

Tumores lipomatosos

Ricardo González Cámpora

Los tumores lipomatosos constituyen una de las áreas de mayor actualidad dentro del campo de los tumores de los tejidos blandos debido a su amplio espectro de diferenciación, morfología y presentación clínica y a los notables avances en el campo de la Biología Molecular. Además, considerados globalmente, representan el grupo tumoral más común. En contraste con el resto de tumores de los tejidos blandos, la inmunohistoquímica desempeña un papel poco relevante, de tal modo que el diagnóstico descansa principalmente en la observación histológica y correlación clínica.

En esta presentación nos vamos a centrar en tres puntos principales:

1. ¿Qué es un lipoblasto y cuál es su papel en el diagnóstico de liposarcoma?
2. ¿Cuáles son las lesiones benignas que más frecuentemente pueden confundirse con malignas?
3. ¿Qué características tienen los principales tipos de liposarcomas

1. ¿Qué es un lipoblastos y cuál es su papel en el diagnóstico del liposarcoma?

El lipoblasto es una célula inmadura con diferenciación adiposa; morfológicamente se caracteriza por la presencia de una o varias gotas lipídicas (triglicéridos) que desplazan el núcleo hacia la periferia a la vez que indentan o deforman el contorno nuclear, causando discreta hiper cromasia. La tendencia a la madurar se refleja en la fusión de las vacuolas lipídicas con formación de una única que ocupa la casi totalidad del citoplasma; el núcleo queda totalmente desplazado a la periferia con forma de semiluna e hiper cromasia; esta célula univacuolada recibe el nombre de lipocito o adipocito.

Los lipocitos no deben confundirse con pequeños vasos capilares de luces abiertas, con células endoteliales epitelioides vacuolizadas. De igual modo, tampoco deben interpretarse como lipoblastos las células macrofágicas multivacuoladas que conservan el contorno y posición central del núcleo, y que son abundantes en los focos de necrosis grasa, ni con los denominados pseudolipoblastos de los tumores ricos en matriz mixoide. Las células que

morfológicamente son superponibles a los lipoblastos son los macrófagos de los granulomas de silicona, ya que pueden ser bi o multivacuoladas, tienen el contorno nuclear deformado y el núcleo desplazado hacia la periferia; la diferencia fundamental reside en el contenido de la vacuola, que en esta situación de de silicona en vez de triglicéridos. De igual modo, tampoco deben confundirse con células tumorales de otra estirpe que muestren vacuolización citoplásmica, tales como rhabdomyosarcomas, tumores del estroma gastrointestinal y linfomas, y carcinomas y melanomas con aspecto de anillo de sello.

Los criterios que se señalan como muy útiles para identificar a los verdaderos lipoblastos son los siguientes: a) célula hipercromática con contorno nuclear indentado, b) depósito vacuolar de triglicéridos y, c) ambiente apropiado.

Hacemos estas consideraciones sobre la morfología del lipoblasto porque durante muchos años se admitió que su presencia era indicativa de malignidad en los tumores lipomatosos. En la actualidad, esto no se considera así; por un lado, su presencia no es necesaria para diferenciar entre lipoma y tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado (TLA/LPS BD) y, por otro lado, pueden encontrarse en numerosas lesiones benignas, tales como lipoma pleomorfo y de células fusiformes, lipoma condroide, lipoblastoma, etc.

2. Lesiones benignas que se pueden confundirse con malignas

La gran mayoría de las lesiones lipomatosas benignas no presentan problemas diagnósticos y se reconocen fácilmente. Sin embargo, existe un pequeño grupo que nos pueden confundir con distintos tipos de liposarcoma.

A. Lipoma intramuscular

Como norma general se señala que cuando más grande y profundo es una lesión adipocítica mayor probabilidad tiene de ser maligna. La excepción a esta regla la presenta el lipoma intramuscular/intermuscular. Esta lesión se confunde fácilmente con el TLA/LPS BD.

Los lipomas intramusculares/intermusculares son lesiones propias del adulto (30-60 años); cuando se descubren en niños su distinción con una lipoblastomatosis puede resultar casi imposible. Los lugares más comúnmente afectados son los músculos grandes de las extremidades, especialmente muslo, nalga, cinturas y brazo. Muestran crecimiento lento, no doloroso, que se ponen bien de manifiesto durante la contracción muscular.

Macroscópicamente son masas amarillentas de grasa en el seno del tejido muscular. En el estudio histológico el tejido muscular aparece infiltrado por sábanas de adipocitos que causan dispersión y atrofia de las fibras musculares atrapadas. Los adipocitos no presentan atipia nuclear ni variaciones en su tamaño y, además, no se observan lipoblastos ni células pleomorfas estromales. Otro dato importante para el diagnóstico diferencial con el TLA/LPS BD es el contorno de la lesión. El lipoma intramuscular tiene contorno infiltrante, mientras que el del TLA/LPS BD que tiende a ser circunscrito y tiende a comprimir pero no infiltrar el tejido muscular adyacente. Especial atención debe ponerse en la identificación de las fibras musculares atroficas para no confundirlas con células pleomorfas estromales. En casos extremos de duda puede ser de gran ayuda la inmunohistoquímica con el anticuerpo MDM2, ya que esta proteína aparece amplificada en el TLA/LPS BD y no en el lipoma intramuscular.

B. Lipoma condroide

Se trata de una lesión inusual que interesa preferentemente a mujeres y se localiza en el tejido subcutáneo, o más profundamente, de las extremidades y cinturas. Debido a que histológicamente muestra cierto parecido con los liposarcomas mixoides o condrosarcomas mixoides extraesqueléticos, las lesiones profundas o con ciertas dimensiones fácilmente se confunden con estos sarcomas. En general, son tumoraciones bien delimitadas y encapsuladas, con coloración blanco-amarillenta, y tendencia a la lobulación. En el seno de los lóbulos las células se disponen formando cordones y nidos inmersos en una matriz mixoide o mixohialina. Las células son redondas, carecen de pleomorfismo nuclear y sus citoplasmas pueden ser densos y eosinófilos o vacuolados; estas últimas corresponden a lipoblastos en diversos estadios madurativos. Con frecuencia predominan las células vacuolizadas, pero hay casos en que sucede lo contrario. En general no se observan figuras de mitosis tejido y puede existir tejido adiposo maduro en mayor o menor medida. Aunque el grado de vascularización puede ser muy variable no se observan capilares plexiformes. Los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos han revelado que se trata de una neoplasia con diferenciación bifenotípica; por un lado adipocítica y, por otro, hacia células cartilaginosas inmaduras. Las células vacuoladas expresan vimentina, S-100, y focalmente CD68. La citogenética ha revelado una traslocación bastante característica t(11;16)

(q13;p12-13). Esta lesión se diferencia de los sarcomas por ser predominantemente lesiones superficiales; además, carecen de las células fusiformes y vascularización plexiforme característica del liposarcoma mixoide o de la nodulación y morfología celular relativamente uniforme del condrosarcoma mixoide extraesquelético.

C Lipoblastoma/lipoblastomatosis

Lesión casi exclusiva de la infancia que morfológicamente puede ser totalmente superponible al liposarcoma mixoide. Generalmente se presentan durante los tres primeros meses de vida pero también se ha descrito en niños mayores y, más excepcionalmente en adultos. Clínicamente se manifiesta como nódulos o masas no dolorosas en las extremidades; no obstante, también puede asentar en otras localizaciones. En función de su extensión y carácter infiltrante se describe una forma circunscrita y localizada (lipoblastoma) y otra infiltrativa y más extensa, con compromiso de varios tejidos (lipoblastomatosis). La forma circunscrita es la más común suele asentar en la hipodermis; la infiltrativa, en cambio, compromete a la hipodermis y se extiende al tejido muscular subyacente. Esta última es la que más fácilmente puede confundirse con un liposarcoma mixoide. Macroscópicamente son lesiones pálidas y gelatinosas, la mayoría entre 1-3 cm, que histológicamente aparecen surcadas por septos conectivos que delimitan nódulos en cuyo interior existe tejido adiposo en distintas fases madurativas. El grado de maduración puede ser semejante o variar ostensible de un lóbulo a otro. Las áreas más inmaduras son totalmente superponibles a las del liposarcoma mixoide ya que contienen abundante matriz mixoide, células fusiformes, lipoblastos y vascularización plexiforme. Las lesiones más maduras se diferencian de los lipomas convencionales en que conservan el patrón lobulado; no obstante en biopsias por cilindro donde no se aprecia bien el patrón lobulado la distinción morfológica con un lipoma convencional puede ser imposible; en estas situaciones la biología molecular puede ser de gran ayuda, ya que pone de manifiesto el reordenamiento característico 8q11-13 del lipoblastoma.

Los hallazgos diferenciales principales con el liposarcoma mixoide son: edad de presentación <10 años; patrón lobulado acusado, escasa tendencia a la formación de quistes mucosos, ausencia de hipercromasia nuclear, y cambios moleculares característicos (del8q11-13). En los casos en que no sea posible la distinción morfológica entre estas

lesiones, las repercusiones clínicas no son muy relevantes ya que los liposarcomas mixoides en niños y jóvenes entre 10-20 años tienen una evolución muy favorable. Las recidivas son poco frecuentes y cuando se presentan muestran tendencia a la maduración con marcada variabilidad en el tamaño de los adipocitos.

D. Lipoma de células fusiformes, mixolipoma, y fibromixolipoma de células dendríticas

Estos tres tipos de lesiones se encuentran íntimamente relacionadas y se pueden confundir principalmente con liposarcomas mixoides.

Los **lipomas de células fusiformes** asientan en la región posterior del cuello y en la cintura escapular (>80%). Se estima que aproximadamente el 10% tienen otra localización: región anterior del cuello, cara, órbita, boca, etc. Generalmente son lesiones únicas, pero se han descrito casos múltiples familiares. Debido a que las recidivas son excepcionales, debe restringirse este término para las lesiones superficiales situadas en la hipodermis o, más raramente, dermis. Las lesiones histológicamente idénticas situadas en tejidos más profundos deben denominarse **tumor lipomatoso atípico** ya que muestran mayor tendencia a la recidiva local. De igual modo las situadas en localizaciones inhabituales sería mejor considerarlas como sospechosas.

En el estudio histológico son lesiones bien circunscritas, delimitadas por una cápsula fina o lobulada, que muestran variable proporción de adipocitos, células fusiformes, colágeno y matriz mixoide. Las células fusiformes tienden a disponerse en haces o dispersas y contienen escaso citoplasma y núcleo pálido y uniforme. El estroma es de tipo fibromixoide y contienen colágeno en cuerda y numerosas células cebadas. Sobre este patrón básico se han descrito variaciones en el sentido de formas predominantemente mixoides o fibrosas. El grado de vascularización es también muy variable, pudiendo ser de tipo hemangiopericítico, plexiforme o con frecuentes espacio pseudovasculares con proyecciones villiforme. Debido a que estos dos últimos patrones vasculares se observan en lesiones con marcado componente mixoide no es de extrañar que puedan confundirse con liposarcomas mixoides.

El término **mixolipoma** se utiliza para señalar lipomas con cambio mixoide extenso. En general, este hallazgo se ha sido considerado simplemente como un fenómeno secundario

en un lipoma convencional. Sin embargo, cuando se estudian con más detenimiento se advierte ciertas características comunes con los lipomas de células fusiformes/pleomorfos, tales como predilección por la región posterior del cuello y espalda, buena delimitación, presencia de colágeno de tipo cuerda, células fusiformes con inmunoreactividad al CD34 y, a veces, incluso, adipocitos maduros; además, los estudios de citogenética han revelado el reordenamientos 13q y/o 16q, característicos de este tipo de lipomas. El mixolipoma se diferencia del liposarcoma mixoide por ser una lesión superficial pequeña y bien delimitada que carece de vascularización plexiforme y que no suele contener lipoblastos; además sus células presentan inmunoreacción al CD34 en vez de a la proteína S-100.

Mixofibrolipoma de células dendríticas es el nombre acuñado por Suster y Morán en 1997 para significar una lesión benigna que fácilmente se confunde con sarcoma y en la actualidad se considera una variante de lipoma de células fusiformes con marcado cambio mixoide. Macroscópicamente son neoplasias bien circunscritas, no encapsuladas, con patrón lobulado, coloración blanco-amarillenta brillante y aspecto mucoide.

Histológicamente combina varios elementos en diferentes proporciones: matriz mixoide, células fusiformes y dendríticas, tejido adiposo maduro y colágeno maduro. Un componente importante de esta lesión es la trama vascular compuesta por vasos medianos-pequeños con cierto patrón plexiforme, de tal modo que cuando están presentes en las áreas mixoides remedan a un LPS mixoide. Con las técnicas de IHQ presentan reactividad al CD34, bcl-2 y negatividad a S-100, AML, desmina y CK.

Aunque el **lipoma pleomorfo** fue descrito por Enzinger inicialmente como una lesión independiente, en la actualidad se considera que forma parte del mismo espectro lesional que el lipoma de células fusiformes en base a la existencia de cuadros morfológicos mixtos, misma localización anatómica y alteraciones citogenéticas comunes. Estas lesiones pueden aparecer como formas puras individuales o bien entremezcladas con células fusiformes y pueden confundirse con liposarcomas pleomorfos, puesto que contienen lipoblastos y ocasionalmente mitosis atípicas.

3. Liposarcomas. Estado actual y formas clínicopatológicas

En conjunto, los liposarcomas son los sarcomas de los tejidos blandos más frecuentes del adulto, representando casi el 20% del total. Tradicionalmente se han definido como neoplasias mesenquimales malignas con diferenciación adipocítica en forma de parecido a las células inmaduras (lipoblastos); sin embargo, la diversidad y complejidad de este grupo de sarcomas es tal que este término carece de significado si no se califica con el de un subtipo. No obstante, si es posible realizar algunas generalizaciones:

- Al contrario que los lipomas, mayoritariamente son lesiones profundas, por lo que resulta muy poco probable que un lipoma pueda degenerar en liposarcoma.
- Son tumores propios de la edad adulta (incidencia máxima entre la 5ª-7ª décadas) y excepcionales en niños. Los casos descritos en la infancia han sido en niños entre los 10-15 años, son de tipo mixoide y tienen buen pronóstico.
- El diagnóstico de liposarcoma debe realizarse teniendo en cuenta los hallazgos radiológicos, especialmente si se trata de una biopsia por cilindro y debe pensarse dos veces antes de emitir este diagnóstico si la lesión es superficial y en niños. De igual modo, también es aconsejable pensar dos veces el diagnóstico de lipoma si la lesión es grande y está situada en el retroperitoneo, ingle y región perifunicular y paratesticular.
- Las técnicas de IHQ e histológicas especiales tienen escaso valor en el diagnóstico; la proteína S-100 puede ser de cierta ayuda en el reconocimiento de las formas más complicadas de liposarcoma de células redondas. De igual modo las proteínas MDM2 y CDK4 pueden ser útiles para diferenciar lipomas convencionales del TLA/LPS BD y LPS DD de otros sarcomas pleomorfos.
- La biología molecular ha sido de gran ayuda en el conocimiento y clasificación de estas lesiones.

La mayor parte de los liposarcomas se pueden incluir dentro de 4 entidades anatomoclínicas bien definidas.

A. Tumor lipomatoso atípico/Lipoma atípico/ Liposarcomas bien diferenciado

La OMS lo define como una neoplasia mesenquimal de malignidad intermedia compuesta enteramente o en parte por adipocitos maduros con variación en su tamaño y, al menos atipia nuclear focal en adipocitos y células estromales. La Biología Molecular ha revelado

que la mayoría de estas lesiones presentan amplificación del segmento 12q14-15, con formación de cromosoma 12 gigante o en anillo.

Los términos tumor lipomatoso atípico (TLA) y lipoma atípico (LA) hacen referencia a lesiones que por su localización en extremidades y tronco (superficiales e intramusculares) la cirugía es potencialmente curativa. En cambio, el de liposarcoma bien diferenciado (LPS BD) se utiliza para lesiones morfológicamente idénticas pero de situación profunda (retroperitoneo, mediastino e ingule) donde la cirugía difícilmente es curativa.

El TLA/LPS BD es la variante de LPS más común, representando el 40-50% de todos los LPS. Son tumores propios de personas adultas, sin diferencias sexuales, y máxima incidencia en la 6ª década de la vida. En la ingule tienen predilección por los varones.

Las localizaciones preferenciales por orden de frecuencia son: extremidades (70%), especialmente muslo, retroperitoneo (RP) (20%), área paratesticular y mediastino y otros (10%). Excepcionalmente se han referido en vísceras (mama y laringe) y en tejidos superficiales, incluida la piel.

Macroscópicamente son lesiones voluminosas, bien circunscritas, de color amarillo con variable proporción de tejido fibroso o mixoide. A veces, en RP están constituidas por múltiples nódulos a veces discontinuos. En el estudio histológico se han reconocido 4 subtipos (tipo lipoma, esclerosante, inflamatorio y de células fusiformes), si bien con frecuencia en una misma lesión pueden coexistir dos o más de ellos, particularmente en el RP. De todos ellos, los más comunes son los dos primeros, que con frecuencia aparecen combinados.

El tipo **lipoma** está constituido por adipocitos relativamente maduros con marcada variabilidad en su tamaño y, al menos en una proporción de células núcleos atípicos hipercromáticos. Entremezclados con estas células, y de modo muy disperso, existen células estromales bizarras, a menudo multinucleadas, así como septos fibrosos o mixoides con células fusiformes hipercromáticas y ocasionales células bizarras. Es de destacar que no es requisito necesario la presencia de lipoblastos; cuando están presentes su número puede ser muy variable y tienden a situarse en la proximidad de los septos fibrosos. Las células estromales hipercromáticas son mucho más numerosas en los septos que en el seno de los adipocitos. Con frecuencia estas células atípicas presentan inclusiones nucleares y, a

veces, múltiples núcleos en la periferia (células en florete); también pueden presentar gotas lipídicas. Los focos de necrosis son especialmente comunes en lesiones de larga evolución. En lesiones compuestas casi exclusivamente por este tipo lesional, el diagnóstico diferencial se plantea con los lipomas convencionales e intramusculares y con el angiomiolipoma de RP y descansa principalmente en la consideración de que se entiende por atipia estromal y cuantas células son necesarias para denominar a una lesión TLA/LPS BD. La respuesta a esta pregunta varía en función de la localización del tumor. En lesiones subcutáneas o intramusculares, no retroperitoneales, se requiere que las células sean lo suficientemente grandes para ser bien visible con la lente de 40X y que exista al menos una. En el RP, cualquier tumor lipomatoso compuesto total o parcialmente por células adipocíticas maduras debe considerarse un LPS BD con fines terapéuticos, incluso aunque no haya células atípicas, puesto que estos tumores contienen extensas áreas indistinguibles de un lipoma clásico. En estas lesiones, la simple variabilidad en el tamaño de los adipocitos debe estimular la búsqueda de células atípicas e incluir un bloque por cada cm. de diámetro hasta un máximo de 10. No debe confundirse el LPS BD de retroperitoneo con el componente adipocítico de un angiomiolipoma, ya que en este último suele identificarse vasos de grueso calibre curvilíneos con proliferación muscular acompañante, que expresan AML, DESMINA y HMB-45. En lo referente a los lipomas superficiales e intramusculares, del tronco y extremidades, ya hemos comentado previamente los hallazgos diferenciales. El tipo **esclerosante** se observa particularmente en RP y región paratesticular. El hallazgo histológico definitorio es la presencia de células bizarras estromales con marcada hipercromasia en asociación con ocasionales lipoblastos multivacuolados en el seno de un estroma colágeno muy fibrilar de tipo cordonal o mixohialino. Puesto que este componente puede ser muy extenso y las áreas tipo lipoma muy focales es necesario muestrear extensamente las distintas texturas de la lesión. Típicamente las áreas esclerosantes son hipocelulares. En las lesiones situadas en la región central (RP, mediastino e ingle), la tumoración puede estar constituida exclusivamente por áreas esclerosante, mixoides o fibrosas, en ausencia de componente adiposo. Evidentemente sin componente adiposo no se puede llevar a cabo el diagnóstico de LPS, por lo que debe considerarse como tumor mixoide o esclerosante no clasificable y apuntar la posibilidad de que en futuras recidivas se presente la diferenciación adiposa. Las lesiones de predominio mixoide se prestan

fácilmente a confusión con el mixofibrosarcoma, particularmente cuando el cirujano evita extirpar las áreas adipocíticas periféricas por considerarlas como no tumorales. Debe sospecharse un LPS BD esclerosante de RP ante toda lesión fibrosa o mixoide hipocelular con bajo índice de mitosis que contengan algunos núcleos agrandados y pleomorfos y revisarse posteriormente la pieza macroscópica en busca de áreas adipocíticas.

El tipo **inflamatorio** se presentan casi exclusivamente en el RP y se caracteriza por la existencia de infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por linfocitos y células plasmáticas en el seno de LPS BD tipo lipoma o tipo esclerosante. El infiltrado puede ser tan abundante que puede llegar a ocultar al verdadero crecimiento adipocítico y confundir la lesión con un tumor miofibroblástico inflamatorio, una enfermedad de Castleman o un linfoma de Hodgkin. Es de destacar que es la celularidad linfoide es politípica (B y T) y policlonal.

El tipo **fusiforme** es la última variedad de TLA/LPS BD reconocida, aunque no aceptada por todos. Se caracteriza por mostrar preferencia por los tejidos superficiales de las extremidades y tronco y presentar células fusiformes blandas, con hábito neural, en el seno de un estroma fibroso o mixoide, en asociación con un componente adipocítico que frecuentemente contiene lipoblastos. Hasta la fecha ninguno de los casos descrito ha presentado metástasis sin previamente desdiferenciarse. La disposición paralela de los núcleos es lo que diferencia esta variedad de la forma habitual de LPS BD tipo esclerosante. Aunque algunos autores no tienen claro si esta lesión representa una variante específica de LPS BD, una versión fusiforme de LPS mixoide o una forma de desdiferenciación de bajo grado (Weiss), los estudios inmunohistoquímicos parecen apoyar la primera observación ya que muestran sobreexpresión de CDK4 y MDM2 y los adipositos se encuentran entremezclados con las células fusiformes. En cualquier caso esta lesión no hay que confundirla con el sarcoma neural ni con el lipoma de células fusiformes; este último, tiene una localización muy precisa en los tejidos superficiales del cuello y dorso y contiene colágeno cordonal, abundancia de células cebadas e inmunoreactividad difusa al CD34. Los casos con células gigantes pleomorfos deben valorarse también dentro de este contexto clínico-patológico, y si son superficiales y en las localizaciones habituales debe pensarse en un lipoma pleomorfo.

En el seno de los TLA/LPS BD se puede sorprender hueso, cartílago, fibras musculares estriadas metaplásicas y fibras musculares lisas. En los liposarcomas, la diferenciación muscular lisa puede verse en dos contextos diferentes; por un lado en forma de leiomioma bien diferenciado asociado a un LPS BD o bien en forma de leiomioma poco diferenciado en el seno de un LPSDD. Para la primera situación Folpe y Weiss han acuñado el término de lipoleiomioma. Las primeras observaciones sobre este tipo de lesión fueron aportadas por Evans y hacen referencia a la presencia de fibras musculares lisas maduras, pero con agrandamiento nuclear, en el seno de un LPS BD; en estos casos el comportamiento biológico fue totalmente superponible al del LPS BD habitual. La cantidad de músculo liso presente varía notablemente de unos casos a otros y va desde ocasionales focos perivasculares a extensas áreas; por otro lado, el grado de atipismo en las fibras musculares también puede ser variable y va de leve a moderado. En muchas de estas lesiones, la proliferación muscular parece desarrollarse a partir de las paredes vasculares y se entremezcla con el tejido adiposo tumoral. Folpe y Weiss son de la opinión de que la presencia de células bizarras aisladas en las paredes vasculares que se describen clásicamente en los LPS BD corresponden a formas “in situ” de crecimientos leiomiomatosos puesto que en la mayoría de las ocasiones expresan marcadores de músculo liso. Es importante diferenciar esta variante de los LPS BD con los LPS DD con desdiferenciación de bajo grado, ya que el comportamiento de estos últimos es mucho más agresivo. El lipoleiomioma no debe confundirse con el recientemente descrito **miolipoma**, que puede asentar tanto en tejidos superficiales como profundos del retroperitoneo o cavidad abdominal. Histológicamente está constituido por tejido muscular liso, desordenado y en pequeños haces, entremezclado con grupos de adipocitos maduros y uniformes. Esta lesión se diferencia del leiomioma uterino con metaplasia adiposa en que la distribución de la grasa es mucho más uniforme.

Aunque en 2/3 de los casos las células adipocíticas expresan S-100 y algunas células fusiformes, incluidas las hipercromáticas, el antígeno CD34, el estudio inmunohistoquímico no suele ser necesario para el diagnóstico.

Los estudios de citogenética han sido particularmente importantes para comprender este grupo tumoral, ya que en el 93% de los casos existen alteraciones cromosómicas clonales y, en el 60%, el hallazgo definitorio es la presencia de cromosoma 12 gigante o en anillo,

que está en relación con la amplificación del segmento 12q14-15. En esta región se encuentran los genes MDM2, CDK4, SAS, HMGIC, GLI, DDTI3, OSI y OS9.

El gen MDM2 aparece siempre amplificado, y puede estar acompañado o no de co-amplificación de los otros genes. El cromosoma 12 anómalo puede aparecer como única alteración citogenética o bien asociado a otras alteraciones estructurales o numéricas. Mediante técnicas de IHQ es posible demostrar la amplificación de los genes MDM2 y CDK4 en las células del LPS BD/TLA, en contraste con los lipomas que son negativos. Es de destacar que la tinción al CDK4 es nuclear y citoplásmica y está presente en la casi totalidad de las células, mientras que la del MDM2 aparece solo en los núcleos y en un número muy reducido de células. Aunque la expresión de MDM2 y CDK4 es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con el lipoma convencional, esta expresión no es específica de la entidad, ya que también se ha señalada muy ocasionalmente en lipoma de células fusiformes/ pleomorfas. Es de destacar que la expresión de MDM2 es más sensible que la de CDK4 en la detección de amplicones de MDM2 y CDK4 en LPS BD/LPS DD, mientras que la de CDK4 es más específica. Por tanto, es recomendable realizar ambas tinciones; si la tinción al MDM2 es positiva y la de CDK4 es negativa para elaborar el diagnóstico final debe tenerse en consideración el contexto clínico.

El factor pronóstico más importante en el LPS BD es el tiempo de evolución, incluso más que la propia localización anatómica. Las lesiones accesibles a la cirugía no recidivan tras una extirpación con márgenes adecuados y, si lo hacen, son poco agresivas. Los localizados profundamente (RP, mediastino, cordón espermático) presentan frecuentes recidivas y puede causar la muerte por compresión de estructuras vitales o bien por dediferenciación. Prácticamente el 100% de los tumores del RP recidivan si el seguimiento es prolongado (16-20 años). En seguimientos más cortos, las lesiones RP presentan una tasa de recidivas del 20%, en contraposición con las extremidades que no supera el 2%. La mortalidad general oscila entre 0% y el 80% en función de la localización y del tiempo de seguimiento. Es importante destacar que el LPS BD no metastatiza hasta que no se haya dediferenciado.

B.- Liposarcoma dediferenciado (LPS DD)

Se define como una neoplasia adipocítica maligna que presenta transición de TLA/LPS BD a sarcoma no lipogénico de grado histológico variable y de varios mm. de diámetro, bien en

el momento del diagnóstico (90%) o en la recidiva (10%). El riesgo de desdiferenciación se estima en el 10% y, aunque es dependiente del tiempo de evolución, es mucho más común en las lesiones centrales, particularmente en el RP. Las técnicas de citogenética y biología molecular han venido a confirmar la estrecha asociación entre el TLA/LPS BD y el LPS DD ya que ambas lesiones presentan las mismas alteraciones cromosómicas; es decir, un cromosoma 12 en anillo o gigante. Con frecuencia en el componente desdiferenciado existen varios clones celulares cada uno de ellos con uno o más cromosomas gigantes. El LPS DD se presenta en el mismo grupo etario que el TLA/LPS BD y las localizaciones preferenciales son: RP, extremidades (EE), cordón espermático y mediastino. La proporción RP:EE es de 3:1. Es de destacar que la desdiferenciación en LPS BD superficiales es excepcional.

Los LPSA DD del RP se presentan como masas no dolorosas que causan distensión abdominal u obstrucción de estructuras adyacentes. En las extremidades se muestran como masas que tras un crecimiento más o menos estable presentan aumento de tamaño en los últimos meses.

Macroscópicamente son grandes, multinodulares, y contienen áreas amarillentas lipogénicas y áreas sólidas gris-marrón no lipogénicas, estas últimas, a veces, con aspecto de carne de pescado, focos de necrosis y hemorragia. Con cierta frecuencia, las áreas desdiferenciadas ocupan la casi totalidad de la lesión. El hallazgo histológico característico es la transición de LPS BD a sarcoma no lipogénico que, en la mayoría de los casos, es de alto grado. Esta transición puede ser abrupta o progresiva; excepcionalmente se encuentran áreas interpuestas de sarcoma no lipogénico de bajo grado o bien se observan múltiples focos (en mosaico).

En el curso de los últimos años varias cuestiones han surgido con respecto al LPS DD.

- ¿Que cantidad de tejido desdiferenciado debe estar presente para llamar a la lesión desdiferenciada?
- ¿Debe ser el componente desdiferenciado siempre de alto grado, o es posible encontrar áreas de bajo grado?
- ¿Deben incluirse en esta categoría a los tumores que también tienen diferenciación divergente?

Las respuestas a estas cuestiones no están del todo aclaradas pero por ahora se consideran las siguientes:

1.- La extensión del componente DD puede ser muy variable pero en la mayoría de los casos es bien visible microscópicamente. En el fascículo del AFIP se señala una extensión mínima de un campo de X10. Weiss & Goldblum más recientemente indican que deben ser mayores de 1 cm; de tal modo que a las lesiones con una extensión entre 1-2 cm. las denominan con “desdiferenciación mínima”. El significado pronóstico de focos microscópicos es desconocido por el momento, pero sabemos que pequeños focos pueden progresar a lesiones mayores y dar recidivas al cabo de los 25 años.

2.- Inicialmente se aplicó el término de LPS DD a aquellos tumores que presentaban desdiferenciación de alto grado; es decir, lesiones con marcado pleomorfismo nuclear y ≥ 5 mitosis/10CGA. En la actualidad, la OMS admite la posibilidad de desdiferenciación de bajo grado, que se caracteriza por una proliferación fibroblástica con atípica leve, a menudo en fascículos, y celularidad intermedia entre LPS BD esclerosante y LPS DD de alto grado. Aunque generalmente la desdiferenciación de bajo grado aparece como una zona transicional entre el LPS BD y el LPS DD de alto grado, en el 10% de los casos solo se identifica el componente desdiferenciado de bajo grado. Este punto de vista no es universalmente aceptado; Evans no admite la posibilidad de desdiferenciación de bajo grado y denomina a este cambio tumor lipomatoso atípico celular. Al contrario de lo señalado inicialmente por Henricks et al, que no encontraban diferencias significativas en supervivencia entre LPS DD de alto y bajo grado, Evans recientemente ha indicado diferencias significativas entre estas dos categorías tumorales pero no entre el LPS BD convencional y el LPS BD celular

3.- El cuadro de desdiferenciación más habitual es el de tipo FHM pleomorfo y Mixofibrosarcoma. Otros patrones menos frecuentes son: FHM inflamatorio, fibrosarcoma alto grado, patrón con células poligonales que remedan carcinoma, melanoma o linfoma, patrón hemangiopericítico, o tipo meningotelial, (frecuentemente se observa en asociación con metaplasia ósea madura y en áreas de desdiferenciación de bajo grado). En el 5-10% de los casos se ha descrito desdiferenciación heteróloga, que carece de repercusión pronóstica. Los cuadros más comunes son los de osteo-condrosarcoma, leiomiomasarcoma, rabdo y angiosarcoma. A este respecto recordar que mucho de los sarcomas de tipo osteosarcoma,

rabdomiosarcomas, e incluso leiomiosarcomas de retrperitoneo corresponden a muestreos parciales o interpretaciones sesgadas de LPS DD.

En general, no es difícil diagnosticar esta entidad cuando se pueden reconocer áreas de TLA/LPS BD y de sarcoma no lipogénico de alto grado. Los problemas se presentan cuando el componente de TLALPS BD es mínimo o no ha sido extirpado por el cirujano. El resultado es el de un diagnóstico de sarcoma de tipo FHM o de otro tipo. Es importante distinguir las áreas no lipogénicas de LPS DD de otro tipo de sarcoma pleomorfo porque el pronóstico de las primeras es mucho más favorable, aunque desconocemos sus causas. En la resolución de este problema hay que tener en consideración dos aspectos; por un lado, realizar un muestreo lesional detallado (1 bloque/cm de diámetro de lesión) tratando de identificar áreas lipogénicas; en la interpretación de estos territorios hay que tener presente que la mera existencia de lipoblastos o células bizarras adyacente al componente desdiferenciado no es suficiente garantía de que el tejido adiposo en cuestión es neoplásico; para ello, es necesario que estas células estén presentes un poco alejados de la lesión no lipogénica. El segundo aspecto es la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica encaminados a determinar la expresión de MDM2 y de CDK4, que generalmente se encuentran bien representado en los LPS DD. El grupo de Guillou y Coindre han demostrado que mientras que en los LPS DD existe expresión conjunta en el 90% de los casos, esto se observa muy raramente en otros tipos de sarcomas; entre estos últimos, los que muestran una asociación más constante son los sarcomas de vainas neurales periféricas, el mixofibrosarcoma y el rabdomiosarcoma embrionario.

La tasa de recidivas de los LPS DD es del 40%, mucho más alta que la de los TLA/LPS BD. Es de destacar que prácticamente todos los de localización retroperitoneal recidivan tras un seguimiento prolongado (19 o más años).

Las metástasis a distancia se observan en el 15-20% de los casos y suelen asentar en el pulmón, hígado y hueso, especialmente si el tumor es central y en ellas solo se identifica componente desdiferenciado. Esto no sucede así con las recidivas locales, en estas suele ir aumentando progresivamente el componente desdiferenciado pero a veces puede ocurrir que predomine el componente TLA. En estas últimas circunstancias el pronóstico es más

favorable que cuando la recidiva es indiferenciada. La mortalidad media a los 5 años es del 18-30%, pero esta cifra es más alta (40%) si el seguimiento se prolonga por 10-15 años. El factor pronóstico más importante es la localización, siendo los más agresivos los situados en el RP e ingle. Ni la extensión del componente desdiferenciado ni el grado de desdiferenciación (alto vs bajo), ni la presencia de metaplasia tiene impacto pronóstico alguno.

C.- Liposarcoma mixoide (LPS M)

Tumor maligno compuesto por células mesenquimales, no lipogénicas, redondas u ovales, uniformes, conjuntamente con un número variable de lipoblastos en el seno de un estroma mixoide con vascularización plexiforme. En esta categoría se incluyen los antiguos LPS mixoide y LPS de células redondas (LPS CR). Hoy se admite que ambas entidades representan los extremos de un espectro lesional, ya que con frecuencia se observan formas transicionales y en ambas se han identificado las mismas alteraciones cromosómicas, t(12; 16)(q13;p11) (>90%) y, más raramente, t(12; 22)(q13; q12). Esta alteración conduce a la formación de una proteína híbrida del FUS (TLS)/DDIT3(CHOP) o del EWS/DDIT3(CHOP). Este tipo de fusiones es bastante característica del LPS mixoide y no ha sido descrita en ningún otro tipo de LPS o de tumores mixoides.

El LPS M representa el 30-35% de todos los LPS, muestra preferencia por adultos, con un pico de máxima incidencia entre la 4ª-5ª décadas de la vida, y asienta profundamente en las EEII, particularmente en muslo, glúteo y hueso poplíteo; en muy raras ocasiones se presentan en el tejido subcutáneo o en el retroperitoneo. Es de destacar que los casos descritos como infantiles, todos han sido en niños mayores de 10 años.

Macroscópicamente son lesiones bien circunscritas, multinodulares e intramusculares de color tostado o rojizo y aspecto gelatinoso al corte. Las áreas de alto grado tienen el típico aspecto de carne de pescado mientras que las de diferenciación adipocítica son amarillentas. Histológicamente, a veces es perceptible un cierto patrón lobulado con acentuación de la celularidad en la periferia. En su interior existe una mezcla en proporciones variables de células indiferenciadas y lipoblastos, todas ellas en el seno de una matriz mixoide con marcada trama capilar plexiforme. En un extremo del espectro (LPS

mixoide clásico), las células son poco numerosas y se encuentran bien individualizadas; los lipoblastos son escasos, están dispersos y presentan discreta hipercromasia nuclear. Puede haber diferenciación lipocítica, con células con aspecto de anillo de sello. En el seno del estroma, a veces se advierte tendencia a la formación de lagos de moco o microquistes. Como norma general en los liposarcomas mixoides la atipia celular es discreta, los núcleos son bastante uniformes, salvo en las metástasis, y las mitosis muy ocasionales. Las variaciones sobre este patrón clásico incluyen la presencia de extensas áreas de diferenciación adipocítica, de células tipo hibernoma, células fusiformes, células gigantes multinucleadas y, más raramente, de componentes heterólogos, tales como cartílago, leiomioblastos y, más excepcionalmente, rabiomioblastos. Hay dos patrones arquitecturales peculiares, el de crecimiento en hilera o filigrana en el seno de matriz mixoide, semejante al del condrosarcoma mixoide extraesquelético, y el de formación de cordones limitados por haces de colágeno hialinizado.

En el otro extremo del espectro nos encontramos con lesiones muy celulares, con prácticamente ausencia de matriz mixoide intersticial y trama capilar y presencia de células redondas, muy próximas entre sí, con escasa o nula diferenciación lipoblástica, variable cantidad de citoplasma eosinófilo y núcleo con cromatina grosera y nucléolos prominentes. Estas áreas, que son las que tradicionalmente se conocen como de “células redondas”, son muy poco frecuentes y pueden presentarse como focos aislados en el seno de un liposarcoma mixoide convencional o bien como resultado de una transición con aumento progresivo de la celularidad. Las áreas transicionales son mucho más frecuentes que las de “células redondas” y no en todos los casos se acompañan de territorios de “células redondas”. En estas áreas transicionales aún se conserva la matriz mixoide, la vascularización es aún visible y las células son más pequeñas y con morfología nuclear menos abigarrada; a medida que va aumentando la celularidad se va reduciendo la matriz, la vascularización es menos visible y las células están más próximas entre sí, de tal modo que es posible encontrar también nidos sólidos con células más pequeñas y menos abigarradas que las redondas “clásica”. Puesto que el pronóstico de los LPS M está íntimamente relacionado con la extensión de las áreas hipercelulares se ha prestado especial atención en la estratificación de las mismas y se ha recomendado un muestreo extensivo de las lesiones (1 bloque por cada cm de diámetro máximo). En general, se admite que las lesiones con

territorios hipercelulares (áreas tradicionales y clásicas de células redondas) con una extensión >25% tienen marcada capacidad metastatizante y deben llamarse LPS M celulares (sarcomas de alto grado). El término de LPS CR se reserva para lesiones en las que el componente hipercelular es >75% de la masa tumoral; estas lesiones son extremadamente agresivas. Weiss ha estratificado a los tumores en tres categorías: grado I (< 5%), grado II (5-25%; grado III (>25%) encontrando notables diferencias pronósticas. Las lesiones grado I tienen muy buen pronóstico con una supervivencia a los 10 años del 70%, aunque la tasa de recidivas locales puede alcanzar hasta el 50%. Las lesiones de grado III se consideran de alto grado y muestran una marcada capacidad metastatizante. La evolución de las lesiones con una extensión de áreas hipercelulares ente el 5-10% no es muy bien conocida, por lo que en el informe debe señalarse al oncólogo, pero aquellas otras con > 10% si que tienen potencialidad metatizante manifiesta.

Cuando se revisa la literatura aún se observan ciertas discrepancias sobre la consideración pronóstica de los territorios hipercelulares. Algunos autores consideran como tales a las áreas de células redondas; no obstante, la tendencia actual es la de no establecer diferencias entre áreas transicionales y de células redondas clásicas y se habla genéricamente de territorios hipercelulares. El segundo punto, aún no resuelto, hace referencia al sistema de gradación, ya que no tiene en cuenta el tamaño global de la lesión. No representa el mismo volumen de áreas hipercelulares el 5% de una lesión pequeña que de otra de grandes dimensiones.

Los LPS M son lesiones prácticamente únicas en su capacidad para producir metástasis en los propios tejidos blandos (extremidad contralateral, axila, retroperitoneo) y hueso (predilección por vértebras) antes incluso que en el pulmón. Además, en un número importante de casos, la enfermedad se presenta con varios focos tumorales, sincrónicos o metacrónicos, que representan siembras metastásicas, como han revelado los estudios de monoclonalidad. La tasa de metástasis es proporcional a las áreas de hipercelularidad y su intervalo puede ser incluso muy largo; la media está en 68 meses. Los pacientes que fallecen por el tumor generalmente viven muchos años. Debido a este comportamiento tan peculiar se ha tratado de aislar factores predictivos de respuesta tumoral y, en este sentido, se ha visto que las recidivas locales se reducen notablemente si el tratamiento quirúrgico es seguido de radioterapia, y que los casos con presentación inicial con múltiples focos

evolucionan mal, con independencia del grado de celularidad. Se consideran factores morfológicos adversos, además de la hiper celularidad, la existencia de necrosis, y sobreexpresión de TP53, pero no el tipo de alteraciones moleculares.

El diagnóstico diferencial del LPS Mix incluye una amplia gama de lesiones que va desde lesiones adipocíticas benignas (lipoblastoma y lipoma condroide), tumores mesenquimales mixoides benignos (mixoma intramuscular, angiomioma agresivo) o malignos (mixofibrosarcoma, condrosarcoma mixoide extraesquelético, dermatofibrosarcoma protuberans mixoide) y tumores metastáticos (linfomas, carcinomas y melanomas).

En uno de los extremos nos encontramos con LPS mixoides con muy escaso número de lipoblastos en los que es necesario estudiar numerosos cortes para encontrarlos; en el caso límite de no identificarlos adecuadamente, si la edad, localización y resto de características histológicas se ajustan a las propias del LPS mixoide se puede realizar el diagnóstico, pero siempre descartando antes lesiones similares, tales como mixofibrosarcoma y mixoma intramuscular. Los mixomas intramusculares son lesiones propias de adultos de edad avanzada, muestran una vascularización muy reducida y las células son fusiformes o estrelladas y sin ningún tipo de vacuolas; por otro lado, el mixofibrosarcoma es también una lesión propia del adulto mayor, de localización preferentemente superficial, con vasos curvilíneos de paredes más gruesas y las células presentan atípia nuclear y las vacuolas que ocasionalmente se observan no contienen triglicéridos sino mucopolisacáridos ni deforman el contorno nuclear. El diagnóstico diferencial con otras lesiones lipomatosas, tales como lipoblastoma y el lipoma condroide ya ha sido comentado.

En los LPS CR el diagnóstico diferencial se plantea con carcinomas, linfomas y melanomas malignos que contengan células en anillo de sello y se parezcan a lipoblastos univacuolados. En estos casos las técnicas de IHQ son de notable ayuda, ya que las células del LPS CR expresan proteína S-100 y negatividad a otros marcadores, tales como CK (carcinomas), ALC (linfomas) y HMB-45 y melan A (melanoma).

D.- Liposarcoma pleomorfo

Se define como un sarcoma pleomorfo, de alto grado, con variable proporción de lipoblastos pleomorfos. Representa <5% de los LPS y el 20% de los sarcomas pleomórfos. La mayoría de los casos se observan en adultos mayores (>50 años) sin predilección por el

sexo. Las localizaciones más habituales son las extremidades, particularmente las inferiores, seguido del RP, área paratesticular, mediastino, cabeza, cavidad pélvica, y órbita. Aunque la mayoría tienen una ubicación profunda, a veces se observan en hipodermis o piel.

Macroscópicamente son lesiones grandes (>10 cm.), firmes, multinodulares y blanco-amarillentas, a veces con áreas de hemorragia y/o necrosis. Histológicamente pueden presentarse como lesiones bien circunscritas o bien de contorno infiltrante; en cualquiera de los casos están compuestas por un número variable de lipoblastos en el seno de un sarcoma pleomorfo de alto grado. En la mayoría de ocasiones existe un componente proliferativo fusocelular, semejante al del FHM, entremezclado con lipoblastos bizarros con escotaduras nucleares. El número de lipoblastos es muy variable, y va desde unos pocos a muchos, de ahí que en ocasiones sea necesario realizar un muestreo extenso. Con frecuencia, en el citoplasma de las células existen glóbulos hialinos grandes, que representan lisosomas. Hallazgos inconstantes son la presencia de infiltrado inflamatorio y de áreas tipo mixofibrosarcoma pleomorfo. Una segunda variedad morfológica, que generalmente aparece entremezclada con la anterior está constituida por células grandes y pequeñas con marcada vacuolización del citoplasma; en función de la extensión de este segundo componente las lesiones pueden ser un carcinoma, principalmente de la corteza adrenal. Con menor frecuencia también puede sorprenderse un tercer patrón que se asemeja al del mixofibrosarcoma pero con lipoblastos pleomorfos. En los últimos años se han descrito otras variedades morfológicas de LPS P.

Las técnicas de IHQ tienen escaso valor para el diagnóstico ya que sólo el 50% de los casos expresan reacción positiva a la S-100. Por otro lado, los estudios citogenéticos realizados hasta la fecha no han permitido reconocer un patrón cromosómico clonal característico. El perfil cromosómico se asemeja más al de otros sarcomas pleomorfos que al de los LPS. Son neoplasias agresivas con una tasa de metástasis del 30-50% y de mortalidad del 40%. Las metástasis asientan preferentemente en el pulmón. En general, los mixofibrosarcomas pleomorfos y LPS DD tienen un curso clínico más prolongado que el LPS y RMS pleomorfos.

Referencias

1. Azumi, N, Curtis, Kempson, RL, Hendrickson, MR. Atypical and malignant neoplasms showing lipomatous differentiation: A study of 111 cases *Am J Surg Pathol* 11:161, 1987
2. Nguyen Binh MB, Guillou L, Hostein I, et al. Dedifferentiated liposarcomas with divergent myosarcomatous differentiation developed in the internal trunk: a study of 27 cases and comparison to conventional dedifferentiated liposarcomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 31:1557,2007.
3. Brooks, JJ, Connor, AM. Atypical lipoma of the extremities and peripheral soft tissues with dedifferentiation: implications for management *Surg Pathol* 3:169, 1990
4. Dei Tois AP, Mentzel T, Newman PL, Fletcher, CDM: Spindle cell liposarcoma: A hitherto unrecognized form of liposarcoma: *Am J Surg Pathol* 18:913, 1994
5. Evans HL. Smooth muscle in atypical lipomatous tumors *Am J Surg Pathol* 14:714, 1990
6. Evans HL, Khurana, KK. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma *Mod Pathol* 6:6A, 1993
7. Evans HL. Liposarcomas and atypical lipomatous tumors: A study of 66 cases followed for a minimum of 10 years. *Surg Pathol* 1:41, 1988
8. Evans HL, Soule EH, Winkelman RK. Atypical lipoma, atypical intramuscular lipoma, and well differentiated retroperitoneal liposarcoma:a reappraisal of 30 cases formerly classified as well differentiated liposarcoma. *Cancer* 43: 1150, 1979
9. Evans HL. Atypical lipomatous tumors, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years. *Am J Surg Pathol.* 31:1, 2007.
10. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, et al. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer.* 109:2522, 2007.
11. Folpe AL, Weiss SW. Lipoleiomyosarcoma (well-differentiated liposarcoma with leiomyosarcomatous differentiation): a clinicopathologic study of nine cases including one with dedifferentiation. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jun;26(6):742-9
12. 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
13. Hahn HP, Fletcher CD. Primary mediastinal liposarcoma: clinicopathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* 31:1868,2007.

14. Hameed M. Pathology and genetics of adipocytic tumors. *Cytogenet Genome Res* 118:138, 2007.
15. 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
16. Hornick JL, Bosemlung MW, Mentzel T, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 28:1257, 2004
17. Italiano A, Bianchini L, Keslair F, et al. HMGA2 is the partner of MDM2 in well differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer* 122:2233, 2008.
18. Kindblom, LG, Angervall, Svendsen, P. Liposarcoma: a clinicopathologic, radiographic, and prognostic study *Acta Pathol Microbiol Scand* 253:1, 1975
19. Kindblom L-G. Lipomatous Tumors. How We Have Reached Our Present Views, What Controversies Remain and Why We Still Face Diagnostic Problems A Tribute to Dr Franz Enzinger. *Adv Anat Pathol* 2006;13:279–285
20. Macareno RS, Erickson-Johnson M, Wang X, et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in dedifferentiated liposarcoma with neural-like whorling pattern and metaplastic bone formation. *Cancer Genet Cytogenet* 172:147, 2007.
21. Matushansky I, Hernando E, Socci ND, et al. A Developmental Model of Sarcomagenesis Defines a Differentiation-Based Classification for Liposarcomas. *Am J Pathol*. 2008 Feb 29 [Epub ahead of print]
22. Meis, JM, Enzinger, FM. Chondroid lipoma: A unique tumor simulating liposarcoma and myxoid chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 16:1103, 1993
23. Meis, JM, Enzinger, FM: Myolipoma of soft tissue *Am J Surg Pathol* 15:121, 1991
24. Müller CR, Paulsen EB, Noordhuis P, et al. Potential for treatment of liposarcomas with the MDM2 antagonist Nutlin-3A. *Int J Cancer* 121:199, 2007.
25. Nikolaidis P, Silverman SG, Cibas ES et al. Liposarcoma subtypes: identification with computed tomography and ultrasound-guided percutaneous needle biopsy. *Eur Radiol*. 15:383, 2005
26. Oaks J, Margolis DJ. Spindle cell lipoma of the mediastinum: a differential consideration for liposarcoma. *J Thorac Imaging*. 22:355, 2007.

27. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: liposarcoma. *Cancer genet Cytogenet* 155:1, 2004
28. Shimada S, Ishizawa T, Ishizawa K, et al. The value of MDM2 and CDK4 amplification levels using real-time polymerase chain reaction for the differential diagnosis of liposarcomas and their histologic mimickers. *Hum Pathol* 37:1123, 2006.
29. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res.*67:6626,007.
30. Sirvent N, Coindre JM, Maire G, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol.* 31:1476,2007.
31. Suster S, Morrison C. Sclerosing poorly differentiated liposarcoma: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of a distinct morphological subtype of lipomatous tumour of soft tissue. *Histopathology* 52:283, 2008.
32. Weiss, SW, Rao, VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites: a follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation" *Am J Surg Pathol* 16:1051, 1992
33. Weiss SH, Golblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors.* Mosby 2008.