max superior a 4 predecían un mayor riesgo de recidiva.

Cordomas

Son tumores que derivan de restos embrionarios de la notocorda, más comunes en adultos. Son más frecuentes en esqueleto axial: sacro (50-60%), base de cráneo (25-35%) y columna vertebral (15%). Tienen un curso clínico agresivo y la presentación clínica más común es de dolor, radiculopatías, obstrucción de vía aérea y disfagia en los cervicales.

Entre los métodos diagnósticos, la PET-TC ^{18}F -FDG ha mostrado su utilidad en la estadificación inicial.

Tumor de células gigantes

Generalmente son clasificados como lesiones benignas. La localización más frecuente es el fémur distal y tibia proximal y tienen una gran tendencia a las recidivas locales (50% de los casos). Estos tumores presentan en ocasiones transformación a osteosarcomas de alto grado y pueden metastatizar al pulmón.

Generalmente muestran captación de FDG, principalmente atribuible a un aumento de vascularización y aumento de transporte de glucosa. Los datos de la cinética de la ^{18}F -FDG muestran una estrecha correlación de los valores cuantitativos de la ^{18}F -FDG y la expresión de genes relacionados con la angiogénesis.

Osteosarcomas

Derivan de células mesenquimales primitivas del hueso, más raramente de tejidos blandos. Es el tumor óseo primario más frecuente en niños y adolescentes. La localización más común es la metáfisis de huesos largos (fémur distal, tibia proximal, húmero proximal y rodillas).

Muestran una elevada probabilidad de metastatizar, en el 80% de los casos a pulmón. Las metástasis más raras son las óseas o ganglionares (16) (Fig. 3).

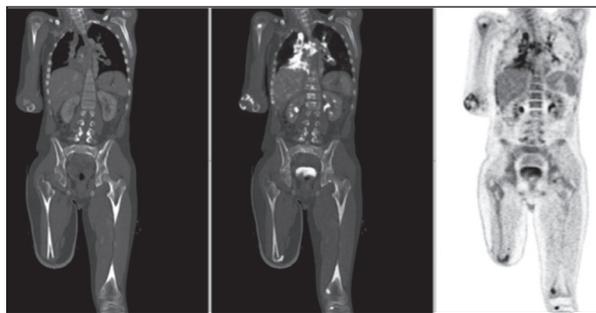


Fig. 3. Varón de 15 años con osteosarcoma en pierna derecha operado. Se realizó PET-TC por sospecha de progresión de enfermedad, en la que se observó afectación ganglionar mediastínica e hilar y múltiples metástasis pulmonares y óseas.

No es la técnica de elección en la caracterización del tumor primario, que corresponde con la radiografía y con la RM.

La imagen radiológica característica de las metástasis pulmonares de osteosarcoma son las lesiones múltiples, grandes, a veces osificadas.

La PET puede presentar una baja sensibilidad en la detección de nódulos pulmonares pequeños, que se incrementa con el uso de los nuevos equipos multimodalidad de PET-TC, como ya hemos comentado anteriormente.

En el trabajo de Cistaro y cols., la PET-TC ^{18}F -FDG encontró una elevada sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo (90,3%, 87,5%, 87,5% y 90,3%, respectivamente) en la determinación de benignidad/malignidad de nódulos confirmados por biopsia, y establecen un SUVmax superior a 1 como valor fiable para diferenciar lesiones malignas de benignas (17).

Hay escasos estudios de detección de lesiones óseas metastásicas en pacientes con osteosarcoma, aunque en los publicados hasta el momento se encuentra una elevada sensibilidad en la detección de las mismas.

Un amplio trabajo en el que se analizaron 412 lesiones en 64 pacientes pediátricos (20 osteosarcomas y 44 sarcomas Ewing) mostró una mayor eficacia diagnóstica de la PET-TC ^{18}F -FDG para detección de lesiones óseas respecto a TC y RM (95% vs. 67% para TC y 86% para la RM) y fue complementaria a la TC en la evaluación de nódulos pulmonares (sensibilidad 84% vs. 94%; especificidad 79% vs. 71%).

La PET-TC tuvo un elevado impacto diagnóstico en 21 de 44 pacientes con sarcoma de Ewing y en 9 de 20 con osteosarcoma (18).

La PET y la PET-TC fueron superiores a la gammagrafía ósea y métodos diagnósticos convencionales en la detección de metástasis óseas en la revisión de Quartuccio y cols. (16).

El tratamiento habitual de los osteosarcomas consiste en administración de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y tratamiento quimioterápico posterior. La respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante en un buen indicador pronóstico (19) y en la bibliografía publicada se ha encontrado una fuerte correlación entre la reducción del metabolismo de la glucosa tras tratamiento y el grado histológico tras neoadyuvancia (20-22).

La diferencia del SUV postneoadyuvancia y el SUV preneoadyuvancia (SUV_{max2}/SUV_{max1}) es buen predictor de respuesta histológica (23). Sin embargo, el metaanálisis de Hongtao indica una mayor fiabilidad del $SUV2 < 2,5$ (sensibilidad 73%, especificidad 86%) que el $SUV2/SUV1 < 0,5$ (sensibilidad 69%, especificidad 65%) para determinar el grado de respuesta (24).

El grupo de Cheon propuso un árbol de decisión para la predicción de respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante en estos tumores, basado en el SUV_{max} en el estudio posneoadyuvancia ($SUV2$) y el índice de cambio de volumen metabólico, calculado como el producto del índice de cambio del SUV ($SUV2/SUV1$) y el índice de cambio de volumen tumoral (VT tras QT/VT antes de quimioterapia).

Consideraron buenos respondedores a los pacientes cuyo valor de $SUV2$ era inferior a 2, malos respondedores a los que mostraban $SUV2$ mayor de 5 y cuando se encontraban en ese intervalo, eran buenos respondedores aquellos con índice de cambio del volumen metabólico inferior a 0,65.

Los valores predictivos de este modelo de respuesta para buenos y malos respondedores fue del 97% (31/32) y 95% (36/38) respectivamente (25).

En la revisión sistemática de Caldarella, a pesar de la heterogeneidad metodológica, la PET y la PET-TC ^{18}F -FDG mostraron una gran sensibilidad y fiabilidad en la evaluación de respuesta de pacientes con osteosarcoma. En la mayoría de los pacientes, la respuesta metabólica predecía mejor que el cambio morfológico una buena respuesta histológica, elevado intervalo libre de progresión y mayor supervivencia global (26).

Por otra parte, Byun y cols. sugirieron que cuando se asociaba el volumen metabólico tumoral (VMT) previo a la neoadyuvancia y la respuesta histológica, se predecía mejor el tiempo de supervivencia de los pacientes, que cuando se empleaba únicamente la respuesta histológica (27).

Otro estudio del mismo grupo mostró que la combinación de la PET-TC ^{18}F -FDG y la RM de difusión, cuando se empleaban el SUV y el coeficiente de difusión aparente (ADC) de forma conjunta, presentaban la mejor predicción de respuesta histológica tras neoadyuvancia, que otros biomarcadores de forma aislada (28).

Se han realizado pocos estudios tras finalización del tratamiento del osteosarcoma, pero en los publicados hasta el momento se muestra una gran eficacia en la detección de recidiva y permiten una buena diferenciación de los cambios postratamiento (28-30), con unos

valores excelentes de sensibilidad y especificidad (95% y 97% respectivamente) y elevados valores predictivo positivo y negativo (97% y 87,5%) (31).

Un dato que es importante mencionar es la posible persistencia de captación de FDG en la zona de cirugía hasta tres años después del tratamiento, pero un valor persistentemente elevado de SUV_{max} con incremento del valor de SUV a lo largo del tiempo predice un mayor riesgo de recidiva local (32).

TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING

Son un grupo de neoplasias de células redondas pequeñas que incluyen al sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo, tumor de Askin, tumor neuroectodérmico primitivo óseo y sarcoma de Ewing extraóseo. Típicamente se da en adolescentes y adultos jóvenes, y las localizaciones más frecuentes son en huesos pélvicos, fémur y pared torácica. Cuando ocurre en huesos largos, es más común en la diáfisis. Cursan con dolor y tumefacción, ocasionalmente fiebre, pérdida de peso y fatiga.

La estadificación local del tumor primario corresponde fundamentalmente a la RM y tradicionalmente se han realizado otras exploraciones (TC torácica, gammagrafía ósea y biopsias y aspirados de médula ósea). Sin embargo, recientemente se ha demostrado ampliamente la utilidad de la PET-TC ^{18}F -FDG en la estadificación y seguimiento de estos tumores (33-35) y las guías de la NCCN incorporan la realización de esta técnica multimodalidad en diferentes momentos de la enfermedad (36) (Fig. 4).

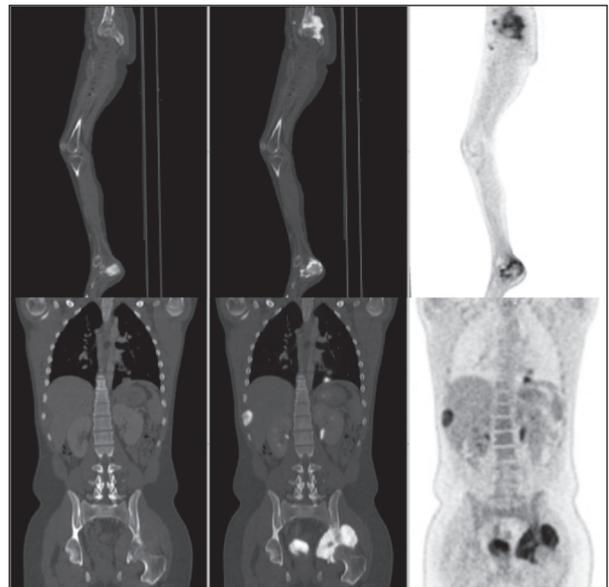


Fig. 4. Varón de 14 años con sarcoma de Ewing en calcáneo izquierdo. En el estudio PET-TC ^{18}F -FDG se observó extensa enfermedad metastásica ganglionar, pulmonar, hepática y ósea.

El trabajo de Newman y cols. mostró que la PET-TC ^{18}F -FDG es buen indicador tanto de metástasis esqueléticas como en médula ósea, con alta concordancia con la gammagrafía ósea (98%) (36).

El metaanálisis de Treglia y cols. sobre la exactitud diagnóstica de la PET-TC en los tumores de la familia del sarcoma de Ewing mostró unos elevados valores de sensibilidad y especificidad global en la estadificación de los mismos (96 y 92% respectivamente) (37).

Además, la PET ^{18}F -FDG mostró su superioridad frente a la gammagrafía ósea y a la RM en la detección de metástasis óseas.

El sarcoma de Ewing tiende a invadir la médula ósea, a diferencia del osteosarcoma (hueso mineralizado), por lo que es de enorme interés la realización de esta técnica en la estadificación ósea, con clara superioridad frente a la gammagrafía.

Sin embargo, la correlación con la respuesta histológica no es tan clara como en el osteosarcoma (24,38-40).

PET-RM. FUTURO DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN SARCOMAS

La posibilidad de combinar la RM, con un excelente contraste en tejidos blandos y parámetros funcionales de la RM y la PET, en los equipos multimodalidad de PET-RM puede tener un gran impacto en la estadificación de los sarcomas (41).

Las indicaciones de la PET-RM son en principio las mismas que las de la PET-TC, teniendo en cuenta que los casos en que la RM es superior a la TC, la PET-RM también será superior a la PET-TC (42).

La RM y la PET-TC con ^{18}F -FDG son usadas rutinariamente en el estudio de los sarcomas.

La RM con gadolinio es la técnica de elección para la caracterización de sarcomas óseos y de partes blandas, muestra un mejor contraste de tejidos blandos y permite la identificación de la extensión a tejidos blandos y estructuras neurovasculares y afectación medular, con un papel único en la planificación de tratamiento y seguimiento (43).

De forma adicional, muestra la enorme ventaja de no exponer a los pacientes a radiaciones ionizantes, lo cual tiene un especial interés en la población joven y en edad pediátrica (41).

La PET-TC ^{18}F -FDG, como ya se ha comentado anteriormente, muestra una elevada sensibilidad en la detección de metástasis a distancia en sarcomas de alto grado y permite la evaluación de respuesta metabólica a la neoadyuvancia.

La técnica multimodalidad PET-RM ^{18}F -FDG, por tanto, resulta de enorme utilidad en la estadificación de este tipo de tumores, y permite ahorrar tiempo en el diagnóstico y estadificar en una única prueba la enfermedad local y a distancia. Esta exploración tiene su principal indicación

en la población pediátrica, dado que los niños son más susceptibles a la radiación. Se ha determinado que una dosis acumulada de radiación de 50-100 mSv puede incrementar el riesgo de desarrollar tumores secundarios o radioinducidos, como leucemia o tumores cerebrales (44,45).

Los estudios PET-RM publicados hasta el momento muestran especial aportación de la PET-RM en los linfomas y sarcomas pediátricos (45-49).

En un interesante trabajo publicado recientemente sobre sarcomas de partes blandas con PET-RM ^{18}F -FDG se realizó un análisis multiparamétrico basado en *voxels* del SUV y el ADC y mostró en el *scatter plot* una fuerte correlación inversa entre ambos biomarcadores y una amplia heterogeneidad tanto del SUV como del ADC. El mejor área bajo la curva (ABC) *Receiving Operating Characteristics* (ROC) para la diferenciación entre sarcomas de alto grado y los de grado intermedio/bajo correspondió con el coeficiente de correlación de ambos parámetros (ABC de 0,79), con una sensibilidad del 96%, especificidad del 60% y exactitud diagnóstica del 85,7%, cuando se comparaba con el volumen tumoral, SUVmax, ADC mínimo o heterogeneidad (50).

CONCLUSIONES

Los pacientes con sarcomas con tendencia a metastatizar en hueso, en retroperitoneo, o aquellos con mayor probabilidad o metástasis ganglionares, y sobre todo los que presentan tumores de alto grado de malignidad, los de gran tamaño (mayores de 3 centímetros) y los de localización profunda, son los que más pueden beneficiarse de una estadificación completa. En los sarcomas óseos esta técnica presenta su mayor aportación en la estadificación de los cordomas y estadificación y reestadificación de los osteosarcomas de sarcomas de Ewing.

Hoy en día es muy importante agrupar las ventajas de la multimodalidad PET-TC y PET-RM, con una gran ventaja de esta última, dado que permite una óptima estadificación local y a distancia en un mismo estudio sin exponer al paciente a radiaciones ionizantes. No obstante, dado que los protocolos de los sarcomas no están aún bien establecidos para cada subtipo, y de acuerdo con la heterogeneidad y la escasa frecuencia de estos tumores, resulta fundamental la multidisciplinariedad de los comités de sarcomas a la hora de decidir la técnica idónea en cada paciente.

CORRESPONDENCIA:

María Nieves Cabrera Martín
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mncabreram@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheikhabaehi S, Marcus C, Hafezi-Nejad N, Taghipour M, Subramaniam RM. Value of FDG PET/CT in patient management and outcome of skeletal and soft tissue sarcomas. *PET Clin* 2015;10(3):375-93.
2. Rodríguez-Alfonso B, Mucientes J, Mitjavila M, Cardona J, Cubedo R. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33(1):43-9.
3. Harrison DJ, Parisi MT, Shulkin BL. The role of 18F-FDG-PET/CT in pediatric sarcoma. *Sem Nucl Med* 2017;47(3):229-41.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2018-October 31; 2017.
5. Quak E, van de Luijngaarden AC, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Clinical applications of positron emission tomography in sarcoma management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(2):195-204.
6. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Hinz U, Strauss LG, Zhang YM, et al. Clinical value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000;231(3):380-6.
7. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(9):1149-54.
8. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, et al. 18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2024-31.
9. Schuetze SM. Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2006;18(4):369-73.
10. Al-Ibraheem A, Buck AK, Benz MR, Rudert M, Beer AJ, Mansour A, et al. (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(6):1227-34.
11. Tsai LL, Drubach L, Fahey F, Irons M, Voss S, Ullrich NJ. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: correlation with malignant transformation. *J Neurooncol* 2012;108(3):469-75.
12. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977;40(2):818-31.
13. Arsos G, Vezelos I, Karatzas N, Koukoulidis A, Karakatsanis C. Low-grade chondrosarcomas: a difficult target for radionuclide imaging. Case report and review of the literature. *Eur J Radiol* 2002;43(1):66-72.
14. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Tokunaga M, Inoue T, Endo K. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(4):603-8.
15. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(2):189-95.
16. Quartuccio N, Treglia G, Salsano M, Mattoli MV, Muoio B, Piccardo A, et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and restaging of patients with osteosarcoma. *Radiol Oncol* 2013;47(2):97-102.
17. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del Prever A, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1206-10.
18. Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):153-60.
19. Ferrari S, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Briccoli A, Pinto D, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(8):765-71.
20. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002; 94(12):3277-84.
21. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(5):1145-50.
22. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009;23(1):89-95.
23. Denecke T, Hundsdoerfer P, Misch D, Steffen IG, Schönberger S, Furth C, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.
24. Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, Xiaojin W, Zhiyu W, Shuier Z, et al. 18F-FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2012;21(4):e165-70.
25. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS, et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009;50(9):1435-40.
26. Caldarella C, Salsano M, Isgro MA, Treglia G. The role of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing the response to neoadjuvant treatment in patients with osteosarcoma. *Int J Mol Imaging* 2012;2012:870301.
27. Byun BH, Kong CB, Park J, Seo Y, Lim I, Choi CW, et al. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. *J Nucl Med* 2013;54(10):1725-32.
28. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(3):441-7.
29. el-Zeftawy H, Heiba SI, Jana S, Rosen G, Salem S, Santiago JF, et al. Role of repeated F-18 fluorodeoxyglucose imaging in management of patients with bone and soft tissue sarcoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16(1):37-46.
30. Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ, et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1996;37(9):1476-9.
31. Sharma P, Khangembam BC, Suman KC, Singh H, Rastogi S, Khan SA, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence in patients with primary skeletal Ewing sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(7):1036-43.
32. Chang KJ, Kong CB, Cho WH, Jeon DG, Lee SY, Lim I, et al. Usefulness of increased 18F-FDG uptake for detecting local recurrence in patients with extremity osteosarcoma treated with surgical resection and endoprosthetic replacement. *Skeletal Radiol* 2015;44(4):529-37.
33. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27(9):1305-11.
34. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1113-7.
35. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435-41.
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bone Cancer. Version 1.2018-August 29; 2017.
37. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2012;41(3):249-56.

38. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8828-34.
39. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Polczynska K, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol* 2016;18(2):189-95.
40. Gaston LL, Di Bella C, Slavin J, Hicks RJ, Choong PF. 18F-FDG PET response to neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma and osteosarcoma are different. *Skeletal Radiol* 2011;40(8):1007-15.
41. Andersen KF, Jensen KE, Loft A. PET/MR imaging in musculoskeletal disorders. *PET Clin* 2016;11(4):453-63.
42. Carreras JL, Pérez-Dueñas V, Riola-Parada C, García-Cañamaque L. PET/RM: ¿un lujo o una necesidad? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35(5):313-20.
43. Zhang X, Chen YLE, Lim R, Huang C, Chebib IA, El Fakhri. Synergistic role of simultaneous PET/MRI-MRS in soft tissue sarcoma metabolism imaging. *Magn Reson Imaging* 2016;34(3):276-9.
44. Hirsch FW, Sattler B, Sorge I, Kurch L, Viehweger A, Ritter L, et al. PET/MR in children. Initial clinical experience in paediatric oncology using integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol* 2013;43(7):860-75.
45. Daldrup-Link HE. How PET/MR can add value for children with cancer. *Curr Radiol Rep* 2017;5(3):15.
46. Schafer JF, Gatidis S, Schmidt H, Gückel B, Bezrukov I, Pfannenberger CA, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in pediatric oncology: initial results. *Radiology* 2014;273(1):220-31.
47. Ponisio MR, McConathy J, Laforest R, Khanna G. Evaluation of diagnostic performance of whole-body simultaneous PET/MRI in pediatric lymphoma. *Pediatr Radiol* 2016;46(9):1258-68.
48. Bezrukov I, Schmidt H, Gatidis S, Mantlik F, Schäfer JF, Schwenzer N, et al. Quantitative evaluation of segmentation and Atlas-based attenuation correction for PET/MR on pediatric patients. *J Nucl Med* 2015;56(7):1067-74.
49. Purz S, Sabri O, Viehweger A, Barthel H, Kluge R, Sorge I, et al. Potential Pediatric Applications of PET/MR. *J Nucl Med* 2014;55(Suppl 2):32S-39S.
50. Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, et al. Multiparametric voxel-based analyses of standardized uptake values and apparent diffusion coefficients of soft-tissue tumours with a positron emission tomography/magnetic resonance system: preliminary results. *Eur Radiol* 2017;27(12):5024-33.