



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Experiencia del Hospital Clínico Universitario

Virgen de la Arrixaca en el Tratamiento del

Liposarcoma de Extremidades

D. Francisco Javier Carrillo Piñero

2015

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA



EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO

VIRGEN DE LA ARRIXACA EN EL TRATAMIENTO DEL

LIPOSARCOMA DE EXTREMIDADES

Memoria que presenta **D. FRANCISCO JAVIER CARRILLO PIÑERO** para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

DIRECTORES:

Dr. D. JOSE PABLO PUERTAS GARCÍA-SANDOVAL

Dr. D. JUAN ANGEL FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Dr. D. ANTONIO VALCÁRCEL DÍAZ

Murcia, 25 de Mayo de 2015

Este trabajo está dedicado a mi mujer, María, apoyo incondicional y persona que me completa en todos los aspectos.

A mis padres, a su esfuerzo y cariño debo todo lo que tengo, y siempre seré consciente de ello en todo lo que consiga, esto es también obra vuestra.

A mis hermanos, por su compañía y apoyo en todas las etapas de mi vida.

A mis sobrinos, por enseñarme lo importante de cada momento.

A mi primo Esteban, por su colaboración en este trabajo y en todo lo que necesito.

A mi familia, por creer siempre en mí.

A los doctores Pablo Puertas, Juan Ángel Fernández y Antonio Valcárcel, gracias a vosotros he podido realizar este trabajo.

A la Dra. Matilde Campos, por su gran labor estadística.

Al doctor José Andrés Calatayud, porque gracias a su esfuerzo, conocimiento y experiencia ha sido posible estudiar esta patología.

Al doctor Carlos Clavel y al doctor Manuel Medina, jefes de servicio, y al doctor Pedro Martínez Victorio, tutor, por enseñarme durante mi residencia y confiar en mi capacidad.

A Ros, compañero incansable de camino.

A mis compañeros de trabajo, adjuntos y residentes, porque aprender de vosotros ha conseguido que la especialidad me guste mucho más de lo esperado.

A mis amigos, por recordarme quien soy y quererme como soy.

A mis abuelos, porque sé que estáis cuidándome a cada paso que doy.

ABREVIATURAS

- OMS: organización mundial de la salud
- RM: resonancia magnética
- TC: tomografía computarizada
- ECO: ecografía
- Rx: radiografía
- PET-TC: tomografía por emisión de positrones
- FDG: Fluoro-2-desoxi-D-glucosa
- SUV: estandarized uptake value
- PAAF: punción aspiración aguja fina
- BAG: biopsia aguja gruesa
- IHQ: inmunohistoquímica
- Rd: radioterapia
- Qm: quimioterapia
- mA: mili amperio
- MBq: megabequerel
- mCi: milicurio
- G o Gy: greys
- Qx: cirugía
- EFCOM-HUVA: escala funcional oncológica musculoesquelética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology group

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
II. OBJETIVOS DE LA TESIS	9
III. INTRODUCCIÓN	11
1. DEFINICIÓN E HISTORIA.....	12
2. ETIOPATOGENIA Y PATOGENIA	14
3. EPIDEMIOLOGÍA.....	16
4. LOCALIZACIÓN.....	17
5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	19
5.2 <i>Liposarcoma Mixoide</i>	29
5.3 <i>Liposarcoma pleomórfico</i>	34
5.4 <i>Liposarcoma Desdiferenciado</i>	38
5.5 <i>Liposarcoma Mixto</i>	42
6. DIAGNOSTICO.....	43
6.1 <i>Presentación y exploración física</i>	43
6.2 <i>Estudio por imagen</i>	44
6.3 <i>Diagnóstico de extensión</i>	57
6.4 <i>Citogenética y biología molecular</i>	60
6.5 <i>Biopsia</i>	60
6.6 <i>Inmunohistoquímica</i>	63
7. ESTADIAJE.....	63
8. TRATAMIENTO	64
8.1 <i>Cirugía</i>	65
8.2 <i>Radioterapia</i>	68
8.3 <i>Quimioterapia</i>	70
9. PRONÓSTICO.....	72
9.1 <i>Liposarcoma bien diferenciado</i>	72
9.2 <i>Liposarcoma mixoide</i>	74
9.3 <i>Liposarcoma pleomórfico</i>	75
9.4 <i>Liposarcoma desdiferenciado</i>	75
10. SEGUIMIENTO	77
IV. PACIENTES Y METODOS.....	79
1. PACIENTES.....	80
1.1 <i>Epidemiología</i>	80
1.2 <i>Manifestaciones clínicas</i>	82
2. HISTOPATOLOGÍA TUMORAL	84
2.1 <i>Tipo histológico</i>	84
2.2 <i>Grado de diferenciación celular</i>	85
2.3 <i>Estadaje tumoral</i>	85
2.4 <i>Inmunohistoquímica</i>	87
3. METODO DIAGNÓSTICO.....	87
3.1 <i>Diagnóstico por imagen</i>	87
3.2 <i>Diagnóstico Histológico</i>	93
4. METODO TERAPEUTICO.....	99
4.1 <i>Tratamiento Quirúrgico</i>	99
4.2 <i>Tratamiento Médico</i>	105
5. METODO DE SEGUIMIENTO	108
5.1 <i>Recidiva local primaria</i>	108
5.2 <i>Recidiva local secundaria</i>	109
5.3 <i>Metástasis</i>	109
6. METODO DE VALORACION FUNCIONAL POST-TERAPEUTICA.....	110

6.1 Escala funcional EFCOM-HUVA ¹²³	110
6.2 Escala ECOG ¹²⁴	112
7. METODO ESTADÍSTICO.....	113
V. RESULTADOS	115
1. DEL TRATAMIENTO.....	116
1.1 Quirúrgico	117
1.2 Radioterapia.....	119
1.3 Quimioterapia.....	119
2. DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA.....	120
2.1 Tipo histológico.....	120
2.2 Grado de diferenciación celular.....	121
2.3 Estadíaje tumoral.....	122
3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE CONSULTA, DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICOS.....	124
4. SUPERVIVENCIA, SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, RECIDIVA LOCAL Y METÁSTASIS.	125
4.1 Supervivencia.....	125
4.2 Supervivencia libre de enfermedad.....	126
4.3 Recidiva local.....	127
4.4 Metástasis.....	129
5. RESULTADOS FUNCIONALES	132
5.1 Globales	132
5.2 Por Subgrupos	134
6. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO	137
6.1 Factores de riesgo para la Supervivencia.....	139
6.2 Factores de riesgo para la Recidiva local.....	146
6.3 Factores de riesgo para la Metástasis.....	154
6.4 Resumen del análisis de los factores de riesgo.....	160
7. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS.	165
6.1 Ecografía.....	165
6.2 Resonancia Magnética.....	165
8. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 2 SERIES TEMPORALES: ≤ 2000 vs >2000.....	169
VI. DISCUSIÓN	176
VII. CONCLUSIONES	199
VIII. ANEXO I.....	201
IX. ANEXO II.....	202
X. Bibliografía:	203

I. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El término liposarcoma hace referencia a un conjunto de lesiones malignas que comprenden desde lesiones de comportamiento benigno a otros de franca malignidad, más agresivos, susceptibles de recidivar y/o metastatizar. Las decisiones de tratamiento y cuidados posquirúrgicos vienen determinadas por las características y patrones de comportamiento que se conocen en los distintos subtipos existentes. Aunque muchos de los principios que rigen la evaluación y el manejo de otros tipos de sarcomas de partes blandas son sin duda aplicables al liposarcoma, éste cuenta con rasgos propios que le son únicos y que merecen una especial atención. En la comunidad científica no existe actualmente un plan de diagnóstico y tratamiento, encontrando en ellos la exposición de la experiencia de cada centro.

El servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca cuenta con una Unidad de Referencia en la Región de Murcia para el diagnóstico y tratamiento de los tumores musculoesqueléticos. La unidad de tumores en la Región de Murcia fue impulsada por el Dr. Clavel Sainz en los años 30 y consolidada por el Dr. Calatayud. Debido al avance en el diagnóstico, el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico, se inicia una nueva etapa en el manejo de los tumores de partes blandas hasta llegar a la actualidad, en la cual, no solo se enfoca el tratamiento a la curación de la enfermedad, si no que se tiene en cuenta la calidad de vida del paciente, siempre y cuando la agresividad del tumor lo permita.

El liposarcoma es el segundo tumor de partes blandas en cuanto a incidencia (1) y actualmente el tratamiento de dicha neoplasia no está claramente definido, por lo que creemos que es esencial y necesario un tratamiento multidisciplinar integrado del liposarcoma para lograr la curación completa y disminuir el número de recidivas.

Esto nos llevó a realizar esta memoria para obtener el grado de doctor: “Experiencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el manejo del liposarcoma”, con el fin de obtener un protocolo de manejo en el diagnóstico y tratamiento de este tumor, porque la mala utilización de las técnicas diagnósticas y por lo tanto el retraso en el diagnóstico conlleva un

peor pronóstico. La cirugía no adecuada o con márgenes afectos, se asocia a un peor pronóstico. Los diferentes tratamientos complementarios (radioterapia / quimioterapia) influyen en el pronóstico.

II. OBJETIVOS DE LA TESIS

Los objetivos de la presente tesis son:

1. Analizar las características del liposarcoma musculoesquelético según la experiencia en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
2. Valorar si las diferentes aplicaciones de las técnicas diagnósticas influyen en el pronóstico del liposarcomas musculoesquelético.
3. Estudiar la influencia del tratamiento quirúrgico y médico (radioterapia/quimioterapia) en el pronóstico del liposarcoma musculoesquelético.
4. Valorar los cambios en las técnicas diagnósticas y en los tratamientos del liposarcoma musculoesquelético empleados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca así como las posibles ventajas o desventajas de los mismos.
5. Establecer un protocolo en el manejo del liposarcoma de extremidades para disminuir el retardo en el diagnóstico y tratamiento, mejorando así el pronóstico.

III. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN E HISTORIA

Sarcoma es una palabra derivada del griego Sarxi: SARKAS (carne) que indicaban una tumefacción carnosa cualquiera, independientemente de la naturaleza del proceso patológico que la había provocado. En la actualidad se entiende por sarcoma a una neoplasia de origen conectivo maligno constituida por elementos celulares atípicos que se reproducen rápidamente y que por su carácter histológico recuerdan a las células del tejido mesenquimatoso del embrión. Los tumores de tejidos blandos son un grupo muy heterogéneo de lesiones que se clasifican según un criterio histogénico, en función del tejido adulto al que se parecen. El liposarcoma puede ser definido como una tumoración maligna formada por lipoblastos proveniente de un elemento mesenquimatoso, tejido adiposo, o una tumoración maligna que se parece en grado variable al tejido adiposo normal (1).

El liposarcoma fue descrito por primera vez por R. Virchow en 1857 (2), quien describe un tumor originado del tejido adiposo. Lo compara con el tejido conectivo embrionario y lo llama lipoma-mixoma, indicando la textura de los elementos mixoides y lipoides.

En 1916 Robertson reportó 51 casos de tumores similares y en 1935 Ewing (3) mencionó el criterio histológico haciendo la división de un grupo embrionario compuesto por células grasas fetales en una matriz mixoide, y un tipo adulto, compuesto de células fusiformes y células poliédricas.

En 1944, Arthur Purdy Scout (4) escribió: "Sin duda, unos de los más extraños y fantásticos capítulos de la historia de la oncología está protagonizado por los tumores de células formadoras de tejido adiposo. Su extraña manera de crecer, su asombroso tamaño, no igualado por ningún otro tumor, y muchas otras características y relaciones peculiares, los convierten en tumores de enorme interés". Esta frase daba comienzo a su estudio sobre 41 casos de liposarcoma en el hospital presbiteriano de New York. En este artículo ya se realiza un estudio retrospectivo recogiendo las características epidemiológicas, la variedad histológica y el tipo de tratamiento empleado. Como conclusiones expuso los grupos histológicos: mixoide bien diferenciado,

mixoide pobremente diferenciado, el tipo de células redondas y el tipo mixto. Más tarde en 1952 Ackerman y Wheeler (5) presentan el concepto de cambios locales en el metabolismo de los tumores, lo que entienden explicaría la gran divergencia entre los subtipos histológicos.

En 1954 Pack y Pierson (6) revisan 103 casos y destacan la gran importancia de la radiación adyuvante. En su estudio hacen referencia al realizado por Perry y Chu, estos estudian el efecto de la radiación sobre tumores de tejido blando y destacan al liposarcoma como tumor de partes blandas con mayor respuesta a la misma.

Sloule en 1957 (7) propone una nueva clasificación: mixoide, lipoblástico y fibroblástico. Esta clasificación se basa en el tipo de tejido predominante.

En 1962, Phelan (7), es el primero en hablar de pronóstico, relacionándolo con las dimensiones del tumor.

En 1975 Suit y colaboradores (8) destacan la importancia de combinar radioterapia y cirugía para un mejor control de la recidiva local para los tumores de partes blandas.

En 1962 Ensinger, Winslow y Friedman (9) presentaron la clasificación que se utiliza hoy en día con algunas modificaciones en un estudio de 103 liposarcomas, estando incluidos los siguientes grupos histológicos: bien diferenciado, mixoide, de células redondas y pleomórfico.

2. ETIOPATOGENIA Y PATOGENIA

La gran mayoría de liposarcomas se originan "de novo" (y no sobre otra neoplasia ya presente previamente), los de localización mamaria constituyen una excepción, teniendo su origen habitualmente sobre un cistosarcoma phyllodes preexistente (1,10,11).

No existe evidencia de que los liposarcomas aparezcan sobre lipomas benignos. Aunque existen casos en la literatura de degeneración liposarcomatosa o de liposarcoma desarrollados en o asociados con lipomas.

Los precursores de las células adiposas embrionarias y del mesénquima que forman los vasos sanguíneos, derivan de un mismo tipo celular. Esto ayuda a entender, no solo las variaciones entre sus subtipos al analizarlos microscópicamente, sino también la existencia del angiolipoma y el mixolipoma.

Si nos centramos en la histogénesis del tejido adiposo, encontramos dos teorías; una clásica expuesta por Fleming y Clark en 1877 y 1879, respectivamente, la cual sugiere que el depósito se haría sobre células conjuntivas no especializadas de naturaleza fibroblástica. Más tarde Burkhart y Wells en 1940 exponen que los lípidos son la expresión de una capacidad específica de elementos originados de un tronco común que se diseminan precozmente por el organismo para constituir el tejido adiposo, hecho demostrado por Napolitano en 1963 al demostrar que las células adiposas aún en estadios muy iniciales poseen características ultraestructurales que las separan de los fibroblastos (12). Todo lo anterior describe al tejido adiposo como una entidad no dependiente de la transformación de células de naturaleza fibroblástica o histiocítica, sino procede directamente del mesénquima primitivo. Por ello del mismo modo que la célula lo es antes de almacenar grasa en su citoplasma, la demostración de la capacidad adipogena "in vitro" realizada en un estudio del tejido tumoral (14), pone de relieve que el liposarcoma es también tal aún en ausencia de formación de grasa en el vivo. Esta capacidad puede no aparecer, pero esto no es índice de la desorganización propia de las neoplasias, de hecho en la evolución de un liposarcoma bien diferenciado en un principio se asiste en sucesivas recidivas a una transformación con un

patrón cada vez más mixoide, paralelo al aumento de su malignidad. Sin embargo el mismo tejido tumoral, en unas condiciones favorables como es el cultivo de tejidos, vuelve a ser capaz de realizar la función que le es primaria y en consecuencia almacena grasa (1,13,14). Por lo tanto la aplicación de estos hechos a la problemática de los tumores de partes blandas, demuestra que no puede concebirse el liposarcoma como una simple forma evolutiva de un grupo neoplásico común al sarcoma con diversas variantes, sino que integra una entidad nosológica distinta y absolutamente definida, dependiente de un tejido especializado y con características morfológicas y evolutivas propias (14). Por lo tanto, el liposarcoma no es una simple variante del sarcoma, entendido esta como un tumor maligno mesenquimal en sentido amplio, sino que constituye una entidad independiente derivada de un tejido especializado: el tejido adiposo.

Igual que sucede con otras neoplasias malignas, la patogenia de la mayor parte de los tumores de partes blandas se desconoce. Se han relacionado con diversos factores físicos y químicos, pero con frecuencia resulta difícil determinar la causa exacta (1). Como comentábamos anteriormente sobre el liposarcoma, en el resto de tumores de partes blandas, la aparición de un tumor maligno sobre uno benigno es muy infrecuente.

En muchas ocasiones se relacionan los traumatismos con la aparición de un liposarcoma, pero la mayor parte de los casos son anecdóticos, pues se relaciona con el descubrimiento de la masa en la zona del traumatismo y no se puede determinar la existencia previa del tumor. No existe evidencia de la relación del liposarcoma con carcinógenos ambientales como el amianto, herbicidas y exposición a la radiación, que en otros tipos de sarcomas de partes blandas si se han encontrado (1).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los sarcomas de partes blandas parece estar aumentado, aunque no esta claro si se trata de un aumento real o una mayor capacidad diagnóstica y mayor interés por este tipo de tumores (1).

Tras análisis de la bibliografía, la cual proviene de diferentes países, parece ser que la incidencia y distribución de los tumores de partes blandas, y más en concreto de los liposarcomas, es parecida en diferentes regiones del mundo.

Comparados con otros tipos de neoplasias malignas, los sarcomas de partes blandas son tumores relativamente raros. Representan un 1% de todas las neoplasias diagnosticadas de novo (1,10,11). Dentro de los sarcomas de partes blandas el liposarcoma representa entre el 9.8-16% (1,13). Es el segundo tumor maligno en incidencia solamente tras el histiocitoma fibroso maligno (1), dato que ya fue remarcado por Schwartz, Shuster y Becker en el hospital general de Pearth Ambay en New Jersey en 1970 (14).

Es una neoplasia propia de pacientes adultos, cuyo pico de incidencia se sitúa entre los 40 y los 60 años, y muestra una ligera prevalencia por el sexo masculino (1,10,11). Los casos aparecidos en pacientes más jóvenes tienen lugar en la segunda década de la vida (14,15).

En cuanto al sexo se ha encontrado discreta predominancia del sexo masculino en la mayoría de las series consultadas e incluso en algunas no encuentran diferencias.

No se observa predominancia de ninguna raza, aunque algunos estudios describen predominancia de la raza caucásica (17).

4. LOCALIZACIÓN

El liposarcoma puede aparecer en cualquier parte del cuerpo pues las estructuras mesenquimales se encuentran en todas las regiones y órganos del cuerpo. Aunque la localización más frecuente es el tejido correspondiente a partes blandas profundas de las extremidades, especialmente en extremidad inferior, y más concretamente en el muslo, donde se sitúa más del 50% del total de casos. En extremidades superiores en un 16% (15,16).

Un rasgo único entre los tumores de partes blandas limitado a los liposarcomas es su tendencia a aparecer en espacios viscerales, muy especialmente en el retroperitoneo. Hasta un tercio se originan en esta localización (13).

Aparte de los ya descritos, que son los más frecuentes, pueden tener otras localizaciones. Los de cabeza y cuello suponen el 5% del total, mientras que los situados en extremidad superior suponen un 10%. Otros lugares poco habituales incluyen el cordón espermático, la cavidad peritoneal, la axila, la vulva e incluso la mama (10,11).

La distribución es muy parecida en la mayoría de los estudios sobre el liposarcoma. Un ejemplo es el estudio de Zagars et al (116) como muestra la figura 1.

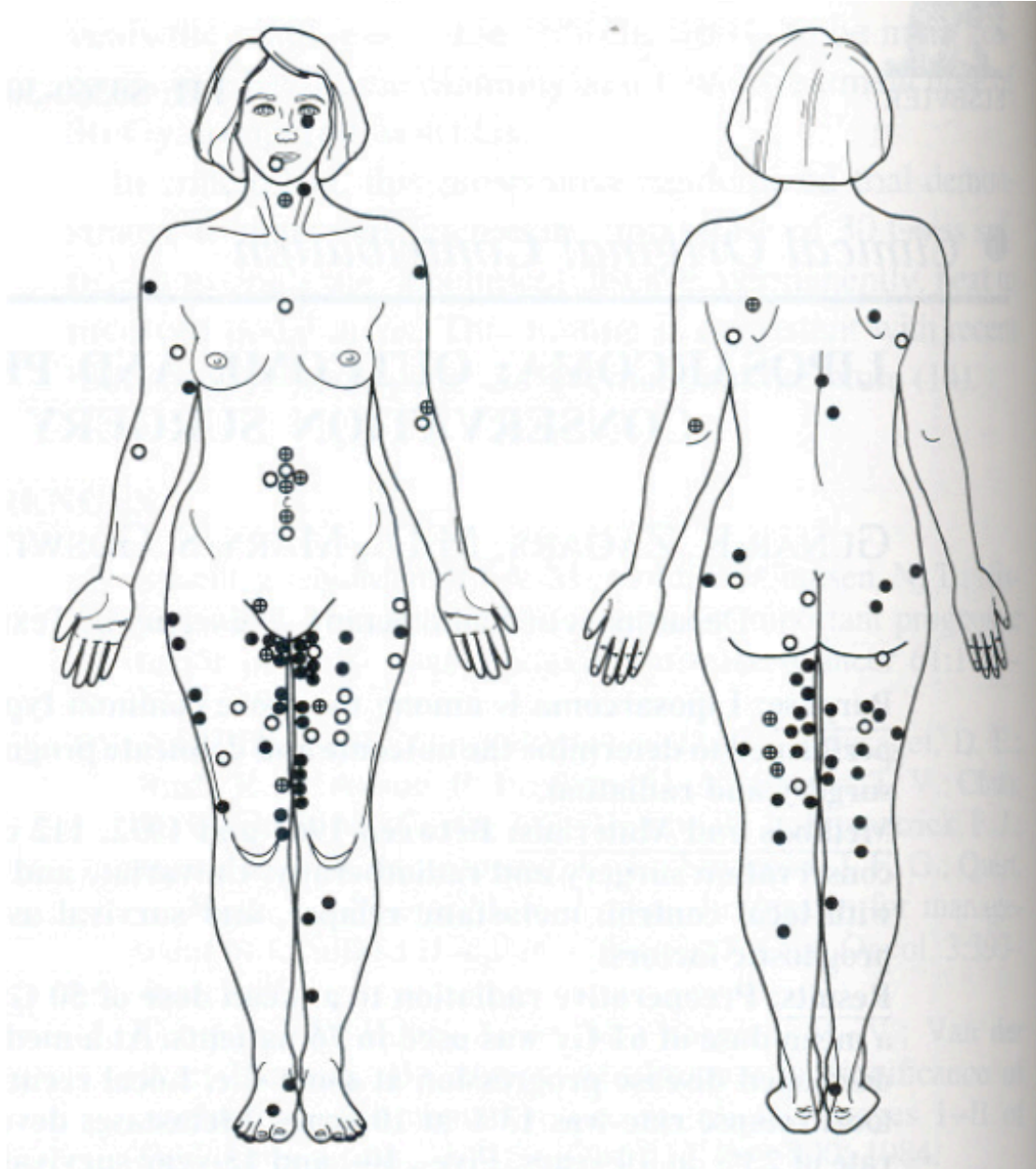


Figura 1. Distribución anatómica de los liposarcomas en el estudio de Zagars et al (116), sobre 112 liposarcomas. Se observa una mayor distribución en tercio proximal de miembros inferiores.

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Según su localización, los liposarcomas varían tanto en su peso como en su volumen. Su apariencia microscópica depende del tipo histológico, cantidad de grasa y grado de vascularización, así como de la cantidad de material mixoide y tejido fibroso que contengan (12).

Los liposarcomas pueden alcanzar grandes tamaños antes de ser diagnosticados (imagen 1). Esto ocurre principalmente en los liposarcomas retroperitoneales, ya que suelen diagnosticarse al dar clínica de obstrucción extrínseca debido a su crecimiento, es decir, relacionado con un diagnóstico tardío. Existe cierta relación en cuanto al tamaño y la agresividad del tumor, no encontrándola en cuanto al tamaño y la tendencia a diseminarse (9,12).



Imagen 1. Gran tumoración en cara anterior de muslo derecho en paciente de 70 años que corresponde a un liposarcoma.

Macroscópicamente el liposarcoma se caracteriza por ser generalmente voluminosos, blando, multilobulado o nodular. Se encuentran limitados por una cápsula de tejido conjuntivo de espesor variable. Su color varía del blanco amarillento al amarillo brillante. Es de consistencia gelatinosa, blanda y firme. Al corte pueden observarse áreas mixoides quísticas, esparcidas sobre un estroma mixoide. Desde la cápsula que recubre el tumor, se pueden observar delgadas láminas que dividen al liposarcoma en compartimentos débiles y además contienen vasos y nervios. Este aspecto macroscópico descrito se

pierde en los subtipos indiferenciados, ya que estos se asemejan más a otros sarcomas de tejidos blandos como el histiocitoma fibroso maligno (11). (Imagen 2).

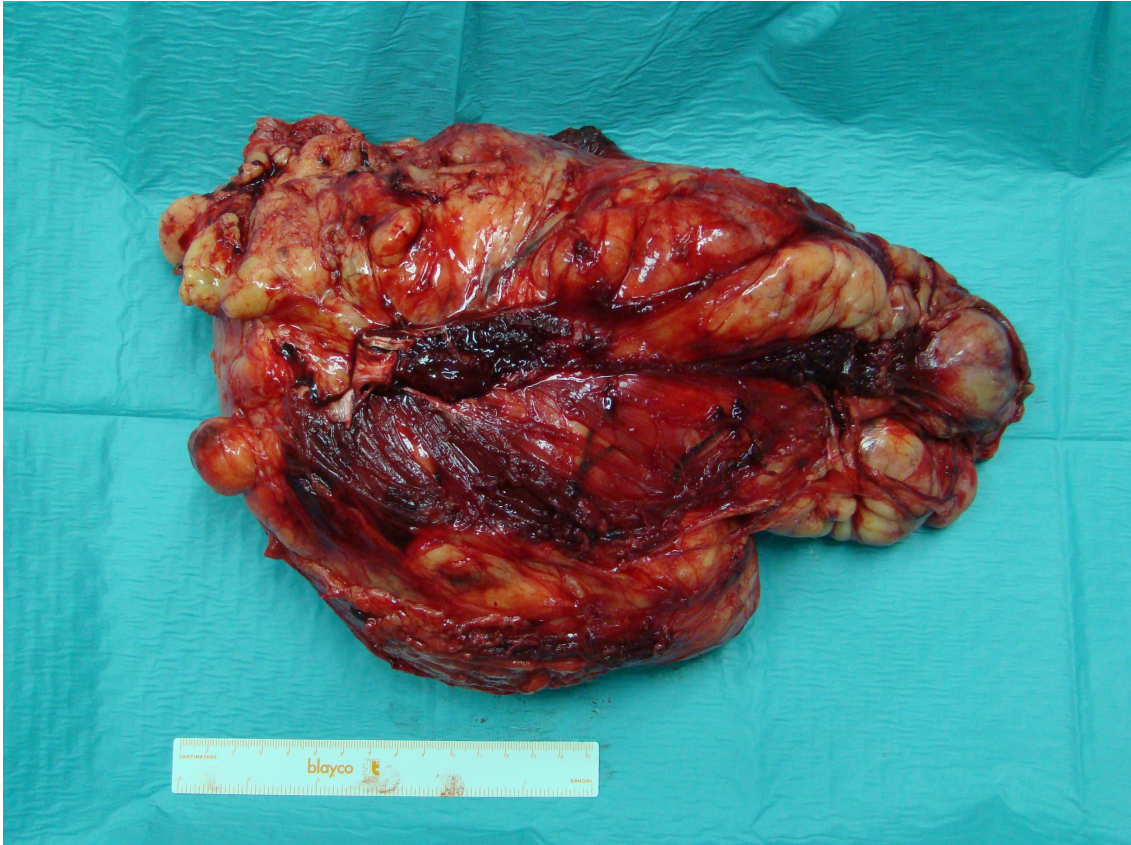


Imagen 2. Aspecto macroscópico de un liposarcoma tras su resección donde podemos observar las características anteriormente descritas: voluminoso, multilobulado, color blanco amarillento.

Microscópicamente, aunque durante muchos años el reconocimiento del lipoblasto ha sido clave para el diagnóstico de liposarcoma, en la actualidad su importancia se ha reducido notablemente ya que no siempre están presentes y también pueden encontrarse, incluso en número considerable, en ciertas lesiones benignas: lipoblastoma, lipoma pleomórfico, lipoma condroide y lipoma de células fusiformes; además, hay lesiones no lipomatosas (tumores o reactivas) que contienen células con morfología totalmente superponibles a los lipoblastos con las técnicas rutinarias. Por tanto, el valor diagnóstico del lipoblasto sólo se hace patente en un contexto adecuado (1,18). El lipoblasto es una célula mesenquimal poco desarrollada que muestra diferenciación adiposa; morfológicamente se reconoce por la presencia de una o varias

vacuolas lipídicas que indentan o festonean el contorno nuclear, a la vez que causan discreta hipercromía y desplazan el núcleo a la periferia. La tendencia a la maduración se refleja en la fusión de las vacuolas. La célula madura (lipocito) presenta una única vacuola que comprime y desplaza totalmente el núcleo a la periferia. Los lipocitos o lipoblastos univacuolados no deben confundirse con pequeños vasos capilares de luces abiertas ni con células endoteliales epitelioides vacuolizadas (Imagen 3). De igual modo, tampoco deben identificarse como lipoblastos a macrófagos multivacuolados con vacuolas pequeñas que ocupan todo el citoplasma y no modifican el contorno nuclear. Las células que más se asemejan a los lipoblastos son los macrófagos de los granulomas de silicona; estas células pueden ser bi o multivacuoladas y muestran núcleos hipercromáticos y deformados (Imagen 4). Las técnicas de inmunohistoquímica son de gran ayuda en su reconocimiento, puesto que la inmunorreacción a la proteína S-100 es positiva en los lipoblastos y negativa en los macrófagos y al contrario, la reacción al antígeno CD68 es positiva en las células macrofágicas y negativa en los lipoblastos (19).

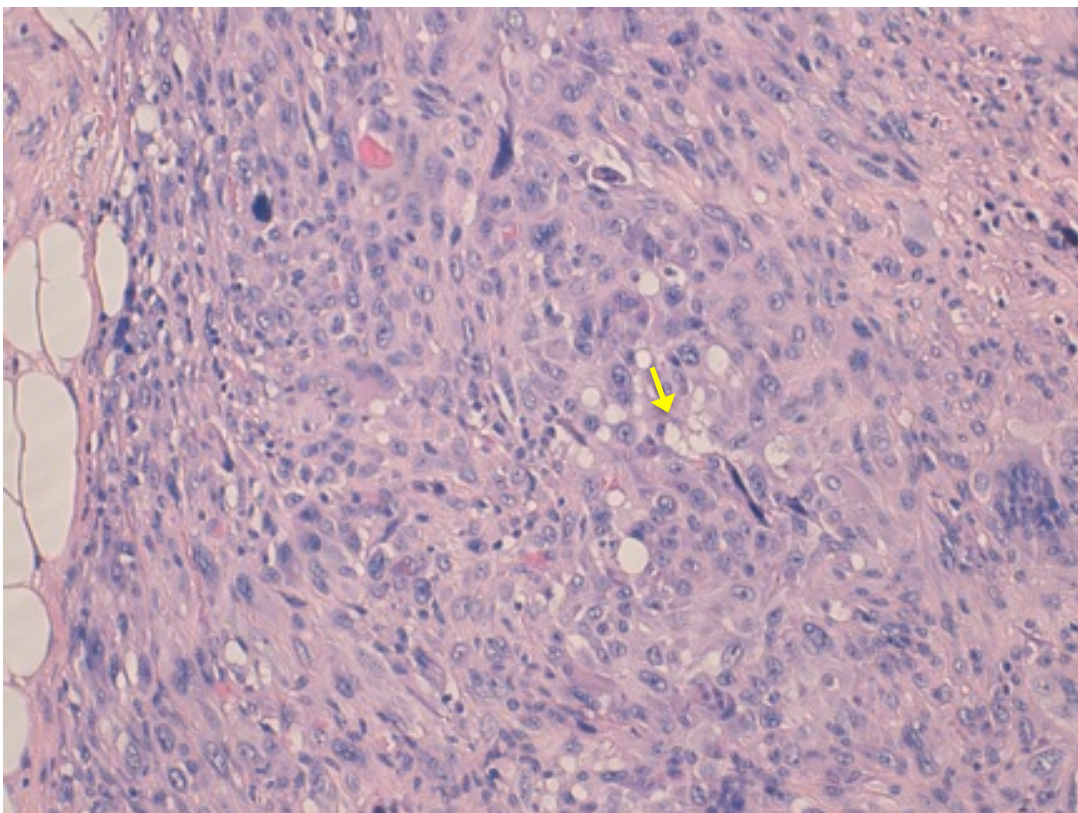


Imagen 3. Imagen microscópica de una célula de aspecto lipoblástico con múltiples vacuolas lipídicas citoplasmáticas (flecha).

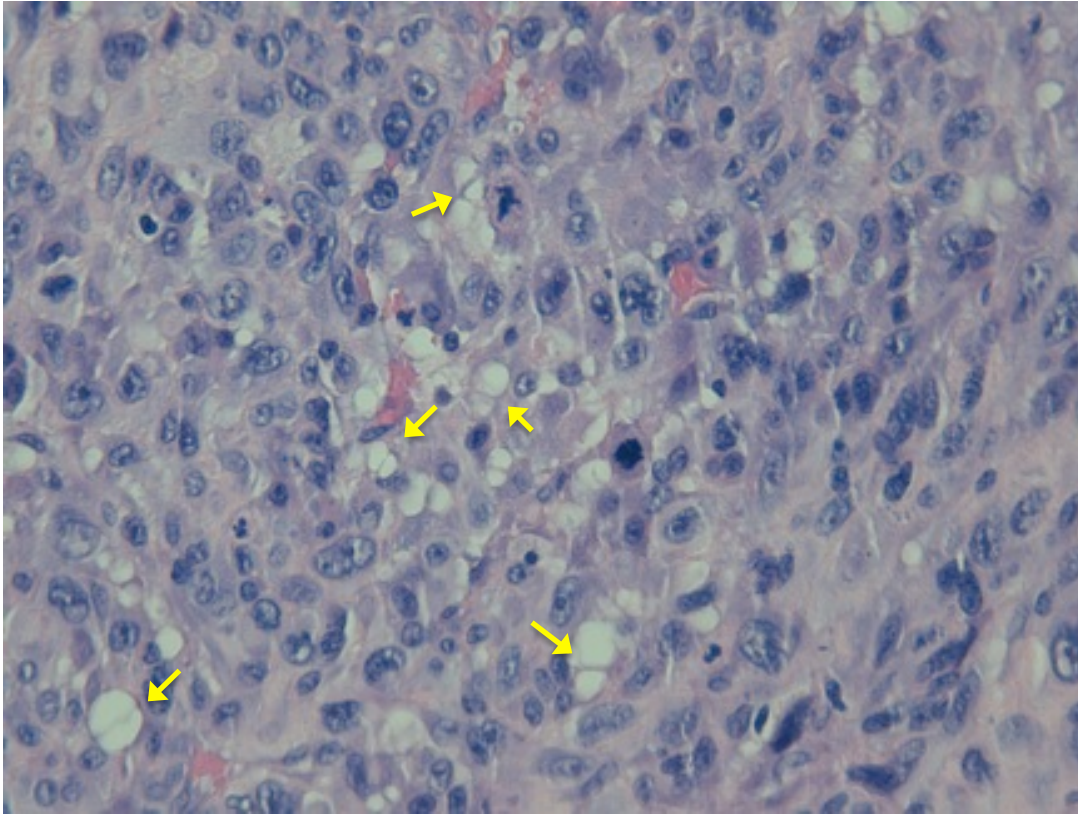


Imagen 4. Imagen a máximo aumento de células multivacuoladas. Las células son predominantemente bivacuoladas (flechas).

Dicho esto debemos destacar que, en contraposición con los otros tumores de los tejidos blandos, el diagnóstico descansa principalmente en la correlación clínica y en el uso de las técnicas histológicas clásicas, siendo muy escasa la contribución aportada por la inmunohistoquímica (10,11).

Diversas clasificaciones de liposarcomas se han propuesto a través de los años. En 1935 Ewing fue el primero en intentar su clasificación y subdividió entonces la entidad en un tipo maduro (célula adulta del liposarcoma) y el mixoliposarcoma embrionario, un tumor el cual contenía tejido mixomatoso y células adiposas fetales, el cual simulaba el crecimiento embrionario del tejido adiposo (13).

Basado en esta clasificación Stout en 1944 (4) publicó una clasificación ligeramente distinta. Las cuatro categorías que Stout propuso fueron las siguientes:

TIPO I . Mixoide bien diferenciado (con tejido adiposo maduro)

TIPO II. Mixoide pobremente diferenciado (con elementos lipoblásticos malignos).

TIPO III. Célula redonda no diferenciada (lipoblastos grandes, con citoplasmas espumosos conteniendo lípidos).

TIPO IV. Grupo mixto (formas mixtas, con células redondas, cartílago, tejido óseo y tejido fibroso).

En 1936 Gricereuff usó el termino lipoma embrional para describir el tipo mixoide del liposarcoma. El término lipoma embrional o preferiblemente, liposarcoma embrional le parecía ser más apropiado que liposarcoma mixoide, porque áreas mixoides pueden estar establecidas en muchos tipos de liposarcomas.

Soule en 1957 (6) lleva a cavo otra clasificación en base en la imagen histológica y propone tres tipos patológicos:

TIPO I Mixoide

TIPO II Lipogénico

TIPO III Pleomórfico

Cada uno de estos grupos tiene a su vez, cuatro subdivisiones según el grado de diferenciación lipoblástica. Este método de tipificación parece dar una expresión mas precisa de la naturaleza microscópica de estos tumores. Lo que determinó que microscópicamente un tumor fuera clasificado como mixoide o lipogénico, fue la predominancia y distribución de tejido mucinosos y adiposo

agregado a un pleomorfismo celular que caracteriza a los tumores denominados pleomórficos.

Más tarde aparecen nuevos conceptos que no hacen variar mucho la clasificación propuesta por Scout. Así Enzinger (1) divide los liposarcomas en cuatro grupos:

Tipo I Mixoide

Tipo II De células redondas

Tipo III Adulto bien diferenciado

Tipo IV Pleomórfico

Actualmente la organización mundial de la salud (OMS) admite actualmente cinco tipos de liposarcoma: bien diferenciado, mixoide, pleomórfico, dediferenciado y mixto (1,8) (Tabla1). Aunque estas categorías representan una misma enfermedad, cada una de ellas constituye una entidad con características propias y distintivas (1,6, 7, 8, 13, 20). El comportamiento de estos subtipos va desde neoplasias sin capacidad de generar metástasis, a sarcomas de alto grado con capacidad metastásica evidente. Ya en 1962, Enzinger y Winslow escribieron que: en ningún otro grupo de sarcomas el patólogo tenía tanta obligación de subclasificar las lesiones como en el liposarcoma.

Tumores Lipomatosos 1994	Tumores Lipomatosos 2002
<u>Benignos</u>	<u>Benignos</u>
Lipoma	Lipoma
Lipoma fusocelular/pleomórfico	Lipoblastoma/Lipoblastomatosis
Lipoblastoma	Lipomatosis
Mielolipoma	Lipomatosis del nervio
Lipomatosis	Angiolipoma
Angiolipoma	Miolipoma
Angiomiolipoma	Lipoma condroide
Hibernoma	Lipoma fusocelular/pleomórfico
Lipoma Atípico	Hibernoma
	Angiomiolipoma extra-renal
	Mielolipoma extra-renal
<u>Intermedios</u>	<u>Intermedios</u>
No existen	Tumor lipomatosos atípico/Liposarcoma bien diferenciado
<u>Malignos</u>	<u>Malignos</u>
Liposarcoma bien diferenciado	Liposarcoma desdiferenciado
Tipo lipoma	Liposarcoma mixoide y celular
Esclerosante Inflamatorio	Liposarcoma pleomórfico
Liposarcoma mixoide	Liposarcoma mixto
Liposarcoma de células redondas	
Liposarcoma pleomórfico	
Liposarcoma desdiferenciado	

Tabla 1. Comparativa de las clasificaciones de los tumores lipomatosos (OMS, 1994-2002).

El comportamiento y con ello el pronóstico de un liposarcoma viene determinado por el subtipo histológico. En cada uno de ellos podemos encontrar un tumor de características propias, a los cuales se les asignan una epidemiología, una clínica, un aspecto y un pronóstico específico. Por ello vamos a realizar una descripción por separado de los diferentes subtipos.

5.1 Liposarcoma bien diferenciado

El liposarcoma bien diferenciado, también denominado neoplasia lipomatosa atípica, es el subtipo más frecuente en los adultos, aproximadamente el 50% de los liposarcomas (1). Se define como un tumor de malignidad intermedia compuesto principalmente por adipocitos maduros que presentan variaciones significativas en su tamaño y, al menos, atipia nuclear focal, tanto en células estromales como lipoblastos (20) (Imagen 5).

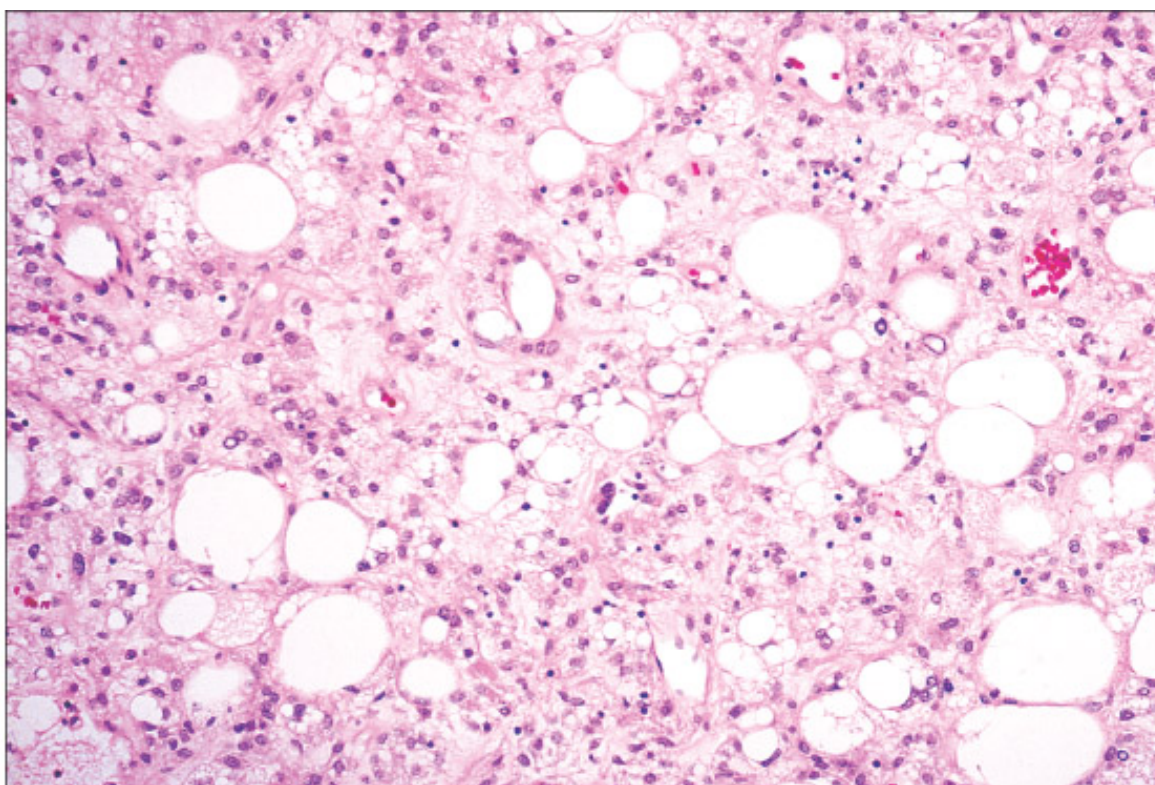


Imagen 5. Imagen microscópica de liposarcoma bien diferenciado tipo lipoma con numerosos lipoblastos.

Se presentan habitualmente en adultos de edad media-avanzada (máxima incidencia en la sexta década) y sin diferencias sexuales, aunque en algunas localizaciones, como por ejemplo la ingle, es más frecuente en varones (1). Por orden de frecuencia, las localizaciones preferenciales son: extremidades (75%), especialmente el muslo, retroperitoneo (20%), área paratesticular y mediastino (10%) (21,22). Excepcionalmente se han descrito casos en órganos (mama y laringe) (11,12) y tejidos superficiales, incluida la piel (23).

En las extremidades, generalmente se manifiestan como masas indoloras de crecimiento lento y progresivo generalmente, que se hacen particularmente visibles durante la contracción muscular (Imagen 6). Son masas de crecimiento lento, que llevan meses o años hasta que el paciente consulta al médico. En el retroperitoneo suelen pasar desapercibidos hasta llegar a alcanzar grandes dimensiones (>20 cm) o bien causar síntomas compresivos o distensión abdominal y en el cordón espermático se presentan como hernias inguinales (18,23).



Imagen 6. Imagen de tumoración en hombro izquierdo en paciente de 35 años que corresponde a un liposarcoma bien diferenciado de crecimiento lento.

Macroscópicamente son lesiones voluminosas, bien circunscritas, de color amarillo-blanquecino en función de la proporción de tejido fibroso existente (1, 18, 24), es decir, son masas de densidad grasa con zonas moteadas o en forma de estrías de mayor densidad, que se corresponden con zonas fibrosas o escleróticas (Imagen 7). También suelen tener unos límites peor definidos que los lipomas (25, 26). Los márgenes de la lesión suelen ser infiltrativos, de tal modo que se confunden con el tejido graso normal, dificultando su extirpación total; no obstante, tanto en lesiones en retroperitoneo como intramusculares, no hay evidencias claras de que la resección incompleta suponga una mayor tasa de recidivas. En el retroperitoneo, a veces los tumores se presentan como varios nódulos aparentemente discontinuos.



Imagen 7. Aspecto macroscópico de un liposarcoma bien diferenciado.

En la mayoría de las ocasiones las técnicas de inmunohistoquímica no son necesarias para realizar el diagnóstico. No obstante, se ha descrito inmunorreacción positiva a la proteína S-100 en los adipocitos en 2/3 de los casos y, con mucha menos frecuencia, también reactividad al CD34 en las células fusiformes y atípicas (23).

5.2 Liposarcoma Mixoide

La variedad mixoide abarca un continuo de lesiones, que van en un extremo desde los tumores mixoides bien diferenciados con extensa diferenciación lipoblástica a tumores de células redondas poco diferenciados en los que la diferenciación lipoblástica es como mucho poco llamativa y que se llaman "liposarcomas de células redondas"(1). Dado el amplio rango de comportamiento descrito para esta variedad, es importante buscar una medida de su agresividad en relación con el porcentaje de células redondas por área.

Este subtipo se puede definir como un tumor maligno compuesto por células mesenquimales uniformes, redondas u ovales, no lipogénicas, junto con un número variable de lipoblastos atípicos en el seno de un estroma mixoide con vascularización capilar plexiforme (20). Representa el 30-35% de todos los liposarcomas, y a diferencia del subtipo bien diferenciado muestra preferencia por adultos de menor edad, con un pico de máxima incidencia entre la cuarta y la quinta década de la vida. Se localiza principalmente en las extremidades inferiores (75%), particularmente muslo, glúteo y hueso poplíteo. Rara vez se presenta en el tejido subcutáneo o en retroperitoneo. Es de destacar que los casos descritos en la infancia son en niños mayores de 10 años (15,28,29). Radiológicamente presenta un patrón muy variado, caracterizándose por lesiones heterogéneas con zonas parecidas a la grasa y otras zonas con características más similares a otros sarcomas de partes blandas que coinciden con las zonas de mayor concentración de células redondas (25).

Macroscópicamente son lesiones bien circunscritas, multinodulares, sin necrosis pero con áreas de color rojizo que representan hemorragia, además suelen tener consistencia gelatinosa (Imagen 8). A veces, coexisten áreas amarillentas compuestas por adipocitos maduros o bien áreas con aspecto de carne de pescado, correspondientes a focos hipercelulares y de células redondas (1,18,20,24,29).

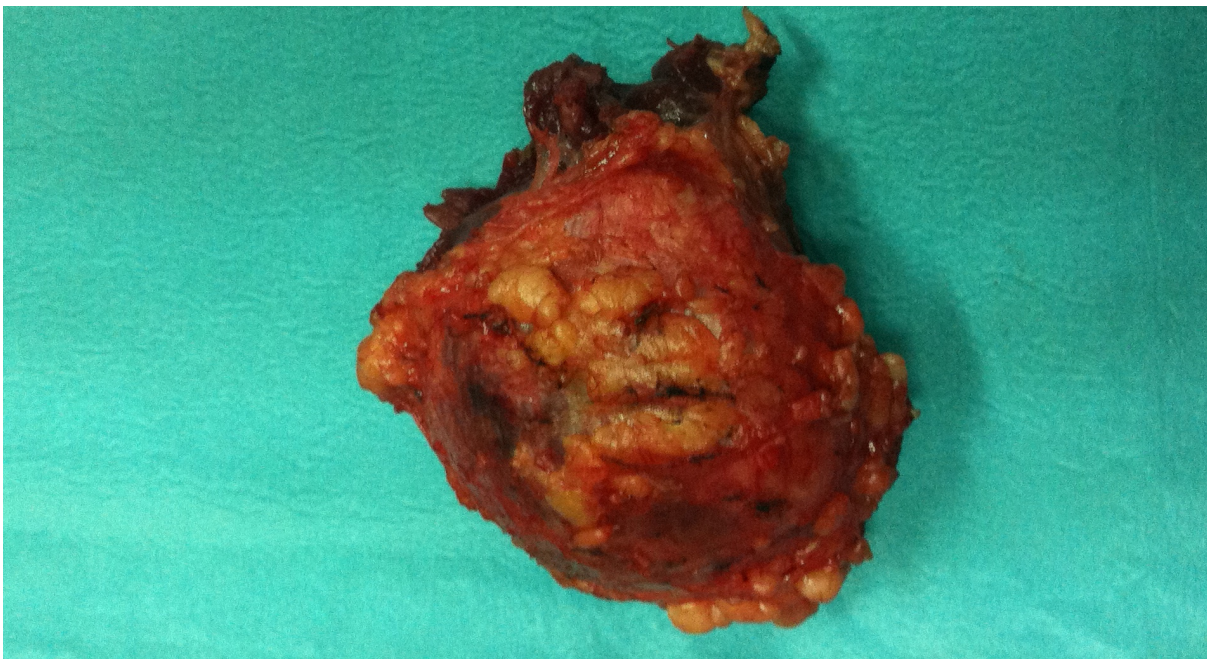


Imagen 8. Imagen macroscópica de un liposarcoma mixoide.

Microscópicamente los liposarcomas mixoides puros se parecen mucho a la grasa fetal en desarrollo. Se caracterizan por ser multinodular, cada nódulo constituido por células fusiformes o redondas de aspecto inocente, que se localizan en el seno de una matriz mixoide constituida por ácido hialurónico. Las mitosis son poco frecuentes o no se identifica ninguna. Los lipoblastos son más llamativos en la periferia de los nódulos (1). El estroma es rico en ácido hialurónico, positivo con azul alciano y sensible a la hialuronidasa (32). Conforme los liposarcomas mixoides pierden su diferenciación, asumen un

aspecto de células redondas cada vez más llamativo que se disponen en un principio de forma desorganizada adosadas unas a otras y poco a poco se van situando formando cordones ramificados o hileras hasta llegar a observar solamente células redondas ocultando el estroma mixoide (33). Estas características se pueden observar en las siguientes imágenes microscópicas de liposarcomas mixoides (Imagen 9, Imagen 10, Imagen 11).

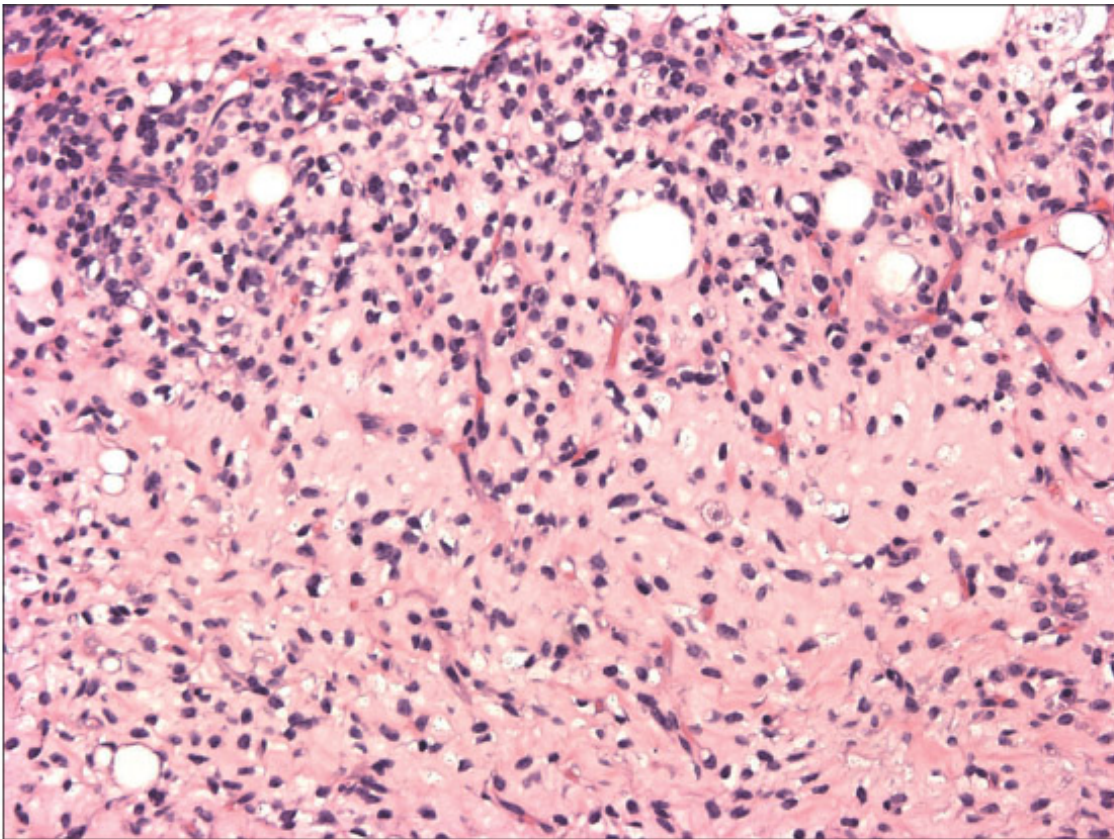


Imagen 9. Imagen microscópica de liposarcoma mixoide con aumento de celularidad en la periferia de los lóbulos con características de diferenciación lipoblástica en dicha zona

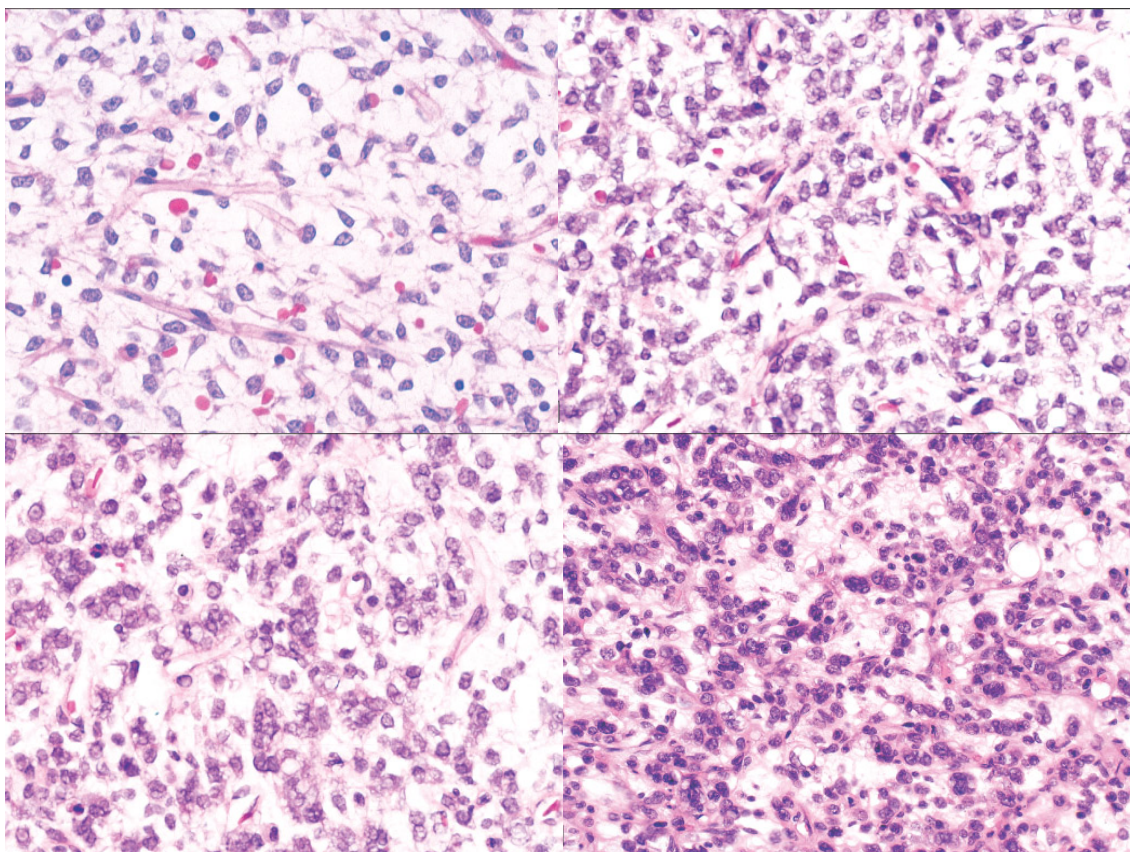


Imagen 10. Grupo de imágenes de microscopio donde se puede observar una progresiva transición, de izquierda a derecha y de arriba a abajo, de un liposarcoma de células mixoides a un liposarcoma de células redondas.

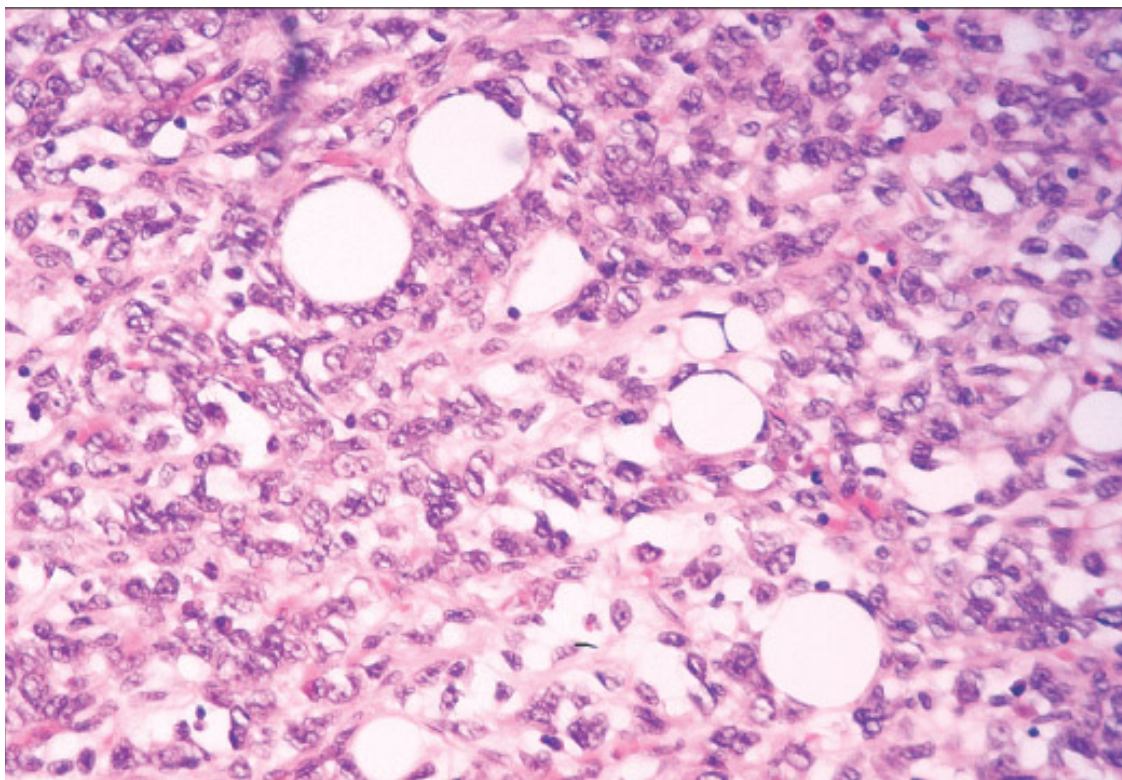


Imagen 11. Imagen microscópica de liposarcoma mixoide con áreas demarcadas de liposarcoma de célula redonda.

El diagnóstico diferencial del liposarcoma mixoide incluye muchos sarcomas de aspecto mixoide. Los dos más frecuentes son el fibrohistiocitoma maligno mixoide y el condrosarcoma mixoide. El primero se diferencia por tener mayor atipia nuclear y una vascularización más grosera. El condrosarcoma mixoide, sus células se distribuyen de forma típica en cordones y su estroma con hematoxilina eosina es característicamente azul pardo, en el liposarcoma es claro y sus células tienen una distribución más anárquica (1,12).

Hoy en día se ha aceptado de forma general que la extensión de la diferenciación a células redondas es importante para la metástasis y la supervivencia. Diferentes estudios han establecido una estadificación del liposarcoma mixoide. Kilpatrick y colaboradores (29) establecieron tres grados, de 5-10% de células redondas, de 5-25% o más del 25% de células redondas. Por otro lado Antonescu y colaboradores (34) establecieron dos grados, según hubieran menos o más del 5% de células redondas. Con esto queremos destacar la importancia por parte de anatomopatólogo de cuantificar el porcentaje de células redondas, a mayor número, mayor riesgo de metastatizar y recaer. En el estudio de Kilpatrick (29) se establece una relación entre la población de células redondas (%) y las metástasis: 0-5% se relaciona con 23% de metástasis, 5-10% se relacionó con 35% de metástasis y más del 25% de células redondas con un 58% de metástasis. En el estudio de Antonescu (34) establecieron que un alto grado de células redondas (> 5%), áreas de necrosis (>5%) y sobreexpresión de tinción con p53 se correlaciona de forma significativa con una menor supervivencia sin metástasis. No se encontró relación con la fusión FUS-CHOP y la supervivencia.

Además de metastatizar en lugares habituales como los otros subtipos, el subtipo mixoide tiene una tendencia curiosa; que consiste en metastatizar a otros tejidos blandos. En el estudio de Evans (35), en una serie de 66 liposarcomas, 16 mixoides metastatizaron con la siguiente distribución: 12 a otros tejidos blandos, 8 a hueso y 7 a pulmón.

5.3 Liposarcoma pleomórfico

El liposarcoma pleomórfico es el subtipo menos frecuente, supone menos del 15% de estos (36,37,38,39). Se desarrolla al final de la vida adulta, mostrando una distribución similar entre el retroperitoneo y los tejidos blandos profundos de las extremidades. Una cuarta parte de estas lesiones se desarrollan en piel o en tejido celular subcutáneo (40).

El subtipo pleomórfico se define como un sarcoma pleomórfico de alto grado con variable proporción de lipoblastos pleomórficos (20). La mayoría de los casos se observan en adultos mayores (>50 años) sin predilección por el sexo (1,18,24). Las localizaciones más habituales son las extremidades, particularmente las inferiores, seguido del retroperitoneo, área paratesticular, mediastino, cabeza, cavidad pélvica, y órbita (1,18,20,24). Aunque la mayoría tienen una ubicación profunda, a veces también se pueden observar en hipodermis o piel (18,20,24). La mayoría de los pacientes se presentan con una masa firme de crecimiento progresivo y reciente aparición.

Macroscópicamente son lesiones firmes, por lo general mayores de 10 cm, multinodulares y blanco-amarillentas, que contienen áreas mixoides o de necrosis (1,18,20,24) (Imagen 12).

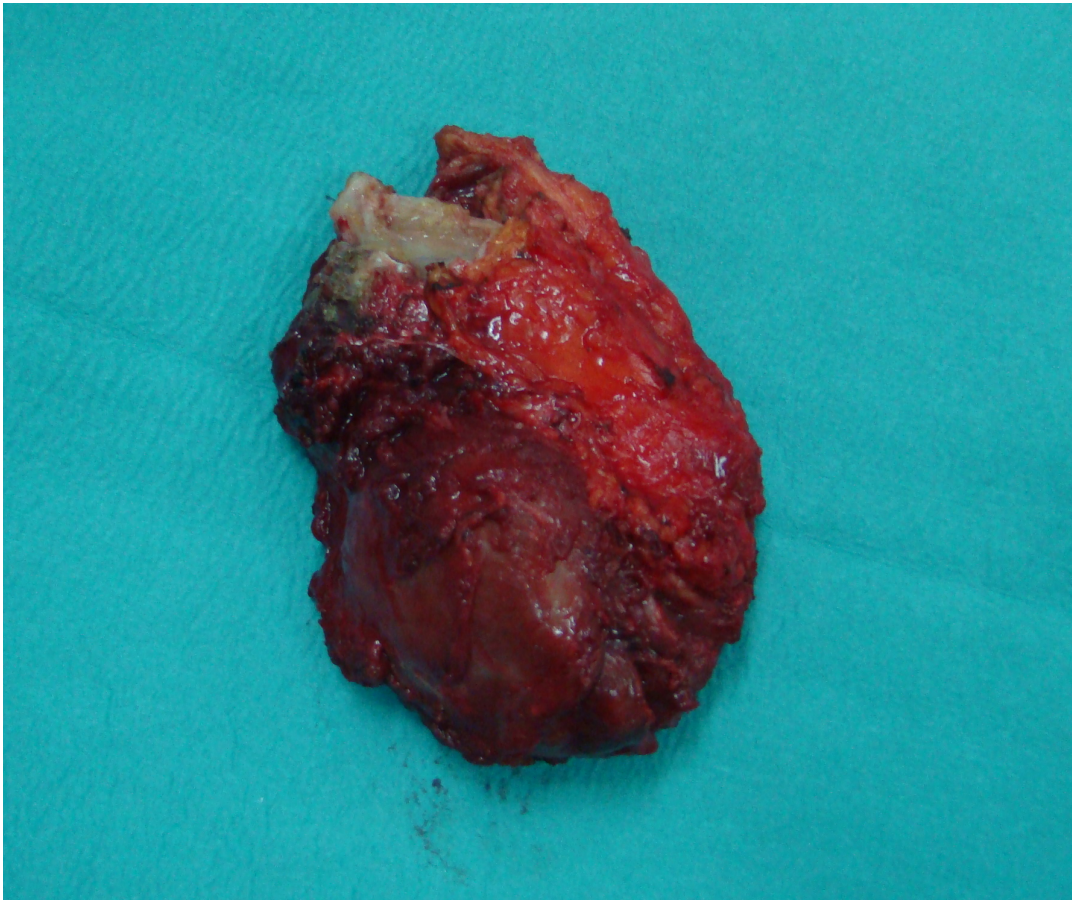


Imagen 12. Imagen macroscópica de liposarcoma pleomórfico donde se observan en la región superior una zona blanquecina de necrosis combinada con otras áreas mixoides.

Microscópicamente muestran dos patrones histológicos. En ambos destaca un patrón desordenado con alto grado de pleomorfismo celular que incluye células gigantes muy pleomorfas. El patrón más habitual se parece al del fibrohistiocitoma maligno, pero se diferencian al poseer el liposarcoma, lipoblastos gigantes de núcleos hipercromáticos muy pleomorfos (imagen 13). En ausencia de ellos, estas lesiones se suelen diagnosticar como fibrohistiocitomas o como rabdomiosarcomas (1,21,23).

El otro patrón microscópico del liposarcoma pleomórfico se caracteriza por células gigantes pleomorfas, otras mononucleares más pequeñas, ambas con vacuolas que contienen lípidos, y además lipoblastos (Imagen 14). Según la concentración de cada una de estas células el liposarcoma se comporta de manera diferente.

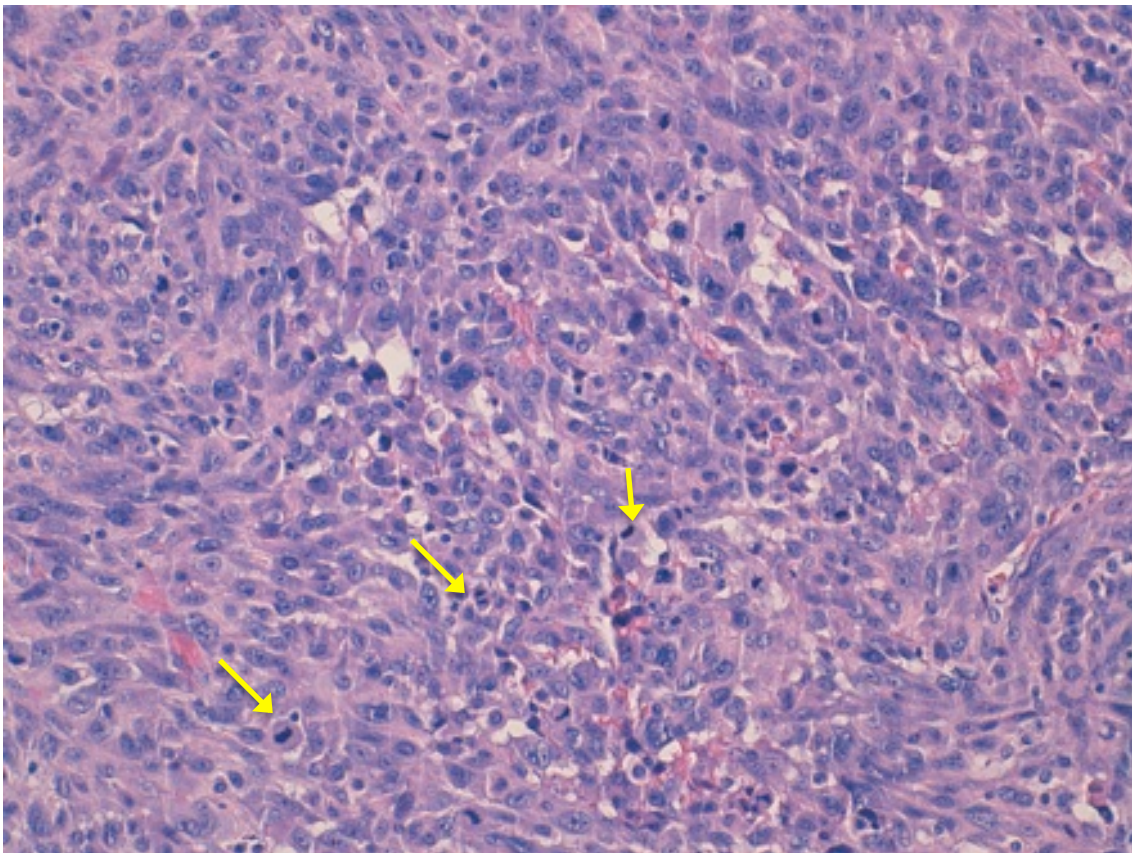


Imagen 13. Imagen a microscopia de liposarcoma pleomórfico donde se observa el enorme pleomorfismo nuclear, identificándose solo algunas células vacuoladas. En este campo hay abundantes mitosis (flechas) y signos de cariorrexis y picnosis nuclear.

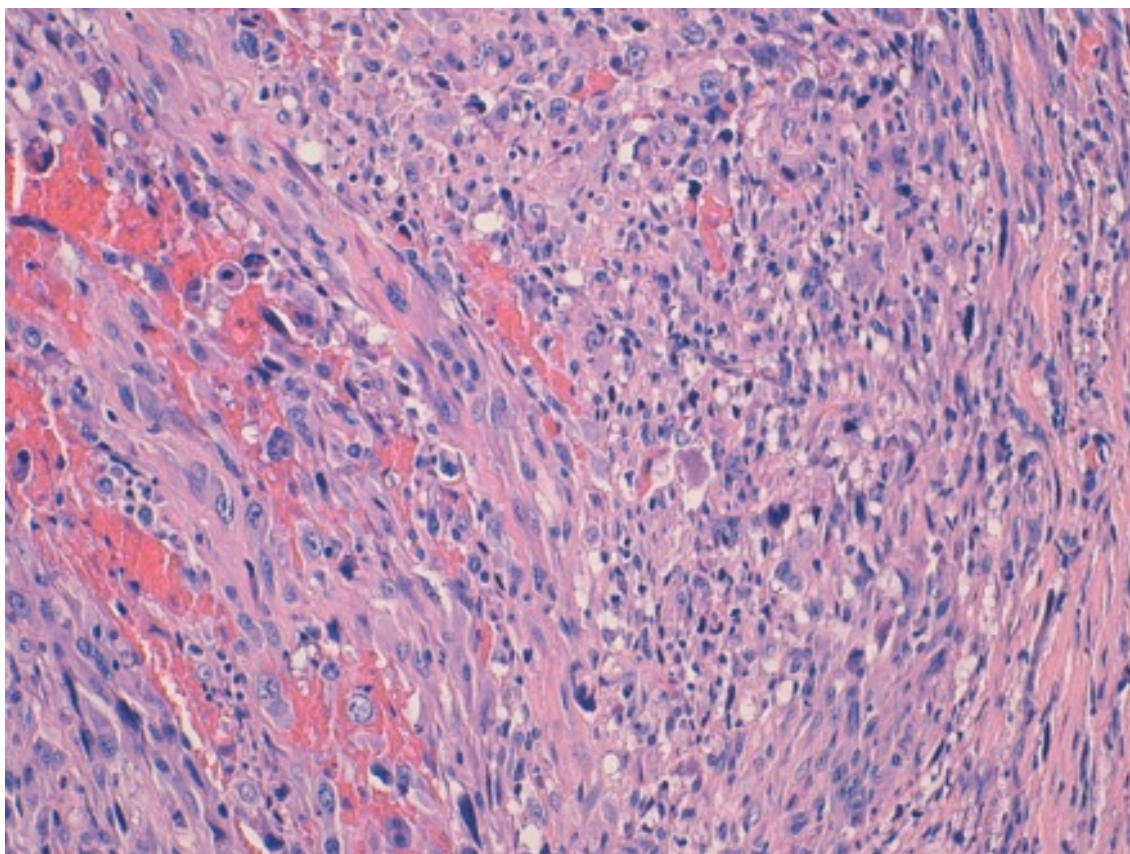


Imagen 14. Imagen microscópica de liposarcoma pleomorfo donde se puede observar una zona de gran actividad, con hemorragia y mitosis. Igualmente hay gran pleomorfismo nuclear y se observan células vacuoladas fundamentalmente en el campo central-derecho de la imagen.

Los liposarcomas pleomórficos son neoplasias agresivas con una tasa de metástasis del 30-50% y de mortalidad del 40% (39,40,41). Las metástasis asientan preferentemente en el pulmón (1,18,24,40). En la serie publicada por Hornick y colaboradores (41), que incluye a 57 pacientes, la supervivencia a los cinco años fue del 63%, con una tasa de recidivas locales y de metástasis del 42% y una supervivencia libre de enfermedad del 39%. En el estudio multivariable solo se seleccionaron como variables independientes predictivas de pronóstico adverso la edad (>60 años), la localización central, el tamaño tumoral y el índice de mitosis >10mitosis/ 10 campos de gran aumento.

5.4 Liposarcoma Desdiferenciado

La variedad de liposarcoma desdiferenciado se define como una neoplasia adipocítica maligna que presenta transición de liposarcoma bien diferenciado a sarcoma no lipogénico de grado histológico variable (20). Antiguamente los liposarcomas desdiferenciados se definían como bien diferenciados localizados en regiones adyacentes a sarcomas de alto grado no lipogénicos y además se creía que la desdiferenciación se producía tras un periodo de latencia de varios años (1).

La transición puede presentarse en el tumor primario (90%) o en la recidiva de un tumor lipomatoso atípico (10%) (1,18, 20,24,42,43). El riesgo de desdiferenciación en los liposarcomas bien diferenciados se estima en el 10% y es mucho más acusado en las lesiones situadas en el retroperitoneo que en las localizadas en extremidades; no obstante, es el tiempo de evolución, en vez de la localización, el factor más determinante.

El liposarcoma desdiferenciado presenta la misma distribución en la edad y las localizaciones preferentes son: retroperitoneo, extremidades, cordón espermático y mediastino. La proporción entre el retroperitoneo y las extremidades es de 3:1. Es de destacar que aunque es posible la desdiferenciación de los liposarcomas de extremidades esta es excepcional (22,30). Los liposarcomas desdiferenciados localizados en el retroperitoneo se presentan como tumoraciones no dolorosas que causan distensión abdominal o compresión de vísceras adyacentes. En las extremidades se muestran como lesiones de crecimiento rápido recientemente desarrolladas en el seno una masa previa (18).

Los estudios radiológicos muestran áreas típicas de liposarcoma bien diferenciado, pero además zonas a modo de masas de tejido no graso, que muestran características similares a otros sarcomas de alto grado (44).

Macroscópicamente son masas amarillas grandes, multinodulares, con áreas sólidas gris-marrón no lipogénicas. Las áreas grises oscuras se corresponden con los focos desdiferenciados y con frecuencia presentan focos de necrosis y hemorragia. En ocasiones, las áreas desdiferenciadas ocupan la

totalidad de la lesión. Esto se observa especialmente en aquellas resecciones parciales donde el cirujano interpreta como tumor sólo las áreas blanco grisáceas y no el tejido adiposo periférico (1,18) (Imagen 15).

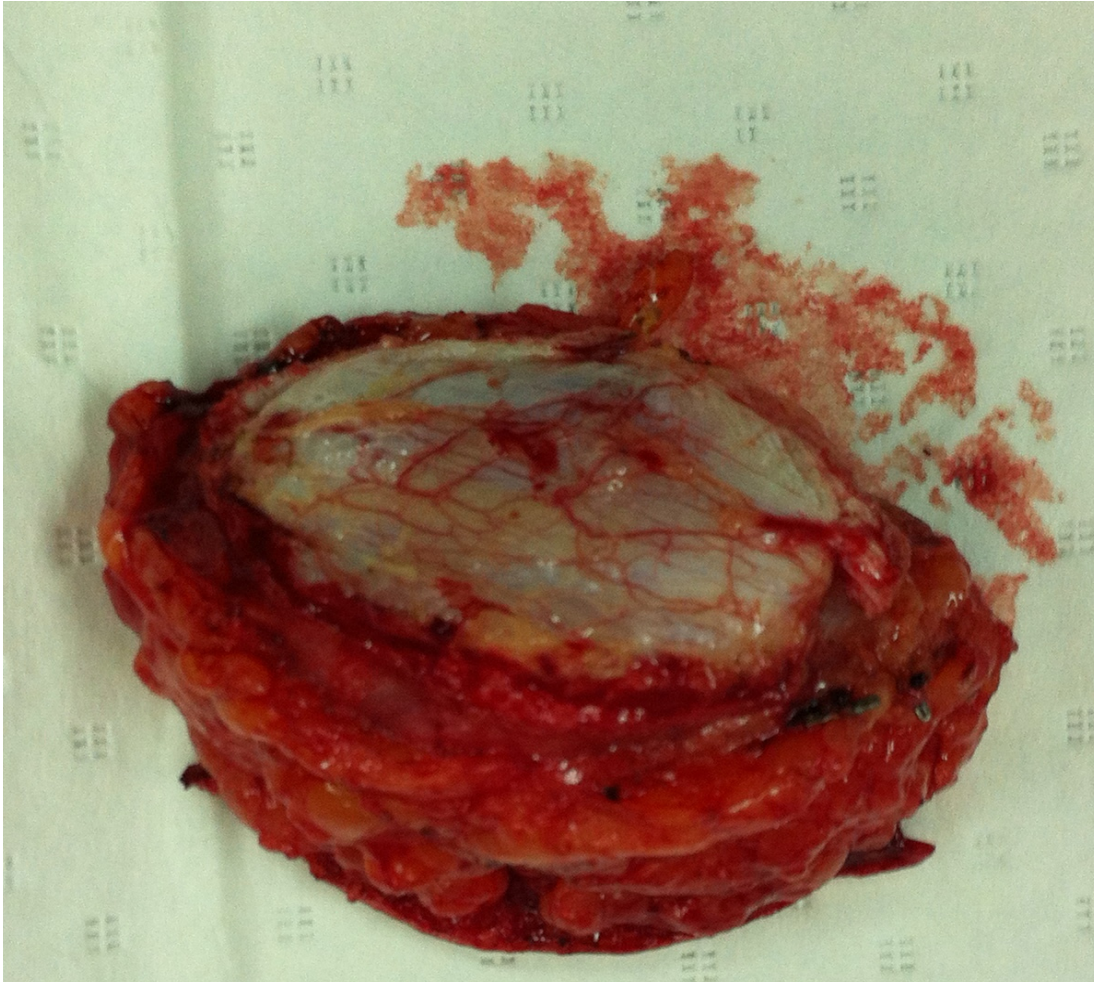


Imagen 15. Imagen macroscópica de liposarcoma desdiferenciado donde se pudo observar una zona de color grisáceo que corresponde a un área de marcada desdiferenciación celular y de hemorragia y necrosis.

Microscópicamente se reconocen áreas con las características descritas anteriormente en el liposarcoma bien diferenciado y otras áreas de componente no lipogénico (Imagen 16). La zona de contacto entre ambas zonas suele ser abrupta, en ocasiones es más gradual, pero es raro que se entremezclen ambas zonas (1). En el 90% de los casos las zonas desdiferenciadas son similares a las de un fibrohistiocitoma maligno o sarcoma pleomorfo indiferenciado (1,18,25,39,42) (Imagen 17).

Ultraestructuralmente muestran poca diferenciación lipogénica. Las células tienen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, uniones celulares primitivas y prominentes lisosomas. Algunas células contienen pequeñas cantidades de lípidos en el citoplasma (45).

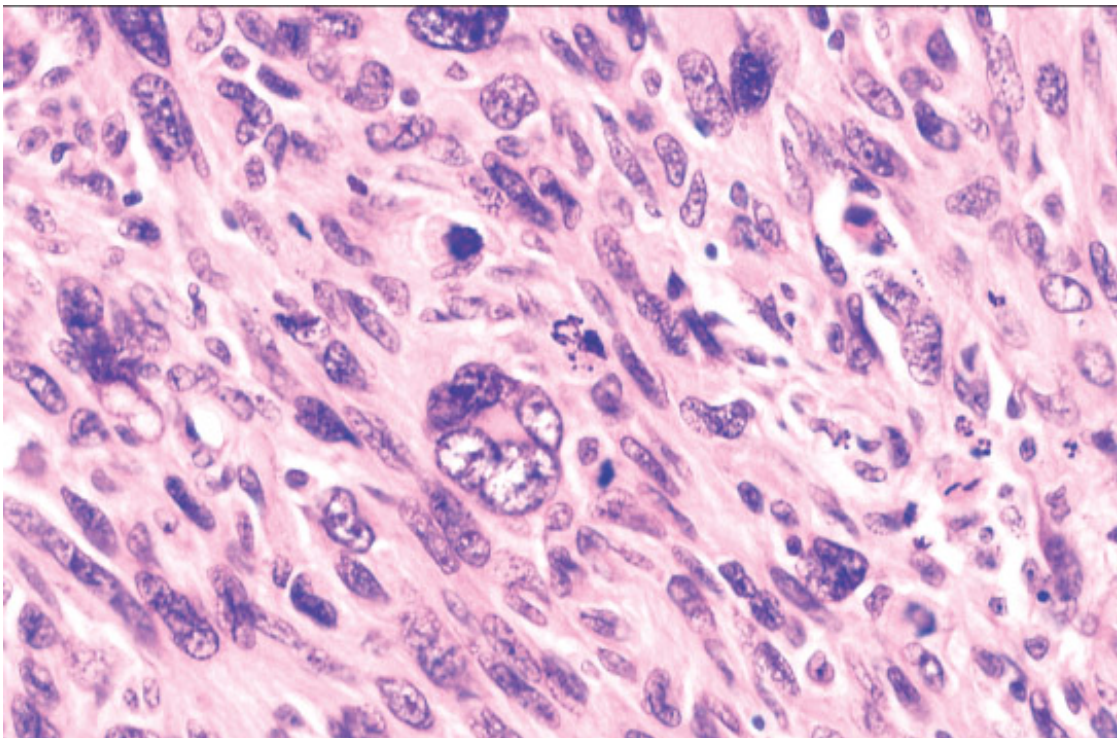


Imagen 16. Imagen microscópica de liposarcoma dediferenciado con áreas que recuerdan a un histiocitoma maligno de alto grado.

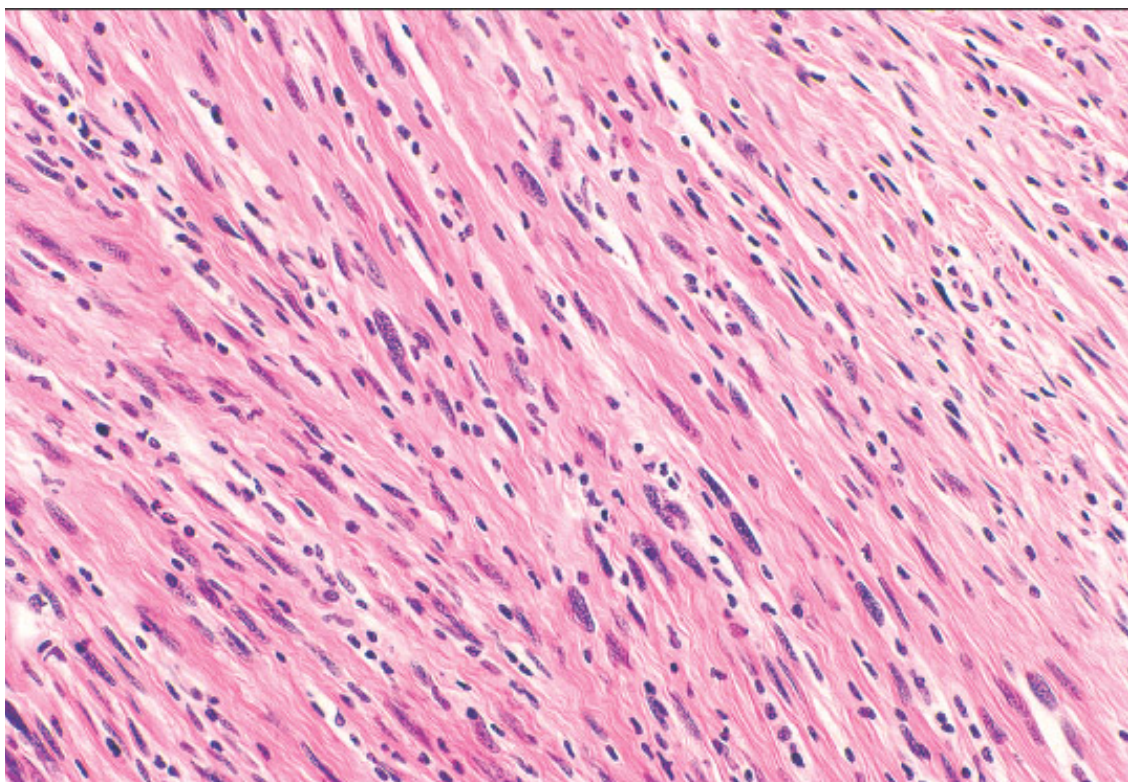


Imagen 17. Imagen microscópica de liposarcoma dediferenciado con áreas que recuerdan a un fibrosarcoma.

El principal problema de diagnóstico diferencial del liposarcoma dediferenciado es distinguirlo de un sarcoma con infiltración en la grasa. Por ello muchos autores consideran esencial demostrar la presencia clara de liposarcoma bien diferenciado lejos de zonas dediferenciadas (1,18,25,42,44). Por otro lado según establece Enzinger y colaboradores (1) la dediferenciación debe ser visible macroscópicamente ($>1\text{cm}$) para poder aplicar el término liposarcoma dediferenciado. Consideran que se debe individualizar y diagnosticar de forma descriptiva por parte de anatomopatólogo, indicando el tamaño del foco de dediferenciación, porque ello se relaciona con el comportamiento del tumor.

5.5 Liposarcoma Mixto

Existen un grupo de liposarcomas que no se ajustan a ninguno de los subtipos de liposarcoma reconocidos por la OMS, aunque esta última recomienda diagnosticar estas lesiones como liposarcomas tipo mixto. Se estima que un 5% aproximadamente de los liposarcomas pertenecen a este subtipo (17,20,46). Se definen como lesiones extremadamente raras que se observan en adultos de edad avanzada. Aunque la mayoría de los casos se han descrito en el retroperitoneo o en la cavidad abdominal, también se han referido en otras localizaciones, tales como mediastino y extremidades (23,28).

Macroscópicamente son lesiones grandes, multinodulares, con áreas sólidas gris-amarillentas, que suelen descubrirse de modo incidental (20).

Histológicamente, la mayoría corresponden a liposarcomas bien diferenciados con degeneración mixoide o dediferenciación a mixofibrosarcoma. Otra segunda posibilidad es el desarrollo en un liposarcoma mixto de áreas sarcomatosas no lipogénicas. Esta lesión también ha sido denominada liposarcoma mixto dediferenciado (47).

6. DIAGNOSTICO

El liposarcoma se encuentra dentro de un grupo de tumores, los de partes blandas, que aunque es un grupo muy heterogéneo, la valoración clínica de los mismos sigue unos patrones comunes.

6.1 Presentación y exploración física

La mayor parte de los pacientes con un liposarcoma acuden a consultas refiriendo la aparición de un bulto, o de su crecimiento en los últimos meses. Se suele tratar de una masa indolora salvo cuando refieren traumatismo casual sobre dicha zona y el diagnóstico se convierte en hallazgo casual.

En la exploración física nos encontramos ante masas blandas y carnosas o considerablemente duras dependiendo del grado de diferenciación del tumor. Cuanto más se asemejen al tejido adiposo más blandos serán. Esa masa suele no estar adherida a planos profundos. La movilidad del miembro suele estar conservada completamente y la exploración neurovascular distal también salvo que la masa invada estructuras vecinas. Es importante explorar territorios ganglionares regionales, a pesar que las metástasis ganglionares son poco frecuentes en el liposarcoma y en los sarcomas de partes blandas en general, se estima que en menos del 15% de los sarcomas de partes blandas localizados en la extremidad (49).

Desafortunadamente, dado que dichos pacientes no se sienten “enfermos” en las fases iniciales del desarrollo de su neoplasia, el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento de los mismos se ve con cierta frecuencia demorado (48).

Con los liposarcomas retroperitoneales la clínica puede ser muy diferente. Se suelen detectar de forma mucho más tardía, en tanto en cuanto el espacio retroperitoneal es capaz de acomodar sin modificar masas de tamaño muy superior a las que cabrían en el muslo. Además hay que tener en cuenta que la clínica del cuadro en esta localización puede estar dominada por la obstrucción intestinal o urinaria.

6.2 Estudio por imagen

Tras haber realizado una historia clínica y exploración exhaustiva, se debe completar el estudio de la masa con técnicas de imagen.

La valoración radiológica de los tumores de partes blandas ha evolucionado considerablemente en los últimos años, principalmente con la aparición de la Resonancia Magnética (RM) y sus mejoras. Enzinger y Weis (1) establecen como objetivos radiodiagnósticos en el estudio de un sarcoma de partes blandas los siguientes: identificar y caracterizar la lesión, distinguir una neoplasia de un proceso no neoplásico, conseguir un diagnóstico específico y establecer un diagnóstico diferencial razonable, orientar la biopsia y estadificar la lesión. La mayoría de los autores concuerdan que es posible realizar un diagnóstico preciso mediante la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética en el 25-50% de los casos (1,50,51,52). Además estos autores también consideran que el porcentaje irá aumentado con el paso de los años por el avance de las técnicas de imagen.

Los aspectos radiológicos más importantes a la hora de valorar los tumores de partes blandas son la localización y el aspecto intrínseco (tamaño, morfología, forma y extensión) de la lesión (55). La localización específica en compartimentos es vital a la hora de diagnosticar y poder estadificar el tumor, la cual hoy en día es fácil de conseguir con los cortes transversales. Además en muchas ocasiones permite un diagnóstico diferencial entre diferentes sarcomas de partes blandas porque algunos tumores afectan con más frecuencia unos compartimentos que otros. Las características intrínsecas de los liposarcomas son muy sensibles a la RM, las describiremos cuando hablemos de esta prueba.

Para lesiones localizadas en una extremidad se suele comenzar con una radiografía convencional (53), la cual nos permite diferenciar si hay o no afectación ósea (Imagen 18). En la mayoría de los casos son normales y no aportan nada para el diagnóstico, pero en ocasiones permiten detectar calcificaciones sutiles, aumento de densidad de partes blandas o alteraciones óseas de base mejor que la TC o la RM (53,54). Pero debido a su facilidad de realización y su escaso coste, se debe realizar siempre como técnica inicial para valorar cualquier masa en la extremidad.



Imagen 18. Radiografía anteroposterior y lateral de rodilla de un paciente con liposarcoma en dicha región. Como se puede observar en la imagen no se observan lesiones óseas ni alteraciones de partes blandas.

A continuación se realiza una ecografía. La ecografía es la prueba diagnóstica empleada como método de screening, permitiendo valorar la heterogeneidad u homogeneidad de la lesión (Imagen 19,20). Si los hallazgos ecográficos son sugestivos de tumoración maligna, es necesaria la realización de una biopsia de la misma guiada por ecografía para llegar al diagnóstico definitivo (55).

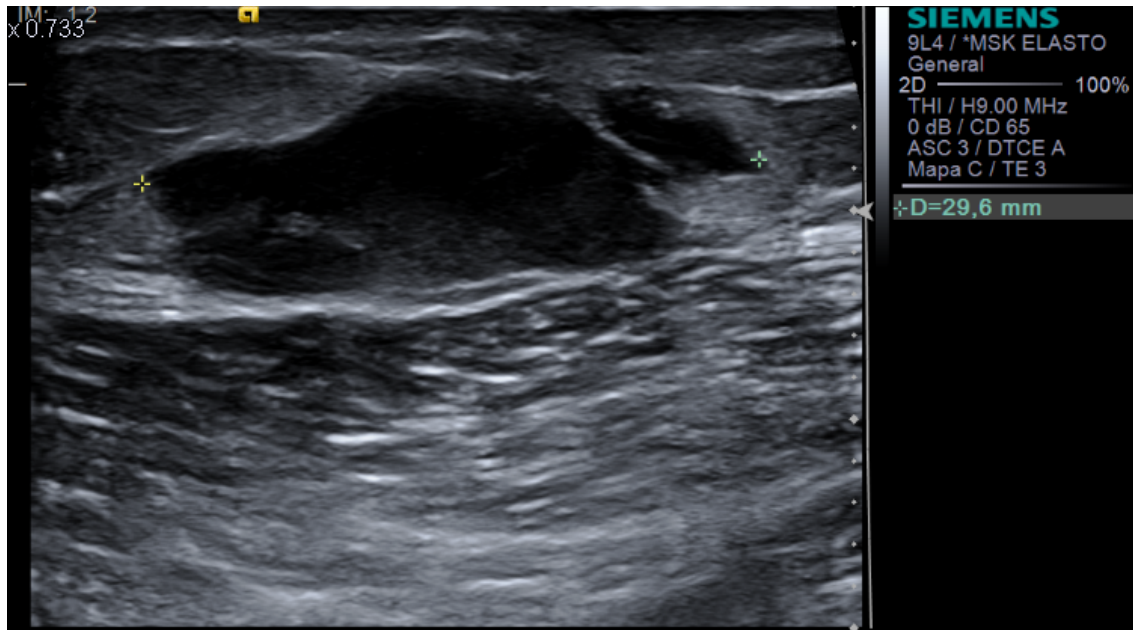


Imagen 19. Ecografía de un liposarcoma mixoide localizado en cara anterolateral tercio proximal de muslo derecho.

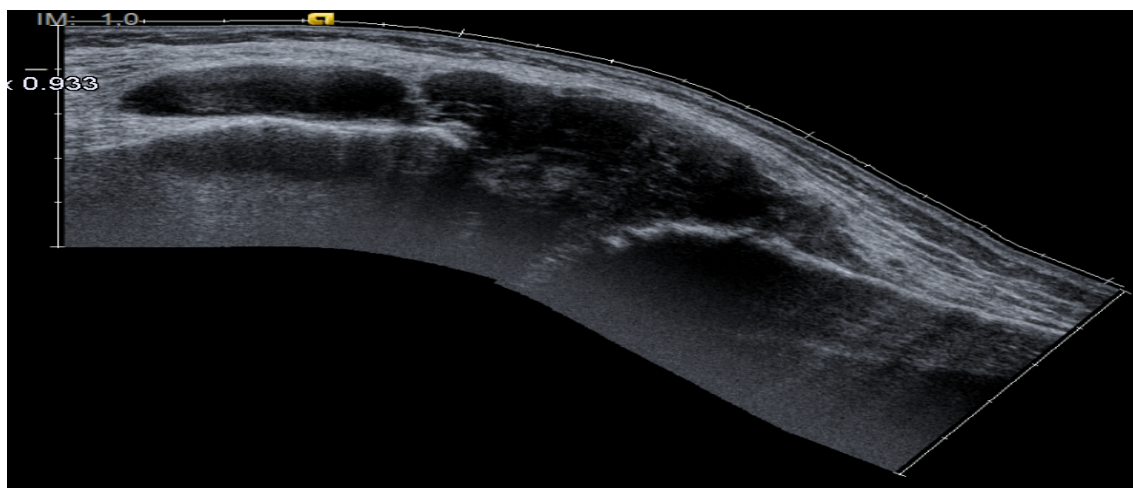


Imagen 20. Ecografía de rodilla izquierda en paciente con liposarcoma interarticular de rodilla. En la imagen podemos observar una lesión su rotuliana de carácter heterogéneo.

Son la TC y la RM las que mejoran la valoración radiológica de los liposarcomas.

Estas presentan unas imágenes características en la resonancia magnética, ya que caracteriza mejor los tejidos blandos, que hacen que esta prueba tenga una alta sensibilidad en este tipo de tumores, siempre dependiendo del grado de similitud entre la neoplasia y la grasa normal (50,51,52,53,54). Se considera necesario el realizar imágenes potenciadas en T1 para observar los detalles anatómicos y poder estadificar la lesión, y en T2 para detectar los tejidos alterados. Combinando las dos secuencias nos permite obtener información

sobre el tejido o los tejidos que forman el tumor. Además la RM ha desarrollado secuencias en T2 con supresión grasa que mejoran la detección del tejido anormal.

Cuando en una RM se detecta tejido adiposo dentro de una masa, el diagnóstico se acota a un lipoma, lipoblastoma, hibernoma, hemangioma y liposarcoma (56).

Cuando observamos un liposarcoma mediante RM o TC, encontramos áreas focales o difusas de grasa asociados con componentes no adiposos. La relación de cantidad entre estas áreas y su morfología permite con frecuencia la identificación específica del subtipo histológico de liposarcoma. En la siguiente tabla exponemos las principales características radiológicas en la RM de los diferentes subtipos de liposarcoma (Tabla 2).

Subtipo Histológico de liposarcoma	Características en la RM
Bien diferenciado	Gran cantidad de grasa con tabiques gruesos o nodulares en los elementos no adiposos
Mixoide	Alto contenido en agua con pequeñas cantidades de grasa
Pleomórfico	Gran masa con pequeñas cantidades de grasa
Desdiferenciado	Liposarcomas bien diferenciado con componente de tejidos blandos nodular >1-2 cm de diámetro.

Tabla 2. Características resumidas en la resonancia magnética de cada subtipo histológico de liposarcoma.

Cuando hicimos referencia a la anatomía patológica, destacamos la importancia de los diferentes subtipos de liposarcoma, ya que se comportan como tumores diferentes. Por ello es muy importante diferenciarlos, pues su comportamiento y pronóstico varía. A la hora de describir las características de los liposarcomas en las técnicas de imagen descritas anteriormente, también lo haremos por subtipos.

6.2.1 Liposarcoma bien diferenciado

En la ecografía el liposarcoma bien diferenciado aparece como una masa generalmente bien definida, heterogénea, multilobulada. La identificación ecográfica de la grasa es a menudo difícil y muy variable en el liposarcoma bien diferenciado, y similar al lipoma (57). La presencia de focos hiperecoicos sugiere grasa, pero no es ni un hallazgo sensible ni específico, ya que se ve en otras lesiones lipomatosas. Por lo tanto, la capacidad de diagnosticar liposarcoma bien diferenciado con ecografía, en comparación con la TC y la RM, es muy limitada.

En la TC y la RM, el liposarcoma bien diferenciado tiene típicamente un aspecto relativamente característico, como una masa predominantemente adiposa que contiene componentes no adiposos (13,25,30,58) (Imagen 21). Por lo general, más del 75% de un liposarcoma bien diferenciado se compone de grasa. Los componentes no adiposos, se ven más a menudo como importantes septos gruesos mayores de 2mm que pueden mostrar nódulos (13,25,59,60). Dichas áreas nodulares también pueden ser evidentes, pero por lo general son menores de 2 cm de tamaño (Imagen 22).

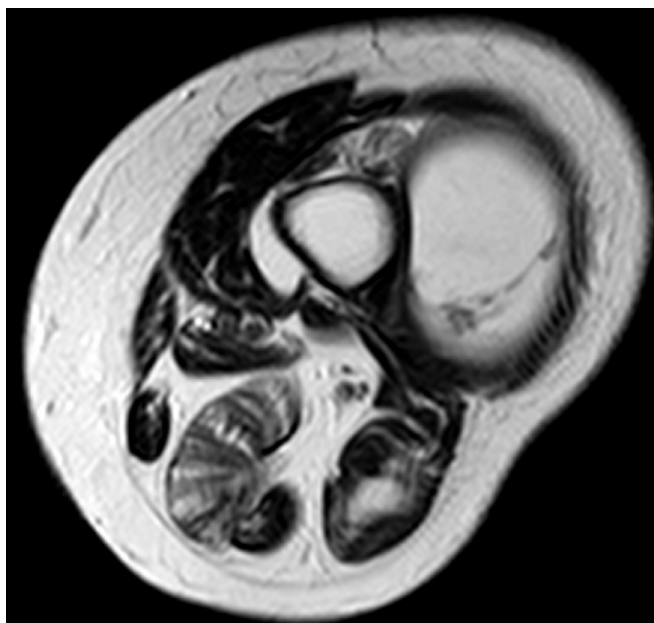


Imagen 21. Corte axial de RM potenciada en T2 de liposarcoma bien diferenciado

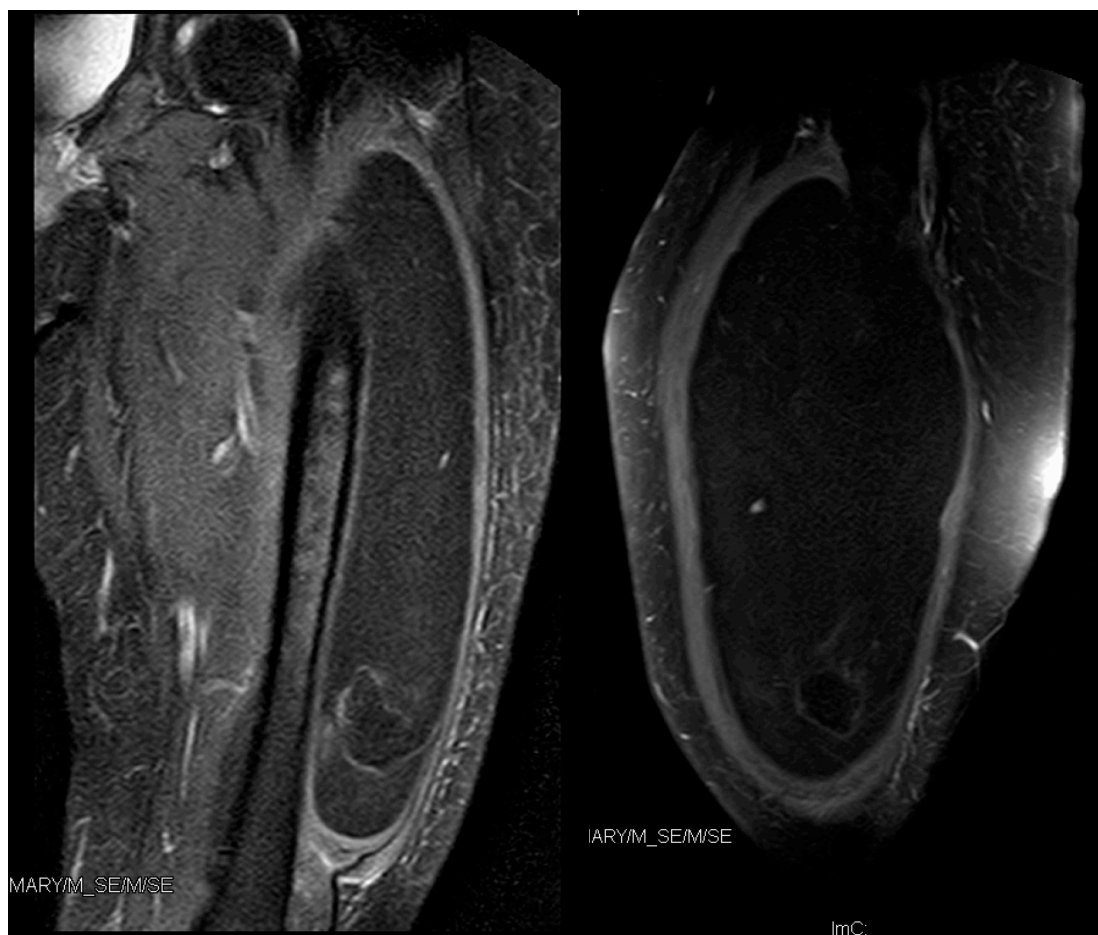


Imagen 22 . A la izquierda imagen coronal de RM DPSG (densidad protónica supresión grasa) de liposarcoma bien diferenciado en región posterolateral muslo izquierdo. A la derecha corte sagital de RM DPSG de la misma lesión .

La lesión que es más difícil de distinguir radiológicamente del liposarcoma bien diferenciado es el lipoma (58,61). La mayoría de los lipomas se componen enteramente de grasa homogénea o con delgados septos (< 2 mm). Estos lipomas son fácilmente distinguibles de los liposarcomas bien diferenciados (13,25,58,59,60). Sin embargo los lipomas pueden tener un aspecto más complejo, simulando la morfología de los liposarcomas bien diferenciados, y es en estos casos donde no se pueden distinguir radiológicamente (58). Factores estadísticamente significativos que favorecen el diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado en lugar de lipoma son: el sexo masculino, edad mayor de 66 años, un porcentaje de grasa en la tumoración mayor del 75%, presencia de calcificaciones, tamaño de la lesión mayor que 10 cm, tabiques con espesor mayor de 2mm y la presencia de nódulos en el interior de la lesión (58).

El introducir contraste para el estudio con TC o RM gadolinio, pueden ser de ayuda para distinguir el liposarcoma bien diferenciado de los lipomas. Ohguri y colaboradores (60) demostraron en su estudio que, el 58% de los lipomas no mostraron ningún cambio al administrar contraste, y en un 37% se produjo un aumento de sus septos. En contraposición, los liposarcomas bien diferenciados revelaron aumento de sus septos en todos los casos (60) (Imagen 23).

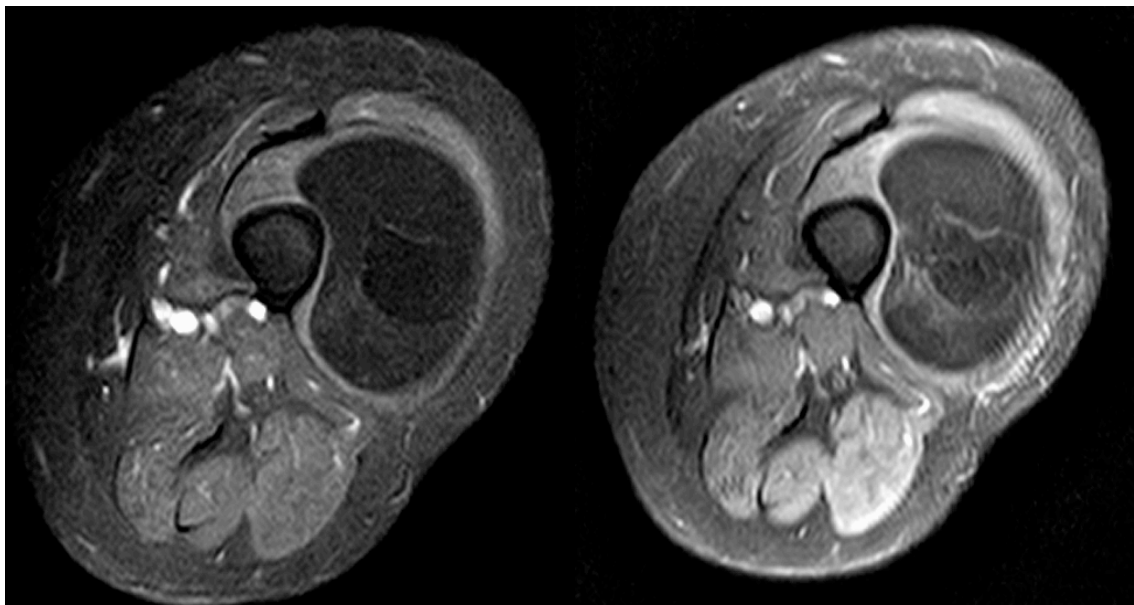


Imagen 23. A la izquierda podemos observar imagen de RM corte axial DPSG (densidad protónica supresión grasa) de un liposarcoma bien diferenciado localizado en región posterolateral de tercio proximal y medio de muslo izquierdo. A la derecha la misma imagen pero potenciada T1 SG (supresión grasa) con contraste. Se puede ver el aumento de los septos al introducir contraste, que nos puede ayudar a diferenciarlo de un lipoma.

En lo que si coinciden la mayor parte de los autores es que ante lesiones adiposas en extremidades con septos gruesos o formaciones nodulares intrínsecas, se deben considerar liposarcomas bien diferenciados, y mayor fuerza cobra esta afirmación si además los septos se ven mejor con la administración de contraste. Por otro lado lesiones adiposas compuestas por pura grasa o con un contenido de tabiques delgados ($<2\text{mm}$), se deben considerar lipomas a menos que se localicen en el mediastino y retroperitoneo. Los lipomas son muy raros en retroperitoneo, y cualquier lesión en el adulto, localizada en retroperitoneo, y con componente graso en su mayor parte, debe considerarse un liposarcoma bien diferenciado hasta que se demuestre lo contrario. También es importante volver a recordar que los liposarcomas bien diferenciados no surgen de lipomas. Aunque se han comunicado casos en la comunidad científica (62,63,64). En la actualidad los estudio más reciente los consideran como errores en el muestreo o en el diagnóstico (11,12,51,55,58).

6.2.2. Liposarcoma Mixoide

Las radiografías de liposarcoma mixoide pueden ser normales o con mayor frecuencia revelar una masa de partes blandas no específica o incluso calcificaciones, aunque estas con mucha menos frecuencia que en los liposarcomas bien diferenciados (65). Del mismo modo, el efecto radiolúcido de la grasa también se observa con menor frecuencia en comparación con el liposarcoma bien diferenciado, debido a la menor cantidad de tejido graso en este subtipo (13,54,59,66).

Aunque con la ecográfica, las características del tejido adiposo del liposarcoma generalmente no pueden ser identificadas con elevada especificidad, puede ser muy útil en varias situaciones clínicas específicas; por ejemplo, en casos en los que la TC o los hallazgos en la RM sugieran un quiste, la ecografía puede mostrar que la masa no es realmente un quiste (masa anecoica, que puede contener delgada septos). Por otro lado, es común una localización poplíteica de liposarcoma mixoide, y en estos casos puede simular un quiste de Baker. Pero la mayoría de los quistes poplíteos tienen un

cuello lleno de líquido que se extiende a la articulación entre los tendones del gastrocnemio y el semimembranoso. Este hallazgo no se ve en un liposarcoma mixoide de la región poplíteo, ya que estas lesiones no son tan superficiales como un quiste de Baker.

En la TC y la RM, el liposarcoma mixoide a menudo tiene un aspecto patognomónico (54,66,67); son típicamente grandes y bien definidos, y multilobulados. El alto contenido de agua de la lesión se refleja como atenuación baja, predominante en las imágenes de la TC y en la RM potenciadas en T1, y alta intensidad en las imágenes de RM potenciadas en T2. Sin embargo, la característica patognomónica es el tejido adiposo intrínseco de la lesión, y es aquí donde la RM es superior a la TC, debido a su mayor resolución para los tejidos blandos. La grasa normalmente constituye sólo una pequeña cantidad del tamaño global de la masa (< 10% de la lesión) y con frecuencia se ve entre los septos o como pequeños nódulos intralesionales. Este aspecto patognomónico de septos grasos o pequeños nódulos adiposos en una masa mixoide se ha observado en el 42% -78% en algunos estudios, en otros sin embargo se observa en el 90% -95% de los liposarcomas mixoides (66,68). La cuidadosa comparación de las imágenes T1 y T2 en el mismo plano (generalmente axial) es lo que permite identificar esta grasa con mayor especificidad (68). El uso de técnicas de supresión grasa también puede ser muy útil para incrementar la potencia en la detección de tejido adiposo con-tenido en estas regiones.

Debemos tener en cuenta que el liposarcoma mixoide puede simular un quiste por su baja atenuación homogénea en las imágenes de la TC y en las RM en T1. Pero existen unos criterios que deben ayudarnos a diferenciarlos y pensar en un liposarcoma mixoide: cuando la lesión no está en la ubicación habitual de un quiste sinovial o ganglión, cuando la lesión no tiene ninguna pared o edema grueso en su contorno, o cuando no existe una historia clínica adecuada para sugerir absceso o hematoma. De todas maneras, ante estas características se debe realizar una reevaluación radiológica, ya sea ecografía o con nuevo estudio con contraste. Y ante lesiones identificadas como masas sólidas con un alto contenido de agua, se aconseja realizar siempre biopsia (69) (Imagen 24).

También debemos realizar un diagnóstico diferencial con el mixoma, aunque son generalmente lesiones intramusculares rodeadas de atrofia muscular y edema, características que no se ven en el liposarcoma mixoide (70,71).

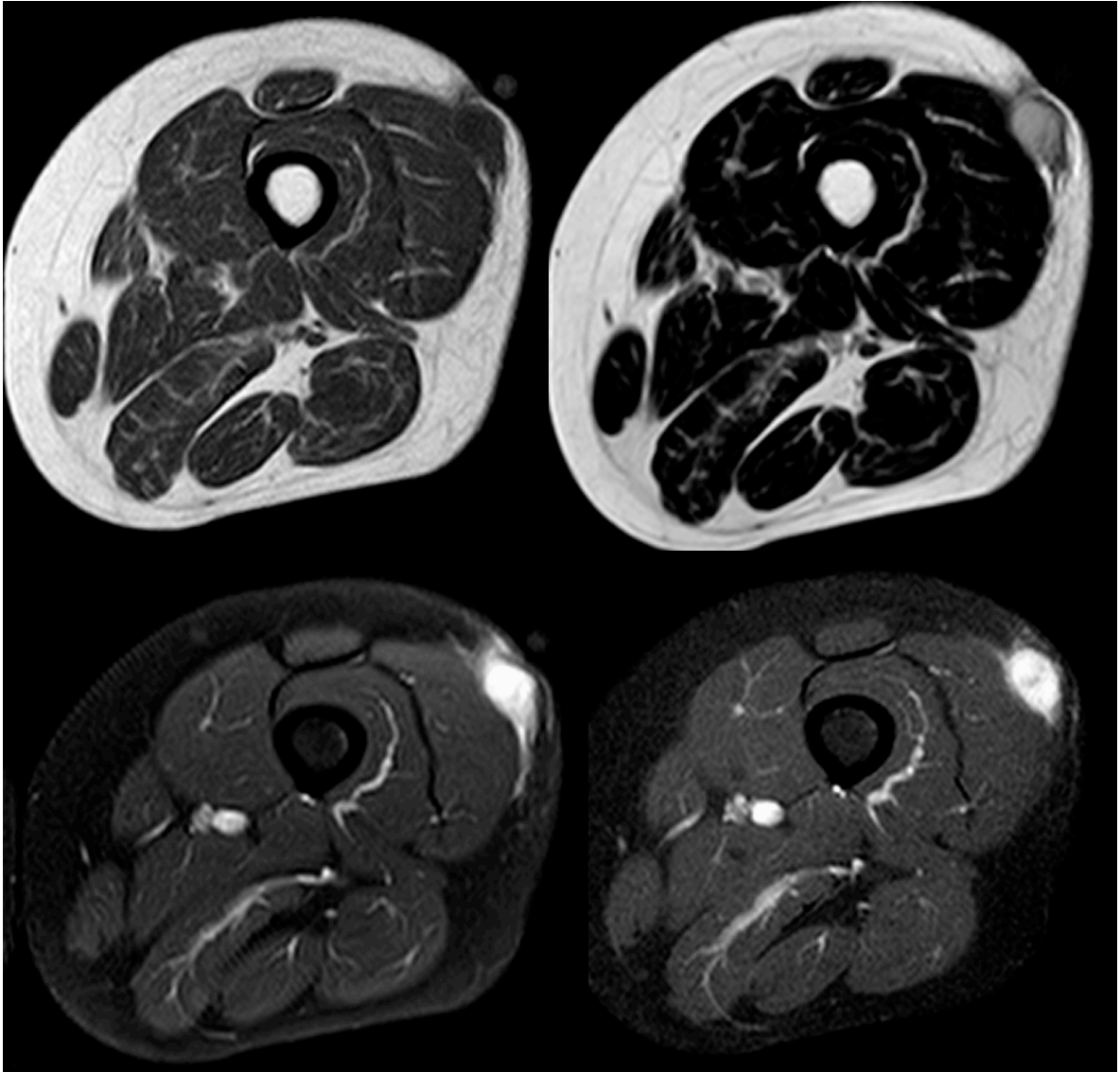


Imagen 24. De izquierda a derecha y de arriba abajo podemos observar cortes axiales de RM de tercio medio de muslo donde se observa un liposarcoma mixoide en región anterolateral de muslo: T1, T2, DPSPG (densidad protónica supresión grasa) y T1 SG con contraste (supresión grasa con contraste).

Vamos a hacer referencia ahora al liposarcoma mixoide con componentes de **células redondas**, en el cual se puede observar contenido de agua relativamente más bajo tanto en la ecografía como en la TC y en la RM (13,66,68,72). Estas áreas pueden tener características no específicas de tejido sólido sarcomatoso, con ecogenicidad intermedia en la ecografía, atenuación similar a la del músculo en la TC, e intensidad intermedia en T1 y

en T2 de la RM. Tateishi y colaboradores (72) también informan en su estudio que la ausencia de tabiques o cápsula así como un aumento del contraste en la RM son hallazgos que sugieren un mayor componente de células redondas y con ello como hemos comentado anteriormente un peor pronóstico.

6.2.3 Liposarcoma Pleomórfico

El aspecto radiográfico del liposarcoma pleomórfico es típicamente el de una masa de tejido blando no específica (Imagen 25). La ecografía, la TC y la RM generalmente revelan una masa relativamente bien definida, aunque en ocasiones se observan bordes infiltrantes mal definidos. Las áreas de necrosis y hemorragia son frecuente y dan cuenta de la heterogeneidad de esta lesión (13,54).

En comparación con otros tipos de liposarcomas, el liposarcoma pleomorfo contiene con menos frecuencia tejido adiposo, lo que refleja su mayor grado de anaplasia. Esta característica también hace que el diagnóstico por imagen sea más difícil (1,13,39). Estas áreas de tejido adiposo son por lo general pequeños focos, si lo comparamos con el volumen total de la lesión. Al igual que en los casos de liposarcoma mixoide, los elementos adiposos en el liposarcoma pleomorfo deben distinguirse de las zonas de hemorragia, ya que ambos pueden mostrar una alta intensidad de señal en las imágenes de RM potenciadas en T1. En supresión grasa T2, la grasa tiene baja intensidad de señal, mientras que la sangre muestra una intensidad de señal alta (52,56,69), hecho que pone de manifiesto de nuevo la importancia de utilizar la RM con supresión grasa para el diagnóstico diferencial entre subtipos. Las áreas que no contienen tejido adiposo, tienen características no específicos en la TC (atenuación similar a la del músculo) y la RM (intensidad de la señal intermedia en T1 y de intermedia a alta en T2) (Imagen 26 e Imagen 27).



Imagen 25 . Radiografía lateral y anteroposterior de rodilla de un liposarcoma pleomórfico interarticular de rodilla. En la imagen no se observan lesiones óseas evidentes pero si un aumento de la densidad de partes blandas en l región infrarotuliana.



Imagen 26. Cortes axiales de RM (Izquierda y derecha) de un liposarcoma pleomórfico intraarticular. Podemos observar su localización intracapsular delimitado por la misma y su carácter heterogéneo.



Imagen 27. Corte sagital de RM de rodilla con liposarcoma pleomórfico intraarticular. Podemos observar las características heterogéneas del tumor y su desplazamiento intraarticular.

6.2.4 Liposarcoma Desdiferenciado

Debido a que la desdiferenciación ocurre siempre dentro de un liposarcoma bien diferenciado, el liposarcoma desdiferenciado comparte características radiológicas con esta última lesión (1,13,44,47,52,69). Generalmente son lesiones de gran tamaño y por un lado presentan las características descritas anteriormente para el liposarcoma bien diferenciado tanto en la radiografías, en la ecografía, en la TC y la RM y por otro lado podemos sospechar la presencia de un liposarcoma desdiferenciado por la presencia adicional de una región de tejido no adiposo, formado por formaciones nodulares mayores de 1 cm de tamaño (1,13,44,47,52,69). Estos focos nodulares son mejor detectados y evaluados mediante RM. Estas zonas suelen ser inespecíficas, de baja intensidad en las RM potenciada en T1 y de intermedia a alta intensidad en las RM potenciadas en T2 (13,59,69). En

las imágenes de TC, estos focos tienen atenuación similar o ligeramente inferior a la del músculo esquelético. Es importante reconocer estos focos y de esta manera la biopsia debe estar dirigida a los componentes tanto adiposos como no adiposos para asegurar el diagnóstico patológico exacto (54,69). La biopsia orientada por ecografía o por TC puede tener importantes ventajas en este subtipo para dirigirla a los focos desdiferenciados pues en ocasiones el área es pequeña y la región anatómica compleja (69).

El diagnóstico diferencial para el componente nodular desdiferenciado dentro de un liposarcoma bien diferenciado se caracteriza por una región de tejido colagenizado, con regiones de mineralización metaplásica, regiones de desdiferenciación y necrosis grasa. Las áreas de mineralización metaplásica deben ser fácilmente detectadas con la radiografía, ecografía (focos con sombra) o la TC. Además podemos ayudarnos de la RM con contraste para la identificación de necrosis grasa (13,59,69).

Los liposarcomas mixtos tienen características que representan una combinación de los otros subtipos. Por ello no encontramos descripciones concretas del mismo.

6.3 Diagnóstico de extensión

Para el diagnóstico de extensión se utilizan la gammagrafía y la PET-TC. Este último ha supuesto un avance en el diagnóstico de la extensión tumoral a distancia, con una considerable mejora en la resolución espacial y anatómica. Además permite valorar el comportamiento metabólico de la lesión e incluso conocer las regiones más agresivas del tumor (1).

Se utiliza actualmente la tomografía por emisión de positrones con flúor-18 fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) para la valoración de masas de partes blandas y más concretamente para la determinación de su metabolismo según el consumo de glucosa (73,74). De esta manera intentar distinguir entre tumores benignos de los malignos, midiendo su captación o SUV para predecir su comportamiento, valorar la respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, y las recidivas. Además la PET-TC permite comparar ambas

pruebas y así conseguir mejorar los detalles anatómicos de su localización y áreas concretas de mayor actividad. Ha supuesto un gran avance en el manejo y seguimiento de los sarcomas.

PET-TC

La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) es una modalidad de imagen de gran utilidad para la valoración del comportamiento metabólico de la patología tumoral. Esta modalidad es útil en la cuantificación del nivel de captación (*estandarized uptake value* [SUV] máximo) y su correlación con los distintos subtipos histológicos de liposarcomas.

La valoración del liposarcoma mediante pruebas de imagen funcionales, como la PET, permite hacer una orientación diagnóstica, aunque no exacta, del tipo histológico mediante las características metabólicas del tumor y la cuantificación del máximo nivel de captación del radiofármaco (SUV máximo) (82), reflejando las áreas de tumor metabólicamente activas (Imagen 28). Dichas áreas más activas indican las regiones más agresivas del tumor (82).

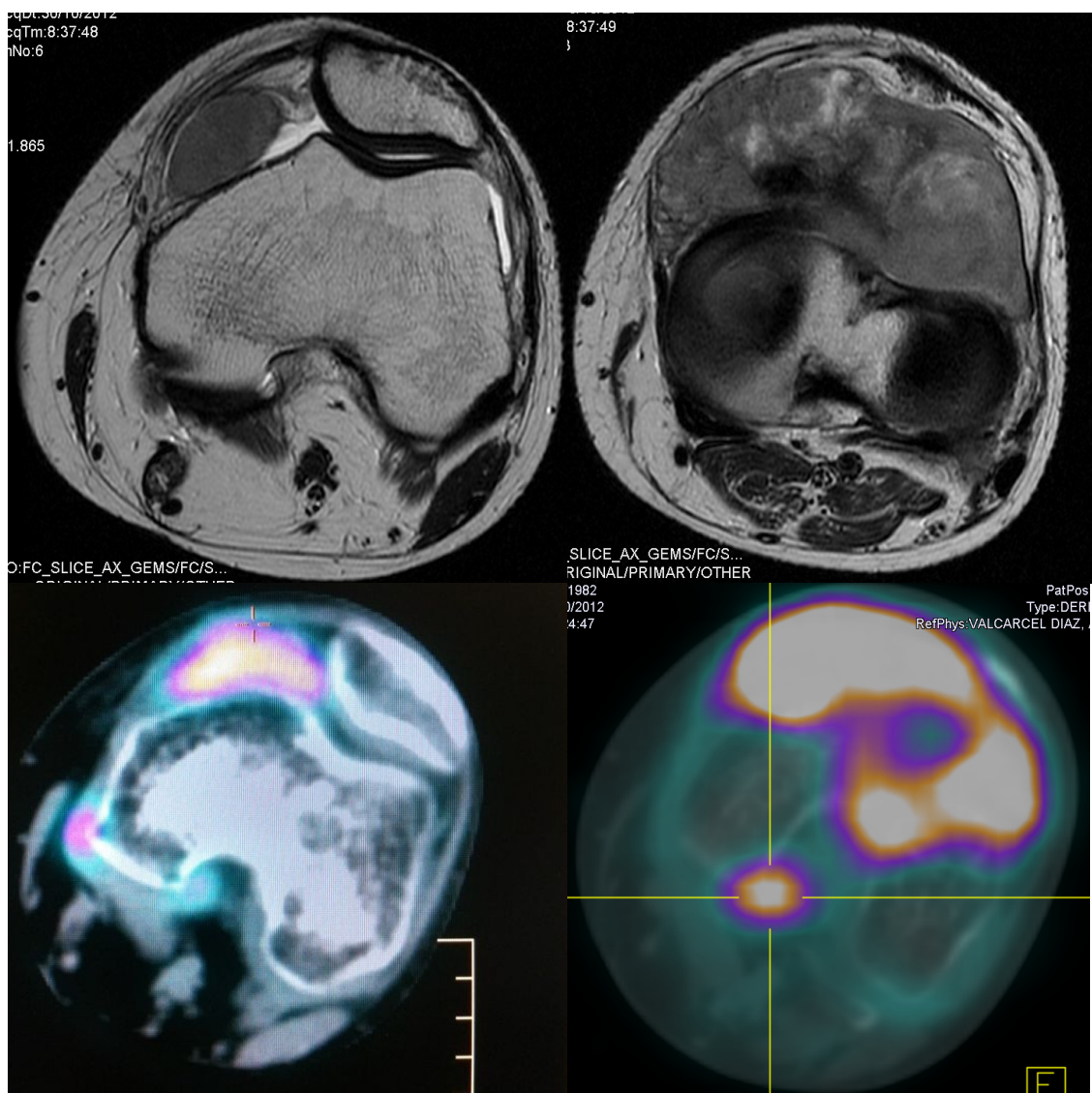


Imagen 28. Composición de imágenes, observamos en la parte superior cortes axiales de RM de un liposarcoma intraarticular y la parte inferior la misma imagen pero de PET-TC donde se puede observar la actividad metabólica de la neoplasia, pudiendo determinar zonas de menos o mayor actividad y por lo tanto de agresividad.

La valoración del SUV máximo mediante PET-FDG se puede considerar un parámetro útil en la orientación del subtipo histológico de los liposarcomas. Se ha descrito que valores de SUV máximo de 2,3 g/ml orientan hacia la variedad de liposarcomas bien diferenciados, valores con un máximo de 3,5 g/ml a la variante histológica mixoide, valores de 4,8 g/ml a liposarcoma de células redondas y de 5,6 g/ml a tipos histológicos muy desdiferenciados, como el subtipo pleomórfico (82,83,84,85).

6.4 Citogenética y biología molecular

Se ha encontrado correlación entre cierto número de alteraciones en los genes de las células malignas y los liposarcomas. Así, se ha observado que los liposarcomas bien diferenciados se asocian a anomalías de la región q13-15 del cromosoma 12 (34,75).

La asociación genética mejor caracterizada es, probablemente, la identificada en el liposarcoma mixoide con componente de células redondas. Se trata de una translocación de material genético entre dos cromosomas 12 y 16, más concretamente la t(12:16)(q13;p11). Esta translocación según algunos estudios específicos se encuentra en más de 90% de los casos (76). El resultado de este intercambio es la creación de un nuevo gen, denominado FUS-CHOP que es un oncogén, es decir, un gen que cuando se expresa puede llegar a desencadenar una neoplasia maligna. También se ha descrito otro tipo de translocación menos frecuente, aproximadamente en el 5% de los liposarcomas mixoides con células redondas, que consiste en t(12;22)(q13;q12), en la cual se fusionan CHOP con EWS (77). Estas dos fusiones relacionadas son muy específicas del liposarcoma mixoide, no apareciendo en otras lesiones de parecido morfológico y por ello es diagnóstica para este subtipo de liposarcoma (75,76). En ocasiones también se encuentran alteraciones secundarias de p53 y estas se asocian a una evolución más agresiva (34,78).

6.5 Biopsia

La realización de una biopsia es crucial pues debe permitir el diagnóstico definitivo, y además la histología da las primeras claves sobre el comportamiento de la neoplasia. En general, cualquier masa de partes blandas que aumenta de tamaño o mide más de 5cm se debería biopsiar (1).

La biopsia se puede obtener mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), por punción con aguja gruesa (BAG) o tru-cut, o mediante biopsia abierta, incisional o excisional. El método más adecuado es el menos invasivo

que permita una buena valoración histológica, incluida la determinación del grado.

Dado que muchos liposarcomas son identificables mediante clínica e imagen, con frecuencia es suficiente la obtención de tejido mediante biopsia percutánea, ya sea PAAF o BAG, las cuales se pueden realizar guiadas con ecografía o con TC. El guiar la biopsia percutánea nos permite elegir la zona que tiene más probabilidad de contener tejido viable y evitar zonas necróticas o hemorrágicas así como reducir el riesgo de producir lesiones iatrogénicas (1). La técnica más usada actualmente es el tru-cut.

La PAAF por un lado cuenta con la ventaja de ser una técnica rápida y ambulatoria obteniendo un diagnóstico inmediato. Además permite la obtención de muchas muestras de diferentes regiones de la masa o lesión. Posee muy pocas complicaciones y no altera planos celulares ni contamina el posible lecho quirúrgico posterior y por ello permite si no se obtiene el diagnóstico definitivo el realizar una biopsia posterior. En resumen, es una técnica muy rentable si analizamos su coste beneficio. Por otro lado presenta desventajas, la más importante es el obtener muestras pequeñas y con pérdidas de patrones tisulares que en muchas ocasiones proporcionan el diagnóstico. En el caso del liposarcoma es un punto esencial para determinar el subtipo.

Tras lo expuesto, debemos de destacar que la mayor parte de la comunidad científica considera que las ventajas superan a las desventajas, principalmente por su balance beneficio coste tanto económico como desde el punto de vista de la morbilidad al paciente (79,80,81).

La biopsia aspiración con aguja gruesa (BAG) en los liposarcomas, tiene la principal función de determinar si la masa es un sarcoma o no. Debemos de tener en cuenta que no siempre es posible esta determinación mediante la biopsia con aguja gruesa, y en muchas ocasiones el patólogo va a informar de lesión de alto grado o de bajo grado. Por otro lado en muchas ocasiones es una información suficiente puesto que en el caso de los liposarcomas, el tratamiento va a ser la extirpación quirúrgica y es entonces cuando el análisis de la pieza quirúrgica nos dará los detalles sobre la lesión.

A la hora de analizar los resultados de una biopsia con aguja gruesa debemos de tener en cuenta que la presencia de varios cilindros con diagnóstico de

liposarcoma de alto grado es suficiente para considerar la lesión como tal, pero por otro lado si el resultado anatomopatológico es de bajo grado, y a su vez contamos con pocos cilindros, no debemos aceptar el liposarcoma como bajo grado (1) si las pruebas radiológicas y la clínica del paciente nos hacen sospechar de un liposarcoma de alto grado.

Otro detalle a tener en cuenta es la presencia de necrosis, ante la cual debemos de pensar en un liposarcoma de alto grado, dado que es poco probable que un material tan limitado pudiera obtener un foco solitario o limitado de necrosis.

En ocasiones es necesario realizar una biopsia incisional. Este procedimiento consiste en extraer fragmentos del tumor para posteriormente ser evaluados. Salvo situaciones excepcionales este tipo de biopsia se debe evitar, es preferible disponer primero de una estadificación y diagnóstico histológico para planear adecuadamente un plan terapéutico de resección completa. Su desventaja principal es la posible siembra del tumor hacia compartimentos adyacentes. Además aumenta el riesgo de infección al ser una cirugía abierta y por lo tanto precisa la hospitalización del paciente.

Otro tipo de biopsia abierta es la biopsia excisional. Esta permite estudiar la totalidad de la lesión y ha aumentado su uso durante las últimas décadas debido principalmente a la realización de cirugías mas conservadoras de preservación de la extremidad (1,10,11,13). Su indicación es en lesiones de aproximadamente 5 cm de tamaño. Se debe utilizar un sistema estandarizado para comunicar las características macroscópicas de la pieza quirúrgica al patólogo. Este debe incluir: el tamaño de la lesión en unidades métricas e incluir las tres dimensiones, localización y profundidad de la lesión, los márgenes de resección intraoperatorios y las áreas macroscópicas de necrosis.

La biopsia intraoperatoria del liposarcoma ha cambiado su finalidad en los últimos años gracias al avance en las pruebas diagnósticas. Si anteriormente se utilizaba para realizar o no una cirugía definitiva, en los últimos años se utiliza para localizar el tumor e incluso para valorar los márgenes libres de la lesión.

6.6 Inmunohistoquímica

Es de destacar que, en contraposición con los otros tumores de los tejidos blandos, el diagnóstico descansa principalmente en la correlación clínica y en el uso de las técnicas histológicas clásicas, siendo muy escasa la contribución aportada por la inmunohistoquímica (86)

Las técnicas de IHQ e histológicas especiales tienen escaso valor en el diagnóstico cotidiano; sólo la proteína S-100 puede ser de cierta ayuda en el reconocimiento de las formas más complicadas de liposarcoma mixoide (variedad de células redondas) (86).

7. ESTADIAJE

Tras el examen clínico y el de imagen se llega a la sospecha de sarcoma. Se debe realizar entonces la estadificación de la enfermedad y la toma de biopsia. Con esta última se podrá determinar la naturaleza de la lesión. La estadificación se realizará con las pruebas de imagen anteriormente descritas. Dado que los pulmones son el lugar más frecuente de metástasis, se realiza de forma rutinaria una radiografía convencional y una TC toraco-pulmonar. Se aconseja la realización de una TC de abdomen debido a la relativamente frecuente afectación del retroperitoneo de los espacios viscerales. Deben realizarse estudios de laboratorio que incluyan hemograma, velocidad de sedimentación y bioquímica general, para saber la respuesta sistémica inducida por la neoformación.

El sistema de estadificación más utilizado para sarcomas de huesos y partes blandas es el de Enneking; comprende 5 estadios (IA IB IIA IIB III) según el grado (bajo, alto o metástasis) y la localización (intracompartimental, extracompartimental o metástasis) (20). (Tabla 3)

Estadificación Quirúrgica de los Sarcomas		
Estadio	Grado	Localización
IA	Bajo	Intracompartimental
IB	Bajo	Extracompartimental
IIA	Alto	Intracompartimental
IIB	Alto	Extracompartimental
III	Cualquiera + Metástasis	Cualquiera + Metástasis

Tabla 3. Resumen de la clasificación de Enneking para tumores de partes blandas.

8. TRATAMIENTO

El liposarcoma es, como otros sarcomas de partes blandas, una neoplasia donde el único tratamiento curativo es la cirugía, y por lo tanto su objetivo principal es extirpar completamente el tumor, prevenir recidivas y la posibilidad de diseminación a distancia. Esto se consigue con mayor probabilidad realizando una resección tipo amplio o radical.

Aunque la amputación ha sido históricamente la opción quirúrgica de elección para estos tumores, en la actualidad la mayoría son susceptibles de tratarse mediante cirugía conservadora del miembro debido al mayor conocimiento del comportamiento biológico de las neoplasias así como el avance del tratamiento radioterápico y quimioterápico. Según algunos autores ese descenso pasó del 50 % al 5% (87).

No obstante la cirugía conservadora de miembro no debe comprometer el objetivo oncológico principal, que es la erradicación del tumor para permitir la curación. Además debe garantizar una función de la extremidad afecta mejor que la que le ofrecería la prótesis post-amputación. Por ello es muy importante la planificación preoperatoria para realizar reconstrucciones de partes blandas lo más anatómicas y funcionales posibles o transferencias musculares si fuera preciso.

Desde hace más de 10 años la terapia combinada de cirugía y radioterapia ha conseguido un control local del 85-95% (87,88,89). Pero sigue existiendo controversia en el momento de aplicación de la misma.

8.1 Cirugía

8.1.1 Resección local

La resección quirúrgica local debe incluir la resección de la masa con un margen de tejido normal alrededor de la lesión (Imagen 29 y 30). En numerosas ocasiones resulta complejo determinar intraoperatoriamente los márgenes de la lesión, principalmente por la tendencia del tejido blando que rodea al tumor a colapsarse y adoptar su forma inherente cuando esta sometido a la tensión continua durante la exposición del campo. Se debe evitar la disección del tumor a lo largo de su pseudocápsula, esto puede aumentar las recidivas locales (1).

Aunque el control local de los liposarcomas es excelente hoy en día, la mayoría de los estudios determinan la necesidad de cirugía local adecuada, que se pone de manifiesto por la obtención de márgenes negativos, ya que en la mayoría de las series, las tasas de recidiva local se relacionan con la presencia de márgenes afectados (91,92,93).

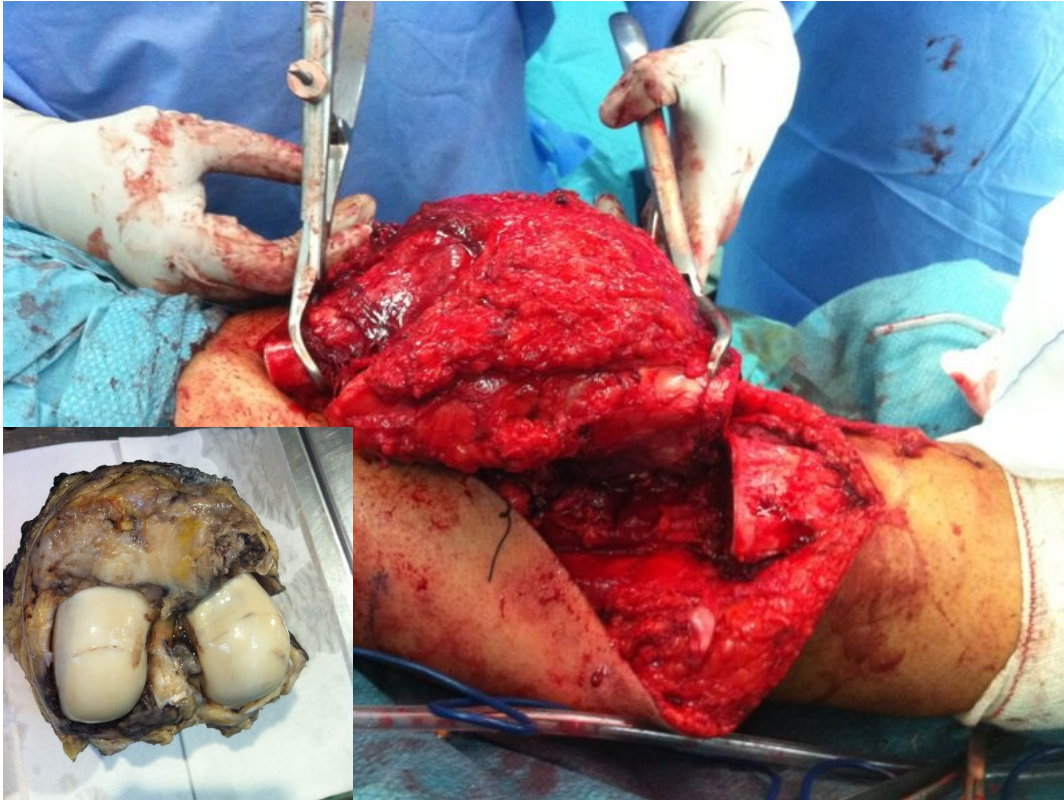


Imagen 29. imagen intraoperatoria de resección extraarticular de rodilla (fémur distal, sistema extenso y tibia proximal incluyendo articulación tibioperonea proximal) en la resección de un liposarcoma pleomorfo intraarticular dependiente de la grasa de Hoffa. En la imagen inferior izquierda podemos observar la imagen macroscópica del liposarcoma con la extremidad distal de fémur, la imagen cartilaginosa son los dos cóndilos femorales.

En resumen, debemos de realizar una buena planificación preoperatoria, pensando en el abordaje más indicado y si es posible la necesidad de la presencia de profesionales de otras especialidades, como cirujanos plásticos, cirujanos cardiovasculares, cirujanos generales etc. Además realizar una buena hemostasia para tener en todo momento localizados los bordes del tumor. Tras la extracción intentar reparar las partes blandas adyacentes dañadas así como dejar un lecho quirúrgico funcional. Es muy importante una vez terminada la cirugía referenciar la pieza extirpada en tres dimensiones y con las anotaciones necesarias sobre la misma, como se ha comentado anteriormente, la comunicación con el patólogo es esencial.

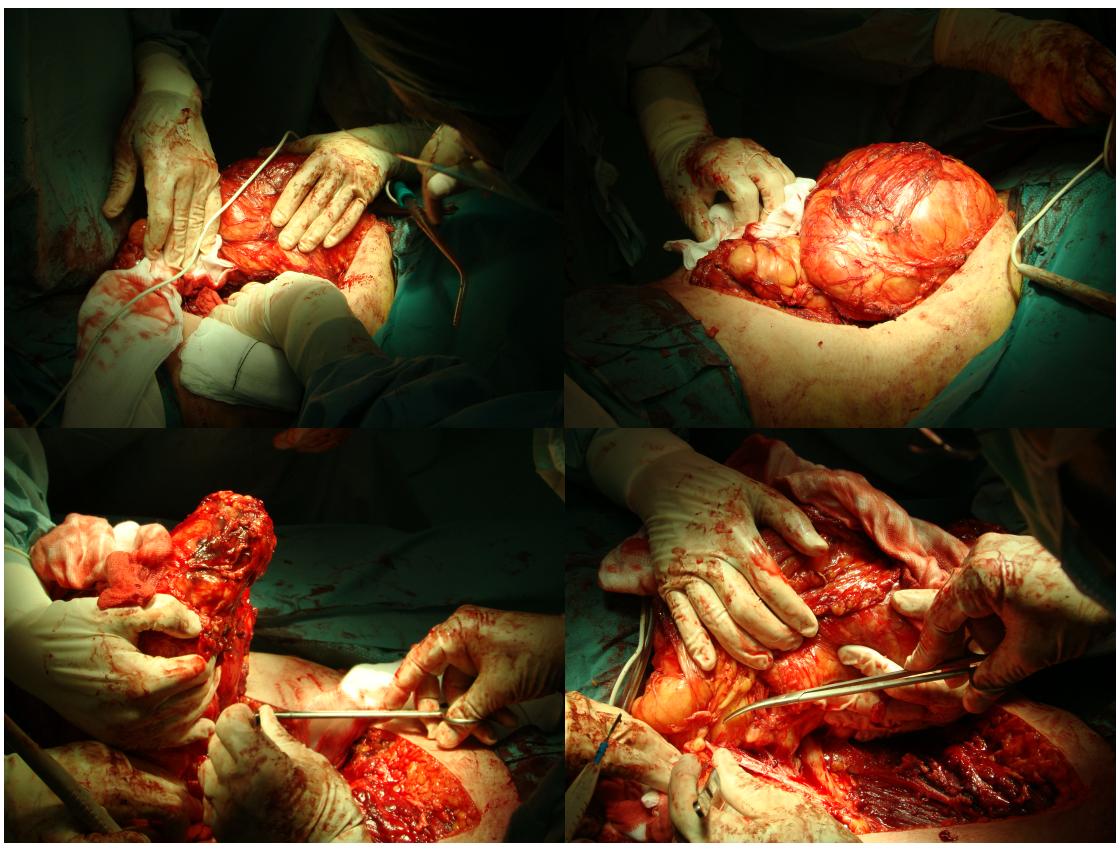


Imagen 30. Composición de fotos intraoperatorias que muestran la cuidadosa disección y resección de un liposarcoma mixoide en cara anterior de muslo derecho.

8.1.2 Amputación

La resección completa del miembro afecto sigue siendo una opción en liposarcomas desdiferenciados localmente avanzados, o si la resección local del liposarcoma de cualquier subtipo produjese una limitación funcional. La amputación ofrece un excelente control local del tumor y una rehabilitación rápida. Es por ello que la mayoría de los autores coinciden en exponer la amputación como un tratamiento del liposarcoma, cada vez con un menor papel, pero claramente definido.

8.2 Radioterapia

Los pacientes con tumores de partes blandas en extremidades, tratados con cirugía combinada y radioterapia, tienen excelente control local de la enfermedad, con tasas mayores de 90% de curación sin recidivas, como presentan algunos estudios (91). En una serie publicada de 279 pacientes sometidos a tratamiento primario de tumores de partes blandas, obtuvieron la tasa de recidiva local del 16% (92).

En cuanto a la radiosensibilidad del liposarcoma, en un estudio de 2009 que comparaba los resultados de la radioterapia en el liposarcoma y en otros tumores de partes blandas, obteniendo un control local de la enfermedad de un 98% y de un 90% respectivamente, tratados ambos grupos con radioterapia asociada a cirugía y con cinco años de seguimiento (94).

En cuanto a la radiosensibilidad del liposarcoma, algunas series históricas informaban de altas tasas de recurrencia local (33%) en los liposarcomas mixoides tratados solo con cirugía (95,96), y otras series ya concluían que la asociación de cirugía con radioterapia adyuvante conseguía un excelente control local de la enfermedad (35,97,98).

Otras series más actuales han informado de los buenos resultados de esta combinación: un control local del 100% en 9 pacientes con márgenes afectados en la pieza quirúrgica, un control local del 99% en 91 pacientes con márgenes negativos, y sólo el 87% del control local en 25 pacientes en los que el estado de los márgenes fue desconocido (93).

La radioterapia neoadyuvante (antes de cirugía), por un lado, tiene la ventaja de permitir el suministro de menores dosis en un campo más reducido. Además el tumor puede disminuir de tamaño haciendo su resección más factible. Por otro lado se han publicado complicaciones en la cicatrización de la herida quirúrgica en un 25% de los casos. En diversos trabajos a pesar de la mayor tasa de complicaciones se ha sugerido la mejora en el pronóstico oncológico en los pacientes con liposarcoma al recibir terapia neoadyuvante así como la disminución de complicaciones tardías (88). Pitson et al (99) estudiaron en 2004 la efectividad de esta técnica terapéutica en pacientes con liposarcoma mixoide, y observaron mediante RM antes y después de la

radioterapia, una reducción proporcional del 59% del volumen tumoral medio. El mecanismo por el cual se produce esta reducción de volumen es desconocido, pero podría ser debido a una susceptibilidad celular particular o pérdida de estroma tumoral. Esta mayor sensibilidad de la radioterapia en los liposarcomas mixoides también se ha relacionado con la translocación TLS-CHOP, que como describimos anteriormente suele estar presente en liposarcoma mixoide. Estas proteínas de fusión mutantes que implican CHOP fallan en respuesta a la radiación y pueden, de este modo, conducir a la radiosensibilidad típica de las células tumorales del liposarcoma mixoide. Debe tenerse en cuenta que a pesar que la presencia de esta translocación puede ayudar al diagnóstico del liposarcoma mixoide, no se ha demostrado, al menos hasta el momento, su influencia para poder establecerla como un valor pronóstico significativo (34).

El uso de radioterapia preoperatoria en pacientes con liposarcoma mixoide puede ser preferible por varias razones; en primer lugar, se espera que la radioterapia preoperatoria pueda causar una reducción importante en el volumen del tumor, lo que puede, a su vez, permitir una cirugía menos agresiva, lo que resulta en la mejora de los resultados funcionales sin comprometer el control local. En segundo lugar, la radioterapia preoperatoria facilita la preservación quirúrgica de las estructuras críticas adyacente al margen del tumor (94).

La radioterapia puede ser externa, intraoperatoria y/o braquiterapia (Imagen 31) si la y el tamaño lo permite. La braquiterapia permite focalizar el tratamiento a través de material radiactivo sellado en agujas, semillas, cables o catéteres directamente en el tumor o cerca de este, pero es poco utilizado en los liposarcomas por su tamaño.



Imagen 31 . Composición de fotos intraoperatorias de resección más braquiterapia como tratamiento de la recidiva de un liposarcoma pleomorfo en cara anterolateral de muslo izquierdo.

Actualmente la secuencia óptima de la cirugía y la radioterapia en el tratamiento del liposarcoma sigue actualmente siendo un tema a debate.

8.3 Quimioterapia

Los liposarcomas son tumores sensibles a la quimioterapia, y esta afirmación ha sido contrastada desde hace décadas por estudios, y corroborada hoy en día con estudio más actuales (100,101,102,103,104), siendo estos basados generalmente en el subtipo mixoide/células redondas: Patel et al (104) hace 9 años reportaron una tasa de respuesta del 44% en 18 pacientes tratados con doxorubicina primera línea (60-90 mg/m²) y dacarbazina (900-1000 mg/m²) con o sin ciclofosfamida (600-750 mg/m²). Grosso et al. (103) reportaron una alta tasa de respuesta del 51% en un

estudio retrospectivo de pacientes tratados con trabectedina y señaló que un número importante de estos pacientes (74%) demostró lo que su grupo denomina respuesta de los tejidos antes de la reducción del tumor. Tasas de respuesta similares han sido reportadas recientemente en un estudio prospectivo de Gronchi et al. (102), en este estudio de fase II, 13 pacientes fueron tratados antes de la cirugía con la primera línea de trabectedin (1,5 mg/m² cada 3 semanas) y tuvo una tasa de respuesta del 46% sin progresión de la enfermedad durante el período neoadyuvante. Además de ser sensible a la quimioterapia, los liposarcomas mixoides son también bastante sensibles a la radioterapia, como hemos comentado anteriormente y por ello la alta eficacia de la quimioterapia y la radioterapia en el liposarcoma mixoide sugieren que deben desempeñar un papel cada vez mayor en el tratamiento del mismo.

En cuanto a los liposarcomas bien diferenciados y desdiferenciados y su sensibilidad a la quimioterapia, un estudio actual del 2011, obtuvo una tasa de respuestas global del 12%, utilizando en la mayor parte de los casos antraciclina combinada con doxorubicina (105).

En un gran análisis retrospectivo de 1999 con pacientes con sarcomas de partes blandas tratados con quimioterapia basada en antraciclina, el liposarcoma fue identificado como un factor predictivo favorable para la respuesta a la quimioterapia (106). Este resultado algunos autores lo han relacionado con el predominio del liposarcoma mixoide en este grupo, que son conocidos por ser más sensibles a la quimioterapia (102,103,104). Los liposarcomas bien diferenciados en su mayoría solo requieren como tratamiento resección amplia, y en estos la respuesta a la quimioterapia no es muy esperanzadora en cuanto al control local y metastásico de la enfermedad.

En cuanto al agente quimioterápico más sensible, Jones et al. (107) encontraron una tasa de respuesta más alta con la asociación doxorubicina e ifosfamida que con doxorubicina como agente único, pero este dato no fue significativo. Esto confirma la ausencia de la superioridad de la quimioterapia combinada con la quimioterapia en monoterapia con doxorubicina en cuanto a control de diseminación de la enfermedad como establecieron anteriores estudios (108,109). Sin embargo, la quimioterapia de combinación se puede

considerar como un tratamiento de elección considerando la respuesta tumoral como la mejora de la clínica del paciente (110).

Hoy en día los estudios se centran en estrategias terapéuticas específicas, como los antagonistas de MDM2 y los inhibidores de CDK4 (111,112). Así como estudios preclínicos de descubrimiento de células que interactúan con el receptor c-activado por el proliferador de peroxisomas (PPARC) o con la c-Jun-N quinasa (JNK) (113,114).

Por otra parte, trabajos recientes han demostrado también que los liposarcomas desdiferenciados sobreexpresan varios receptores de la tirosina quinasa (115), lo que ha abierto una nueva línea de trabajo para mejorar el tratamiento del liposarcoma, ya que hoy en día el tratamiento quimioterápico no posee buenos resultados según la comunidad científica, resultados que se presenta sobre el liposarcoma mixoide. Por ello el papel de la quimioterapia en el tratamiento del liposarcoma continúa siendo controvertido. De forma óptima, su utilización debe valorarse en cada caso individual.

9. PRONÓSTICO

El comportamiento del liposarcoma depende del subtipo histológico de éste.

9.1 Liposarcoma bien diferenciado

El liposarcoma bien diferenciado no tiene potencial metastásico a menos que ocurra desdiferenciación, pero si puede recidivar localmente. El pronóstico y el tratamiento de los liposarcomas bien diferenciados, por tanto, está estrechamente relacionados con sus localizaciones anatómicas (1,10,21,105,116) y con el tiempo de evolución (1, 18, 20, 22, 24).

La capacidad de recidiva o desdiferenciación está directamente relacionada con el tiempo de evolución pues se ha demostrado que un pequeño porcentaje de estas lesiones evolucionan histológicamente o se desdiferencian con el tiempo a lesiones de mayor grado (liposarcoma desdiferenciado) (21,22, 27).

La localización del tumor se relaciona con la accesibilidad quirúrgica y la posibilidad de resecciones totales. Así, lesiones periféricas, donde el diagnóstico clínico es más precoz y la accesibilidad quirúrgica mayor, raramente recidivan tras una extirpación con márgenes adecuados y, si lo hacen, son poco agresivas. En los tumores profundos, principalmente nos referimos a los del retroperitoneo, donde las posibilidades de una resección total son menores, las recidivas son más frecuentes y la muerte puede ser consecuencia de compresión de estructuras vitales o bien por dediferenciación. En estas localizaciones las recidivas alcanzan el 91% y sufren dediferenciación aproximadamente el 17%, mientras que en extremidades estas tasas son del 43% y el 6% respectivamente (1, 22). Es importante destacar que el liposarcoma bien diferenciado no metastatiza hasta que no presente dediferenciación, la cual suele acontecer al cabo de 7-8 años del supuesto inicio del tumor (1,18). Los localizados subcutáneamente se tratan de forma adecuada con la escisión quirúrgica amplia, que incluye la presencia de tejido normal circundante. Con la resección inicial adecuada, la recurrencia local de las lesiones subcutáneas es rara o inexistente (117).

La tasa de recurrencia local es del 43% para las lesiones de extremidades, 70% de las lesiones en la ingle, y el 91% de las lesiones retroperitoneales (1,10,18,20,21,96,118,119). Estas tasas son altas, sobre todo en las lesiones retroperitoneales, ya que el tamaño del tumor y sus estrechas relaciones con estructuras vitales (principalmente neurovasculares), hace que sea difícil obtener márgenes quirúrgicos libres. En estos casos, la terapia de radiación puede emplearse como un complemento a la resección quirúrgica en un intento de evitar la recurrencia local.

La mortalidad esta asociada principalmente con complicaciones de múltiples recidivas locales. Los localizados en región proximal de extremidad inferior y los retroperitoneales están asociados con tasas de mortalidad del 14% y 33%, respectivamente (110,18,20,21,96,118,119). El resto de localizaciones en extremidades no se asocia con la mortalidad anteriormente a menos que ocurra dediferenciación. Por lo tanto esta características de pronóstico ponen de manifiesto la naturaleza agresiva de los liposarcomas bien

diferenciados, y por ello es importante diferenciarlos del término tumor lipomatoso atípico.

9.2 Liposarcoma mixoide

El pronóstico del liposarcoma mixoide está íntimamente relacionado con la extensión de las áreas de células redondas. Evans (30) distinguió tres grados con diferente evolución clínica: grado I (<5%); grado II (5-25%) y grado III (>25%), existiendo entre ellas importantes diferencias en cuanto al pronóstico. Las lesiones grado I tienen buen pronóstico, con una supervivencia a los 10 años que supera el 70%, a pesar de la elevada tasa de recidivas locales que es del 50%. Las lesiones grado III se consideran sarcomas de alto grado y muestran una marcada capacidad metastatizante. En las lesiones grado II la evolución es más difícil de predecir, pero algunos autores consideran que el 10% marca el límite entre las metastatizantes y no metastatizantes (18,24). Por ello se determinó que la tasa de la enfermedad metastásica en el liposarcoma mixoide se incrementa significativamente, y más cuanto mayor proporción de células redondas. En el estudio de Evans (30), el cual ha servido como guía en los estudios posteriores, la tasa de mortalidad a los 10 años del diagnóstico de liposarcoma mixoide, varió del 30% para los pacientes con 5% - 25% de componentes de células redondas a 60% para los pacientes con más del 25% de componente de células redondas. Una década más tarde, el estudio de Kilpatrick et al (29) también correlaciona la tasa de metástasis con la proporción del componente de células redondas, obteniendo: metástasis en el 23% de los pacientes con 0% -5% de células redondas componente, 35% de los pacientes con 5% -10% de componente de células redondas, y el 56% de los pacientes con más de 25% de componente de células redondas.

Los factores adicionales asociados con un peor pronóstico son la edad mayor de 45 años y la presencia histológica de la necrosis espontánea. En la serie publicada por Kilpatrick et al (29) además del porcentaje de células redondas, se hizo referencia como factor predictivo la existencia de focos de necrosis que, por otro lado, son excepcionales en este tipo de lesiones. Además en este estudio se establece que las recidivas locales son muy

frecuentes (50%) pero independientes del grado tumoral, particularmente si el tratamiento quirúrgico no se acompaña de radioterapia (18,29).

La tasa de supervivencia global a 5 años para los pacientes con liposarcoma mixoide es del 47% a 77% (1,13,29,30,120,121).

A diferencia de los otros subtipos de liposarcoma, los mixoides tienen mayores tasas de metástasis extrapulmonares, incluyendo el retroperitoneo, tórax (pared torácica, pericardio, pleura), y la pelvis. Estas lesiones metastásicas a menudo mantienen sus características mixoides en las imágenes. Las metástasis pulmonares se producen en sólo el 6% de los pacientes (1,13,29,120).

9.3 Liposarcoma pleomórfico

El liposarcoma pleomórfico es un sarcoma agresivo, de alto grado con una marcada tendencia a la recidiva y a metastatizar. De hecho el tratamiento combinado de quimioterapia, radioterapia y cirugía, se utiliza a menudo para el tratamiento del liposarcoma pleomórfico (1,18,118,120).

Los avances en el tratamiento han mejorado el pronóstico del liposarcoma pleomórfico y ello se pone de manifiesto en el cambio en la tasa de supervivencia a 5 años, la cual ha pasado del 21% establecido en 1962 por Enzinger y Winslow (9), ha un tasa del 63% en un estudio del 2001 (39). Las metástasis más frecuentemente del liposarcoma pleomorfo se localizan en el pulmón, similar al comportamiento de la mayoría de los sarcomas de alto grado.

9.4 Liposarcoma desdiferenciado

El comportamiento del liposarcoma desdiferenciado parece similar, aunque quizás algo mejor que el observado en otros sarcomas pleomorfos de alto grado (42). La tasa de recidivas se encuentra alrededor del 40% y es mucho mayor que la observada en los bien diferenciados (1,30,42). Es de

destacar que prácticamente todos los liposarcomas desdiferenciados situados en el retroperitoneo recidivan tras un seguimiento prolongado (19 o más años). Aunque la capacidad de metástasis parece baja comparado con otros sarcomas de partes blandas, debemos tener en cuenta por una lado que la mayoría de los pacientes fallecen por los efectos locales cuando se localizan en el retroperitoneo, por otro lado también en esta localización es difícil diferenciar entre la diseminación intraabdominal local de las metástasis locales (42). Histológicamente están constituidas exclusivamente por el componente desdiferenciado; esto no se sucede con las recidivas locales, donde a veces solo se observa componente de liposarcoma bien diferenciado, aunque lo habitual es que existan ambos componentes y en recidivas sucesivas vaya aumentado el componente no lipogénico (24).

El factor pronóstico más determinante es simplemente la localización, siendo peor en los de localización retroperitoneal e inguinal. La cantidad del componente desdiferenciado, el tipo de desdiferenciación o la presencia de metaplasias carecen de impacto pronóstico con significación estadística (35,40). Además cuando estos tumores presentan clínica, el grado de desdiferenciación ya es tan importante que cuantificar y gradar estas zonas no permite agrupar a los pacientes en subgrupos de mejor o peor pronóstico (1).

El comportamiento clínico del liposarcoma desdiferenciado refleja las características histológicas de sarcoma de alto grado que presenta en su ultraestructura. Por lo tanto, el enfoque de tratamiento y el pronóstico también son diferentes del resto de subtipos de liposarcoma. Los liposarcomas desdiferenciados se tratan con la escisión quirúrgica amplia y frecuentemente con terapia adyuvante de radioterapia y quimioterapia, aunque como dijimos anteriormente la efectividad de la quimioterapia no está tan demostrada como en el liposarcoma mixoide.

Los liposarcomas desdiferenciados recurren localmente en menor tiempo que el resto, con una tasa global del 41% aproximadamente (1,13,44,118,120,121).

Las metástasis afectan en primer lugar a los pulmones, el hígado y los huesos, esto ocurre en el 15% -20% de los casos.

La tasa de mortalidad general de los pacientes con liposarcoma desdiferenciado es del 28% -30% (13). La mortalidad media a los 5 años es del 18-30%, pero esta cifra alcanza hasta el 40% si el seguimiento se prolonga a los 10-15 años (22).

Los localizados retroperitoneales tienen una tasa de recidiva local cercana al 100% y casi frecuentemente conducen a la muerte (1,13,118,120,121).

La agresividad clínica del liposarcoma desdiferenciado suele ser menor que la de muchos otros sarcomas pleomórficos de alto grado. Una explicación para esta disparidad en el comportamiento es la integridad del gen tp53 (gen supresor de tumores). Además, muchos pacientes pueden no superar los efectos locales del tumor, principalmente los retroperitoneales (visceral, intestinal y genitourinario) antes del desarrollo de metástasis a distancia. Por último, a menudo es difícil diferenciar metástasis locales de propagación contigua en los tumores retroperitoneales (2,7,8,10). (1,118,120).

10. SEGUIMIENTO

Una vez completado el tratamiento es necesario un seguimiento continuado a fin de detectar con prontitud cualquier evidencia de recidiva local o de metástasis. Por ello se deben realizar estudios seriados por imagen sin olvidar la anamnesis y la exploración física.

Este seguimiento debe planificarse periódicamente cada 3 a 4 meses los dos primeros años, cada 6 meses a partir de entonces y hasta los 5 años. En la primera revisión debe realizarse una PET-TC para descartar posibles recidivas o metástasis.

Cuando se sospecha recidiva de la lesión, la RM es junto a la ECO de gran ayuda en el diagnóstico de la recidiva, ya que permiten detectar precozmente la aparición de tejido tumoral en el lecho quirúrgico y biopsiar con control ecográfico lesiones sospechosas.

Dentro de este programa de seguimiento es fundamental un programa de apoyo y rehabilitación que le permita la reincorporación lo más parecida posible a su actividad habitual, principalmente en los pacientes que han sido sometidos a grandes resecciones tumorales y radioterapia asociada. Este seguimiento continúa con ciertas modificaciones durante el resto de la vida del paciente.

IV. PACIENTES Y METODOS

1. PACIENTES

El presente análisis retrospectivo incluye 76 pacientes que con el diagnóstico de liposarcoma de miembros superiores y/o miembros inferiores fueron diagnosticados y tratados por la unidad de tumores musculoesqueléticos del servicio de cirugía ortopédica y traumatología en del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, durante el periodo comprendido entre enero de 1985 y octubre de 2013.

El diagnóstico de liposarcoma se estableció mediante biopsia o mediante la anatomía patológica definitiva poscirugía.

Inicialmente se identificaron 81 pacientes que cumplían los requisitos, pero 6 de ellos fueron excluidos del estudio porque no encontramos seguimiento adecuado en las historias o porque no pudimos acceder a las imágenes radiológicas.

1.1 Epidemiología

De los 76 pacientes de la serie, 50 fueron varones (65,8%) y 26 mujeres (34,2%).

Grupo de edad	n(%)
20-29	12 (15,79%)
30-39	10 (13,16%)
40-49	14 (18,42%)
50-59	15 (19,74%)
60-69	12 (15,79%)
70-79	8 (10,53%)
80-89	5 (6,59%)

Tabla 4. Distribución del liposarcoma por décadas de edad en nuestra población.

La edad media de los pacientes de la serie fue de 51,3 años $\pm$ 18,2 años [rango:20-86 años], con un seguimiento medio de 64,01 meses $\pm$ 62,25 [rango:1-334 meses]. Al realizar una distribución de las edades por décadas (Tabla 4), observamos una distribución característica en la edad de diagnóstico (Gráfico 1), siendo la década con mayor incidencia la quinta (19,74%) seguida de la cuarta (18,42%).

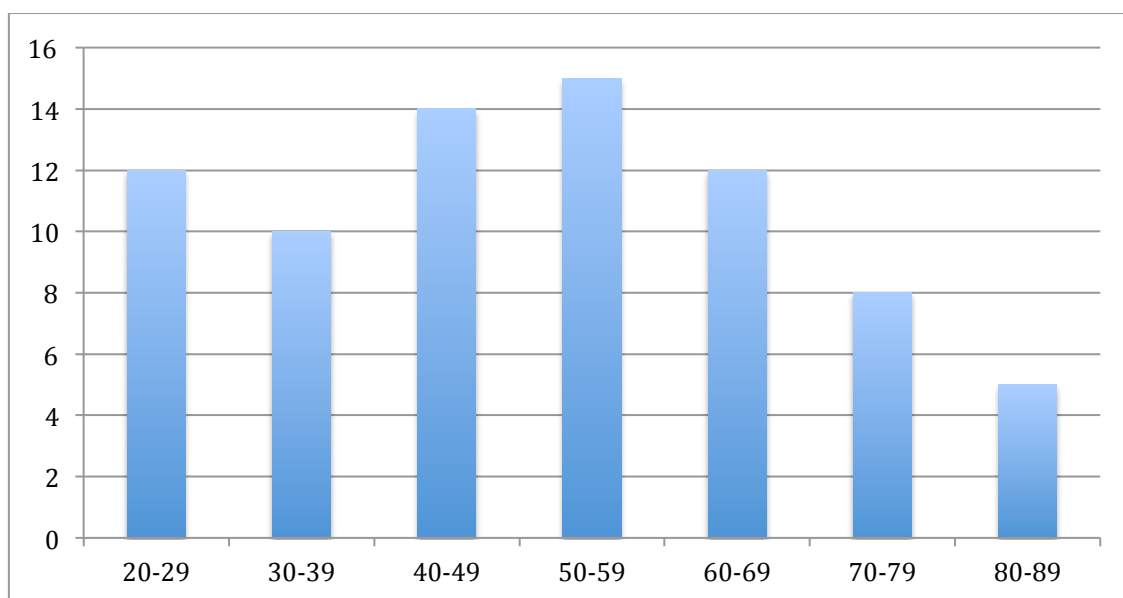


Gráfico 1. Distribución del liposarcoma por décadas de edad en nuestra población.

No se apreciaron antecedentes familiares oncológicos de interés en la mayoría de los pacientes (98,7%). Respecto a los antecedentes personales, el porcentaje de pacientes con antecedentes oncológicos fue del 13,2% (n=10): carcinoma de mama en 3 casos, 2 neoplasias de pulmón, 2 carcinomas de tiroides y 3 tumores de próstata.

1.2 Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, el 81,6% de los pacientes (n=62) presentaron como manifestación clínica principal tumoración sin dolor; el 14,5% (n=11) refirieron tumefacción acompañada de dolor; mientras que el resto de pacientes de la serie, el 3,9% (n=3), presentaron sólo dolor en 2 casos y un sólo caso fue diagnosticado de forma accidental tras la exploración realizada por una lesión muscular deportiva.

En la exploración física se comprobó la presencia de tumoración en el 86,8% (n=66) de los casos, no existiendo signos inflamatorios, ni de circulación colateral. La exploración física fue anodina en el 13,2 % (n=10) de los casos.

La localización más frecuente del liposarcoma fueron los miembros inferiores, pues se localizaron a este nivel en el 86,8% (n=65), mientras que en miembros superiores lo hizo sólo en el 13,2% (n=10). Por zonas observamos que la localización más frecuente del liposarcoma en nuestra serie es el muslo en un 78,9% (n=60), seguida a distancia por el brazo (7,9%), la pierna (5,3%), el antebrazo (5,3%) y la región glútea (2,6%). En cuanto al segmento de la zona más frecuentemente afectada, el muslo, vemos que no hay preferencia por ninguno de ellos: tercio proximal 35,5%, tercio medio 25% y tercio distal 30,3%. En un 9,2% de los casos el tumor afectaba a más de un segmento. Más detalladamente y dentro de cada zona observamos que la región más frecuentemente afecta fue la posterior (26,3%), seguida de la medial (25%), anterior en un 15,8%, región lateral y anteromedial en un 13,2% en ambos casos, y ya más raramente; anterolateral en 3 casos y posteromedial y posterolateral con 1 caso por cada localización respectivamente (Figura 2).

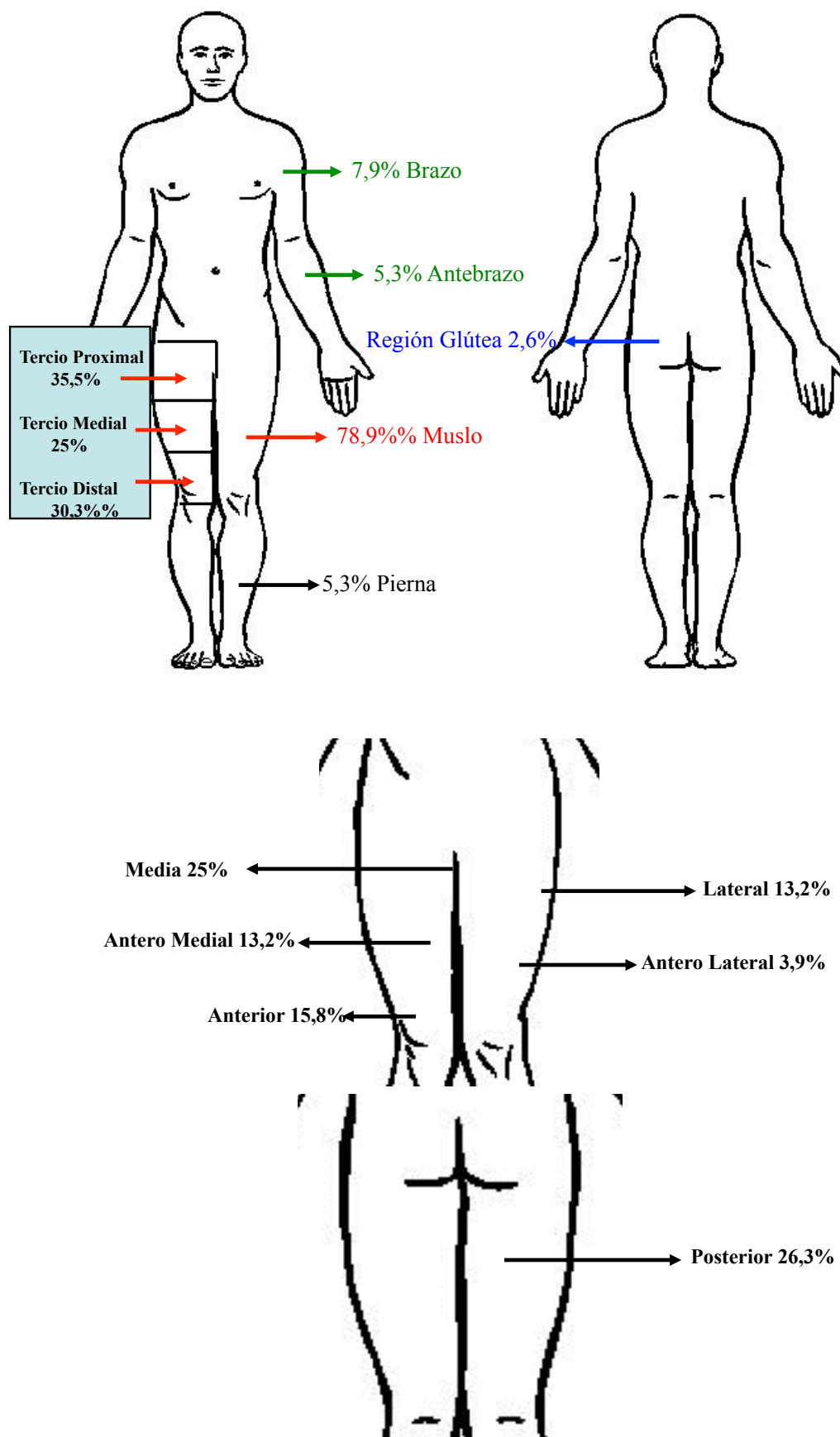


Figura 2. Distribución anatómica del liposarcoma.

2. HISTOPATOLOGÍA TUMORAL

2.1 Tipo histológico

Dentro de los liposarcomas hemos diferenciado cinco variables histológicas; bien diferenciado, mixoide con menos de 5% de células redondas, mixoide con más de 5% de células redondas, pleomórfico y dediferenciado (20). A su vez y para analizar de forma más potente desde el punto de vista estadístico su relación con las diferentes variables de diagnóstico y pronóstico, las hemos agrupado en dos grupos según su agresividad (Tabla 5): bajo grado, incluyendo aquí a las variantes bien diferenciado y mixoide; y alto grado, que incluye las variantes histológicas mixoide de células redondas, pleomórfico y dediferenciado.

LIPOSACROMAS BAJO GRADO	LIPOSARCOMAS ALTO GRADO
Bien diferenciado	Mixoide células redondas
Mixoide	Pleomórfico
	Dediferenciado

Tabla 5. División de las variables histológicas del liposarcoma en dos grupos según su grado de diferenciación.

2.2 Grado de diferenciación celular

Hemos estudiado el grado histológico de diferenciación de los tumores de partes blandas según la clasificación de Broders (122):

Tumores grado 1: aquellos que presentan menos de un 25% de células indiferenciadas.

Tumores grado 2: aquellos tumores que presentan entre un 25% y un 50% de células indiferenciadas.

Tumores grado 3: aquellos que presentan entre un 50% y un 75% de células indiferenciadas.

Tumores grado 4: aquellos que presentan más de un 75% de células indiferenciadas.

2.3 Estadíaje tumoral

También hemos tenido en cuenta el estadíaje según la clasificación de Enneking (1) (Tabla 6), en la cual, se tiene en cuenta el grado de diferenciación celular, su situación anatómica y la presencia o no de metástasis.

Grado G (histología)

G₀ tumores benignos.

G₁ tumores de baja malignidad (grados histológicos 1 y 2 de Broders).

G₂ tumores de alta malignidad (grados histológicos 3 y 4 de Broders).

Situación anatómica (T)

T₀ Tumor benigno rodeado completamente por una capa fibrosa u ósea madura.

T₁ Penetra mediante cortas digitaciones (benigno) o bien que posee pequeños nódulos satélites (maligno) en la capa reactiva que lo envuelve (pseudocápsula), pero nacido en el interior de un compartimento anatómico cuyas barreras naturales no ha superado.

T₂ Es un tumor (benigno o maligno) cuyo nacimiento que es extracompartimental o que se ha extendido más allá de las barreras límite de su compartimento de origen, sea por crecimiento espontáneo, sea por una injuria traumática (fractura patológica) o quirúrgica (biopsias, escisión intralesional o marginal).

Presencia o no de metástasis (M)

M₀ Ausencia de metástasis regionales o a distancia.

M₁ Presencia de metástasis regionales o a distancia.

	Grado	Localización	Metástasis
IA Bajo grado, intracompartimental	G₁	T₁	M₀
IB Bajo grado, extracompartimental	G₁	T₂	M₀
IIA Alto grado, intracompartimental	G₂	T₁	M₀
IIB Alto grado, extracompartimental	G₂	T₂	M₀
IIIA Bajo o alto grado, intracompartimental con metástasis	G₁-G₂	T1-T2	M₁
IIIB Bajo o alto grado, extracompartimental	G₁-G₂	T1-T2	M₁

Tabla 6. Sistema de gradación de los sarcoma óseos y de partes blandas según Enneking.

2.4 Inmunohistoquímica

Hemos analizado la utilización o no de la inmunohistoquímica en el estudio anatomopatológico de la pieza tumoral así como si era o no positiva para la proteína S-100.

La inmunohistoquímica fue realizada en 15 pacientes, de los cuales en 12 fue positivo para S100+, es decir en el 80% de los liposarcomas con análisis inmunohistoquímico fue positivo, encontrando en estos 12 casos; 6 liposarcomas mixoides, incluyendo la variable células redondas, y 6 liposarcomas no mixoides.

3. METODO DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico por imagen

Las diferentes técnicas diagnósticas empleadas fueron;

- Ecografía
- Tomografía computarizada (TC)
- Resonancia Magnética (RM)
- Gammagrafía
- PET TC (disponible en nuestro centro desde el año 2006)
- Radiografía de tórax y TC toraco-abdominal.

3.1.1 Ecografía

La ecografía ha sido realizada en nuestro hospital en todos los pacientes. Se han utilizado diferentes modelos de ecógrafo al ser un estudio que abarca 28 años de seguimiento. Desde el año 2005 el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca cuenta con una unidad de radiología especializada en patología musculoesquelética, y son ellos desde entonces los encargados de realizar la ecografía en la patología tumoral. Se realiza ecografía en modo B (bidimensional con escala de grises) utilizando transductores lineales de alta frecuencia (7-14 MHz). Con el sistema descrito se lleva a cabo un seguimiento de la zona a estudiar tanto en cortes transversales como longitudinales cambiando de posición la sonda. Lo primero que se hace es determinar la localización y a continuación diferenciar tumor de pseudotumor y masa sólida de quística. Si se trata de una masa sólida se determina el tamaño, los contornos y su relación con estructuras neurovasculares adyacentes. Ante cualquier sospecha de tumor adiposo con zona heterogénea se indica completar el estudio con resonancia magnética, por la dificultad de diferenciar mediante ecografía el lipoma del liposarcoma bien diferenciado.

Cuando revisamos las historias clínicas, hicimos referencia a la realización o no de ecografía en el diagnóstico de la tumoración y si ésta ha sido diagnóstica de sarcoma de partes blandas o no. Por otro lado hemos valorado su utilización para guiar la biopsia y su influencia en los resultados.

Se ha utilizado la ecografía como técnica diagnóstica primaria del liposarcoma en 25 pacientes (32,9%), siendo diagnóstica de sarcoma de partes blandas en el 58,3% de los casos. En el 41,7% restante se dio como diagnóstico lipoma u otra masa de características benignas y que posteriormente tras biopsia o cirugía fueron confirmados como liposarcoma. En este grupo no consideramos las ecografías realizadas para guiar la biopsia, sólo las ecografías solicitadas para estudio de imagen del tumor.

3.1.2 Tomografía computarizada (TC)

Ya que el estudio cuenta con pacientes desde el año 1985, durante las primeras décadas se utilizó un sistema de TC diferente al actual. En la actualidad los estudios musculoesqueléticos de extremidades se realizan mediante una TC multicorte (GE, LighSpeed VCT®, Milwaukee-Winconsin). Este sistema permite cortes de espesor de 0.625, 100Kv, 120mA, con ventana hueso (2000-200) y de partes blandas (400-40).

En el estudio hemos destacado la realización o no de esta prueba diagnóstica y además si la TC ha sido diagnóstica o no de liposarcoma y su influencia en los resultados finales en el diagnóstico del liposarcoma.

Solo en el 17,1% (n=13) de los pacientes se ha utilizado la TC en el diagnóstico del liposarcoma de miembros. De ellos un 53,8% fue diagnóstico del liposarcoma.

3.1.3 Resonancia magnética (RM)

Ha sido realizada mediante un aparato de resonancia magnética 1,5T (RM Philips: MR System Achieva Release 2.6.3.9. SRN: 32051 (1,5 T)) siguiendo de forma sistemática el protocolo de tumores de partes blandas que consiste en:

- cortes axiales en T1, T2 depresión protónica supresión grasa (DPSG) y axial T1 supresión grasa (SG) con contraste.
- cortes sagitales y coronales en DPSG, difusiones B0-B100, espacio de corte (slice thickness) 4-6 mm con un gap de 1mm.

Para la utilización de contraste se utilizan 7ml de gadolinio inyectados por vía intravenosa (siempre descartando antecedentes alérgicos a contrastes yodados) y posterior lavado con 5ml de suero fisiológico. El protocolo establece esperar un mínimo de un minuto para empezar a realizar la secuencia. El resto de parámetros así como las bobinas utilizadas en la RM dependen del paciente y del estudio que se quiera realizar en concreto.

Hemos reflejado la utilización de RM y dentro de esta el tamaño tumoral, utilizando para reflejarlo el mayor tamaño en los tres ejes del espacio.

Además, basándonos en los estudios de Kransdorf et al (59) y de Murphey et al (52), identificamos 4 grados de liposarcoma según su heterogenicidad. Para ello sobre el volumen total de la lesión calculamos el tanto por ciento de lesión que se parece al tejido celular subcutáneo, agrupando estos en cuatro grados:

- Grado I: 90-99%
- Grado II: 75-90%
- Grado III: 50-75%
- Grado IV: <50%

No se han tenido en cuenta a la hora de clasificarlos en cuatro grupos, las características ni el grosor de los tabiques o septos, la presencia de nódulos, ni de hemorragia y necrosis.

La distribución de nuestros resultados según dicha clasificación es la siguiente (Tabla 7):

Grados RM	Número de pacientes	%
I	24	31,6
II	20	26,3%
III	15	19,7%
IV	17	22,4%

Tabla 7. Distribución de los grados de RM según su heterogenicidad.

El tamaño medio del tumor en su eje mayor en la resonancia magnética fue de 11,1 cm $\pm$ 5,2 cm [rango: 2-24 cm].

El liposarcoma en nuestra serie ha presentado solo un caso de afectación ósea y también solo un caso de afectación neurovascular primaria, lo que supone un 1,3% en nuestra serie respectivamente.

3.1.4 Gammagrafía

La gammagrafía fue realizada a 13 pacientes (17,1%), para el estudio de la extensión tumoral tanto hacia zonas adyacentes como a distancia, valorando así la posibilidad tanto de lesiones sincrónicas como la presencia de metástasis.

Los estudios gammagráficos fueron realizados con 99mTc-metildifosfanato a una dosis de 740 MBq (15-20 mCi). A las tres horas de la administración se practicó un rastreo de cuerpo en un aparato de "scan" de cuerpo total dotado con un cabezal de 8 fotomultiplicadores (Scannicamera-CGR) con proyecciones anterior y posterior de todo el cuerpo. Posteriormente, en una gammacámara dotada de un cabezal de 37 fotomultiplicadores (acticmera-CGR) se tomaron diferentes proyecciones sobre puntos estándar y diferentes proyecciones específicas sobre el tumor.

La gammagrafía fue realizada en el 17,1% (n=13) de los pacientes y permitió la detección en el 10,5% de los casos (n=8) de captación focal y ningún caso de captación en otra localización diferente a la primaria.

3.1.5 PET-TC

Los estudios de PET-TC fueron de cuerpo completo tras la administración intravenosa de 346 MBq de 18F-FDG (18 F-fluordesoxiglucosa). También se ha cuantificado el nivel de captación (standardized uptake value, SUV) máximo para poder establecer una relación entre dicha captación y el comportamiento de la variable histológica del liposarcoma.

El objetivo de esta prueba diagnóstica es localizar diferentes áreas de actividad del tumor así como intentar averiguar la agresividad del mismo según su nivel de captación máximo (SUV máximo).

El PET-TC ha sido realizado en el 25% de los pacientes (n=19), siendo positivo para patología diseminada en un 15,8% de los pacientes (n=12). El SUV medio de la lesión primaria de los enfermos de la serie ha sido de $8,32 \pm 6,19$ [rango:1,8-19,1].

3.1.6 Radiografía de tórax y TC toraco abdominal (estudio de extensión)

La realización de radiografías de tórax y de TC toraco abdominal con contraste intravenoso está indicada en todos los casos de sarcomas de partes blandas para descartar diseminación tumoral metastásica.

Ambas pruebas se han realizado en nuestro hospital dentro del estadiaje y seguimiento del liposarcoma. La radiografía de tórax en proyección anteroposterior fue solicitada en todos los estudios preoperatorios de nuestro servicio. La TC utilizada es la GE, LighSpeed VCT, Milwaukee-Winconsin. Se trata de una TC multidetector de 64 cortes que permite imágenes multiplanares y volumétricas de alta resolución con sistemas de control de dosis automático, con un grosor de espesor de corte de 1,25mm, 120Kv y 200mA. Se utiliza tanto ventana de pulmón (1500-500) como de partes blandas (400-40) realizando el estudio tanto en planos axiales, como coronales y sagitales. El TC fue realizado con administración de contraste, el cual se realiza mediante una bomba inyectora, utilizando un bolo intravenoso de aproximadamente de 120ml de contraste yodado más 35cc suero fisiológico a 3cc/segundo y, tras un

retardo de unos 65-75 segundos, se realiza la adquisición de las imágenes (para adquirir las imágenes en fase portal).

En el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los enfermos de la serie hemos reflejado la realización o no de esta prueba y si ésta ha sido normal o, por el contrario, detecto la presencia de imágenes compatibles con metástasis.

Dentro del estudio de extensión, la radiografía de tórax se realizó a todos los pacientes del estudio (n=76), en los cuales identifique metástasis pulmonares en un 9,3% de los casos (n=7).

La TC toraco-abdominal detectó metástasis de localización torácica, abdominal o ambas en un 10,5% de los casos (n=8).

3.2 Diagnóstico Histológico

El objetivo del estudio histológico es obtener el grado y el subtipo histológico antes de instaurar el tratamiento, así como confirmar el diagnóstico de liposarcoma.

3.2.1 Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La PAAF ha sido realizada por el servicio de anatomía patológica de nuestro hospital. Consiste en la obtención de material del tumor con aguja fina mediante un sistema de aspiración. Dicho proceso se realiza de forma ambulatoria, no requiriendo el ingreso del paciente si no hay complicaciones derivadas del proceso. El paciente es informado del por qué y el cómo del procedimiento, y para que se realice el mismo, firma un consentimiento informado asumiendo que ha entendido la explicación.

Con el paciente sentado o tumbado se marca primero la zona en la cual se va a introducir la aguja y posteriormente se realiza la desinfección con povidona yodada. Se utiliza un paño fenestrado cubriendo las zonas colindantes a la región marcada anteriormente. Se utiliza anestésico local sólo en piel o, si la

tumoración es muy superficial, no se utiliza anestésico por riesgo de interferir en los resultados de la muestra citológica. Se emplean agujas cortas, de 1,5 a 2,5 cm de longitud, del calibre 18 a 22 (de 0,8mm a 1mm de diámetro) conectadas a un sistema de aspiración formado por una pistola Cameco® con jeringuillas de 10 a 20 ml de volumen. Una vez introducida la aguja, se obtiene la muestra, la cual es depositada en un portaobjetos de vidrio marcado con los datos del paciente, el cual se opone con otro portaobjetos para que la muestra se disperse entre ambos sin realizar presión. Todo el material utilizado cumple los controles de asepsia estipulados para evitar posibles infecciones.

La PAAF se utilizó en el 27% de los casos (n=21). Esta ha presentado una potencia de diagnóstico de 38,1%, es decir, aproximadamente un tercio de los pacientes con liposarcoma sometidos a PAAF han sido diagnosticados mediante esta técnica. El resto fueron falsos negativos, pues siendo el resultado de la PAAF negativo o inconcluyente, posteriormente el análisis de la pieza reseca informó de liposarcoma.

3.2.2 Biopsia

La biopsia fue obtenida de manera incisional o tru-cut mediante un sistema trocar que obtiene cilindros de tejido (Imagen 32). Las biopsias abiertas incisionales se han realizado en quirófano por parte de nuestro servicio, siempre por el mismo equipo que posteriormente realizaría la resección quirúrgica. Estas biopsias incisionales se realizaron en el contexto de cirugía menor ambulatoria.

Tras explicar el por qué y el cómo del procedimiento, el paciente debe firmar el consentimiento informado. Una vez en quirófano, se delimita la zona donde se encuentra la tumoración, para ello nos guiamos por las pruebas complementarias, e incluso, de ecografía en quirófano si esta fuera precisa. Es necesario el apoyo del servicio de anestesia y reanimación de nuestro hospital porque dicha biopsia se realiza mediante anestesia local, locoregional o raquianestesia, o con sedación profunda y monitorización. Se prepara el miembro a biopsiar con lavado y pintado de la zona. Se cubre el campo con paños estériles dejando expuesta la zona en la cual realizar la incisión.

Se obtiene con la menor disección posible una muestra del tumor la cual se deposita en formol y es enviada al servicio de anatomía patológica de nuestro hospital para su posterior estudio.

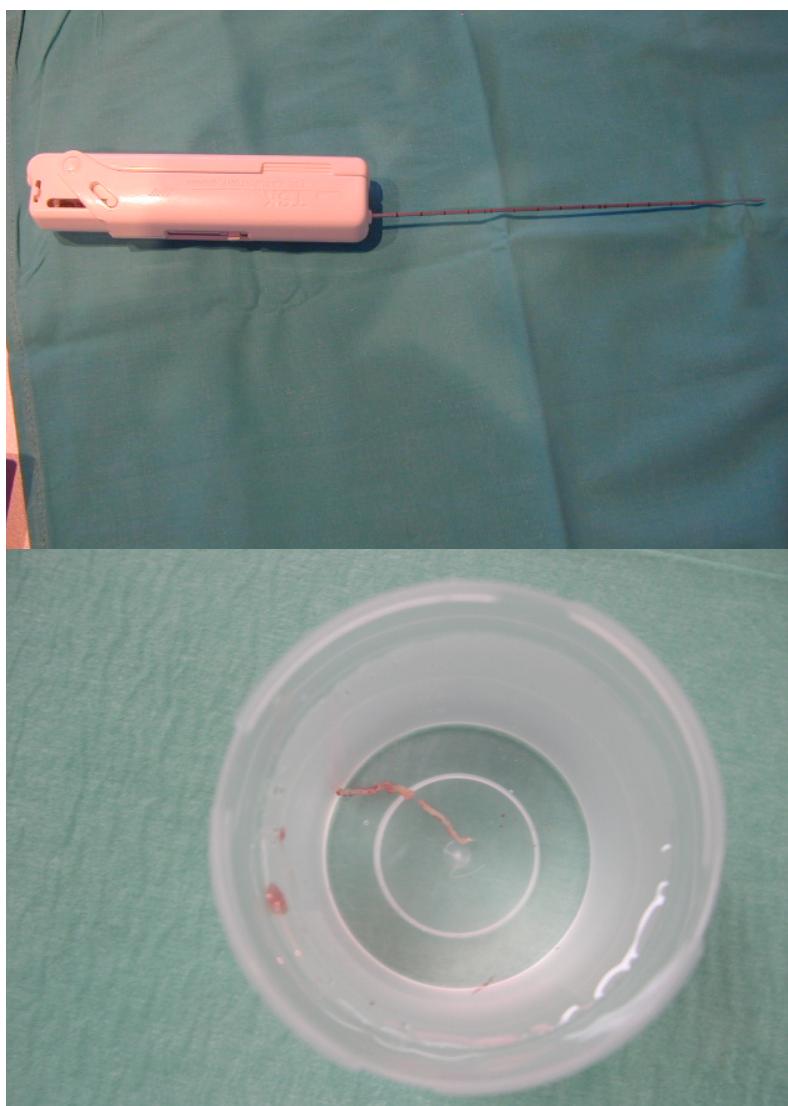


Imagen 32 . Arriba material para obtener la biopsia tru-cut y abajo el cilindro de tejido obtenido mediante la técnica.

Por cuanto se refiere al tru-cut guiado por ecografía, este fue realizado por radiólogos especializados en musculoesquelético del servicio de radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

El paciente es informado del por qué y el cómo de la prueba y firma un consentimiento informado mediante el cual acepta la prueba. Antes de realizar este proceso se realiza una nueva exploración ecográfica con el fin de

planificar la mejor vía de acceso y seleccionar aquellas zonas del liposarcoma que son más adecuadas para la recogida de la muestra (Imagen 33). Se toma especial atención a los compartimentos espaciales atravesados por la aguja para disminuir al máximo el sembrado tumoral a lo largo del trayecto de la aguja. Este punto de entrada, o los puntos de entrada, se marcan para que posteriormente, cuando se realice la resección quirúrgica se reseque en bloque dicho punto.

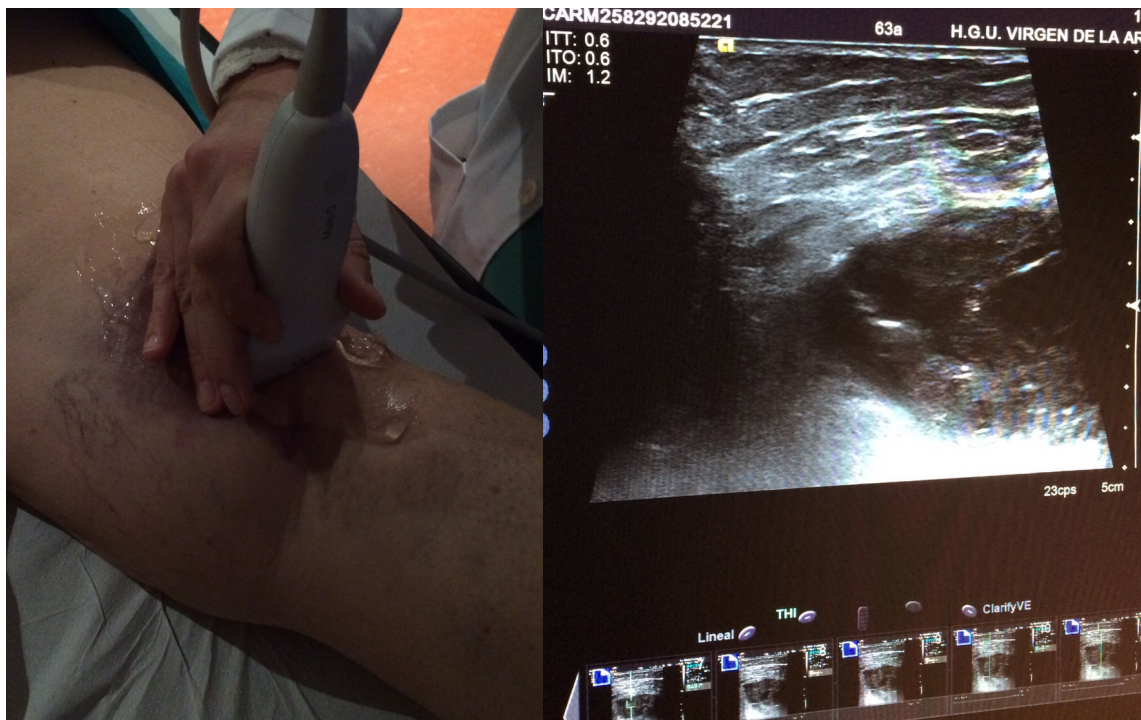


Imagen 33. Exploración ecográfica de liposarcoma localizado en región posterior tercio distal de muslo derecho.

Se prepara el campo con paños estériles previa desinfección de la zona con povidona yodada o con clorhexidina. Manteniendo las normas de asepsia se realiza infiltración de la piel con anestésico local con mepivacaína (2%) (Imagen 34) y la punción con una aguja de 1,5 ,2,5 o 4,5 cm de longitud y de calibre 15-16G, con cilindros de 10 a 20mm con visualización ecográfica a tiempo real y mediante dispositivo automático del tipo "Tru-cut" (Imagen 35).



Imagen 34. Infiltración con anestésico local de la región en la cual se realizara la biopsia.

Mediante el uso del Doppler color se pueden determinar y localizar posibles vasos sanguíneos y evitar el lesionarlos, zonas de neovascularización con flujo de alta velocidad que pueden dar lugar a hemorragias, y zonas necróticas que deben evitarse porque pueden alterar el posterior estudio histológico. Se toman al menos 3 muestras que se envían en formol al servicio de anatomía patológica de nuestro hospital para su posterior estudio histológico.

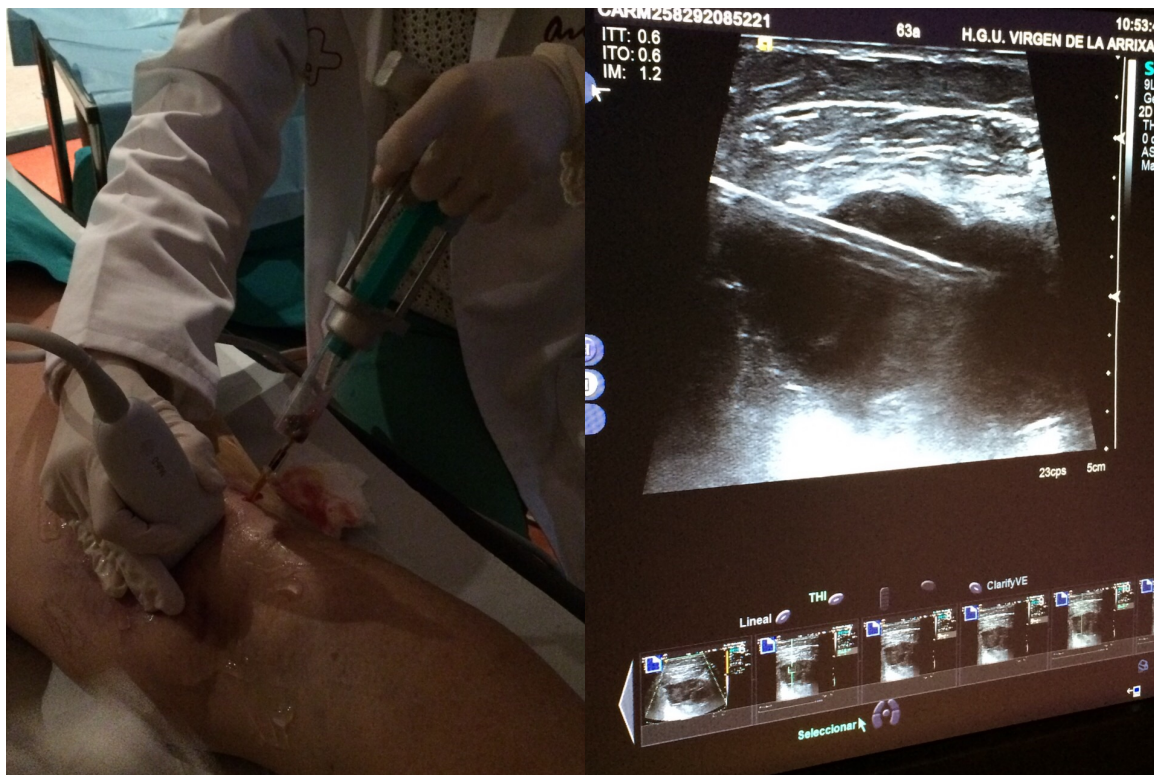


Imagen 35. Realización de una biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía.

La biopsia fue realizada en el 68,4% de los casos, de los que sólo en un 2,6% (n=2) fue abierta y el resto, 65,8% (n=50), mediante trucut. El diagnóstico de liposarcoma por esta técnica fue del 75%, siendo en el 25% falsos negativos. Se utilizó el control ecográfico en el 54% de los casos (n=27).

4. METODO TERAPEUTICO

El tratamiento básico aplicado a todos los pacientes de nuestro estudio ha sido el quirúrgico. Como tratamiento adyuvante se ha utilizado tanto la radioterapia como la quimioterapia. La combinación de todas estas terapias nos ofrece 4 tipos de tratamiento aplicado: cirugía, cirugía más radioterapia, cirugía más quimioterapia y cirugía más radioterapia y quimioterapia.

4.1 Tratamiento Quirúrgico

En el análisis del tratamiento quirúrgico hemos referenciado si el paciente recibió algún tipo de tratamiento en otro centro. Si fue así hemos destacado los márgenes de la pieza tumoral extirpada ya que todas las muestras fueron analizadas en el departamento de anatomía patológica de nuestro hospital. De las intervenciones realizadas en nuestro centro, describimos las dos técnicas quirúrgicas empleadas: la desarticulación y la cirugía conservadora.

La desarticulación consiste en amputación de un miembro a nivel de su articulación proximal a la lesión a resecar.

La cirugía conservadora consiste en la resección local del tumor con margen amplio mayor de 1 cm o que incluya una barrera anatómica indemne, que incluya el trayecto de la biopsia previa y realizada por un equipo experimentado. Esta se realiza siempre que sea posible y siempre supone la primera fase de la resección tumoral oncológica. Posteriormente en una segunda fase, se procede a la reconstrucción funcional y cobertura del defecto de partes blandas. Cuando hablamos de cirugía conservadora del miembro hacemos referencia a tres tipos de resección quirúrgica: R0, R1 y R2. La resección R0 consiste en resección completa sin enfermedad microscópica residual. Se considera R0 aquella con márgenes negativos mínimos de 1cm de forma tridimensional. La resección R1 es aquella en la cual existe enfermedad microscópica residual y la R2 con enfermedad residual macroscópica. No hemos diferenciado las R1 de las R2, considerando ambas en el grupo de márgenes positivos ya fueran microscópicos o macroscópicos y ante los cuales

debe plantearse ampliar quirúrgicamente los márgenes y/o el empleo de tratamiento adyuvante.

Para estas intervenciones se han utilizado diferentes tipos de anestesia: bloqueo de miembro a intervenir, anestesia raquídea o anestesia general con intubación orotraqueal. Si es posible y según la localización del tumor hemos utilizado isquemia con manguito de presión a 350 mmHg en miembro inferior y a 250mmHG en miembro superior. En ningún caso se ha realizado isquemia de expresión con venda de Smarch, utilizando isquemia por elevación del miembro durante 10 minutos (Imagen 36). Este tipo de isquemia se ha realizado en la resección de aquellas lesiones localizadas por debajo del tercio medio del muslo o brazo.



Imagen 36 . Realización de isquemia en miembro inferior izquierdo mediante elevación.

Dada su complejidad y frecuencia de empleo, describimos la técnica quirúrgica de la cirugía conservadora.

Se realiza primero la localización y referencia del tumor, para posteriormente realizar la resección tumoral. Se realizan incisiones de abordaje longitudinales sobre la localización de la lesión tumoral resecando el trayecto de la biopsia previa si se ha realizado mediante trucut (Imagen 37).



Imagen 37. Realización de incisión sobre trayecto de la biopsia para extirpar posibles células tumorales en dicho trayecto.

En aquellas ocasiones en las que la localización del tumor así lo exija se necesita la participación de otros servicios como cirugía cardiovascular o cirugía general para ayudar a la extirpación. En otras ocasiones cuando las resecciones afectan a la articulación, es necesario la utilización de implantes protésicos para la sustitución biomecánica de la misma (Imagen 38 y 39).



Imagen 38. Reconstrucción de una resección extraarticular de rodilla por liposarcoma pleomórfico intraarticular mediante una megaprótesis de rodilla en bisagra con platillo rotacional.



Imagen 39. Reconstrucción de resección extraarticular con megaprótesis de rodilla más aparato extensor reforzado con aloinjerto de tendón Aquiles. Para cubrir el defecto de partes blandas anterior se observa cogido con pinza colgajo de gemelo interno realizado por cirugía plástica.

Tras la resección y reconstrucción se efectúa una hemostasia cuidadosa. Si hemos utilizado manguito de isquemia realizamos su apertura antes del cierre para realizar una hemostasia más completa. Antes del cierre se realiza un cambio de guantes y de instrumental quirúrgico. Antes del mismo, si existen zonas dudosas o dificultosas de resección las dejamos marcados con clips vasculares, lo que nos sirve como guía para la aplicación de radioterapia adyuvante si fuera precisa. Además debido a las grandes resecciones que en ocasiones se precisan, en nuestro estudio reflejamos si ha sido precisa cobertura por parte de cirugía plástica (Imagen 40).

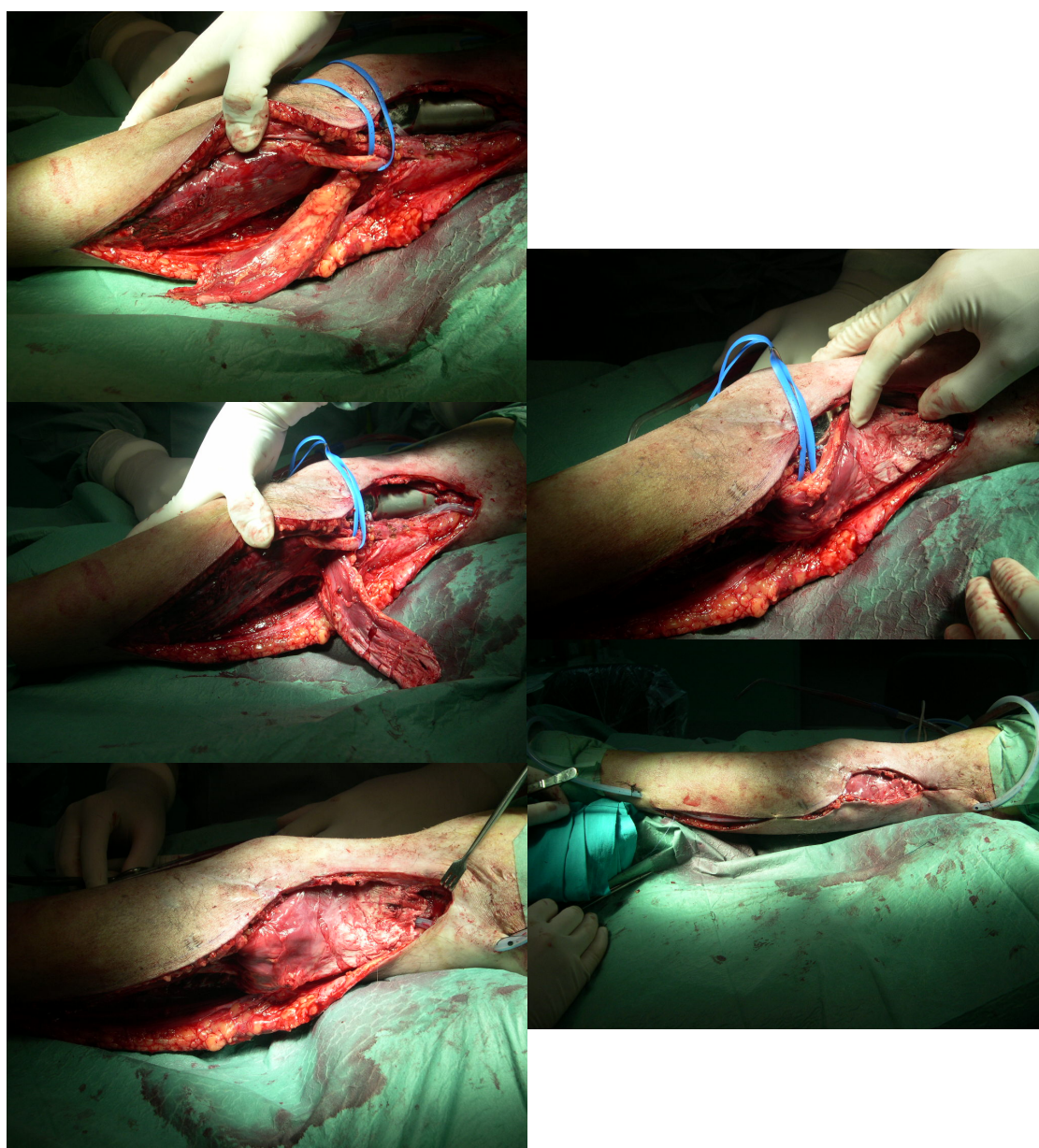


Imagen 40. Composición de fotos intraoperatorias de una reconstrucción mediante colgajo muscular realizado por cirugía plástica para cubrir el defecto de partes blandas y piel tras resección de una recidiva de liposarcoma mixoide de células redondas en miembro inferior izquierdo.

Para facilitar la orientación anatómica de la pieza a la hora del examen anatomopatológico, la pieza es marcada tras su resección en quirófano en cuatro puntos cardinales. Utilizamos para dicha marca grapas o puntos sueltos de seda y describimos estas marcas en la hoja de anatomía patológica que va adjunta junto con la muestra (Imagen 41). El análisis se realiza dentro de las dos primeras semanas.



Imagen 41. Referencia de la pieza quirúrgica extirpada para su análisis por el departamento de anatomía patológica.

4.2 Tratamiento Médico

Por tratamiento médico hacemos referencia al tratamiento adyuvante o neoadyuvante decidido por el Comité de Tumores del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Dentro de este tratamiento encontramos dos opciones terapéuticas:

1- Radioterapia

2- Quimioterapia

4.2.1 Radioterapia

El tratamiento radioterápico fue establecido por el servicio de oncología radioterápica siguiendo el protocolo de nuestro hospital: las indicaciones del tratamiento adyuvante con radioterapia fueron:

- Tumores de bajo grado de diferenciación celular y tumores menores de 5cm de tamaño si margen afecto o resección con menos de 1cm de margen y si no hay plano de fascia intacto (R1-R2).
- Tumores mayores de 5cm o alto grado de diferenciación celular.

El tratamiento con radioterapia neoadyuvante se aplicó en el caso de tumores de partes blandas de extremidades mayores de 5cm y/o alto grado individualizando el caso.

La aplicación de la radioterapia también está estipulada siguiendo el protocolo establecido en nuestro hospital. El campo de aplicación de la radioterapia se acotó de la siguiente forma:

- 1) se respetaron 1,5-2cm de piel y tejido celular subcutáneo en la extremidad.
- 2) Se evitó la aplicación de la radioterapia en la piel de la región tibial anterior.

- 3) Se intentó evitar la radiación en la mitad de la circunferencia de los huesos de carga y la mitad de las articulaciones y tendones mayores (Rotuliano, Cuadricipital y Aquiles).

La dosis de radioterapia estándar fue de 50-60Gy, mediante el uso de fotones de 6MeV con dos campos opuestos. El campo de radiación incluyó el lecho tumoral, la cicatriz, sitios de drenaje, más 5cm longitudinal y 2-3cm perpendicular (Figura 3). Después se reduce al lecho quirúrgico a sólo 2cm de margen. La dosis estándar se incrementó a 60-66Gy si los márgenes estaban afectados (R1) y más aún en los casos con márgenes afectados macroscópicos (R2) donde se usó braquiterapia con una dosis total de 70Gy. Si precisa se debe retrasar hasta 3 semanas la cirugía posradioterapia.

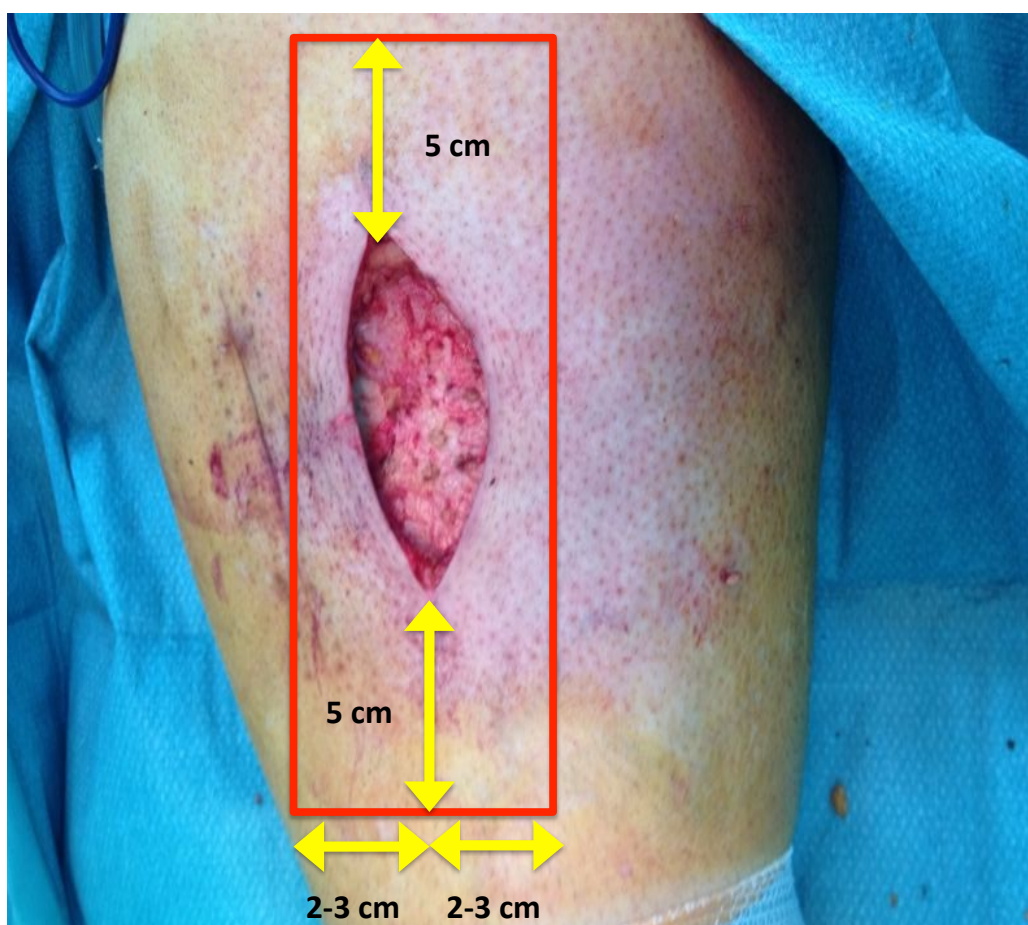


Figura 3. Gráfico explicativo del campo de radiación empleado en el tratamiento adyuvante con radioterapia.

4.2.2 Quimioterapia

El tratamiento mediante quimioterapia se aplicó por el servicio de oncología médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca siguiendo el protocolo establecido por dicho servicio, con las siguientes indicaciones: sarcomas de partes blandas de extremidades o cinturas, localización profunda, mayor de 5cm y alto grado.

El esquema empleado fue: epirubicina 60mg/m² día 1 y 2 + ifosfamida 1.8 gr/m² días 1-5, cada 3 semanas con soporte de G-CSF, durante 4 ciclos. Si el paciente ingresa en el hospital se puede administrar ifosfamida a dosis de 3gr/m² días 1-3, con igual pauta de epirubicina.

Se plantea el tratamiento neoadyuvante en los casos de tumores de partes blandas en extremidad localmente avanzados (R2) y en aquellos resecables que precisan cirugías muy invasivas normalmente asociadas a malos resultados funcionales.

Por cuanto se refiere al tratamiento quimioterapico de las metástasis del liposarcoma, este puede ser de dos tipos, de primera y de segunda línea. De primera línea el protocolo establecido se basa en el empleo de adriamicina 75mg/m² durante 3 semanas. En el tratamiento de segunda línea se han empleado dos protocolos diferentes: ifosfamida a dosis de 14gm/m² en 6 días durante 4 semanas; y trabectedina 1,5mg/m² en 24 horas durante 3 semanas.

5. METODO DE SEGUIMIENTO

El protocolo ha ido variando con el paso de los años debido principalmente a la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas y a la mejor formación de los profesionales encargados de elaborar los protocolos.

El seguimiento de la enfermedad tiene como objetivo el detectar de forma precoz la recidiva local así como la metástasis.

Actualmente consiste en: una ecografía de la zona en la cual ha estado el liposarcoma primario y una TC toraco abdominal a los 3 meses después del tratamiento quirúrgico. Una nueva ecografía y RM a los 6 meses y un PET-TC al año. En el segundo año de seguimiento se ha realiza una ecografía y una TC toraco abdominal añadiendo una RM si la ecografía es sospechosa de recidiva. En el tercer año se repite la TC toraco abdominal y a partir de entonces una ecografía anual.

5.1 Recidiva local primaria

La recidiva local primaria es la reaparición locoregional, es decir, en la misma zona donde se encontraba el tumor primario tratado, de una neoplasia después de 3 meses de ausencia de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico R0 de la misma. Es necesario que los bordes del liposarcoma resecado hayan sido libres y que durante esos 3 primeros meses las pruebas diagnósticas complementarias, mediante ecografía, TC, RM y/o PET-TC, hayan confirmado la ausencia de la neoplasia en la región tratada. Para considerar la existencia de una recidiva local primaria de liposarcoma se debe confirmar mediante un estudio anatomopatológico previa toma de muestra y encontrarse localizada en la misma región donde se hallaba localizado el liposarcoma ya tratado.

Hemos analizado las tasas de reaparición del tumor. Además destacamos la forma de presentación clínica de dicha recidiva según se haya mostrado como dolor, tumor, alteración funcional o si no ha dado ninguna clínica y su diagnóstico se efectuó gracias a las pruebas complementarias empleadas en el seguimiento del tumor. También hemos destacado la

exploración física de la recidiva local y con que prueba de imagen complementaria se estableció el diagnóstico de recidiva local. Una vez diagnosticada la recidiva local hemos estudiado el tratamiento quirúrgico que se ha realizado a la misma.

En este caso, y a diferencia del tratamiento quirúrgico del tumor primario si encontramos casos tratados mediante amputación. Esta consiste en la resección total o parcial de un miembro, proximal a la localización del liposarcoma, de forma perpendicular al eje del mismo. Se realiza como hemos comentado proximal a la lesión pero a la vez lo más distal posible del origen del miembro, pues ello conlleva menor desgaste energético y por lo tanto mayor funcionalidad en un futuro.

5.2 Recidiva local secundaria

La recidiva local secundaria consiste en la aparición de la neoplasia por tercera vez, después de 3 meses del último tratamiento quirúrgico (R0), y tras haber confirmado ausencia de enfermedad con Ecografía, TC, RM y/o PET-TC. Los variables analizadas en las recidivas locales secundarias han sido las mismas que para la recidiva local primaria: forma de presentación, exploración física, diagnóstico mediante pruebas complementarias y tratamiento aplicado.

5.3 Metástasis

La metástasis es el proceso de propagación de una neoplasia a un órgano distinto de aquel en que se originó. En el caso del liposarcoma también se considera metástasis la presencia de liposarcoma en partes blandas de miembros en otra región diferente a la primaria (Skip metástasis).

La metástasis fue diagnosticada en el estudio primario del tumor o en su seguimiento mediante radiografía de tórax, TC toraco abdominal o de extremidades, RM, gammagrafía y/o PET-TC. No ha sido preciso confirmación anatomopatológica si había evidencia de liposarcoma como tumor primario.

Se ha hecho especial atención a la localización de la misma, el diagnóstico mediante pruebas complementarias y el tratamiento de la enfermedad diseminada, si esta ha sido con intento curativo mediante cirugía o ha sido un tratamiento paliativo con quimioterapia.

En ocasiones, con el paso del tiempo, la metástasis vuelve a aparecer después de un periodo de curación aparente en el seguimiento con pruebas complementarias de imagen. En estos casos hemos denominado a dicha situación como recidiva de la metástasis y en ella hemos valorado el tratamiento aplicado, quirúrgico o paliativo mediante quimioterapia.

6.METODO DE VALORACION FUNCIONAL POST-TERAPEUTICA

Para la valoración de los resultados funcionales hemos utilizado la escala denominada escala funcional oncológica musculoesquelética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (EFCOM-HUVA)(123) y otra escala de valoración subjetiva de la calidad de vida en el paciente oncológico denominada escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)(124).

6.1 Escala funcional EFCOM-HUVA ¹²³

Es una escala de valoración de resultados empleada por el Comité del Aparato Locomotor del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Consta de 5 variables, cada una de las cuales puntúa de 1 a 3 tal y como se observa en la tabla 8 para miembro inferior y en la tabla 9 para miembro superior:

Puntos	1	2	3
Dolor	Diario	Ocasional	Ninguno
Movilidad	1/3 del normal	2/3 del normal	Completa
Deambulaci3n	2 bastones	1 bast3n+alza	Sin bastones
Calidad de vida	Mala	Con restricciones	Integrado
Estado Psíquico	No aceptaci3n. Introversi3n	Secuelas	Aceptaci3n Vida normal

Tabla 8. Escala EFCOM H.U.V.A para miembro inferior (123)

Puntos	1	2	3
Dolor	Diario	Ocasional	Ninguno
Movilidad	1/3 del normal	2/3 del normal	Completa
Capacidad de carga	Mala	Con dificultades	Buena
Calidad de vida	Mala	Con restricciones	Integrado
Estado Psíquico	No aceptaci3n Introversi3n	Secuelas	Aceptaci3n Vida normal

Tabla 9. Escala EFCOM H.U.V.A para miembro superior (123)

Valoraci3n: 15 puntos en total

EXCELENTE	14-15
BUENO	11-13
MODERADO	8-10
MALO	5-7

6.2 Escala ECOG ¹²⁴

La escala ECOG la utilizamos para medir la calidad de vida del paciente y se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

- ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- ECOG 5: Paciente fallecido.

7. METODO ESTADÍSTICO.

Para el adecuado manejo de los datos de la presente tesis se efectuaron los siguientes análisis estadísticos:

1. En primer lugar se han caracterizado de forma descriptiva los pacientes de la serie.
2. Hemos destacado el tiempo (en meses) transcurridos desde la aparición de síntomas hasta que el paciente acude a nuestras consultas. También hemos cuantificado el tiempo (en días) desde que el paciente ha acudido a consultas hasta que es diagnosticado así como el tiempo (en días) desde que el paciente es diagnosticado hasta que es tratado en nuestro hospital. Además todos los pacientes fueron sometidos a una exhaustiva exploración física, con el fin de localizar la masa tumoral haciendo referencia al miembro afecto y la lateralidad del mismo, su segmento y dentro de este a la localización en tres dimensiones.
3. Se han estudiando la relación de los diferentes grados de la RM con las variables histológicas y clasificaciones histológicas, así como su relación con los resultados pronósticos con el fin de establecer protocolos de actuación. También se ha valorado el papel de la ecografía para guiar la biopsia.
4. Se ha estudiado la supervivencia global y libre de enfermedad para todos los enfermos de la serie, realizado mediante el método de curvas de Kaplan Meier. También analizamos los principales factores pronósticos: recidivas y metástasis.
5. Se realizó un estudio de la eficacia del tratamiento, agrupando a la población según los tratamientos aplicados y comparando estos con los resultados pronósticos como la recidiva local primaria, secundaria y metástasis así como los resultados de las escalas funcionales mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson.
6. Se trataron de identificar los diferentes factores de riesgo para la supervivencia, las recidivas locales, la metástasis y la funcionalidad antes y después del tratamiento. Se han analizado como posibles factores de riesgo: el sexo, la edad, el tamaño tumoral, características

de la RM, variable histológica, bordes libres de la pieza quirúrgica tras la resección, tipo de tratamiento, tiempo desde los síntomas hasta la consulta médica, desde ésta hasta el diagnóstico definitivo y desde éste hasta el tratamiento quirúrgico, grados de diferenciación según Broders y estadiaje según Enneking. La comparación se realizó mediante la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y la prueba de la T de student para las variables cuantitativas. La supervivencia también se ha analizado mediante el método de curvas de Kaplan Meier. Además hemos analizado el efecto de los factores de riesgo en el pronóstico mediante análisis de regresión proporcional, y solo las variables que muestran en el análisis univariante $p < 0,15$ son analizadas en el análisis multivariante.

7. Hemos diferenciado dos etapas en el manejo del liposarcoma agrupando los pacientes en dos grupos: Grupo A (tratados antes y en el año 2000 inclusive) y Grupo B (tratados después del año 2000). La finalidad de este agrupamiento es comparar cómo ha evolucionado con el tiempo el diagnóstico y el tratamiento del liposarcoma. Para ello se han comparado las características de los enfermos, las técnicas diagnósticas empleadas y los tratamientos, así como el resultado de los mismos. Esta comparación entre grupos se ha realizado mediante la prueba de la T de student y Mann Whitney para las variables cuantitativas y la Chi cuadrado para las variables cualitativas. Ambos grupos se compararon en términos de tasa de recidiva local, metástasis y supervivencia, mediante las curvas de Kaplan Meier.

El paquete estadístico utilizado en el análisis fue el SPSS 21.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

1. DEL TRATAMIENTO

Todos los pacientes de la serie fueron tratados mediante diversas combinaciones terapéuticas médico quirúrgicas. Por ello y para realizar un análisis más exhaustivo de los tratamientos aplicados en nuestros pacientes, los agrupamos en cuatro grupos según si han recibido o no tratamiento adyuvante y cual de ellos se ha empleado. Podemos observar la siguiente distribución (Tabla 10, Gráfico 2): todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento quirúrgico, de ellos un 25% (n=19) de los pacientes no recibieron ningún otro tipo de tratamiento asociado, un 36,8% (n=28) tratamiento adyuvante con radioterapia, un 13,2% (n=10) quimioterapia y un 25% (n=19) tratamiento adyuvante con radioterapia más quimioterapia.

Destacar que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia fue adyuvante en todos los casos menos en un paciente que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, esta última aplicada mediante braquiterapia.

	N	%
Cirugía sólo	19	25
Cirugía Radioterapia	28	36,8
Cirugía Quimioterapia	10 (4 pacientes con metástasis al diagnóstico)	13,2
Cirugía Radioterapia Quimioterapia	19 (4 pacientes con metástasis al diagnóstico) (1 caso Quimio neoadyuvante más braquiterapia neoadyuvante)	25

Tabla 10. Resumen del tratamiento aplicado en nuestro hospital para el liposarcoma.

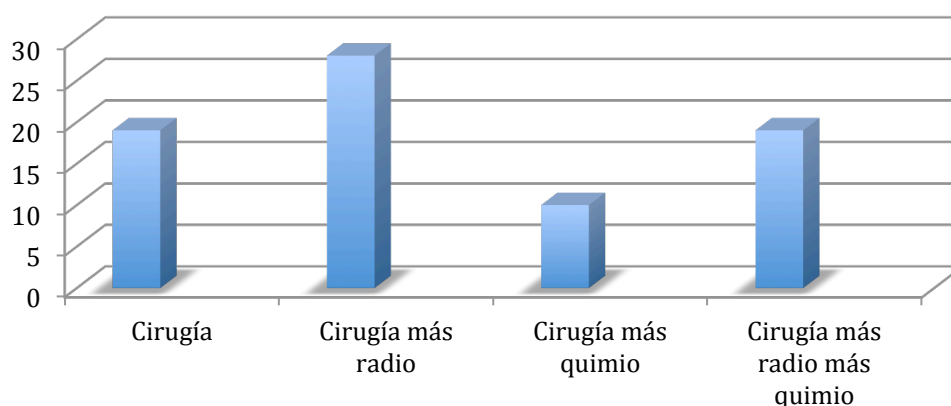


Gráfico 2. Frecuencia de los tratamientos aplicados al liposarcoma musculoesquelético en el Hospital Clínico Universitario Virgen de Arrixaca desde el año 1985 al año 2013.

1.1 Quirúrgico

En 75 pacientes se ha realizado como cirugía primaria una resección radical conservadora de miembro. Solo en un caso se realizó una desarticulación y en ningún caso amputación como tratamiento primario de un liposarcoma. La desarticulación como tratamiento primario del liposarcoma, se realizó en un paciente tratado en el año 1990, con 40 años de edad al diagnóstico. Se trataba de un liposarcoma de variable mixoide localizado en región posterior de muslo con afectación de más de un segmento y con 17cm de tamaño en su eje mayor, grado II de diferenciación según Broders y estadio IIB de Enneking.

De nuestra serie, se realizó cirugía no definitiva en otros centros en 10 pacientes, con una media de 8 meses desde la misma hasta la valoración en nuestro centro. De estos 10 pacientes, un 80% (n=8) presentaron bordes afectos por el tumor y por lo tanto, considerados bordes no libres de enfermedad en la pieza quirúrgica extirpada.

De los pacientes a los cuales se realizó resección local del liposarcoma, presentaron bordes libres (R0) el 76,3% de los casos, es decir, 58 pacientes, siendo el tamaño medio de la pieza quirúrgica extirpada de 13,64 cm $\pm$ 6,28 [rango: 4,30 cm].

Como complicaciones del tratamiento quirúrgico observamos un 9,2% (n=7) de infecciones de la herida quirúrgica y 5 casos de afectación neurológica periférica producida durante la resección del liposarcoma. En la siguiente tabla se muestran los principales resultados del tratamiento quirúrgico (Tabla 11). De estos 7 casos de infección, 3 precoces y 4 dehiscencias tardías de la herida, 2 se solucionaron con antibióticos por vía oral y 5 con antibióticos por vía intravenosa, los cuales precisaron ingreso para administrar el tratamiento y para seguimiento de la infección. De estos solo un caso precisó cobertura cutánea por parte del servicio de cirugía plástica mediante injerto de piel libre. Se trataba de un liposarcoma localizado en cara posterior de extremo distal de muslo derecho, con infección superficial la cual no se solucionó con tratamiento antibiótico intravenoso y precisó de desbridamiento quirúrgico con el correspondiente defecto cutáneo. En otros 3 casos también se precisó de desbridamiento quirúrgico por complicación de la herida quirúrgica, pero al ser infecciones de planos profundos, no precisó de cobertura cutánea. En el caso de la afectación neurológica periférica, 4 de ellos cursaron con hipoestesia en la localización del tumor y 1 caso con afectación de nervio ciático.

Bordes Libres	Tamaño(rango)	Complicaciones	Tto infecciones
76,3% (n=58)	13,64cm (4-30)	7 infecciones	2 antibióticos vo
			5 antibióticos vi
			1 Injerto de piel
			3 Desbridamiento quirúrgico
		5 Afectación neurológica periférica iatrogénica	

Tabla 11. Características del tratamiento quirúrgico mediante resección del liposarcoma en Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

1.2 Radioterapia

La radioterapia ha sido empleada como terapia adyuvante en el 63,16% (n=48) de los pacientes, con un solo caso de braquiterapia. Cuando analizamos la tolerancia a la radioterapia, observamos complicaciones en un 18,75% de los casos (n=9), siendo estas: 1 caso de radiodermatitis y 2 casos de astenia y dolor muscular.

De los 7 pacientes con infección de la herida quirúrgica, 4 habían recibido tratamiento con radioterapia, por lo que hemos considerado estas infecciones quirúrgicas como complicaciones de la radioterapia. El paciente que precisó cobertura mediante injerto de piel libre, comentado en las complicaciones de la cirugía, había recibido tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia.

1.3 Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia fue aplicado al 38,16% (n=29) de los pacientes de nuestra serie.

En el análisis de las complicaciones de la quimioterapia observamos 6 casos de mala tolerancia: 3 casos de náuseas, 1 paciente con fiebre neutropénica, 1 caso de mucositis y 1 caso de hipotiroidismo posquimioterapia, siendo todas estas complicaciones tratadas mediante hospitalización en nuestro centro a cargo del servicio de oncología y con el tratamiento considerado por dicha especialidad.

De los 7 pacientes con infección de la herida quirúrgica 3 de ellos recibieron tratamiento con quimioterapia.

2. DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

2.1 Tipo histológico

A continuación describimos la distribución histológica en nuestra serie. Como se puede observar en la tabla 7 y gráfico 3, existe un predominio del subtipo histológico mixoide con menos de 5% de células redondas con un 36,8% (n=28), seguido del subtipo bien diferenciado con un 28,9% (n=22). Con un menor porcentaje encontramos los subtipos de alto grado, es decir, pleomórfico (14,5%), mixoide con más de 5% de células redondas (10,5%) y desdiferenciado (9,2%).

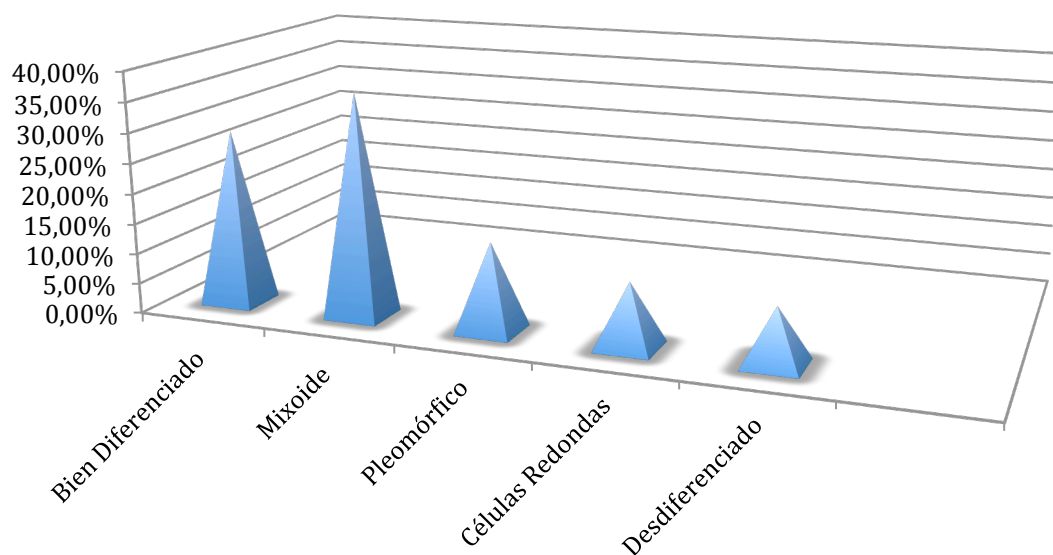


Gráfico 3. Distribución de las variables histológicas en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde el año 1985 al año 2013.

Variable Histológica	Número de pacientes	Frecuencia
Bien Diferenciado	22	28,9%
Mixoide	28	36,8%
Pleomórfico	11	14,5%
Células redondas	8	10,5%
Desdiferenciado	7	9,2%

Tabla 12. Distribución de las variables histológicas en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde el año 1985 al año 2013.

2.2 Grado de diferenciación celular

Al analizar los resultados de la diferenciación celular según la clasificación de Broders encontramos la siguiente distribución de diferenciación celular expresada en el gráfico 4 y tabla 13: la mayoría de las piezas quirúrgicas analizadas presentan menos del 25% de células tumorales, es decir, G1 de Broders. Le siguen los grados G2 y G3 con un porcentaje semejante y es el G4 el que presenta una tasa más baja.

Clasificación Histológica de Broders

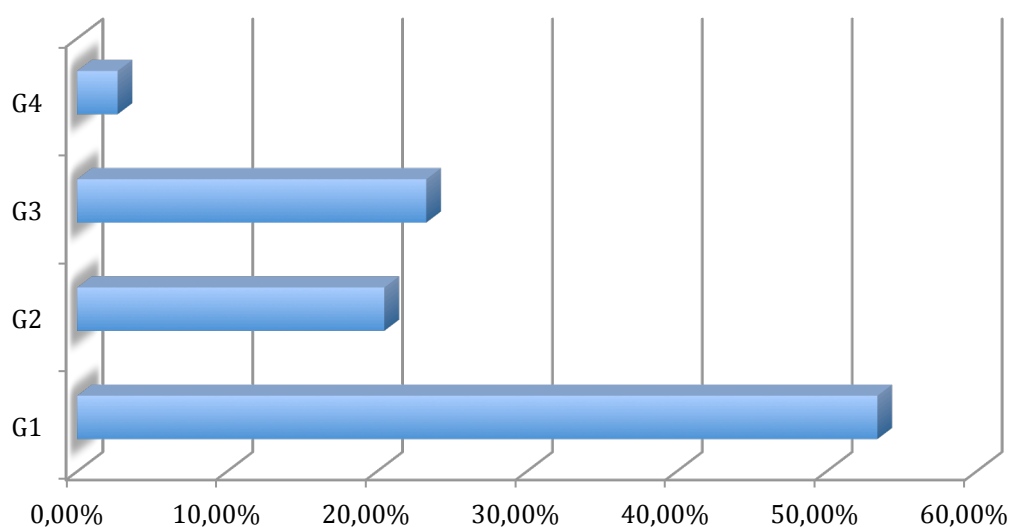


Gráfico 4. Distribución de los grados de diferenciación histológica según la clasificación de Broders.

Grados de diferenciación de Broders	Número de pacientes	Frecuencia
G1	39	53,40%
G2	15	20,50%
G3	17	23,30%
G4	2	2,70%

Tabla 13. Distribución de la clasificación de Broders para la diferenciación celular en nuestra serie.

2.3 Estadiaje tumoral

Al estudiar el estadiaje tumoral de los liposarcomas de nuestra muestra según la clasificación de Enneking encontramos la siguiente distribución (Gráfico 5, Tabla 14): mayor predominio del estadiaje IA y IIA con un 26% y 20,5% respectivamente. El estadiaje IB y IIB presentan un porcentaje de 19,2% y 15,1%. El estadiaje que representa la presencia de metástasis, es decir, el IIIA y IIIB muestran una tasa del 9,6%.

Estadiaje de Enneking

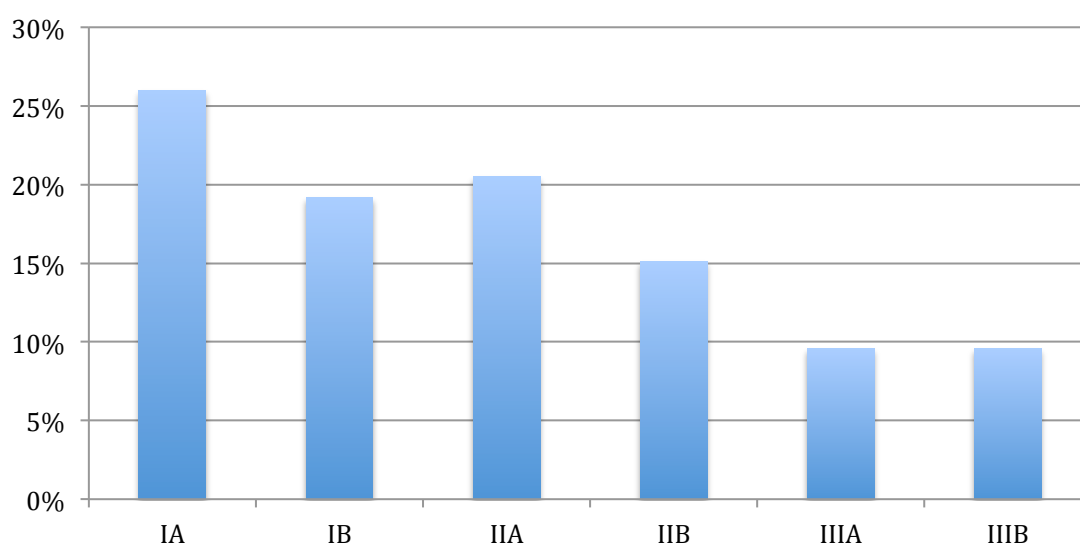


Gráfico 5. Distribución del estadiaje del liposarcoma según la clasificación de estadiaje de tumores de partes blandas según Enneking.

Estadía de Enneking	Número de pacientes	Frecuencia
IA	19	26%
IB	14	19,2%
IIA	15	20,5%
IIB	11	15,1%
IIIA	7	9,6%
IIIB	7	9,6%

Tabla 14. Distribución del estadiaje para tumores de partes blandas según Enneking en nuestra serie.

3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE CONSULTA, DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICOS.

El tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la consulta del paciente en nuestro centro fue de 15,89 meses de media, con un rango de 1 a 108 meses.

El tiempo que transcurre entre la consulta hasta el diagnóstico definitivo fue de 40,79 días de media con un rango de 2 a 240 días.

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico anatomopatológico y el tratamiento definitivo fue de 34,82 días de media con un rango de 4 a 340 días.

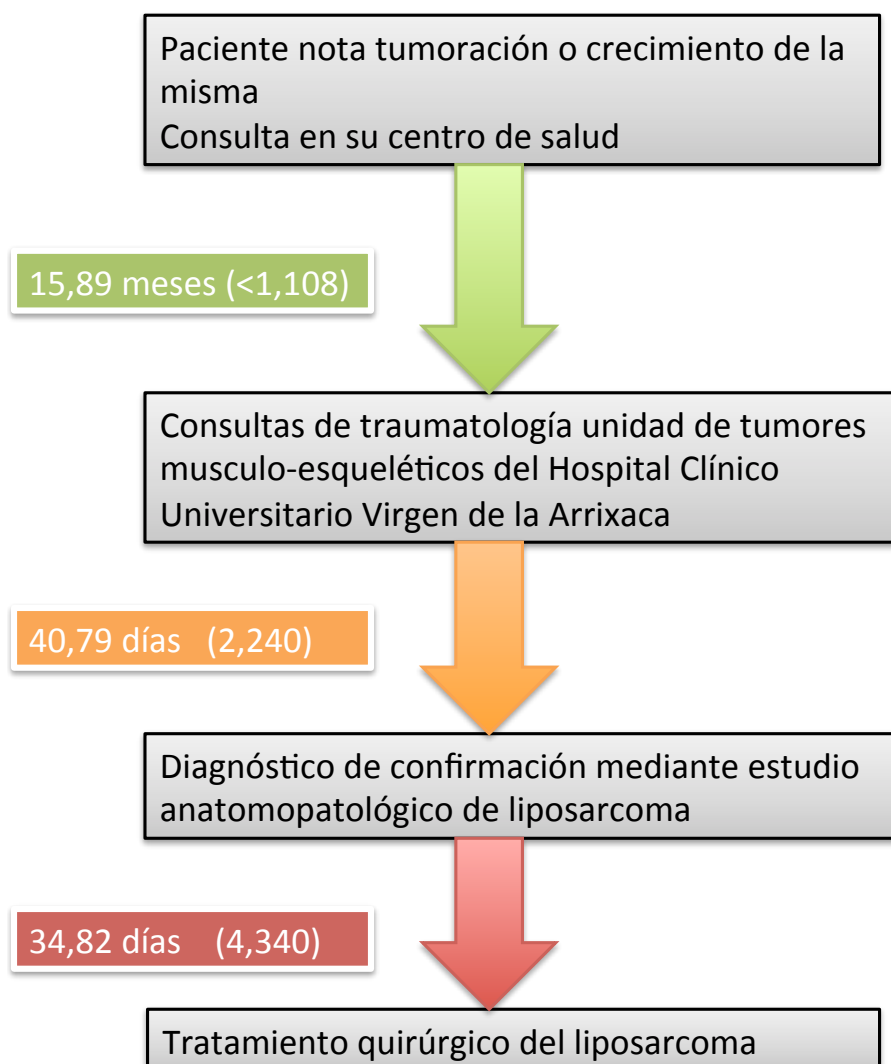


Figura 4. Cronograma del retardo en acudir a consulta, en el diagnóstico y en el tratamiento.

4. SUPERVIVENCIA, SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, RECIDIVA LOCAL Y METÁSTASIS.

4.1 Supervivencia

La supervivencia total de los pacientes de la serie tras un seguimiento medio de 64,01 meses $\pm$ 62,25 [rango: 1-334 meses] fue del 84,2%, con 12 pacientes fallecidos. La supervivencia en el primer año fue del 93,42%, en el tercer año del 88,16%, en el quinto del 85,43% y en el decimo año del 84,21% (Gráfico 6).

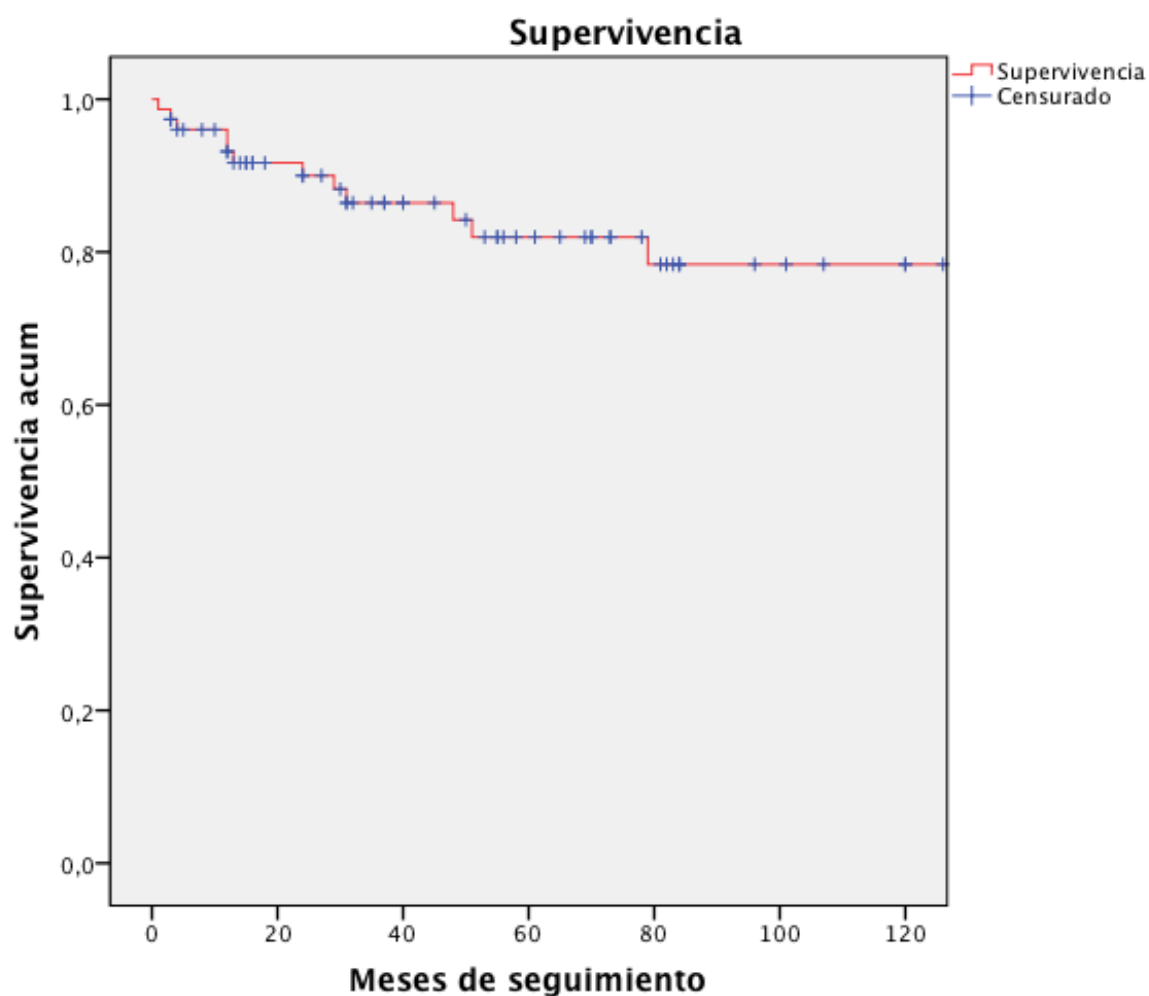


Gráfico 6. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia global de pacientes con liposarcoma en extremidades.

4.2 Supervivencia libre de enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 31 meses (IQ 3,75-74,25) con una SLE del 85,72% al año, 81,64% a los 3 años , 77,54% a los 5 años y de un 61,42% a los 10 años (Gráfico 7).

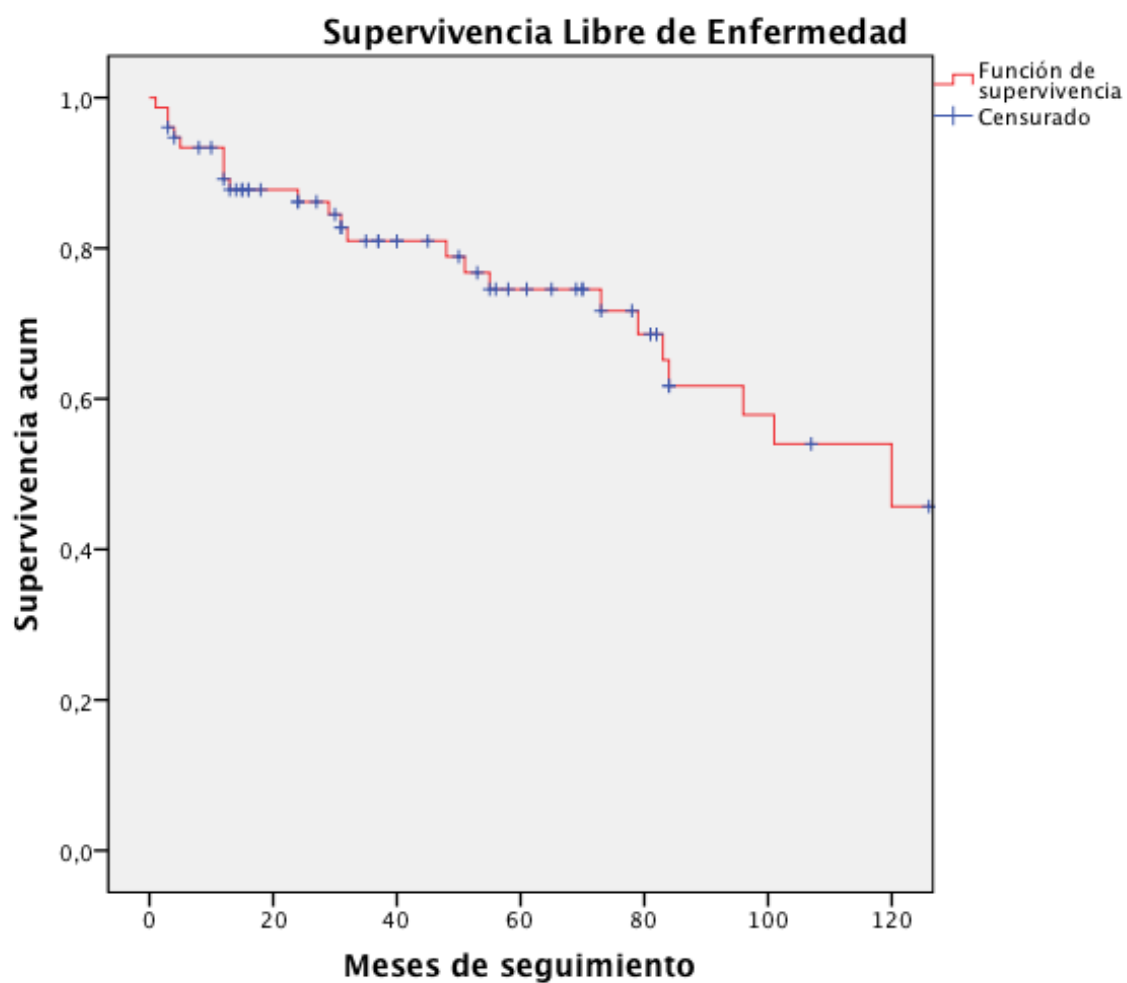


Gráfico 7. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de enfermedad.

4.3 Recidiva local

4.3.1 Recidiva local primaria

La tasa global de recidiva local del liposarcoma de extremidades fue del 24% (n=18). El tiempo medio desde el tratamiento hasta la recidiva fue de 21 meses (IQ 6-63).

La supervivencia libre de recidiva local la representamos en el gráfico 8, con una supervivencia total libre de recidiva local del 91,36% al año, de 86,10% a los 3 años, del 83,32% a los 5 años y del 78,26% a los 10 años.

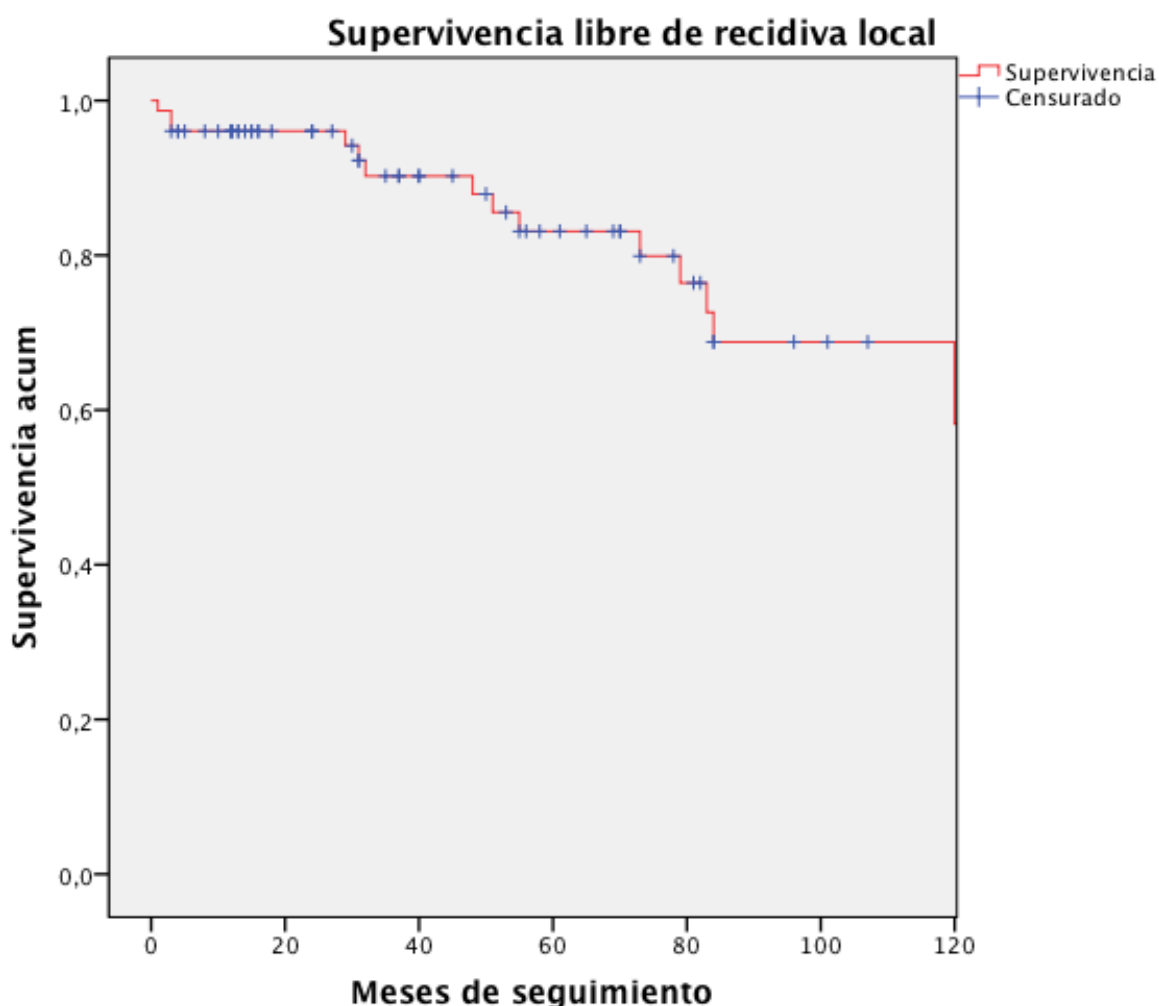


Gráfico 8. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de recidiva local.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la tumoración en un 72,22% (n=13). El diagnóstico de recidiva primaria ha sido en más de la mitad de los casos (56,3%) mediante Resonancia Magnética (RM) y su tratamiento ha sido en todos los casos resección menos en un caso en el cual se realizó amputación. Se trataba en un paciente de 28 años con recidiva local de un liposarcoma pleomorfo localizado en tercio medio distal de miembro inferior más afectación articular de rodilla, con una primera resección tipo R1. Se decidió amputación ante la dificultad de reconstrucción y por lo tanto ante la baja probabilidad de conseguir una buena funcionalidad del miembro inferior afecto. Se realizó una amputación supracondílea alta de fémur.

4.3.2 Recidiva local secundaria

En el seguimiento de los enfermos de la serie encontramos 10 casos de recidiva local secundaria, un 13,2% de nuestra población. El tiempo medio desde la primera recidiva hasta la segunda recidiva fue de 22 meses (IQ 3,50-37).

La forma de presentación más frecuente de la recidiva local secundaria vuelve a ser la de tumoración no dolorosa en un 70% (n=7 de las recidivas locales secundarias). En este caso de recidiva secundaria la exploración física fue anodina en un 40% de los casos mientras que un 60% fue de tumor de partes blandas.

El tratamiento de esta segunda recidiva consistió en 6 casos de resección local, dos de amputación y dos desarticulaciones.

4.4 Metástasis

El análisis efectuado reveló un porcentaje de metástasis del 22,4% (n=17). El tiempo medio desde el tratamiento quirúrgico hasta el diagnóstico de la metástasis fue de 5 meses (IQ 1-20).

La supervivencia libre de metástasis ha sido del 90,50% al año, con un descenso progresivo del 84,53% a los 3 años, un 80,41% a los 5 años y del 71,78% a los 10 años. Dicha supervivencia libre de metástasis se representa en el gráfico 9.

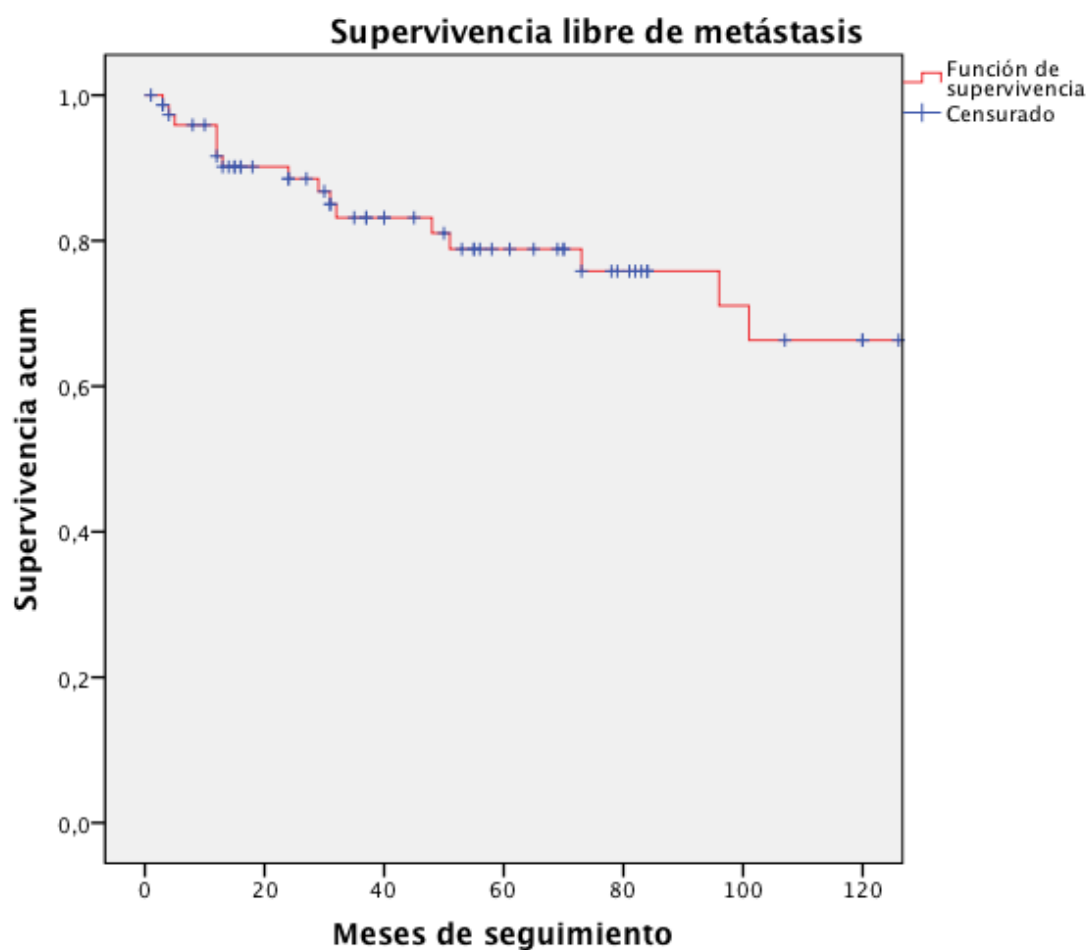


Gráfico 9. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de metástasis.

De estos 17 casos, un 58,8% (n=10) fueron diagnosticadas mediante TC, un 23,5% (n=4) mediante PET-TC, y el resto mediante radiografía de tórax o RM. La localización de las metástasis fue la siguiente: un 29,4% (n=5) en el pulmón, en un 11,8% (n=2) en sistema linfático e hígado respectivamente, en un 5,9% (n=1) en retroperitoneo, diseminación abdominal, suprarrenal y partes blandas respectivamente. En un 23,5% (n=4), existían metástasis en más de una localización de las anteriormente señaladas.

El tratamiento de la metástasis fue en 6 casos exéresis y en 11 casos tratamiento médico paliativo mediante quimioterapia pautaada por el servicio de Oncología médica del hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. En el caso de exéresis, eran metástasis únicas con el liposarcoma primario controlado o extirpado localmente, 5 de ellas en pulmón y una de ellas en hígado. Encontramos 3 casos de recidiva de metástasis tras su tratamiento mediante exéresis, en los cuales la actitud terapéutica fue paliativa mediante tratamiento médico quimioterapico (Tabla 15).

Paciente	Localización	Diagnostico	Tratamiento
2	Hígado	PET-TC	Paliativo
8	Pulmón	Rx	Cirugía
11	Hígado	TC	Cirugía
13	Sist. Linfático	TC	Cirugía
23	Diseminación Abdominal	TC	Paliativo
26	Partes Blandas	RM	Cirugía
31	Pulmón+Suprarenal	PET-TC	Cirugía
39	Múltiple	PET-TC	Paliativo
41	Múltiple	PET-TC	Paliativo
54	Múltiple	PET-TC	Paliativo
56	Pulmón	TC	Paliativo
57	Sist. Linfático	TC	Paliativo
58	Retroperitoneo	TC	Paliativo
59	Múltiple	TC	Paliativo
69	Pulmón	TC	Paliativo
72	Pulmón	TC	Paliativo
73	Pulmón	TC	Cirugía

Tabla 15. Localización de las metástasis y su tratamiento.

5. RESULTADOS FUNCIONALES

5.1 Globales

Los resultados de la escala EFCOM-HUVA han sido los siguientes (grafico 10): el 57,89% (n=44) de los pacientes con un resultado excelente, un 22,37% (n=17) de los pacientes con resultado bueno, un 11,84% (n=9) con resultado malo y un 7,89% (n=6) de los pacientes con resultado moderado.

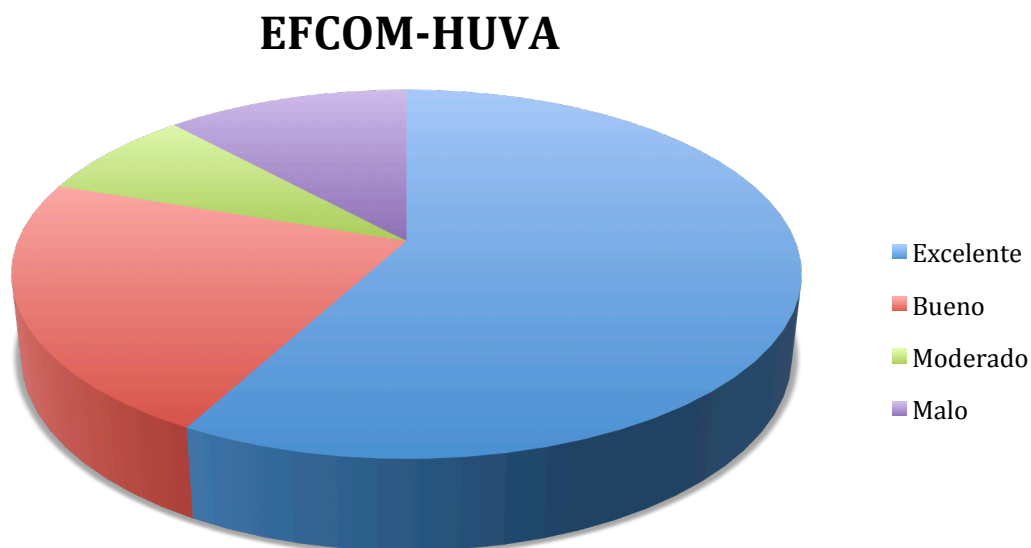


Gráfico 10. Resultados en la escala EFCOM-HUVA en los pacientes con liposarcoma tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde el año 1985 al año 2013.

Los resultados de la escala ECOG han sido los siguientes (gráfico 11): un 56,60% (n=43) de los pacientes con resultado 0 en la escala, un 17,10% (n=13) pacientes con resultado 1 en la escala, un 5,30% (n=4) con resultados 2 y 3 en la escala, ningún pacientes con valor de 4 y 12 pacientes (15,80%) fallecidos durante el estudio, es decir, valor 5 en la escala ECOG.

ECOG

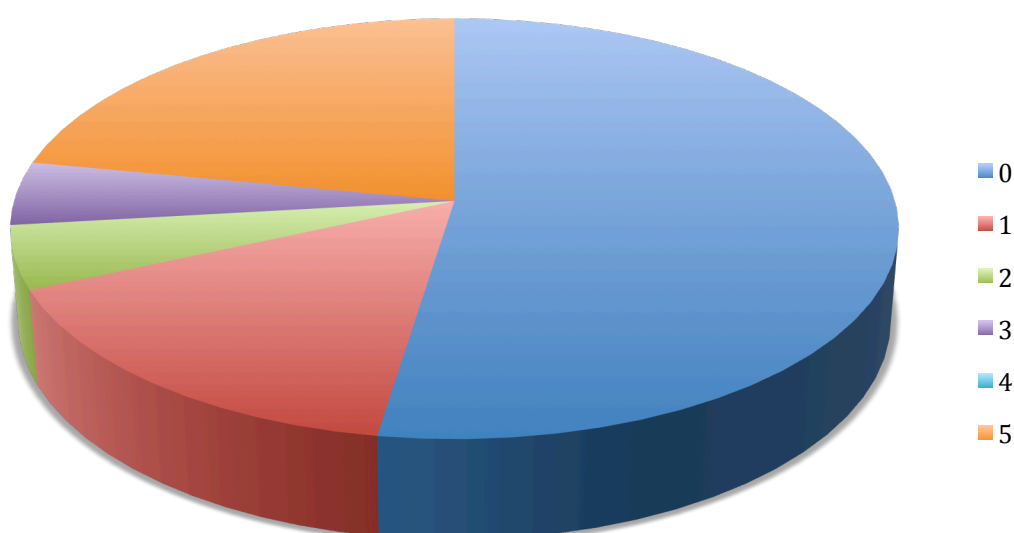


Gráfico 11. Resultados en la escala ECOG en los pacientes con liposarcoma tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde el año 1985 al año 2013.

5.2 Por Subgrupos

A continuación describimos más detalladamente los resultados obtenidos según las escalas funcionales y de calidad de vida en base a la variable histológica y grado de diferenciación, su estadiaje y según el tipo de tratamiento aplicado.

5.2.1 Según histología y grado de diferenciación

Se analizó la distribución de los diferentes subgrupos histológicos según las escalas funcionales EFCOM-HCUVA y la escala ECOG.

Los resultados excelentes en la escala EFCOM-HCUVA se concentran mayoritariamente en el subtipo histológico bien diferenciado 43,18% y en el mixoide 34,09%. No se observaron diferencias significativas cuando se analizaron los 5 grupos histológicos por separado. Cuando se realiza una agrupación de los mismos en histología de bajo grado (bien diferenciado y mixoide) y alto grado (pleomórfico, células redondas y desdiferenciado) encontramos diferencias significativas entre los grupos bajo grado y alto grado con la escala EFCOM-HUVA, observándose un 68% de los resultados excelentes en el grupo de bajo grado y un 61,54% de resultados no excelentes en el grupo alto grado (Tabla 16).

	Excelente (n,%)	No Excelente (n,%)	p
Bajo Grado	34 (68%)	16 (32%)	p<0,02
Alto Grado	10 (38,46%)	16 (61,54%)	

Tabla 16. Relación entre los grados histológicos y la escala de funcionalidad EFCOM-HUVA.

En cuanto a la escala ECOG también encontramos una mayor concentración de ECOG 0 en el grupo de bajo grado y más equitativo en el resto de grados, sin ser estos resultado significativos.

Cuando analizamos la distribución de los grados de diferenciación según las escalas funcionales empleadas encontramos diferencias significativas ($p < 0,01$) entre el grado de diferenciación G1 y el resto, siendo los resultados de la escala EFCOM-HCUVA excelentes en el 77% de los casos en este grupo, frente a un 23% en el resto (G2,G3,G4) (Tabla 17). En la escala ECOG se mantiene esta tendencia de distribución, ECOG 0 con el grado G1, pero los resultados no son significativos.

	Excelente (n,%)	No Excelente (n,%)	p
G1	30 (76,92%)	9 (23,08%)	p<0,01
>G1	13 (38,23%)	21 (61,76%)	

Tabla 17. Relación entre los grados de diferenciación celular según Broders y la escala de funcionalidad EFCOM-HUVA.

5.2.2 Según estadiaje

Se analizó la distribución de los estadios de la clasificación de Enneking según las escalas funcionales observándose una concentración del resultado excelente de la escala EFCOM-HUVA en los grupos AI y AII (88%) frente a un 28% en el resto de estadios ($p < 0,001$) (Tabla 18). En la escala ECOG se mantiene este tipo de distribución, concentrándose los resultados ECOG 0 en el estadio AI y AII, sin ser esta relación significativa.

EFCOM-HUVA	Excelente (n,%)	No Excelente (n,%)	p
A I A II	30 (88,23%)	4 (11,76%)	p<0,001
Resto de estadios	11 (28,20%)	28 (71,79%)	

Tabla 18. Relación entre la clasificación de estadiaje de los tumores de partes blandas de Enneking y la escala funcional EFCOM-HUVA.

5.2.3 Según tratamiento aplicado

Se analizó la distribución de los diferentes tratamientos según la escala funcional EFCOM-HUVA y la escala ECOG. No observamos diferencias en los resultados funcionales obtenidos ni de calidad de vida del paciente entre los diferentes tratamientos aplicados (Tabla 19 y 20).

Grupo de tratamiento	Excelente n(%)	Bueno n(%)	Moderado n(%)	Malo n(%)	p
Cirugía	13(68,42%)	4(21,05%)	1(5,26%)	1(5,26%)	ns
Cirugía mas radioterapia	15(53,57%)	6(21,43%)	4(14,29%)	3(10,71%)	
Cirugía más quimioterapia	4(40%)	4(40%)	0(0%)	2(20%)	
Cirugía más radioterapia más quimioterapia	12(63,16%)	3(15,79%)	1(5,26%)	3(15,79%)	

Tabla 19. Relación entre los grupos de tratamiento y la clasificación EFCOM-HUVA.

Grupo de tratamiento	0 n(%)	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	5 n(%)	p
Cirugía	13(68,42%)	4(21,05%)	0(0%)	0(0%)	2(10,53%)	ns
Cirugía mas radioterapia	14(50%)	4(14,29%)	3(10,71%)	1(3,57%)	6(21,43%)	
Cirugía más quimioterapia	5(50%)	2(20%)	0(0%)	0(0%)	3(30%)	
Cirugía más radioterapia más quimioterapia	11(57,89%)	3(15,79%)	1(5,26%)	3(15,79%)	1(5,26%)	

Tabla 20. Relación entre los grupos de tratamiento y la clasificación ECOG.

6. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO

Se analizó el valor que como factores de riesgo poseían diferentes variables sobre la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad, las recidivas locales y la metástasis. Las variables estudiadas fueron las siguientes (tabla 21): edad, dividiendo a la población en menores y mayores de 45 años, al ser esta edad la edad media de la población. Sexo, hombres y mujeres. Retardo en acudir a la consulta en meses, es decir, meses transcurridos desde que el paciente nota los síntomas hasta que acude a nuestras consultas, dividiendo a la muestra en dos, si tardaron menos o 16 meses y más de 16 meses, al ser 16 meses el tiempo medio de retardo en acudir a la consulta. Retardo en el diagnóstico, medido en días desde que el paciente acude a las consultas hasta que es diagnosticado; dividiendo a la muestra en dos grupos, menos o 41 días y más de 41 días. Retardo en el tratamiento, medido en días desde que es diagnosticado el paciente hasta que recibe el tratamiento quirúrgico, dividiendo a nuestra población en dos, menos o 35 días versus más de 35 días. También valoramos la influencia de la escala utilizada para la RM, formando dos grupos al agrupar los estadios I y II por un lado y III y IV por otro, es decir, aquellos liposarcomas con más o con un 75% de tejido adiposo por un lado y por otro aquellos con menos de un 75% de tejido adiposo. Tamaño tumoral tras su resección quirúrgica, agrupando a la muestra en menor o igual de 10cm y en mayor de 10cm. Grado de diferenciación celular según Broders agrupados en dos estadios: G1 por un lado y el resto de grados de diferenciación por otro. Estadiaje de Enneking comparando dos grupos: los estadios IA y IIA versus el resto de estadios (IB, IIB, IIIA y IIIB). Tipo histológico agrupados los diferentes subtipos en bajo y alto grado. Por último, dividimos a la muestra en 4 grupos según el tratamiento recibido, ya fuera solo cirugía, o combinada con radioterapia y/o quimioterapia. Se analizaron además si los bordes de la pieza quirúrgica estaban libres, considerando que sí ante un liposarcoma resecado quirúrgicamente con más de 1cm de tejido sano en todos sus extremos.

Factores de Riesgo	Descripción
Edad	Dividiendo a la población en menores y mayores de 45 años
Sexo	Hombre Mujer
Retardo en la consulta	Tiempo en meses en acudir a la consulta desde los síntomas ≤ 16 meses > 16 meses
Retardo en el diagnóstico	Tiempo en días desde que el pacientes acude a la consulta hasta que es diagnosticado ≤ 41 días > 41 días
Retardo en el tratamiento	Tiempo en días desde que es diagnosticado hasta el tratamiento definitivo ≤ 35 días > 35 días
Grado RM	Escala de estadiaje de la RM utilizada en nuestro servicio I-II III-IV
Tamaño liposarcoma	Tamaño del liposarcoma tras su resección quirúrgica ≤10cm >10cm
Grado de diferenciación celular	Diferenciación celular según Broders y en dos grupos G1 G2,G3,G4
Estadiaje Enneking	Estadiaje tumores de partes blandas según Enneking y en dos grupos IA y IIA IB IIB IIIA IIIB
Variable histológica	Variable histológicas y agrupadas en bajo y alto grado Bien diferenciado Mixoide Pleomorfo Cels. Redondas Desdiferenciado
Tratamiento	Cirugía Cirugía más Radioterapia Cirugía más Quimioterapia Cirugía más Radioterapia más Quimioterapia
Bordes libres tras la cirugía	Liposarcoma resecado quirúrgicamente con más de 1cm de tejido sano en todos sus extremos

Tabla 21. Variables utilizadas para analizar su impacto sobre la supervivencia, las recidivas y la metástasis.

6.1 Factores de riesgo para la Supervivencia

Los resultados del estudio univariante y multivariante de los factores de riesgo analizados para la supervivencia quedan reflejados en la tabla 52, expuesta al final de este apartado. Tal y como podemos observar, en el estudio univariante solo el retardo en el diagnóstico, el grado de la RM, la variable histológica y el estadiaje de Enneking resultan estadísticamente significativos.

6.1.1 Resultados del estudio univariante

A continuación describimos de forma pormenorizada los resultados del estudio univariante:

Analizamos la supervivencia según el grado de la RM en base a la escala HCUVA, observándose una mayor supervivencia en el grupo con grados 1-2 ($p=0,013$). En el análisis de Kaplan-Meier se puede ver la siguiente distribución (Tabla 22)(Gráfico 12).

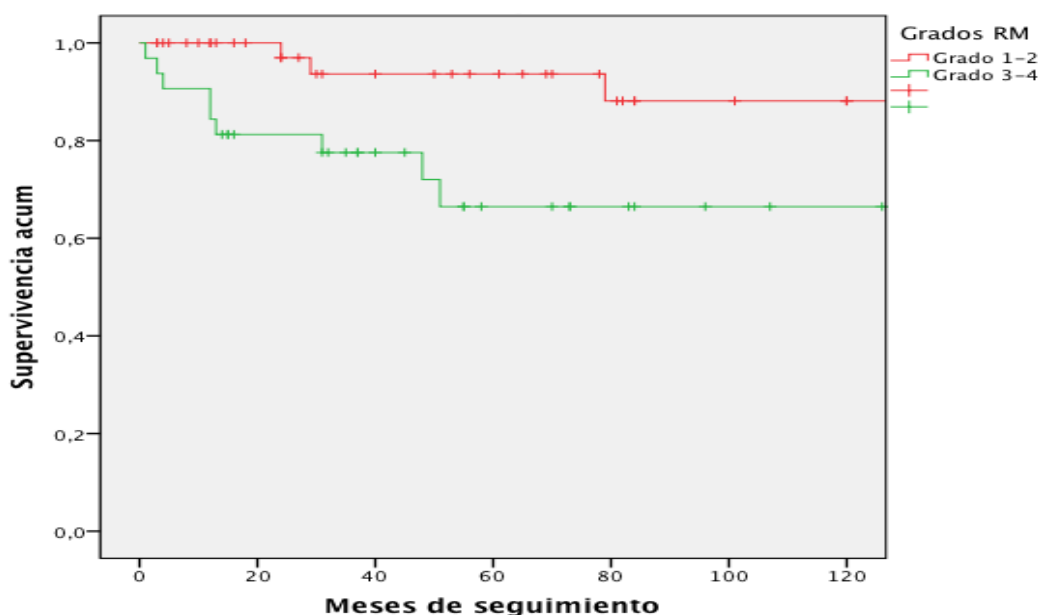


Gráfico 12. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función de la clasificación RM según el % de tejido adiposo.

	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
Grados RM 1-2	100%	95,45%	95,45%	93,18%	<0,05
Grados RM 3-4	84,37%	78,12%	71,87%	71,87%	

Tabla 22. Relación entre los grados de la RM en la escala HCUVA y la supervivencia.

Al estudiar la relación entre el estadiaje de Enneking, y la supervivencia observamos la existencia de diferencias estadísticamente significativa entre los estadios IA y IIA y el resto, al observarse una mayor supervivencia en dichos estadios. En análisis de Kaplan Meier muestra en su gráfico dicha relación. (Tabla 23)(Gráfico 13).

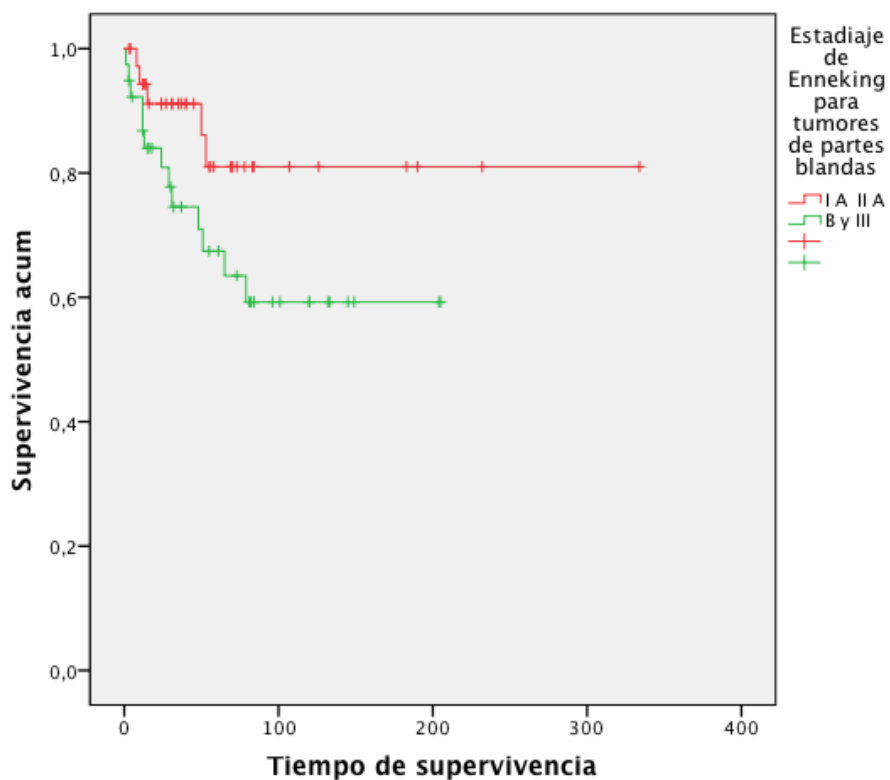


Gráfico 13. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del estadiaje de los tumores de partes blandas según Enneking.

Estadios según Enneking	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
IA y IIA	94,59%	91,89%	86,49%	86,49%	< 0,05
B y III	87,18%	79,49%	71,79%	66,67%	

Tabla 23. Relación entre los estadios de Enneking y la supervivencia.

Se analizaron los tiempos de retardo en la consulta, en el diagnóstico y en el tratamiento respecto de la supervivencia: observándose la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el retardo en el diagnóstico por encima de 41 días versus menos de 41 días, al observarse que este primer grupo poseía una menor supervivencia ($p < 0,05$). (Tabla 24)(Gráfico 14).

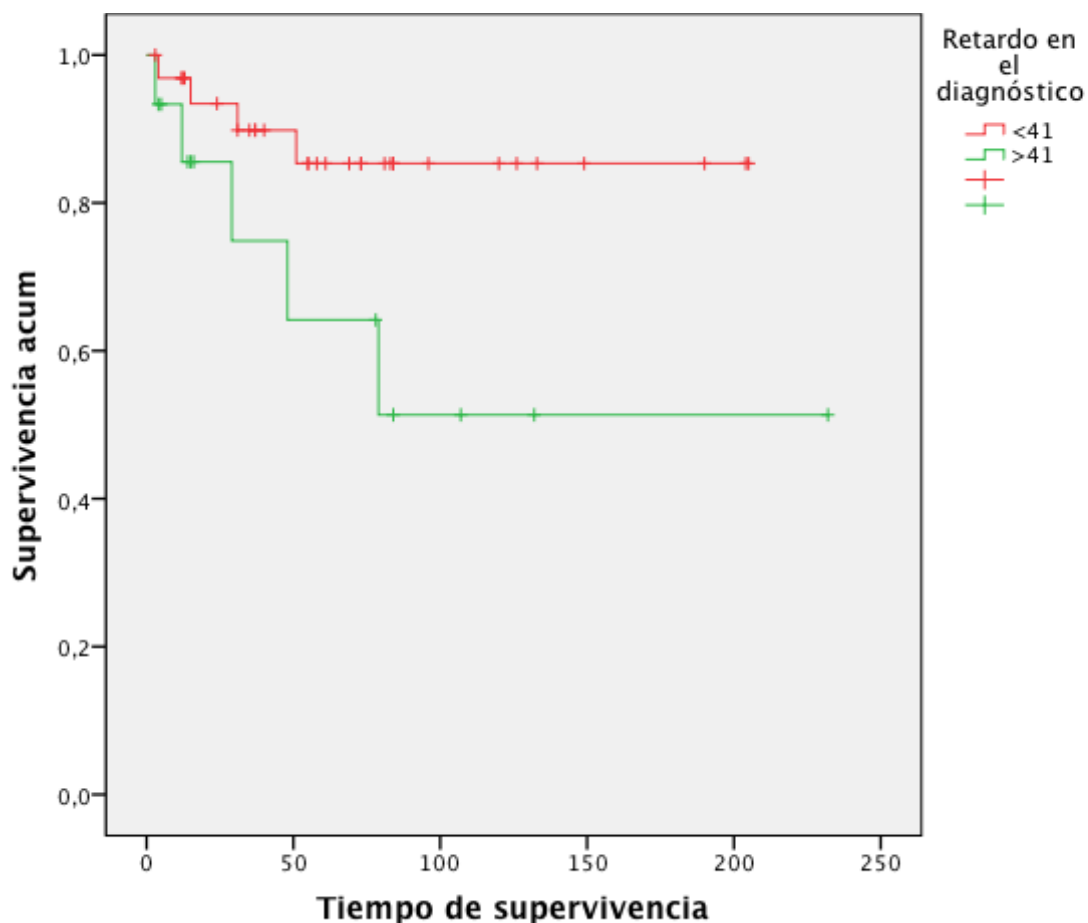


Gráfico 14. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del retardo en días del diagnóstico.

Retardo en el diagnóstico	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
<41 días	96,97%	93,94%	87,88%	87,88%	<0,05
≥41 días	86,67%	80%	73,33%	66,67%	

Tabla 24. Relación entre el retardo en el diagnóstico y la supervivencia.

Al analizar la relación entre la variable histológica agrupadas en bajo y alto grado (bien diferenciado y mixoide con menos de 5% células redondas versus mixoide con más del 5% células redondas, pleomórfico y dediferenciado) observamos diferencias estadísticamente significativas entre las variables de bajo grado con una supervivencia del 88% frente a una supervivencia a los 10 años de seguimiento en las variables de alto grado del 66% ($p=0,034$)(Tabla 25)(Gráfico 15).

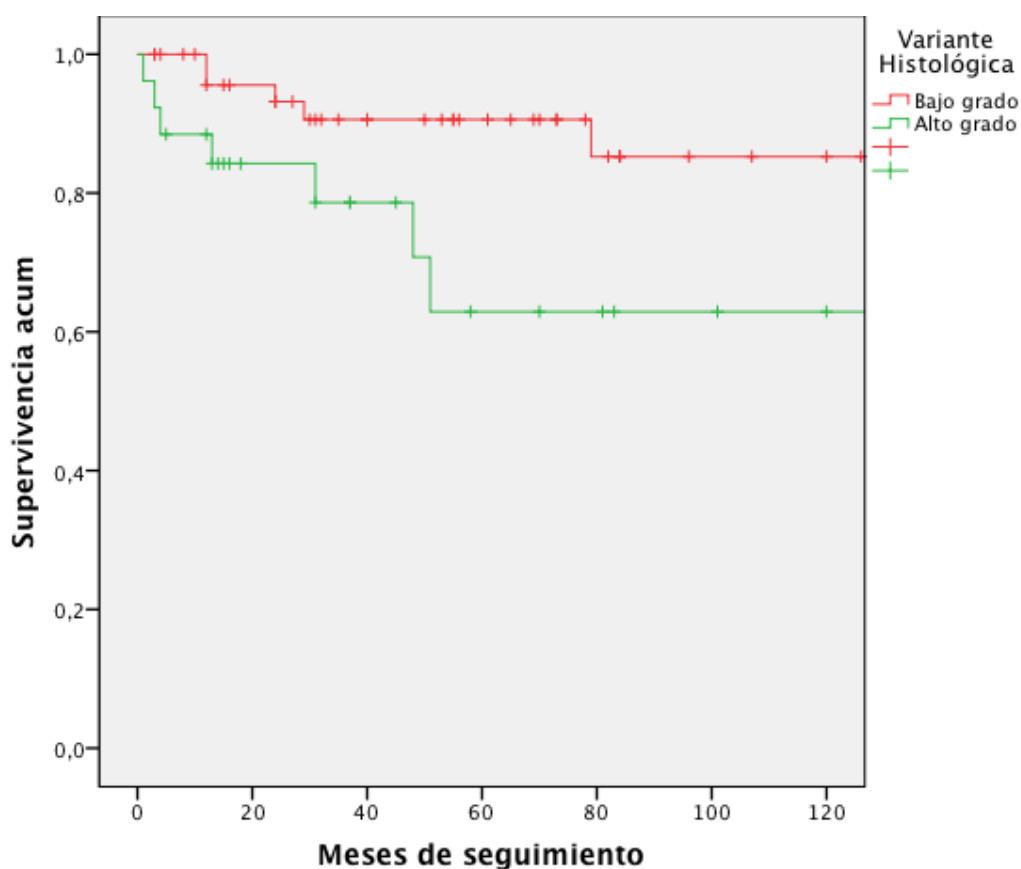


Gráfico 15. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función de la variable histológica según sea bajo o de alto grado.

Variables histológicas	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
Bajo Grado	96,97%	93,94%	87,88%	87,88%	p<0,05
Alto Grado	86,67%	80%	73,33%	66,67%	

Tabla 25. Relación entre las variables histológicas, agrupadas en bajo y alto grado, y la supervivencia.

Llama la atención la ausencia de significación estadística como factor de riesgo del tratamiento empleado respecto de la supervivencia, por ello analizamos la influencia de los tratamientos empleados sobre la supervivencia del liposarcoma de extremidades. Como se describe en la tabla 26 podemos observar una mayor supervivencia en el grupo de pacientes tratados mediante cirugía más radioterapia y quimioterapia adyuvante con un 89,47% de supervivencia a los 10 años, seguido del grupo de pacientes tratados solo con cirugía con un 78,95%. El tratamiento con cirugía más quimioterapia adyuvante presenta un porcentaje de supervivencia a los 10 años del 70% y el grupo con menos supervivencia total es el grupo de pacientes tratados mediante cirugía más radioterapia adyuvante (67,86% a los 10 años). En este último grupo también podemos ver como en el primer año la supervivencia es elevada con un 92,83%, pero con el paso de los años, principalmente a partir de los 30 meses de seguimiento, la supervivencia disminuye considerablemente hasta llegar al 75% a los 60 meses y a una supervivencia total de 67,86% a los 10 años de seguimiento. (Grafico 16).

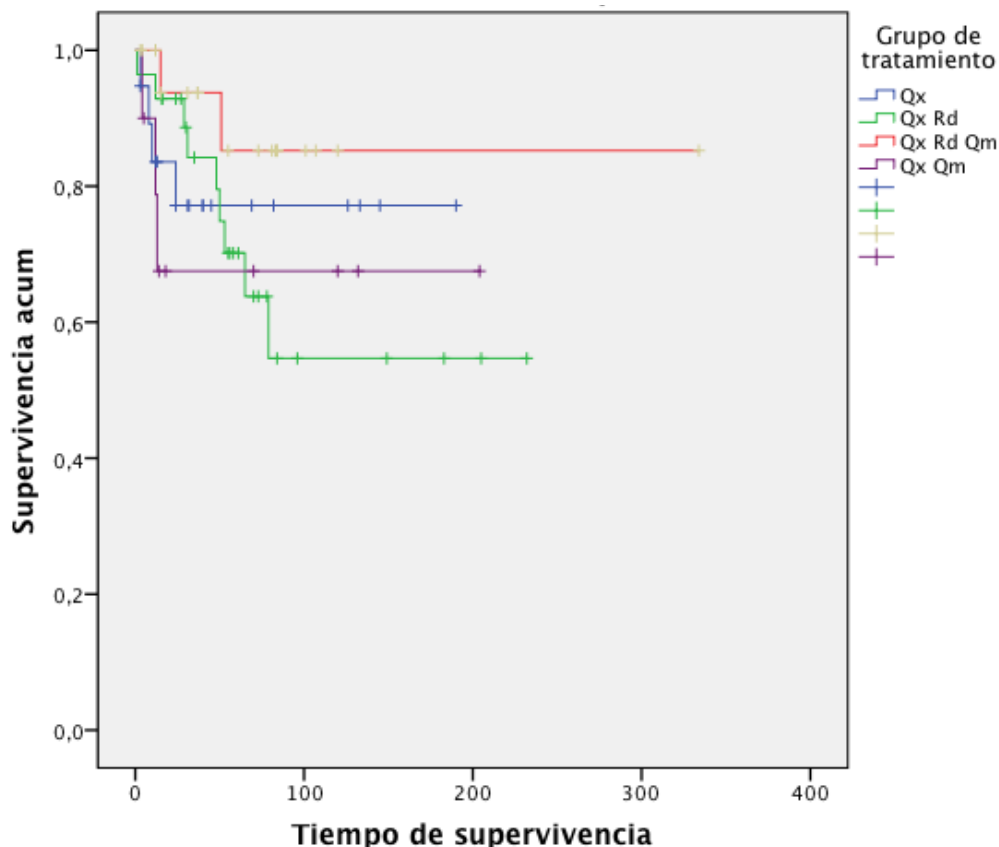


Gráfico 16. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del tratamiento empleado

	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
Cirugía	87,21%	78,95%	78,95%	78,95%	ns
Cirugía Radio	92,83%	89,29%	75%	67,86%	
Cirugía Químico	80%	70%	70%	70%	
Cirugía RadioQuímico	100%	94,74%	89,47%	89,47%	

Tabla 26. Relación entre los diferentes grupos de tratamiento con la supervivencia.

Analizamos también la influencia del tratamiento adyuvante recibido en la supervivencia del liposarcoma. Observamos una mayor supervivencia en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia que con radioterapia, 82% frente al 77% de supervivencia a los 10 años con radioterapia.

Cuando solo se analiza si se ha recibido o no quimioterapia como tratamiento adyuvante podemos ver una mayor supervivencia en los pacientes que si han sido tratados con quimioterapia frente a los que no la han recibido, 82% de supervivencia los que recibieron quimioterapia frente al 72% que no la recibieron a los 10 años de seguimiento (Tabla 27). La supervivencia en los pacientes que la han recibido es mayor desde los primeros años y se mantiene a partir de los 30 meses, mientras que los pacientes que no han recibido quimioterapia presentan una disminución progresiva y siempre inferior de la supervivencia (Gráficos 17 y 18).

Cuando se compara los pacientes tratados mediante radioterapia frente a los que no, se observa que los que la recibieron poseen una mayor supervivencia no estadísticamente significativa en los 30 primeros meses, 95% frente al 82% al año, 91% frente a un 75% a los 3 años y un 81% frente al 75% a los 5 años. Pero pasados 5 años la supervivencia se va igualando progresivamente hasta llegar a los 10 años, mostrando un 77% frente a un 75% (Tabla 27).

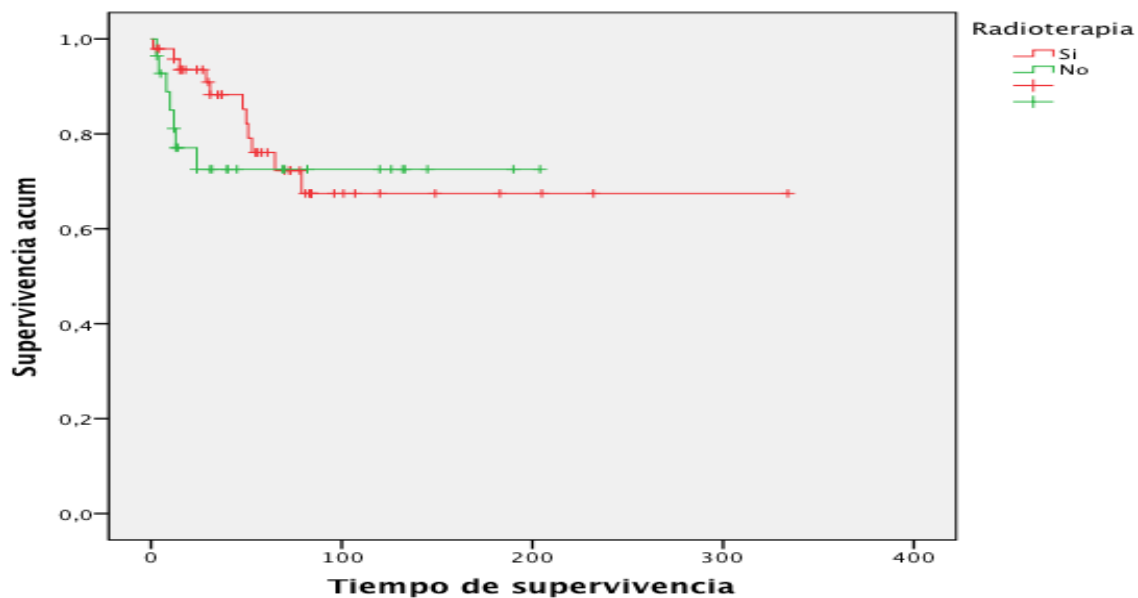


Gráfico 17. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante.

	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
Radioterapia					ns
Si	95,83%	91,67%	81,25%	77,08%	
No	82,14%	75%	75%	75%	
Quimioterapia					
Si	93,10%	86,21%	82,76%	82,76%	ns
No	89,36%	85,11%	76,60%	72,34%	

Tabla 27. Relación entre los tratamientos adyuvantes y la supervivencia.

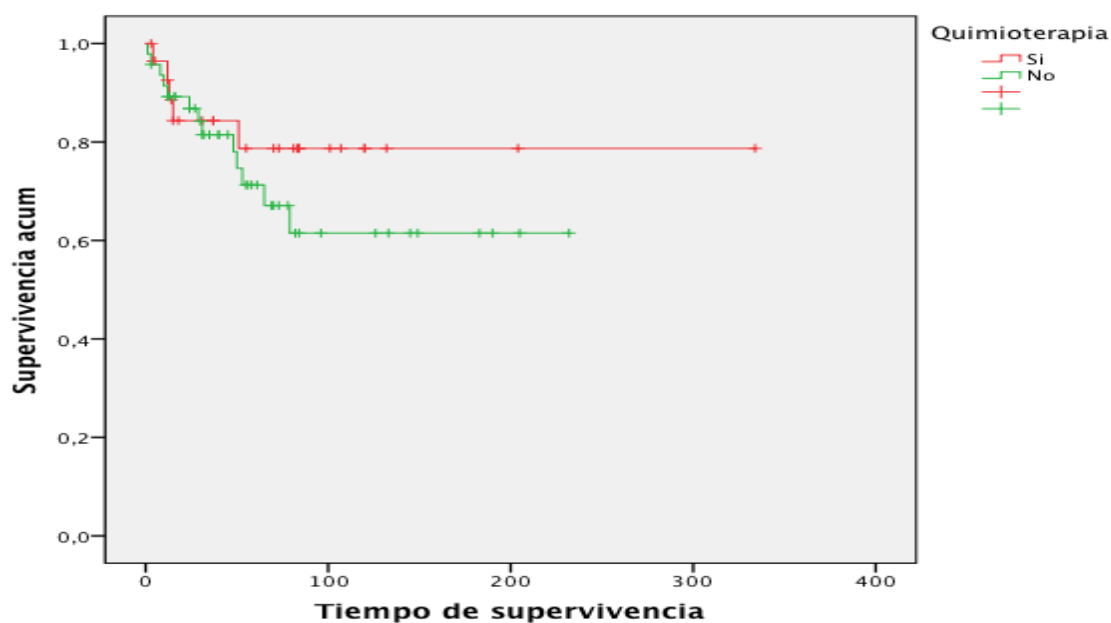


Gráfico 18. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del uso de la quimioterapia como tratamiento adyuvante.

6.1.2 Resultados del análisis multivariante

Observamos al realizar el estudio multivariante de los factores de riesgo analizados que solo el estadiaje de Enneking resulta estadísticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabla 28); lo que implica que al poseer un estadio de Enneking diferente al IA o IIA, es decir que el liposarcoma sea extracompartimental o que exista metástasis, aumenta el riesgo 12 veces de disminuir la supervivencia.

Estadiaje de Enneking	(IC 95%)	OR	p
IA y IIA vs IB,IIB,IIIA y IIIB	(1,22-118,69)	12,02	0,033

Tabla 28. Características de relación entre el estadiaje de Enneking y la supervivencia en el análisis multivariante.

6.2 Factores de riesgo para la Recidiva local

6.2.1 Primaria

Los resultados del estudio univariante y multivariante de los factores de riesgo analizados para la recidiva local quedan reflejados en la tabla 53, expuesta al final de este apartado.

6.2.1.1 Resultados del estudio univariante

En el estudio univariante podemos observar que son el grado de diferenciación celular, el estadiaje de Enneking y la cirugía con bordes libres o resección R0, los que resultan estadísticamente significativos. A continuación describimos de manera detallada los resultados del estudio univariante para la recidiva local primaria:

En el caso de los grados de diferenciación celular se observa que agrupados existen diferencias estadísticamente significativas: así el liposarcoma con menos de 25% de células malignas en su totalidad (G1)

presenta una menor recidiva local primaria total que aquellos tumores con grado de diferenciación celular G2,G3,G4 (12% vs 35%; $p<0,05$)(Tabla 29).

Grados de Broders	Recidiva local 1ª (n,%)	No Recidiva local 1ª (n,%)	p
G1	5 (12,82%)	34 (87,18%)	<0,05
G2,G3,G4	12 (35,29%)	22 (64,71%)	

Tabla 29. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la recidiva local primaria.

Más aún, los tumores con G1 poseen una menor tasa de recidiva local frente a los G2,G3,G4 principalmente a partir del tercer año de seguimiento: no existen diferencias en el primer año, un 97% versus un 94%, mientras que a partir del tercer año si existen diferencias estadísticamente significativas que se mantienen hasta los 10 años ($p<0,05$); al tercer año un 94% versus un 88%, al quinto año un 94% versus un 82% y un 89% versus un 70% a los 10 años (Tabla 30, Gráfico 19).

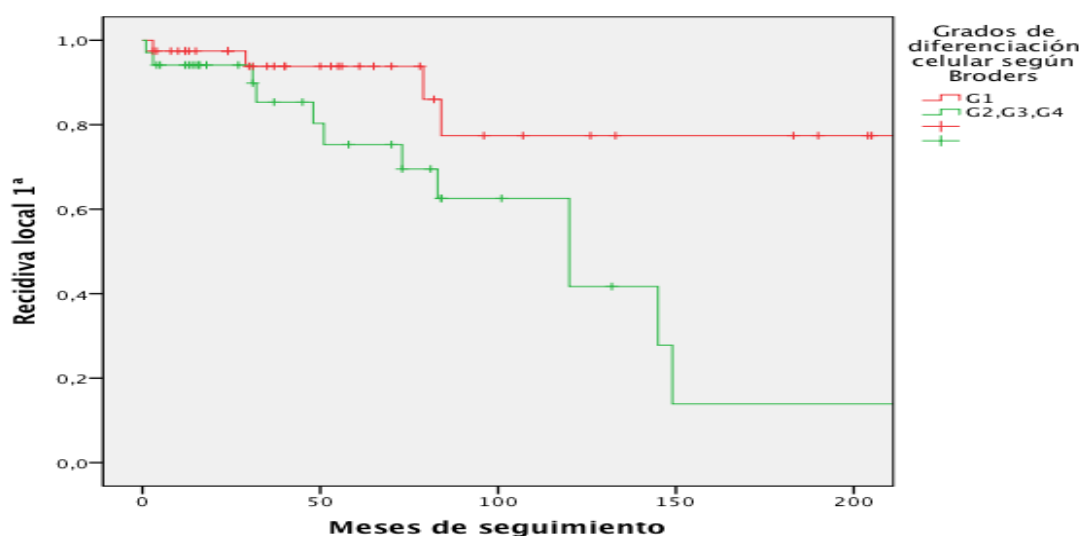


Gráfico 19. Curva de Kaplan Meier en términos de recidiva local primaria en función de los grados de diferenciación celular según Broders.

Grados de diferenciación celular Broders	Supervivencia libre de recidiva local				p
	1a	3a	5a	10a	
G1	97,44%	94,87%	94,87%	89,74%	<0,05
G2,G3,G4	94,12%	88,23%	82,35%	70,59%	

Tabla 30. Relación entre los grados de diferenciación celular según Broders y la supervivencia libre de recidiva local.

En cuanto a los estadios de Enneking observamos que los liposarcomas intracompartimentales sin metástasis, independientemente del grado de diferenciación celular (estadios IA y IIA), poseen una menor tasa de recidiva local primaria que los estadios B y los III (5,4% vs 41%)(Tabla 31).

Estadios de Enneking	Recidiva local 1ª (n,%)	No Recidiva local 1ª (n,%)	p
IA IIA	2 (5,40%)	35 (94,59%)	<0,001
B y III	16 (41,03%)	23 (58,97%)	

Tabla 31. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la recidiva local primaria.

Estas diferencias se observan a partir de los 3 años de seguimiento y se mantienen hasta los 10 años; a los 3 años un 100% de supervivencia libre de recidiva local o de enfermedad (SLE) frente a un 84% ($p<0,05$), a los 5 años un 100% frente un 77% ($p<0,05$) y a los 10 años un 97% frente a un 64% ($p<0,001$)(Tabla 32, Gráfico 20).

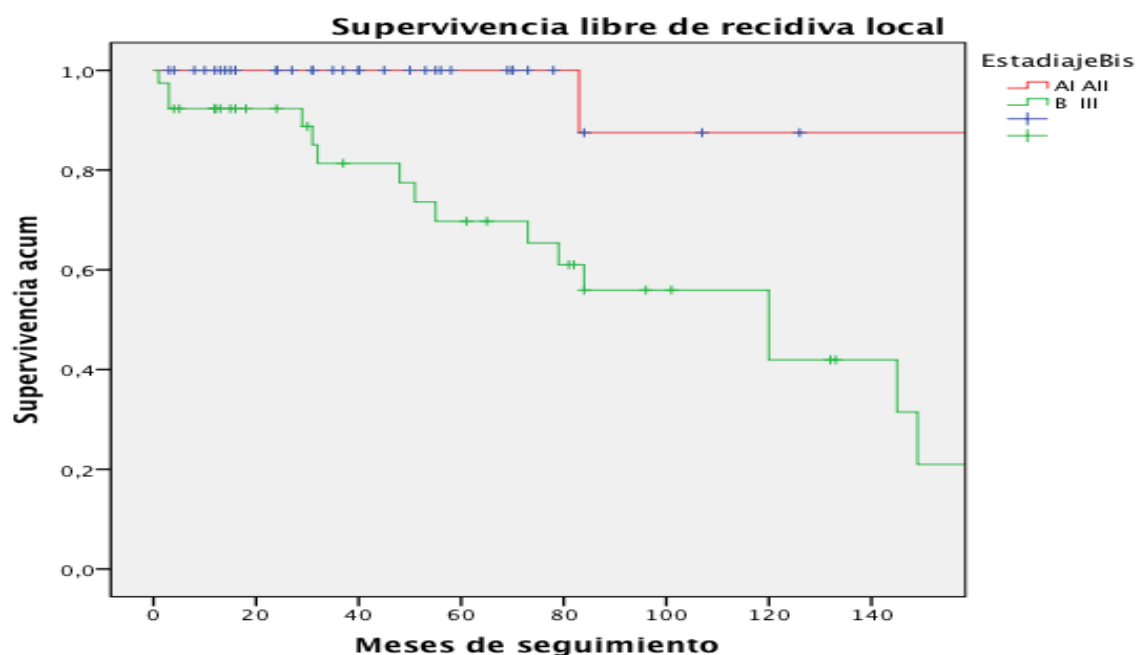


Gráfico 20. Curva de Kaplan Meier en términos de recidiva local primaria en función del estadiaje según Enneking.

Estadiaje de Enneking	Supervivencia libre de recidiva local				p
	1a	3a	5a	10a	
IA IIA	100%	100%	100%	97,30%	<0,001
B y III	92,31%	84,61%	76,92%	64,10%	

Tabla 32. Relación entre los estadiajes de Enneking y la supervivencia libre de recidiva local.

Analizamos la influencia de los bordes libres de la pieza quirúrgica extirpada sobre la recidiva local observándose que la presencia de bordes libres se relaciona con que no exista recidiva local de manera estadísticamente significativa (Tabla 33), pues en el caso de R0, la tasa de recidiva local fue del 16% frente al 47% en el caso de R1 o R2 ($p<0,01$).

Bordes libres	Recidiva local Si (n,%)	Recidiva local No (n,%)	p
SI	10 (16,95%)	49 (83,05%)	<0,01
NO	8 (47,06%)	9 (52,94%)	

Tabla 33. Relación entre la presencia de bordes libres tras la cirugía de resección y la recidiva local primaria.

Este hecho se constata desde el primer año de seguimiento (98% de SLE vs 88%; $p<0,05$), a los 3 años (96% vs 76%; $p<0,05$), a los 5 años (93% vs 70%; $p<0,05$) y a los 10 años (86% vs 58%; $p<0,05$) (Tabla 34, Gráfico 21).

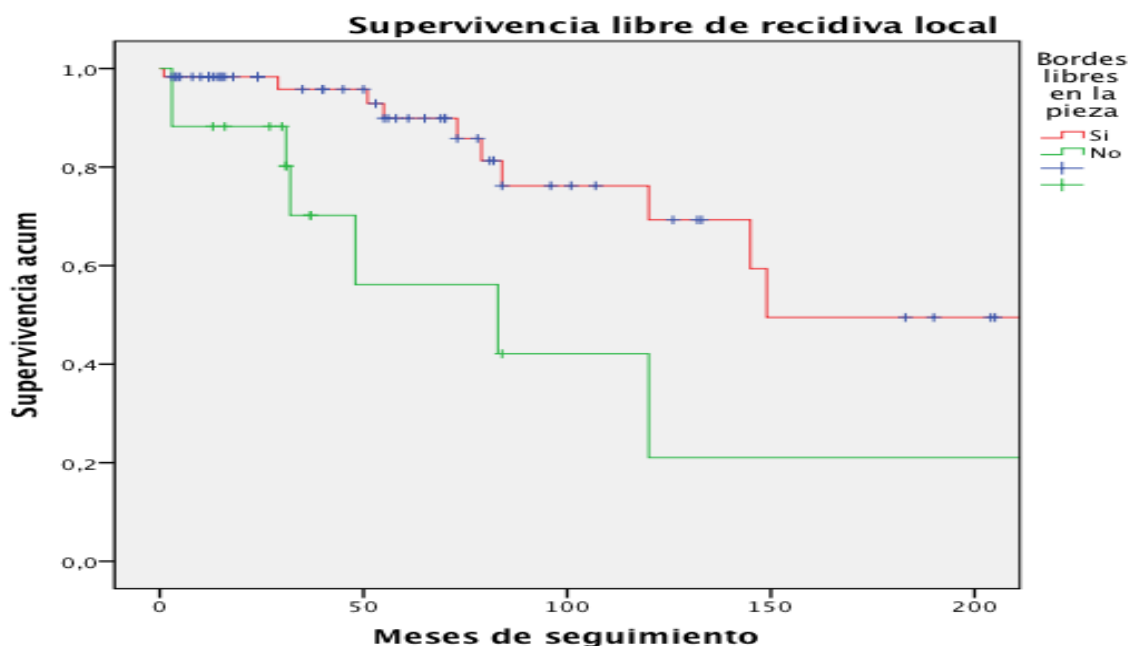


Gráfico 21. Curva de Kaplan Meier en términos de recidiva local primaria en función de los bordes libres de la pieza quirúrgica.

Bordes libres de la pieza quirúrgica	Supervivencia libre de recidiva local				p
	1a	3a	5a	10a	
Si	98,30%	96,61%	93,22%	86,44%	<0,05
No	88,23%	76,47%	70,59%	58,82%	

Tabla 34. Relación entre la supervivencia libre de recidiva local y los bordes libres de la pieza quirúrgica.

Cuando analizamos la influencia que el tipo de tratamiento empleado ha tenido sobre la tasa de recidivas locales observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos estudiados. Si bien esto es así, si observamos que la recidiva local ha sido mayor en los casos tratados mediante cirugía y radioterapia (32,14%), seguido de cirugía más radioterapia y quimioterapia (26,32%). Con menos recidivas encontramos el grupo sin tratamiento adyuvante (15,79%) y el grupo con menos recidivas el tratado con cirugía más quimioterapia (10%) (Tabla 35).

Tratamiento	Recidiva 1ª Si	Recidiva 1ª No	p
Cirugía	3 (15,79%)	16 (84,21%)	ns
Cirugía RadioT	9 (32,14%)	19 (67,86%)	
Cirugía QuimioT	1 (10%)	9 (90%)	
Cirugía Radio T QuimioT	5 (26,32%)	14 (73,68%)	

Tabla 35. Relación entre los diferentes tratamientos para el liposarcoma empleado y la recidiva local primaria.

6.2.1.2 Resultados del estudio multivariante

Al realizar el estudio multivariante de los factores de riesgo para la recidiva local primaria, observamos que solo el estadiaje de Enneking resulta estadísticamente significativo (Tabla 36).

	(IC 95%)	OR	p
Estadiaje de Enneking	(0,02-0,54)	0,10	0,007

Tabla 36 . Características de relación entre el estadiaje de Enneking y la recidiva local primaria en el análisis multivariante.

Así, aquellos pacientes con estadio IA y IIA, poseen un 10% menos de riesgo de sufrir una recidiva local que aquellos con estadios diferentes (IB, IIB o III).

6.2.2 Secundaria

Los resultados del estudio univariante y multivariante de los factores de riesgo analizados para la recidiva local quedan reflejados en la tabla 54, la cual se encuentra al final de este apartado.

6.2.2.1 Resultados del estudio univariante

Podemos ver que son el grado de diferenciación celular, el estadiaje de Enneking y la variable histológica los que resultan estadísticamente significativos en el estudio univariante. A continuación describimos de manera más específica los resultados estadísticamente significativos del análisis univariante de los factores de riesgo de la recidiva local secundaria:

Estudiamos la relación entre las diferentes variables histológicas del liposarcoma con la recidiva local secundaria que presentamos en la tabla 37. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos de bajo grado (liposarcoma bien diferenciado, mixoide con menos de 5% de cels redondas) y el desdiferenciado frente a los de alto grado (pleomorfo y mixoide con más de 5% de células redondas), al presentar estos primeros menores tasas de recidiva local secundaria (8% vs 31%; $p < 0,05$).

Variable Histológica	Recidiva local 2ª (n,%)	No Recidiva local 2ª (n,%)	p
Bien diferenciado y Mixoide	4 (8%)	46 (92%)	<0,05
Pleomorfo y Mixoide con >5% de cels redondas	6 (31,59%)	13 (68,42)	
Desdiferenciado	0 (0%)	7 (100%)	

Tabla 37. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la recidiva local secundaria.

Al valorar los grados de diferenciación de Broders y el estadiaje según Enneking, observamos que ocurre lo mismo que para la recidiva local primaria, los liposarcomas con menos de 25% de células malignas y los liposarcomas intracompartimentales tienen menos tendencia a la recidiva local secundaria

que los liposarcomas extracompartimentales y/o con más de 25% de células malignas (Tabla 38 y 39); así encontramos un 2,5% frente un 23% al comparar G1 vs G2,G3,G4 ($p<0,01$), y un 0% frente a un 27%-35% al comparar IA/IIA frente IIB y IIIA/B ($p<0,05$).

Grados de Broders	Recidiva local 2ª (n,%)	No Recidiva local 2ª (n,%)	p
G1	1 (2,56%)	38 (97,44%)	<0,01
G2,G3,G4	8 (23,53%)	26 (76,47%)	

Tabla 38. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la recidiva local secundaria.

Estadios de Enneking	Recidiva local 2ª	No Recidiva local 2ª	p
IA	0 (0%)	19 (100%)	<0,05
IB	2 (14,29%)	12 (85,71%)	
IIA	0 (0%)	15 (100%)	
IIB	3 (27,27%)	8 (72,73%)	
IIIA Y IIIB	5 (35,71%)	9 (64,29%)	

Tabla 39. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la recidiva local secundaria.

Como hemos realizado con anterioridad en el caso de la recidiva local primaria, aunque los resultados no son significativos en el análisis univariante, por la importancia que tiene en el manejo del liposarcoma, describimos de manera más detallada el papel que el tipo de tratamiento efectuado en el manejo de la recidiva local primaria posee en la desarrollo de una recidiva local secundaria: las recidivas secundarias mantienen una distribución parecida que las primarias según el tipo de tratamiento, no encontrando casos de recidiva secundaria en los pacientes en los cuales se ha utilizado quimioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía. (Tabla 40), frente a tasas de recidiva local secundaria del 21% en caso de cirugía más radioterapia, o del 10% en caso de cirugía aislada o de cirugía más radioterapia y quimioterapia.

Tratamiento	Recidiva 2ª Si	Recidiva 2ª No	p
Cirugía	2 (10,53%)	17 (89,47%)	ns
Cirugía RadioT	6 (21,43%)	22 (78,57%)	
Cirugía QuimioT	0 (0%)	10 (100%)	
Cirugía Radio T QuimioT	2 (10,53%)	17 (89,47%)	

Tabla 40. Relación entre los diferentes tratamientos y la recidiva local secundaria.

6.2.2.2 Resultados del estudio multivariante

El análisis multivariante de los factores de riesgo para la recidiva local secundaria muestra que el único factor estadísticamente significativo, al igual que en el caso de la recidiva local primaria, es el estadio de Enneking IA y IIA, es decir cuando el liposarcoma se encuentra intracompartimental en el miembro (Tabla 41), es decir, aquellos pacientes con liposarcoma intracompartimental poseen un 50% menos de posibilidad de sufrir recidiva local secundaria que aquellos con estadios B o III.

EstadíaJe de Enneking	(IC 95%)	OR	p
IA IIA vs IB IIB IIIA IIIB	(0,27-0,98)	0,51	0,042

Tabla 41. Características de relación entre el estadiaje de Enneking y la recidiva local secundaria en el análisis multivariante.

6.3 Factores de riesgo para la Metástasis

Los resultados del estudio univariante y multivariante de los factores de riesgo analizados para la metástasis se exponen en la tabla 55, la cual se encuentra al final de este apartado.

6.3.1 Resultados del estudio univariante

Destacamos que son el grado de diferenciación celular, el estadiaje de Enneking, la variable histológica y el grado de RM los que resultan estadísticamente significativos en el estudio univariante. A continuación realizamos un análisis más detallado de los resultados significativos del análisis univariante para los factores de riesgo de la metástasis:

Analizada la clasificación de RM utilizada en nuestro hospital se observa que: los liposarcomas con grados 1 y 2 tienen menor tasa de metástasis (13%) que los grados 3-4 (34%) (Tabla 42), y todo ello con significación estadística ($p<0,05$).

Grado RM	Metástasis Si (n,%)	Metástasis No (n,%)	p
Grado 1-2	6 (13,64%)	38 (86,36%)	$p<0,05$
Grado 3-4	11 (34,37%)	21 (65,62%)	

Tabla 42. Relación entre los grados de la clasificación HCUVA-RM agrupados en dos grupos de menor y mayor heterogenicidad y la metástasis.

Este hecho se observa desde el primer año de seguimiento (95% vs 87%; $p<0,05$) y se observa también a los 3 años (90% vs 78%; $p<0,05$), a los 5 años (90% vs 71%; $p<0,05$) y a los 10 años (88% vs 65%; $p<0,05$) (Tabla 43, Gráfico 22).

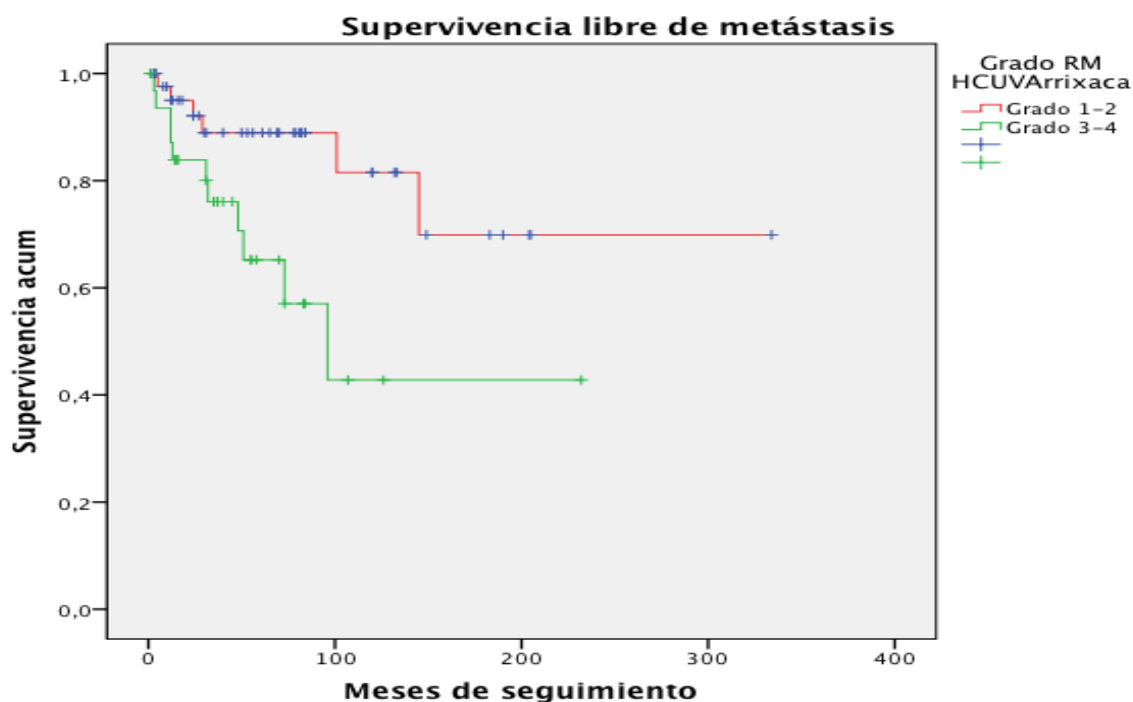


Gráfico 22. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función de los grados de la RM.

Grado de RM	Supervivencia libre de metástasis				p
	1a	3a	5a	10a	
Grados 1 y 2	95,45%	90,91%	90,91%	88,64%	<0,05
Grados 3 y 4	87,50%	78,12%	71,87%	65,62%	

Tabla 43. Relación entre los grados de la RM y la supervivencia libre de metástasis.

Cuando agrupamos las variables histológicas del liposarcoma en bajo grado (bien diferenciado y mixoide) y alto grado (pleomorfo, cels redondas y dediferenciado) observamos que las variables de bajo grado tienen una menor tasa de metástasis (14% vs 38%; $p<0,05$) (Tabla 44). Este hecho se observa durante el seguimiento en el primer año (96% vs 84%; $p<0,05$), en el tercer año (90% vs 77%; $p<0,05$), en el quinto (90% vs 69,23%; $p<0,05$) y en el décimo (86% vs 65,38%; $p<0,05$) (Tabla 45, Gráfico 23).

Variable Histológica	Metástasis (n,%)	No Metástasis (n,%)	p
Bajo Grado	7 (14%)	43 (86%)	p<0,05
Alto Grado	10 (38,46%)	16 (61,54%)	

Tabla 44. Relación entre variables histológicas de bajo y alto grado con la metástasis.

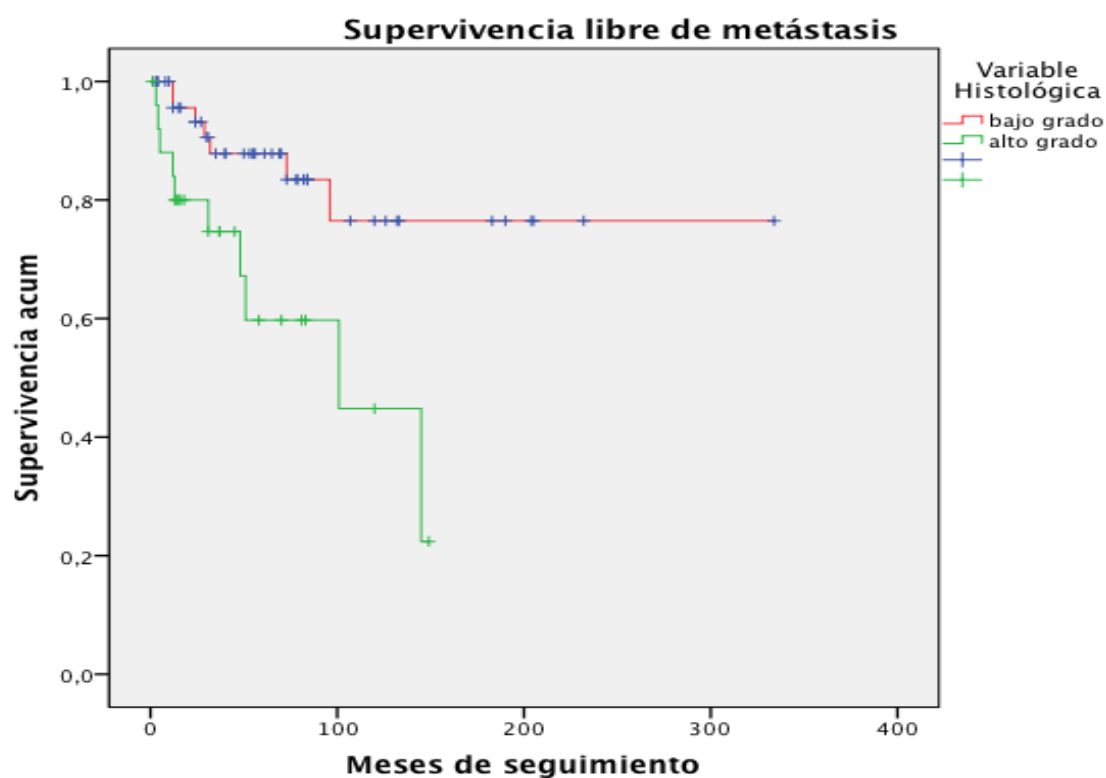


Gráfico 23. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de metástasis en función de la variable histológica agrupadas en subtipos de bajo y de alto grado.

Variable Histológica	Supervivencia libre de metástasis				p
	1a	3a	5a	10a	
Bajo Grado	96%	90%	90%	86%	<0,05
Alto Grado	84,61%	76,92%	69,23%	65,38%	

Tabla 45. Relación entre las variables histológicas agrupadas en bajo y alto grado, con la supervivencia libre de metástasis.

En el caso los grados de diferenciación y de los estadios de Enneking también se observan diferencias estadísticamente significativas. Así, los liposarcomas con menos de 25% de células afectadas y los estadios IA y IIA de Enneking poseen una menor tasa de metástasis que los G2,G3,G4 (10% vs 35%; $p<0,01$) y que los estadios IB, IIB y III A/B (0% vs 43%; $p<0,001$) (Tabla 46, Tabla 48).

Grados de Broders	Metástasis (n,%)	No Metástasis (n,%)	p
G1	4 (10,26%)	35 (89,74%)	<0,01
G2,G3,G4	12 (35,29%)	22 (64,71%)	

Tabla 46. Relación entre los grados de diferenciación celular según Broders y la metástasis.

Estos hallazgos sobre los grados de diferenciación y la metástasis se observan durante todo el seguimiento tal como queda expuesto en la Tabla 47 y en el Gráfico 24.

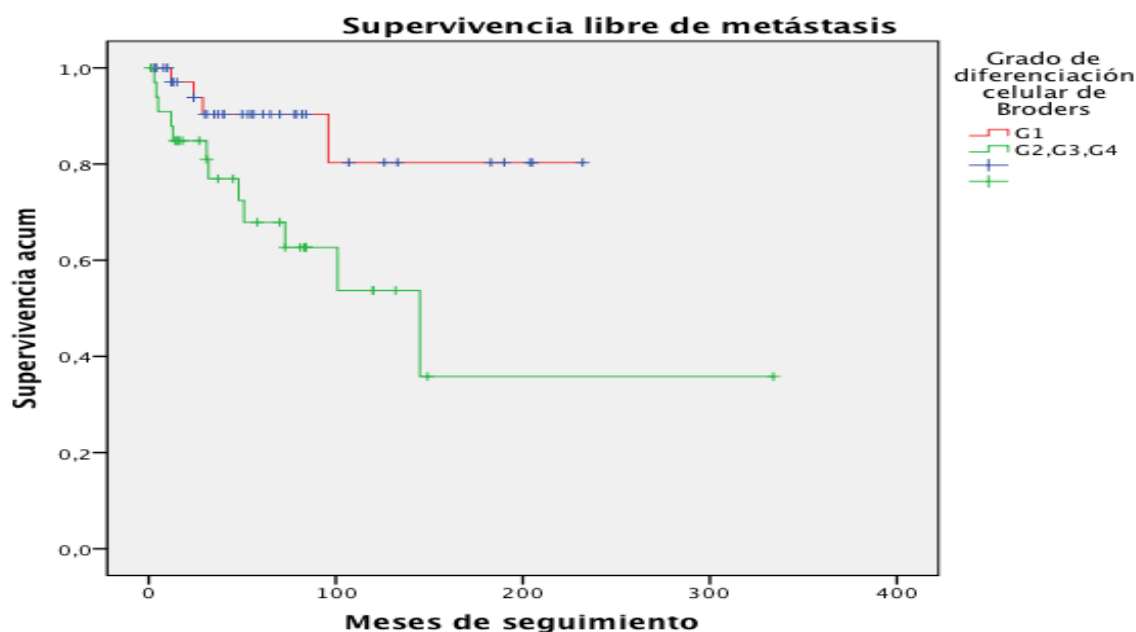


Gráfico 24. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de metástasis en función de los grados de diferenciación celular según Broders.

Grado de diferenciación celular Broders	Supervivencia libre de metástasis				p
	1a	3a	5a	10a	
G1	97,44%	92,31%	92,31%	89,74%	<0,05
G2,G3,G4	88,23%	79,41%	73,53%	67,65%	

Tabla 47. Relación entre los grados de diferenciación celular de Broders y la supervivencia libre de metástasis.

Estadía de Enneking	Metástasis (n,%)	No Metástasis (n,%)	p
IA y IIA	0 (0%)	34 (100%)	<0,001
B y III	17 (43,59%)	22 (56,41%)	

Tabla 48. Relación entre los estadios de Enneking para tumores de partes blandas y la metástasis.

Al igual que con los grados de diferenciación celular, los estadios de Enneking también muestran su diferencia estadísticamente significativa durante el seguimiento a un año, tres años, cinco y diez años (Tabla 49, Gráfico 25).

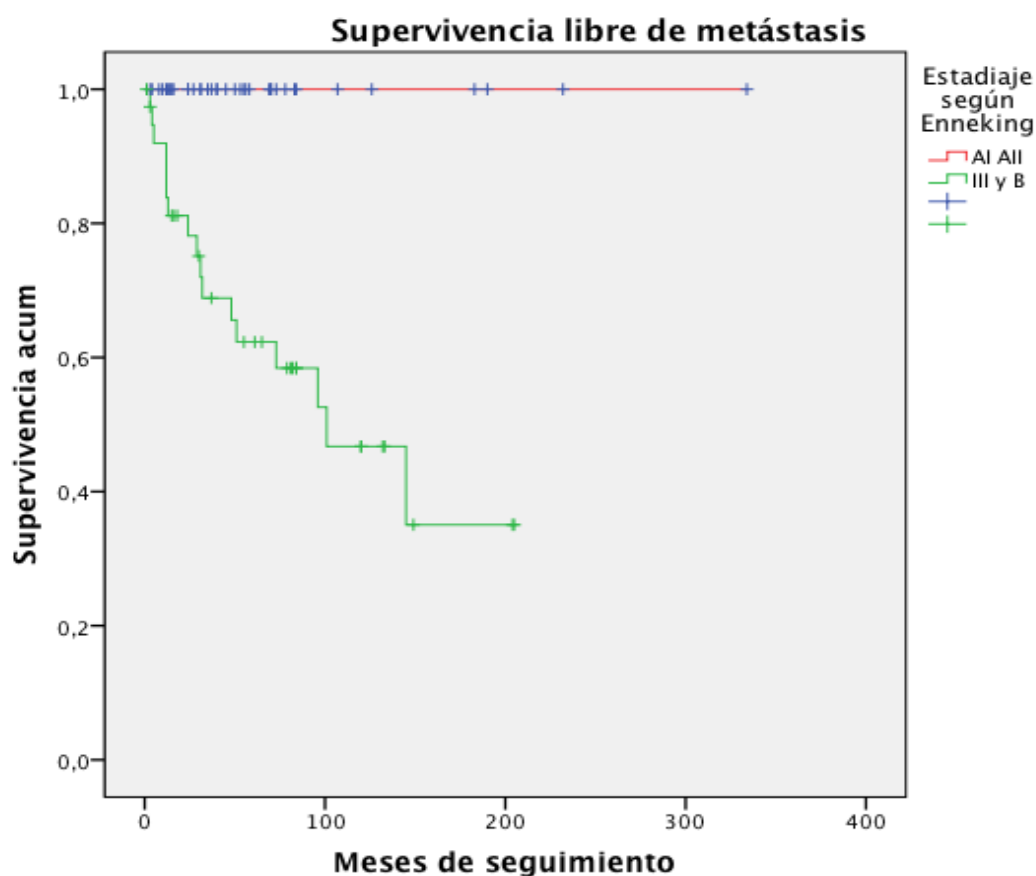


Gráfico 25. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia libre de metástasis en función del estadiaje para tumores de partes blandas según Enneking.

Estadiaje según Enneking	Supervivencia libre de metástasis				p
	1a	3a	5a	10a	
IA y IIA	100%	100%	100%	100%	<0,05
III y B	84,61%	69,44%	66,67%	58,97%	

Tabla 49. Relación entre el estadiaje según Enneking para los tumores de partes blandas y la supervivencia libre de metástasis.

Cuando valoramos el impacto que sobre la tasa de metástasis posee el tratamiento empleado observamos la ausencia de diferencias estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de terapias empleadas, tal y como queda reflejado en la Tabla 50.

Tratamiento	Metástasis Si	Metástasis No	p
Cirugía	4 (21,05%)	15 (78,94%)	ns
Cirugía RadioT	4 (14,81%)	23 (85,18%)	
Cirugía QuímioT	4 (40%)	6 (60%)	
Cirugía Radio T QuímioT	4 (21,05%)	15 (78,94%)	

Tabla 50. Relación entre los diferentes tratamientos para el liposarcoma empleado y la metástasis.

6.3.2 Resultados del estudio multivariante

El análisis multivariante de los factores de riesgo para la metástasis muestra que el único factor estadísticamente significativo, al igual que en la recidiva local primaria y secundaria es el estadio de Enneking IA y IIA, es decir cuando el liposarcoma se encuentra intracompartimental ya sea miembro superior o inferior, no influyendo el grado de diferenciación celular (Tabla 51). Según estos datos, al poseer un estadio IA o IIA existe un 5% menos de riesgo de desarrollar metástasis.

Estadía de Enneking	(IC 95%)	OR	p
IA IIA vs IB IIB IIIA IIIB	(0,01-0,36)	0,05	0,003

Tabla 51 . Características de relación entre el estadía de Enneking y la metástasis en el análisis multivariante.

6.4 Resumen del análisis de los factores de riesgo

A modo de resumen se expresan en las siguientes tablas los resultados del estudio univariante y multivariante anteriormente explicados de los factores de riesgo sobre la supervivencia, la recidiva local y la metástasis (Tablas 52, 53, 54, 55).

Factores de Riesgo	Univariante		Multivariante	
	p	OR(IC95%)	p	OR(IC95%)
Edad	0,818			
Sexo	0,295			
Retardo en la consulta	0,855			
Retardo en el diagnóstico	0,048	3,62(0,81-16,22)	0,119	
Retardo en el tratamiento	0,406			
Grado RM	0,045	2,04(0,70-5,96)	0,074	
Tamaño liposarcoma	0,768			
Grado de diferenciación celular	0,610			
Estadaje Enneking	0,042	3,20 (1,01-10,15)	0,033	12,02(1,22-118,67)
Variable histológica	0,019	5,348 (1,31-21,75)	0,714	
Tratamiento	0,359			

Tabla 52 . Factores de riesgo analizados en nuestro estudio para la supervivencia en el liposarcoma de extremidades.

Factores de Riesgo	Univariante p OR(IC95%)	Multivariante p OR(IC95%)
Edad	0,388	
Sexo	0,220	
Retardo en la consulta	0,285	
Retardo en el diagnóstico	0,511	
Retardo en el tratamiento	0,156	
Grado RM	0,392	
Tamaño liposarcoma	0,402	
Grado de diferenciación celular	0,023 0,27(0,08-0,87)	0,522
Estadíaaje Enneking	0,002 0,08(0,17-0,39)	0,007 0,10(0,02-0,54)
Variable histológica Bien diferenciado 4,54% Mixoide 29,63% Pleomorfo 63,63% Cels. Redondas 25% Desdiferenciado 0%	0,106 0,49(0,14-1,22)	0,988
Tratamiento	0,412	
Bordes libres tras la cirugía	0,015 0,23(0,07-0,74)	0,061

Tabla 53 . Factores de riesgo analizados en nuestro estudio para la recidiva local primaria del liposarcoma de extremidades.

Factores de Riesgo	Univariante p OR(IC95%)	Multivariante p OR(IC95%)
Edad	0,163	
Sexo	0,309	
Retardo en la consulta	0,152	
Retardo en el diagnóstico	0,869	
Retardo en el tratamiento	0,760	
Grado RM	0,219	
Tamaño liposarcoma	0,550	
Grado de diferenciación celular	0,007 0,09(0,01-0,73)	0,173
Estadía Enneking	0,008 0,54(0,34-0,85)	0,042 0,51(0,27-0,98)
Variable histológica Bien diferenciado 0% Mixoide 14,29% Pleomorfo 36,36% Cels. Redondas 25% Desdiferenciado 0%	0,020 0,30(0,07-1,14)	0,331
Tratamiento	0,331	
Bordes libres tras la cirugía	0,151	

Tabla 54. Factores de riesgo analizados en nuestro estudio para la recidiva local secundaria del liposarcoma de extremidades.

Factores de Riesgo	Univariable p OR(IC 95%)	Multivariable p OR(IC 95%)
Edad	0,304	
Sexo	0,636	
Retardo en la consulta	0,163	
Retardo en el diagnóstico	0,247	
Retardo en el tratamiento	0,495	
Grado RM	0,020 0,30(0,98-0,93)	0,669
Tamaño liposarcoma	0,430	
Grado de diferenciación celular	0,010 0,21(0,06-0,73)	0,104
Estadaje Enneking	< 0,001 1,77(1,34-2,34)	0,003 0,05(0,01-0,36)
Variable histológica Bien diferenciado 4,54% Mixoide 21,43% Pleomorfo 45,45% Cels. Redondas 37,5% Desdiferenciado 28,47%	0,015 0,26(0,08-0,80)	0,598
Tratamiento	0,541	
Bordes libres tras la cirugía	0,429	

Tabla 55. Factores de riesgo analizados en nuestro estudio para la metástasis del liposarcoma de extremidades.

Una vez finalizado el análisis de los factores pronósticos y la influencia de los diferentes factores de riesgo sobre ellos, nos parece interesante resumir la relación entre los diferentes tratamientos empleados y los factores pronósticos. Para ellos utilizamos el gráfico 26.

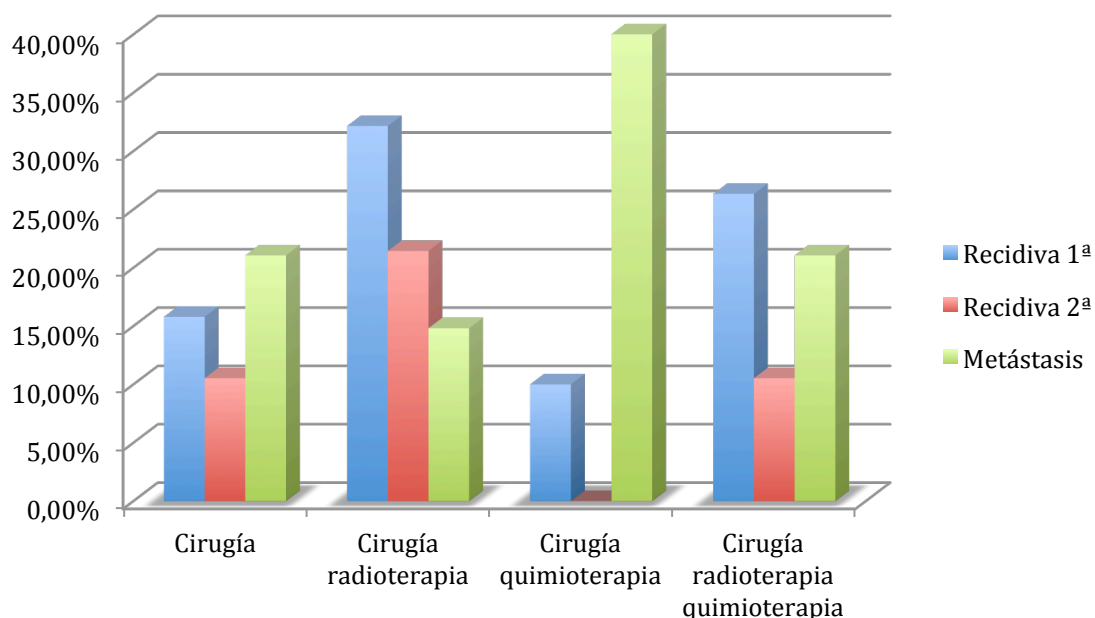


Gráfico 26. Frecuencia de los factores pronósticos según el tratamiento aplicado en el liposarcoma de extremidades

Cuando agrupamos los grupos de tratamiento haciendo referencia si han recibido o no radioterapia o quimioterapia, podemos observar que los pacientes tratados con radioterapia tienen menores porcentajes de metástasis pero más de recidiva local y en el caso de la quimioterapia al contrario, menores tasas de recidiva local primaria y secundaria pero mayor de metástasis (Tabla 56).

Tratamiento Adyuvante	Recidiva1ª %	Recidiva2ª %	Metástasis %	p
Radioterapia	29,17%	16,67%	18,75%	ns
Quimioterapia	20,69%	6,9%	27,59%	

Tabla 56. Relación entre el tratamiento adyuvante empleado con las recidivas locales y la metástasis.

7. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS.

A continuación se muestran los resultados del análisis estadístico para valorar las pruebas diagnósticas empleadas en el diagnóstico del liposarcoma.

6.1 Ecografía

Valoramos si el control ecográfico de la biopsia aumenta la capacidad diagnóstica de la misma en el liposarcoma y encontramos existencia de diferencias estadísticamente significativa entre el uso de la ecografía para guiar la biopsia y la mayor capacidad de diagnóstico cuando se usa (Tabla 57). Así su empleo posee una capacidad diagnóstica del 85% frente al 60% cuando no se usa ($p<0,05$).

Biopsia	Diagnostica Si (n,%)	Diagnóstica No (n%)	p
Control ecográfico	23 (85,18%)	4 (14,81%)	p<0,05
Si			
No control ecográfico	14 (60,87%)	9 (39,13%)	

Tabla 57. Uso de la ecografía para guiar la biopsia mediante trucut y su influencia en la potencia diagnóstica de la prueba.

6.2 Resonancia Magnética

Realizamos un análisis estadístico del sistema de clasificación de los liposarcomas según la RM utilizado en nuestro estudio, para ver su relación con las diferentes variables histológicas del liposarcoma, con los grados de diferenciación celular y el estadiaje de Enneking, y su capacidad de predecir el pronóstico del mismo.

La distribución de los grados de RM con las 5 variables histológicas del liposarcoma los mostramos en la tabla 58 y en el gráfico 27.

Grados RM	Bien Dif	Mixoide	Pleomo	Cels Red	Desdif
Grado 1	12 (50%)	9 (37,5%)	1 (4,16)	0	2 (8,33%)
Grado 2	4 (20%)	10 (50%)	4 (20%)	2 (10%)	0
Grado 3	5 (33,33%)	3 (20%)	3 (20%)	3 (20%)	1 (6,67%)
Grado 4	1 (5,88%)	6 (35,29%)	3 (17,65%)	3 (17,65%)	4 (23,53%)

Tabla 58. Distribución de los grados de resonancia magnética de la clasificación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

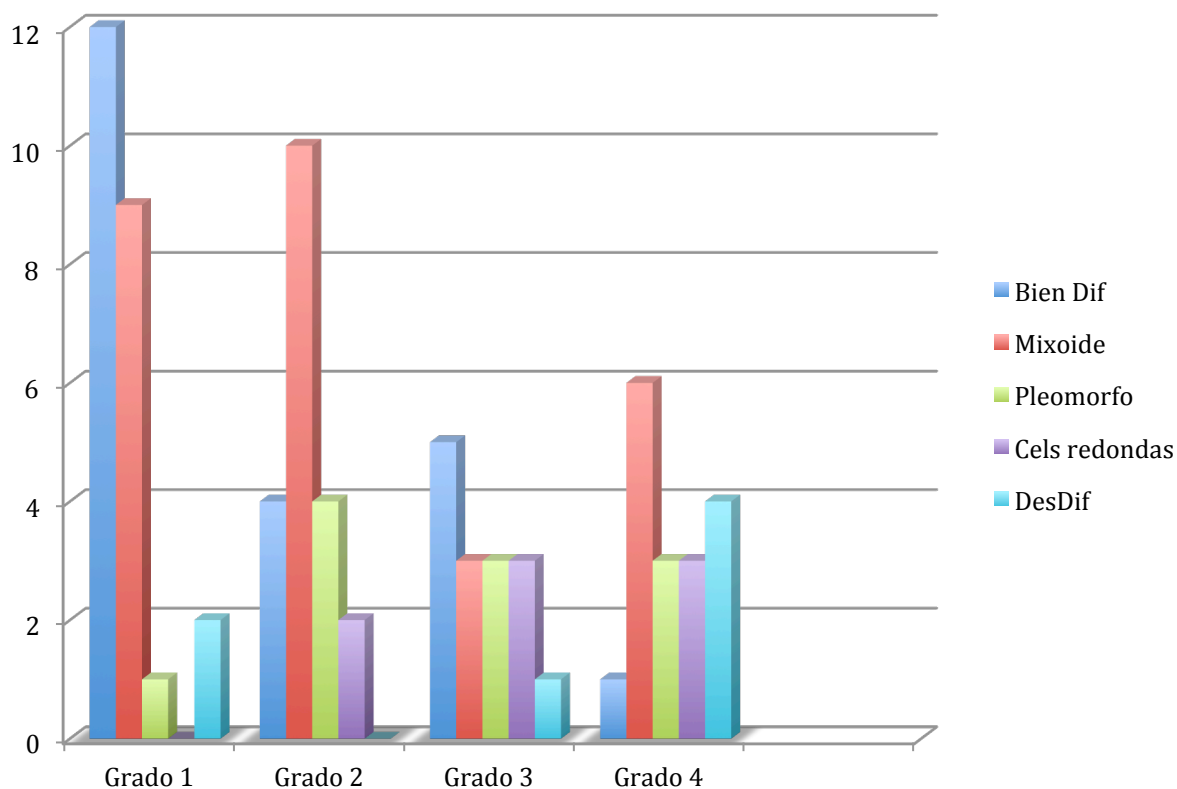


Gráfico 27. Distribución de los grados de resonancia magnética de la clasificación utilizada en nuestro estudio.

Si bien no existe significación estadística, si aparecen tendencias que muestran que los subtipos de bajo grado se relacionan con los grados 1 y grados 2 de la RM. Al agrupar tanto los grados de la RM como los subtipos histológicos se observa la existencia de diferencias estadísticamente significativas, este hecho se resume en la tabla 59 y 60.

Grado RM	Bajo Grado	Alto Grado	Total	p
Grado 1	21 (87,5%)	3 (12,5%)	24	p<0,05
Grado 2	14 (70%)	6 (30%)	20	
Grado 3	8 (53,33%)	7 (46,67%)	15	
Grado 4	7 (41,18%)	10 (58,82%)	17	
Total	50	26	76	

Tabla 59. Relación entre los diferentes grados de la clasificación HCUVA-RM con las variables de bajo y alto grado histológico.

Grado RM	Bajo grado (n,%)	Alto Grado (n,%)	p
Grado 1-2	35 (79,54%)	9 (20,45%)	p<0,01
Grado 3-4	15 (46,87%)	17 (53,12%)	

Tabla 60 . Relación entre los grados de la clasificación HCUVA-RM agrupadas en dos grupos con las variables histológicas agrupadas en bajo y alto grado.

Si hacemos referencia a los grados de la RM agrupados en dos grupos (grados 1-2 y grados 3-4) y los grados de diferenciación (Tabla 61), encontramos una mayor distribución del grado 1-2 de la RM y el G1 de diferenciación según Broders y el grado 3-4 de la RM y el resto de grados de diferenciación.

Grados RM	G1 (n,%)	>G1 (n,%)	p
Grados 1-2	16 (66,67%)	8 (33,33%)	ns
Grados 3-4	9 (39,13%)	14 (60,87%)	

Tabla 61. Relación entre los grados de la clasificación HCUVA-RM con los grados de diferenciación histológica de Broders.

Al valorar los grados de la RM con el estadiaje de Enneking (Tabla 62), encontramos datos estadísticamente significativos que correlacionan el grupo 1-2 de la RM con los estadios IA y IB, por otro lado el grupo 3-4 de la RM con los estadios IIA y IIIA. Encontramos coherencia entre los grados de la RM que representan menor heterogenicidad y por ello menor diferenciación con los grados de Enneking de baja malignidad, es decir, IA y IB (que equivale a la clasificación G1 y G2 en cuanto a diferenciación celular).

Grados RM	IA IB (n,%)	IIA IIIA (n,%)	IIB IIIB (n,%)	p
Grados 1-2	14 (60,87%)	2 (8,70%)	7 (30,43%)	p<0,01
Grados 3-4	7 (28%)	12 (48%)	6 (24%)	

Tabla 62. Relación entre los grados de la clasificación HCUVA-RM con los estadios del estadiaje de tumores de partes blandes según Enneking.

8. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 2 SERIES TEMPORALES: ≤ 2000 vs >2000 .

Los resultados del estudio comparativo entre ambos grupos de nuestra serie según el año de tratamiento se resume en la tabla 63. Observamos que existen diferencias significativas en la utilización de la ECO para guiar la biopsia. También encontramos diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las escalas funcionales. En cuanto a los factores pronósticos entre las series encontramos significación estadística en la recidiva local secundaria.

	≤ 2000	>2000	p
n (%)	19(25%)	57(75%)	
Edad(media)	47,63 años	67,02 años	0,780
Sexo n(%) Hombre Mujer	12(63,16%) 38(66,67%)	7(36,84%) 19(33,33%)	0,283
Retardo en la consulta	10,50 meses	18,05 meses	1
Retardo diagnóstico	49,36 días	38,24 días	0,677
Retardo tratamiento	30,50 días	35,90 días	0,619
Uso de ECO para guiar Biopsia Si No	0(0%) 10(100%)	20(71,43%) 8(28,57%)	<0,001
Bordes libres tras cirugía Si No	15(78,95%) 4(21,05%)	43(75,44%) 14(24,56%)	0,755
Recidiva local primaria Si No	7(38,89%) 11(61,11%)	11(18,96%) 47(81,03%)	0,119
Recidiva local secundaria Si No	6(31,58%) 13(68,42%)	4(7,02%) 53(92,98%)	0,006
Metástasis Si No	3(15,79%) 16(84,21%)	14(24,56%) 43(75,44%)	0,427
Escala EFCOM-HUVA Excelente-Buena Moderada-Malo	12(63,16%) 7(36,84%)	49(85,96%) 8(14,03%)	0,025
Escala ECOG 0-1 2-3	7(36,84%) 12(63,16%)	44(77,19%) 13(22,81%)	0,007
Supervivencia global (%)	73,68%	87,72%	0,403

Tabla 63. Factores de riesgo analizados en nuestro estudio para comparar nuestras dos poblaciones según el años de tratamiento.

A continuación nos disponemos a describir mas detalladamente los resultados en la comparativa de ambos grupos:

1- Epidemiológico:

En el análisis descriptivo observamos una mayor población de varones en ambos grupos pero con una proporción semejante, 63,16% de varones en el grupo tratado entre el año 1985 y el año 2000, y un 66,67% de varones en el grupo de pacientes por encima del 2000.

La forma de presentación clínica y la exploración física es igual en ambos grupos con el predominio de la tumoración no dolorosa.

El tiempo entre la aparición de síntomas y la visita en nuestras consultas y el tiempo desde el diagnóstico al tratamiento es mayor en el grupo de los tratados después del 2000, pero en el caso del tiempo de retardo en el diagnóstico es mayor en el grupo de los diagnosticados y tratados en el 2000 o por debajo del mismo (Tabla 64).

Media de tiempo			
Tiempo en meses desde la aparición de síntomas hasta la consulta	≤2000	10,50 meses	p ns
	>2000	18,05 meses	
Tiempo en días desde la consulta hasta el diagnóstico	≤2000	49,36 días	p ns
	>2000	38,24 días	
Tiempo en días desde e diagnóstico hasta el tratamiento quirúrgico	≤2000	30,50 días	p ns
	>2000	35,90 días	

Tabla 64. Comparación en las medias de tiempo en acudir a la consulta, en el retardo en el diagnóstico y en el tratamiento entre los grupos según el año de tratamiento.

2- Diagnóstico:

Podemos ver al analizar los grados de la RM según nuestra escala como en el primer grupo (≤ 2000), existe diferencia estadísticamente significativa entre el mismo y el grado 1 y 2 de resonancia magnética de la escala HCUVA. A su vez esta relación también se observa entre el grupo tratado desde el 2000 y el grado de resonancia magnética 3 y 4 de la escala HCUVA (Tabla 67).

Grados RM	Grado RM 1-2 (n,%)	Grado RM 3-4 (n,%)	p
≤ 2000	15 (78,95%)	4 (21,05%)	p<0,05
>2000	29 (50,88%)	28 (49,12%)	

Tabla 67 . Relación entre los grados de la escala HCUVA-RM y los grupos según el año de tratamiento.

Cuando observamos el diagnóstico anatómico patológico observamos como uso de la biopsia es igual en ambos grupos; en el 68,42% de los casos se utilizó la biopsia como prueba de diagnóstico definitivo. Cuando analizamos el uso de ecografía para la realización de la biopsia, es decir biopsia ecoguiada, observamos una prevalencia estadísticamente significativa en el grupo de los diagnosticados después del 2000 (Tabla 68).

Uso de ECO para Biopsia	Si (n,%)	No (n,%)	p
≤ 2000	0 (0%)	10 (100%)	p<0,001
>2000	20 (71,43%)	8 (28,57%)	

Tabla 68. Relación entre el uso de ecografía para guiar la biopsia y los grupos según el año de tratamiento.

A continuación nos fijamos en el diagnóstico de sarcoma en la biopsia relacionado con ambos grupos; podemos ver que en el caso del grupo diagnosticado en el 2000 o antes, el 53,85% de las biopsias fueron diagnósticas de liposarcoma, mientras que en el grupo de los diagnosticados después del 2000 lo fue en el 82,05% de los casos, observando en este hecho la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$)(Tabla 69).

Biopsia diagnóstica de liposarcoma	Si (n,%)	No (n,%)	p
≤2000	7 (53,85%)	6 (46,15%)	p<0,05
>2000	32 (82,05%)	7 (17,95%)	

Tabla 69. Relación entre la capacidad diagnóstica de liposarcoma de la biopsia y los grupos según el año de tratamiento.

3- Tratamiento:

Al analizar el tratamiento en nuestros dos grupos, observamos que en el primer grupo (≤2000) predomina el tratamiento de cirugía y radioterapia con un 57,89%, seguido por cirugía y por cirugía con quimioterapia y radioterapia, las cuales poseen tasas muy similares. En este grupo (≤2000) encontramos un solo caso de tratamiento con cirugía más quimioterapia. En el grupo de los tratados más allá del año 2000, la distribución se iguala, siendo la cirugía, la cirugía con radioterapia y cirugía con quimioterapia muy similar, quedando con un menor uso la cirugía más quimioterapia (Tabla 70).

Tratamiento	Cirugía (Qx)	Qx Rd	Qx Qm	Qx Rd Qm
≤2000	4 (21,05%)	11 (57,89%)	1 (5,26%)	3 (15,79%)
>2000	15 (26,32%)	17 (29,82%)	9 (15,79%)	16 (28,07%)

Tabla 70. Distribución de los tratamientos aplicados según la serie definida por el año de tratamiento.

En el grupo de tratados en el antes o en 2000 la tasa de bordes libres de enfermedad de la pieza quirúrgica es de fue de 78,95%, mientras que en el grupo de intervenidos después del 2000 el 77,19% de las piezas quirúrgicas tuvo los bordes libres.

4- Pronóstico:

Al analizar los grupos de población con los valores pronósticos, observamos una mayor relación en el grupo ≤ 2000 con la recidiva local primaria, y al contrario en el grupo de tratados a partir del 2000, con menor tasa de recidivas locales primarias en el grupo de los tratados en nuestro centro a partir del año 2000 (Tabla 71).

	Recidiva local 1ª (n,%)	No recidiva local 1ª (n,%)	p
Grupo ≤ 2000	7 (38,89%)	11 (61,11%)	ns
Grupo > 2000	11 (18,96%)	47 (81,03%)	

Tabla 71. Relación entre los grupos según el año de tratamiento con la recidiva local primaria.

Cuando este análisis lo realizamos con la recidiva local secundaria observamos que la relación anteriormente expuesta se hace estadísticamente significativa (Tabla 72).

	Recidiva local 2ª (n,%)	No recidiva local 2ª (n,%)	p
Grupo ≤ 2000	6 (31,58%)	13 (68,42%)	p<0,01
Grupo > 2000	4 (7,02%)	53 (92,98%)	

Tabla 72. Relación entre los grupos según el año de tratamiento con la recidiva local secundaria.

En el caso de la metástasis, observamos un porcentaje de 15,79% en el grupo ≤ 2000 y un porcentaje del 24,56% en el grupo de los tratados más allá del año 2000, no siendo esta comparación estadísticamente significativa (Tabla 73).

	Metástasis Si (n,%)	Metástasis No (n,%)	p
Grupo ≤ 2000	3 (15,79%)	16 (84,21%)	ns
Grupo > 2000	14 (24,56%)	43 (75,44%)	

Tabla 73. Relación entre los grupos según el año de tratamiento con la metástasis.

En cuanto al tiempo entre la primera metástasis y la recidiva de la misma tras su tratamiento, observamos que el tiempo medio entre ambas es en el grupo ≤ 2000 es de 62,40 meses y en el grupo de tratados después del 2000 de 37,50 meses.

Cuando realizamos el análisis de la supervivencia de ambos grupos según el año de tratamiento, observamos una mayor supervivencia del grupo tratado después del 2000. El grupo de pacientes tratados antes o en el 2000 presentan una menor supervivencia global pero los que sobreviven lo hacen más tiempo puesto que hay un mayor seguimiento (73,7% versus 87,7%) (Tabla 74) (Gráfico 28).

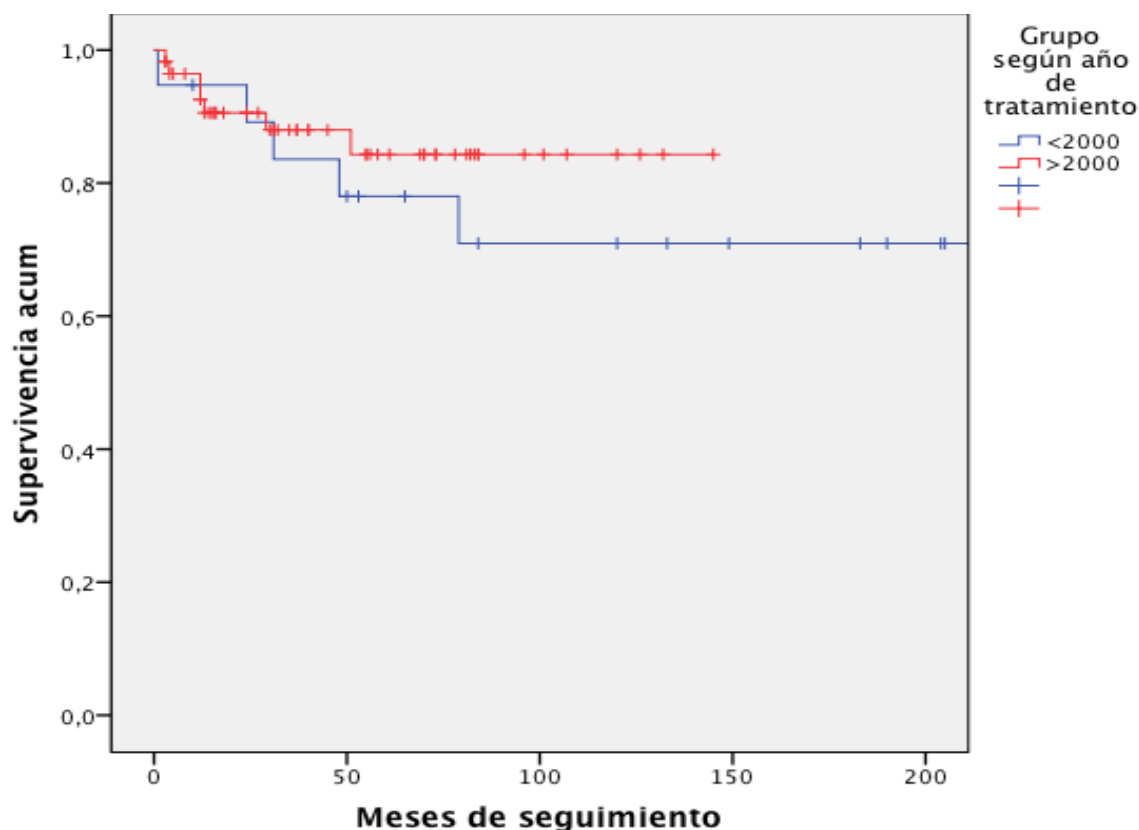


Gráfico 28. Curva de Kaplan Meier en términos de supervivencia en función del año de tratamiento.

Año de tratamiento	Supervivencia				p
	1a	3a	5a	10a	
≤ 2000	94,74%	84,21%	78,95%	73,68%	p ns
> 2000	92,98%	89,47%	87,72%	87,72%	

Tabla 74. Relación entre los grupos según su año de tratamiento y la supervivencia.

5- Resultados funcionales:

Al analizar los grupos según el años de tratamiento con la escala EFCOM-HUVA, observamos una relación estrecha entre el grupo tratado antes o en el año 2000 con la valoración moderada o mala en la escala funcional. El grupo de los tratados después del 2000, presenta una relación con el resultado excelente y bueno en la escala funcional (Tabla 75).

EFCOM-HUVA	Excelente – Buena (n,%)	Moderada-Malo (n,%)	p
≤2000	12 (63,16%)	7 (36,84%)	p<0,05
> 2000	49 (85,96%)	8 (14,03%)	

Tabla 75. Relación entre la escala EFCOM-HUVA y los grupos según el año de tratamiento.

Al observar los grupos con la escala ECOG, se puede ver una relación entre el grupo tratado antes o en el 2000 con los valores 2 y 3 de la escala ECOG, mientras el grupo de los tratados después del 2000 tiene una estrecha relación con los valores 0 y 1 de la escala ECOG. El valor 5 en la escala ECOG tiene un número de pacientes similar entre ambos grupos según el año de tratamiento y recordamos que hace referencia al paciente fallecido por la enfermedad (Tabla 76).

ECOG	ECOG 0, 1 (n,%)	ECOG 2, 3 (n,%)	p
≤2000	7 (36,84%)	12 (63,16%)	p<0,05
> 2000	44 (77,19%)	13 (22,81%)	

Tabla 76. Relación entre la escala ECOG y los grupos según el año de tratamiento.

VI. DISCUSIÓN

El liposarcoma de extremidades es el segundo tumor de partes blandas más frecuente en dicha localización después del fibrohistiocitoma maligno (1). Nos encontramos ante un tumor común en nuestro medio y con aumento de incidencia en los últimos años, principalmente por un aumento en su conocimiento y con ello un aumento en el diagnóstico de los mismos, como así hacen hincapié estudios de diversos países (125,128,132,139,145). Aproximadamente en nuestro centro, se realizan de una a dos intervenciones de un liposarcoma en miembro inferior al mes. Es por ello que consideramos importante realizar un estudio sobre este tumor para conocer su comportamiento mejor y poder establecer cuales son los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más adecuados basándonos en nuestra experiencia.

Es un tumor característico de la edad media, no suele afectar a edades pediátricas ni en la adolescencia, de presentación clínica poco variable que consiste en una tumoración de crecimiento progresivo no dolorosa. Por ello ante una masa de partes blandas en niños o adultos jóvenes, debemos llegar al diagnóstico definitivo y sospechar de otro tumor, pues otros más agresivos son más frecuentes en edades tempranas. Por otro lado cuando no se presenta como tumoración blanda de crecimiento lento no dolorosa, debemos sospechar un alto grado histológico de liposarcoma u otro tumor de partes blandas. Al igual que en nuestra serie, en otros estudios de liposarcomas, describen una misma presentación clínica frecuente por encima de las demás (11,126,127,128,132,133).

Sobre los datos epidemiológicos destacamos que la **edad** media de presentación en la serie ha sido de 51,34 años con un rango de 20 a 86 años, existiendo un pico de incidencia en la quinta década, similar a otras publicaciones (10,11,125,126,127,132). Otros autores fijan la década predominante en sesenta años (105,128) o entre 40 y 50 años (129,130). Las presentaciones por debajo de 20 años están descritas como casos clínicos especiales por la localización (143,144) o en algunas series sobre liposarcomas en pacientes menores de 20 años sitúan a los liposarcomas de

extremidades como los menos frecuentes a edades tempranas y los menos agresivos (145). Nosotros aportamos que algunas variables histológicas tienen tendencia a desarrollarse antes que las demás, como es el caso de variable mixoide con más de 5% de células redondas de nuestra serie, la cual se da siempre en pacientes menores de 55 años.

No consideramos que la edad sea un factor de mal pronóstico, al igual que la mayoría de los autores, aunque existen publicaciones de algún grupo (Moreau et al) que determinan que una edad mayor de 45 años se relaciona con menos supervivencia y otros (Kilpatrick et al, Nishida et al) fijan el límite de edad en 65 años, haciendo referencia a que una mayor edad provoca un descenso de la inmunidad del huésped, una disminución de la capacidad de reparación del ADN así como un mayor número de defectos en los genes supresores. Este hecho se da en todos los tumores del organismo, con la edad consideramos que existe una menor capacidad de respuesta ante cualquier patología, en este caso ante un tumor de partes blandas.

El liposarcoma de extremidades tiene una mayor incidencia en el **sexo** masculino. En nuestra población hemos observado un predominio considerable de este género sobre el femenino, con un total de 50 varones, lo que equivale al 65,8% de nuestra población. En las series consultadas existe mayor equidad, con leve predominio del sexo masculino, no llegando al 60% de predominio (10,11,125,126,128,129,132). En otras series la distribución es muy parecida a la nuestra (105), con destacado predominio del sexo masculino. Lo que consideramos importante es que el sexo femenino puede ser un factor de protección frente al liposarcoma de extremidades. No hemos obtenido resultados estadísticamente significativos por el número de pacientes de nuestra población, pero sí tendencias, que nos informan que el sexo femenino tiene menor número de recidivas locales primarias, secundarias y de metástasis. En otros estudios (126) sí han obtenido relación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y una mayor supervivencia a los 5 años. Por otro lado en este mismo y en otros estudios hemos encontrado que el sexo femenino también tiene menores porcentajes de metástasis y de recidiva local, al igual que en nuestro estudio (116,126,130). Por lo tanto, el sexo femenino se

podría considerar como factor influyente en el pronóstico del liposarcoma, teniendo menos tendencia a la recidiva y a la metástasis.

Encontramos otros tumores de partes blandas, en los cuales, los **antecedentes personales** y principalmente **familiares** han de ser detectados, por la importancia o influencia que tienen sobre ellos. En el caso de nuestro tumor de partes blandas no es tan necesario, pues no encontramos relación alguna con los antecedentes de neoplasia. Evidentemente es esencial que en la anamnesis de cualquier tumor se investiguen los antecedentes para utilizarlos en el diagnóstico diferencial con otros tumores de partes blandas. Cuando observamos los antecedentes personales, el porcentaje es de un 13,2%, pero en ninguno de los casos son antecedentes oncológicos que tengan relación con los tumores de partes blandas o que hagan sospechar que el liposarcoma no sea un tumor primario. Por ello consideramos que el liposarcoma no tiene relación con otro sarcoma de partes blandas ni otro tumor visceral. El liposarcoma no degenera en otro tumor de partes blandas más agresivo al igual que el lipoma no evoluciona a un liposarcoma (1,19,23).

La **localización** más frecuente del liposarcoma de extremidades es el tercio proximal de la extremidad inferior, es decir, desde la cadera hasta la rodilla. Hemos observado que esta prevalencia del liposarcoma en dicha región se mantiene en la mayoría de los pacientes de diferentes países, es decir, cerca del 78,9% de nuestra serie (11,125,126,129). Incluso hay autores que en sus conclusiones expresan que los pacientes con liposarcomas localizados en miembro superior presentan una mayor supervivencia que los pacientes con liposarcomas en miembro inferior. Nosotros tras estudiar nuestra población no podemos establecer la localización del tumor como un factor que influya en la supervivencia.

En cuanto al segmento afectado no hay prevalencia de ningún segmento, lo que pone de manifiesto que no hay preferencia por ningún compartimento en especial y por lo tanto consideramos que no tiene relación con ninguna estructura musculoesquelética de los miembros superiores ni inferiores en concreto. Lo que si tiene relevancia como veremos

posteriormente, es su localización intra o extracompartimental dentro de la extremidad.

Cuando analizamos la **agresividad local** del liposarcoma en nuestra población, solo encontramos un caso de afectación ósea y otro de afectación neurovascular respectivamente. No hemos encontrado dichas afectaciones primarias en otras poblaciones estudiadas. Por un lado consideramos que la afectación ósea se debe a un error diagnóstico por la TC, ya que es un caso de los más antiguos de nuestra serie y no creemos que el liposarcoma afecte a tejidos óseos por extensión del mismo. De hecho el único caso de liposarcoma intraarticular de nuestra serie, con una importante extensión no llega a invadir tejido óseo (Imagen 26 y 27). Por otro lado la afectación neurovascular primaria no iatrogénica de nuestro estudio se debe a la compresión de la masa del sistema neurovascular adyacente, tampoco hemos encontrado indicios en nuestro estudio ni en la bibliografía de que este tumor de partes blandas invada estructuras neurovasculares cuando se presenta en extremidades. Pero no debemos de olvidar el importante crecimiento de alguno de ellos y su invasión extracompartimental, que desplaza todo tejido adyacente y puede hacer pensar en las pruebas de imagen que invade dichas estructuras neurovasculares. Esta estrecha relación en algunos casos, puede ocasionar lesiones neurovasculares intraoperatorias al intentar resecar en bloque el liposarcoma con amplios márgenes de seguridad. Así en nuestro estudio encontramos un 6,58% de afectaciones neurológicas iatrogénicas.

Sobre el análisis del rendimiento diagnóstico de las técnicas empleadas consideramos importante destacar que la utilización de la **ecografía** en el diagnóstico no esta valorada en los estudios más recientes sobre series de liposarcomas puesto que las características del tejido adiposo no pueden ser generalmente identificadas con elevada especificidad. Esto se pone de manifiesto en nuestro estudio, ya que solo el 58,3% de las ecografías sobre liposarcomas han sido positivas, no olvidando que esta prueba es técnico dependiente. Por ello consideramos que la ecografía se debe utilizar

para guiar la toma de muestra para el análisis anatomopatológico, es decir, para guiar la biopsia.

La **tomografía computarizada** de extremidades es una prueba utilizada en los primeros años de nuestro estudio y posteriormente con la aparición de la RM se ha ido abandonando para casos específicos en los cuales no se pueda realizar una resonancia magnética. Además observamos como la TC de extremidades ha sido diagnóstico en el 53,8% de los casos, consideramos un porcentaje muy bajo, es decir muy baja sensibilidad para el liposarcoma, algo ya comentado en la introducción. Algunos autores no la consideran útil, al igual que la ecografía, a la hora de diagnosticar este sarcoma de partes blandas (11). Por otro lado está la TC toraco abdominal, la cual consideramos que es esencial para diagnosticar posibles metástasis tanto antes del tratamiento definitivo como en el seguimiento.

La **resonancia magnética** con contraste es la técnica utilizada en la actualidad para el diagnóstico por imagen del liposarcoma de extremidades, y no menos importante para el control locoregional de su extensión (10,11,105,116,125,126,128,129,130,131,132,133).

Hoy en día es una realidad que la resonancia magnética es altamente fiable, pues permite determinar la cantidad de tejido adiposo y características de heterogenicidad para diferenciar los diferentes subtipos histológicos del liposarcoma (13,52,69,133). En diferentes estudios, entre ellos los ya citados, realizan una correlación entre imagen y el análisis anatomopatológico de los liposarcomas, pero no contamos actualmente con una clasificación que permita estadiar el liposarcoma en la RM para poder desde el primer contacto con el tumor predecir su pronóstico. El sistema de clasificación utilizado en este estudio es muy básico y está basado en otros estudios (52,59), ya que no tiene en cuenta los septos, nódulos ni regiones hemorrágicas o necróticas, y es por ello que deberá complementarse con el análisis radiológico del especialista y por supuesto con la confirmación de la anatomía patológica, pero consideramos que acerca al traumatólogo la facilidad y capacidad de determinar aplicando unos determinados parámetros el pronóstico aproximado

del liposarcoma y nos ha permitido relacionar esta prueba diagnóstica con los factores pronósticos.

No debemos olvidar que el diagnóstico no sería definitivo con la RM, siempre debemos llegar a un diagnóstico definitivo mediante un estudio anatomopatológico.

Cuando observamos los grados de la RM según la heterogenicidad, podemos ver un mayor número de pacientes en el grado de menor heterogenicidad, el grado I y el grado II. Esta distribución sigue unos patrones semejantes a la distribución en nuestro estudio de las variables histológicas, ya que es más frecuente el liposarcoma mixoide y el bien diferenciado que presentarían en la resonancia mayor porcentaje de tejido adiposo. Esto se pone de manifiesto al comparar los grados de RM con las variables histológicas, donde nos encontramos una relación estadísticamente significativa entre estos y las variables histológicas agrupadas en bajo y alto grado, es decir, el grado I y II con el bien diferenciado y el mixoide, y el grado III y IV con el pleomorfo, el mixoide células redondas y el dediferenciado.

Por otro lado también existe una relación significativa entre el grado I y II de la RM y el G1 de diferenciación, es decir, entre más de un 75% de tejido adiposo en la RM y los que presentan menos de un 25% de células malignas en el análisis histopatológico. Esta relación se hace más fuerte y destaca la potencia de la resonancia al observar que el grado I y II de la RM se relaciona de manera significativa con los estadios IA y IIA de Enneking, en los cuales se agrupan los tumores de bajo grado de diferenciación, G1, sean intracompartimentales y extracompartimentales e independientemente del tamaño. El grado III y IV de la RM se relaciona con los estadios de Enneking IIA y IIIA, es decir, con los de alto grado de diferenciación celular.

Esta clasificación en cuatro grados también nos permite situar de manera aproximada el pronóstico del liposarcoma de extremidades pues existe una relación entre el grado I y II con el menor número de metástasis y mayor supervivencia.

Queremos volver a destacar que el sistema de clasificar los liposarcomas en cuatro grados según sus características en la RM, basándonos en su cantidad de tejido adiposo, ya descrito en los estudios de Murphey et al y Kransdorf et al (52,59), no es específico radiológicamente

hablando pero permite establecer que un liposarcoma con un grado I o II, será una variable histológica de bajo grado, con menor riesgo de metástasis y mayor probabilidad de supervivencia según los resultados de nuestro estudio. Con los grados III y IV pasaría lo contrario, al encontrarnos ante variables histológicas de alto grado de diferenciación celular.

La **Gammagrafía** cada vez se encuentra más en desuso con la utilización del PET-TC, ya que este permite valorar con mayor precisión la actividad metabólica del tumor y además determinar la localización y extensión de la recidiva o metástasis por la imagen que aporta los cortes de la TC.

La **PET-TC** actualmente se utiliza para el diagnóstico de extensión y comportamiento metabólico de la mayoría de los tumores de partes blandas. En nuestra serie el número de pacientes a los que se le ha realizado es de 19, con un SUV máximo medio de 8,32. No encontramos relaciones significativas quizás por el bajo número de la muestra, pero consideramos que esta prueba forma y formará parte importante en el diagnóstico por imagen del liposarcoma. Una de nuestros objetivos secundarios en el estudio era establecer relación entre los valores pronósticos y el SUV máximo en el PET-TC, pero el poco número de pacientes con esta prueba no nos ha permitido obtener resultados concluyentes. Esta intención la encontramos en un estudio (133) en la cual establece que SUV corresponde a cada variable histológica del liposarcoma, siendo de 2,3 de SUV medio para el bien diferenciado, 3,5 para el mixoide, 4,8 para el mixoide células redondas y 5,6 para el dediferenciado y el pleomorfo.

En cuanto al diagnóstico de confirmación mediante el **análisis anatomopatológico**, la prueba de elección es la biopsia con aguja gruesa guiada con ecografía. De esta manera obtenemos una muestra con alta fiabilidad, ya que demostramos que la diferencia diagnóstica de la biopsia con y sin la ayuda de la ecografía es significativa. Por ello aconsejamos que siempre que se solicite una ecografía por sospecha de una masa tumoral de partes blandas se acompañe de una biopsia trucut, que posee mayor potencia diagnóstica que la PAAF. Pero para ello es muy importante tener un equipo de radiólogos especializados en musculoesquelético que mantengan la potencia

de esta prueba de diagnóstico de confirmación. En nuestra experiencia la ecografía aumenta notablemente la capacidad diagnóstica de la biopsia, al servir la primera como herramienta precisa para enfocar los lugares donde se quiere tomar la muestra, y así además poder variar las zonas de donde se toman y ampliar las posibles zonas de estudio anatomopatológico.

Desde el comienzo de nuestro estudio, con el planteamiento de los objetivos, consideramos importante la valoración de los **tiempos diagnósticos y terapéuticos**, porque pensamos que tendrían una considerable importancia en el curso de la neoplasia. Observamos como el tiempo transcurrido desde los síntomas hasta la visita en la consulta es variable y en algunos casos muy elevado, es difícil encontrar el paciente que recuerda exactamente el tiempo de evolución. En nuestros resultados este dato no tiene influencia sobre la recidiva local, la metástasis ni la supervivencia, mientras que el tiempo transcurrido desde que el paciente visita nuestras consultas hasta que se obtiene el diagnóstico sí muestra influencia sobre la supervivencia. Consideramos que este último es un dato objetivo y más exacto ya que no depende del paciente y por lo tanto no es tan variable, lo que ha permitido ser más exacto en los resultados, los cuales marcan la importancia de un protocolo que informe a la población y con ello agilice el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con un liposarcoma de extremidades. Por un lado somos conscientes que lo más importante es reducir el tiempo en asistir a la consulta, que como explicaremos posteriormente en la discusión de la comparación de grupos según el año de tratamiento se ha reducido en nuestro hospital. Una vez que el paciente ha acudido a la consulta, el aumento de tiempo empleado en los últimos años se debe a la utilización de más pruebas diagnósticas y más específicas, que nos permiten mayor filiación del tumor y una mejor planificación de su tratamiento, y aunque aumente el tiempo desde que el paciente es recibido en nuestras consultas hasta que es tratado, estamos seguros que este no influye negativamente en el pronóstico, al revés, nos permite un mejor tratamiento del liposarcoma, y con ello una mejora en el pronóstico y supervivencia de los pacientes. Por otro lado el crecimiento lento de este tumor y el que no sea doloroso, hace que el paciente no se sienta enfermo, por ello debemos

concienciar a la población y a los compañeros de atención primaria a activar un protocolo de actuación ante pacientes que refieran una masa de partes blandas o su crecimiento, ya que debajo de una masa de más de 1cm, se puede esconder un sarcoma de partes blandas tan o más agresivo que un liposarcoma. Por ello elaboramos un protocolo de actuación ante tumoraciones de partes blandas, en el cual se informa que se debe solicitar una RM y remitir al especialista de manera preferente ante masas mayores de 1 centímetro de diámetro, pues hoy en día con una ecografía no se puede determinar con exactitud el tipo de liposarcoma. Debe ser el radiólogo especializado el que aproveche la ecografía para realizar una valoración, describir la lesión y guiar la toma de muestra para su posterior análisis anatomopatológico. Volvemos a remarcar la importancia de no infravalorar una masa de partes blandas como un lipoma, pues es muy delgada la línea que separa el lipoma de un lipoma atípico, y este lipoma atípico es un liposarcoma bien diferenciado que puede dar por degeneración un liposarcoma de alto grado, un liposarcoma desdiferenciado, y por lo tanto nos encontraremos ante un tumor de partes blandas de alto grado, con tendencia a la recidiva local y a la metástasis.

Sobre los datos histológicos queremos destacar que el **tamaño** del liposarcoma de extremidades no guarda una relación directa con el pronóstico. Esta afirmación no se puede aplicar a otros tumores de partes blandas, porque en el estudio de otros tumores de partes blandas que se están llevando a cabo en nuestro servicio, sobre el fibrohistiocitoma maligno y el sarcoma sinovial, demuestran estrecha relación entre el tamaño del tumor con la posibilidad de recidiva o de metástasis. Aunque a mayor tamaño mayor riesgo de estar íntimamente relacionado con estructuras neurovasculares adyacentes, y por lo tanto comprometer la resección o hacerla más complicada. Algunos autores (10,129,130) si que encuentran relación entre el tamaño del tumor >10cm con una menor supervivencia o con mayor riesgo de metástasis (116,129). Otros demuestran una relación entre el tamaño mayor de 10 y la posibilidad de tener enfermedad a distancia. Otros solo encuentran relación entre el tamaño del liposarcoma y la metástasis en los de localización retroperitoneal, pero si

hablamos de liposarcoma de extremidades, sus resultados al relacionar el tamaño con los factores pronósticos de recidiva, supervivencia y metástasis, son los mismos que en nuestro estudio (125).

El tamaño medio del liposarcoma en nuestra serie es similar al de otros estudios, entre 11 y 14 cm aproximadamente de tamaño en el eje mayor (10,11). Otras series presentan un tamaño medio de 10 cm aproximadamente (129).

La localización extracompartimental del liposarcoma en la extremidad tiene mayor importancia que el tamaño, pues los extracompartimentales independientemente del grado de diferenciación y del tamaño, tienen una relación estrecha con las recidivas locales primarias, secundarias, con la metástasis y con la supervivencia. Debemos de darle mucha importancia a que el tumor haya superado la primera barrera física para su diseminación.

En cuanto a la **distribución histológica** de nuestra serie, podemos observar un predominio de la variable mixoide, seguida de la variable liposarcoma bien diferenciado. En otros estudios sobre el liposarcoma (10,11,125), prevalece el subtipo bien diferenciado. Pero en estos estudios también analizan los liposarcomas retroperitoneales, lo que nos lleva a pensar que la variable retroperitoneal más frecuente es el liposarcoma bien diferenciado, pues en las series de liposarcomas de extremidades, la distribución de subtipos histológicos es muy similar a la nuestra, predominando la variable mixoide, seguida del bien diferenciado (116,126,127). También debemos tener en cuenta que algunos autores no dividen la variable mixoide y la variable células redondas (126,127), pero nosotros al igual que otros estudios (10,11,89,116,125,128,130) si las dividimos, pues al querer valorar el pronóstico del liposarcoma y nuestra actuación sobre el mismo, consideramos importante dividir las, pues el comportamiento varía según el número de células redondas como veremos a continuación. Además el realizar esta agrupación de variables histológicas también está apoyado por tendencias estadísticas observadas al inicio de nuestro estudio, por ello agrupamos las variables histológicas en 2 grupos, bajo grado (bien diferenciado y mixoide) y alto grado (células redondas, pleomorfo y dediferenciado).

Al analizar los datos del análisis del **tratamiento** empleado así como nuestra experiencia, queremos establecer que el tratamiento principal de los sarcomas de partes blandas es la resección quirúrgica. En los liposarcomas de extremidades se debe realizar cirugía conservadora del miembro siempre que sea posible, y consiste en la resección con margen amplio mayor de 1cm o que incluya una barrera anatómica indemne, incluyendo el trayecto de la biopsia previa. Esta debe ser realizada por un equipo experimentado y siempre debe suponer la primera fase de la resección tumoral oncológica. Tras estas puede existir o no la necesidad de una segunda fase de reconstrucción funcional adecuada y cobertura de partes blandas si precisa. Hasta este punto no existe ningún tipo de duda en la comunidad científica (1,10,11,93,105,116,125,126,128,129,130,131,132,133). Por otro lado se encuentra el tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia, y es aquí donde tanto en nuestro estudio, como en los demás estudios sobre el liposarcoma encontramos diferencias.

En cuanto a la **cirugía**, para realizar una resección adecuada es necesario que sea realizada por una unidad de traumatología especializada en tumores musculoesqueléticos, debido a que la resección de alguno de ellos puede ser muy complicada, pero incluso aquellos de aparente resección sencilla, requieren un conocimiento y un tratamiento especial de los bordes de la pieza y de los tejidos adyacentes para conseguir una resección con bordes libres de la enfermedad y con ello reducir la tasa de recidiva local. De hecho en nuestro estudio, un 83% de los pacientes intervenidos en otros centros, presentaban en el posterior estudio anatomopatológico del tumor extirpado bordes afectos, y con ello la necesidad de un nuevo tratamiento quirúrgico para completar la escisión quirúrgica del liposarcoma. Además estamos de acuerdo con diferentes autores (116,125,129,131) en que es esencial una resección del liposarcoma con márgenes amplios de seguridad (R0) para el control local del mismo, hecho que se pone de manifiesto en la relación que hemos encontrado entre los bordes libres tras la exéresis del tumor y la ausencia de recidiva local, al igual que otros autores (116,125,126,129,131), incluso en variables de alto grado como el desdiferenciado (138). Pero no encontramos influencia de una buena resección con márgenes libres (R0) y un aumento de la supervivencia,

relación que en otros estudios si establecen (10,130). También consideramos muy importante que exista un continuo contacto formativo entre cirujano y anatomopatólogo, para entender el trabajo uno del otro y así aumentar la capacidad diagnóstica y terapéutica individualizada en cada paciente.

En cuanto al **tratamiento adyuvante**, los especialistas en tumores musculoesqueléticos están de acuerdo en que el tratamiento del liposarcoma debe ser individualizado según el subtipo histológico, pero por otro lado también están de acuerdo con que no hay protocolos optimizados para ello (10, 105,125,129).

La guía americana y europea (134,135) sobre el tratamiento de los sarcomas de partes blandas establecen de forma generalizada: tratamiento quirúrgico con márgenes >1cm libres de enfermedad más radioterapia adyuvante si tumores de alto grado, lesiones profundas y/o mayores de 5cm. El uso de quimioterapia se restringe a situaciones de alto riesgo en tumores de partes blandas quimiosensibles y en metástasis extra e intrapulmonares. Se pueden combinar terapias en casos individualizados y por consenso de un consejo multidisciplinar.

La mayoría de series utilizan tratamiento quirúrgico asociado o no a radioterapia (10,11,116,125,126,128,129,130,131,132) y han valorado en algunos de ellos la influencia de la radioterapia en los parámetros pronósticos de recidiva local, metástasis y supervivencia. Ya en los primeros estudios (6,35,87) sobre una serie de liposarcomas, se estableció que el mejor tratamiento para el mismo era combinar la cirugía con la radioterapia. Con el paso de los años, estudios posteriores, con la aparición de la quimioterapia, establecieron que el tratamiento adyuvante con la misma no mejoraba el resultado a largo plazo (116).

En nuestro estudio no conseguimos establecer cual es el mejor tratamiento adyuvante para el liposarcoma de extremidades. Podemos afirmar que el grupo de pacientes tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia tienen una mayor supervivencia que el resto de tratamientos. El tratamiento con radioterapia mantiene altos porcentajes de supervivencia el primer año, luego desciende progresivamente hasta ser la más baja, parecida al grupo de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante. Ambas terapias médicas

adyuvantes con resultados en supervivencia más bajos que los pacientes tratados simplemente con cirugía. Evidentemente la mayoría de los pacientes tratados solo con cirugía son pacientes con liposarcomas de bajo grado y con estadiaje bajo, pero al parecer la combinación de radioterapia y quimioterapia en nuestra experiencia obtiene mejores resultados de supervivencia que ambos tratamientos por separado, y estos dos grupos, dejando a un lado los tratados solo con cirugía, si son comparables con el tratamiento combinado al ser variables histológicas del liposarcoma y grados de diferenciación parecidos. También queremos destacar que al analizar la supervivencia de ambos tratamientos adyuvantes por separado, encontramos una mayor supervivencia en los que reciben quimioterapia, mientras que la radioterapia no podemos afirmar lo mismo. Por otro lado, cuando analizamos las recidivas locales y las metástasis, los resultados son contradictorios, pues la radioterapia no consigue en nuestro caso un mayor control local del tumor y la quimioterapia no consigue un mayor control de la diseminación del mismo. Volvemos a destacar que lo que mejor controla localmente al liposarcoma de extremidades es una buena resección local con márgenes libres, no pudiendo establecer lo mismo de la radioterapia con los resultados obtenidos.

Ante estos resultados nos planteamos la utilidad de la **radioterapia** como tratamiento adyuvante, en nuestro estudio volvemos a afirmar que no muestra influencia sobre el control local, ni a distancia y no mejora la supervivencia. En diversos estudios tampoco se encuentra relación entre la radioterapia y el control local (116,126,131,132). En otros si se encuentra influencia sobre la recidiva local sin ser significativa (125), pero describiendo un descenso de la recurrencia local en los liposarcomas de alto grado (pleomorfo, cels redondas y desdiferenciado) de un 47% no tratados con radioterapia a un 19% de los tratados con radioterapia, siendo en los de bajo grado un descenso del 18% al 13%, hecho que también parece ocurrir en la mayoría de los sarcomas de partes blandas de las extremidades (137). Hay estudios que demuestran un descenso de la recurrencia local en los tratados con radioterapia adyuvante solo en los casos con bordes libres positivos, no si tienen bordes libres tras el tratamiento quirúrgico (129), o solo en las variables

mixoides (130) al estudiar el comportamiento de variables histológicas de manera más concreta.

De estos estudios también hemos encontrado que la radioterapia no tiene resultados de control local sobre el liposarcoma desdiferenciado (138). Con los resultados de todos los estudios que analizan la radioterapia como tratamiento adyuvante (10,11,116,125,126,129,130,131,132), consideramos que la radioterapia no tiene influencia directa sobre la metástasis y tampoco sobre la supervivencia.

Nosotros no hemos valorado la braquiterapia pues solo tenemos dos pacientes que han recibido este tipo de tratamiento, aunque es la tendencia actual de nuestro servicio su empleo cuando encontramos liposarcomas y pacientes con las indicaciones adecuadas. En cuanto a la radioterapia como tratamiento neoadyuvante no podemos valorar nuestra experiencia porque no hemos utilizado este tipo de tratamiento. Hay estudios que establecen que se puede reducir el tamaño del liposarcoma hasta un 18%, pero siempre que sea en la variable histológica mixoide, la cual como hemos comentado anteriormente es sensible a la radioterapia (129). Pero en este mismo estudio, presentan unas resecciones del liposarcoma con un porcentaje del bordes libres tras la misma menor que nuestro porcentaje, por ello nos planteamos si merece la pena realizar la radioterapia neoadyuvante, y consideramos como los estudios más actualizados, que se debe utilizar este tratamiento neoadyuvante en liposarcomas mixoides borderline a la resección quirúrgica con márgenes libres (R0), pues al disminuir el tamaño puede haber un mayor control local de la recidiva al permitir una resección con bordes libres con mayor garantía (139).

También analizamos la utilidad de la **quimioterapia** como terapia adyuvante de primera línea para el tratamiento del liposarcoma de extremidades. Ya en 1994, Patel et al (104) expusieron que la quimioterapia adyuvante no influía en los factores pronósticos en el liposarcoma mixoide y Zagars y colaboradores (116) que la quimioterapia no mejora los resultados a largo plazo. Actualmente Italiano et al (105) también demuestran lo expuesto por Patel en el liposarcoma bien diferenciado y en el desdiferenciado y además

expresan que en esta variable histológica la poliquimioterapia no obtiene mejores resultados que la quimioterapia simple con Antraciclina.

Otro estudio de Jones et al (107) en el cual compara los diferentes subtipos de liposarcoma con la quimioterapia, determina que la variable mixoide es la que posee la mejor respuesta a la quimioterapia. Por ello hay autores como Fiore (130), que establecen el utilizar la quimioterapia de manera adyuvante en pacientes sin metástasis al diagnóstico en los liposarcomas mixoides con >5% de células redondas, y es apoyado por otros autores (90,136). Por lo tanto, no estamos de acuerdo con la conclusión de otros estudios que abogan por utilizar la quimioterapia en los liposarcomas desdiferenciados al tener más tendencia por la metástasis, pues no debemos olvidar la importancia de la sensibilidad al tratamiento adyuvante, que en esta variable histológica es baja.

Consideramos que en nuestro centro no había establecido un protocolo exacto de actuación ante los liposarcoma, y entendemos que entra dentro de la normalidad pues abarca un considerable periodo de tiempo, en el cual se han ido estableciendo diferentes protocolos de actuación, de ahí la importancia de valorar los tratamientos y pronósticos según la época de tratamiento. Pero se ha aplicado la quimioterapia a todas las variables histológicas del liposarcoma y por ello creemos muy importante elaborar un protocolo de actuación que se adapte a los estudios más completos y actualizados pues consideramos que, la quimioterapia hoy en día no es tratamiento de primera línea en el liposarcoma, y se debe emplear en pacientes con liposarcoma de alto grado con metástasis o sin ella, pero en casos muy seleccionados, considerando como punto importante de selección la variable histológica mixoide para obtener buena respuesta al tratamiento, no entrando en esta valoración los liposarcomas retroperitoneales.

El futuro de esta terapia adyuvante está en los inhibidores de la CDK4 y en los antagonistas MDM2, pero no hay actualmente estudios que hayan demostrado resultados significativos (105).

Consideramos que el tratamiento del liposarcoma de extremidades se debe individualizar, centrando la importancia de mismo en una buena resección quirúrgica de márgenes libres, asociando radioterapia y/o quimioterapia basándonos principalmente en el subtipo histológico y en su estadiaje.

Sobre los datos de factores pronósticos la supervivencia de nuestra población, con un 84%, es parecida en series con un amplio número de pacientes (10,93,125,126,128,132) y con un seguimiento medio parecido de aproximadamente 60 meses.

Nuestro porcentaje de recidivas locales ha sido de un 24%. Parecido a algunas series (126) con un 19% aproximadamente y (128) con un 27%. En otros estudios la tasa de recidivas es de un 10% aproximadamente (11,125,129).

Las recurrencias secundarias no son valoradas en la mayoría de estudios, por ello no podemos extrapolar nuestros resultados con la comunidad científica, no por ello queremos dejar de expresar nuestra experiencia de este valor pronóstico, el cual consideramos de considerable importancia.

En nuestro estudio las metástasis han estado presente en un 22,4% de los pacientes. En este punto nos sorprende el alto porcentaje de diseminación de la enfermedad en comparación con otras poblaciones, como la de Singapur (11), en la cual solo tienen un 3,3% de metástasis, o en otras como en la del norte de Europa (125), donde el porcentaje es del 11%. En otras series, el número de metástasis aumenta entre el 15-20% (93,129,130), pero se centran en el comportamiento de la variable mixoide, incluyendo en ella el subtipo células redondas, un subtipo muy agresivo tanto localmente como a distancia y por ello no extrapolable a nuestros resultados. En el estudio realizado por Orson G et al (127) en el 1987 sobre liposarcomas musculoesqueléticos, y el cual ha servido de referencias a todos los estudios posteriores, la tasa de metástasis es de un 46%. Debemos de analizar con prudencia nuestros resultados, ya que nuestra serie abarca una largo periodo de tiempo, y es en el primer periodo (entre 1985 y 2000) donde se han producido el mayor número de metástasis. Por otro lado consideremos importante destacar que en ninguno de estos estudios ha sido utilizada la quimioterapia como tratamiento de primera línea del liposarcoma de extremidades, y con estos datos, debemos plantearnos su uso, si bien recomiendan las guías (134,135) su uso en el caso de la aparición de metástasis o su existencia al diagnóstico.

De los principales factores que afectan al pronóstico del liposarcoma queremos destacar que: aumenta el riesgo de **recidiva local** el no realizar una

resección completa R0, encontrando en el posterior examen anatomopatológico tras la cirugía bordes afectos. Consideramos muy importante que el liposarcoma supere la primera barrera física, es decir que sea extracompartimental, porque aumenta el riesgo de recidiva local, además de complicar la resección con márgenes de seguridad, es decir la resección R0.

En el caso de la **metástasis**, los liposarcomas con grados III y IV de la clasificación en cuatro grados utilizada para la resonancia magnética presentan mayor riesgo para producir enfermedad a distancia. Como demostramos en este estudio, los grados III y IV se relacionaban estrechamente con las variables de alto grado, y estas al igual que los grados de nuestra clasificación de resonancia magnética con las metástasis. También consideramos que un grado en la escala Broders mayor que 1, es decir, más de un 25% de células indiferenciadas aumenta el riesgo de sufrir enfermedad a distancia en el caso de los liposarcomas. Al igual que en la recidiva local, los liposarcomas extracompartimentales aumentan la probabilidad de metástasis.

En cuanto a la **supervivencia**, los grados III-IV para la resonancia magnética tienen menores porcentajes de supervivencia y por periodos más cortos. Al igual que en la recidiva local y en la metástasis, los liposarcomas extracompartimentales según la clasificación de Enneking, tienen menor supervivencia. Un retardo en el diagnóstico también influye en una menor supervivencia, y consideramos que podemos incluir en este punto el retardo en acudir a la consulta y el retardo en el tratamiento, porque lo importante es actuar cuanto antes desde la aparición del liposarcoma. También las variables histológicas de alto grado presentan una menor supervivencia.

En un análisis más profundo multivariante de los principales factores de riesgo para el pronóstico, encontramos que solo los **estadios de Enneking** tienen resultado estadísticamente significativo. Con este dato se manifiesta y queremos destacar la importancia de que el liposarcoma de extremidades se encuentre o no intracompartimental, ya que ello supone un menor riesgo de sufrir recidivas o metástasis así como un aumento de supervivencia.

Independientemente de nuestros resultados, consideramos al igual que otros autores, que el **subtipo histológico** es uno de los factores de riesgo con mayor influencia sobre la recidiva local, la metástasis y la supervivencia en los liposarcomas (125,130,131). Nuestros resultados muestran que las variables de alto grado histológico tienen una menor supervivencia, por ello podemos volver a reiterar que el liposarcoma se rigen principalmente por su histología, no por su tamaño ni por su localización en las extremidades (89,116,125) pero sí, en base a nuestros resultados en el estudio multivariante, su estadiaje según Enneking, y más en concreto, su localización intra o extracompartimental independientemente de su grado de diferenciación celular. Al analizar nuestros resultados entendemos que los liposarcomas con grado de diferenciación G1 tienen poca tendencia a las recidivas y muy poco riesgo de metástasis. Otros autores dicen lo mismo pero demostrando que los altos grados de diferenciación en la escala americana AJCC está relacionada con la recurrencia local (126).

Cada una de las variables tienen un comportamiento que determinan su pronóstico y que deberían de establecer su tratamiento. Es así que el liposarcoma pleomorfo, el mixoide y el mixoide con más del 5% de células redondas tienen tendencia a la recidiva local primaria y secundaria, principalmente el pleomorfo. Mientras que el bien diferenciado y el dediferenciado no tienen tendencia a las recidivas. En cuanto a las metástasis ocurre lo mismo, el pleomorfo y el mixoide con su variable de células redondas tienen una mayor tasa de metástasis, pero cuando hablamos de enfermedad a distancia, se une a este grupo el liposarcoma dediferenciado, de hecho, hay estudios que establecen una relación significativa entre el liposarcoma dediferenciado y el riesgo de sufrir metástasis (125) y su relación de este con las metástasis pulmonares (138). El bien diferenciado se sigue comportando como el liposarcoma más benigno con un porcentaje bajo para la metástasis. Al agrupar en alto y bajo grado, observamos una elevada tendencia a la recidiva local primaria y secundaria por parte de los liposarcoma de alto grado y una relación estrecha entre los liposarcomas de alto grado y la metástasis. Esta relación también se establece en otros estudios que son referencia para la comunidad científica (126,129,130).

Encontramos al consultar otros estudios, que algunos en los cuales se centran en una variable en concreto, encuentran relación entre la variable mixoide con >de 5% de células redondas y una menor supervivencia y también con un mayor riesgo de sufrir metástasis (130,131) y recidiva local (131). Otros estudios establecen relación entre la variable pleomorfa y la recurrencia local y las metástasis (116). También debemos de tener en cuenta, que los liposarcomas mixoides tienen una mayor tendencia a las metástasis extrapulmonares de peor pronóstico (132,142) que el resto de variables, de hecho hay estudios que se centran en establecer la necesidad de utilizar la RM en vez de la PET-TC para detectar metástasis de dicha variable, pues es mejor para determinar las alteraciones en las partes blandas producidas por estas metástasis (140). También nos aconsejan ante dolor de espalda y presencia de liposarcoma mixoide la realización de una RM columna para detectar posibles metástasis en el raquis que la PET-TC no sería capaz de diagnosticar (141,142).

Al igual que para los valores pronósticos de recidiva local y metástasis, si podemos hablar de tendencia y estrechas relaciones con las diferentes variables histológicas que nos permiten actuar terapéuticamente de diferentes maneras y también predecir su comportamiento, en cuanto a la supervivencia de nuestro estudio, no podemos sacar conclusiones, pues todas las variables tienen una supervivencia parecida. Algunos autores establecen una estrecha relación entre los liposarcomas de bajo y alto grado con la supervivencia, afectando notablemente el segundo grupo a esta, mientras los de bajo grado tienen altos porcentajes de supervivencia que rondan el 90% (10).

Esta supervivencia tampoco se ve afectada en nuestro estudio por el grado de diferenciación celular que otros estudios si presentan (125), pero si según su localización intra o extracompartimental que hemos comentado en diversas ocasiones, ya que en nuestra población, los liposarcomas localizados en un compartimento sin metástasis a distancia tienen una mayor supervivencia que los localizados extracompartimentales con o sin enfermedad a distancia.

En cuanto a los **resultados funcionales**, los liposarcomas de bajo grado normalmente no afectan a la calidad de vida ni a la funcionalidad del paciente mientras que los liposarcomas de alto grado si influyen en la funcionalidad del paciente y en la calidad de vida después del tratamiento. Lo mismo ocurre según los grados de diferenciación histológica según Broders, ya que los liposarcomas en un grado G1 de diferenciación celular tienen mejor calidad de vida y funcionalidad que los liposarcomas con grados mayores, resultado que entendemos se debe a la mayor agresividad y con ello mayor resección quirúrgica que precisan los sarcomas de partes blandas con mayor grado de diferenciación. Al analizar la clasificación de Enneking también podemos observar como tienen mejor calidad de vida y funcionalidad los liposarcomas clasificados como A I y AII que el resto, es decir, los liposarcomas intracompartimentales, sean de alto o bajo grado sin enfermedad metastásica, lo que resalta también la importancia de la profundidad del tumor independientemente del grado de diferenciación, consideramos al igual que ocurre con el grado de diferenciación celular, al ser tumores que requieren una mayor agresividad quirúrgica para ser extirpados completamente con márgenes de seguridad, es decir, el realizar una resección primaria R0, lo que conlleva mayor disección, necesidad de resecar tejido muscular, tendinoso y articular si precisa, y todo ello tendría una mayor repercusión en la funcionalidad de la extremidad. No encontramos estudios que valoren la calidad de vida ni la funcionalidad de pacientes diagnosticados y tratados de liposarcoma en extremidades.

Sobre los resultados en la comparativa de ambos grupos según el año de tratamiento con la intención de valorar posibles cambios de diagnóstico o de tratamiento con el paso de los años, y pensado en el desarrollo de los objetivos de nuestro estudio debido a que nuestra serie abarcaba un periodo de tiempo muy amplio, decidimos dividir nuestra población en dos grupos, antes del año 2000 inclusive y en otro grupo los tratados a partir del año 2000.

Los dos grupos han sido equitativos en cuanto al sexo y edad de diagnóstico.

Un dato que llama la atención y que queremos explicar con mayor exactitud es que: en el grupo más antiguo, el tiempo de retardo en el diagnóstico y en el tratamiento ha sido menor, es decir desde que es visto en nuestras consultas hasta que se diagnostica y definitivamente de liposarcoma por medio del estudio histológico y desde este momento hasta el tratamiento definitivo, es decir, hay un mayor retardo en las dos actividades que dependen exclusivamente del hospital de referencia. Como hemos explicado anteriormente, consideramos que se debe a la utilización de más pruebas diagnósticas y más específicas, que si bien retrasan la cirugía, estamos seguros que mejoran el tratamiento global del paciente y con ello su pronóstico. Si son menores en el grupo más actual los tiempos desde que el paciente se nota la tumoración hasta que acude a la consulta, por lo tanto existe una mayor comunicación entre centro de atención primaria y el hospital de referencia, y este es el tiempo que consideramos importante reducir, pues una vez diagnosticado en nuestras consultas, hoy en día, se llevan a cabo las pruebas necesarias y con la mayor rapidez posible para diagnosticar y planificar el liposarcoma con la mayor eficacia posible.

Antiguamente se utilizaba la TC como técnica radiológica de diagnóstico, pero con el paso de los años la mayor especificidad y sensibilidad de la RM ha ido desbancando a esta, siendo hoy en día la prueba de referencia para el diagnóstico de los tumores de partes blandas y para su planificación terapéutica y seguimiento.

Los pacientes diagnosticados antes o en el año 2000 presentan una estrecha relación con el grado I y II en la RM y los diagnosticados después del 2000 con el grado III y IV. No consideramos que con el paso del tiempo los tumores tengan características heterogéneas más marcadas en la RM, pero si podemos sacar como conclusión de este dato que la mejora de la técnica de imagen diagnóstica y el mayor conocimiento del especialista por la creación de nuevas subespecialidades, nos permite realizar con mayor precisión esta clasificación, ya que trabajamos sobre imágenes de mayor calidad, que permiten diferenciar mejor el tejido graso, trabajar con diferentes tipos de RM, con supresión grasa y con contrastes.

El utilizar la ecografía como guía para realizar la biopsia ha ido aumentando con el paso de los años hasta convertirse actualmente en algo fundamental, realizado por radiólogos especialistas, lo que ha llevado a la potencia diagnóstica de la biopsia haya ido aumentando con el paso de los años y que entre los dos grupos hayamos pasado de una capacidad diagnóstica del liposarcoma mediante la biopsia de un 53,85% a un 82,05%.

El tratamiento quirúrgico del liposarcoma ha mantenido una evolución lineal con el paso de los años. Esto se demuestra en que el porcentaje de bordes libres de la pieza quirúrgica no ha sufrido cambios con el paso de los años. Esto se ha conseguido gracias a una formación continuada de traumatólogos especialistas en tumores musculoesqueléticos en nuestro centro. Por otro lado el mejor conocimiento del liposarcoma así como la mejora en las terapias adyuvantes se reflejan en un menor porcentaje de recidivas primarias y secundarias en el grupo de los tratados después del 2000. Pero el número de metástasis es mayor en el grupo de los tratados después del 2000. Debemos de valorar este dato con cautela, considerando factores externos como el envejecimiento de la población y un seguimiento más estrecho del paciente, como se observa en el dato de que el tiempo medio de recidiva de la metástasis es menor casi la mitad, y estadísticamente significativo en el grupo más actual, lo que demuestra un seguimiento mas estrecho, porque el liposarcoma no ha cambiado su comportamiento con el paso de los años.

Los pacientes tratados después del año 2000 presentan una mejor calidad de vida y funcionalidad de la extremidad intervenida. Otro hecho que demuestra los avances en el tratamiento de los tumores musculoesqueléticos, la mejora en el terapia adyuvante así como el aumento de la colaboración multidisciplinaria. Esta afirmación no es solo reforzada por una escala objetiva elaborada en nuestro hospital como es la escala EFCOM-HUVA, si no también por una escala objetiva a nivel internacional, como es la escala ECOG.

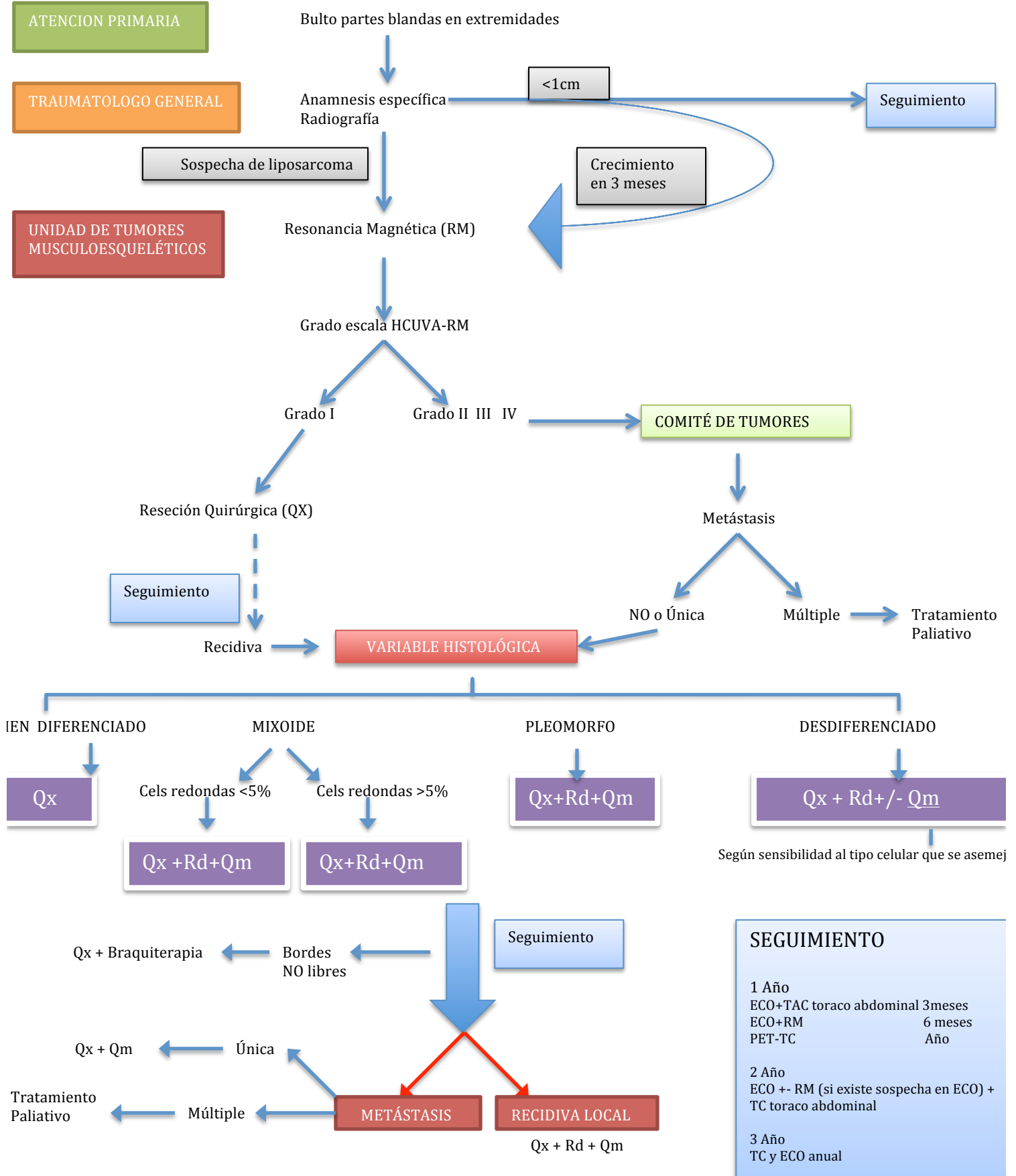
Destacamos también el aumento de supervivencia con el paso de los años, con una mayor supervivencia en el grupo tratado después del año 2000. Otro dato a favor del abordaje multidisciplinar que pone de manifiesto la importancia del trabajo en equipo en el centro de referencia para esta patología.

VII. CONCLUSIONES

- 1- El liposarcoma de extremidades es un tumor de partes blandas definido por su variable histológica, que afecta con mayor prevalencia a varones en la quinta década de edad y que se presenta como tumoración de crecimiento progresivo no dolorosa principalmente en tercio medio de miembro inferior.
- 2- La clasificación en cuatro grados según su porcentaje de tejido adiposo en la RM para los liposarcomas de extremidades permite cuantificar mediante la imagen el grado histológico y estadiaje además de prever el riesgo de metástasis y la supervivencia.
- 3- La prueba diagnóstica del liposarcoma por excelencia es la biopsia tru-cut la cual se debe realizar guiada con la ecografía pues así se aumenta la potencia de la prueba.
- 4- El tamaño del liposarcoma en extremidades no tiene influencia sobre el pronóstico, siendo más importante que el tamaño su extensión extracompartimental.
- 5- El tratamiento por excelencia del liposarcoma es la resección quirúrgica, la cual se debe realizar en el hospital de referencia, por una unidad de expertos en patología tumoral musculoesquelética por la importancia de los márgenes libres en el control de la recidiva local.

- 6- La radioterapia y la quimioterapia en el tratamiento del liposarcoma, se debe aplicar de forma adyuvante, según la variable histológica y de manera combinada.
- 7- El manejo de los sarcomas de partes blandas requiere para un éxito diagnóstico y de tratamiento de un equipo multidisciplinar, lo cual va ligado a un aumento de la supervivencia y mejores resultados funcionales.
- 8- En base a este estudio retrospectivo establecemos el siguiente algoritmo de diagnóstico y tratamiento en el manejo del liposarcoma (Anexo I).

VIII. ANEXO I



IX. ANEXO II

LIPOSARCOMA	Recidiva local	Metástasis	Supervivencia
Song Kim et al (10)	NADA	NADA	Variable alto grado Tamaño >10cm
Zagars et al (116)	Pleomorfo Bordes afectos tras Qx	Tamaño >5cm Mixoide Pleomorfo	Edad > 45 años Tamaño > 5cm Pleomorfo
Engström et al (125)	Qx en otro centro Desdiferenciado	Edad > 65 años Desdiferenciado Tamaño > 10cm Variable alto grado	Nada
Rutkowski et al (120)	Variable alto grado Bordes afectos tras Qx G > 1 Broders	NADA	Variable alto grado
Moreau et al (129)	Bordes afectos tras Qx Radioterapia	Variable alto grado Tamaño > 10 cm	Edad >45 años Cels Redondas >5% Tamaño > 10cm
Fiore et al (130)	Radioterapia	NADA	Variable alto grado Cels Redondas > 5%
Haniball et al (131)	Bordes afectos tras Qx Cels redondas >5%	Cels redondas >5%	Cels redondas >5%
HCUVArrixaca	Bordes afectos tras Qx G > 1 Broders Extracompartimental B de Enneking	Grado III-IV en RM Variable alto grado G > 1 Broders Extracompartimental B de Enneking	Grado III-IV en RM Variable alto grado Retardo en el diagnóstico Extracompartimental B de Enneking

X. Bibliografía:

1. Enzinger FM, Weiss SW. Liposarcoma. En: Goldblum JR, editor. Tumores de Partes Blandas. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 477-516.
2. Virchow R. Ein fall von Bosaetigen zum Theil in der form des Neurons auftretendern Fettgeschwuksten. Arch A Pathol Anat Phys. 1857; 11: 281-8.
3. Ewing J. The General Pathological Conception of Cancer. Can Med Assoc J. 1935 Aug; 33(2): 125-35.
4. Scout A. P . Liposarcoma – The malignant tumor of lipoblasts. Annals of Surgery. 1944; 119 (1): 86-107.
5. Ackerman G,A. A modification of the Sudan black B technique for the posible cytochemical demostration of masked lipids. J Natl Cancer Inst. 1952 Aug;13(1):219-20.
6. Pack GT, Pierson JC. Liposarcoma; a study of 105 cases. Surgery. 1954 Oct;36(4):687-712.
7. Phelan JT, Pérez-Mesa C. Liposarcoma of the superficial soft tissues. Surg Gynecol Obstet. 1962 Nov;115:609-14.
8. Sutil HD, Russell WO. Radiation therapy of soft tissue sarcomas. Cancer. 1975 Aug;36(2):759-64.
9. Enzinger FM, Winslow DJ. Liposacoma. A study of 103 cases. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1962;335:367-88.
10. Hyo Song Kim, Jeeyun Lee, Seong Yoon Yi, Hyun Jung Jun. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. BMC Cancer.2009; 9:205.
11. Ng Y C S, Tan M H. Liposarcoma of the extremities: a review of the cases seen and managed in a major tertiary hospital in Singapore. Singapore Med. 2009; 50(9): 857.
12. Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA. Tejido Adiposo. En: histología y embriología del ser humano. 4ª ed. Madrid: Paramenicana España. 2008.
13. Paterson JJ, Kransdorf MJ, Bancroft LW, O'Connor MI. Malignant fatty tumors: classification, clincal course, imaging appearance and treatment. Skeletal Radiology. 2003; 32: 493-503.
14. Patatuchi Oseguera VM. Liposarcoma: revision bibliográfica [tesis doctoral]. Veracruz: facultad de medicina, Universidad Veracruzana; 1986.

15. Coffin CM. Adipose and myxoid tumors. In: Coffin CM, Dehner LP, O'Shea PA editors. *Pediatric Soft Tissue Tumors: A Clinical, Pathological, and Therapeutic Approach*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 254-276.
16. Pisters PWT, Leung DH, Woodruff J. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 1679-89.
17. Güven Yüçetürk, DüNDAR Sabah, Burçin Keçec, Ahmet Duran Kara, Selçuk Yalçinkaya. Prevalence of bone and soft tissue tumors. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45(3):135-143.
18. Kempson R, Fletcher CDM, Evans H, Henrickson MR, Sibley RK. Lipomatous Tumors. In *Tumors of the Soft Tissues. Atlas of Tumor Pathology*. Third edition; 30. AFIP. Washington DC, 2001, 187-237.
19. Segura Sánchez J, Pareja Megía MJ, García Escudero A, Vargas de los Monteros MT, González-Cámpora R. Liposarcomas. Aspectos clínico-patológicos y moleculares. *Rev Esp Patol* 2006; Vol 39, nº3: 135-148.
20. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds): Adipocytic tumors. In *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. p. 19-46.
21. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay KSS, et al. Well- differentiated liposarcoma: the Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:677.
22. 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* 1992; 16:1051.
23. Dei Tos AP. Liposarcoma new entities and evolving concepts. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 252-66.
24. Fletcher CDM. Soft Tissue Tumours. In: Fletcher CDM (ed). *Diagnostic histopathology of tumours*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 1474-85.
25. Arkun R, Memis A, Akalin T, et al. Liposarcoma of soft tissue: MRI findings with pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 167.
26. Ehara S, Rosenberg AE, Kattapuram SV. Atypical lipomas, liposarcomas, and other fat containing sarcomas: CT analysis of the fat element. *Clin Imaging* 1995; 19:50.
27. Brooks JJ, Connor AM. Atypical lipoma of the extremities and peripheral soft tissues with dedifferentiation: implications for management. *Surg Pathol*. 1990; 3:169.

28. Shmookler BM, Enzinger FM. Liposarcoma occurring in children. An analysis of 17 cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 567-74.
29. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, Sim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer* 1996; 77: 1450-8.
30. Evans HL. Liposarcomas. A study of 55 cases with reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 507-23.
31. Schneider-Stock R, Ziegeler A, Haeckel C, Franke DS, Rys J, Roessner A. Prognostic relevance of TP53 alterations and Mib-1 proliferation index in subgroups of primary liposarcomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2830-5.
32. Winslow DJ, Enzinger FM. Hyaluronidase-sensitive acid mucopolysaccharides in liposarcomas. *Am J Pathol.* 1960; 37:497.
33. Smith TA, Easley KA, Goldblum JR. Myxoid/round cell liposarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to the extent of round cell liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1996; 17:171.
34. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, 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; 7:3977.
35. Evans HL. Liposarcomas and atypical lipomatous tumors: a study of 66 cases followed for a minimum of 10 years. *Surg Pathol.* 1988;1:41.
36. Kindblom LG, Angervall L, Svendsen P. Liposarcoma: a clinicopathologic, radiographic and prognostic study. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1975; 253:1.
37. Fletcher CDM, Akerman M, Dal Cin P, et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in lipomatous tumors: a report of 178 cases from the chromosomes and morphologic (CHAMP) collaborative study group. *Am J Pathol.* 1996; 148:623.
38. Enterline HT, Culbertson JD, Rochlin DB, et al. Liposarcoma: a clinical and pathological study of 53 cases. *Cancer.* 1960; 13:932.
39. Oliveira AM, Nascimento AG. Pleomorphic liposarcoma. *Sem Diag Pathol.* 2001; 18: 274.
40. Hornick JL, Bosenberg MW, Mntzel T, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:1257.
41. Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1257-67.

42. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 271-81.
43. McCormick y cols D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1213-23.
44. Kransdorf MJ, Meis JM, Jelinek JS. Dedifferentiated liposarcoma of the extremities: imaging findings in four patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:127.
45. Chornenkyo K. The ultrastructure of liposarcomas with attention to "dedifferentiation". *Ultrastruct Pathol*. 1997;21:545.
46. Menon M, Velthoven PM. Liposarcoma of the breast. *Arch Pathol*. 1974; 98: 370.
47. Mentzel T, Fletcher CD. Dedifferentiated myxoid liposarcoma: a clinicopathological study suggesting a closer relationship between myxoid and well-differentiated liposarcoma. *Histopathology* 1997; 30: 457-63.
48. Simón Pérez C, Martín Ferrero MA, Rodríguez Mateos JI, Almaraz Gómez A, Peral Martínez I, Sánchez Martín M. Sarcomas de partes blandas. Análisis de 42 casos. *Revista Española de cirugía Osteoarticular*. 2002; 37.
49. Fong Y, Coit DG., Woodruff JM, et al. Lymphnode metástasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993; 217:72.
50. Crim JR, Seeger LL, Yao L, et al. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones?. *Radiology*. 1992; 185(2):581.
51. Murphey M, Nomikos G. Prospective diagnosis of soft tissue tumors. *Radiology*. 2001; 221. (p): 473.
52. Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith J. Imaging of Musculoskeletal Liposarcoma with Radiologic-Pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2005; 25:1371–1395.
53. Sim FH, Frassica FJ, Frassica DA. Soft tissue tumors: diagnosis evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 1994; 2: 202-11.
54. Kransdorf MJ, Murphey M. Radiologic evaluation of soft tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175 (3):575.

55. Aquerreta Beola JD, Idoate Saralegui F. Diagnostico por imagen de los tumores óseos y de partes blandas. En: Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la SECOT. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. p. 417-24.
56. Kransdorf MJ, Moser RP Jr, Meis JM, et al. Fat-containing soft-tissue masses of the extremities. *Radiographics*. 1991; 11(1):81.
57. Inampudi P, Jacobson JA, Fessell DP, et al. Soft-tissue lipomas: accuracy of sonography in diagnosis with pathologic correlation. *Radiology* 2004; 233:763–767.
58. Murphey MD, Carroll JF, Flemming DJ, Pope TL, Gannon FH, Kransdorf MJ. From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions. *RadioGraphics* 2004;24:1433–1466.
59. 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;224:99 –104.
60. Ohguri T, Aoki T, Hisaoka M, et al. Differential diagnosis of benign peripheral lipoma from well-differentiated liposarcoma on MR imaging: is comparison of margins and internal characteristics useful? *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1689 –1694.
61. Yang YJ, Damron TA, Cohen H, Hojnowski L. Distinction of well-differentiated liposarcoma from lipoma in two patients with multiple well-differentiated fatty masses. *Skeletal Radiol* 2001; 30:584 –589.
62. Sampson CC, Saunders EH, Green WE, Laurey JR. Liposarcoma developing in a lipoma. *Arch Pathol* 1960;69:506 –510.
63. Sternberg SS. Liposarcoma arising within a subcutaneous lipoma. *Cancer* 1952;5:975–978.
64. Wright C. Liposarcoma arising in a simple lipoma. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:483– 487.
65. Tuoheti Y, Okada K, Miyakoshi N, Nishida J, Itoi E. Unusual variant of liposarcoma with multiple punctate calcifications. *Skeletal Radiol* 2002;31: 666 – 670.
66. Sung MS, Kang HS, Suh JS, et al. Myxoid liposarcoma: appearance at MR imaging with histologic correlation. *RadioGraphics* 2000;20:1007–1019.
67. Ward EE, Jacobson JA, Fessell DP, Hayes CW, van Holsbeeck M. Sonographic detection of Baker's cysts: comparison with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:373–380.

68. Murphey M, Flemming D, Jelinek J, Temple H, Levine A, Torop A. Imaging of higher grade liposarcoma with pathologic correlation (abstr). *Radiology* 1997; 205(P):332.
69. Murphey M, Arcara L, Fanburg-Smith J. Imaging of Musculoskeletal Liposarcoma with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2005; 25:1371–1395.
70. Bancroft LW, Kransdorf MJ, Menke DM, O'Connor MI, Foster WC. Intramuscular myxoma: characteristic MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1255–1259.
71. Murphey MD, McRae GA, Fanburg-Smith JC, Temple HT, Levine AM, Aboulafia AJ. Imaging of soft-tissue myxoma with emphasis on CT and MR and comparison of radiologic and pathologic findings. *Radiology* 2002;225:215–224.
72. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Kawai A, Satake M, Moriyama N. Prognostic significance of MRI findings in patients with myxoid-round cell liposarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182: 725–731.
73. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG-PET for preoperative differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses. *Skeletal Radiol* 2003; 32(3):133.
74. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004;24(2):523.
75. Rubin BP, Fletcher CDM. The cytogenetics of lipomatous tumors. *Histopathology*. 1997; 30: 507-11.
76. Sreekantaiah C, Karakousis CP, Leong SP, et al. Cytogenetic findings in liposarcoma correlate with histiopathologic subtypes. *Cancer* 1992;69:2484.
77. Panagopoulos I, Hoglund M, Mertens F, et al. Fusion of the EWS and CHOP genes in the myxoid liposarcoma. *Oncogene* 1996; 12: 489.
78. Oda Y, Yamamoto H, Takahira T, et al. Frequent alteration of p16(INK4a)/p14(ARF) and p53 pathways in the round cell liposarcoma: p53 gene alterations and reduced p14(ARF) expressions both correlate with poor prognosis. *J Pathol* 2005; 207:410.
79. Dey P, Mallik MK, Gupta SK, et al. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions. *Cytopathology* 2004; 15: 32.
80. Shah MS, Garg V, Kapoor SK, et al. Fine-needle aspiration cytology, frozen section, and open biopsy: relative significance in diagnosis of musculoskeletal tumors. *J Surg Orthop Adv* 2003; 12(4):203.

81. Patel NP, Ward WG, Geisinger KR. Soft tissue fine needle aspiration biopsy (St-FNAB) interpretation by house officers: analysis of preliminary vs final ST-FNAB diagnoses with tissue correlation. *Modern Pathol* 2006;19:69A.
82. Brenner W, Eary JF, Hwang W, Vernon CH, Conrad E. Riskassessment in liposarcoma patients based on FDG PET imaging. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2006;33:1290-5.
83. Mai SK, Voggenreiter G, Neff KW, Diehl S, Duber C, Wenz F. Solitary bone metastasis from myxoid liposarcoma. *Onkologie*. 2003;26:341-3.
84. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, Hinz U, Willeke F, Cardona S. Assement of soft tissue lesions suspicious for liposarcoma by F18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). *Anticancer Res*. 2001;2:3609-14.
85. Adler LP, Blair HF, Williams RP, Pathria MN, Maklev JT, Joyce MJ, et al. Grading liposarcomas with PET using ¹⁸F-FDG. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14:960-2.
86. Segura Sánchez J, Pareja Megía MJ, García Escudero A, Vargas de los Monteros MJ. Liposarcoma. Aspectos clínico-patológicos y moleculares. *Actas Hispanoamericanas de Patología*. 2006.
87. Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings C. Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery. *Seminars in Oncology*. 1997; 24 (5): 540-6.
88. Virkus WW, Mollabashy A, Reith JD. Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *CORR*. 2002; 397: 177-89.
89. Dalal KM, Antonescu C, Singer S. Diagnosis and management of lipomatous tumors. *J Surg Oncol* 2008; 97:298–313.
90. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8:595-602.
91. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol*. 2003;21:2719-2725.
92. Fiore M, Casali PG, Miceli R, et al. Prognostic effect of reexcision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*.. 2006;13:110-117.
93. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, et al. Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:760-765.

94. Chung PW, Deheshi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2009;115:3254–61.
95. Chang HR, Hajdu SI, Collin C, Brennan MF. The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. *Cancer*. 1989;64:1514-1520.
96. Azumi N, Curtis J, Kempson RL, Hendrickson MR. Atypical and malignant neoplasms showing lipomatous differentiation. A study of 111 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987;11: 161-183.
97. Spittle MF, Newton KA, Mackenzie DH. Liposarcoma. A review of 60 cases. *Br J Cancer*. 1970;24:696-704.
98. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, Sim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer*. 1996;77: 1450-1458.
99. Pitson G, Robinson P, Wilke D, et al. Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:522-526.
100. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al: Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998, 21:317-21.
101. Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R, et al: Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol* 2009, 27:1893-1898.
102. Gronchi A, Le Cesne A, Bui NB, et al: A phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with nonmetastatic advanced myxoid/round cell liposarcoma (MRCL). *J Clin Oncol* 2009, 27:15.
103. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007, 8:595-602.
104. Patel SR, Burgess MA, Plager C, et al: Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer* 1994, 74:1265-1269.
105. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, Penel N, Isambert N, Bompas E, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1601-7.

106. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—an European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150–157.
107. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2853–2860.
108. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1269–1275.
109. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537–1545.
110. Verma S, Younus J, Stys-Norman D et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 339–347.
111. Muller CR, Paulsen EB, Noordhuis P et al. Potential for treatment of liposarcomas with the MDM2 antagonist Nutlin-3A. *Int J Cancer* 2007; 121: 199–205.
112. Aliano A, Bianchini L, Gjernes E et al. Clinical and biological significance of CDK4 amplification in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5696–5703.
113. Tontonoz P, Singer S, Forman BM et al. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 237–241.
114. Dass CR, Galloway SJ, Clark JC et al. Involvement of c-jun in human liposarcoma growth: supporting data from clinical immunohistochemistry and DNazyme efficacy. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1297–1301.
115. Peng T, Zhang P, Liu J et al. An experimental model for the study of well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma; deregulation of targetable tyrosine kinase receptors. *Lab Invest* 2011; 91: 392–403.

- 116.Zagars GK, Goswitz MS, Pollack A. Liposarcoma: Outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996; 36(2): 311-9.
- 117.Azumi N, Curtis J, Kempson RL, Hendrickson MR. Atypical and malignant neoplasms showing lipomatous differentiation. A study of 111 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:161–183.
- 118.Miettinen M. Liposarcoma. In: *Diagnostic soft tissue pathology*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2003; 227–240.
- 119.O'Connor M. Surgical management of malignant soft-tissue tumors. In: Simon MA, Springfield DS, eds. *Surgery for bone and soft-tissue tumors*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1998; 555–565.
- 120.Christopher D, Unni K, Mertens F. Adipocytic tumors. In: *WHO classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon, France: IARC, 2002; 19 – 46.
- 121.Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: *Diagnosis of bone and joint disorders*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2002; 4152– 4155.
- 122.Broders AC. Carcinoma. Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926;2: 376-81.
- 123.Valcárcel Díaz A. Experiencia del hospital universitario Virgen de la Arrixaca en el manejo del tumor óseo de células gigantes. Análisis retrospectivo [tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2011.
124. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- 125.Engström K, Bergh P, Gustafson P, Hultborn R, Johansson H, Löfvenberg R, Zaikova O et al. Liposarcoma. Outcome Based on the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Cancer*. 7: 1649-1656. 2008.
- 126.Rutkowski P, Trepka S, Ptaszybski K, Kolodziejczyk. Surgery quality and tumor status impact survival and local control of resectable liposarcomas of extremities or the trunk wall. *Clin Orthop Relat Res*. 471:860-870.2013.
- 127.Orson G, Sim F, Reiman H, Taylor W. Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer* 1987; 60:1362-1370.
- 128.Barsoum WK, Lietman SA, Goldblum JR, Marks KE, Mascha E, Muschler G, Sundaram M. A 20-year retrospective review of surgically treated liposarcoma at the Cleveland clinic. *Orthopedics* 2007; 30.3.

129. Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P, Wunder J, Clarkson P, Masri B, Isler M, Dion N et al. Myxoid/Round Cell Liposarcoma (MRCLS) Revisited: An analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1081-1088.
130. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A et al. Myxoid/round cell and Pleomorphic Liposarcomas. Prognostic factors and survival in series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2007; 109,12: 2522-31.
131. Haniball J, Sumathi V.P, Kindblom L.G, Abudu A, Cartes S.R, Tillman R.M et al. Prognostic factors and metastatic patterns in primary myxoid/round-cell liposarcoma. *Sarcoma*.2011;2011:538085.
132. Nishida Y, Tsukushi S, Nakashima H, Ishiguro N. Clinicopathologic prognostic factors of pure myxoid liposarcoma of the extremities and trunk wall. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:3041-3046.
133. El Ouni F, Jemni H, Trabelsi A, Ben Maitig M, Arifa N, Ben Rhouma K, Ben Ayech M et al. Liposarcoma of the extremities: MR imaging features and their correlation with pathologic data. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* (2010) 96, 876—883.
134. NCCN Guidelines Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2012. Available at: www.nccn.org. Accessed. April 12.2012.
135. Casali P.G, Blay J.Y. Soft Tissue Sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21. 2010. V198-v203.
136. Katz D, Boonsirikamchai P, Choi H, Lazar A.J, Wang W-L, Xiao L, Park M.s, et al. Efficacy of first-line doxorubicin and ifosfamide in myxoid liposarcoma. *Clinical Sarcoma Research*. 2012;2:2.
137. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998, 16(1):197-203.
138. Okada K, Hasegawa T, Kawai A, Ogose A, Nishida J, Yanagisawa M, Morita M, et al. Primary (De Novo) Dedifferentiated Liposarcoma in the Extremities: A Multi-Institution Tohoku Musculoskeletal Tumor Society Study of 18 Cases in Northern Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 41(9) 1094-1100.
139. Chung P.W, Deheshi B.M, Ferguson P.C, Wunder J.S, Griffin A.M, Catton C.N, Bell R.S, et al. Radiosensitivity Translates Into Excellent Local control in Extremity Myxoid Liposarcoma. A comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer*, 2009 Jul 15;115(14):3254-61.

- 140.K. Sheah, H. A. Ouellette, M. Torriani, G. P. Nielsen, S. Kattapuram, and M. A. Bredella, "Metastatic myxoid liposarcomas imaging and histopathologic findings," *Skeletal Radiology*, vol. 37, no. 3, pp. 251–258, 2008.
- 141.J. H. Schwab and J. H. Healey, "FDG-PET lacks sufficient sensitivity to detect myxoid liposarcoma spinal metastases detected by MRI," *Sarcoma*, vol. 2007, Article ID 36785, 3 pages, 2007.
- 142.Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol*. 2002;80:89–93.
- 143.Marcio F, Vital Filho J, Cursino SR, Sousa PG, Martini Filho D. Periorbital liposarcoma in pediatric patient: a case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76(4):244-6.
- 144.Nichols EM, Mirmiran A, Garofalo MC, Sun CC, Hatten K, Wolf J. Recurrent myxoid liposarcoma of the buccal mucosa in a Young boy: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2011;90(12):E27-31.
- 145.Stanelle E.J, Christison-Lagay E.R, Sidebotham E.L, Singer S, Antonuescu C.R, Meyers P.A, La Quaglia M.P. Prognostic factors and survival in pediatric and adolescent liposarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:870910.