

TUMORES LIPOMATOSOS

Ricardo González Cámpora. Hospital Universitario Virgen Macarena. Facultad de Medicina de Sevilla.

Los liposarcomas representan el tipo histológico de sarcoma más común en los tejidos blandos. En el curso de los últimos años, la aplicación de técnicas de citogenética y biología molecular han permitido realizar importantes avances conceptuales que han conducido a un nuevo esquema clasificatorio. En la presente comunicación revisamos los aspectos diagnósticos más significativos.

1. Tumor lipomatoso atípico (TLA)/Liposarcoma bien diferenciado (LPS BD)

Tumor de agresividad intermedia compuesto por adipocitos maduros con marcada variabilidad de tamaño y proporción de tejido fibroso. Tanto en uno como en otro componente se pueden encontrar células con atipia nuclear (núcleos únicos o múltiples con hiperchromatismo). Para realizar el diagnóstico no es necesaria la presencia de lipoblastos atípicos, sino sólo de las células atípicas descritas en su ambiente apropiado. Representan el 40-50% de todos los liposarcomas. El término TLA se prefiere para designar a las lesiones superficiales potencialmente curables mediante resección quirúrgica. En cambio, el de LPS BD se aplica a las lesiones profundas (mediastino, retroperitoneo, ingle) en las que la cirugía difícilmente es curativa. En cualquier caso, la morfología es totalmente superponible. Por orden de frecuencia, las

localizaciones más habituales son: extremidades (70%) y retroperitoneo (20%).

Con independencia de la localización y de las variaciones morfológicas, en >90% de los casos se han descrito alteraciones citogenéticas clonales, siendo la más constante el cromosoma 12 gigante o en anillo, relacionado con la amplificación del segmento 12q13-15. Mediante PCR se ha demostrado amplificación de los genes MDM2, SAS, CDK4, HMGIC. La amplificación puede ponerse de manifiesto en material fijado incluido en parafina mediante FISH con sondas *painting*.

Histológicamente se reconocen 4 variantes principales, aunque no es inusual encontrar tumores con dos o más de ellas en la misma lesión, sobretodo en localización retroperitoneal. La variante tipo **lipoma** está compuesta principalmente por adipocitos maduros con marcadas variaciones de tamaño y células atípicas, bien en su seno o, más frecuentemente, en los septos fibrosos. El número de lipoblastos puede ser muy variable y va desde ninguno a muchos. La variante de tipo **esclerosante** se caracteriza por la prominencia de áreas hipocelulares, con estroma colágeno fibrilar o cordonal, en cuyo seno se observan células bizarras y ocasionales lipoblastos. La variante tipo **inflamatoria** se observa casi exclusivamente en el retroperitoneo y muestra infiltrado linfoplasmocitario prominente. Por último, la variante tipo **fibroblástica**, que nada tiene que ver con el liposarcoma fibroblástico de Hajdu, es casi siempre una lesión superficial, compuesta por variables proporciones de adipocitos maduros y áreas de células fusiformes, sin atipias nucleares significativas, dispuestas en fascículos. Esta última variante

no tiene reconocimiento universal, a pesar de que se han identificado las alteraciones citogenéticas propias del LPS BD. Generalmente no existen mayores dificultades en el diagnóstico de TLA/LPS BD; los problemas sólo se presentan cuando existe un patrón en exclusiva. En estas situaciones, y según la variante, el diagnóstico diferencial hay que establecerlo con el lipoma convencional, sarcomas esclerosantes (principalmente mixofibrosarcoma y sarcoma fibromixóide de bajo grado), enfermedad de Castleman y lipomas de células fusiformes, principalmente. La aplicación de las técnicas de IHQ con anticuerpos MDM2 y CDK4 puede ser útil para realizar el diagnóstico diferencial con otros sarcomas esclerosantes y con los lipomas convencionales.

El factor pronóstico más importante es la localización. La tasa de recidivas locales en retroperitoneo es > 20% mientras que la de las lesiones superficiales no supera el 2%. El TLA/LPS BD no presenta metástasis, la mortalidad está en relación con las recidivas locales y oscila entre 0% para los situados en las extremidades y >80% en los retroperitoneales si el seguimiento se prolonga por más de 20 años. En la mayoría de los casos la muerte acontece entre los 6-11 años del diagnóstico inicial.

2. Liposarcoma desdiferenciado (LPS DD)

Neoplasia adipocítica maligna que presentan transición de TLA/LPS BD a sarcoma no lipogénico de grado variable de diferenciación. Es de destacar que la transición puede encontrarse en el tumor primario (90%) o en las recidivas (10%). El riesgo de transformación de un TLA/LPS BD varía en función de

la localización, siendo del 5% para las lesiones en las extremidades y del 10-15% en las del retroperitoneo.

Las técnicas de citogenética han revelado la misma alteración clonal básica (cromosoma 12 gigante o cromosoma en anillo) en el componente diferenciado que en el desdiferenciado, aunque este último puede contener además otras alteraciones.

La transición a componente desdiferenciado puede ser brusca, directamente a alto grado, o bien gradual, a través de un componente de bajo grado. Esta última eventualidad no es aceptada unánimemente. Los cuadros histológicos más habituales en el componente desdiferenciado son de tipo fibrohistiocitoma maligno (FHM) o mixofibrosarcoma (MFS), pero también se pueden encontrar otros, tales como leio/rabdomiosarcoma, osteo/condrosarcoma, angiosarcoma. Estas líneas de diferenciación heterólogas se observan en el 10% de los casos y carecen de significación pronóstica. Recientemente se ha señalado una nueva línea de desdiferenciación caracterizada por la formación de estructuras tipo meningotelial, que se asocia frecuentemente con osificación.

Mediante técnicas de biología molecular y de inmunohistoquímica se ha podido demostrar que la mayoría de los mixofibrosarcomas y fibrohistiocitomas inflamatorios de retroperitoneo corresponden a LPS DD, ya que muestran amplificación y sobreexpresión de MDM2 y CDK4. Por otro lado, también es de destacar la conservación de la TP53, hecho poco común en otros tipos de sarcomas pleomórficos.

El pronóstico del LPS DD es más favorable que el de otros sarcomas pleomórficos. La tasa de recidivas locales es >40%, la

de metástasis a distancia del 15-20% y la de mortalidad a los 5 años del 30%, aunque estas cifras son mucho más altas si el seguimiento se prolonga por más años. Es de destacar que las recidivas pueden estar constituidas exclusivamente por LPS BD y que la muerte está en relación generalmente con las recidivas locales, no con las metástasis a distancia.

3. Liposarcoma mixoide (LPS MIX)

Tumor maligno compuesto por células mesenquimales uniformes, no lipogénicas, redondas u ovales, junto a un número variable de lipoblastos en el seno de un estroma mixoide con trama capilar plexiforme. En esta categoría se incluyen las antiguas denominaciones LPS mixoide y de células redondas, ya que en la actualidad se consideran los extremos de un mismo espectro lesional caracterizado por la traslocación $t(12; 16) (q13; p11)$ o más raramente $t(12; 22)(q13; q22)$. Esta alteración condiciona la formación de un gen híbrido (CHOP/TLS o CHOP/EWS) que, hasta la fecha, es exclusivo de esta entidad.

Representan el 30-35% de todos los liposarcomas. La localización individual más común es la extremidad inferior. Histológicamente el espectro diferencial es muy amplio. En un extremo tenemos neoplasias hipocelulares, con abundante matriz y variable número de lipoblastos con atipia leve. En el extremo opuesto existen lesiones compuestas exclusivamente por células redondas, con núcleos marcadamente atípicos y muy escasos lipoblastos. Entre estos dos tipos de lesiones hay cuadros con variable grado de hiper celularidad o de células redondas. La forma pura de LPS de células redondas es una lesión excepcional en la cual la hiper celularidad o las células redondas representan más del 80%

de la lesión y la diferenciación adipocítica es difícil de reconocer.

El pronóstico del LPS MIX está en relación con la extensión de las áreas hipercelulares o de células redondas, aunque no hay consenso para definir el punto de corte más adecuado. Weiss distingue tres grados de diferenciación con notable correlación pronóstica: grado I (<5%), grado II (5-25%), grado III (> 25%). Las lesiones de grado I tienen tendencia a presentar recidivas pero no metástasis; en cambio, las de grado III tienen marcada capacidad metastatizante.

Las metástasis con frecuencia asientan también en los propios tejidos blandos, de ahí que en algunas series se hable de multicentricidad. El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con lesiones adipocíticas benignas (lipoblastoma y lipoma condroide), tumores mesenquimales mixomatosos (mixoma intramuscular, angiomixoma agresivo, mixofibrosarcoma, condrosarcoma mixoide extresquelético) y tumores metastáticos (linfomas y carcinomas).

4.- Liposarcoma pleomórfico (LPS PL)

Sarcoma pleomórfico de alto grado con variable proporción de lipoblastos pleomórficos. Representa el 5% de todos los liposarcomas y el 20% de los sarcomas pleomórficos. La localización más habitual es la extremidad inferior. Histológicamente la mayoría de los casos corresponden a sarcomas pleomórficos tipo FHM con variable cantidad de lipoblastos atípicos. Se han descrito dos variantes morfológicas (epiteliodes y tipo MFS) sin connotaciones pronósticas importantes. En los estudios multivariantes se han señalado que

la edad, localización central, tamaño tumoral e índice de mitosis son factores pronósticos independientes de una evolución desfavorable. La tasa de recidivas y metástasis es del 30-50% y la de mortalidad del 40%.

Bibliografía.

- 1.- Fletcher CDM, Unni K, Mertens F (eds). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press Lyon France 2002
- 2.- Evans HL. Liposarcomas and atypical lipomatous tumors: A study of 66 cases followed for a minimum of 10 years. Am Surg Pathol 1:41, 1988
- 3.- Henricks, W, Chu, J, Goldblum, JR, Weiss, SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. Am J Surg Pathol 21:271, 1997
- 4.- Hornick JL, Bosemlung MW, Mentzel T, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. Am J Surg Pathol 28:1257, 2004
- 5.- Hostein I, Pelmus M, Aurias A, Pedeutour F, Mathoulin-Pelissier S, Coindre JM.
Evaluation of MDM2 and CDK4 amplification by real-time PCR on paraffin wax-embedded material: a potential tool for the diagnosis of atypical lipomatous tumours/well-differentiated liposarcomas. J Pathol. 202:95, 2004.
- 6.- Nascimiento AF, Fletcher CDM. Spindle cell liposarcoma/atypical lipomatous tumor. A clinicopathologic study of 120 cases. Modern Pathol 18, suppl 1,19A, 2005.
- 7.- Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: liposarcoma. Cancer Genet Cytogenet 155:1, 2004
- 8.- Weiss SH, Golblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Mosby San Luis. 2001