

Anatomía patológica en sarcomas de partes blandas. Biología molecular y nuevas técnicas de diagnóstico diferencial

L. ORTEGA MEDINA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas se pueden dividir en cuatro categorías: a) los que tienen cariotipos complejos; b) los que tienen cariotipos sencillos con traslocaciones recíprocas específicas; c) los que tienen mutaciones somáticas específicas; y d) los que muestran amplificaciones específicas. Solo los dos primeros grupos se revisan en este artículo. Los sarcomas complejos constituyen el 50% de los sarcomas e incluyen la mayor parte de tumores fusocelulares y pleomórficos. En los sarcomas sencillos, las traslocaciones afectan a genes que pueden dar lugar a tres tipos de fusiones génicas que actúan como mediadores oncogénicos, factores de transcripción aberrantes, receptores de tirosin-quinasa y factores de crecimiento activados constitutivamente. Los genes de fusión se pueden detectar por FISH y RT-PCR y no solo dan información acerca de genes esenciales para el desarrollo tumoral, sino que han dado a los patólogos una herramienta diagnóstica. En la revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presentan las alteraciones moleculares de los diferentes tumores de partes blandas.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Traslocación. Molecular. Fusión génica.

INTRODUCCIÓN

La aplicación de técnicas citogenéticas y moleculares en el estudio de los tumores de partes blandas, desde el descubrimiento de la traslocación del sarcoma de Ewing en 1992 (1,2), ha permitido establecer subgrupos de sarcomas de acuerdo con sus características. Según estos criterios, pueden establecerse cuatro grandes grupos:

- Tumores con alteraciones genéticas inespecíficas y cariotipos complejos, que constituyen el grupo más nutrido y que está representado, como ejemplo, por los sarcomas pleomorfos (3).

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas can be divided in four categories, those with complex karyotypes, those with simple karyotypes that bear specific reciprocal translocations which can be used as diagnostic markers; those with specific somatic mutations and those with specific amplifications. Only the two first groups will be reviewed in this paper. Complex sarcomas account for the 50% of tumours and include most of spindle and pleomorphic tumours. In sarcomas with simple karyotypes, specific translocations involve different kind of genes that may give rise to at least three types of fusion genes that are oncogenic mediators: aberrant transcription factors; and tyrosine kinases receptor and growth factors constitutively active. Fusion genes are detected by fluorescence in situ hybridization and reverse transcription-PCR technologies, and not only give information about genes that are essential for tumour development but also have given pathologists a valuable diagnostic tool. WHO classification has been reviewed presenting the molecular alterations of the different soft tissue tumours.

KEY WORDS: Sarcoma. Translocation. Molecular. Genetic fusion.

- Tumores con traslocaciones cromosómicas recíprocas específicas, que pueden ser utilizadas como marcadores diagnósticos y, generalmente, cariotipos sencillos. Constituyen entre el 15-20% (4-6).
 - Tumores con mutaciones oncogénicas específicas, como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (7).
 - Tumores con amplificaciones específicas (como MDM2 y CDK4,) como los liposarcomas bien diferenciados/desdiferenciados (8).
- Estos dos últimos grupos no serán tratados en esta revisión.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

La muestra idónea para estudios moleculares es el material en fresco o congelado, ya que la degradación es mínima y se preserva con excelente calidad el DNA y el RNA, de forma que se puede aplicar cualquier técnica molecular: detección de mutaciones somáticas, reordenamientos cromosómicos, matrices de expresión génica, secuenciación, perfil de miRNA, etc. El tejido fijado en formol, o las citologías fijadas, no muestran ácidos nucleicos tan bien preservados, pero por lo general pueden ser utilizados sin problema en muchos casos, especialmente en las pruebas en las que es necesario el DNA. Sí hay que ser especialmente riguroso con los aspectos preanalíticos de la prueba, ya que fijaciones prolongadas en formol (más de 24 horas) pueden afectar negativamente a la calidad de los ácidos nucleicos. De igual forma, una fijación escasa puede ser también perjudicial. Otros fijadores (como los que contienen metales pesados) no se deben utilizar. El material decalcificado, que a veces es el único disponible en la patología de los sarcomas, tampoco se debe utilizar por la excesiva fragmentación del DNA que producen las sustancias decalcificadoras. Estos aspectos preanalíticos hay que tenerlos en cuenta cuando se analizan muestras antiguas, de archivo, de las que no se conoce exactamente el protocolo de fijación. Algunas sociedades científicas han descrito protocolos de manejo de las muestras (9) para garantizar los resultados de los estudios moleculares. Se ha comprobado que en el campo de los sarcomas, tanto el FISH como la RT-PCR se pueden aplicar en el diagnóstico utilizando material fijado en formol e incluido en parafina (10).

La técnica de FISH detecta una secuencia específica de DNA en células en interfase y requiere conocimiento de la alteración que se quiere demostrar. Tiene la desventaja de la escasez de sondas que están disponibles comercialmente y puede ser negativa si hay pocas células tumorales o la fijación no ha sido adecuada (Fig. 1).

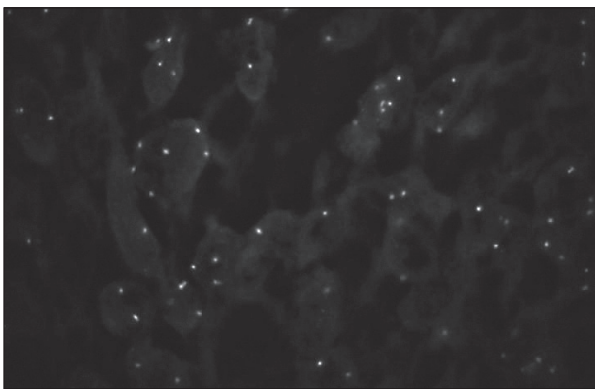


Fig. 1. Sarcoma sinovial. Traslocación que afecta al gen SS18. La separación de las señales verde y roja indican la presencia de traslocación (FISH sonda break-apart).

La RT-PCT es el método estándar para detectar transcritos quiméricos específicos de RNA. Sus principales obstáculos son el tiempo de fijación y el tipo de fijador utilizado y el alto riesgo de contaminación, especialmente en laboratorios pequeños. Se pueden obtener resultados inesperadamente negativos si el transcrito es desconocido, los primeros están mal diseñados, el diagnóstico morfológico es cuestionable o si el material tumoral es necrótico o escaso (11).

La inmunohistoquímica puede servir como marcador subrogado de la alteración molecular. De esta forma, con anticuerpos específicos se puede comprobar como FLI1 y ERG son expresados en los sarcomas de la familia del tumor de Ewing; WT1 se expresa en el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas; TFE3 se expresa en el sarcoma alveolar de partes blandas y ALK en tumor miofibroblástico inflamatorio (11).

TUMORES CON CARIOTIPOS COMPLEJOS

Este grupo incluye aproximadamente el 50% de los sarcomas de partes blandas y está constituido fundamentalmente por los tumores fusocelulares y pleomórficos: liposarcoma pleomórfico, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma pleomorfo, angiosarcoma, osteosarcoma extraesquelético, tumor maligno de vaina nerviosa periférica y sarcoma pleomorfo indiferenciado.

En este grupo, las alteraciones moleculares presentes no son útiles como herramienta diagnóstica, aunque la aparición de alteraciones recurrentes parece que puede jugar un papel en la progresión tumoral y la diseminación metastásica.

LIPOSARCOMA PLEOMÓRFICO

Es el menos frecuente de los liposarcomas, constituye solo el 5% de todos ellos (12) y muestra elevado número de copias cromosómicas y de ordenamientos estructurales complejos, similares a los que aparecen en el sarcoma pleomórfico indiferenciado (13). Se observa delección de 13q14.2-q14.3 de la vía RB1 (14). Otras alteraciones frecuentes son la pérdida de 17p13, que incluye TP53, y 17q11.2, que contiene el gen de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Hay mutaciones de TP53 (13) y amplificaciones de δ -catenina y desregulación de genes involucrados en la adipogénesis que podrán explicar la tendencia a dar metástasis y a perder la diferenciación adiposa en este tumor (14). No hay amplificación de MDM2, lo que permite diferenciarlo del liposarcoma dediferenciado (15).

MIXOFIBROSARCOMA

Hasta la clasificación de la OMS de 2002 (16) era considerado una variante de fibrohistiocitoma maligno, concepto que ha desaparecido en la actualidad, por lo que es difícil

encontrar en la bibliografía más antigua datos relativos a este tumor. Sí se sabe que el aumento de aberraciones citogenéticas y de grado se asocia a la recurrencia local (17).

FIBROSARCOMA

Aunque hace unos años este era un diagnóstico muy frecuente, en la actualidad la reclasificación gracias a las técnicas auxiliares lo ha convertido en una rareza y, actualmente, el diagnóstico de fibrosarcoma del adulto es un diagnóstico de exclusión, por lo que los datos relativos a sus alteraciones citogenéticas son escasos. Tiene múltiples reordenamientos cromosómicos con ganancias de 4q, 6q, 7, y 20 y pérdidas de cromosomas 13 y 14 (18).

LEIOMIOSARCOMA

Es un tumor frecuente, representando hasta el 8-10% de los sarcomas, y muestra ganancias y pérdidas cromosómicas, así como amplificaciones variables (19). Algunas de estas alteraciones son más frecuentes y tienden a relacionarse con mal pronóstico, mayor tamaño tumoral y diseminación metastásica, como la pérdida de 1p12-pter, de 2p, de 13q14-q21 (vía de Rb) (20), de 10q (vía PTEN) (21) y de 16q y ganancias de 17p, 8q y 5p14pter (20,21). Hay activación de mTOR y sus dianas, y algunos ensayos clínicos han demostrado algo de eficacia en análogos de rapamicina como el everolimus (22).

Algunos leiomiomas aparecen en pacientes inmunodeprimidos con relación con infección por virus de Epstein-Barr que puede ser demostrado por hibridación *in situ* o PCR.

RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFO

Son raros, en torno al 5%, y las revisiones sobre sus alteraciones citogenéticas escasas. Muestran cariotipos complejos inespecíficos con pérdidas y ganancias cromosómicas (23).

ANGIOSARCOMA

Tienen cariotipos complejos y hay pocos datos de sus alteraciones moleculares. Muestran mutaciones de KRAS-2 y TP53 con alteraciones de la vía de TP53/MDM2 y expresión elevada de TP53 y MDM2 en el 60% de los casos (24).

OSTEOSARCOMA EXTRAESQUELÉTICO

Los datos son escasos, con cariotipos complejos y similares a los del osteosarcoma óseo. Los genes TP53

y RB1 están afectados mediante pérdidas alélicas, reordenamientos o mutaciones puntuales; también están afectados genes involucrados en la regulación del ciclo celular (p14ARF, p16INKa, MDM2, etc.) (25).

TUMOR MALIGNO DE VAINA NERVIOSA PERIFÉRICA (TMVNP)

Entre el 5-8% de todos los sarcomas, aproximadamente la mitad aparecen en el seno de una neurofibromatosis de tipo 1. Muestran cariotipos complejos con aberraciones cromosómicas, más frecuentemente pérdidas (1p12-13, 1p21, 1p36, 3p21-pter, 9p13-21, 9p22-24, 10, 10p11-15, 11p, 11q21-25, 13q14, 15p, 16/16q24, 17/17p, 17q11-12, 17q21-25, 22, 22p, 22q13, y 22q11-12) que ganancias (7p21-q36, 7p22, 7q, 8, 8q11-23, 1q25-44, y5q13-35) (26,27). El TMVNP esporádico y asociado a NF-1 muestran pérdida monoalélica o bialélica del gen supresor NF-1 (en 17q11.2) que codifica la neurofibromina, en el 20-50% de los casos (26), y cuya pérdida funcional es un paso precoz en la patogenia de los tumores de vaina nerviosa periférica al activar la cascada de señalización de ras y su consiguiente activación. No obstante, se necesitan otras alteraciones adicionales para la progresión de benigno a maligno; así TP53 (localizado en 17p13), CDKN2A (en 9p21, que codifica las proteínas inhibidoras de ciclo celular p16INK4A y p14ARF) y RB1 (en 13q14) se inactivan (26).

SARCOMA PLEOMORFO INDIFERENCIADO

Supone el 5-7% de todos los sarcomas, con reordenamientos que afectan al 30-35% del genoma pero sin alteraciones numéricas o estructurales específicas (28). Tienen alteraciones similares a otros sarcomas como el leiomiomasarcoma, con pérdidas de 1q32.1, 2p25.3, 2q36-q37, 8p23, 9p, 10q21-q23, 11q22, 13q14-q21, 16q11 y 16q23, ganancias de 1p36-p31, 1q21-q24, 2p, 4p16, 5p, 5q34, 6q, 7p15-p22, 7q21-qter, 17q, 9q, 14q, 16p13, 17q, 19p13, 19q13.11-q13.2, 20q, y 21q, y amplificaciones de *loci* 1p33-p34, 12q13-q15, 17cen-p11.2, y17p13-pter (29,30). El desequilibrio más frecuente del sarcoma pleomorfo indiferenciado es la pérdida de 13q que conduce a la inactivación de RB (31) y también son frecuentes las alteraciones en la vía TP53/ARF/MDM2 (29). Un estudio de expresión génica ha mostrado que por este método algunos sarcomas indiferenciados podían ser reclasificados en otra categoría, especialmente la de mixofibrosarcoma. La reevaluación morfológica demostró concordancia con los estudios génicos (32).

TUMORES CON TRASLOCACIONES CROMOSÓMICAS RECÍPROCAS ESPECÍFICAS

En las traslocaciones existe un modelo general en el que el gen 5 proximal contribuye con un promotor y un dominio

funcional (por ejemplo, EWS, FUS), mientras que el gen 3 distal aporta un dominio de unión al DNA (por ejemplo, FLI1, ERG, ATF1, DDIT3, WT1). El primero determina el potencial de transactivación y el nivel de expresión, y el segundo la especificidad de la activación transcripcional (11). La traslocación produce genes de fusión que dan lugar a tres tipos de mediadores oncogénicos (33): factores de transcripción aberrantes con un RNA específico tumoral; fusión de un dominio catalítico de un receptor de tirosín-quinasa con una proteína que da lugar a la dimerización del receptor y su activación constitutiva en independencia del ligando activados; y factores de crecimiento quiméricos autocrinos constitutivamente activados, como ocurre en el dermatofibrosarcoma *protuberans* con la fusión de COL1A-PDGFB (Fig. 2). Por el tipo de genes afectados encontramos los siguientes grupos (Tabla I):

- *Fusiones génicas que afectan a los genes TET.* Casi la mitad de las proteínas de fusión que participan en la iniciación y desarrollo de los sarcomas pertenecen a la familia de genes TET (acrónimo de TLS/FUS, EWSR1 y TAFII68) y participan en la unión al RNA, su transcripción y metabolismo (34). Aparecen en los siguientes sarcomas: sarcoma de la familia del tumor de Ewing; tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas; sarcoma de células claras; fibrohistiocitoma angiomatoide; condrosarcoma mixoide; liposarcoma mixoide; y fibrosarcoma mixoide de bajo grado.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes que codifican receptores de tirosín-quinasa.* En fibrosarcoma congénito y tumor miofibroblástico inflamatorio.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes de remodelado de la cromatina.* En sarcoma sinovial.
- *Fusiones génicas que afectan a los genes de factores de crecimiento.* En dermatofibrosarcoma *protuberans*, fibroblastoma de células gigantes.
- *Fusiones génicas que afectan a otros genes.* En rhabdomyosarcoma alveolar y sarcoma alveolar de partes blandas.

TABLA I
GENES AFECTADOS EN LAS TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS

<i>Genes afectados</i>
Genes TET (TLS/FUS, EWSR1 y TAFII68)
Genes que codifican receptores de tirosín-quinasa
Genes de factores de crecimiento
Otros genes

El hallazgo de las traslocaciones ha contribuido a reforzar y clarificar, en algunos casos, la clasificación de los sarcomas. La relación entre algunos tumores ya se había sospechado por sus rasgos morfológicos, y la demostración de traslocaciones idénticas ha permitido unificar entidades. Esto ha ocurrido, por ejemplo, en el caso del sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico periférico o en el liposarcoma mixoide y de células redondas. De forma contraria, ha permitido separar entidades en las que el aspecto morfológico es muy similar y, por tanto, el diagnóstico diferencial difícil. Como ejemplo, se puede citar el caso del rhabdomyosarcoma embrionario y alveolar, el liposarcoma retroperitoneal con cambios mixoides y el liposarcoma mixoide o el estrosioneuroblastoma y el sarcoma de Ewing. Por último, ha permitido reclasificar algunas entidades; valga como ejemplo el fibrohistiocitoma angiomatoide que se consideraba dentro del grupo de tumores fibrohistiocitarios y que ha pasado a encuadrarse en el de tumores de diferenciación incierta.

Los transcritos son marcadores diagnósticos moleculares altamente específicos y prevalentes. Una excepción es el rhabdomyosarcoma alveolar que muestra la traslocación específica, según las series entre el 26% y el 80% de los casos. La causa puede ser porque realmente se trate de rhabdomyosarcomas embrionarios o porque haya otras traslocaciones desconocidas hasta el momento (35).

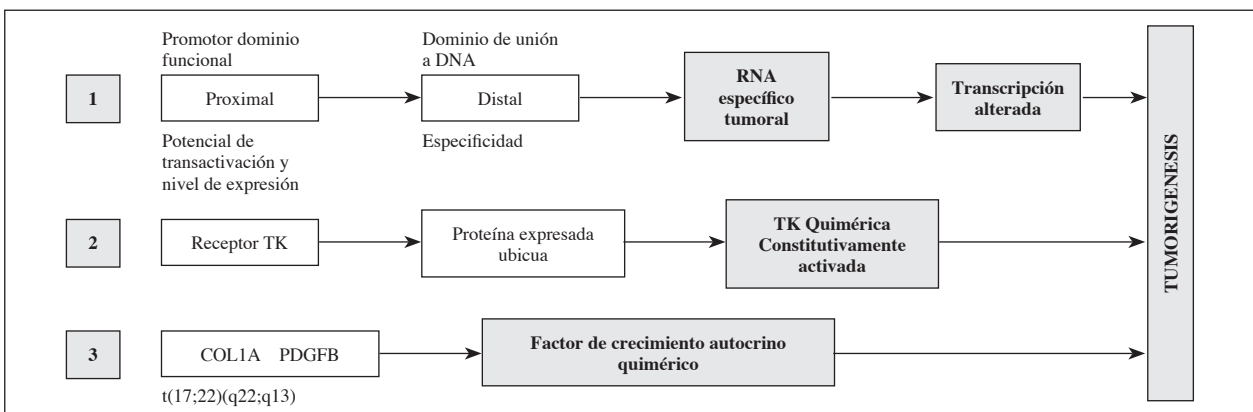


Fig. 2. Tipos de fusiones génicas que actúan como mediadores oncogénicos; factores de transcripción aberrantes, receptores tirosín-quinasa y factores de crecimiento.

El tipo de fusión también tiene relevancia pronóstica. En el sarcoma de Ewing, por ejemplo, los pacientes con tumores con fusión EWS-FLI1 tienen mejor supervivencia que aquellos que muestran otros transcritos (36). En el rhabdomyosarcoma alveolar, la presencia de PAX7-FOXO1A muestra un pronóstico más favorable que la de PAX3-FOXO1A (35); en el sarcoma sinovial, el transcrito SYT-SSX2 tiene mejor pronóstico que el SYT-SSX1 (37).

En la mayor parte de los casos, las técnicas moleculares se deben utilizar como validación del diagnóstico histológico, especialmente en algunas áreas de difícil diagnóstico diferencial, como es el caso de los tumores pediátricos de células pequeñas; en la diferenciación entre tumores benignos como el perineuroma y malignos como el sarcoma fibromixóide de bajo grado; o el lipoblastoma y el liposarcoma mixóide; o cuando la presentación clínica, localización o algún dato inmunohistoquímico es inusual, como podría ocurrir con sarcomas de Ewing viscerales, atípicos morfológicamente o con expresión de citoqueratina (11). Es en estos casos cuando las técnicas moleculares son imprescindibles, aunque algunos médicos clínicos puedan pensar que sin técnicas moleculares no se puede hacer un diagnóstico de certeza en el campo de los sarcomas. Hay que comentar, además, que la disminución progresiva del tamaño de las biopsias se acompaña de un incremento de las técnicas e información que se solicitan al patólogo. Hay que tener presente que un diagnóstico preciso solo es posible con una muestra suficiente y adecuada. Basar un diagnóstico exclusivamente en una técnica molecular, sin otros datos clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos puede ser catastrófico, valga como ejemplo asumir que un tumor que trasloca EWS es un sarcoma de Ewing, cuando tumores tan diferentes como el liposarcoma mixóide, el carcinoma mucoepidermoide de glándula salival o el hidradenoma cutáneo también lo hacen (6).

De acuerdo con la clasificación de los tumores de partes blandas de la OMS, vamos a revisar aquellos que muestran traslocaciones específicas (Tabla II):

- *Tumores adiposos*. En este grupo solo el liposarcoma mixóide muestra traslocaciones, la más frecuente t(12;16)(q13;p11), que da lugar al producto de fusión FUS-DDIT3 (conocido previamente como TLS-CHOP) y menos frecuentemente t(12;22)(q13;q12) que produce EWSR1-DDIT3. DDIT3 es un gen involucrado en la diferenciación adipocitaria (38).
- *Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos*. Prácticamente todos los casos de dermatofibrosarcoma *protuberans* tienen una traslocación entre los cromosomas 17 y 22 que dan lugar a la fusión t(17;22)(q22;q13) entre los genes COL1A1 y PDGFβ, que es de ayuda en el diagnóstico en el 25% de los casos, a pesar del cuadro clinicopatológico gene-

ralmente típico de estas lesiones, e imprescindible en el 5%. Además se ha demostrado una clara relación entre esta entidad y el fibroblastoma de células gigantes, ya que comparten la misma alteración molecular (39).

En el tumor fibroso solitario (TFS) se ha encontrado la fusión génica NAB2-STAT6, lo que explica la especificidad inmunohistoquímica nuclear del marcador STAT6 para estos tumores. La más frecuente, NAB2ex4-STAT6ex2/3, corresponde al TFS clásico pleuropulmonar en pacientes mayores y comportamiento clínico benigno. La segunda más frecuente, NAB2ex6-STAT6ex16/17, se encuentra en pacientes más jóvenes, en partes blandas profundas y con fenotipo y comportamiento clínico más agresivo (40).

El fibrosarcoma congénito o infantil es un tumor de muy rápido crecimiento y marcada agresividad local, pero sin tendencia a metastatizar, que muestra fusión de los genes ETV6-NTRK3 que da lugar a la traslocación t(12;15)(p13;q25), idéntica al del nefroma mesoblástico congénito (41).

El sarcoma fibromixóide de bajo grado muestra traslocaciones que afectan a los genes CREB3L2 o CREB3L1 con el gen FUS, que da lugar a la traslocación t(11;16)(p11;p11) mucho más frecuentemente y más raramente a la t(7;16)(q34;p11) (42). Menos frecuentemente CREB3L1 se une no con FUS sino con EWSR1, y da lugar a la traslocación t(11;22)(p11;q12) (43). La presencia de estas alteraciones moleculares es muy importante en este tumor, que puede ser de aspecto morfológico sumamente inocente y muy difícil de diferenciar de lesiones benignas de vaina nerviosa, como son los perineuromas. La presencia de estas alteraciones nos permite hacer un diagnóstico de certeza. Por otra parte, el fibrosarcoma epitelióide esclerosante muestra las mismas alteraciones moleculares, por lo que se cree que hay una íntima relación entre ambas entidades y que pueden ser dos aspectos morfológicos de un sarcoma fibroblástico.

El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio muestra la traslocación t(1;10)(p22;q24) que afecta a los genes TGFBR3 y MGEA5. Estas mismas alteraciones moleculares se presentan en el tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico y en el tumor angioectático hialinizante pleomórfico, encuadrados actualmente en el grupo de tumores de diferenciación incierta, por lo que se ha planteado que estas tres entidades pertenezcan a un mismo grupo de tumores (44).

El tumor miofibroblástico inflamatorio tiene reordenamientos, y sobreexpresión, del gen ALK en 2p23, en aproximadamente el 50% de los casos, con distintos genes como TPM3/4, RANBP2, TFG, CARS, ATIC LMNA, PRKAR1A, CLTC, FN1, SEC31A, EML4. Además recientemente se han identificado fusiones génicas de otras quinasas, como son ROS1 con TFG y PSGFRB con NAB2 (45).

TABLA II
TRASLOCACIONES Y PRODUCTOS DE FUSIÓN EN LOS SARCOMAS CON TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS
SIGUIENDO LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

<i>Tumor</i>	<i>Traslocación</i>	<i>Producto de fusión</i>
<i>Tumores adiposos</i>		
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	FUS-DDIT3
	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-DDIT3
<i>Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos</i>		
Fibroblastoma de células gigantes	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFβ
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFβ
Tumor fibroso solitario	Varios	NAB2-STAT6
Fibrosarcoma congénito	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Sarcoma fibromixoide de bajo grado	t(7;16)(q34;p11)	CREB3L1-FUS
	t(11;16)(p11;p11)	CREB3L2-FUS
	t(11;22)(p11;q12)	CREB3L1-EWSR1
Fibrosarcoma epitelioide esclerosante	t(11;16)(p11;p11)	CREB3L2-FUS
	t(11;22)(p11;q12)	CREB3L1-EWSR1
Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
Tumor miofibroblástico inflamatorio	t(1;2)(q22;p23)	TPM3-ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4-ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CTLC-ALK
	t(2;2)(p23;q13)	RANBP2-ALK
<i>Tumores vasculares</i>		
Hemangioendotelioma epitelioide	t(1;3)(p36.3;q25)	WWTR1-CAMTA1
Hemangioendotelioma pseudomiogénico	t(7;19)(q22;q13)	SERPINE1-FOSB
<i>Tumores de diferenciación incierta</i>		
Tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
Fibrohistiocitoma angiomatoide	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-CREB1
	t(12;16)(q13;p11)	FUS-ATF1
	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1
Tumor fibromixoide osificante	t(6;12)(p21;q24.3)	EP400-PHF1
		MEAF6-PHF1
		EPC1-PHF1
		ZC3H7B-BCOR
Mioepitelioma de partes blandas	t(6;22)(p21;q12)	EWSR1-POU5F1
	t(1;22)(q23;q12)	EWSR1-PBX1
Tumor angioectático hialinizante pleomórfico	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5
<i>Sarcomas sinoviales</i>		
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SS18-SSX1
		SS18-SSX2
		SS18-SSX4
Sarcoma alveolar	der(17)t(X;17)(p11.2;q25)	TFE3-ASPSCR1
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1
	t(2,22)(q34;q12)	EWSR1-CREB1

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)

TRASLOCACIONES Y PRODUCTOS DE FUSIÓN EN LOS SARCOMAS CON TRASLOCACIONES RECÍPROCAS ESPECÍFICAS SIGUIENDO LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

<i>Tumor</i>	<i>Traslocación</i>	<i>Producto de fusión</i>
<i>Tumores de diferenciación incierta</i>		
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG
	t(20;22)(q13;q12)	EWSR1-NFATC2
	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-FEV
	t(7;22)(p22;q12)	EWSR1-ETV1
	t(17;22)(q12;q12)	EWSR1-E1AF
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1-SP3
	t(1;22)(p36.1;q12)	EWSR1-ZNF278
Sarcoma Ewing-like	la t(6;22)(p21;q12)	EWSR1-POU5F1
	t(4;19)(q35;q13.1)	CIC-DUX4
	t(X;19)(q13;q13.3)	CIC-FOXO4
		BCOR-CCNB3
	t(X;4)(p11.4;q31.1)	BCOR-MAML3
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22-31;q11-12)	EWSR1-NR4A3
	t(9;17)(q22;q11)	RBP56-NR4A3
Tumor desmoplásico de células pequeñas	t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG

- *Tumores musculares estriados.* En este grupo tenemos al rhabdomyosarcoma alveolar que muestra, entre el 26% y el 80% de los casos, las traslocaciones t(2;13)(q35;q14) o t(1;13)(p36;q14) y dan lugar a las fusiones PAX3-FOXO1A o PAX7-FOXO1A respectivamente (46). La presencia de la primera denota un curso más agresivo. La existencia de estas fusiones es fundamental en el diagnóstico diferencial con el rhabdomyosarcoma embrionario, y se ha sugerido que su ausencia se debe realmente a que se trata de rhabdomyosarcomas embrionarios poco diferenciados que morfológicamente se asemejan a rhabdomyosarcomas alveolares (47).
- *Tumores vasculares.* En el 86% de los hemangioendoteliomas epitelioides, que en la actualidad se consideran sarcomas con plena capacidad metastásica, se produce una traslocación, t(1;3)(p36.3;q25), entre el gen WWTR1 del cromosoma 3 y el gen CAMTA1 del cromosoma 1, que puede ser de gran utilidad en casos de difícil diagnóstico. Un pequeño porcentaje (inferior al 5%) muestra la fusión YAP1-TFE3. Además, con inmunohistoquímica se puede poner de manifiesto la expresión nuclear de CAMTA1 (48). Hay una variante de hemangioendotelioma, el pseudomiogénico, que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el sarcoma epite-

lioide. Recientemente se ha descrito una alteración molecular que puede ser útil en esta diferenciación, la traslocación t(7;19)(q22;q13) que da lugar a la fusión SERPINE1-FOSB, que se acompaña de la expresión nuclear de FOSB (49).

- *Tumores de diferenciación incierta.* Este es un grupo muy heterogéneo con gran número de entidades de las cuales varias muestran traslocaciones recíprocas específicas. Ya se ha hecho mención en el epígrafe de tumores fibroblásticos/miofibroblásticos de las alteraciones del tumor lipomatoso fibrohistiocítico hemosiderótico y del tumor angioectático hialinizante pleomórfico que muestran la traslocación t(1;10)(p22;q24) que afecta a los genes TGFBR3 y MGEA5, la misma que el sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio (44).

El hallazgo de las alteraciones moleculares del fibrohistiocitoma angiomasoide ha permitido separarlo de los antes llamados “tumores fibrohistiocitarios” e incluirlo en el grupo de lesiones de diferenciación incierta. La alteración más frecuente es la traslocación t(2;22)(q33;q12) con fusión EWSR1-CREB1 y más raramente la t(12;16)(q13;p11) con fusión FUS-ATF1 o la t(12;22)(q13;q12) con fusión EWSR1-ATF1 (50).

En el tumor fibromixoide osificante se han descrito distintas fusiones génicas, principalmente involucrando al gen

PHF1, como la traslocación t(6;12)(p21;q24.3) que da lugar a la fusión EP400-PHF1, otras fusiones son MEAF6-PHF1, EPC1-PHF1 y curiosamente la fusión ZC3H7B-BCOR (51) que aparece en algunos tumores Ewing-like (52).

El grupo de lesiones mioepitelioma/carcinoma mioepitelial/tumor mixto de partes blandas se refiere a un grupo de neoplasias que puede aparecer de forma pura con diferenciación hacia células mioepiteliales (mioepitelioma) o asociada a estructuras glandulares (tumor mixto) y que en el 50% de los casos muestra la fusión EWSR1-POU5F1 secundaria a la traslocación t(6;22)(p21;q12) o la EWSR1-PBX1, secundaria a la traslocación t(1;22)(q23;q12) (53).

El sarcoma sinovial muestra en más del 90% de los casos la traslocación t(X;18)(p11.2;q11.2) que da lugar a la fusión del gen SS18 (antes conocido como SYT) del cromosoma 18 con genes del cromosoma X, SSX1 (en dos tercios), SSX2 (un tercio) o raramente SSX4 (54). Además parece que el tipo de fusión está relacionado con la morfología, de forma que la fusión con SSX1 se produce fundamentalmente en los sarcomas sinoviales bifásicos y la que ocurre con SSX2 en los monofásicos (55). Esta última tiene, además, mejor pronóstico (37).

El sarcoma alveolar de partes blandas tiene la traslocación der(17) t(X;17)(p11.2;q25) que da lugar a la fusión del gen TFE3, un factor de transcripción, con el gen ASPSCR1, antes denominado ASPL, además se puede observar la expresión aberrante nuclear de TFE3 por inmunohistoquímica en el núcleo de las células tumorales (56).

En el sarcoma de células claras se puede detectar la traslocación t(12;22)(q13;q12) que afecta al gen EWSR1, que da lugar al producto de fusión génica EWSR1-ATF1 (57). Asimismo, con menos frecuencia, la traslocación t(2;22)(q34;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-CREB1 que a veces surge en el tracto gastrointestinal y que no siempre, a diferencia de los de partes blandas, muestran diferenciación melanocítica, aunque se observe marcada expresión inmunohistoquímica para proteína S-100 (58).

Como se ha comprobado previamente, el sarcoma de Ewing fue el primero en el que se detectó un alteración molecular (1,2) y que ha permitido establecer la unidad del sarcoma de Ewing/PNET (tumor neuroectodérmico primitivo) y de sus formas intermedias por la presencia de traslocaciones, la más común de ellas la t(11;22)(q24;q12), que fusiona el gen del sarcoma de Ewing (EWSR1) del cromosoma 22 con el gen FLI1 del cromosoma 11 (59). Otras traslocaciones que se pueden encontrar en este grupo de tumores son: la t(21;22)(q22;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-ERG; la t(20;22)(q13;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-NFATC2; la t(2;22)(q33;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-FEV; la t(7;22)(p22;q12), que da lugar a la EWSR1-ETV1; la t(17;22)(q12;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-E1AF; la t(2;22)(q31;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-SP3; la t(1;22)(p36.1;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-ZNF278; y la t(6;22)(p21;q12), que da lugar a la fusión EWSR1-POU5F1 (60). Otra razón para establecer la unidad de este grupo es que aunque se había

supuesto que aquellas lesiones que mostraban marcadores de diferenciación neuroectodérmica tenían peor pronóstico, se ha visto que esto no es cierto (61). Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing plantean diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas, como el rhabdomyosarcoma, linfoma o tumor desmoplásico de células pequeñas, por lo que el diagnóstico ha de ser integral, morfológico, inmunohistoquímico y molecular. Más recientemente se han descrito tumores de células redondas con rasgos de Ewing, pero sin las alteraciones moleculares características, por lo que no pueden ser incluidos en este grupo y se han denominado Ewing-like. Sin embargo, se han empezado a detectar otras alteraciones moleculares específicas. La más frecuente es la t(4;19)(q35;q13.1), que afecta al gen CIC del cromosoma 4 y al DUX4 del cromosoma 9, y da lugar a la fusión CIC-DUX4. En todos los casos, la morfología era de un tumor de células redondas, con extensa necrosis, leve pleomorfismo nuclear, cromatina grosera, nucleolo prominente y focos de células claras y matriz mixoide y, en todos los casos, comportamiento altamente agresivo (62). También se ha encontrado la traslocación t(X;19)(q13;q13.3) con fusión CIC-FOXO4 (63). Asimismo, se ha descrito la fusión génica BCOR-CCNB3 resultante de una inversión paracéntrica del cromosoma X en tumores de partes blandas, en niños, y localización axial o extraaxial y morfología fusocelular con focos de células ovoides o redondas. Además, se observó intensa expresión nuclear, que podía desaparecer con la neoadyuvancia, de CCNB3 (64). Se han visto casos aislados de fusión entre el gen BCOR y otros, que da lugar a fusiones como la BCOR-MAML3, resultante de la traslocación t(X;4)(p11.4;q31.1) y la ZC3H7B-BCOR (52).

El condrosarcoma mixoide extraquelético, a pesar del nombre, no es un tumor de diferenciación cartilaginosa y de hecho se clasifica, según la OMS, en el grupo de tumores de diferenciación incierta, aunque suele expresar focalmente proteína S100. Citogenéticamente se caracteriza por mostrar una de las dos siguientes traslocaciones, la t(9;22)(q22-31;q11-12) o la t(9;17)(q22;q11), que dan lugar a las fusiones génicas EWSR1-NR4A3 (antiguamente EWS-CHN) (65) o RBP56-NR4A3 (antiguamente RBP56-CHN) (66), respectivamente.

El tumor desmoplásico de células pequeñas se caracteriza inmunohistoquímicamente por la coexpresión de marcadores musculares y citoqueratina y por la presencia de la traslocación t(11;22)(p13;q12) que afecta al gen WT1 del cromosoma 11 y al gen EWSR1 del cromosoma 22, que dan lugar a la fusión EWSR1-WT1, o la traslocación t(21;22)(q22;q12), y que da lugar a la fusión EWSR1-ERG (67).

CORRESPONDENCIA:

Luis Ortega Medina
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: luis.ortega@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992;359(6391):162-5.
2. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, Plougastel B, Joubert I, Melot T, et al. Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5(4):271-7.
3. Guillou L, Aurias A. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch* 2010;456(2):201-17.
4. Ladanyi M. The emerging molecular genetics of sarcoma translocations. *Diagn Mol Pathol* 1995;4(3):162-73.
5. Fisher C. Soft tissue sarcomas with non-EWS translocations: molecular genetic features and pathologic and clinical correlations. *Virchows Arch* 2010;456(2):153-66.
6. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch* 2010;456(2):219-34.
7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577-80.
8. Dei Tos AP. Lipomatous tumours. *Curr Diagn Pathol* 2001;7(1):8-16.
9. Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, et al. The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. *Pathol Int* 2018;68(2):63-90.
10. Thway K, Rockcliffe S, Gonzalez D, Swansbury J, Min T, Thompson L, et al. Utility of sarcoma-specific fusion gene analysis in paraffin-embedded material for routine diagnosis at a specialist centre. *J Clin Pathol* 2010;63(6):508-12.
11. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006;48(1):13-21.
12. Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):601-16.
13. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Liposarcoma*. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;155(1):1-24.
14. Taylor BS, Barretina J, Socci ND, Decarolis P, Ladanyi M, Meyerson M, et al. Functional copy-number alterations in cancer. *PLoS One* 2008;3(9):e3179.
15. Wang L, Ren W, Zhou X, Sheng W, Wang J. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic study of 32 additional cases. *Pathol Int* 2013;63(11):523-31.
16. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
17. Willems SM, Debicq-Rychter M, Szuhai K, Hogendoorn PC, Sciort R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol* 2006;19(3):407-16.
18. Fletcher CD, Dal Cin P, de Wever I, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F, et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in spindle cell sarcomas. A report of 130 cases from the CHAMP study group. *Am J Pathol* 1999;154(6):1841-7.
19. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;161(1):1-19.
20. Wang R, Tittley JC, Lu YJ, Summersgill BM, Bridge JA, Fisher C, et al. Loss of 13q14-q21 and gain of 5p14-pter in the progression of leiomyosarcoma. *Mod Pathol* 2003;16(8):778-85.
21. Hu J, Rao UN, Jasani S, Khanna V, Yaw K, Surti U. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;161(1):20-7.
22. Mita MM, Tolcher AW. The role of mTOR inhibitors for treatment of sarcomas. *Current Oncology Reports* 2007;9(4):316-22.
23. Li G, Ogose A, Kawashima H, Umezumi H, Hotta T, Tohyama T, et al. Cytogenetic and real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses in pleomorphic rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;192(1):1-9.
24. Zietz C, Rössle M, Haas C, Sendelhofert A, Hirschmann A, Stürzl M, et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998;153(5):1425-33.
25. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Osteosarcoma and related tumors*. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145(1):1-30.
26. Mertens F, Dal Cin P, De Wever I, Fletcher CD, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumours: a report of the CHAMP study group. *J Pathol* 2000;190(1):31-8.
27. Bridge RS Jr, Bridge JA, Neff JR, Naumann S, Althof P, Bruch LA. Recurrent chromosomal imbalances and structurally abnormal breakpoints within complex karyotypes of malignant peripheral nerve sheath tumour and malignant triton tumour: a cytogenetic and molecular cytogenetic study. *J Clin Pathol* 2004;57(11):1172-8.
28. Mertens F, Fletcher CD, Dal Cin P, De Wever I, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology*. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(1):16-25.
29. Carneiro A, Francis P, Bendahl PO, Fernebro J, Akerman M, Fletcher C, et al. Indistinguishable genomic profiles and shared prognostic markers in undifferentiated pleomorphic sarcoma and leiomyosarcoma: different sides of a single coin? *Lab Invest* 2009;89(6):668-75.
30. Larramendy ML, Gentile M, Soloneski S, Knuutila S, Böhlting T. Does comparative genomic hybridization reveal distinct differences in DNA copy number sequence patterns between leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma? *Cancer Genet Cytogenet* 2008;187(1):1-11.
31. Chibon F, Mairal A, Fréneaux P, Terrier P, Coindre JM, Sastre X, et al. The RB1 gene is the target of chromosome 13 deletions in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Res* 2000;60(22):6339-45.
32. Nakayama R, Nemoto T, Takahashi H, Ohta T, Kawai A, Seki K, et al. Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 2007;20(7):749-59.
33. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(4):416-28.
34. Riggi N, Cironi L, Suva ML, Stamenkovic I. Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol* 2007;213(1):4-20.
35. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2672-9.
36. de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1248-55.
37. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 2002;62(1):135-40.
38. Panagopoulos I, Höglund M, Mertens F, Mandahl N, Mitelman F, et al. Fusion of the EWS and CHOP genes in myxoid liposarcoma. *Oncogene* 1996;12(3):489-94.

39. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data--a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):27-39.
40. Barthelmeß S, Geddert H, Boltze C, Moskalev EA, Bieg M, Sirbu H, et al. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol* 2014;184(4):1209-18.
41. Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, Beckwith JB, Grundy PE, Sorensen PH. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998;58(22):5046-8.
42. Mertens F, Fletcher CD, Antonescu CR, Coindre JM, Colecthia M, Domanski HA, et al. Clinicopathologic and molecular genetic characterization of low-grade fibromyxoid sarcoma, and cloning of a novel FUS/CREB3L1 fusion gene. *Lab Invest* 2005;85(3):408-15.
43. Argani P, Lewin JR, Edmonds P, Netto GJ, Prieto-Granada C, Zhang L, et al. Primary renal sclerosing epithelioid fibrosarcoma: report of 2 cases with EWSR1-CREB3L1 gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2015;39(3):365-73.
44. Antonescu CR, Zhang L, Nielsen GP, Rosenberg AE, Dal Cin P, Fletcher CD. Consistent t(1;10) with rearrangements of TGFBR3 and MGEA5 in both myxoinflammatory fibroblastic sarcoma and hemosiderotic fibrolipomatous tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(10):757-64.
45. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):957-67.
46. Mercado GE, Barr FG. Fusions involving PAX and FOX genes in the molecular pathogenesis of alveolar rhabdomyosarcoma: recent advances. *Curr Mol Med* 2007;7(1):47-61.
47. Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2151-8.
48. Doyle LA, Fletcher CD, Hornick JL. Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):94-102.
49. Walther C, Tayebwa J, Lilljebjörn H, Magnusson L, Nilsson J, von Steyern FV, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene results in transcriptional up-regulation of FOSB in pseudomyogenic haemangioendothelioma. *J Pathol* 2014;232(5):534-40.
50. Tanas MR, Rubin BP, Montgomery EA, Turner SL, Cook JR, Tubbs RR, et al. Utility of FISH in the diagnosis of angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of 18 cases. *Mod Pathol* 2010;23(1):93-7.
51. Antonescu CR, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Chen HW, Singer S, et al. Novel ZC3H7B-BCOR, MEAF6-PHF1, and EPC1-PHF1 fusions in ossifying fibromyxoid tumors--molecular characterization shows genetic overlap with endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(2):183-93.
52. Specht K, Zhang L, Sung YS, Nucci M, Dry S, Vaiyapuri S, et al. Novel BCOR-MAML3 and ZC3H7B-BCOR gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):433-42.
53. Antonescu CR, Zhang L, Chang NE, Pawel BR, Travis W, Katabi N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(12):1114-24.
54. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ. Diagnostic accuracy of FISH and RT-PCR in 50 routinely processed synovial sarcomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16(3):246-50.
55. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH, Lonardo F, Woodruff JM, Healey JH, et al. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol* 2000;9(1):1-8.
56. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, Krause-Boehm A, Meindl A, Argani P, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001;20(1):48-57.
57. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts). *Cancer Genet Cytogenet* 2001;130(1):1-7.
58. Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5356-62.
59. Pellin A, Boix J, Blesa JR, Noguera R, Carda C, Llombart-Bosch. EWS/FLI-1 rearrangement in small round cell sarcomas of bone and soft tissue detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction amplification. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):827-31.
60. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch* 2010;456(2):219-34.
61. Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, Meyer WH, Horowitz M, Tzen CY, et al. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol* 1999;30(8):911-8.
62. Choi EY, Thomas DG, McHugh JB, Patel RM, Roulston D, Schuetze SM, et al. Undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am J Surg Pathol* 2013;37(9):1379-86.
63. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, et al. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38(11):1571-6.
64. Peters TL, Kumar V, Polikepahad S, Lin FY, Sarabia SF, Liang Y, et al. BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod Pathol* 2015;28(4):575-86.
65. Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, Bergh P, Ptaszynski K, Aman P, et al. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma--cytogenetic, molecular genetic, and cDNA microarray analyses. *Am J Pathol* 2003;162(3):781-92.
66. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Domanski HA, Brosjö O, Heim S, et al. Molecular genetic characterization of the EWS/CHN and RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35(4):340-52.
67. Biegel JA, Conard K, Brooks JJ. Translocation (11;22)(p13;q12): primary change in intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7(2):119-21.