



Vol. 73 • Núm. 1
Enero-Febrero • 2019
pp 11-16

Recibido: 02/06/2018
Aceptado: 28/12/2018

Artículo de investigación

Determinación del panel de inmunohistoquímica más útil para el diagnóstico de certeza de las neoplasias mesenquimatosas malignas de tejidos blandos

Determination of the most useful immunohistochemistry panel for the diagnosis of certainty of the malignant neoplasias of soft tissues

Marcela Patricia De Luna-Sánchez,* Juan Soriano-Rosas,† Isabel Mora-Mendoza§

* Residente de la Especialidad de Anatomía Patológica del Hospital Central Militar.

† Jefe del Área de Postmortem del Departamento de Anatomía Patológicas del Hospital General de México.

§ Médico adscrito del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Militar.

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Militar, México.

RESUMEN

Introducción: Las neoplasias mesenquimatosas malignas son tumores con grandes efectos destructivos locales y metastásicos. Actualmente se cuenta con anticuerpos de inmunohistoquímica (IHQ) de reciente aparición que pueden apoyar el diagnóstico de certeza. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la IHQ como herramienta auxiliar para el diagnóstico de certeza de estas neoplasias determinando su prevalencia y distribución etaria en nuestra población. **Material y métodos:** Estudio observacional, ambispectivo, transversal y descriptivo; recabó los diagnósticos histopatológicos de neoplasias mesenquimatosas malignas de tejidos blandos emitidos en el Departamento de Anatomía Patológica de enero de 2012 a junio de 2017. Se realizaron anticuerpos de IHQ (MDM-2, CDK-4, TLE-1, MUC-4 y SOX-10) en diferentes sarcomas para determinar su utilidad diagnóstica. **Resultados:** Se recopiló 110 casos, en 54 evaluados con MDM-2 y CDK-4 se observó mayor especificidad en liposarcomas, nueve sarcomas sinoviales con TLE-1 con positividad del 100% en todos los casos, cuatro tumores malignos de vaina nerviosa con SOX-10 y S-100 confirmando utilidad en el diagnóstico. **Conclusiones:** La IHQ es una herramienta útil para el diagnóstico de neoplasias malignas mesenquimatosas, pues da líneas de diferenciación en tumores específicos que ayudan a encaminar al patólogo hacia un diagnóstico de certeza.

Palabras clave: Tejidos blandos, inmunohistoquímica, mesenquimatoso maligno.

ABSTRACT

Introduction: Malignant mesenchymal neoplasms tumors with great local and metastatic destructive effects. Immunohistochemistry (IHC) antibodies of recent appearance are currently available that can support the diagnosis of certainty. **Objective:** To evaluate the usefulness of IHC as an auxiliary tool for the diagnosis of certainty of these neoplasms; determining its prevalence and age distribution in our population. **Material and methods:** Observational, ambispective, cross-sectional and descriptive study, collected the histopathological diagnoses of malignant mesenchymal malignancies of soft tissues emitted in the Department of Pathological Anatomy from January 2012 to June 2017. IHC antibodies were performed (MDM-2, CDK-4, TLE-1, MUC-4 and SOX-10) in different sarcomas to determine its diagnostic utility. **Results:** 110 cases were collected, in 54 evaluated with MDM-2 and CDK-4 greater specificity was observed in liposarcomas, nine synovial sarcomas with TLE-1 with positivity of 100% in all cases, four malignant tumors of nerve sheath with SOX-10 and S-100 confirming utility in the diagnosis. **Conclusions:** IHC is a useful tool for the diagnosis of malignant mesenchymal neoplasms, since it gives lines of differentiation in specific tumors that help to guide the pathologist towards a diagnosis of certainty.

Keywords: Soft tissues, immunohistochemistry, malignant mesenchymal.

Introducción

Las neoplasias mesenquimatosas de tejidos blandos son un grupo de tumores originados del tejido de soporte extraesquelético del cuerpo; fueron descritas por primera vez por Theodore Virchow en 1857.¹ La gran mayoría son benignas, con una tasa de curación muy alta después de la escisión quirúrgica.^{2,3}

Las que son consideradas malignas se denominan sarcomas, tumores originados del mesodermo embrionario en su mayoría.^{1,4}

Representan casi el 21% de todos los tumores malignos sólidos pediátricos y menos del 1% de todas las neoplasias malignas sólidas en adultos;⁵ en los centros hospitalarios de concentración de nuestro país se han presentado en mayor porcentaje con una relación hombre:mujer de 1.1:1.8.⁶

Existen más de 50 subtipos histológicos que a menudo se asocian con características clínicas, pronósticas y terapéuticas diferentes.⁷

Existen diversos síndromes hereditarios que tienen a esta neoplasia como uno de sus componentes, entre ellos se encuentra la neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen), el retinoblastoma, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Gardner, el síndrome de Werner, el síndrome de Gorlin (síndrome del nevo basocelular), la tríada de Carney y la esclerosis tuberosa.⁸

Puede existir una asociación con infecciones virales (especialmente el herpes virus humano tipo 8 y el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1) que da origen al sarcoma de Kaposi.⁹ La radiación ionizante es uno de los factores adquiridos causantes de estas neoplasias, pues actúa como un iniciador y un promotor.

La mayoría se localiza más frecuentemente en extremidades (59.3%), seguidas del tronco (17.9%), retroperitoneo (12.5%), cabeza y cuello (8.9%) y mediastino (1.3%). Se caracterizan por una importante agresividad local y la propensión a metástasis, de preferencia en pulmones (90%) y en ganglios linfáticos regionales (5%).¹⁰ El diagnóstico anatomopa-

Cuadro 1: Diagnósticos discrepantes de biopsias incisionales y resecciones radicales.

Caso	Biopsia incisional	Resección radical	Diagnóstico final
1	Neoplasia mesenquimatosas maligna con diferenciación condroide morfológicamente consistente con condrosarcoma	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	Condrosarcoma
2	Neoplasia mesenquimatosas fusocelular de bajo grado, con diferenciación fibrohistiocítica	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
3	Mixofibrosarcoma (histiocitoma fibroso maligno) variante mixoide y estoriforme	Mixofibrosarcoma (histiocitoma fibroso maligno mixoide) de alto grado	Mixofibrosarcoma de alto grado
4	Sarcoma mixoide de células fusiformes	Histiocitoma fibroso maligno de alto grado, con componente mixoide	Mixofibrosarcoma de alto grado
5	Sarcoma fusocelular de alto grado (grado 2 FN-CLCC)	Fibrosarcoma tipo adulto	Fibrosarcoma
6	Neoplasia maligna de características bifásicas epitelial y mesenquimatosas (diagnósticos posibles: tumor germinal y blastoma pulmonar)	Metástasis de sarcoma sinovial monofásico	Teratoma
7	Mixofibrosarcoma	Histiocitoma fibroso maligno de tipo estoriforme/pleomórfico	Mixofibrosarcoma
8	Liposarcoma desdiferenciado	Leiomiomasarcoma pleomórfico	Miofibrosarcoma
9	Liposarcoma de células fusiformes	Sarcoma pleomórfico indiferenciado variante inflamatoria	Mixofibrosarcoma de alto grado
10	Liposarcoma bien diferenciado (tumor lipomatoso atípico)	Liposarcoma bien diferenciado variante esclerosante	Liposarcoma mixoide
11	Fibrosarcoma epitelioide esclerosante		Sarcoma alveolar
12	Angiomioblastoma de células gigantes	Sarcoma fibromixioide de bajo grado	Sarcoma miofibroblástico bajo grado
13	Neoplasia mixoide compatible con histiocitoma fibroso maligno		Mixofibrosarcoma de bajo grado

tológico se basa principalmente en la morfología y la inmunohistoquímica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013 los clasifica integrando datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares en tumores adipocíticos, fibroblásticos/miofibroblásticos, fibrohistiocíticos, de músculo liso, pericitos (perivasculares), de músculo esquelético, vasculares, óseos, condroides y finalmente los que entran en la categoría de tumores de origen desconocido.

Los estudios de IHQ constituyen una herramienta auxiliar en el diagnóstico de estos tumores, en conjunto con una evaluación cuidadosa de la histopatología. Permiten determinar el tipo de diferenciación tumoral (muscular, neural, vascular, etc.) y descartar otros tipos de tumores que no son mesenquimales, pero en ningún caso dan información acerca de la benignidad o la malignidad del tumor.¹¹

Existen anticuerpos previamente conocidos y otros de reciente aparición que están funcionando como herramienta para el apoyo del diagnóstico, de los cuales se pueden mencionar: CD34, EMA, CD99, STAT-6, ALK, MUC-4, MDM-2 y CDK-4, INI-1, TFE-3, TLE-1 y SOX-10.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, transversal y descriptivo en el que se revisaron los archivos del Departamento de Patología del Hospital Central Militar durante el periodo comprendido del mes de enero de 2012 al mes de junio del año 2017, se incluyeron únicamente los casos con diagnóstico de neoplasias malignas mesenquimatosas de tejidos blandos con bloque de parafina disponible y expediente clínico.

Se realizaron estudios de IHQ en los casos con diagnóstico de liposarcoma (MDM-2, CDK-4 y cinco casos al azar con TLE-1), mixofibrosarcoma (MDM-2, CDK-4 y TLE-1), sarcoma pleomórfico indiferenciado (HFM) (MDM-2, CDK-4 y TLE-1), leiomioma (MDM-2, CDK-4 y cinco casos al azar con TLE-1), sarcoma sinovial (TLE-1), los reportados con variante mixoide y fibrosarcoma epiteloide esclerosante (MUC-4), TMVNP (SOX-10).

Para la técnica de IHQ con el método de inmunoperoxidasa se realizaron cortes en tejidos embebidos en parafina de 2 micras, se desparafinaron a 60 grados por 30 minutos, se hidrataron con xilol, alcohol absoluto, alcohol a 96°, alcohol al 80% (dos cambios de un minuto en cada uno) y agua destilada. La recuperación antigénica se realizó con citratos en olla de presión durante 10 minutos; posteriormente, se bloqueó la peroxidasa

endógena durante cinco minutos, se enjuagaron con solución buffer con TBS, a pH de 7.5. Se incubó durante 60 minutos con los anticuerpos ya mencionados (Bio SB, Santa Bárbara, CA), se enjuagó nuevamente con TBS y se utilizó como sistema de detección el complejo de avidina-estreptavidina y se oxidó dicha reacción con diaminobencidina de la misma marca, aplicándose una contratinción con hematoxilina para finalmente deshidratar y montar los cortes con resina sintética.

Las laminillas correspondientes a cada caso se revisaron por el autor principal y el primer asesor; posteriormente, los casos en los que en particular se detectó discrepancia y dificultad diagnóstica (que tuvieran biopsias incisionales y resecciones quirúrgicas radicales) se revisaron por el segundo asesor (patólogo experto en neoplasias de tejidos blandos) para establecer el diagnóstico de certeza.

Resultados

Se recabó un total de 110 neoplasias mesenquimatosas malignas de tejidos blandos, de las cuales se volvieron a revisar 13 casos con diagnóstico discrepante, provenientes de biopsias incisionales con las resecciones radicales del mismo paciente, así como de casos únicos en los cuales se detectó dificultad diagnóstica, por lo que se emitieron diagnósticos

Cuadro 2: Frecuencia de neoplasias malignas de tejidos blandos en el H.C.M. 2012-2017.

Diagnóstico	n (%)
Liposarcoma	33 (30)
Mixofibrosarcoma	14 (12.7)
Leiomioma	12 (10.9)
Sarcoma sinovial	12 (10.9)
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	9 (8.18)
Condrosarcoma	7 (6.36)
TMVNP	6 (5.45)
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	5 (4.54)
Sarcoma miofibroblástico de bajo grado	4 (3.63)
Fibrosarcoma	1 (0.9)
Angiosarcoma	1 (0.9)
Fibrosarcoma epiteloide esclerosante	1 (0.9)
Sarcoma alveolar	1 (0.9)
Sarcoma de Ewing	1 (0.9)
Tumor miofibroblástico inflamatorio	1 (0.9)
Sarcoma de alto grado no clasificable	1 (0.9)
Miofibrosarcoma	1 (0.9)
Total	110 (100)

(Cuadro 1) fundamentados en la morfología del tumor y en estudio de inmunohistoquímica adicional en caso de haberlo requerido.

Con lo anterior se obtuvieron las frecuencias de presentación de cada sarcoma en el periodo estudiado, mismas que se muestran en la siguiente tabla (Cuadro 2).

Del total de casos encontrados en el periodo en que se realizó, el estudio se redujo a 91 casos (18 que no contaban con bloque de parafina y uno que al ser nuevamente revisado se excluyó, pues ya no pertenecía a este grupo de neoplasias).

Las neoplasias más comunes diagnosticadas en este estudio en orden decreciente fueron las siguientes: el liposarcoma se presentó en pacientes con una edad media de 55.93 años, el sitio anatómico de presentación más común fue en el muslo (37%), y la variante histológica más frecuente fue el bien diferenciado (66.7%).

La segunda neoplasia correspondió al mixofibrosarcoma con 14 casos, con una edad media de 60 años, más de la mitad se manifestó en el grupo de edad de 51-60 años con un 53%, predominó en el sexo femenino (66.6%), la localización anatómica más frecuente fue en miembros inferiores con un (80.1%).

El leiomioma se presentó en nueve casos, con una media de edad de 56.6 años, con predominio en el grupo de edad de 41-50 años (44%), predominó en el sexo femenino (77.8%), no se observó una localización anatómica predominante, y la variante histológica más frecuente fue el de tipo convencional (66.7%).

El sarcoma sinovial se detectó en nueve pacientes, con una media de edad de 48.4 años, sin predominio en algún grupo de edad, siendo el sexo masculino el que más prevaleció (55.6%), la localización anatómica más frecuente fue en miembros inferiores (88%), la variante histológica más frecuente fue la monofásica en el 66.7%.

El condrosarcoma se presentó en siete casos, con una media de edad de 54.2 años, con predominio en

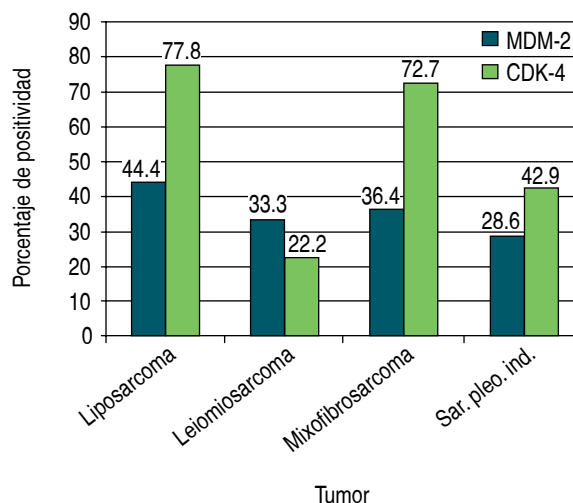


Figura 1: Porcentaje de positividad de MDM-2 y CDK-4.

el sexo femenino (57.4%), el sitio de localización anatómica más frecuente fue en extremidades inferiores, seguida de la región cervical y paravertebral.

El TMVNP se observó en seis pacientes, con una media de edad de presentación de 63 años, con la misma frecuencia tanto en mujeres como en hombres, sin ningún predominio de localización anatómica.

El resto de neoplasias reportadas en orden de frecuencia fue el dermatofibrosarcoma *protuberans* con cinco casos, con una media de edad de 37.4 años, se presentó únicamente en el sexo masculino (0.9%). El sarcoma miofibroblástico de bajo grado se observó en cuatro casos, sin predominio del sexo ni localización anatómica.

Los tumores: miofibrosarcoma, sarcoma alveolar, angiosarcoma, fibrosarcoma epiteliode esclerosante y sarcoma de alto grado no clasificable se detectaron en un caso (0.9%).

Se realizó inmunohistoquímica con los anticuerpos MDM-2 y CDK-4 en un total de 54 casos, 27 liposarco-

Cuadro 3: Sensibilidad y especificidad para MDM-2 y CDK-4.

Tumor	Sensibilidad				Especificidad			
	MDM-2 (%)	IC _{95%}	CDK-4 (%)	IC _{95%}	MDM-2 (%)	IC _{95%}	CDK-4 (%)	IC _{95%}
Liposarcoma	44.44	25.7-63.18	77.77	62.09-93.45	66.66	48.8-84.4	51.85	33-70.69
Leiomioma	33.30	2.5-64.3	22.22	4.9-49.38	60.00	45.68-74.3	28.80	15.6-42.1
Mixofibrosarcoma	36.36	64.79-79.35	73.00	46.4-99	60.46	45.85-75.07	39.53	24.9-54.14
Sar. pleo. ind.	29.00	4.8-62	43.00	6.1-79.5	59.57	1.5-58.4	34.04	1.5-58.4

Cuadro 4: Comparación TLE-1 para el diagnóstico de sarcoma sinovial con anticuerpos realizados previamente.

Caso	Anticuerpo						TLE-1
	CKAE1/AE3	EMA	CD99	Bcl-2	CD56	CD34	
1							+
2		+	+	+		+	+
3	-	+	+	+	+	-	-
4							+
5	+	+	+		+	-	+
6							+
7	+	+	+	+		-	+
8	-	-	+	+		-	+
9	-	+	+	+	+	-	+

mas, 11 mixofibrosarcomas, nueve leiomiomas y siete sarcomas pleomórficos indiferenciados, obteniendo los resultados que se muestran en la *figura 1*.

Se calculó su sensibilidad y especificidad, obteniendo los siguientes resultados (*Cuadro 3*).

A nueve casos de sarcoma sinovial se les realizó inmunohistoquímica con el anticuerpo TLE-1, el cual fue positivo en todos los casos, excepto uno que corresponde a la variante histológica monofásica (*Cuadro 4*).

A seis casos de TMVNP se les realizó inmunohistoquímica con el anticuerpo proteína S-100 y sólo a cuatro de ellos con SOX-10, los cuales fueron positivos para todos los casos (*Cuadro 5*).

Discusión

El diagnóstico de las neoplasias de tejidos blandos a menudo es un reto diagnóstico para el patólogo; la inmunohistoquímica y biología molecular son herramientas que se utilizan cada vez más frecuentemente en la práctica diaria. La clasificación de estos tumores ha evolucionado durante la última década y su denominación puede ser bastante compleja.

En 2005, Matthieu Bui Nguyen Binh y cols. estudiaron 559 tumores de tejidos blandos (liposarcomas bien diferenciados, liposarcomas dediferenciados, tumores adiposos benignos y sarcomas no adipocíticos) para la expresión de MDM-2 y CDK-4 usando inmunohistoquímica; concluyendo que la expresión de estos anticuerpos es un complemento útil para distinguir los liposarcomas bien diferenciados de los

tumores adiposos benignos y separar los liposarcomas dediferenciados de los poco diferenciados de otra estirpe histológica, ya que ambos anticuerpos se expresaron en más del 90% de los liposarcomas. En nuestro estudio se corroboró la expresión de estos dos anticuerpos en liposarcomas bien diferenciados; sin embargo, estamos por debajo de lo reportado en la literatura con el 44.4 y 77.7% para MDM-2 y CDK-4, respectivamente, y quizás esta variabilidad en la expresión puede estar en relación con las diferentes marcas y clonas utilizadas. Matthieu Bui Nguyen Binh y cols. enfatizan que es un anticuerpo muy sensible para discriminar estas neoplasias; sin embargo, no son absolutamente específicos; en nuestro estudio, el MDM-2 resultó con baja sensibilidad (44.4%), pero con una especificidad considerablemente representativa (66.6%), incluso mayor que en el resto de las neoplasias estudiadas, por lo que es de utilidad diagnóstica en conjunto con el CDK-4 por su alta sensibilidad (77.77%), pero poca especificidad.

En nuestro país, Ortiz y cols. en 2015 estudiaron 21 casos de sarcomas sinoviales; la variante más frecuente fue la monofásica con 16 casos (76.2%), similar a lo obtenido en el presente trabajo con seis casos para dicha variante (67%).

Este mismo autor demostró la expresión de TLE-1 en el 62% de los casos utilizando, entre otros marcadores, el TLE-1 un año después. Bharat Rekhi y cols. demostraron la expresión de este anticuerpo en 40 de 42 sarcomas sinoviales (95.2%). En nuestro trabajo se obtuvieron resultados muy similares, ya que de los nueve casos evaluados, ocho resultaron positivos (88.9%). Por lo anterior, este anticuerpo resultó útil para la confirmación del diagnóstico de sarcoma sinovial.

Cuadro 5: Comparación de IHQ para el diagnóstico de TMVNP y anticuerpos realizados.

Caso	Anticuerpo	
	S-100	SOX-10
1	+	+
2	+	+
3	+	NR
4	+	+
5	+	+
6	+	NR

Karamchandani y cols. en 2012 evaluaron la sensibilidad y especificidad del SOX-10 y la proteína S-100 en 1,012 tejidos de tumores derivados tanto de la cresta neural como otros, incluido el TMVNP, encontrando que la proteína S-100 aumentó la sensibilidad (40%), en comparación con SOX-10 (27%), pero la mayoría de estos casos fueron negativos tanto para SOX-10 como para S-100 (56%). En nuestro estudio, todos los casos de TMVNP fueron positivos para SOX-10, además de ser previamente positivos para la proteína S-100, por lo que, a pesar de que nuestra casuística es pequeña, es posible afirmar que el SOX-10 como anticuerpo de reciente uso en nuestro hospital puede ser una herramienta de utilidad para el diagnóstico de estos tumores.

El anticuerpo MUC-4 sólo se expresó en el fibrosarcoma epitelioides esclerosante, en 2015 se reportó que discrimina hasta el 95% de estas neoplasias y en más del 99% de los sarcomas fibromixoides de bajo grado, por lo que se confirmó su utilidad diagnóstica en este único caso.

Conclusión

A pesar de que el Hospital Central Militar no es un centro de concentración de padecimientos neoplásicos y tomando en cuenta la incidencia conocida de estas neoplasias, consideramos que la casuística obtenida en el periodo estudiado representó un número importante que refleja el gran volumen de casos que se evalúan en esta institución.

El estudio de inmunohistoquímica resultó ser una herramienta útil para el diagnóstico de estos tumores, pues discrimina líneas de diferenciación en tumores específicos, por lo que siempre será indispensable utilizar una batería inicial de anticuerpos con probabilidad de ampliarse con base en los hallazgos morfológicos.

Para las neoplasias mesenquimatosas con morfología de sarcoma pleomórfico indiferenciado se propone el siguiente panel inicial: citoqueratinas AE1/AE 3, actina de músculo liso, CD34, proteína S-100, H-Caldesmon, antígeno epitelial de membrana, CD10 y desmina. Para biopsias con patrón predominantemente fusocelular: citoqueratina AE1/AE3, antígeno epitelial de membrana, Bcl-2, CD99, CD34, proteína S-100, actina de músculo liso y TLE-1. En biopsias de tumores mixoides de bajo grado: proteína S-100, SOX-100, actina de músculo liso, desmina, CD34 y MUC-4 para descartar intencionadamente sarcoma fibromixoides de bajo grado.

Nunca olvide que el CDK-4 y MDM-2 se deberán utilizar de manera juiciosa en biopsias de neoplasias poco diferenciadas, y en correlación con marcadores adicionales cuando la sospecha clínica sea de un liposarcoma.

Finalmente, siempre se deberá tener en cuenta que no existe un marcador específico y que debe utilizarse un panel de anticuerpos en conjunto debido a la amplia heterogeneidad de las neoplasias mesenquimatosas.

REFERENCIAS

1. Banerjee R, Bandopadhyay D, Abilash VG. Epidemiology, pathology, types and diagnosis of soft tissue sarcoma: a research review. *Asian J Pharm Clin Res.* 2013; 6 Suppl 3: 18-25.
2. Burningham Z, Hashibe M, Spector L et al. The epidemiology of sarcoma. *Clinical Sarcoma Research.* 2012; 2: 14.
3. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 282-291.
4. Ariyan CE, Brady MS. History of regional chemotherapy for cancer of the extremities. *Int J Hyperthermia.* 2008; 24 (3): 185-192.
5. Rizo-Ríos P, Sierra-Colindres MI, Vázquez-Piñón G, Cano-Guadiana M, Meneses-García A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. México: Instituto Nacional de Cancerología; 2007. PP. 203-287.
6. García Del Muro X et al. Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. *Med Clin (Barc).* 2011; 136 (9): 408.e1-408.e18.
7. Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decouvelaere AV, Cellier D, Gilly FN et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer.* 2010; 10: 150.
8. Valkov A, Sorbye SW, Kilvaer TK, Donnem T, Smeland E et al. The prognostic impact of TGF- β 1, fascin, NF- κ B and PKC- ζ expression in soft tissue sarcomas. *PLoS ONE.* 2011; 6 (3): e17507. doi: 10.1371/journal.pone.0017507.
9. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e20294.
10. Moore K. The developing human. Clinically oriented embryology. 8th ed. Saunders; 2008.
11. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F eds. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumours. Vol 5. Lyon, France: IARC Press; 2002. p. 120.

Dirección para correspondencia:

Marcela Patricia De Luna-Sánchez

Av. Palo Solo, Núm. 140, Edif. D, Depto. 6,
Col. Palo Solo, 52777, Huixquilucan, Estado de México.
Tel: 044 55 4010-7314

E-mail: mapat_dlun@hotmail.com