



**Universidad Autónoma de México (UNAM)  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Hospital Médica Sur**

**“Expresión de p16, MDM2 y CDK4 por inmunohistoquímica, en liposarcomas bien diferenciados, analizados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur de la Ciudad de México, en un periodo de seis años”**

TRABAJO DE  
TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

AUTOR:  
EMILIO MEDINA CEBALLOS

TUTORA:  
DRA. RITA DORANTES HEREDIA  
PROFESORA ADJUNTA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD  
DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

ASESORA:  
DRA. RITA DORANTES HEREDIA  
PROFESORA ADJUNTA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE  
ANATOMÍA PATOLÓGICA.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Rita Dorantes Heredia.

Patóloga Adscrita al servicio de anatomía patológica, profesora adjunta del curso de especialidad de anatomía patológica.

Departamento de Anatomía Patológica Hospital Médica Sur S.A.B De CV.

## INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre y cargo: Dr. Emilio Medina Ceballos.

Médico residente de tercer año del curso de especialidad de anatomía patológica.

Departamento de Anatomía Patológica Hospital Médica Sur S.A.B. De C.V.

## **SEDE:**

Departamento de anatomía patológica del Hospital Médica Sur.

## ÍNDICE:

I.	RESUMEN	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	MARCO DE REFERENCIA	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
VI.	JUSTIFICACIÓN	9
VII.	OBJETIVOS	9
VIII.	HIPÓTESIS	9
IX.	DISEÑO DEL ESTUDIO	10
X.	MATERIALES Y MÉTODOS	10
XI.	DEFINICIÓN DE VARIABLES	12
XII.	DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS	13
XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	16
XIV.	RESULTADOS	17
XV.	DISCUSIÓN	23
XVI.	CONCLUSIONES	32
XVII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

## **RESUMEN:**

Se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo principal de determinar la expresión de los marcadores MDM2, CDK4 y p16 de inmunohistoquímica en liposarcomas bien diferenciados diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur en el periodo de tiempo de enero 2016 a enero 2022. Se evaluaron 24 casos con diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico. La edad promedio de presentación fue de 58.4 años con una relación 1:1 mujer:hombre. El tamaño promedio fue de 15.9 cm (0.8 cm-53 cm). Histológicamente se clasificaron de la siguiente manera: 20 como tumores del tipo *lipoma* y 4 de tipo esclerosante. MDM2 y CDK4 tuvieron la misma sensibilidad del 95.5% y p16 del 77.3%. Siempre que se evalúa un tumor lipomatoso atípico, es muy importante hacer una evaluación patológica integral con estudios de inmunohistoquímica y si es posible, con estudios moleculares. Nosotros recomendamos el uso rutinario al menos dos marcadores de inmunohistoquímica en el abordaje de tumores con sospecha clínico-patológica de liposarcomas bien diferenciados.

## **ANTECEDENTES:**

En la población mundial, los sarcomas tienen una incidencia de 50 casos por 1 millón de habitantes. Lo cual representa menos del 1% de todos los tumores malignos. En población pediátrica constituye un porcentaje mayor del total de neoplasias malignas en este grupo etario (1).

Los tumores mesenquimales benignos tienen una frecuencia mucho mayor en comparación a los sarcomas (que son la contraparte maligna de este grupo de tumores). El tumor más frecuente en este grupo de neoplasias mesenquimatosas benignas es el lipoma, que constituye hasta el 30% de los tumores de tejidos blandos benignos (2). Los lipomas son neoplasias benignas compuestas por adipocitos maduros; generalmente se presentan como una masa indolora. Sin embargo, pueden causar dolor si llegan a comprimir nervios periféricos, y aproximadamente 5% de los pacientes tienen más de un lipoma. Estas neoplasias tienen una mayor frecuencia en el sexo masculino en la región dorsal, lumbar y extremidades superiores (3). Son clasificados como tumores benignos y cursan de forma indolente, la recurrencia es menor al 5% de los casos y esto es asociado a resecciones incompletas.

La contraparte de los tumores adipocitos benignos son los liposarcomas que constituyen del 15-25% de todos los sarcomas y estos son los más frecuentes en la población adulta. Hay diferentes subtipos de liposarcomas los cuales tienen diversas características clínicas, comportamiento y grado de agresividad (4).

La Organización Mundial de la Salud divide a los liposarcomas en cuatro subtipos, liposarcoma bien diferenciado, liposarcoma mixoide o de células redondas, liposarcoma desdiferenciado y liposarcoma pleomórfico (4, 5). Los estudios moleculares han validado esta distinción morfológica de los subtipos. Es de suma importancia realizar esta subclasificación debido a que tiene un impacto directo en el pronóstico del paciente y en la estadificación de riesgo individual de cada caso (6).

El liposarcoma bien diferenciado también llamado tumor lipomatoso atípico es una neoplasia mesenquimal localmente agresiva. Está compuesta en su totalidad o parcialmente por una proliferación de adipocitos que muestran al menos atipia nuclear focal (5). Representa el subgrupo más grande de tumores malignos constituyendo aproximadamente 40-45% de todos los liposarcomas. Estas lesiones generalmente ocurren en adultos de edad media con un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida (5,7). En un 75% de los casos, estos tumores se originan en tejidos blandos profundos de las regiones proximales de las extremidades. El retroperitoneo y la región paratesticular también son ubicaciones frecuentes (4, 5, 6, 8, 9).

Los liposarcomas bien diferenciados tienen una tendencia de recurrir localmente en aproximadamente 30-50% de los casos. El factor más importante para la recurrencia es la ubicación anatómica del tumor, ya que esto tendrá implicaciones en la complejidad de la resección quirúrgica y finalmente se verá reflejado en la recurrencia. A pesar de

considerarse tumores localmente agresivos, estos tumores no tienen potencial metastásico (10).

Los liposarcomas bien diferenciados usualmente son masas lobuladas grandes y bien circunscritas de color amarillo con áreas grises de aspecto gelatinoso. En algunos casos hay reemplazo del tejido muscular adyacente y atrapamiento de las fibras musculares dando una apariencia de lipoma intramuscular. Generalmente los márgenes son infiltrativos con tejido muscular atrapado. Durante el examen macroscópico, es frecuente encontrar tejido hemorrágico entremezclado o necrosis grasa (5, 11). Microscópicamente en los liposarcomas, las células adipocíticas tienen variación en tamaño celular, atipia nuclear y hay presencia de células fusiformes estromales. Igualmente, pueden observarse lipoblastos en cantidades variables, hay que denotar que la presencia o ausencia de lipoblastos en el tumor, no confirma o excluye el diagnóstico (5).

Este grupo de tumores, se dividen en tres subtipos: similar a lipoma o adipocítico, esclerosante e inflamatorio. Sin embargo, esta subclasificación se considera subjetiva ya que muchos de liposarcomas bien diferenciados tienen características combinadas entre adipocítico y esclerosante. Estas características carecen de importancia práctica y clínica (4, 5).

En la familia de los sarcomas existen dos grupos grandes, aquellos con cariotipos simples caracterizados por una alteración específica que lleva a la génesis del tumor y aquellos con cariotipos complejos, donde hay múltiples pérdidas, ganancias y amplificaciones genómicas (15). La firma genética característica de los liposarcomas bien diferenciados se caracteriza por cromosomas en anillo y cromosomas gigantes cromosómicos. Estas alteraciones, se asocian a otras alteraciones estructurales cromosomales.

Los cromosomas gigantes y supernumerarios en anillo contienen secuencias que codifican varios genes amplificados, como la región 12q13-15 donde se encuentran codificados varios genes como *MDM2*, *GLI1*, *CDK4* (4, 5, 12).

El gen *CDK4* (ciclina dependiente de cinasa 4), está alterado en el 2.17% de todas neoplasias malignas del cuerpo, principalmente en adenocarcinoma del pulmón, melanoma, pero también en glioblastomas y liposarcomas (13). Este gen codifica a la proteína *CDK4*, la cual es parte de la familia de proteínas serina/treonina quinasa (*CDK*). Esta proteína a su vez, forma complejos con ciclinas de tipo D, que promueven la proliferación celular al fosforilar la proteína supresora de tumor de retinoblastoma (*RB*). La proteína *RB* al ser una proteína supresora de tumor, suprime factores de transcripción (*E2F*). En el momento en que se fosforila la proteína *RB*, se pierde la supresión e inicia la replicación del ADN, dando como resultado la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S. Esto orquestado por el incremento de la actividad de *CDK4* (16, 17).

El miembro principal de la familia de proteínas *INK4* de inhibidores de *CDK* es la proteína p16. Está codificada por el gen *CDKN2A*, el cual está localizado en el cromosoma 9p21 dentro del locus *INK4a / ARF*. La proteína p16 tiene un comportamiento antiproliferativo

y están involucradas en las vías de la proteína RB. p16 regula la progresión del ciclo celular inhibiendo la fase S; se une a CDK4 y CDK6, manteniéndolos en un estado hipofosforilado (inactivo) lo que bloquea la progresión de estos factores de proliferación y finalmente conduce a la detención del ciclo celular en fase G1 (18, 19).

El gen *MDM2* (también conocido como HDM2) se encuentra en el cromosoma 12q14.3-q15 que codifica la proteína MDM2 de 491 aminoácidos. MDM2 se encuentra amplificada en alrededor de 7% de todas las neoplasias malignas en humanos y en una frecuencia más alta en sarcomas de tejidos blandos, como los osteosarcomas y carcinomas de esófago. La proteína MDM2 regula negativamente la proteína supresora de tumores p53. p53 siendo una proteína supresora de tumor, responde al estrés celular, activando transcripcionalmente varios genes responsables de la reparación del ADN, frenado el ciclo celular, promoviendo la apoptosis y la autofagia. MDM2 y p53 son parte de un sistema de autorregulación. MDM2 es activado transcripcionalmente por p53 y MDM2 a su vez inhibe la actividad de p53. Para que p53 pueda reparar el ADN (siendo un factor de transcripción) necesita encontrarse en el núcleo para poder acceder al ADN. MDM2 contiene la señal que después de unirse a p53, lo exporta hacia el citoplasma y frena su fusión de transcripción nuclear. MDM2 es además, una ubiquitina, por lo que puede marcar la proteína p53 para su degradación por proteosomas. En condiciones celulares normales, p53 es degradado constantemente por MDM2 generando niveles bajos de p53. (20,21)

La amplificación de los genes *MDM2*, *CDK4* y *CDKN2A* (p16) se puede demostrar por inmunohistoquímica, PCR cuantitativa (Q-PCR) y FISH. El uso de anticuerpos contra estas proteínas es una forma fácil y económica para detectar la sobreexpresión de éstas, lo cual traduce la amplificación de sus genes (14).



## **MARCO DE REFERENCIA:**

El diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico, es un reto morfológico debido a su similitud histológica a lipomas convencionales, en especial los liposarcomas bien diferenciados de tipo adipocítico. Una de las herramientas que tiene el patólogo para realizar diagnósticos precisos y de calidad, es la inmunohistoquímica. La Organización Mundial de la Salud menciona que para el diagnóstico de estos tumores además de los criterios morfológicos esenciales, es deseable realizar estudios de inmunohistoquímica para comprobar la sobreexpresión de MDM2 y CDK4 (5). Actualmente se cuenta con literatura y estudios publicados donde se ponen a prueba estas herramientas diagnósticas, ejemplo de esto, es el estudio de P. B. Alexio y colaboradores donde ponen a prueba los marcadores MDM2 y CDK4 para hacer diagnóstico de liposarcomas bien diferenciados y dediferenciados, estudiando 129 casos de tumores lipomatosos y no lipomatosos donde concluyen que MDM2 tiene alta sensibilidad (100%) para los liposarcomas bien diferenciados pero poca especificidad (65%) y CDK4 con una sensibilidad de 88.2% y una especificidad 68.4%. Otros estudios como el de Yuna Kang y Andrew Horvai, añaden el marcador de p16 como herramienta para el diagnóstico de liposarcomas dediferenciados y otras entidades morfológicamente similares en retroperitoneo, concluyendo que p16 es altamente sensible (98%) para liposarcomas dediferenciados retroperitoneales, pero con una utilidad limitada comparada a CDK4 y MDM2 (22). La sensibilidad de p16 por inmunohistoquímica varía dependiendo la literatura; sin embargo, se ha documentado que esta se encuentra entre 89.5% y 98% (22, 24, 25). Así mismo, se ha puesto también a prueba la expresión de p16 en liposarcomas bien diferenciados y su utilidad en diferenciarlos con lipomas profundos como en el estudio de M. He (23).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Siendo los liposarcomas bien diferenciados, tumores con una morfología y perfil inmunohistoquímico, así como perfil molecular heterogéneo cuyo comportamiento y terapéutica es diferente a los lipomas convencionales (principal diagnóstico diferencial), el determinar las características inmunofenotípicas aporta información valiosa para el diagnóstico certero de estos tumores y esto, impacta en la terapéutica y pronóstico del paciente.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el perfil de expresión de los marcadores MDM2, CDK4 y p16 en liposarcomas bien diferenciados?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Los liposarcomas bien diferenciados son neoplasias localmente agresivas, las cuales tienen características morfológicas muy sutiles que los diferencian de lipomas convenciones, lo que puede ser un reto diagnóstico para el patólogo. Conocer la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica en nuestra población con liposarcomas bien diferenciados puede ser una herramienta que impacte en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del paciente.

## **OBJETIVOS.**

Principal: Determinar la expresión de los marcadores MDM2, CDK4 y p16 de inmunohistoquímica en liposarcomas bien diferenciados diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur en el periodo de tiempo de enero 2016-enero 2022.

Secundario: Evaluar los porcentajes de expresión y negatividad de los marcadores MDM2, CDK4 y p16 en los casos con diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado y así calculando la sensibilidad de estos marcadores con la finalidad de discutir su utilidad para el diagnóstico de estos tumores y sí deberían utilizarse de manera rutinaria en neoplasias cuya sospecha clínica y morfológica sean liposarcomas bien diferenciados.

## **HIPÓTESIS.**

Hipótesis de trabajo: Los liposarcomas bien diferenciados debido a su biología molecular tendrán expresión de los marcadores MDM2, CDK4 y p16.

Hipótesis nula: Los liposarcomas bien diferenciados no mostrarán expresión de los marcadores MDM2, CDK4 y p16.

## **11. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

1. Manipulación por el investigador  
Observacional.
2. Grupo de comparación  
Descriptivo.
3. Seguimiento  
Transversal.
4. Asignación de la maniobra  
No aleatorio.
5. Evaluación  
a) Abierto.
6. Participación del investigador.  
a) Observacional.
7. Recolección de datos  
a) Retrolectivo.
8. Diseño:  
A) Transversal.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

1. Universo de estudio. Población de estudio. - Todos los casos de resección de tumor lipomatoso que tuvieron como diagnóstico definitivo liposarcoma bien diferenciado o tumor lipomatoso atípico por histopatología en el laboratorio de anatomía patológica en el Hospital Médica Sur.
2. Tamaño de la muestra.  
a) Estudio descriptivo.  
Número total de casos del estudio = Todos los casos de resección de tumor lipomatoso que tuvieron como diagnóstico definitivo liposarcoma bien diferenciado por histopatología en el laboratorio de anatomía patológica en el Hospital Médica en el periodo de tiempo de enero 2016 a enero 2022.

### 3. Muestreo.

- A) No probabilística.  
Consecutivo.

### 4. Criterios de Selección:

#### 1. Criterios de Inclusión.

Todos los casos de resección de tumor lipomatoso que tuvieron como diagnóstico definitivo liposarcoma bien diferenciado por histopatología en el laboratorio de anatomía patológica en el Hospital Médica Sur en el periodo de tiempo de enero 2016 a enero 2021 (sistema PATHOX).

#### 2. Criterios de exclusión.

Resultados de estudios histopatológico con diagnóstico de tumores lipomatosos con diagnóstico diferente a liposarcoma bien diferenciado o tumor lipomatoso atípico diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica en el hospital Médica Sur (sistema PATHOX).

#### 3. Criterios de eliminación.

Resultados de estudios histopatológicos con diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado (encontrados en sistema PATHOX) pero no cuenten con el material histológico (bloque de parafina) dentro del servicio de patología del Hospital Médica Sur.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

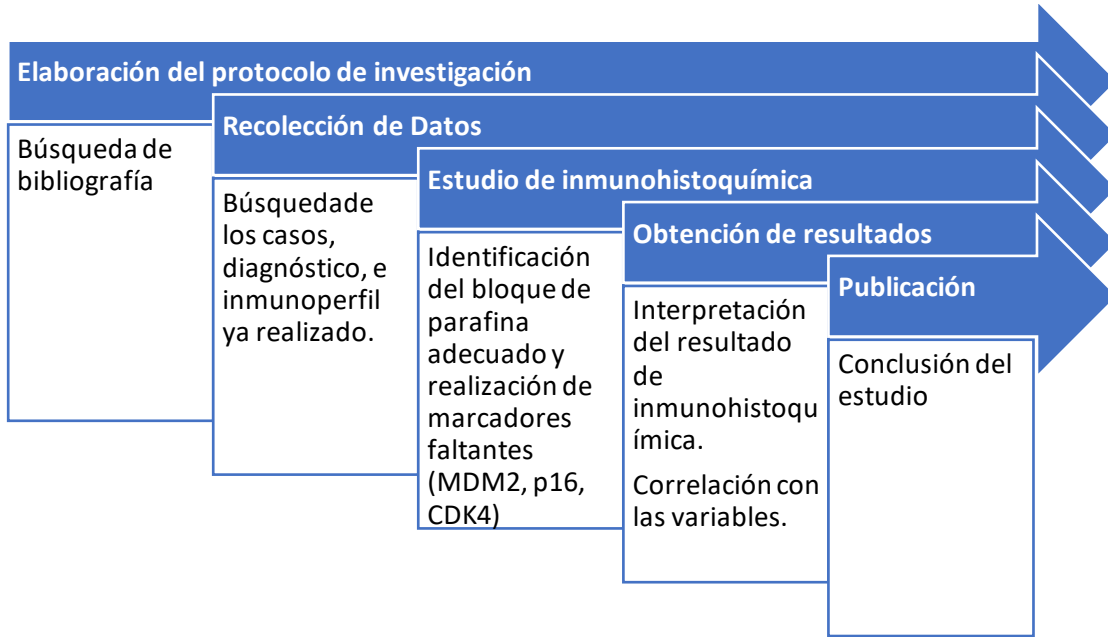
Independientes. <b>(CAUSA)</b>		Dependientes. <b>(EFECTO)</b>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
-Edad	- Nominal cuantitativa intervalo 0-99		
- Ubicación topográfica (anatómica) del tumor	- Nominal cualitativa		
- Tamaño	- Nominal cuantitativa (cm)		
- Expresión de MDM2	- Cualitativa dicotómica (positivo/negativo)		
- Expresión de p16	- Cualitativa dicotómica (positivo/negativo)		
- Expresión de CDK4	- Cualitativa dicotómica (positivo/negativo)		

## DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

Se recolectarán todos los casos con diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico en un periodo de 5 años, revisando las laminillas para corroborar el diagnóstico y se llenará base de datos con cada una de las variables.

Posteriormente se identificará el bloque de parafina contenga el material histológico más adecuado e inmunohistoquímica ya realizada. Se realizarán los marcadores de inmunohistoquímica faltantes para completar el perfil (MDM2, p16, CDK4). Por último, se realizará análisis estadístico, valoración de sensibilidad y análisis descriptivo de los resultados obtenidos.

### Diagrama de flujo



### Hoja de captura de datos.

Número Quirúrgico (folio)	Edad	Sexo	Tamaño	Topografía	Expresión MDM2	Expresión CDK4	Expresión p16

## CALENDARIO.



## Recursos.

### 1. Recursos Humanos.

Investigador: Emilio Medina Ceballos.

Actividad: Recolección de datos, realizar base de datos, revisión de la bibliografía y reporte de resultados.

Número de horas por semana 10 horas.

Investigador: Dra. Rita Dorantes Heredia

Actividad: Revisión de todos los pasos y datos.

Número de horas por semana: 10 horas.

### 2. Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Computadora, Excel, expediente de patología del hospital (PATHOX), SPSS 2019.

### 3. Recursos financieros.

El trabajo se financiará por el departamento de Anatomía Patológica ya que la obtención de los datos se realizará en el programa PATHOX, propio del departamento. Así como también la paquetería de Office de Excel y el programa SPSS 2019 serán los previamente instalados en las

computadoras del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Medica Sur.

Reactivos de inmunohistoquímica para fines académicos MDM2, CDK4, p16 con los que cuenta el laboratorio de inmunohistoquímica.



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

En todo momento se asegurará la confidencialidad de datos personales de los reportes registrados en el expediente electrónico de patología del hospital (PATHOX), con la asignación de un folio consecutivo a cada caso para ser identificado. Todos los datos sensibles y de identificación personal, serán omitidos al momento de la creación de los datos.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para nuestro estudio. El aviso de privacidad del hospital, firmado por los pacientes al ingreso, estipula que los datos clínicos pueden ser utilizados para investigación. Todos los datos sensibles, escritos y electrónicos, serán omitidos al momento de la creación de las bases de datos.

## RESULTADOS:

Durante el periodo de 6 años en el laboratorio de anatomía patológica del hospital Médica Sur, se registraron 24 casos con el diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico (tabla 1). Los casos tuvieron una distribución homogénea de sexo (12 tumores de pacientes del sexo masculino y 12 tumores de pacientes del sexo femenino) (gráfico 1). La media de edad fue 58.4 años con una mediana de 59.0 años. La presentación más joven fue a los 30 años y el tumor que se diagnosticó a una mayor edad fue a los 82 años. La topografía de los tumores fue reportada según las solicitudes recibidas en el laboratorio de anatomía patológica al momento de la recepción de la pieza. La topografía más frecuente se encontró en miembros pélvicos (9 casos, lo que corresponde al 37% de los casos), más específicamente en miembros pélvicos proximales (muslo); seguido por las regiones dorso/cervicales y retroperitoneales ambas topografías con tres casos representando el 13% correspondientemente de los tumores estudiados (gráfico 2).

El tamaño promedio de los tumores evaluados fue de 15.9 cm con una mediana de 11 cm. El tumor de mayor tamaño midió 53 cm y el tumor de menor tamaño midió 0.8 cm. El tumor de menor tamaño no se puede considerar como representativo ya que fue resultado de una ampliación de margen de un tumor previamente resecado fuera del Hospital Médica Sur, del cual no se cuenta con el reporte de patología previo.

Se evaluaron las laminillas correspondientes a los tumores estudiados. Para la valoración morfológica de los tumores. Se clasificó los tumores según las variantes morfológicas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (adipocítico/tipo *lipoma*, esclerosante e inflamatorio). De los 24 casos evaluados 20 correspondieron a la variante adipocítica (83.3%), 4 fueron esclerosantes (16.7%), mientras que no hubo casos de tipo inflamatorios (gráfico 3). Llama la atención que los casos de la variante esclerosante se encontraron en localizaciones poco frecuentes como es el testículo, esófago y ninguno se encontró en regiones anatómicas clásicas como son las extremidades.

Para la evaluación de los marcadores MDM2, CDK4 y p16 se revisaron los bloques de parafina almacenados en el laboratorio de patología. Se excluyeron dos casos (caso 5 y 6), dado que no se contaba con el material histológico al momento de la realización de este estudio.

MDM2 fue positivo en 21 de los 22 especímenes estudiados, con una sensibilidad del 95.5%. P16 fue positivo en 18 de los 22 casos, con una sensibilidad del 77.3% y CDK4 fue positivo en 21 de los 22 casos, con una sensibilidad del 95.5% (tabla 2).

**Tabla 1:**

<b>Número de caso</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Región Anatómica</b>	<b>Tamaño (cm)</b>
Caso 1	59	Masculino	Cuello	10.6
Caso 2	78	Masculino	Paratesticular	6.2
Caso 3	61	Masculino	Retroperitoneal	Biopsia por aguja de corte
Caso 4	60	Femenino	Muslo izquierdo	25
Caso 5	82	Femenino	Muslo izquierdo	37
Caso 6	50	Femenino	Muslo izquierdo	11
Caso 7	62	Masculino	Retroperitoneal	8
Caso 8	49	Masculino	Retroperitoneal	16
Caso 9	66	Masculino	Inguinal	4
Caso 10	64	Masculino	Implantes	4.4
Caso 11	59	Masculino	Esófago	10
Caso 12	38	Masculino	Dorso	14.5
Caso 13	71	Femenino	Muslo derecho	14
Caso 14	30	Femenino	Lumbar	7.5
Caso 15	57	Femenino	Muslo derecho	27
Caso 16	61	Masculino	No especificado	6.3
Caso 17	48	Femenino	Muslo izquierdo	17
Caso 18	45	Masculino	Ampliación, región subcutánea	0.8
Caso 19	54	Femenino	Muslo derecho	39
Caso 20	53	Femenino	Dorso	53
Caso 21	76	Femenino	Muslo izquierdo	29
Caso 22	78	Femenino	Pantorrilla izquierda	15
Caso 23	54	Femenino	Intraabdominal	5
Caso 24	46	Masculino	Mejilla	7.5

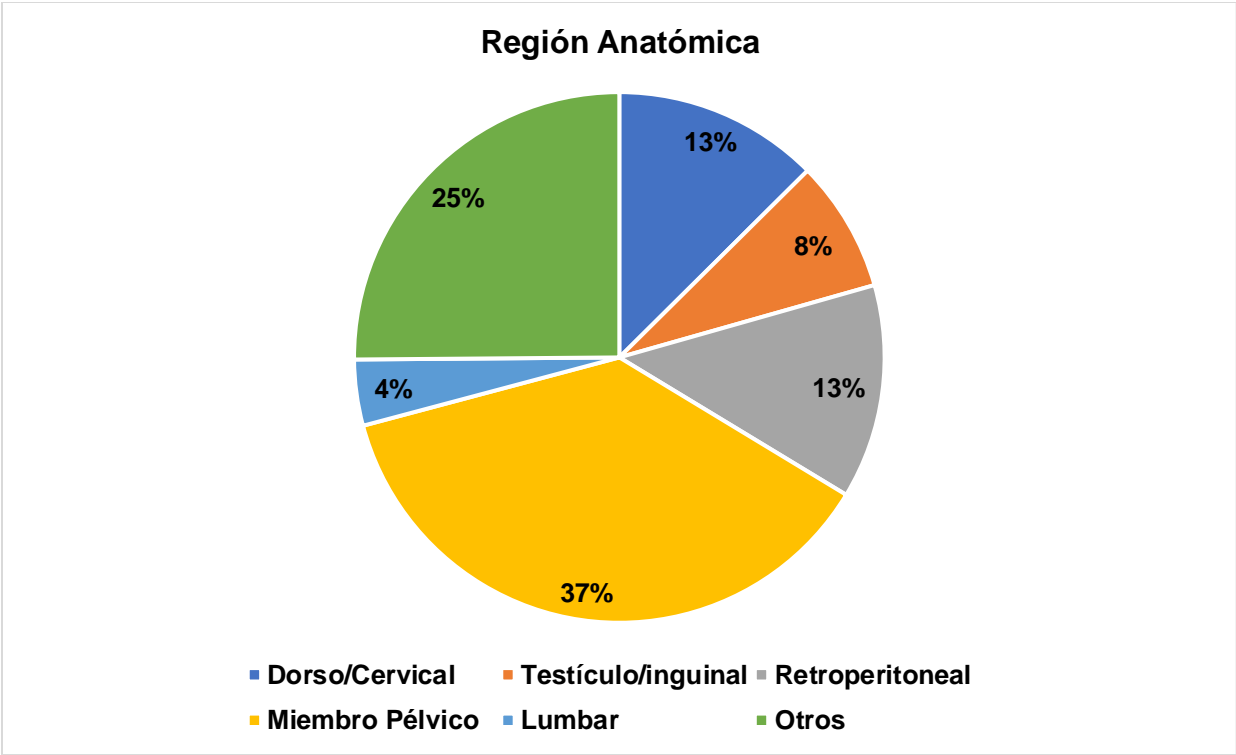
Número de caso	Variante morfológica	MDM2	CDK4	p16
Caso 1	Lipoma like	+	+	+
Caso 2	Esclerosante	+	+	+
Caso 3	Lipoma like con áreas fibrosas	+	+	+
Caso 4	Lipoma like	+	+	-
Caso 7	Lipoma like con áreas fibrosas	+	+	Positivo focal
Caso 8	Esclerosante	+	+	Positivo focal
Caso 9	Lipoma like	-	+	Positivo focal
Caso 10	Lipoma like	Positivo focal	+	+
Caso 11	Esclerosante	+	+	+
Caso 12	Esclerosante	+	+	+
Caso 13	Lipoma like	+	+	+
Caso 14	Lipoma like	Positivo debil foca	+	+
Caso 15	Lipoma like	+	+	+
Caso 16	Lipoma like	+	+	+
Caso 17	Lipoma like	+	+	+
Caso 18	Lipomalike	+	+	-
Caso 19	Lipoma like	+	+	-
Caso 20	Lipoma like	+	-	+
Caso 21	Lipoma like con áreas fibrosas focales y células gigantes multinucleadas	+	+	Positivo débil focal
Caso 22	Lipoma like con áreas fibrosas focales e infiltración a musculo extensa	+	+	Positivo focal
Caso 23	Lipoma like	+	+	+
Caso 24	Lipoma like	+	+	-

Tabla 2:

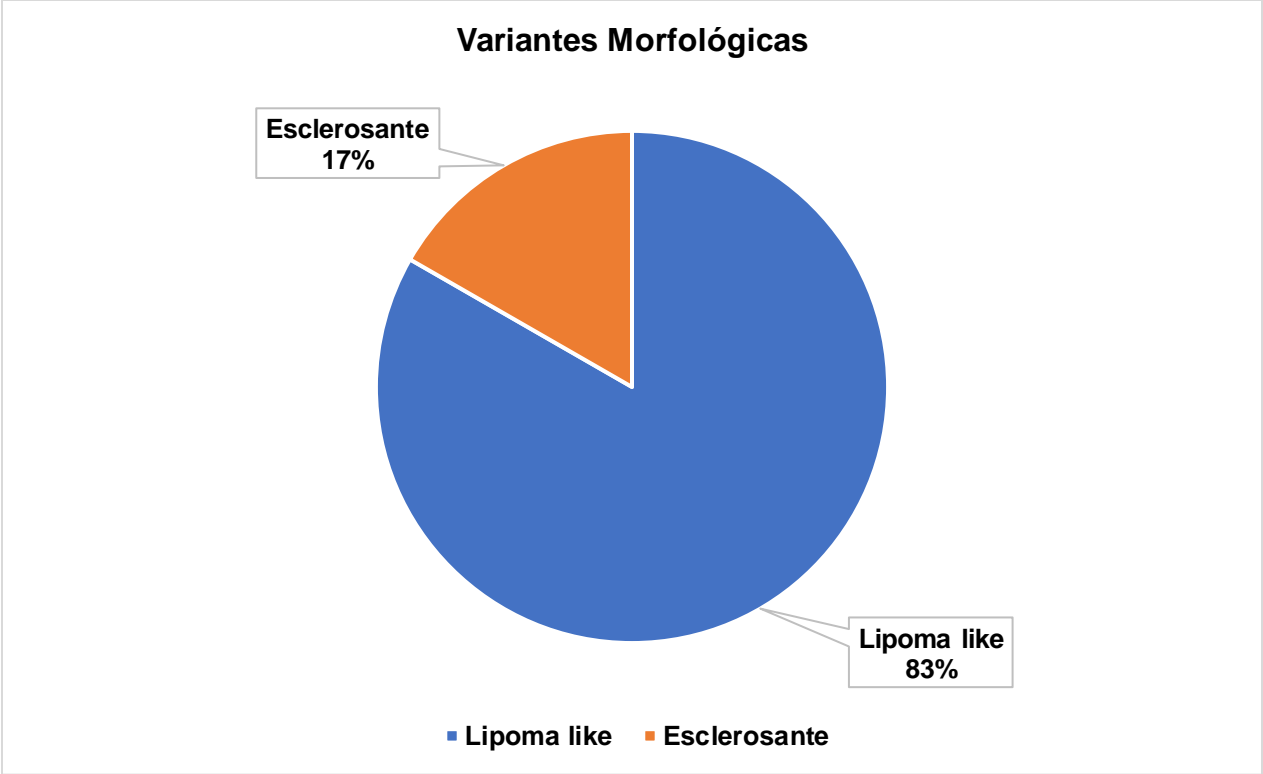
**Gráfico 1:**



**Gráfico 2:**



**Gráfico 3:**



## DISCUSIÓN:

El liposarcoma bien diferenciado o también llamado tumor lipomatoso atípico, es un tumor poco frecuente. Sin embargo, corresponde al 15-25% de todos los sarcomas, siendo el sarcoma más frecuente en la edad adulta. Estos tumores representan un reto diagnóstico en la práctica cotidiana del patólogo ya que morfológicamente pueden llegar a ser muy similares a los lipomas convencionales; sin embargo, estos tienen un comportamiento biológico y pronóstico diferente. Se obtuvo una población de 22 tumores diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur en el periodo de 6 años (enero 2016-enero 2022) con el objetivo de valorar la expresión de los marcadores por inmunohistoquímica MDM2, p16 y CDK4.

Los tumores que se estudiaron en este trabajo presentaron una epidemiología similar a la reportada por la Organización de las Naciones Unidas en el libro “WHO Classification of Tumors – Soft Tissue and Bone Tumors” en su última edición (5ta, 2020). Donde se describe que estos tumores tienen un pico de incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida; y este tumor afecta por igual a hombres y mujeres. En nuestro estudio tuvimos una población homogénea de 12 hombres y 12 mujeres, con una edad promedio de 59.1 años (rango de 30 y 82 años) lo cual concuerda con la literatura internacional. En nuestra población al igual que en las poblaciones previamente estudiadas internacionalmente la localización más frecuente fue la región proximal de los miembros pélvicos, en nuestro estudio 9 tumores se presentaron en esta localización correspondiendo al 41% de los casos, 8 de los cuales encontraron en la región del muslo. Tres de nuestros casos se encontraron en la región retroperitoneal la cual está ampliamente descrita que posee un peor pronóstico a largo plazo.

Un tumor localizado en retroperitoneo tuvo progresión de la enfermedad y evolucionó a liposarcoma des diferenciado con diferenciación a rhabdomyosarcoma. La progresión de enfermedad se dio en un periodo de 5 años.

El tamaño de los tumores en nuestro estudio fue altamente variable. Sin contar los casos diagnosticados por aguja de corte y productos de re-resección previa, el resto de los tumores tuvieron un tamaño promedio de 16.2 cm, el tumor de menor tamaño fue de 4 cm localizado en la región inguinal y el tumor de mayor tamaño fue de 53 cm localizado en la región dorsal.

Realizando una revisión de las descripciones macroscópicas de los tumores estudiados. Estos cumplían con las características macroscópicas clásicas descritas en la literatura. Los tumores (clasificados como variantes tipo *lipoma*) eran amarillos multilobulados con áreas focales de aspecto grisáceo a blanco correspondientes a zonas fibrosas microscópicamente y focos de hemorragia. En los tumores localizados en tejidos blandos profundos de gran tamaño, los productos de las resecciones contenían fragmentos de



tamaño considerable de músculo estriado, evidenciado cierto comportamiento infiltrativo e intramuscular por parte de los liposarcomas bien diferenciados (Imagen 1). En los reportes macroscópicos con diagnóstico de la variante esclerosante los tumores se describen macroscópicamente con un aspecto fibroso, firme color blanco a gris, con poco o escaso componente de aspecto adipocítico convencional.

En este estudio se revisaron los cortes teñidos con hematoxilina y eosina de 24 tumores lipomatosos atípicos. En el análisis microscópico se comprobó la amplia variabilidad morfológica que esta entidad puede presentar. Constatando un espectro amplio de morfologías desde cambios realmente mínimos con escasos lipoblastos con discreta variabilidad en el tamaño celular de los adipocitos, hasta lesiones ricas en presencia de lipoblastos y variabilidad citomorfológica de los mismos (Imagen 2).

Microscópicamente los tumores clasificados como tipo *lipoma* constantemente tuvieron presencia de células lipoblásticas, en cantidades variables. Se observó una gama amplia de morfología de estas células neoplásicas. Las células contienen cantidad variable de vacuolas en su citoplasma y de tamaños variables es importante mencionar que estas vacuolas deben de ser completamente “claras” o “vacías” ya que los lípidos se pierden en el proceso histológico que lleva a cabo con el tejido. Un hallazgo citológico constante fue la presencia de núcleo aumentado en tamaño con respecto al núcleo clásico de los adipocitos maduros (no neoplásico), además, estos núcleos frecuentemente presentan estructuras vesiculares intranucleares o indentaduras de las vacuolas hacia el núcleo. Igualmente, los núcleos tienen hipercromasia moderada. Una característica morfológica que puede orientar al diagnóstico de liposarcoma en un contexto de un tumor con escasos lipoblastos, es la variabilidad del tamaño celular, mientras que en tejido graso no neoplásico el tamaño celular es primordialmente regular, en los liposarcomas bien diferenciados de tipo *lipoma* hay variabilidad del tamaño celular generando un aspecto poco homogéneo. En estos tumores con escasa cantidad de lipoblastos es importante realizar la búsqueda intencionada de estos en las regiones adyacentes a septos fibrosos, donde hay mayor probabilidad de encontrarlos. Es importante mencionar que, hay que tener cuidado ya que puede haber presencia de histiocitos en los septos fibrosos los cuales pueden llegarse a confundir con lipoblastos. Igualmente, hay que tener en cuenta que existen múltiples neoplasias no adipocíticas que pueden tener presencia de pseudolipoblastos, por esto hay que tener en cuenta la importancia de los estudios de inmunohistoquímica para el abordaje de estas neoplasias.

La variante esclerosante tiene un aspecto morfológico microscópico completamente diferente a la variante tipo *lipoma*. Citológicamente estos tumores están compuestos por células fusiformes de núcleo oval con citoplasma indistinto rodeadas por un estroma fuertemente esclerosado. En este estroma esclerosante se pueden encontrar dispersamente células vacuoladas que recuerdan a adipocitos. Igualmente, en la periferia del tumor se puede encontrar un componente tipo *lipoma*. Igualmente, en cuatro

de los casos clasificados como tipo *lipoma*, llamó la atención la presencia de un componente no predominante pero no despreciable de esclerosis en el estroma.

Los tumores con diagnóstico de la variante esclerosante requirieron perfiles de inmunohistoquímica mucho más amplios para realizar el diagnóstico de liposarcoma bien diferenciado, a comparación de su contraparte tipo *lipoma*. Estos perfiles de inmunohistoquímica tuvieron como finalidad descartar otros diagnósticos diferenciales de lesiones fusocelulares. Un hallazgo que vale la pena denotar en los cuatro casos de la variante esclerosante, es que la expresión de proteína S-100 fue muy débil. Lo cual puede generar confusión al momento del diagnóstico.

Por lo anterior y debido a las dificultades que el patólogo puede enfrentar con un análisis histopatológico convencional solo con hematoxilina y eosina de estas lesiones es indispensable el apoyo de estudios complementarios, por lo menos, estudios de de inmunohistoquímica, para realizar el diagnóstico de liposarcomas bien diferenciados.

Al realizar la batería de inmunohistoquímica para este estudio, utilizando los marcadores p16, MDM2 y CDK4, obtuvimos diferentes rendimientos de cada uno de los marcadores. El marcador con menor sensibilidad fue p16, de los 22 tumores evaluados, únicamente mostraron positividad 18 y 4 fueron negativos representando una sensibilidad del 77.3%. Es importante mencionar que este marcador fue el más difícil de evaluar ya que en numerosas ocasiones la positividad fue muy tenue y en focalmente positivo en escasas células neoplásicas, a comparación de MDM2 y CDK4 los cuales tuvieron una marcación mucho más intensa y difusa en la mayoría de los casos. Este pobre rendimiento del anticuerpo es inferior a la sensibilidad reportada en la literatura encuentra la cual se encuentra entre 89.5% y 98% (22, 24, 25). Nuestros resultados contrastan con el estudio publicado por I. Machado et. al. donde reportan marcajes fuertes y difusos (26). En el estudio realizado por Wen Ng et. al. advierten de riesgo de que en tejido con necrosis grasa puede haber expresión de p16 esto pudiendo generar falsos positivos (27).

La alteración citogenética conductora de la patogénesis en los liposarcomas, son los cromosomas supranumerarios y gigantes en el cromosoma 12 afectando los genes *CDK4* y *MDM2*, teniendo como resultado final proteínas *CDK4* y *MDM2* alteras. Al poder detectar indirectamente estas alteraciones citogenéticas por inmunohistoquímica era esperado que estos marcadores tuvieran un mejor rendimiento que p16. Ambos marcadores tuvieron el mismo desempeño, mostrando una positividad en 21 de 22 de los tumores (95.5% de sensibilidad), los casos que tuvieron negatividad fueron dos casos diferentes.

El estudio que realizamos se centró primordialmente en el aspecto diagnóstico de este grupo de sarcomas. Sin embargo, hay que mencionar que en un futuro cercano estos marcadores de inmunohistoquímica enfocados al diagnóstico serán probablemente

primordiales para la toma de decisiones terapéuticas para el manejo de los pacientes una vez que se empiece a popularizar y aprobar nuevas terapias blanco, dirigidas a las proteínas MDM2 (28).

Imagen 1:

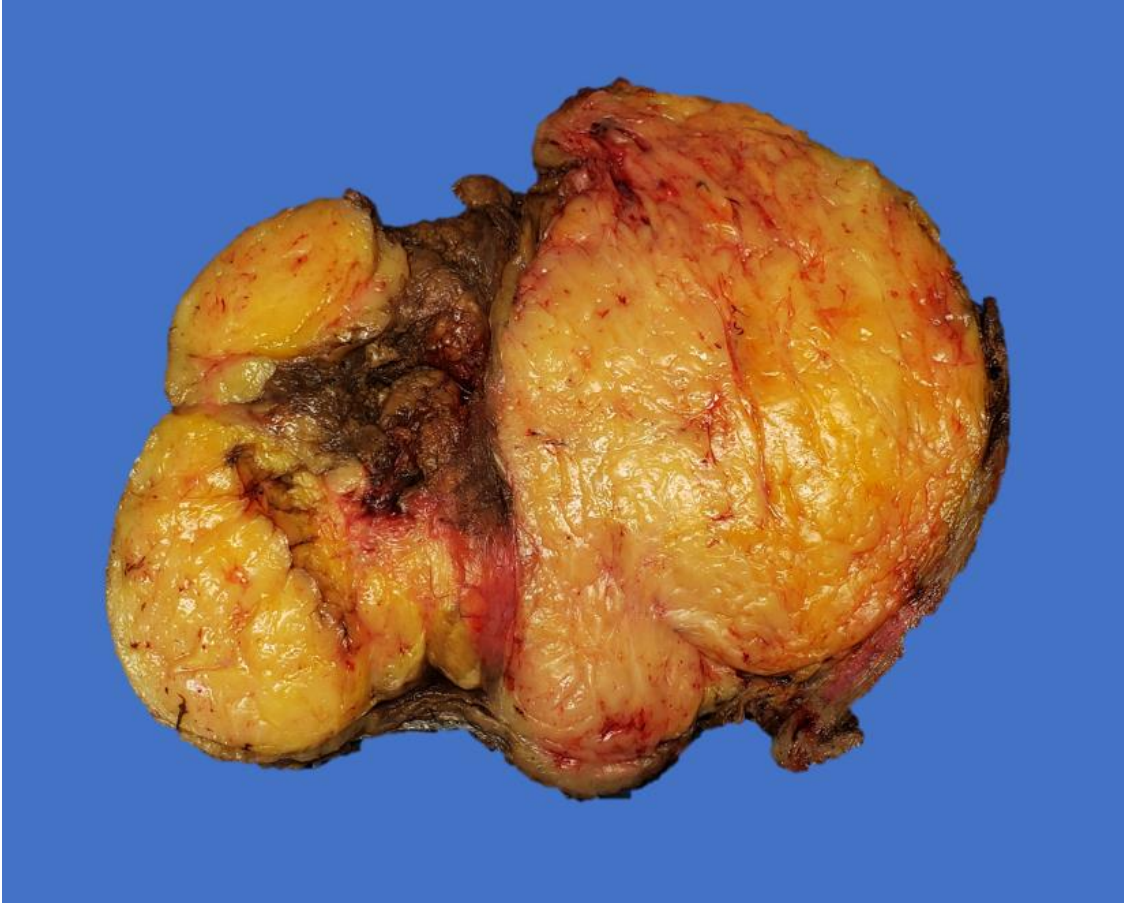
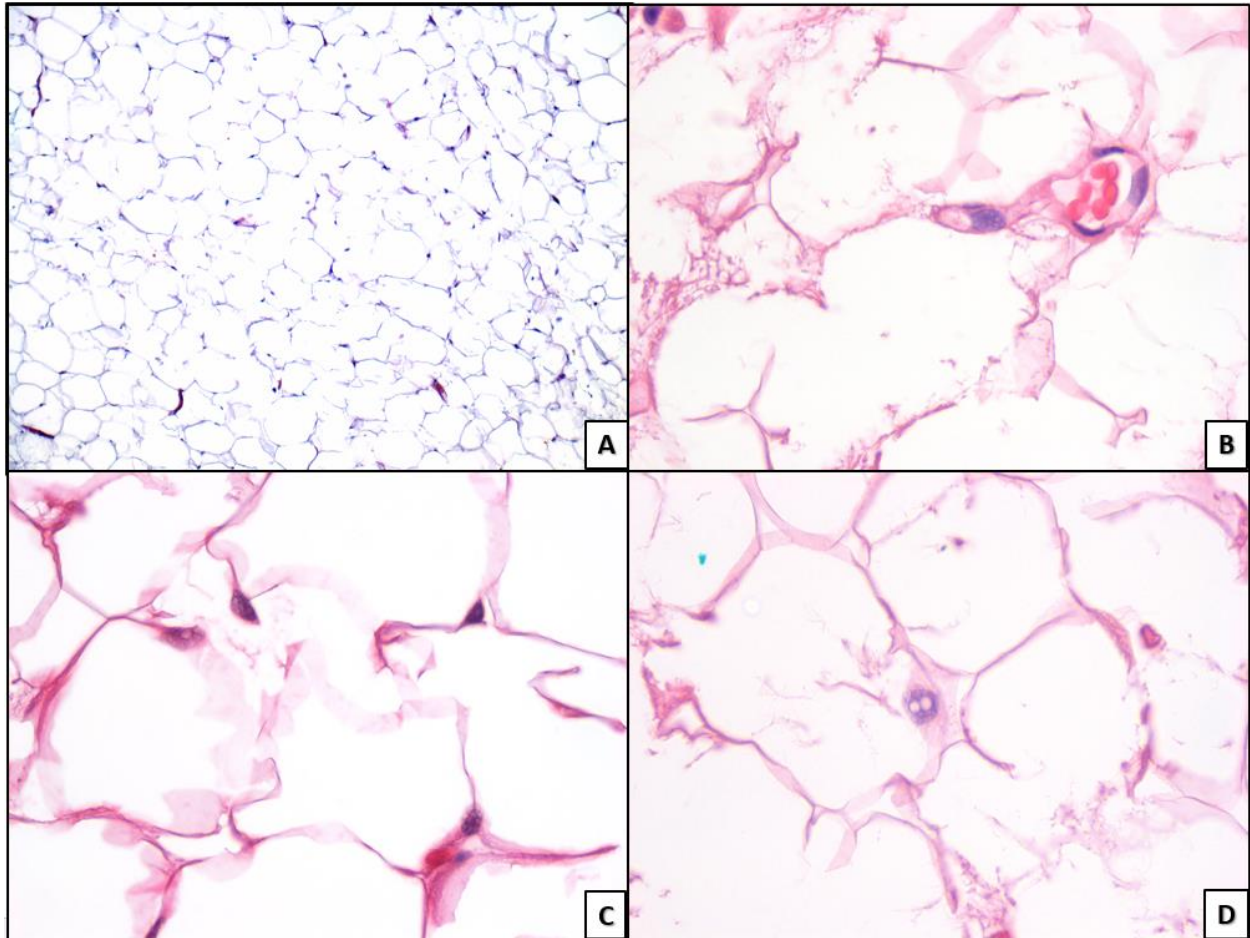
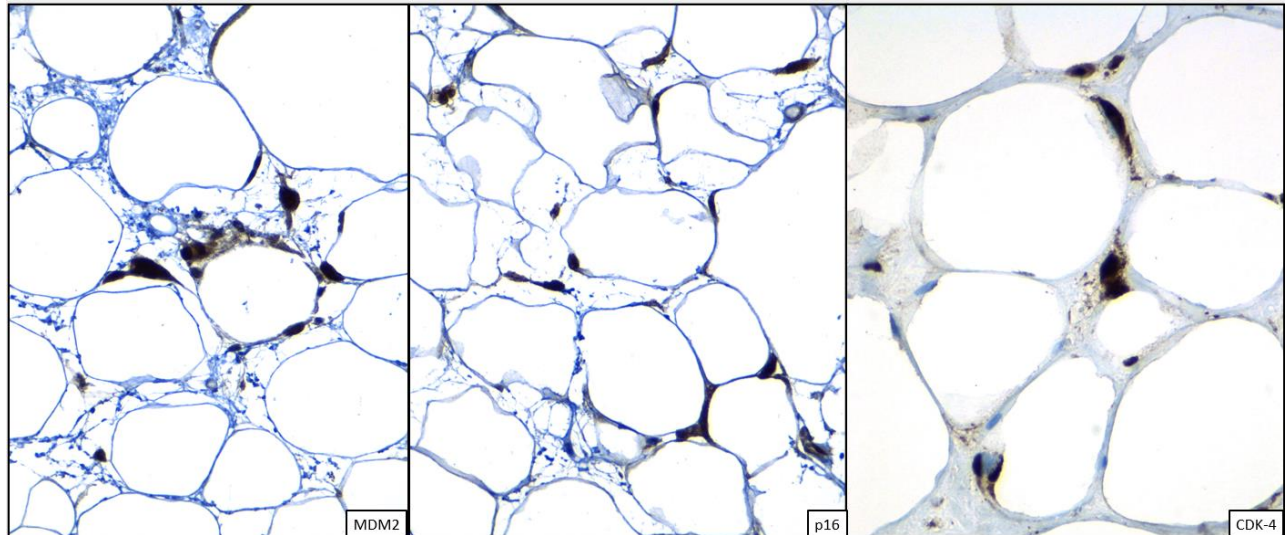


Imagen 2:



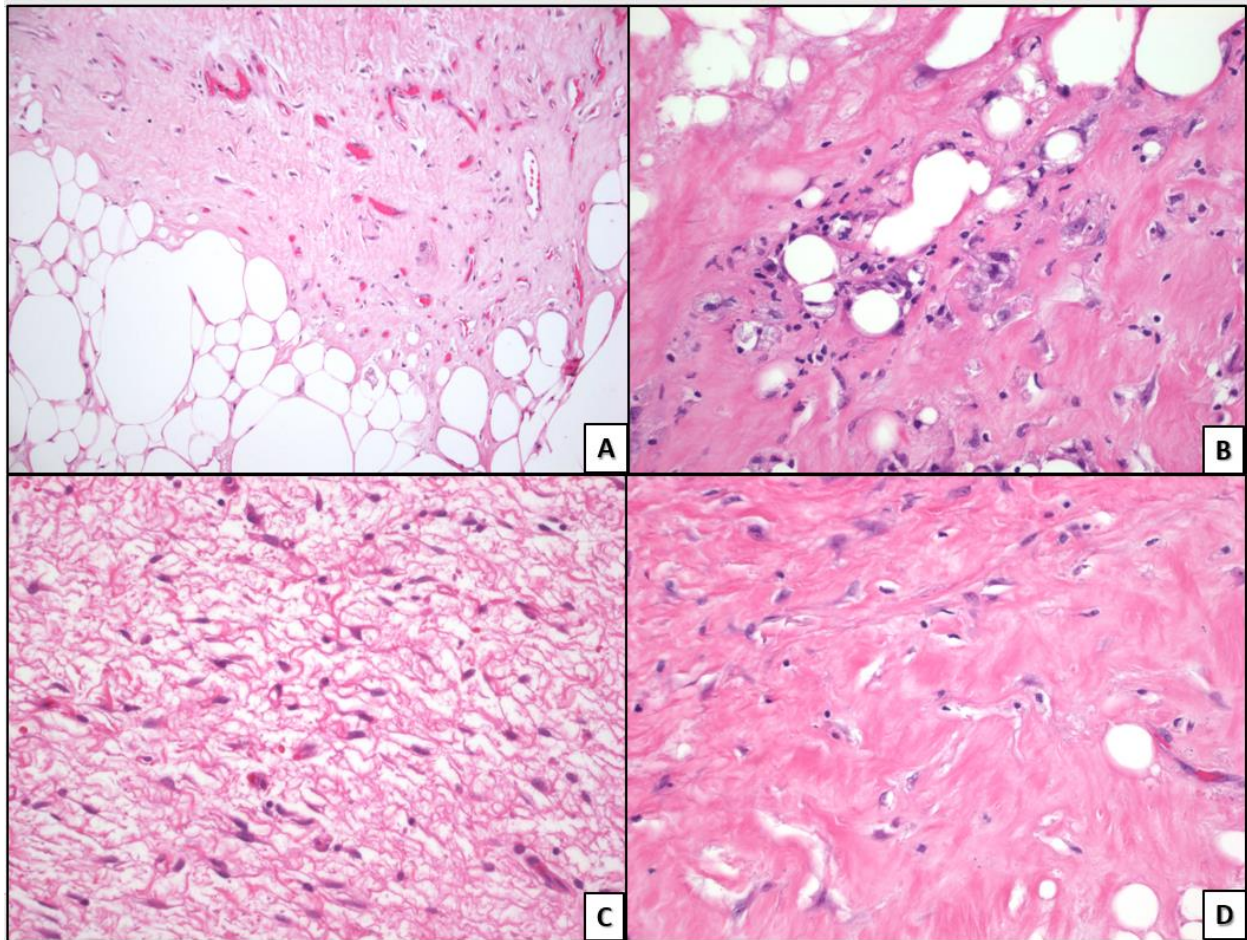
Tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado de tipo *lipoma* sin atipia citológica

Imagen 3:



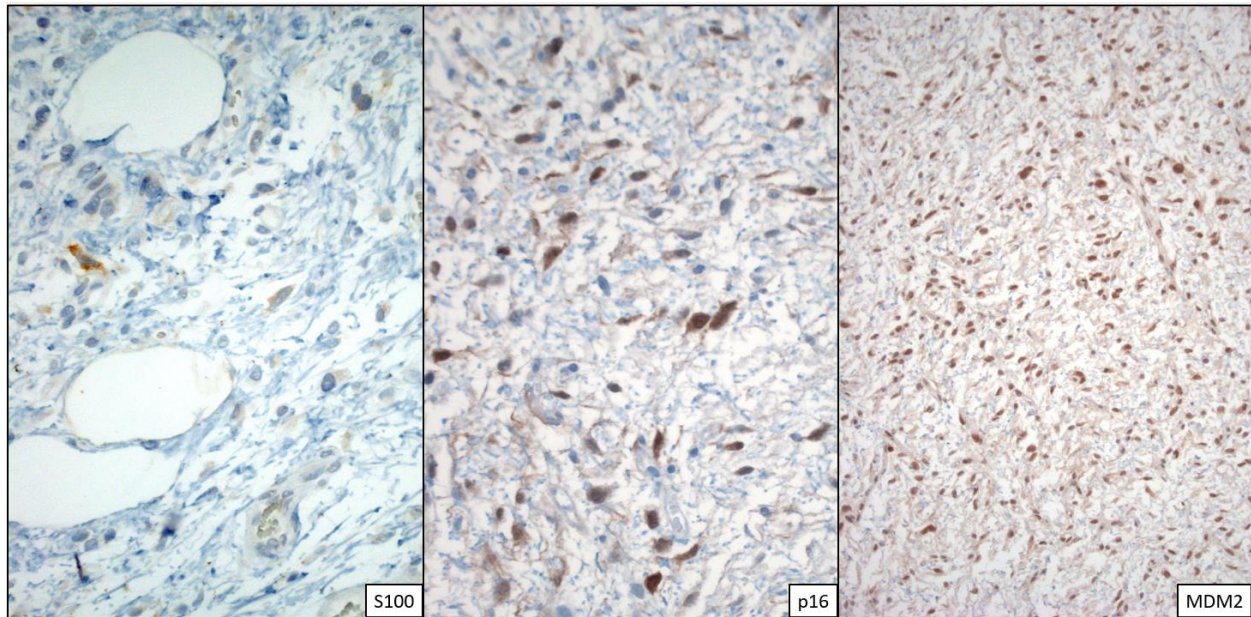
A) Expresión de MDM2 por inmunohistoquímica en células adipocíticas neoplásicas en liposarcoma bien diferenciado. B) Expresión de p16 por inmunohistoquímica en células adipocíticas neoplásicas en liposarcoma bien diferenciado. C) Expresión de CDK4 por inmunohistoquímica en células adipocíticas neoplásicas en liposarcoma bien diferenciado.

Imagen 4:



A, B, C, D) liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico variante esclerosante.

Imagen 5:



Marcación de proteína S-100, p16 y MDM2. Llama la atención la positividad débil y focal de marcador S-100.



## CONCLUSIONES:

Se revisaron 24 tumores diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur de la ciudad de México en un periodo de 6 años. Los tumores analizados tuvieron el diagnóstico de tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado. Se evaluó las características histopatológicas e inmunofenotípicas con los marcadores MDM2, CDK4 y p16. Se encontró una frecuencia predominante de la variable tipo *lipoma* en comparación a la variante esclerosante y no hubo ningún tumor de tipo inflamatorio. Los marcadores MDM2 y CDK4 tuvieron la misma sensibilidad de 95.5% y p16 de 77.3%. La familia de tumores adipocíticos es muy grande, englobando tumores indolentes como lipomas hasta sarcomas de alto grado, por ello es muy importante hacer una evaluación histopatológica integral con estudios de inmunohistoquímica y si se cuenta con los recursos, estudios moleculares, siempre que se evalué un tumor lipomatoso bien diferenciado con zonas atípicas, o cuando exista sospecha clínica o histológica de malignidad. Nosotros recomendamos el uso rutinario de al menos dos marcadores de inmunohistoquímica en el abordaje de tumores con sospecha clinicopatológica de liposarcomas bien diferenciados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511. PMID:22033323
2. Myhre-Jensen O. A consecutive 7-year series of 1331 benign soft tissue tumours. Clinicopathologic data. Comparison with sarcomas. *Acta Orthop Scand*. 1981 Jun;52(3):287-93. PMID:7282321
3. Rydholm A, Berg NO. Size, site and clinical incidence of lipoma. Factors in the differential diagnosis of lipoma and sarcoma. *Acta Orthop Scand*. 1983 Dec;54(6):929-34. PMID:6670522
4. Goldblum, J., L. Folpe, A., & Weiss, S. (2020). *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors* (7th ed.).
5. Antonescu, C. (2020). *Soft tissue and bone tumours* (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
6. Gobble RM, Qin LX, Brill ER, et al. Expression profiling of liposarcoma yields a multigene predictor of patient outcome and identifies genes that contribute to liposarcomagenesis. *Cancer Res*. 2011;71(7):2697–2705.
7. Laurino L, Furlanetto A, Orvieto E, Dei Tos AP. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). *Semin Diagn Pathol*. 2001 Nov;18(4):258-62. PMID: 11757865.
8. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BK, et al. Well-differentiated liposarcoma: the Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(5):677–683.
9. 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(11):1051–1058.
10. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36(2):112-121.
11. Burusapat, C., Wongprakob, N., Wanichjaroen, N., Pruksapong, C., & Satayasoontorn, K. (2020). Atypical Lipomatous Tumor/Well-Differentiated Liposarcoma with Intramuscular Lipoma-Like Component of the Thigh. *Case Reports In Surgery*, 2020, 1-6. doi: 10.1155/2020/8846932
12. Sirvent N, Forus A, Lescaut W, Burel F, Benzaken S, Chazal M et al. Characterization of centromere alterations in liposarcomas. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2000;29(2):117-129.
13. CDK4 - My Cancer Genome [Internet]. *Mycancergenome.org*. 2021 [cited 19 August 2021]. Available from: <https://www.mycancergenome.org/content/gene/cdk4/>
14. Binh M, Sastre-Garau X, Guillou L, Pinieux G, Terrier P, Lagacé R et al. MDM2 and CDK4 Immunostainings Are Useful Adjuncts in Diagnosing Well-Differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma Subtypes. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(10):1340-1347.
15. Bleloch J, Ballim R, Kimani S, Parkes J, Panieri E, Willmer T et al. Managing sarcoma: where have we come from and where are we going?. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017;9(10):637-659.
16. Topacio B, Zatulovskiy E, Cristea S, Xie S, Tambo C, Rubin S et al. Cyclin D-Cdk4,6 Drives Cell-Cycle Progression via the Retinoblastoma Protein's C-Terminal Helix. *Molecular Cell*. 2019;74(4):758-770.e4.
17. Bertoli C, Skotheim J, de Bruin R. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013;14(8):518-528.
18. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Leonart M, Castellvi J et al. p16Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011;30(18):2087-2097.
19. Serrano M. The Tumor Suppressor Protein p16INK4a. *Experimental Cell Research*. 1997;237(1):7-13.
20. Mendoza M, Mandani G, Momand J. The MDM2 gene family. *BioMolecular Concepts*. 2014;5(1):9-19.
21. Chène P. Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(2):102-109.
22. Kang Y, Horvai A. p16 Immunohistochemistry is Less Useful Than MDM2 and CDK4 to Distinguish Dedifferentiated Liposarcomas From Other Retroperitoneal Mimics. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25(1):58-63.
23. He M, Aisner S, Benevenia J, Patterson F, Aviv H, Hameed M. P16 as a marker to differentiate atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma from deep seated lipoma: An immunohistochemical analysis of 51 cases. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18\_suppl):10070-10070.
24. Kammerer-Jacquet S, Thierry S, Cabillic F, Lannes M, Burtin F, Henno S et al. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Human Pathology*. 2017;59:34-40.

25. Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic Utility of p16, CDK4, and MDM2 as an Immunohistochemical Panel in Distinguishing Well-differentiated and Dedifferentiated Liposarcomas From Other Adipocytic Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. 2012;36(3):462-469.
26. Ng W, Messiou C, Smith M, Thway K. p16 Expression in Fat Necrosis. *International Journal of Surgical Pathology*. 2015;23(7):544-548.
- 27 3. Machado I, Vargas A, Maclean F, Llombart-Bosch A. Negative MDM2/CDK4 immunoreactivity does not fully exclude MDM2/CDK4 amplification in a subset of atypical lipomatous tumor/ well differentiated liposarcoma. *Pathology - Research and Practice*. 2022;232:153839.
28. Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic Utility of p16, CDK4, and MDM2 as an Immunohistochemical Panel in Distinguishing Well-differentiated and Dedifferentiated Liposarcomas From Other Adipocytic Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. 2012;36(3):462-469.