



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

Perfilamiento molecular avanzado en sarcomas: claves para la práctica oncológica moderna

Advanced molecular profiling in sarcomas: keys to modern oncological practice

»Jorge Aponte Monsalve^{1,2}

ID

¹Departamento de Oncología Clínica, Unidad Funcional de Tumores de Tejidos Blandos, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

²Departamento de Oncología Clínica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 8 de septiembre de 2025. Aceptado el 13 de enero de 2026

<https://doi.org/10.51643/22562915.848>

Resumen

Introducción: los sarcomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, caracterizadas por una marcada diversidad clínica, histológica y molecular. La complejidad de su clasificación y manejo ha impulsado la integración de herramientas de perfilamiento molecular avanzado como elemento central de la oncología moderna.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa y crítica de la evidencia científica reciente sobre el perfilamiento molecular en sarcomas, integrando hallazgos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos obtenidos mediante técnicas como secuenciación de nueva generación (NGS), FISH y RT-PCR. Se analizaron sarcomas con translocaciones específicas, cariotipos complejos y alteraciones potencialmente accionables, así como su impacto diagnóstico y terapéutico.

Resultados: El perfilamiento molecular permite identificar más de 70 variantes genotípicas, reclasificar hasta el 38% de los casos y detectar alteraciones accionables en aproximadamente el 20% de los pacientes. Las fusiones génicas recurrentes y las mutaciones somáticas específicas han mejorado la precisión diagnóstica y ampliado las opciones de terapias dirigidas. Además, la evaluación poligénica por NGS facilita la inclusión de hasta un 30% de los pacientes en ensayos clínicos de medicina de precisión.

* Autor para correspondencia: Jorge Aponte, MD Msc. Departamento de Oncología Clínica, Unidad Funcional de Tumores de Tejidos Blandos, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jeponte@keralty.co

<https://doi.org/10.51643/22562915.848>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Conclusión: El perfilamiento molecular avanzado se ha consolidado como una herramienta indispensable en el diagnóstico y manejo de los sarcomas. Su integración sistemática en la práctica clínica mejora la clasificación, optimiza la selección terapéutica y fortalece el enfoque de medicina personalizada en oncología.

Palabras clave: sarcoma; perfil molecular; secuenciación de nueva generación; diagnóstico molecular; terapia dirigida; medicina de precisión; oncología.

Abstract

Introduction: Sarcomas are a heterogeneous group of rare malignancies characterized by marked clinical, histological, and molecular diversity. The complexity of their classification and management has driven the integration of advanced molecular profiling as a central component of modern oncology.

Methods: A narrative and critical review of recent scientific evidence on molecular profiling in sarcomas was conducted, integrating genomic, transcriptomic, and epigenomic findings obtained through techniques such as next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Sarcomas with specific gene fusions, complex karyotypes, and potentially actionable molecular alterations were analyzed, as well as their diagnostic and therapeutic implications.

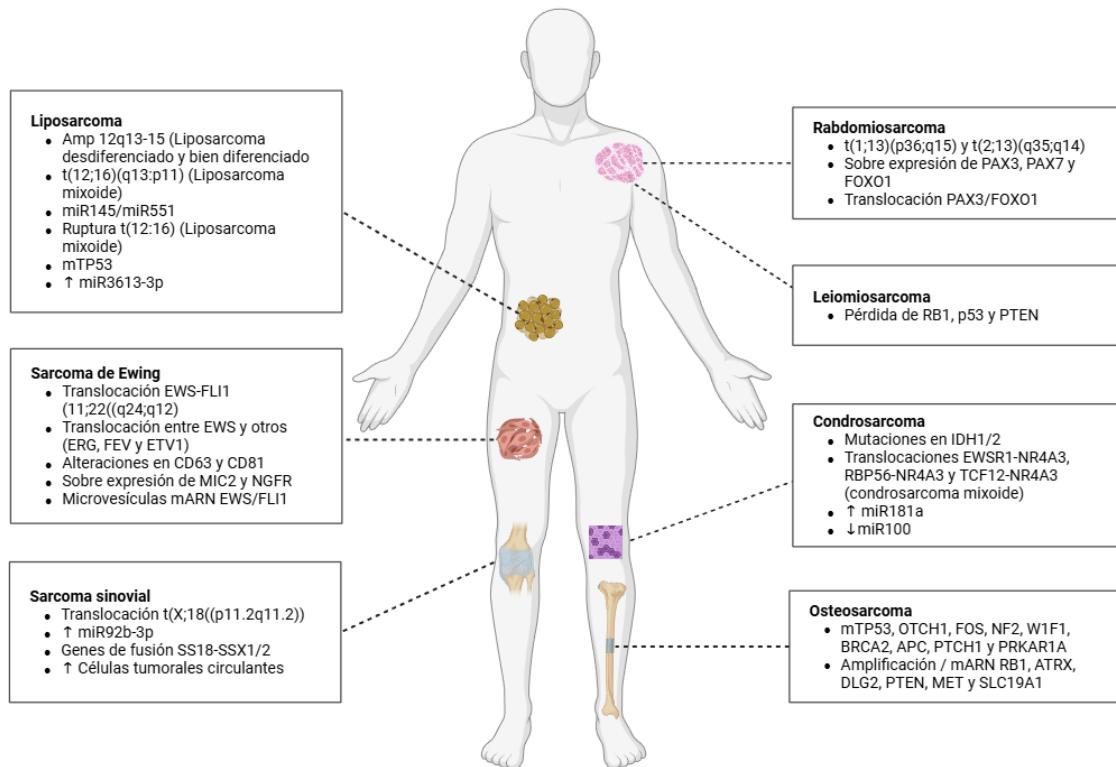
Results: Molecular profiling enables the identification of more than 70 genotypic variants, reclassifies up to 38% of cases, and detects actionable alterations in approximately 20% of patients. Recurrent gene fusions and specific somatic mutations have improved diagnostic accuracy and expanded the availability of targeted therapies. Additionally, polygenic assessment using NGS allows up to 30% of patients to be considered candidates for precision medicine clinical trials.

Conclusion: Advanced molecular profiling has become an indispensable tool in the diagnosis and management of sarcomas. Its systematic integration into clinical practice enhances tumor classification, optimizes therapeutic decision-making, and strengthens the implementation of personalized oncology approaches.

Keywords: sarcoma; molecular profiling; next-generation sequencing; molecular diagnosis; targeted therapy; precision medicine; medical oncology.

Resumen gráfico

Caracterización molecular de los sarcomas



Puntos clave

- La clasificación molecular de los sarcomas permite caracterizar más de 70 variantes genotípicas con un aumento en la precisión diagnóstica debido a la introducción de la secuenciación de siguiente generación (NGS por su sigla en inglés) mayor al 35%.
- Cerca del 50% de los sarcomas presenta translocaciones específicas que permiten identificar patología como el sarcoma sinovial (SS18-SSX en el 100% de los casos), el sarcoma de Ewing (EWSR1-FLI1 85% de los tumores) y el sarcoma alveolar (PAX3/7-FOXO1). En oposición, el 20% de los sarcomas presentan mutaciones específicas potencialmente accionables. Entre otros, el GIST que presenta alteraciones en KIT/PDGFR α (85%), el dermatofibrosarcoma (COL1A1-PDGFB) y el sarcoma tenosinovial (CSF1). En la actualidad, la evaluación poligénica por NGS es capaz de detectar >96% de las alteraciones somáticas.
- La evaluación poligénica mediante NGS permite reclasificar el origen del 38% de los sarcomas, lo que representa un impacto positivo en la implementación de terapias dirigidas en al menos el 18% de los pacientes.
- El diagnóstico molecular rutinario por NGS permite detectar fusiones génicas poco frecuentes (1-2%) incluyendo las alteraciones EWSR1-NR4A3, BCOR-CCNB3 y CIC-DUX4.
- Diversas guías de práctica clínica recomiendan el uso regular de la genotipificación por NGS en todo tipo de sarcoma, excepto en GIST y liposarcoma. La ejecución regular de estas pruebas permite considerar al 30% de los pacientes como candidatos potenciales para ensayos clínicos como el NCI-MATCH, el DRUP, y el TAPUR.

Introducción

Los sarcomas son una entidad significativamente heterogénea, de los cuales se han descrito más de 80 tipos. Su clasificación está basada en características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares¹. Además de esto, los sarcomas tienen una importancia biológica desproporcionada respecto de su frecuencia clínica. Cerca de 75% de sarcomas corresponde a sarcomas de tejidos blandos (STBs), dentro de los más frecuentes se encuentran los liposarcomas y los leiomirosarcomas, 15% son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 10% sarcomas óseos². La identificación de mutaciones y translocaciones asociadas con estos tumores ha revelado vías de señalización aberrantes que causan estas enfermedades, las cuales determinan su comportamiento y son dianas terapéuticas³. Las mejoras en la imagenología, la definición de factores pronósticos y el tratamiento quirúrgico y radioterapéutico han mejorado los desenlaces oncológicos (supervivencia libre de progresión y supervivencia global), así como el control local. El progreso continuo dependerá de una mayor adaptación de las tecnologías de genómica y proteómica en rápida evolución⁴. Clásicamente, los sarcomas se han clasificado y estadificado por factores clínicos, enfermedad temprana o metastásica, compromiso nodal, compromiso axial o extraaxial, factores de patología como son el grado y la histología. Desde el punto de vista genómico, los sarcomas son una entidad sumamente heterogénea, lo que hace necesario un abordaje desde las histologías (sarcomas L y sarcomas no L que son las histologías más frecuentes), desde el genoma de los cariotipos (simples o complejos) y finalmente hablaremos de sarcomas con eventos clonales específicos (fusiones, traslocaciones) o sarcomas sin estas características³.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre el perfilamiento molecular avanzado en sarcomas. La búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos electrónicas reconocidas como son ubMed/MEDLINE, Medscape, Scopus, Web of Science, Embase y Cochrane Library, así como en distintas bibliotecas médicas y repositorios académicos especializados en oncología, patología molecular y genética del cáncer. Se incluyeron artículos originales, revisiones narrativas y sistemáticas, guías de práctica clínica y consensos internacionales relevantes, publicados principalmente en los últimos años, sin restricción de tipo de estudio. La selección de la literatura se orientó a identificar evidencia relacionada con alteraciones genómicas, transcriptómicas y epigenómicas en sarcomas, técnicas diagnósticas moleculares (como NGS, FISH y RT-PCR) y sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. La información recolectada fue analizada de manera crítica e integrada de forma descriptiva para contextualizar su aplicabilidad en la práctica oncológica moderna.

Resultados

Sarcomas con trastornos recurrentes

Las translocaciones cromosómicas constituyen la mayoría de las alteraciones genéticas específicas asociadas a los sarcomas. Se ha identificado la mayoría de los genes de fusión resultantes (Tabla 1). Estas incluyen 11 fusiones génicas diferentes que involucran al gen EWS o a miembros de la familia EWS (TLS, TAF2N) presentes en cinco sarcomas diferentes, y otros 10 tipos de fusiones en siete tipos de sarcoma. En conjunto, los sarcomas relacionados con genes de fusión pueden representar un tercio de los sarcomas. Además de proporcionar

marcadores diagnósticos específicos, los genes de fusión resultantes de estas translocaciones codifican proteínas quiméricas importantes para la biología de los tumores, actuando como factores de transcripción anormales que desregulan la transcripción de múltiples genes y de vías posteriores. La especificidad tumoral de estas fusiones génicas podría reflejar una relación dinámica con el entorno celular, en la que la fusión génica resulta oncogénica en un tipo celular específico y en una etapa de desarrollo particular. La fusión génica podría entonces modificar el fenotipo de la célula susceptible. La separación de las lesiones genéticas primarias o, tempranas de las secundarias o tardías, ha llevado a un modelo patológico molecular relativamente simple, en el que el evento genético, conocido más temprano, es una translocación cromosómica específica en una célula precursora o en una célula madre específica. En la mayoría de los casos, este es un evento aparentemente aleatorio. Los factores de transcripción aberrantes resultantes o las tirosinquinasa desregulan múltiples vías celulares clave. Por lo tanto, los objetivos terapéuticos potenciales incluyen las propias proteínas de fusión resultantes, así como los genes que constituyen objetivos clave posteriores de estos factores de transcripción aberrantes. La proteína transcripcional aberrante es importante para el mantenimiento del fenotipo maligno y determina el comportamiento del sarcoma después de la iniciación. En algunos casos, las lesiones genéticas secundarias producen subconjuntos de tumores más agresivos, como se observa en los sarcomas con cariotipos complejos^{3,5,6}.

Ambas se han asociado con la abolición de la función del punto de control p53. La inactivación de la vía p53 parece ser un factor diferenciador clave entre los sarcomas con alteraciones genéticas simples y aquellos con complejidad cariotípica. Las vías de inactivación de la vía p53 en sarcomas incluyen mutaciones puntuales de p53, delección homocigótica de CDKN2A, que codifica tanto p14ARF como p16, y amplificación de MDM2. En sarcomas con translocaciones recíprocas específicas, la alteración de la vía p53 es un evento raro, pero cuando está presente, ha sido un fuerte factor pronóstico, asociado con una disminución significativa de la supervivencia en sarcomas con translocaciones como son: el sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide y sarcoma de Ewing/PNET^{3,7}.

Sarcomas-L

Liposarcoma

El liposarcoma (LPS) es el sarcoma de partes blandas más común en adultos, representando entre el 15 y el 20% de los casos. La clasificación de la OMS reconoce cinco subtipos principales: liposarcoma bien diferenciado (WDLPS), liposarcoma desdiferenciado (DDLPS), liposarcoma mixoide (MLPS), liposarcoma pleomórfico (PLPS) y el subtipo recientemente reconocido, liposarcoma mixoide pleomórfico. Cada uno de estos subtipos presenta alteraciones genéticas específicas que permiten diferenciarlos, aportando valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico⁸⁻¹¹.

Tabla 1.

Técnicas de evaluación molecular (ADN/ARN) en sarcomas. (Modificada de Cordier et al.⁵⁹)

Técnica	Ventajas	Desventajas
FISH	<p>Visualización específica de anomalías genéticas a nivel cromosómico</p> <p>Alta sensibilidad para detectar reordenamientos, delecciones y amplificación del gen</p> <p>Aplicable a núcleos interfásicos en tejidos fijos</p>	<p>Limitado a las regiones objetivo</p> <p>Sujeto a variabilidad en la interpretación</p>
RT-PCR, PCR digital-PCR y MLPA	<p>Alta sensibilidad y especificidad</p> <p>PCR digital ofrece cuantificación absoluta</p> <p>MLPA permite análisis múltiple</p>	<p>RT-PCR está limitado a regiones objetivo</p> <p>PCR digital puede verse afectada por sesgos de amplificación</p> <p>PCR digital puede tener rendimiento limitado</p> <p>MLPA es semicuantitativo y puede perder nuevos reordenamientos</p>
Secuenciación CNV	<p>Detección a nivel genómico de CNVs</p> <p>Alta resolución para identificar pequeñas variaciones</p> <p>Sensibilidad mejorada frente a métodos de array-based</p>	<p>Costo más alto que otros métodos</p> <p>Requiere análisis computacional extenso</p> <p>Complejidad en la interpretación por ploidía, heterogeneidad y pureza</p> <p>Capacidad limitada para detectar balanceo de la proporción cromosómica</p>
NGS basada en DNA y RNA	<p>Perfil completo de alteraciones genéticas</p> <p>Análisis simultáneo de múltiples genes</p> <p>Detección de mutaciones nuevas y conocidas</p>	<p>Alta costo y complejidad</p> <p>Retos bioinformáticos en el análisis de datos</p> <p>Capacidad limitada para detectar variaciones estructurales</p>

Sarcomas con cariotipos complejos que carecen de alteraciones genéticas específicas.

Los sarcomas con cariotipos complejos desequilibrados que carecen de translocaciones específicas, incluyen el osteosarcoma, el mixofibrosarcoma, el liposarcoma (distinto del tipo mixoide), el angiosarcoma, el leiomiosarcoma, el fibrosarcoma del adulto, el condrosarcoma esquelético y el sarcoma de células claras. Se han sugerido dos posibles vías de complejidad cariotípica en modelos murinos.

Liposarcoma bien diferenciado y desdiferenciado: los subtipos WDLPS y DDLPS comparten como alteración característica la amplificación del locus 12q13–15, que incluye los oncogenes MDM2 y CDK4, detectables en aproximadamente el 90% de los casos. Estas amplificaciones constituyen biomarcadores diagnósticos y resultan útiles para el diagnóstico diferencial frente a los lipomas benignos. Desde el punto de vista funcional, MDM2 inhibe la vía de p53, mientras que CDK4 promueve la fosforilación de RB, lo que favorece la progresión del ciclo celular. Adicionalmente, se han identificado amplificaciones en genes como HMGA2, TSPAN31, FRS2, GLI1 y YEATS4. En particular, el DDLPS presenta una mayor complejidad genómica que el WDLPS, con activación de vías proliferativas como PI3K/AKT/mTOR y un pronóstico más desfavorable^{8,9,11,12}.

Liposarcoma mixoide (MLPS): se caracteriza por la presencia de la translocación t(12;16) (q13;p11) que genera el gen de fusión FUS-DDIT3 y, en un menor porcentaje, la t(12;22)(q13;q12) que produce la fusión EWSR1-DDIT3. Estas alteraciones afectan la diferenciación adipogénica e impulsan la proliferación tumoral. Además, más del 50% de los casos presentan mutaciones en el promotor de TERT, lo que favorece la inmortalidad celular. Aunque este subtipo suele mostrar una mejor respuesta terapéutica inicial, presenta una alta tasa de recurrencia y

progresión hacia enfermedad agresiva^{8,9,11,12}.

Liposarcoma pleomórfico (PLPS): constituye el subtipo más raro y se asocia con el peor pronóstico clínico. A diferencia de WDLPS y MLPS, no presenta alteraciones genéticas recurrentes definitorias, sino que se caracteriza por una inestabilidad cromosómica amplia y un cariotipo complejo. Se han descrito mutaciones frecuentes en TP53, RB1, NF1 y otras alteraciones de genes supresores clásicos. En algunos casos metastásicos se han identificado fusiones raras, como IQGAP-NTRK3, aunque no son consistentes entre todos los tumores. Esta ausencia de un biomarcador único dificulta tanto el diagnóstico como el desarrollo de terapias dirigidas^{13,8,9,11}.

Liposarcoma mixoide pleomórfico: recientemente reconocido, combina características histológicas de los tipos mixoide y pleomórfico. A nivel molecular se distingue por la presencia de alteraciones cromosómicas complejas, pero sin las fusiones típicas de MLPS (FUS-DDIT3) ni las amplificaciones características de WDLPS/DDLPS (MDM2/CDK4). Su comportamiento clínico es agresivo y la evidencia molecular aún es limitada, lo que lo convierte en un área de interés para futuras investigaciones⁸.

Perspectivas terapéuticas: La caracterización molecular del liposarcoma ha permitido identificar potenciales blancos terapéuticos. En WDLPS y DDLPS, los inhibidores de MDM2 y CDK4 representan áreas de investigación activas. Asimismo, la sobreexpresión de FGFR1/4 y la coamplificación de FRS2 en DDLPS sugieren un papel de la vía FGFR como diana terapéutica. En MLPS, la biología derivada de la fusión FUS-DDIT3 abre la posibilidad de terapias epigenéticas dirigidas. Por otro lado, las vías metabólicas y el microambiente inmunitario han mostrado diferencias significativas entre subtipos, lo que apoya la exploración de inmunoterapia e intervenciones metabólicas como

estrategias de manejo futuro^{8,9,11}.

Leiomiosarcoma

El leiomiosarcoma (LMS) es un sarcoma agresivo de partes blandas, que surge del músculo liso y presenta una marcada heterogeneidad biológica entre las localizaciones uterinas y extrauterinas. A diferencia de los sarcomas translados, el LMS exhibe un cariotipo complejo con múltiples alteraciones de número de copias y mutaciones en genes supresores clásicos, lo que se traduce en perfiles genómicos inestables y con gran heterogeneidad tumoral. La caracterización multiómica reciente ha refinado su clasificación, revelando subtipos moleculares y vías conductoras con implicaciones diagnósticas y terapéuticas¹⁴.

Panorama genómico general - complejidad estructural y vías supresoras: el LMS se caracteriza por pérdida o disfunción de p53 y de la vía RB (deleciones o mutaciones en TP53 y RB1), así como por alteraciones en ATRX, asociadas al mantenimiento alternativo de telómeros (ALT) y a una mayor inestabilidad cromosómica, especialmente en el LMS uterino. También se observan eventos en PTEN/PI3K/AKT/mTOR y en NF1, así como múltiples ganancias y pérdidas cromosómicas (p.ej., 13q14, 10q23, 17p). Estos cambios reflejan un tumor no traslocado, conducido por acumulación de CNA y mutaciones convergentes en control del ciclo celular, reparación del ADN y senescencia de telómeros¹⁴.

Subtipos transcriptómicos clínicamente relevantes: el análisis de expresión génica identificó tres subtipos moleculares de LMS con relevancia clínica y pronóstica, reproducibles en cohortes independientes. A grandes rasgos, se distinguen: a) un subtipo miogénico con alta expresión de genes de contracción y de diferenciación del músculo liso, b) un subtipo proliferati-

tivo/replicativo con firmas de ciclo celular y de reparación del ADN, y c) un subtipo inflamatorio con enriquecimiento de rutas inmunes. Esta subclasificación se ha vinculado con diferencias en supervivencia y posibles sensibilidades terapéuticas diferenciales, aportando un marco útil para estratificación clínica¹⁵.

Aportes de la integración multiómica en LMS uterino: la integración de genómica, transcriptómica, epigenómica y proteómica en el LMS uterino (uLMS) ha descubierto rasgos distintivos: mayor frecuencia de alteraciones en ATRX y en las vías de reparación del ADN, enriquecimiento de firmas de la matriz extracelular (ECM) y plasticidad del linaje miogénico. Además, los perfiles epigenéticos sugieren subpoblaciones con programas de transición de estado que podrían explicar la variabilidad en la respuesta a las terapias. La multiómica también ha delineado ejes FGFR/PDGFR, PI3K/AKT/mTOR y remodelado de cromatina como nodos accionables, con implicaciones directas para terapias dirigidas¹⁶.

Vías conductoras y biología funcional: En el eje p53/RB, la amplificación de CDK4 en LMS es menos prototípica que en el liposarcoma desdiferenciado, pero la pérdida funcional de RB1 y la desregulación de CDK/ciclinas sostienen la proliferación. En el PI3K/AKT/mTOR, la pérdida de PTEN activa el crecimiento y la supervivencia; paralelamente, NF1 favorece la señalización RAS/MAPK en subgrupos. La pérdida de ATRX correlaciona con ALT, inestabilidad telomérica y sensibilidad diferencial a inhibidores que explotan estrés replicativo y daño del ADN. En conjunto, estas rutas generan dependencias sintéticas potencialmente explotables con combinaciones racionales^{14,17}.

Microambiente tumoral e inmunobiología: el LMS exhibe una infiltración inmune variable entre los subtipos, así, el subtipo inmunoalto (inflamatorio) presenta una mayor presencia

de linfocitos T y señales de interferón, mientras que otros subtipos se asocian con macrófagos y firmas inmunsupresoras. La expresión de PD-L1 y la carga mutacional no son uniformemente elevadas, por ello, la respuesta a inhibidores de puntos de control ha sido heterogénea. Aun así, la evidencia sugiere que la selección por firmas inmunes y la combinación con agentes citotóxicos/antiangiogénicos o moduladores epigenéticos podrían mejorar tasas de respuesta en subpoblaciones definidas por transcriptómica y TME^{14,17}.

Diferencias entre LMS uterino y extrauterino: aunque comparten principios moleculares, el uLMS muestra con mayor frecuencia ATRX/ALT, perfiles ECM y programas miogénicos variables, mientras que el LMS extrauterino puede presentar perfiles de CNA y mutaciones con patrones de proporción de eventos ligeramente distintos. Estas diferencias apoyan estrategias de subtipificación por sitio y el diseño de ensayos que contemplen biomarcadores de reparación del ADN, telómeros y nicho estromal¹⁶.

Un estudio reciente de integración multiómica en el leiomiosarcoma uterino (uLMS) ha revelado nuevos mecanismos moleculares con implicaciones clínicas. Se identificó que el uLMS presenta, de forma predominante, una firma de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), acompañada de baja carga mutacional (TMB-low) y de bajo nivel de inestabilidad microsatelital (MSI-low). Además, el 80% de los casos presentó cromotripsis, lo que refleja una marcada inestabilidad genómica¹⁶. El análisis de variantes reveló mutaciones accionables en IDH1 (R132C) y KRAS (G12C), mientras que las fusiones recurrentes en EEF1A1 se asociaron con la activación de las vías de señalización de EGFR y FLT3, lo que abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas. A nivel proteómico, los tumores presentaron activación de la señalización de TP53, junto con supresión de la organización de la matriz

extracelular (ECM) y de los genes de contracción del músculo liso. El estudio identificó CTHRC1 como biomarcador pronóstico, cuya amplificación y sobreexpresión se correlacionaron con una peor supervivencia. Llamativamente, se observó una correlación negativa entre CTHRC1 y Ki-67, lo que definió dos contextos biológicos mutuamente excluyentes: a) tumores altamente proliferativos y b) tumores dominados por remodelación de matriz. Esta dicotomía, sumada a la presencia de alteraciones HRD, mutaciones en genes accionables y fusiones con receptores de quinasa de tirosina, refuerza la necesidad de estrategias de medicina de precisión en uLMS¹⁶.

Implicaciones terapéuticas y estrategias dirigidas: las terapias convencionales (antraciclinas, gemcitabina-docetaxel) siguen siendo estándar, pero la biología molecular del LMS abre opciones dirigidas: a) mTOR/PI3K/AKT (particularmente en tumores con PTEN bajo), b) CDK4/6 en contextos con retinoblastoma funcional, c) anti angiogénicos/tirosina-quinasas para modular el TME y señalización de crecimiento, d) estrategias contra ATRX/ALT y combinaciones con inhibidores de reparación del ADN (p.ej., PARP o ATR) para tumores con estrés replicativo alto, y e) inmunoterapia seleccionada por firmas inmunes y combinaciones con quimioterapia/anti angiogénicos o agentes epigenéticos para revertir estados fríos^{14,17}.

Perspectivas y necesidades

Las prioridades inmediatas incluyen validar biomarcadores de subtipos (transcriptómicos/epigenómicos), estandarizar paneles para la práctica clínica (incluyendo ATRX/ALT, firmas de reparación del ADN y de ECM/inmunidad) y diseñar ensayos adaptativos que asignen terapias según el estado biológico más que por localización anatómica. La integración multiómica sugiere combinaciones racionales (p.ej., mTOR + agentes de daño del ADN; antiangiogénicos

+ ICI; CDK4/6 + moduladores epigenéticos) que deben evaluarse prospectivamente en subgrupos definidos molecularmente^{16,14}.

Sarcomas con translocaciones génicas

Ewing/PNET

El sarcoma de Ewing (ES) y los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET) constituyen un grupo de neoplasias de células pequeñas y redondas que afectan principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se caracterizan por una biología molecular distintiva, dominada por translocaciones cromosómicas específicas que generan oncoproteínas de fusión, siendo el modelo paradigmático de los llamados “sarcomas translados”¹⁸⁻²².

Alteraciones genéticas fundamentales: la alteración más frecuente es la translocación t(11;22)(q24;q12), que origina la fusión EWSR1-FLI1, presente en alrededor del 85–90% de los casos^{18,19}. En menor proporción, se identifican fusiones EWSR1-ERG (10%), EWSR1-ETV1, EWSR1-ETV4 y EWSR1-FEV^{19,21}.

Ocasionalmente se observan fusiones con genes de la familia FUS, como FUS-ERG o FUS-FEV. Estas fusiones generan factores de transcripción aberrantes que reprograman la expresión génica y constituyen el motor oncogénico central. El análisis poblacional ha mostrado que el tipo de fusión más común, EWS exón 7-FLI1 exón 6 (tipo I), puede asociarse con un mejor pronóstico en algunas series, aunque estudios prospectivos no han confirmado diferencias significativas²².

Genes regulados por las fusiones y vías implicadas: la oncoproteína EWS-FLI1 actúa como factor de transcripción anómalo, uniéndose a microsatélites ricos en GGAA y regulando múlti-

bles genes involucrados en inmortalización (hTERT), angiogénesis (VEGF, CCND1, TSP1/2), células madre tumorales (BMI1, EZH2), crecimiento tumoral (FOXO1, BCL11B), resistencia a quimioterapia (GSTM4, SLFN11), y vías como IGF1/PI3K/AKT y RB/p53 (19,21). Además, modula negativamente la expresión de IGFBP3, lo que incrementa la disponibilidad de IGF-1 y potencia la señal mitogénica⁴. Otros genes relevantes incluyen STAG2, CDKN2A, TP53 y BRCA2, implicados en división celular y reparación del ADN¹⁹.

Alteraciones epigenéticas y regulación por miRNAs: Los mecanismos epigenéticos también participan en la oncogénesis. Se ha descrito la sobreexpresión de EZH2 y LSD1, la remodelación histónica (H3K27ac) y la reprogramación de potenciadores dependientes de EWS-FLI1. En el nivel postranscripcional, distintos microARN actúan como reguladores: miR-145 y let-7a reprimen la proliferación, mientras que miR-708 y miR-34a se han asociado con la resistencia a la quimioterapia y con el pronóstico. Estos hallazgos sugieren que la biología del sarcoma de Ewing no solo depende de la translocación fundadora, sino también de redes epigenéticas y postranscripcionales¹⁹.

Marcadores diagnósticos y diferencias poblacionales: la expresión membranosa de CD99 (MIC2) es característica y útil para diagnóstico, aunque no exclusiva, por lo que se combina con la detección molecular de translocaciones¹⁹. Un marcador emergente es NKK2.2, regulado directamente por EWS-FLI1, altamente específico para Ewing¹⁹. A nivel poblacional, estudios comparativos han mostrado diferencias en alteraciones cromosómicas según el origen étnico: pacientes japoneses presentan mayor frecuencia de pérdidas en 19p y 19q, lo que podría explicar diferencias de incidencia y pronóstico respecto a pacientes europeos²².

Perspectivas terapéuticas: las terapias convencionales (quimioterapia multimodal, cirugía y

radioterapia) han mejorado la supervivencia en enfermedad localizada hasta cerca del 70%; sin embargo, en casos metastásicos o de recaída, la supervivencia a 5 años es <20%. Entre los blancos moleculares más prometedores destacan IGF-1R, con resultados preliminares alentadores en ensayos con anticuerpos monoclonales, y la vía mTOR, cuya inhibición en combinación podría potenciar la eficacia. También se exploran inhibidores de la helicasa A de ARN para bloquear la interacción con EWS-FLI1, moduladores epigenéticos como HDAC/LSD1 e inmunoterapia (células NK e inhibidores de checkpoint) en combinación con quimioterapia. La identificación de biomarcadores predictores de respuesta es clave para avanzar en la medicina personalizada en este tumor^{20,21}.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la infancia y adolescencia, derivado de células mesenquimales con capacidad de diferenciación miogénica. Se clasifica en dos grandes subtipos principales: embrionario (ERMS) y alveolar (ARMS), además de variantes menos comunes como el botrioides, el fusocelular y el anaplásico²³⁻²⁵.

Alteraciones genéticas principales: el ERMS se asocia con inestabilidad cromosómica, pérdidas en 11p15 que afectan genes como IGF2 y, con mutaciones en TP53, NRAS, KRAS, FGFR4 y PIK3CA, que activan vías proliferativas y de supervivencia^{1,2}. En contraste, el ARMS se caracteriza por translocaciones específicas, principalmente t(2;13)(q35;q14) y t(1;13)(p36;q14), que originan las fusiones PAX3-FOXO1 y PAX7-FOXO1 respectivamente^{3,4}. Estas fusiones generan factores de transcripción aberrantes que reprograman la expresión génica, bloquean la diferenciación miogénica y promueven la tumorigénesis. Los tumores con fusión positiva presentan peor pronóstico en comparación con los fusion-negativos²⁶.

Papel de la anaplasia y TP53: la anaplasia se observa con mayor frecuencia en el ERMS, aunque también puede presentarse en el ARMS y en otras variantes. Estudios recientes demostraron que la anaplasia no constituye un factor pronóstico independiente, pero sí se correlaciona con mutaciones en TP53, lo que podría explicar su asociación con una evolución desfavorable en algunos pacientes. Se estima que hasta el 69% de los RMS con mutaciones de TP53 muestran morfología anaplásica²⁷.

Señalización y diferenciación celular

La incapacidad de las células tumorales de RMS para completar la diferenciación miogénica es un evento central en su patogénesis. Investigaciones experimentales han mostrado que la inhibición de la vía PLC/DAG/PKC en células RD (modelo de ERMS) favorece la diferenciación, aumentando la expresión de marcadores como MyoD y MHC I. Esto sugiere que dicha vía participa en el mantenimiento del fenotipo indiferenciado y podría ser blanco de terapias de inducción de diferenciación²⁸.

Perspectivas terapéuticas: el estado de fusión PAX-FOXO1 se ha consolidado como el biomarcador molecular más relevante para la estratificación del riesgo. Los tumores fusion-positivos requieren abordajes más agresivos y son candidatos potenciales a terapias dirigidas contra IGF1R, FGFR4 y moduladores epigenéticos. Por otro lado, la identificación de mutaciones en RAS/PI3K y TP53 abre oportunidades para terapias combinadas con inhibidores de señalización y moduladores del ciclo celular. La reversión del fenotipo maligno mediante la inducción de la diferenciación representa un enfoque innovador, aún en fase experimental^{24,27,29}.

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial (SS) es un tumor maligno de origen mesenquimal que representa entre el

5% y el 10% de los sarcomas de tejidos blandos. Aunque puede presentarse en cualquier localización anatómica, es más frecuente en las extremidades, particularmente en los miembros inferiores, y afecta predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes, con un pico de incidencia entre los 15 y los 35 años. En la población pediátrica, constituye el sarcoma no rabdomiosarcomatoso más frecuente. Menos del 10% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, aunque hasta el 70% pueden desarrollarlas posteriormente, siendo el pulmón el sitio más habitual de diseminación metastásica³⁰.

Alteración genética patognomónica: desde el punto de vista molecular, el SS se caracteriza casi universalmente por la presencia de una translocación cromosómica específica t(X;18) (p11;q11), que da lugar a una fusión génica entre el gen SS18 (ubicado en el cromosoma 18) y uno de los genes SSX (SSX1, SSX2 o, menos frecuentemente, SSX4) del cromosoma X. Esta fusión da origen a la proteína quimérica SS18::SSX, considerada el principal oncogén responsable de esta neoplasia. Este evento es patognomónico y se encuentra en más del 95% de los casos de SS³¹⁻³⁴.

Mecanismos epigenéticos y remodelación de la cromatina: la proteína de fusión SS18::SSX altera profundamente el perfil epigenético tumoral. Al integrarse de manera aberrante en los complejos de remodelación de cromatina del tipo BAF (BRG1/BRM-associated factor), desplaza a la subunidad SS18 normal, promoviendo la degradación del complejo canónico cBAF y la amplificación del complejo no canónico ncBAF (o GBAF), lo que reprograma la arquitectura de la cromatina en favor de la oncogénesis. Esta disrupción de los mecanismos epigenéticos normales es clave para el desarrollo y mantenimiento del fenotipo tumoral^{32,33,35}.

Clasificación molecular y subtipos: En años re-

cientes, se ha logrado una mejor clasificación molecular del SS mediante técnicas de transcriptómica, proteómica y de secuenciación unicelular. Se han identificado al menos tres subtipos moleculares con diferencias significativas en cuanto a biología tumoral y pronóstico: el subtipo I, asociado con alta proliferación, evasión inmune y mal pronóstico; el subtipo II, con predominio vascular estromal y mejor supervivencia; y el subtipo III, de diferenciación bifásica, que responde al tratamiento neoadyuvante, pero presenta altas tasas de recaída³⁴.

Diagnóstico molecular e inmunohistoquímica: Desde el punto de vista diagnóstico, el hallazgo de la fusión SS18::SSX se puede confirmar por técnicas moleculares como RT-PCR, FISH, o secuenciación de ARN. Además, desde 2020 se dispone de un anticuerpo monoclonal específico que reconoce el epítopo de la fusión SS18::SSX, que ha demostrado alta sensibilidad y especificidad en inmunohistoquímica. Este avance ha mejorado la precisión diagnóstica en biopsias pequeñas o casos con morfología ambigua (31,33). Histológicamente, el SS presenta tres subtipos principales: monofásico, que es la variante más común, se caracteriza por células fusiformes uniformes; bifásico, con componentes mesenquimatosos y epiteliales y; mal diferenciado, con pleomorfismo nuclear y alto índice mitótico. En inmunohistoquímica, los tumores suelen expresar citoqueratinas, EMA, CD99 y, en algunos casos, S100, pero generalmente son negativos para SOX10. Estas características ayudan a diferenciarlo de otras neoplasias de tejidos blandos³⁰.

Tumor miofibroblástico inflamatorio

El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) es una neoplasia mesenquimal poco frecuente, clasificada como de comportamiento intermedio según la OMS. Puede afectar a cualquier grupo etario, aunque es más prevalente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Tiene una

distribución anatómica amplia, con predominio en el pulmón, pero también se presenta en el abdomen, el retroperitoneo, la vejiga, la pelvis, los tejidos blandos y los órganos sólidos³⁶⁻³⁸.

Perfil molecular y alteraciones genéticas: Desde el punto de vista molecular, aproximadamente el 50–60% de los TMI presentan fusiones que implican el gen ALK (anaplastic lymphoma kinase) ubicado en el cromosoma 2p23. Estas fusiones con socios como TPM3, TPM4, CLTC, RANBP2, ATIC, CARS, SEC31L1, TFG y EML4 resultan en la activación constitutiva de la proteína ALK, la cual desencadena señales proliferativas a través de vías como PI3K/AKT, RAS/MAPK y JAK/STAT^{36,37}. En los casos en los que no se detectan fusiones ALK, se han identificado otras alteraciones oncogénicas, como fusiones con ROS1, RET, PDGFRB y, especialmente, NTRK1/NTRK3, siendo ETV6-NTRK3 una de las fusiones más relevantes en este subgrupo. Estas alteraciones tienen relevancia terapéutica, ya que permiten el uso de inhibidores de tirosina quinasa como crizotinib, entrectinib o larotrectinib según la mutación presente^{37,38}.

Características histológicas e inmunohistoquímicas: histológicamente, el TMI está compuesto por células fusiformes dispuestas en fascículos dentro de un estroma mixoide o colágeno, acompañado de un infiltrado inflamatorio prominente, compuesto por linfocitos, plasmocitos y, ocasionalmente, eosinófilos. Se han descrito tres patrones morfológicos: mixoide vascular, compacto celular y fibroso paucicelular. Además, en algunos casos se identifican células ganglionares grandes que pueden inducir confusión con otras neoplasias³⁶⁻³⁸.

En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, los TMI suelen expresar actina de músculo liso (SMA) en 80–90% de los casos, desmina en el 60–70% y vimentina de forma

difusa. La expresión de ALK puede detectarse en 36–73% de los casos, con un patrón de tinción variable (citoplasmático, nuclear o membranoso) que depende del socio de fusión presente. Esta expresión representa una herramienta diagnóstica crucial para distinguir el TMI de otras entidades similares^{36,38}.

Diagnóstico y relevancia clínica: El diagnóstico del TMI se basa en una combinación de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos, complementada con técnicas moleculares como FISH, RT-PCR o secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) para confirmar las fusiones genéticas. Esto es particularmente importante para definir estrategias terapéuticas personalizadas, ya que las fusiones de ALK y otros genes permiten el uso de tratamientos dirigidos con TKI³⁶⁻³⁸.

Sarcoma alveolar

El sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS) es un tumor maligno raro que representa menos del 1% de los sarcomas de tejidos blandos. Afecta principalmente a adultos jóvenes, con una leve predilección por el sexo femenino. La localización más común en adultos es en las extremidades, especialmente en el muslo y el glúteo, mientras que en niños predomina en la cabeza y el cuello, particularmente en la lengua y la órbita. A menudo se presenta como una masa indolora, y se caracteriza por una evolución lenta, pero con alta tasa de metástasis tardías a pulmón, hueso y cerebro³⁹.

Características histopatológicas y ultraestructurales: histológicamente, el ASPS presenta nidos celulares organizados en un patrón pseudoalveolar, separados entre sí por tabiques fibrovasculares y redes capilares finas. Las células tumorales son poligonales, con citoplasma eosinofílico granular y núcleos vesiculares con nucleólos prominentes. Un hallazgo

característico es la presencia de cristales intracitoplasmáticos positivos para PAS y resistentes a diastasa, compuestos por agregados del transportador de monocarboxilatos MCT1 y su chaperona CD147³⁹.

Perfil inmunohistoquímico: El ASPS generalmente no expresa marcadores epiteliales ni neuroendocrinos. Puede mostrar variabilidad positiva en actinas y desmina, aunque no hay evidencia convincente de una verdadera diferenciación muscular. Un hallazgo inmunohistoquímico clave es la expresión nuclear intensa del factor de transcripción TFE3, detectable con anticuerpos dirigidos a su extremo C-terminal. Esta expresión es diagnóstica cuando se observa en el núcleo, y se correlaciona con la presencia de una fusión génica específica³⁹.

Alteraciones genéticas y perfil molecular: el ASPS está definido por la translocación no balanceada der(17)t(X;17)(p11;q25), que genera una fusión entre los genes ASPL (en 17q25) y TFE3 (en Xp11). Este evento da lugar a dos variantes de transcriptos quiméricos: ASPL-TFE3 tipo 1 y tipo 2. La proteína de fusión retiene los dominios funcionales de TFE3, incluidos el dominio de unión al ADN y el de dimerización, lo que provoca una activación transcripcional aberrante. Esta translocación es altamente específica del ASPS y su detección mediante FISH, RT-PCR o inmunohistoquímica con TFE3 tiene gran valor diagnóstico³⁹.

Consideraciones diagnósticas y pronósticas: el ASPS presenta un reto diagnóstico debido a su morfología, semejante a la de otros tumores de células claras o de patrón anidado, como el carcinoma renal o el melanoma. Sin embargo, la positividad nuclear de TFE3, la ausencia de otros marcadores epiteliales y melanocíticos, y la presencia de la translocación t(X;17) permiten su diferenciación. Los factores pronósticos más relevantes incluyen la edad temprana, el tamaño

tumoral pequeño y la ausencia de metástasis al momento del diagnóstico³⁹.

Tumor desmoplásico de células redondas

El tumor desmoplásico de células redondas pequeñas (DSRCT) es una neoplasia sarcomatosa extremadamente rara y agresiva que afecta predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes, con una marcada predilección por el sexo masculino (3 a 5:1). Su localización habitual es la cavidad abdominopélvica, donde se manifiesta como múltiples nódulos peritoneales con potencial de metástasis a distancia. La incidencia ajustada por edad es de aproximadamente 0,3 casos por millón de personas⁴⁰.

Perfil molecular y genético: el sello distintivo del DSRCT es la translocación cromosómica t(11;22) (p13;q12), que da lugar a la fusión de los genes EWSR1 y WT1. Esta fusión genera un factor de transcripción químérico, EWSR1::WT1, que actúa como un potente activador transcripcional de múltiples genes implicados en la proliferación, la angiogénesis y la infiltración celular. Entre los genes regulados se encuentran PDGFRA, IGF1R, EGFR, IL2, IL15, MYC y PAX2. Esta alteración es fundamental para la oncogénesis del DSRCT y se considera su principal impulsor oncogénico, ya que el tumor presenta una baja carga mutacional adicional^{40,41}.

Características histológicas e inmunohistoquímicas: histológicamente, el DSRCT se presenta como nidos de células pequeñas, redondas y azules, rodeados de un estroma desmoplásico prominente. A pesar de su morfología uniforme, estas células exhiben diferenciación polifenotípica, con expresión inmunohistoquímica de marcadores epiteliales (citokeratinas, EMA), neurales (NSE), mesenquimatosos (vimentina) y miogénicos (desmina), lo que refleja la naturaleza compleja del fenotipo tumoral⁴⁰.

Sarcomas sin traslocaciones

Osteosarcoma

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo maligno primario más frecuente, con una incidencia global de aproximadamente 3,4 casos por millón de personas al año. Su distribución por edad es bimodal: el primer pico se observa entre los 10 y 19 años, y el segundo pico se observa en adultos mayores, generalmente asociado a enfermedad de Paget o a exposición previa a la radiación. Predomina en varones y afecta comúnmente las metáfisis de huesos largos como el fémur distal, tibia y húmero proximales. El OS se clasifica histológicamente según el tipo de estroma predominante: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, de pequeñas células, periosteal y parosteal. El tipo convencional de alto grado representa aproximadamente el 85% de los casos y es el más agresivo⁴².

Características patológicas: histológicamente, el osteosarcoma se caracteriza por células malignas mesenquimales que producen matriz osteoide inmadura. Las células tumorales presentan pleomorfismo, hipercromasia y mitosis frecuentes. En los subtipos de alto grado, se observa necrosis tumoral extensa y proliferación desorganizada, mientras que en los de bajo grado como el parosteal, hay menor celularidad y una arquitectura más ordenada⁴².

Perfil molecular: El OS presenta un alto grado de heterogeneidad genética y genómica, lo que se refleja en la gran cantidad de mutaciones, aneuploidías, reordenamientos cromosómicos y alteraciones epigenéticas identificadas en los tumores. Las mutaciones en el gen TP53 son las más frecuentes y se observan tanto en casos esporádicos como en hereditarios, como en el síndrome de Li-Fraumeni. Estas alteraciones afectan la regulación del ciclo celular y de la apoptosis, lo que facilita la proliferación descon-

trolada⁴². De manera similar, las mutaciones en RB1 se han vinculado con la aparición de OS en pacientes con retinoblastoma hereditario, con un riesgo incrementado hasta 400 veces en este grupo⁴³. Otras alteraciones comunes incluyen amplificaciones de MYC, mutaciones en NOTCH1, delecciones de WIF1 y alteraciones en genes como FOS, NF2, APC, PTCH1 y PRKAR1A. Estas mutaciones afectan procesos clave como la proliferación, la diferenciación, la señalización y la estabilidad genómica⁴².

Mecanismos de metástasis: el osteosarcoma tiene una alta tendencia a metastatizar, especialmente al pulmón. Entre los mecanismos involucrados se encuentran la sobreexpresión de Ezrin, la activación de la vía Wnt/β-catenina y la alteración de la regulación de integrinas y metaloproteinasas de matriz. También se ha observado que subpoblaciones de células madre tumorales CD133+ contribuyen a la quimiorresistencia y la iniciación de metástasis⁴².

Microambiente tumoral e inmunoterapia: el microambiente tumoral del OS está caracterizado por la presencia de células inmunosupresoras, como macrófagos M2, linfocitos T reguladores y células mieloides supresoras, lo que contribuye a la evasión inmune. A pesar de que el OS no presenta una alta carga mutacional ni una elevada tasa de inestabilidad microsatélite, se han explorado estrategias inmunoterapéuticas como inhibidores de PD-1/PD-L1, vacunas peptídicas, virus oncolíticos y células CAR-T dirigidas contra HER2, GD2 y IL-11Ra, con resultados limitados pero prometedores en estudios tempranos⁴⁴.

Condrosarcoma

El condrosarcoma (CS) es el segundo tumor óseo maligno primario más común después del osteosarcoma, representando entre el 20% y el 30% de estos tumores malignos del hueso^{45,46}. Su

incidencia predomina en adultos, con un pico entre la quinta y la séptima década de la vida, y se observa una mayor frecuencia en varones, con una razón hombre:mujer de 1,5–2:1². Las localizaciones más frecuentes son la pelvis (particularmente el ilión), el fémur y el húmero proximales^{46,47}. El CS puede clasificarse como primario, cuando surge de hueso previamente sano, o secundario, cuando se origina a partir de lesiones benignas preexistentes como encondromas u osteocondromas^{45,47}. La clasificación histológica actual distingue tres formas principales: condrosarcoma convencional (aproximadamente 85–90 % de los casos), dediferenciado y mesenquimatoso^{45,46}.

Características patológicas: el condrosarcoma presenta una matriz cartilaginosa anormal producida por células neoplásicas derivadas de la línea mesenquimal⁴⁵. El subtipo convencional se caracteriza histológicamente por una proliferación de condrocitos con diferentes grados de atipia, celularidad y actividad mitótica, lo que permite su graduación en grados: el grado 1 (bajo) es escasamente celular, con núcleos hipercromáticos pequeños y sin figuras mitóticas; el grado 2 (intermedio) presenta mayor celularidad y núcleos agrandados con mitosis ocasionales; el grado 3 (alto) muestra pleomorfismo nuclear, elevada actividad mitótica y necrosis^{46,47}.

El condrosarcoma dediferenciado se distingue por la presencia de un componente de bajo grado adyacente a un sarcoma de alto grado no cartilaginoso, como el osteosarcoma o el fibrosarcoma, lo que le confiere un comportamiento clínico agresivo y un pronóstico pobre. El subtipo mesenquimatoso, por su parte, exhibe una morfología bimórfica, compuesta por células pequeñas, redondas e indiferenciadas intercaladas con islotes de cartílago maduro. Es también altamente maligno^{45,46}.

Perfil molecular: una de las alteraciones moleculares más relevantes en condrosarcoma son las mutaciones en los genes de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2) presentes en aproximadamente 50% de los CS convencionales centrales y en más del 80 % de los dediferenciados⁴⁶⁻⁴⁸. Estas mutaciones ocurren en los residuos R132 (IDH1) y R140/R172 (IDH2) y producen el oncometabolito D-2-hidroxi glutarato (D2HG), que altera la regulación epigenética celular mediante inhibición de dioxygenasas dependientes de α-cetoglutarato, generando un fenotipo hipermetilado⁴⁸. Estas mutaciones son eventos tempranos en la tumorogénesis condrogénica y promueven la diferenciación cartilaginosa a expensas de la osteogénica^{46,48}. Otra alteración frecuente es la mutación en el gen COL2A1, que codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo II. Estas mutaciones están presentes en hasta el 40% de los CS y afectan la organización de la matriz extracelular, lo que altera la diferenciación condrocítica y favorece un comportamiento tumoral agresivo. Asimismo, las delecciones del locus CDKN2A/B, responsables de codificar p16 y p14, se observan comúnmente en CS de alto grado y dediferenciados, provocando una pérdida del control del ciclo celular y asociándose con mayor agresividad tumoral⁴⁵⁻⁴⁷.

En los condrosarcomas mesenquimatosos, se han identificado fusiones génicas específicas y recurrentes, como HEY1-NCOA2 e IRF2BP2-CDX1, que no se observan en otros subtipos. Estas fusiones activan programas transcripcionales oncogénicos y representan posibles biomarcadores y dianas terapéuticas^{45,46}. Adicionalmente, se han documentado alteraciones en las vías de señalización de Hedgehog (HH), hipoxia (HIF-1α/HIF-2α) y amplificaciones de oncogenes como MYC, CDK4 y GLI1, especialmente en tumores de alto grado y dediferenciados, lo cual refuerza la heterogeneidad molecular de esta entidad^{46,47}.

Sarcoma pleomórfico indiferenciado

El sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS, por sus siglas en inglés) es una neoplasia maligna de origen mesenquimal caracterizada por una diferenciación limítrofe o nula. Representa uno de los sarcomas más frecuentes en adultos, especialmente en mayores de 60 años, y se localiza preferentemente en las profundidades de las extremidades y en el retroperitoneo. Histológicamente, se clasifica como una entidad por exclusión entre los sarcomas de alto grado que no presentan una diferenciación lineal específica reconocible⁴⁹.

Características patológicas: microscópicamente, el UPS se caracteriza por una arquitectura caótica, con células pleomórficas, frecuentes figuras mitóticas y necrosis tumoral variable. Puede contener células gigantes multinucleadas, elementos fusocelulares y zonas mixoides, lo que contribuye a su heterogeneidad. La inmunohistoquímica es inespecífica, pero suele expresar vimentina y ocasionalmente marcadores como CD68 o SMA, siendo negativa para otros linajes como S100 o desmina, lo que apoya su diagnóstico por descarte^{49,50}.

Perfil molecular: el UPS presenta un genoma altamente inestable, con un amplio rango de alteraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas. Se han identificado ganancias recurrentes en los cromosomas 1q, 5p, 7q y 8q, y pérdidas en 2q, 9p y 13q, afectando genes como RB1 y CDKN2A, lo que contribuye a la evasión del control del ciclo celular⁵¹. A nivel de transcripción, el UPS exhibe una marcada activación de las vías RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR, que promueven la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la resistencia terapéutica. Específicamente, se ha observado una correlación entre la activación de ERK1/2 y un pronóstico desfavorable. Además, la pérdida de función de TP53 y la inactivación de genes

supresores vía metilación también son comunes en esta entidad⁵¹.

Estudios de transcriptómica de célula única han revelado una diversidad celular significativa dentro del tumor e incluye subpoblaciones con perfiles mesenquimales, inmunomoduladores y proangiogénicos. Se ha propuesto que esta heterogeneidad es responsable de la alta agresividad y de la variabilidad en la respuesta terapéutica observada clínicamente⁵⁰. El microambiente tumoral del UPS también desempeña un papel activo en su progresión. Se ha descrito una infiltración prominente de macrófagos, células T CD8+ y fibroblastos asociados a cáncer, junto con una expresión variable de PD-L1, lo que podría tener implicaciones para inmunoterapia en casos seleccionados^{2,5,50}. La regulación epigenética mediante metilación de genes reguladores upstream como ITGA10 y PPP2R2B, con impacto sobre vías como TRIO-RAC/PAK y RICTOR-AKT/mTOR, también ha sido documentada, lo que refuerza la complejidad de la red oncogénica del UPS⁵¹.

Sarcoma de células claras

El sarcoma de células claras (CCS, por sus siglas en inglés) es una neoplasia maligna rara que representa menos del 1% de los sarcomas de partes blandas. Afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes, con una edad promedio de diagnóstico de 22 años¹. CCS se localiza con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, particularmente en tejidos blandos profundos y cercanos a tendones o aponeurosis. Existe también una variante gastrointestinal (CCS-GI), morfológicamente similar pero molecularmente distinta, que ocurre en el intestino delgado y otras localizaciones viscerales⁵².

Características patológicas: histológicamente, el CCS se caracteriza por nidos de células

uniformes con citoplasma claro o eosinofílico granular, delimitados por septos de colágeno. Las células presentan núcleos vesiculares, nucleolos prominentes y escasa atipia nuclear. La inmunohistoquímica revela una positividad difusa para S100, SOX10 y HMB45, lo que refleja un fenotipo neuroectodérmico melanocítico. En algunos casos se observa pigmentación intracelular melánica, lo que puede llevar a confusión diagnóstica con melanoma^{52,53}.

Perfil molecular: el marcador molecular característico del CCS es la translocación t(12;22) (q13;q12), que genera la fusión genética EWSR1-ATF1 presente en aproximadamente el 90% de los casos. En un porcentaje menor se detecta la fusión EWSR1-CREB1, más frecuente en CCS de localización gastrointestinal^{52,54}. Estas fusiones resultan en la activación constitutiva de vías de transcripción dependientes de ATF1/CREB, lo que altera genes como MITF y, se asocia con pigmentación y oncogénesis melanocítica⁵⁴.

Estudios genómicos han identificado un nivel de carga mutacional tumoral de bajo a intermedio. Sin embargo, se describen alteraciones recurrentes en genes de reparación del ADN como MRE11, RAD50, ATM, CHEK1, MLH1, entre otros, lo que sugiere inestabilidad genómica en un subconjunto de casos. La pérdida de función de TP53 se observa en aproximadamente el 34% de los tumores analizados. Asimismo, se ha identificado la delección homocigota de CDKN2A en 21% de las muestras⁵⁴. Se han reportado amplificaciones de genes como MYC (62%), MITF (55%), RPLPo, GNAS y ALDOA, que presentan alta expresión en ARN mensajero. ALDOA, relacionado con el metabolismo glucolítico, muestra una expresión prominente en todos los subtipos de CCS, aunque su inhibición experimental no tuvo un impacto morfológico evidente en las líneas celulares⁵⁴. Respecto a la epigenética, se ha identificado una marcada hiperacetilación de H3K27 (H3K27ac) en regiones promo-

toras activas, así como una sobreexpresión de EZH2, un regulador de la trimetilación de H3K27 (H3K27me3), lo que sugiere una regulación dual y compleja de la transcripción en CCS⁵³.

En cuanto a terapias dirigidas, se ha propuesto el uso de *antibody-drug conjugates* (ADC) contra HER3, dada su sobreexpresión en líneas celulares de CCS, observándose inhibición del crecimiento tumoral con patritumab deruxtecan. No obstante, inhibidores pequeños de HER3 no fueron efectivos, lo que destaca la relevancia de las estrategias basadas en conjugados⁵⁴.

Sarcoma epitelioido

El sarcoma epitelioido (ES) es una neoplasia maligna rara que representa menos del 1% de los sarcomas de partes blandas. Afecta principalmente a adultos jóvenes, con una mediana de edad de 27 años y, predomina ligeramente entre varones. Se reconocen dos subtipos histológicos: el sarcoma epitelioido distal (clásico), que se presenta en extremidades distales, y el sarcoma epitelioido proximal, más agresivo y que aparece en regiones como pelvis, tronco o perineo^{55,56}.

Características patológicas: histológicamente, el ES clásico muestra nódulos de células epitelioides con citoplasma eosinofílico claro o granular, dispuestos en una matriz mixoide o hialinizada. El subtipo proximal se caracteriza por células más grandes, pleomórficas y de aspecto rabdoide, con alto índice mitótico y necrosis extensa. Inmunohistoquímicamente, ambos subtipos son positivos para citoqueratinas, EMA, vimentina y, con frecuencia, CD34. Un hallazgo clave es la pérdida de expresión nuclear de INI1/SMARCB1, observada en hasta el 90% de los casos, lo que sirve como marcador diagnóstico⁵⁵⁻⁵⁷.

Perfil molecular: el rasgo molecular más distin-

tivo del sarcoma epitelioide es la pérdida bialélica del gen SMARCB1, localizado en 22q11.23, que codifica la proteína INI1, componente del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF. Esta pérdida puede producirse por delecciones, mutaciones puntuales o silenciamiento epigenético. La ausencia de INI1 lleva una activación epigenética aberrante, incluyendo la sobreexpresión de EZH2 y disfunción en la regulación transcripcional del ciclo celular^{55,56}. Estudios genómicos han evidenciado una baja carga mutacional, pero con alteraciones recurrentes en genes como ARID1A, TP53, CDKN2A y PIK3CA. A nivel de transcriptoma, se observa una activación de vías de señalización asociadas a proliferación celular como PI3K/AKT/mTOR y EGFR, así como una fuerte expresión de genes epiteliales y mesenquimales, reflejando el fenotipo mixto de estas neoplasias^{56,57}. La clasificación molecular sugiere que el sarcoma epitelioide proximal y el distal son entidades distintas. El subtipo proximal presenta mayor heterogeneidad genética, mayor carga mutacional, pérdida más frecuente de CDKN2A y activación de genes de señalización prooncogénicos como MAPK13 y WNT7B, lo cual podría explicar su comportamiento clínico más agresivo^{13,57}.

En líneas celulares, se ha demostrado que la inhibición farmacológica de EZH2 puede revertir parcialmente los efectos de la pérdida de INI1, lo que constituye una posible estrategia terapéutica. El inhibidor tazemetostat ha mostrado actividad clínica preliminar en pacientes con ES, especialmente aquellos con pérdida confirmada de INI1^{13,55}.

Diagnóstico genómico: las pruebas moleculares han cobrado importancia creciente en el diagnóstico de tumores de tejidos blandos. Los métodos moleculares comunes incluyen la citogenética convencional, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa

inversa (RT-PCR) y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). La citogenética convencional requiere tejido fresco y se utiliza para evaluar el cariotipo completo. Por el contrario, la FISH y la RT-PCR se aplican para identificar translocaciones o amplificaciones específicas asociadas a un tipo de tumor determinado. La RT-PCR y la FISH se consideran complementarias, la elección de una u otra depende en gran medida de la experiencia del laboratorio. En particular, la FISH es muy recomendable para la evaluación de sarcomas de células redondas, tumores de células fusiformes, tumores adipocíticos bien diferenciados y tumores mixoides. La secuenciación de nueva generación (NGS) ha emergido como una herramienta importante para identificar alteraciones moleculares, ya conocidas o nuevas, en una amplia gama de tumores de tejidos blandos. La NGS es un método altamente sensible para detectar alteraciones genéticas y puede ayudar a diagnosticar con mayor precisión y a caracterizarlas con mayor detalle. Además, la NGS proporcionará una mayor comprensión de la patogénesis de los tumores de tejidos blandos y la base para el desarrollo de terapias dirigidas. Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugieren que los análisis morfológicos e inmunohistoquímicos deben complementarse con patología molecular cuando: a) el diagnóstico histológico específico es incierto, b) la presentación clinicopatológica es inusual y c) la información genética puede tener relevancia pronóstica o predictiva⁵⁸. Es importante recalcar que el NGS requiere una secuencia completa de RNA o DNA, que no está disponible en todos los centros de patología molecular, por lo que es importante conocer cuáles son las tecnologías de las que se dispone y hacer un uso responsable y racional de ellas⁵⁹. La Tabla 2 resume las principales alteraciones moleculares y los hallazgos inmunohistoquímicos en los sarcomas de tejidos blandos.

Alteraciones moleculares y marcadores de immunohistoquímica en tumores seleccionados de tejidos blandos. Modificado de Choi et al. (58).

Categoría de Tumor	Tipo de Tumor	Alteraciones Cito genéticas	Alteraciones Moleculares	Immunohistoquímicos
	Lipoma de célula espinosa/pleomórfico	Pérdida de 13q14	Deleción de RB1	RB1
	Tumor lipomatoso atípico/bien diferenciado de tipo lipoma	Pérdida de 13q14, Monosomía 7	Deleción de RB1 (subconjunto)	RB1
Tumores Adipocíticos	Lipomas lipomatosos atípicos/tumores bien diferenciados	Ganancia de la región 12q13-15	Amplificación de MDM2, amplificación de CDK4	MDM2, CDK4
	Liposarcoma poco diferenciado	Ganancia de la región 12q13-15	Amplificación de MDM2, amplificación de CDK4	MDM2, CDK4
	Liposarcoma mixoide	Pérdida de 12q(16)	FUS-DDIT3 (90%)	DDIT3
	Fibromatosis desmoide	Trisomía 8, trisomía 20, delección de 5q21	Mutación CNTNB1, mutación APC	β-catenina
	Tumor fibroso solitario	ln(12)(q13;q3)	NAB2-STAT6	STAT6
	Tumor miofibroblástico inflamatorio	(1;2)(q21;p23), (2;17)(p25;p13), (1;7)(p23;p13), (6;17)(q22;p13), (3;6)(q14;q22)	TPM3-ALK, TPM4-ALK, CTFG-ALK, ROS1-YWHAE, ROS1-TFG1	ALK, ROS1
	Sarcoma fibromixoide de bajo grado	t(7;16)(q34;p11), t(11;16)(p11;p11)	FUS-CREB3 L2 (>90%), FUS-CREB3 L1	MUC4
	Sarcoma epitelioide esclerosante	t(11;22)(q12;q12), t(1;16)(p11;p11), t(10;16)(q24;p11)	EWSR1-CREB3L1 (80-90%), EWSR1-CREB3L2, FUS-CREB3 L2	MUC4
	Fibrosarcoma infantil	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3, EML4-NTRK3	Pan-TRK
Tumores vasculares	Hemangioma epitelioide	t(1;19)(q13;q13), t(7;19)(q22;q13)	FOS-VIM, FOS-JUNMA, ZFP36-FOSB, WWTR1-FO SB	FOS (subconjunto)
	Hemangioendotelioma pseudo-miogénico	t(7;19)(q22;q13)	SERpine1-F OSB, ACTB-FOSB	FOSB

(Continuación Tabla 2.)

Tumor	Genética/Mutaciones	Genes/Proteínas Involucradas
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14)	PAX3:FOXO1 (70-90%)
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7:FOXO1 (10-30%) Miogenina
Tumores estromales gastrointestinales	Tumor estromal gastrointestinal	Mutaciones KIT (75%), PDGFRA mutaciones (10%) KIT (CD117), DOG1
	Tumor estromal gastrointestinal deficiente en SDH	SDH mutaciones SDHB, SDHA
Tumor del nervio periférico	MPNST	Cariotipo complejo con reorganización macroestructural Inactivación NF1; componentes PRC2 (EED o SUZ12) ausentes H3K27me3
	MPNST epiteliode	Deleción 22q Inactivación SMARCB1
	MPNST clásico	Mutación y/o pérdida de heterocigosidad en 17q Inactivación PRKARIA t(X;18)(p11.2;q11.2)
Sarcoma sinovial		SS18-SSX1, SSX2 o SSX4 fusión; SS18-SSX1: SSX1 fusión (rara) SS18-SSX
Sarcoma estromal epiteliode		Deleción 22q11.2 Inactivación SMARCB1 SMARCB1 (INI1)
	Tumor rabdomatoide atípico	Deleción 22q11.2 Inactivación SMARCB1 SMARCB1 (INI1)
Tumores de diferenciación incierta	Sarcoma alveolar de partes blandas	Derivados t(17;X)(10;1)(q12;p25) FUS:CREB3L1:TEF3
	DSCRT	t(11;22)(p13;q12) EWSR1:WT1 WT1 (C-terminus)
	Sarcoma intimal	Amplificación 12q14-15 Amplificación MDM2 MDM2, CDK4

Conclusiones

La evaluación molecular debe integrarse de manera sistemática en el abordaje diagnóstico y terapéutico de los sarcomas, particularmente en casos con diagnóstico histológico incierto, enfermedad localmente avanzada o metastásica, recaída, o falta de respuesta a las terapias estándar. Se recomienda el uso de plataformas de secuenciación de nueva generación para la detección de fusiones génicas y mutaciones somáticas clínicamente relevantes, cuando los resultados puedan modificar la conducta clínica, orientar el uso de terapias dirigidas o permitir la inclusión en ensayos clínicos. La interpretación de los resultados moleculares debe realizarse en el contexto de un equipo multidisciplinario especializado, integrando información clínica, radiológica, patológica y genómica.

En sarcomas con alteraciones moleculares definidas, se debe considerar el uso de tratamientos

dirigidos aprobados o disponibles en protocolos de investigación, priorizando estrategias basadas en biomarcadores sobre enfoques empíricos. Asimismo, la evaluación molecular puede aportar información pronóstica relevante y apoyar la estratificación del riesgo.

Se recomienda un uso racional del perfilamiento molecular, teniendo en cuenta la disponibilidad local, la calidad y cantidad del material tumoral, y el impacto potencial en la toma de decisiones clínicas. La centralización del manejo de pacientes con sarcoma en centros de referencia con acceso a patología molecular avanzada es fundamental para optimizar la calidad diagnóstica y terapéutica. La incorporación progresiva del perfilamiento molecular en la práctica clínica representa un componente clave para la implementación efectiva de la medicina de precisión en sarcomas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría

Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Pestana RC, Lopes David BB, Pires de Camargo V, Munhoz RR, Lopes de Mello CA, González Donna ML, et al. Challenges and opportunities for sarcoma care and research in Latin America: a position paper from the LACOG sarcoma group. *Lancet Reg Health Am* [Internet]. 2024;30:100671. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100671>

- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023;73(1):17–48. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2003;9(6):1941–1956. PMID: 12796356

4. Aponte-Monsalve J, Bolaños-Losada F. Avances y futuro del tratamiento de los sarcomas. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024;46(2):451–471. Disponible en: <https://doi.org/10.56050/01205498.2376> Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1699-8855\(06\)70028-9](https://doi.org/10.1016/S1699-8855(06)70028-9)
5. Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. Mutat Res [Internet]. 2000;462(2-3):247–253. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(00\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00006-5) Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16223858>.
6. Barr FG. Translocations, cancer and the puzzle of specificity. Nat Genet [Internet]. 1998;19(2):121–124. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/475> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
7. Artandi SE, Chang S, Lee SL, Alson S, Gottlieb GJ, Chin L, DePinho RA. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. Nature [Internet]. 2000;406(6796):641–645. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35020592> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
8. Liu H, Wang X, Liu L, Yan B, Qiu F, Zhou B. Targeting liposarcoma: unveiling molecular pathways and therapeutic opportunities. Front Oncol [Internet]. 2024;14:1484027. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1484027> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
9. Dwianingsih EK, Bawono RG, Saputri A, Malueka RG, Putro YAP, Anwar SL, et al. Histomorphological and molecular characteristics of liposarcoma (Review). Oncol Lett [Internet]. 2025;30(4):454. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2025.15200> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
10. Segura Sánchez J, Pareja Megía MJ, García Escudero A, Vargas MT, González-Cámpora R. Liposarcomas. Aspectos clíni-co-patológicos y moleculares. Rev Esp Patol [Internet]. 2006;39(3):135–148.11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
11. Jonczak E, Grossman J, Alessandrino F, Seldon Taswell C, Velez-Torres JM, Trent J. Liposarcoma: A Journey into a Rare Tumor's Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, and Limitations of Current Therapies. Cancers (Basel) [Internet]. 2024;16(22):3858. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16223858> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
12. Crago AM, Brennan MF. Principles in management of soft tissue sarcoma. Adv Surg [Internet]. 2015;49(1):107–122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
13. Jamshidi F, Bashashati A, Shumansky K, Dickson B, Gokgoz N, Wunder JS, Andrulis IL, Lazar AJ, Shah SP, Huntsman DG, Nielsen TO. The genomic landscape of epithelioid sarcoma cell lines and tumours. J Pathol [Internet]. 2016;238(1):63–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.4636> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
14. Lacuna K, Bose S, Ingham M, Schwartz G. Therapeutic advances in leiomyosarcoma. Front Oncol [Internet]. 2023;13:1149106. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1149106> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
15. Guo X, Jo VY, Mills AM, Zhu SX, Lee CH, Espinosa I, et al. Clinically relevant molecular subtypes in leiomyosarcoma. Clin Cancer Res [Internet]. 2015;21(15):3501–3511. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3141> Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2015.04.002>
16. Falcao RM, Santana de Souza JES, González-Molina J, Mathieson W, Carlson JW, Petta TB. Deep multi-omics integration approach reveals new molecular features of uterine leiomyosarcoma. Biochim Biophys Acta Mol

- Basis Dis [Internet]. 2025;1871(3): 167632. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2024.167632>
17. Haddox CL, Papke DJ Jr, Serrano C. Leiomyosarcoma therapeutic approaches and future directions. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2025;39(4):785–804. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2025.04.007>
 18. Grünwald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018;4(1):5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x>
 19. Kim SK, Park YK. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. Hum Pathol [Internet]. 2016;55:91–100. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.05.008>
 20. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, Burdett E, Raymond K, Ludwig JA. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2009;10(1-2):126–140. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11864-009-0104-6>
 21. Kelleher FC, Thomas DM. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours. Clin Sarcoma Res [Internet]. 2012;2(1):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-6>
 22. Ozaki T, Schaefer KL, Wai D, Yokoyama R, Ahrens S, Diallo R, et al. Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients. Ann Oncol [Internet]. 2002;13(10):1656–1664. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf218>
 23. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. Adv Anat Pathol [Internet]. 2013;20(6):387–397. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d>
 24. Dehner CA, Rudzinski ER, Davis JL. Rhabdomyosarcoma: updates on classification and the necessity of molecular testing beyond immunohistochemistry. Hum Pathol [Internet]. 2024;147:72–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.12.004>
 25. Franco ME, Aguabi SA, Medina AJ, Araujo ON, Gomez GM. Rabdomiosarcoma Infantil: Hallazgos clínicos – patológicos. Ciencia latina, revista multidisciplinaria. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5176
 26. Parham DM, Qualman SJ, Teot L, Barr FG, Morotti R, Sorensen PH, et al.; Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Am J Surg Pathol [Internet]. 2007;31(6):895–901. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213436.99492.51>
 27. Shenoy A, Alvarez E, Chi YY, Li M, Shern JF, Khan J, et al. The prognostic significance of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Eur J Cancer [Internet]. 2021;143:127–133. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.018>
 28. Montiel JR. Mecanismos moleculares de la diferenciación de células de rhabdomiosarcoma [Internet]. Tesis doctoral. Universidad Nacional del Sur; 2018. Disponible en:

- en: <https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/7145>
29. Gallego S, Bernabeu D, Garrido-Pontnou M, Guillen G, Hindi N, Juan-Ribelles A, et al.; GEIS, SEHOP. GEIS-SEHOP clinical practice guidelines for the treatment of rhabdomyosarcoma. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021;23(12):2460–2473. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02654-1>
30. Fiore M, Sambri A, Spinnato P, Zucchini R, Giannini C, Caldari E, et al. The biology of synovial sarcoma: state-of-the-art and future perspectives. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2021;22(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00914-4>
31. Raquib AR, Hofvander J, Ta M, Nielsen TO. Expanding the use of an SS18-SSX antibody for molecular assays in synovial sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2022;30(8):531–539. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000001049>
32. Lesovaya EA, Fetisov TI, Bokhyan BY, Maksimova VP, Kulikov EP, Belitsky GA, et al. Genetic and molecular heterogeneity of synovial sarcoma and associated challenges in therapy. *Cells* [Internet]. 2024;13(20):1695. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells13201695>
33. Wang AX, Jones KB, Nielsen TO. Molecular and epigenetic oncogenesis in synovial sarcoma: implications for cancer biology, diagnosis and treatment. *Oncogene* [Internet]. 2025;44(38):3527–3536. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03547-1>
34. Chen Y, Su Y, Cao X, Siavelis I, Leo IR, Zeng J, et al. Molecular profiling defines three subtypes of synovial sarcoma. *Adv Sci (Weinh)* [Internet]. 2024;11(41):e2404510. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/advs.202404510>
35. Floros KV, Fairchild CK Jr, Li J, Zhang K, Roberts JL, Kurupi R, et al. Targeting SUMOylation promotes cBAF complex stabilization and disruption of the SS18::SSX transcriptome in synovial sarcoma. *Nat Commun* [Internet]. 2025;16(1):9761. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64665-8>
36. Chmiel P, Słowikowska A, Banaszek Ł, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Spałek MJ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor from molecular diagnostics to current treatment. *Oncol Res* [Internet]. 2024;32(7):1141–1162. Disponible en: <https://doi.org/10.32604/or.2024.050350>
37. Huang YL, Hsu CC, Huang DD, Yang JC, Wu SG. Identification of the molecular characterization and tumor microenvironment of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2025.01.024>
38. Mahajan P, Casanova M, Ferrari A, Fordham A, Trahair T, Venkatramani R. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2021;45(4):100768. Disponible en: [\[https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2021.100768\]\(https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2021.100768\)](https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2021.100768)
39. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. *J Clin Pathol* [Internet]. 2006;59(11):1127–1132. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031120>
40. Mello CA, Campos FAB, Santos TG, Silva

- MLG, Torrezan GT, Costa FD, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a review of main molecular abnormalities and emerging therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(3):498. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13030498>
41. Henon C, Vibert J, Eychenne T, Gruel N, Colmet-Daage L, Ngo C, et al. Single-cell multiomics profiling reveals heterogeneous transcriptional programs and microenvironment in DSRCTs. *Cell Rep Med* [Internet]. 2024;5(6):101582. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101582>
42. Czarnecka AM, Synoradzki K, Firlej W, Bartnik E, Sobczuk P, Fiedorowicz M, et al. Molecular biology of osteosarcoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12(8):2130. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12082130>
43. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, Phillips RA, Fodstad O, Brøgger A, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1985;82(18):6216–6220. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.18.6216>
44. Yu S, Yao X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma. *Mol Cancer* [Internet]. 2024;23(1):192. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02105-9>
45. Tlemsani C, Larousserie F, De Percin S, Audard V, Hadjadj D, Chen J, et al. Biology and management of high-grade chondrosarcoma: an update on targets and treatment options. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(2):1361. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24021361>
46. Iacobescu GL, Corlatescu AD, Serban B, Spiridonica R, Costin HP, Cirstoiu C. Genetics and molecular pathogenesis of the chondrosarcoma: a review of the literature. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2024;46(11):12658–12671. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cimb46110751>
47. Walker RL, Hornicek FJ, Duan Z. Advances in the molecular biology of chondrosarcoma for drug discovery and precision medicine. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2025;17(16):2689. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers17162689>
48. Ivanov S, Nano O, Hana C, Bonano-Rios A, Hussein A. Molecular targeting of the isocitrate dehydrogenase pathway and the implications for cancer therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(13):7337. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25137337>
49. De Vita A, Recine F, Mercatali L, Miserocchi G, Spadazzi C, Liverani C, et al. Primary culture of undifferentiated pleomorphic sarcoma: molecular characterization and response to anticancer agents. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18122662>
50. Lu Y, Chen D, Wang B, Chai W, Yan M, Chen Y, et al. Single-cell landscape of undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Oncogene* [Internet]. 2024;43(18):1353–1368. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03001-8>
51. Serrano C, Romagosa C, Hernández-Losa J, Simonetti S, Valverde C, Moliné T, et al. RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas. *Cancer* [Internet]. 2016;122(1):99–107. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.29733>
52. Cazzato G, Piscazzi F, Filosa A, Colagrande

- A, Del Fiore P, Ambrogio F, et al. Clear cell sarcoma (CCS) of the soft tissue: an update narrative review with emphasis on the utility of PRAME in differential diagnosis. *J Clin Med* [Internet]. 2025;14(4):1233. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm14041233>
53. Karner C, Anders I, Vejzovic D, Szkandera J, Scheipl S, Deutsch AJA, et al. Targeting epigenetic features in clear cell sarcomas based on patient-derived cell lines. *J Transl Med* [Internet] 2023;21(1):54. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03843-4>
54. Rasmussen SV, Wozniak A, Lathara M, Goldenberg JM, Samudio BM, Bickford LR, et al. Functional genomics of human clear cell sarcoma: genomic, transcriptomic and chemical biology landscape for clear cell sarcoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2023;128(10):1941–1954. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02222-0>
55. Grünwald TGP, Postel-Vinay S, Nakayama RT, Berlow NE, Bolzicco A, Cerullo V, et al. Translational aspects of epithelioid sarcoma: current consensus. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2024;30(6):1079–1092. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2174>
56. Lualdi E, Modena P, Debiec-Rychter M, Pedeutour F, Teixeira MR, Facchinetto F, et al. Molecular cytogenetic characterization of proximal-type epithelioid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2004;41(3):283–290. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.20086>
57. Haefliger S, Chervova O, Davies C, Nottley S, Hargreaves S, Sumathi VP, et al. Subclassification of epithelioid sarcoma with potential therapeutic impact. *J Pathol* [Internet]. 2023;260(4):368–375. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.6135>
58. Choi JH, Ro JY. The recent advances in molecular diagnosis of soft tissue tumors. *Int J Mol Sci* [Internet] 2023;24(6):5934. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24065934>
59. Cordier F, Ferdinand L, Hoorens A, Van de Vijver K, Van Dorpe J, Creytens D. Soft tissue and bone tumor diagnostics: harnessing the power of molecular techniques. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023;14(12):2229. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes1412229>