

RECOMENDACIONES DEL
CLUB DE PATOLOGÍA DE PARTES
BLANDAS Y OSTEOARTICULAR DE
LA SEAP

Coordinadora: Silvia Bagué (sbaguer@santpau.es)

Protocolo de estudio y estandarización del informe patológico de los tumores de partes blandas malignos y de comportamiento intermedio de adolescentes y adultos

Juan C. Tardío¹, Julia Cruz², Aurora Astudillo³, Isidro Machado², Juan José Pozo⁴, David Marcilla⁵, Silvia Bagué⁶

1 *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.*

2 *Departamento de Patología. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.*

3 *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.*

4 *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

5 *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

6 *Servei de Patologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Los sarcomas de partes blandas son neoplasias poco frecuentes, con una incidencia de cinco nuevos casos por 100000 habitantes al año en Europa¹. Incluyen una amplia variedad de tipos y subtipos histológicos que aparecen en cualquier localización anatómica y presentan una gran heterogeneidad, existiendo, en ocasiones, un solapamiento de cuadros morfológicos entre diferentes tumores con comportamiento clínico y biológico muy diverso. Como consecuencia de lo anterior, el diagnóstico es complejo y poco reproducible y es necesario un equipo multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico, que se reúna periódicamente para analizar cada caso y su seguimiento²⁻⁴.

Aunque se aboga para que el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias se realice en centros especializados, la realidad es que se siguen diagnosticando en todos los hospitales, lo que hace necesaria la existencia de una guía que consensúe criterios que permitan homogeneizar la información, la terminología y la clasificación de estos tumores entre los diferentes centros. La introducción de estas guías conlleva una mejora en la calidad de los informes, como se ha demostrado en evaluaciones realizadas en diferentes países^{5,6}.

Para la confección de este documento se han revisado diferentes guías de práctica clínica, protocolos internacionales de sarcomas de partes blandas⁷⁻⁹ y bibliografía actualizada, tomándose en consideración los aspectos que más se adaptan a nuestro entorno.

II. ETAPA PREANALÍTICA

A. IDENTIFICACIÓN Y REGISTRO. El impreso de solicitud de biopsia debe incluir los siguientes datos:

- nombre y apellidos del paciente, fecha de nacimiento, sexo y número de historia clínica
- servicio y médico solicitante, con teléfono y e-mail institucional de contacto.
- tipo de muestra remitida, junto con los hallazgos quirúrgicos (órganos y estructuras infiltradas) y la extensión de la resección (completa/tumor residual en la intervención)
- fecha y hora de obtención de la muestra.
- características clínicas y radiológicas de la lesión: tiempo de evolución, localización, tamaño, plano/profundidad (dermis, subcutáneo, profundo), relación con estructuras adyacentes, diagnóstico diferencial clínico-radiológico, extensión a distancia (si la hubiera), tratamientos previos (neoadyuvancia).
- antecedentes personales y familiares (neoplasias previas, síndromes de cáncer familiar asociados a sarcomas, como la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Li-Fraumeni, exposición a radiación, etc...).

B. TIPOS DE MUESTRAS^{2-4,10,11}:

* **Punción-aspiración con aguja fina (PAAF):** sólo se recomienda para diagnóstico inicial de sarcomas en centros con mucha experiencia. Fuera de este contexto, se utiliza para el diagnóstico de recidiva o metástasis de sarcomas ya conocidos y para diferenciar sarcomas de otros tumores (carcinomas, melanomas y linfomas). Puede ser útil en determinadas situaciones, como el diagnóstico de sarcomas de células redondas con material adecuado para realizar estudios moleculares.

* **Biopsia con aguja gruesa (cerrada) (BAG/trucut):** debe realizarla el radiólogo intervencionista o el cirujano, sin necesidad de hospitalizar al paciente. Es el método más recomendado por sus escasas complicaciones, bajo coste y alta precisión diagnóstica y debe efectuarse en el centro en el que se llevará a cabo el tratamiento quirúrgico del paciente¹⁰. Si es representativa del tumor, permite diagnosticar el tipo/subtipo histológico y el grado histológico en aproximadamente el 80% de los casos. Generalmente, la técnica se realiza mediante control radiológico (ECO o TAC). Debe consensuarse con el radiólogo intervencionista/cirujano ortopédico que se tomen, como mínimo, cuatro cilindros representativos con agujas de 14 o 16G, que incluyan un muestreo de diferentes zonas del tumor, evitando las áreas de necrosis^{3,4}. Salvo que aparezca un alto grado obvio en la BAG, el grado histológico definitivo se establece en la pieza quirúrgica. Algunos autores proponen que el trayecto de la aguja sea incluido en la cirugía posterior para reseca una posible implantación tumoral³.

* **Biopsia intraoperatoria:** es útil para confirmar la presencia o no de tumor, seleccionar muestra para estudios complementarios y, si se dispone de excedente, guardar muestra en el biobanco^{3,7-9,12}.

* **Biopsia incisional:** está indicada únicamente en los casos en que la BAG no es diagnóstica. La debe llevar a cabo el cirujano que va a realizar la resección definitiva y la zona de la incisión debe ser incluida en la cirugía posterior para evitar diseminación²⁻⁴.

* **Escisión marginal:** solamente en tumores superficiales de menos de 3 cm.

* **Resección amplia/radical:** la resección del tumor con márgenes amplios es la piedra angular del tratamiento de los sarcomas^{13,14}.

C. PROCESAMIENTO

1. Fijación: todas las muestras, salvo las citológicas, deben fijarse en formol tamponado al 10%¹⁵.

* **Citología (PAAF):** se fijarán en alcohol de 90° o se dejarán secar al aire. Si se obtiene material líquido hay que enviarlo al laboratorio inmediatamente después de su obtención. Se deberá procesar material en "citología en medio líquido" y confeccionar un bloque celular siempre que sea posible, remitiendo material para estudios complementarios (inmunocitoquímica, patología molecular, citogenética), si se precisa.

* **BAG:** debe remitirse en fresco a Anatomía Patológica inmediatamente después de su obtención, garantizando que no hayan transcurrido más de 30 minutos entre la extracción y la llegada al laboratorio, con

el fin de preservar la integridad de los ácidos nucleicos y poder tomar muestras (criopreservación) para el biobanco, para lo que se precisa consentimiento informado. Los cilindros deben enviarse estirados sobre una gasa empapada en suero. Al recibirlos, contarlos y medirlos. Si es posible, realizar cuatro improntas y fijar dos en alcohol de 90° y otras dos dejarlas secar al aire. Si se dispone de material suficiente, congelar un fragmento a -80°C y almacenarlo en el biobanco y fijar el resto en formol tamponado al 10% durante un periodo de 6 a 24 horas.

* **Biopsia incisional:** actuar como en la BAG.

* **Biopsia escisional y resección amplia/radical:** es recomendable que se remita en fresco (ver BAG). Se fija en formol tamponado al 10% durante 24 a 48 horas. Si la muestra es grande, se deberán realizar incisiones, sin alterar la estructura, para mejorar la penetración del formol y, si es necesario, cambiar el recipiente enviado desde quirófano puesto que para garantizar una buena fijación es crítica la relación entre la cantidad de formol y el volumen de la pieza (20/1).

2. Tallado-inclusión⁷⁻⁹:

* **BAG:** el patólogo debe separar los cilindros en más de un cassette para obtener la máxima productividad diagnóstica. Se utilizará un solo cassette en caso de que el material esté fragmentado o sea escaso.

* **Biopsia incisional:** si el material es abundante, utilizar más de un cassette.

* **Biopsia escisional y resección amplia/radical:**

- Orientar la pieza (deseable orientación por el cirujano, indicando músculos, fascia, vasos y nervios relevantes con marcaje adecuado).
- Medir la pieza en las tres dimensiones (en mm).
- Tomar fotos macroscópicas de la pieza (antes y después de seccionarla).
- Teñir márgenes: si la pieza es pequeña, tinción completa. En caso de piezas de resección de gran tamaño se realizará una tinción selectiva de los márgenes más próximos.
- Cortar la pieza quirúrgica perpendicularmente al eje mayor en secciones transversales de 2 mm de grosor.
- En caso de amputación de extremidades se puede congelar el miembro a -80°C durante no más de 24 a 48 horas.
- Identificar y medir la distancia del tumor a los márgenes de resección.
- Estimar el porcentaje de necrosis con respecto al volumen tumoral total.
- Las muestras menores de 2 cm de eje mayor deben incluirse en su totalidad.
- En el resto de las piezas, se recomienda una sección por cada centímetro de tumor en su eje mayor, hasta un máximo de 12 bloques. Adicionalmente, deben tomarse secciones de los márgenes situados a menos de 3 cm en sentido perpendicular. En las amputaciones incluir el borde de resección vascular. Tomar secciones que contengan la transición entre tejido normal y tumoral y del tejido tumoral en relación con estructuras (fascia, vasos, nervios) u órganos adyacentes. También se debe incluir un bloque que incluya necrosis en transición con tumor viable. Para resolver problemas concretos habrá que muestrear más ampliamente la pieza.
- En aquellos casos en que los que se recibe la piel con la cicatriz y el trayecto de la biopsia previa, éstos deben incluirse en su totalidad, previa seriación y marcando los planos con tinta china.
- Cuando sea posible, no se comprometa el diagnóstico y se disponga de consentimiento informado, se destinará al banco de tumores un bloque de tejido tumoral y otro de tejido sano.
- Si la muestra incluye ganglios linfáticos, incluir un corte por adenopatía.

III. ETAPA ANALÍTICA.

Las técnicas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de los tumores de partes blandas son:

1. **Hematoxilina-Eosina (H&E):** con la utilización exclusiva de esta técnica se puede realizar el diagnóstico histopatológico correcto en una gran mayoría de los tumores de partes blandas¹⁶. Cuando no se pueda

llegar a un diagnóstico definitivo se recomienda clasificar el tumor según la morfología celular y/o el estroma predominante¹⁷: fusocelular, epitelioides, de células redondas, pleomorfo o mixoide. Siempre que sea posible hay que incluir el grado histológico.

2. **Histoquímica:** poco utilizada actualmente en tumores de partes blandas, salvo en casos muy concretos, como la identificación de cristales en el sarcoma alveolar de partes blandas con tinción de PAS.
3. **Inmunohistoquímica (IHQ):** el patólogo debe seleccionar diferentes paneles de anticuerpos según la morfología del tumor¹⁶⁻¹⁸.
4. **Biología molecular (BM):** indicada cuando no se puede emitir un diagnóstico definitivo en base únicamente a las características morfológicas y/o inmunohistoquímicas, en casos con presentación clinicopatológica inusual o cuando el resultado de estos estudios aporta relevancia pronóstica^{3,8,9,19}.
5. **Microscopia electrónica:** tiene un uso limitado hoy en día como soporte diagnóstico cuando las técnicas previamente descritas no han sido concluyentes (ej. tumores con diferenciación miofibroblástica).

Antes de emitir un diagnóstico de sarcoma es importante descartar lesiones benignas que simulan un sarcoma (pseudosarcomas), como la miositis osificante y la fascitis nodular²⁰. Es recomendable realizar revisión histológica de todos los casos en que el paciente va a ser tratado en un centro diferente de aquel en que se realizó el diagnóstico. En algunas ocasiones, puede existir discrepancia entre el diagnóstico original y el diagnóstico final emitido por un patólogo de referencia en centros con experiencia en esta patología^{21,22}.

IV. ETAPA POST-ANALÍTICA

Incluye la interpretación de los resultados y la elaboración y emisión del informe patológico, así como el archivo de los bloques de parafina y las preparaciones histológicas.

EL INFORME PATOLÓGICO

1. Datos de registro

- Nombre y apellidos del paciente, fecha de nacimiento, sexo, número de historia clínica.
- Institución donde se realiza el estudio (nombre, dirección, teléfono).
- Identificación del servicio y del médico que realiza la petición.
- Número de registro del estudio.
- Patólogo responsable del diagnóstico y que firma el informe.

2. Datos clínicos

- Procedimiento de obtención (tipo de resección/biopsia).
- Localización de la lesión.
- Tamaño de la lesión (preferentemente medida radiológica).
- Plano/profundidad (dermis, tejido subcutáneo, inter/intramuscular, intracavitario...).
- Tratamiento neoadyuvante (especificar).

3. Datos patológicos

* **BAG/Biopsia incisional**

Datos macroscópicos

- Número y dimensiones de los cilindros o medidas de la biopsia incisional.
- Modo de remisión: en fresco o en formol.
- Características morfológicas: color, consistencia, necrosis, hemorragia, cicatrices, áreas quísticas, calcificaciones... (preferentemente para biopsia incisional).
- Improntas realizadas, si procede.
- Material remitido para estudios complementarios (citogenética, patología molecular), si procede.

- Muestra conservada en el biobanco, si procede.
- Nº de bloques incluidos.

Datos microscópicos

- Tipo histológico (clasificación OMS 2013²³). La clasificación precisa de los tumores de partes blandas en material de biopsia, especialmente en cilindros, no es posible en todos los casos. En estas situaciones, el tumor debe clasificarse según la morfología de la célula y/o estroma predominante: fusocelular, epitelioide, de células redondas, pleomorfo y/o mixoide.
- Grado histológico: sistema de gradación francés FNCLCC²⁴.

Consideraciones sobre el grado histológico²³:

- El grado debe establecerse únicamente en muestras representativas adecuadamente procesadas y obtenidas antes de la terapia neoadyuvante.
- En la BAG existe una limitación para la graduación con riesgo de infravalorar el grado. Éste sólo debe asumirse como definitivo cuando la puntuación sea de grado 3.
- En tumores de partes blandas, el grado es sólo aplicable a los sarcomas, no sustituye al diagnóstico histológico y no sirve para diferenciar lesiones benignas y malignas. No se utiliza en tumores de comportamiento biológico intermedio (localmente agresivos o raramente metastatizantes).
- El grado no es aplicable a todos los tipos de sarcomas de partes blandas, ya que en determinados casos el tipo determina el grado histológico.
- No se recomienda graduar:
 1. Liposarcomas desdiferenciados y de células redondas. El sistema FNCLCC no se utiliza en los liposarcomas desdiferenciados, pero se recomienda informar si el componente desdiferenciado es de bajo o de alto grado
 2. Rabdomiosarcomas
 3. Sarcoma alveolar de partes blandas
 4. Sarcoma epitelioide
 5. Tumor rabdoide maligno
 6. Sarcoma de células claras
 7. Sarcoma de Ewing
 8. Sarcomas indiferenciados de células redondas
 9. Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas
- Invasión venosa y/o linfática
- Resultados de estudios complementarios (inmunohistoquímica, citogenética, patología molecular), si procede

*** Resección**

Datos macroscópicos

- Tipo de procedimiento⁸: resección intralesional, resección marginal, resección amplia o resección radical.
- Medida de la pieza quirúrgica en tres dimensiones (en mm) y descripción (órganos y tejidos incluidos).
- Orientación de la pieza quirúrgica, si procede.
- Modo de remisión: en fresco o en formol.
- Localización y extensión macroscópica del tumor: si es superficial (piel, subcutáneo) o profundo (fascial, subfascial, intramuscular, mediastínico, intraabdominal, retroperitoneal, paratesticular). Tumores subcutáneos que infiltran la fascia se consideran profundos. Relación con las estructuras adyacentes.
- Tamaño del tumor: medir en tres dimensiones y cuantificar en mm.
- Características del tumor: especificar % macroscópico de necrosis.
- Distancia a los márgenes de resección y tipos de tejido que los constituyen.
- Presencia de nódulos satélites

- Ganglios linfáticos, si procede (nº, localización y características)
- Resultado del estudio intraoperatorio, si procede.
- Tejido suministrado para estudio microscópico (nº y descripción de bloques)
- Material remitido para estudios complementarios, si procede
- Muestra conservada en el biobanco, si procede

Datos microscópicos

- Tipo histológico: clasificación de la OMS 2013²³.
- Grado histológico: sistema FNCLCC²⁴.
- Invasión vascular y de otras estructuras/órganos adyacentes.
- Márgenes²⁵ (medir en mm): positivo (especificar qué margen, si la muestra está orientada) o negativo con la distancia al margen más próximo (si es < 2 cm) y tipo de margen (subcutáneo, fascia, músculo, hueso). Especificar todos los márgenes situados a menos de 2 cm, si la muestra está orientada.
- Tratamiento previo: radioterapia y/o quimioterapia.
- Ganglios totales y afectos.
- pTNM (8ª edición)²⁶.
- La recidiva es reestadiada con el mismo sistema de estadiaje que el tumor primario (pTNM al que se añade el prefijo "r").
- Resultados de las técnicas de IHQ y de BM o citogenética, con el método utilizado (PCR en tiempo real, FISH).
- Otros hallazgos patológicos, si procede.

Bibliografía

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49:684-95.
2. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bagué S, Braña A, Cubedo R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:133-46.
3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 (suppl. 3):iii102-12.
4. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, Dang L, Zlotecki RA, Scarborough MT, et al. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. *ScientificWorldJournal*. 2013. doi:10.1155/2013/852462.
5. Jansen-Landheer ML, Krijnen P, Oostindiër MJ, Kloosterman-Boele WM, Noordijk EM, Nooij MA, et al. Improved diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma patients after implementation of national guidelines: a population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1326-32.
6. Shah C, Wang J, Mubako T, Fisher C, Thway K. Gross examination and reporting of soft tissue tumours: evaluation of compliance with the UK Royal College of Pathologists soft tissue sarcoma dataset. *J Clin Pathol*. 2016;69:761-6.
7. The Royal College of Pathologists of Australasia. Soft tissue tumor resection structured reporting protocol. 1st Edition (2011). Disponible en. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/4890eb56-a5a5-4d10-8ce8-60f1710ef7c2/Protocol-Soft-tissue-tumour-resections.aspx>.

8. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Tumors of Soft Tissue. October 2013. Disponible en: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/softtissue-13protocol-3120.pdf>.
9. Fisher C. Dataset for histopathology reporting of soft tissue sarcomas (4th ed.). The Royal College of Pathologists. January 2017. Disponible en: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g094-datasetsoft-tissue-jan17.html>.
10. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2774–80.
11. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:e7.
12. Taxy JB. Frozen section and the surgical pathologist: a point of view. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1135-8.
13. Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1995; 221:185-95.
14. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, Sternheim A, Catton CN, Chung PW, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2014;120:2866-75.
15. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen?. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1520-30.
16. Fisher C. Immunohistochemistry in diagnosis of soft tissue tumours. *Histopathology.* 2011;58:1001-12.
17. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
18. Lin G, Doyle LA. An update on the application of newly described immunohistochemical markers in soft tissue pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:106-21.
19. van de Rijn M, Guo X, Sweeney RT, Beck AH, West RB. Molecular pathological analysis of sarcomas using paraffin-embedded tissue: current limitations and future possibilities. *Histopathology.* 2014;64:163-70.
20. Allen PW, Allen LJ. Perce the permissive pathologist: A cautionary tale of one who misdiagnosed a pseudosarcoma, killed the patient and was found out. *Aust N Z J Surg.* 1994;64:273-4.
21. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Sarcoma: Concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23:2442-9.
22. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: Reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. *Sarcoma.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/686902.24>.

23. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2013.
24. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:350-62.
25. Trovik CS, Skjeldal S, Bauer H, Rydholm A, Jebsen N. Reliability of margin assessment after surgery for extremity soft tissue sarcoma: the SSG experience. *Sarcoma*. 2012. doi:10.1155/2012/290698
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, eds. UICC TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.

Protocolo para el estudio de muestras y estandarización del informe patológico de tumores óseos

Isidro Machado¹, José Juan Pozo², David Marcilla³, Julia Cruz¹, Juan C. Tardío⁴, Aurora Astudillo⁵, Sílvia Bagué⁶

1 *Departamento de Patología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.*

2 *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

3 *Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Gestión Clínica (UGC) Virgen del Rocío-Osuna, Sevilla.*

4 *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid.*

5 *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Asturias, Oviedo.*

6 *Servei de Patologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

I. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de las lesiones óseas incluye diferentes entidades: metástasis, infecciones, enfermedades metabólicas, neoplasias hematológicas y tumores óseos primarios benignos y malignos¹⁻¹⁰. Estos últimos son raros y representan menos del 0,2% de todas las neoplasias malignas en general. En patología osteoarticular, y particularmente en los tumores óseos, es imprescindible la integración de los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos. El diagnóstico es difícil porque se trata de neoplasias poco frecuentes y requiere de experiencia. Es fundamental que existan grupos multidisciplinares formados, como mínimo, por radiólogos, cirujanos ortopédicos, patólogos y oncólogos (médicos y radioterápicos) con el objetivo de lograr un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico de estos tumores⁴⁻¹¹.

Esta guía pretende resumir los diferentes procedimientos y protocolos macroscópico y microscópico en el manejo de las neoplasias óseas. En la elaboración de este documento se han revisado diferentes protocolos utilizados internacionalmente (Colegio Americano de Patólogos [CAP]⁴, Royal College of Pathologist/UK⁵⁻⁷, Royal College of Pathologists of Australasia⁸, Guías ESMO⁹ y SEOM¹⁰). El objetivo es proporcionar una serie de recomendaciones que puedan contribuir a mejorar el manejo y la evaluación patológica de los sarcomas óseos en nuestro medio.

II. ETAPA PRE-ANALÍTICA

Identificación de datos clínicos, de registro y radiológicos necesarios; descripción de los tipos de procedimientos, y procesamiento (congelación, fijación, descalcificación, tallado, inclusión)

A. DATOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES ÓSEOS

1. Datos clínicos y de registro

Para realizar un registro y diagnóstico adecuados es fundamental disponer de una información detallada sobre los datos de filiación del paciente y de los detalles relacionados con la muestra. En el formulario o solicitud de estudio de biopsia deben figurar los siguientes aspectos ⁴⁻¹¹:

- Nombre del servicio e institución hospitalaria donde se analiza el material histopatológico.
- Nombre del paciente, edad, fecha de nacimiento, sexo y número de identificación (historia clínica).
- Número de biopsia asignado en el estudio patológico.
- Nombre del médico y del servicio solicitante
- Fecha y hora de obtención de la muestra y del registro en el laboratorio de anatomía patológica (AP).
- Tipo de procedimiento: biopsia por punción (BAG, tru-cut), biopsia quirúrgica abierta (incisional), legrado o curetaje, resección segmentaria/en bloque, amputación, desarticulación, hemipelvectomía, etc.
- Lateralidad (derecha, izquierda, línea media).
- Información clínica adicional relevante.

2. Datos radiológicos

Antes de emitir el diagnóstico de un tumor óseo es imprescindible conocer los datos radiológicos (que deberían estar incluidos en la solicitud de estudio patológico) y establecer una correlación radiológica-patológica adecuada ^{4,12-15}. Incluir la sospecha diagnóstica o el diagnóstico diferencial radiológico es también muy orientativo. Son datos necesarios:

- Hueso afecto.
- Localización del tumor en el hueso (epífisis, metáfisis, diáfisis): es muy orientativo como parámetro inicial ya que, en huesos largos, los tumores tienden a distribuirse en localizaciones determinadas.
- Tamaño del tumor, patrón radiológico y presencia o no de extensión a partes blandas

Cuando esta información no esté disponible, es recomendable reflejarlo en el informe patológico. En los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, la comparación entre el aspecto radiológico pre y pos-tratamiento es de gran utilidad para realizar una estimación de la respuesta patológica.

B. TIPO DE PROCEDIMIENTO

Los principios fundamentales para la realización de una biopsia ósea se basan en evitar la contaminación de tejidos normales. El método de elección recomendado actualmente como procedimiento diagnóstico inicial es la biopsia cerrada por punción (trefina, trocar, tru-cut) con control radiológico, generalmente TAC, para asegurar que la muestra sea representativa del tumor. Debe evitarse puncionar áreas quísticas con hemorragia y/o necrosis. Suelen emplearse agujas con grosor de 14 o 16G ^{12,13,15,16}. Generalmente el grosor de la aguja no influye en la calidad de la muestra, pero sí la longitud del cilindro. Cuando los radiólogos intervencionistas y/o cirujanos ortopédcas envían muestras que, por su tamaño, impiden realizar un diagnóstico definitivo, se recomienda solicitar una nueva biopsia.

1. **Punción por aspiración con aguja fina (PAAF):** Tiene una función limitada en el diagnóstico inicial de los tumores óseos. El estudio citológico está indicado principalmente para la confirmación de recidiva y/o metástasis en pacientes con diagnóstico previo de sarcoma así como para el diagnóstico de metástasis óseas ^{12,13,15,16}. En algunos casos permite la obtención de material apto para estudios moleculares y es útil para diferenciar sarcomas de otros tipos de tumor.
2. **Biopsia intraoperatoria (por congelación):** Proporciona información sobre la posible estirpe histológica del tumor y el estado de los márgenes de resección pero, en general, no debe usarse para emitir un diagnóstico definitivo ^{4,16}. También permite realizar extensiones en portas para estudios moleculares.
3. **Biopsia por punción (trefina, trocar, tru-cut):** Es el método recomendado para el diagnóstico de tumores óseos y de partes blandas debido a que es mínimamente invasiva y no requiere hospitali-

zación. Siempre que sea representativa, permite establecer el tipo histológico del tumor y el grado histológico. Con el uso de la biopsia cerrada se puede definir si la lesión es mesenquimal o no y confirmar la malignidad en la mayor parte de los casos. La mayoría de autores proponen que el trayecto de biopsia debe incluirse en la cirugía definitiva 12-16

4. **Biopsia por curetaje o legrado:** Puede emplearse en el diagnóstico inicial de algunos tumores óseos, sobre todo cuando la sospecha es de benignidad ^{12,16}.
5. **Biopsia incisional:** Indicada fundamentalmente cuando el diagnóstico con una biopsia cerrada/por punción no es concluyente o cuando existe una discordancia entre el resultado de la biopsia cerrada y los hallazgos clínicos y radiológicos ^{4,12-16}.
6. **Biopsia escisional, resección amplia, resección en bloque, resección radical (amputación/desarticulación):** Estas técnicas deben realizarlas cirujanos o traumatólogos con experiencia que garanticen una resección con márgenes amplios.

C. PROCESAMIENTO

Para el procesamiento de las muestras se usará el método estándar establecido por cada laboratorio. Los servicios de AP deben realizar controles de calidad externos (SEAP, CAP) e internos. Los técnicos y los patólogos deben estar cualificados y con experiencia en el procesamiento de muestras procedentes de lesiones/tumores óseos.

- *Obtención de muestras para el biobanco:* Es recomendable que las muestras lleguen en fresco al laboratorio ya que permite realizar diferentes procedimientos: uso de agentes fijadores específicos para estudios histoquímicos o de microscopia electrónica (ME), obtención de tejido fresco para estudios citogenéticos y almacenamiento de tejido congelado para estudios de genética molecular y/o para el biobanco de tumores. Siempre que sea posible y no interfiera con el diagnóstico, se recomienda congelar fragmentos de tumor y conservarlos en el biobanco, así como tomar impresas citológicas en portaobjetos, para estudios de citogenética ^{4,15-17}. La inclusión de material tisular en el biobanco para estudios posteriores requiere la cumplimentación de un consentimiento informado.
- *Fijación:* Las muestras deben enviarse en fresco al laboratorio en los primeros 30min desde su extracción, con el objetivo de preservar la integridad de los ácidos nucleicos. Tras la selección de material para estudios complementarios y/o biobanco, cuando no se requiera congelación o cuando exista la posibilidad de retraso en la llegada de la muestra al laboratorio, se recomienda fijarla inmediatamente en formol tamponado neutro al 10%.
 - Biopsia por punción (cerrada), legrado y biopsia incisional: Debe fijarse durante un período de entre 6 y 24h.
 - Biopsia escisional y piezas quirúrgicas de resección ósea: Deben fijarse durante 24-48h ^{4,14-16}. Si la muestra es grande (pieza quirúrgica) se recomienda realizar algunos cortes –sin alterar la estructura– para mejorar la penetración del formol.
 - Resección radical (compartimentos completos o amputaciones): Las piezas de amputación de extremidades pueden congelarse a -80°C. Posteriormente se procede a la sección y a la fijación. Este sistema permite tener una mejor relación del tumor con las estructuras anatómicas adyacentes.

Si la pieza de resección incluye prótesis metálicas o áreas de cementación (principalmente en casos de tumor de células gigantes recidivados) se requiere presencia del traumatólogo, que aportará su experiencia y el material adecuado para facilitar el manejo de la pieza.

- *Fotografía y radiografía de la pieza:* La pieza quirúrgica debe ser fotografiada antes de la disección y al corte. Es recomendable realizar una radiografía simple de una sección del tumor con el fin de identificar las zonas más mineralizadas, que requerirán una descalcificación más prolongada. Se recomienda enumerar los bloques de parafina señalizando, en un dibujo, qué zona del hueso corresponde a cada sección tomada para el análisis histológico ^{4,13-16}.

- **Descalcificación:** Antes de realizar cualquier procedimiento diagnóstico las muestras deben estar adecuadamente fijadas y, cuando sea necesario, descalcificadas. La mayoría de las técnicas convencionales (hematoxilina-eosina [H-E], histoquímica) e inmunohistoquímica (IHQ) pueden realizarse de manera satisfactoria en tejidos descalcificados incluso con ácidos. Sin embargo, el empleo de ácidos fuertes puede interferir en los estudios de genética molecular debido a que generan fragmentación del ADN y del ARN. La mayoría de las biopsias de hueso requieren por lo menos 3h de fijación en formol y, una vez fijadas, puede procederse a la descalcificación¹⁵⁻¹⁷. La elección del método de descalcificación depende del tipo de muestra (biopsia o pieza quirúrgica). Los descalcificadores genéricos incluyen los agentes quelantes (EDTA), el ácido fórmico al 5-15% y el ácido nítrico al 5-10%¹⁶⁻²¹. Cuando se usa EDTA se necesita mucho tiempo para lograr una descalcificación adecuada, sin embargo, con este método suele preservarse bien el tejido para estudios de IHQ, técnicas histoquímicas e incluso para las técnicas de hibridación in situ (FISH). La descalcificación con ácido nítrico es muy rápida y, cuando no se controla adecuadamente, puede producir una descalcificación exagerada¹⁶⁻²¹. Muchos autores recomiendan el ácido fórmico como agente de elección para la descalcificación, con una concentración que varía entre el 5-10% en tampón de citrato de sodio¹⁶⁻²¹. Generalmente con este método se logra una descalcificación más rápida y uniforme si la muestra es agitada continuamente. Cada laboratorio debe elegir el método con el cual logre los mejores resultados.
- **Tallado e inclusión:** Para el estudio general de las muestras, los laboratorios de AP deben disponer de un equipamiento básico que incluye una sierra mecánica para cortar huesos e instalaciones seguras que faciliten la disección de muestras que contienen hueso y permitan el almacenamiento de las que, una vez talladas, requieran fijación y/o descalcificación adicional.
- **Biopsia por punción, legrado o curetaje:** Lo ideal es incluir material representativo del tumor y evitar las zonas de necrosis⁴⁻¹⁰.
 - Se recomienda colocar por separado cada cilindro en un casete para rentabilizar al máximo el material. Si el cilindro de tejido tiene un grosor mayor de 5mm, puede dividirse longitudinalmente.
 - Realizar una descripción macroscópica general del material recibido.
 - Antes de fijar los cilindros en formol, es recomendable hacer improntas, seleccionar tejido fresco para estudios genéticos/biobanco y separar los tejidos blandos de las zonas calcificadas.
- **Pieza quirúrgica (Muestreo de tejido tumoral en piezas quirúrgicas procedentes de resecciones segmentarias y/o amputaciones por tumores óseos):** Antes de cortar la pieza para ver las características macroscópicas del tumor es recomendable revisar los estudios radiológicos (especialmente la resonancia magnética) que indicará en qué proyección (sagital, coronal, axial) se encuentra el mayor volumen tumoral y permitirá seleccionar el plano de sección más representativo del tumor. Deben seleccionarse secciones representativas de las siguientes zonas⁴⁻¹⁰:
 - Secciones de tumor: deben tomarse secciones del tumor que incluyan áreas donde el aspecto macroscópico sea diferente. Se recomienda una sección por cada cm de tumor, considerando el diámetro máximo del mismo. En resecciones de tumores grandes se deben procesar mínimo de 6 a 10 secciones del tumor en bloques de parafina, si es posible, destinar una muestra de tejido sano y otra de tejido tumoral al banco de tumores.
 - Secciones de los márgenes de resección más cercanos. Es conveniente marcar los bordes con tinta china.
 - Secciones de cualquier zona anómala localizada en hueso, tejidos blandos o piel.
 - Secciones de los ganglios linfáticos y del límite vascular.

III. ETAPA ANALÍTICA

Descripción de cómo el patólogo realiza el diagnóstico y de los métodos/técnicas utilizados para llegar al diagnóstico definitivo

A. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Tipo histológico

El examen microscópico de las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, junto con la integración de los datos clínicos y radiológicos, constituye, aún hoy, la base del diagnóstico de los tumores óseos^{1,22-50}. En casos determinados, para un diagnóstico definitivo se requiere el uso de técnicas adicionales como la histoquímica, IHQ y/o la patología molecular^{4,51-64}. El diagnóstico y la clasificación de los tumores óseos se basa fundamentalmente en el tipo de diferenciación del tumor (que se evidencia por el tipo de matriz que forman las células neoplásicas: osteoide, cartílago, tejido fibroso), el patrón arquitectural y las características citológicas de la neoplasia. Se recomienda el uso de la clasificación de la OMS de 2013¹, que incorpora datos morfológicos y genéticos. En los casos de pacientes previamente biopsiados y remitidos desde otros centros hospitalarios se recomienda solicitar el informe patológico y revisar el material de biopsia y/o de resección (preferentemente bloques de parafina y laminillas originales).

Grado histológico

El tipo histológico por sí mismo determina el grado histológico. Se recomienda la clasificación de la OMS 2013¹ (tabla 1), que consiste en una clasificación en 3 grados. En el fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma y otros sarcomas que ocurren fundamentalmente en partes blandas se usa el sistema de gradación francés FNCLCC^{1,3}.

B. MÉTODOS UTILIZADOS PARA LLEGAR AL DIAGNÓSTICO

Histoquímica: Estas técnicas suelen ser poco específicas y se han reemplazado por la IHQ. Pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de ciertos tumores (Sarcoma de Ewing, condrosarcoma de células claras, carcinomas)^{1,27-31}. La tinción positiva para mucina se observa en el adenocarcinoma metastásico y en el cordoma^{41,49}.

Inmunohistoquímica: El estudio IHQ es muy útil para determinar el tipo de diferenciación de un tumor (muscular, neural, vascular, etc.), para excluir otros tipos de neoplasias no mesenquimales (carcinoma, melanoma, linfoma) y para establecer el diagnóstico diferencial entre los tumores fusocelulares, de células redondas, epitelioides, etc.^{1,2,16,29,34,48,50-63}. En el diagnóstico de los tumores óseos sigue siendo fundamental el análisis morfológico (por ejemplo, la identificación de osteoide). Sin embargo, la IHQ es muy útil en los tumores de células pequeñas y redondas, para la confirmación del inmunofenotipo característico que define ciertas neoplasias hematopoyéticas, en la histiocitosis de células de Langerhans, en el adamantinoma y en los tumores notocordales^{1,2,22-60}. En los últimos años se han comercializado algunos anticuerpos que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial de las neoplasias óseas, algunos de ellos todavía controvertidos: SATB2, que se expresa en tumores con diferenciación osteoblástica, puede ser útil para el diagnóstico de osteosarcoma en biopsias pequeñas en las que no se identifica osteoide, y en el diagnóstico diferencial entre osteosarcoma de células pequeñas y sarcoma de Ewing^{50,56,57}. En caso de sospecha de condrosarcoma, la positividad para las proteínas S100, SOX9, ERG, COX-2 e IDH1 puede ofrecer datos adicionales en el diagnóstico definitivo, aunque en ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial con osteosarcoma condroblástico donde no se detecte osteoide^{1,2,25-29}. Una tinción intensa y difusa de membrana para CD99 es muy sugestiva de sarcoma de Ewing^{1,56,57}. La expresión nuclear de brachyury es muy característica y específica de los tumores notocordales (cordoma)^{1,49}. La tinción positiva para CD31 y ERG ocurre en los tumores con diferenciación endotelial (hemangioma, hemangioendotelioma epitelioides, angiosarcoma)^{1,38,49,58,59}. La positividad para CAMTA1 y TFE3 puede favorecer en algunos casos el diagnóstico de hemangioendotelioma epitelioides^{38,58,59}. El MUC4 facilita el diagnóstico diferencial entre el fibrosarcoma epitelioides esclerosante, mioepitelioma maligno y osteosarcoma, ya que generalmente es positivo en el primero y negativo en los 2 últimos⁶⁰. Por otra parte, una inmunotinción positiva con marcadores epiteliales (CK y EMA) apoya la posibilidad de metástasis de un tumor epitelial, aunque no hay que olvidar que algunos tumores óseos primarios pueden expresar estos marcadores (osteosarcoma, mioepitelioma maligno y adamantinoma)^{1,2,48,51-57}.

Estudios genéticos y moleculares (FISH, RT-PCR): Están indicados, generalmente, cuando la integración de los datos histológicos e IHQ no permiten establecer un diagnóstico definitivo^{1,4-10,52-59,61-64}. El objetivo de estos estudios es la identificación, mediante técnicas de RT-PCR o FISH, de translocaciones cromosómicas y/o fusiones génicas características de algunos tumores. En los estudios moleculares que requieren una evaluación morfológica –como el FISH– debe haber un patólogo responsable de seleccionar el material más adecuado para realizar estas técnicas. La lectura o el diagnóstico puede realizarlo tanto el patólogo como un biólogo con experiencia. Los tumores que con mayor frecuencia requieren estudio IHQ y molecular para el diagnóstico son los tumores de células redondas. Las diferentes alteraciones moleculares permiten, incluso, una subclasificación de los sarcomas de células redondas que afectan al hueso. Otros tumores óseos que, en situaciones seleccionadas, pueden beneficiarse de los estudios moleculares son el heman-gioendotelioma epitelioides (fusión génica *WWTR1-CAMTA1*)^{58,59} y el quiste óseo aneurismático (QOA). Un 70% de los QOA primarios muestran reordenamiento del gen *USP6* (fusión génica *USP6-CDH11*) que puede detectarse mediante FISH, lo que resulta útil en el diagnóstico diferencial entre diferentes neoplasias ricas en células gigantes, fundamentalmente QOA, tumor de células gigantes, condroblastoma y osteosarcoma telangiectásico^{1,4-10,36-38,42,43}. En resumen, el estudio genético y molecular en los tumores óseos está indicado:

- En el diagnóstico de variantes morfológicas poco habituales: sarcoma de Ewing atípico (de células grandes), mioepitelioma maligno con rasgos rabdoideos, sarcomas Ewing-like (con ausencia de translocación característica), etc.
- En el diagnóstico de tumores con morfología convencional pero con presentación clínico-patológica inusual (por edad y/o localización): sarcoma de Ewing cutáneo, mucoso o visceral, en paciente mayor de 45 años, sarcomas de Ewing con desmoplasia en localización intraabdominal.
- Como parámetro de evaluación pronóstica, dianas terapéuticas e inclusión en ensayos clínicos.

Se recomienda que los estudios moleculares se realicen en centros de referencia con experiencia, aunque algunos estudios, como el FISH, pueden realizarse en otros hospitales.

C. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En los tumores tratados con quimioterapia neoadyuvante (sarcoma osteogénico y sarcoma de Ewing principalmente) es fundamental valorar el efecto del tratamiento. Dicha respuesta se cuantifica como el porcentaje de necrosis tumoral respecto al volumen tumoral total y constituye un importante factor pronóstico: una necrosis superior al 90% indica buen pronóstico (mayor supervivencia libre de enfermedad)^{4,65-68}. Para determinar el grado de necrosis y valorar la respuesta al tratamiento se realiza un muestreo completo de una sección central del tumor («mapa histológico»). Este método proporciona una aproximación que ha resultado ser válida para valorar el efecto de la quimioterapia. Se realiza una bisección de la pieza quirúrgica a través del plano central del tumor y siguiendo el eje mayor del mismo. A continuación se obtiene una lámina o sección longitudinal del tumor que se subdivide en una cuadrícula (mapa) de un tamaño que permite introducir cada uno de estos fragmentos en un casete. Se realiza una foto del mapa y se numera e identifica cada bloque, que corresponde a cada zona tallada. La valoración de la necrosis se realiza de forma semicuantitativa. Se caracteriza por la presencia de picnosis y fragmentación nuclear o por la desaparición completa del tumor⁶⁵⁻⁶⁸.

IV. ETAPA POSTANALÍTICA

Interpretación de resultados y emisión del informe patológico

El documento fundamental de la fase postanalítica es el informe patológico, el cual aporta información al cirujano y al oncólogo sobre el diagnóstico y los factores pronósticos relevantes que ayudan en la selección del tratamiento más adecuado, así como en el manejo y seguimiento de los pacientes. Además, facilita la inclusión de los tumores en una base de datos o registro de neoplasias con fines estadísticos y epidemiológicos.

A. INFORME PATOLÓGICO DE BIOPSIAS PEQUEÑAS (*trocar, trefina, tru-cut, legrado, biopsia incisional*) de tumores óseos

El informe debe incluir ⁴⁻¹⁰:

- Datos de registro-identificación.
- Tipo de procedimiento.
- Datos macroscópicos.
- Diagnóstico histológico (tipo y subtipo). Cuando no es posible definir el tipo histológico, es útil clasificar el tumor según el patrón morfológico predominante de forma similar a lo que se realiza en los tumores de partes blandas (fusocelular, pleomórfico, epitelioide, células redondas, rabdoide, mixoide, etc.).
- Grado histológico (sólo en los condrosarcomas; en el resto de tumores óseos el tipo histológico por sí mismo determina el grado).
- Resultados de los estudios de IHQ y biología molecular cuando se hayan realizado.
- Descripción microscópica (opcional; recomendable únicamente si aporta información relevante o aclaratoria).

B. PARÁMETROS O REQUISITOS BÁSICOS DEL INFORME PATOLÓGICO DE TUMORES ÓSEOS (*piezas quirúrgicas*)

Protocolo para la emisión del informe patológico ⁴⁻¹⁰

- Datos de registro-identificación (ver proforma en material suplementario, anexo 1).
- Datos clínico-radiológicos.
- Datos patológicos:
 - Descripción macroscópica (ver proforma, anexo 1)
 - Descripción microscópica (ver proforma, anexo 1)

ANEXO 1: propuesta de proforma similar al protocolo que usa el CAP y el Royal College of Pathologist para el informe patológico de los tumores óseos.

Nombre:..... Apellidos: Edad:..... Fecha nac..... Sexo:
 Historia Clínica..... Patólogo responsable:..... Médico solicitante:
 Fecha de recepción:..... Fecha del informe:..... Nº del informe
 AP:.....

INFORMACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA

Tipo de muestra remitida: biopsia cilíndrica curetaje/legrado biopsia quirúrgica abierta Escisión local simple resección segmentaria o en bloque amputación/desarticulación

Dimensiones de la muestra (tres medidas en mm):

Localización anatómica:.....

Localización del tumor en el hueso: Epifisis/apófisis Metáfisis Diáfisis Cortical Médula

Yuxtacortical Extra-óseo (partes blandas) Espacio articular No definido otros.....

Lateralidad: izquierdo derecho línea media desconocido

INFORMACIÓN PATOLÓGICA

Tamaño del tumor (tres dimensiones en mm):.....

Diagnóstico histológico (tipo y subtipo)

Grado histológico: grado I grado II grado III

Necrosis tumoral (macroscópica y/o microscópica):%

Extensión local del tumor (solo para tumores intramedulares): Intracompartamental

Extracompartamental

Si es extracompartamental: articulaciones partes blandas extra-óseas

Márgenes de resección quirúrgicos: libres infiltrados especificar.....

Distancia al margen más cercano:mm

Tipo de tejido en el margen más cercano de resección de partes blandas: Músculo Grasa Tejido

fibroso Tumor otro especificar.....

Se confirmó el diagnóstico histológico con algún estudio de biología molecular: Si, confirmado No

confirmado Estudio no realizado

Resultados del estudio IHQ y/o de Biología Molecular:

Tratamiento preoperatorio: si no especificar.....

Necrosis tumoral en respuesta al tratamiento pre-operatorio:%

Clasificación TNM (opcional): pT... pN..... pM.....

Número de ganglios metastásicos: Número de ganglios examinados:

Comentarios adicionales (opcional):

Patólogo responsable **Fecha:**

Grado 1 (<i>bajo grado, localmente agresivos y metástasis infrecuentes o raras</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor cartilaginosa atípico/ Condrosarcoma grado I • Condrosarcoma de células claras • Osteosarcoma parostal • Osteosarcoma intramedular de bajo grado
Grado 2 (<i>grado intermedio</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Adamantinoma clásico • Condrosarcoma grado II • Osteosarcoma perióstico • Cordoma
Grado 3 (<i>alto grado</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Osteosarcoma (convencional, telangiectásico, de célula pequeña, secundario, de alto grado superficial) • Sarcoma de Ewing • Sarcoma pleomórfico indiferenciado • Condrosarcoma grado III • Condrosarcoma desdiferenciado • Condrosarcoma mesenquimal • Cordoma desdiferenciado • Tumor de células gigantes maligno de hueso

Tabla 1. Clasificación de los tumores óseos malignos según el grado histológico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los miembros de los clubes de Patología Osteoarticular y de Partes Blandas de la SEAP por las aportaciones en la discusión del protocolo.

Bibliografía

1. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC; 2013.
2. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, Le Cessie S, Taminiau AH, Bovée JV, et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumours. *Am J SurgPathol.* 2009;33:50-7.
3. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Fédération of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:350---62.
4. Rubin BP, Antonescu CR, Cooper FK, Gannon FH, Leigh Hunt FJ, Inwards CY, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumours of bone. College of American Pathologists; 2013 [consultado 12 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.cap.org>

5. Mangham DC, Athanasou NA. Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumors. *Clin Sarcoma Res.* 2011;1:1-6.
6. Athanasou NA, Mangham DC. Dataset for histopathology reports on primary bone tumours. The Royal College of Pathologists; 2015 [consultado 12 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.evidence.nhs.uk/Search?om=\[{%22srn%22:\[%22Royal%20College%20of%20Pathologists%20%20RCPATH%22\]},{%22toi%22:\[%22Guidance%22\]}\]&q=bone+tumor](http://www.evidence.nhs.uk/Search?om=[{%22srn%22:[%22Royal%20College%20of%20Pathologists%20%20RCPATH%22]},{%22toi%22:[%22Guidance%22]}]&q=bone+tumor).
7. Dataset for histopathology reports on primary bone tumours. London: The Royal College of Pathologists; 2010 [consultado 12 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=1635>
8. Soft tissue tumor resection structured reporting protocol. The Royal College of Pathologists of Australasia. 1st ed.; 2011 [consultado 12 Dic 2015]. Disponible en: <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/4890eb56-a5a5-4d10-8ce8-60f1710ef7c2/Protocol-Soft-tissue-tumour-resections.aspx>
9. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl. 3:113-23.
10. Redondo A, Cruz J, Lopez-Pousa A, Barón F. SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clin Transl Oncol.* 2013;15:1037-43.
11. UICC, International Union against Cancer. En: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, editores. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
12. Wu JS, Goldsmith JD, Horwich PJ, Shetty SK, Hochman MG. Bone and soft-tissue lesions: What factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy? *Radiology.* 2008;248:962-70.
13. Mc Carthy EF. CT-guided needle biopsies of bone and soft tissue tumors: A pathologist's perspective. *Skeletal Radiol.* 2007;36:181-2.
14. Brien EW, Mirra JM, Kerr R. Bening and malignant cartilage tumors of bone and joint. Their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I: The intramedullary cartilage tumors. *Skeletal Radiol.* 1997;26:325-53.
15. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:1-6.
16. Errani C, Traina F, Perna F, Calamelli C, Faldini C. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *Scientific-World Journal.* 2013, 538152.
17. Singh VM, Salunga RC, Huang VJ, Tran Y, Erlander M, Plumlee P, et al. Analysis of the effect of various decalcification agents on the quantity and quality of nucleic acid (DNA and RNA) recovered from bone biopsies. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17:322-6.
18. Mangham DC, Williams A, McMullan DJ, McClure J, Sumathi VP, Grimer RJ, et al. Ewing's sarcoma of bone: The detection of specific transcripts in a large, consecutive series of formalin fixed, decalcified, paraffin-embedded tissue samples using the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Histopathology.* 2006;48:363-76.

19. De Jong D, Verbeke SLj, Meijer D, Hogendoorn PC, Bovee JV, Szuhai K. Opening the archives for state of the art tumour genetic research: Sample processing for array-CGH using decalcified, formalin-fixed, paraffin-embedded tissue-derived DNA samples. *BMC Res Notes*. 2011;4:1-11.
20. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: How well do you know your FFPE specimen? *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1520-30.
21. Choi SE, Hong SW, Yoon SO. Proposal of an appropriate decalcification method of bone marrow biopsy specimens in the era of expanding genetic molecular study. *J Pathol Transl Med*. 2015;49:236-42.
22. Ramappa AJ, Lee FYI, Tang P, Carlson JR, Gerbhardt MC, Mankin HJ. Chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82:1140-5.
23. Wu CT, Inwards CY, O'Laughlin S, Rock MG, Beabout JW, Unni KK. Chondromyxoid fibroma of bone: A clinicopathologic review of 278 cases. *Hum Pathol*. 1998;29:438-46.
24. Nojima T, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Periosteal condroma and periosteal chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:666-77.
25. Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer*. 1998;83:2105-19.
26. Gelderblom H, Hogendoorn PW, Dijkstra SD, van Rijswyk C, Krol A, Taminiau AHM, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008;13:320-9.
27. Donati D, Yin J, Colangeli M, Colangeli S, di Bella C, Bacchini P, et al. Clear cell chondrosarcoma of bone: Long time follow-up of 18 cases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:137-42.
28. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcoma. *Cancer*. 2006;106:2682-91.
29. Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Swee RG, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma. A review of 111 cases. *Cancer*. 1986;57:2444-53.
30. McHugh JB, Mukherji SK, Lucas DR. Sino-orbital osteoma: A clinicopathologic study of 45 surgically treated cases with emphasis on tumor with osteoblastoma-like features. *Arch Pathol LabMed*. 2009;133:1587-93.
31. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, O'Connor MI, Sim FH. Osteoblastoma. Clinicopathologic study of 306 cases. *Human Pathol*. 1994;25:117-34.
32. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma. Anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:555-81.
33. Okada F, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:366-78.
34. Inwards CY, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. Desmoplastic fibroma of bone. *Cancer*. 1991;68:1978-83.

35. Romeo S, Bovée JV, Kroon HM, Tirabosco R, Natali C, Zanatta L, et al. Malignant fibrous histiocytoma and fibrosarcoma of bone: A re-assessment in the light of currently employed morphological, immunohistochemical and molecular approaches. *Virchows Arch.* 2012;461:561-70.
36. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:35-51.
37. Kalem Z, Kyriakos M, Totty WG. Solitary skeletal hemangioma of the extremities. *Skeletal Radiol.* 2000;29:502-13.
38. Evans HL, Raymond AK, Ayala AG. Vascular tumors of bone: A study of 17 cases other than ordinary hemangioma, with evaluation of the relationship of hemangioendothelioma of bone to epithelioid hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma, as high-grade angiosarcoma. *Hum Pathol.* 2003;34:660-89.
39. Demircay E, Hornicek FJ, Mankin HJ, Degroot H. Malignant lymphoma of bone: A review of 119 patients. *Clin Orthop.* 2013;471:2648-90.
40. Banerjee SS, Verna S, Shanks JH. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology.* 2004;44:2-8.
41. Martínez-Tello FJ, Conde Gallego E, Manjón Luengo P, Ricoy Campo JR, Pérez Barrios A. Cordoma. Sus variantes y diagnóstico diferencial. *Rev Esp Patol.* 2007;40:135-45.
42. Vergel de Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst: A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer.* 1992;69:2921-31.
43. Whitaker SB, Waldrom CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:199-208.
44. Sloomweg PJ, Panders AK, Koopmans R, Nikkels PGJ. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of 33 cases with emphasis on histopathological aspects. *J Oral Pathol Med.* 1994;23:385-8.
45. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg.* 2005;87:1848-64.
46. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer.* 1995;76:2471-84.
47. Keeney GL, Unni KK, Beabout JW, Pritchard DJ. Adamantinoma of long bones. A clinicopathologic study of 85 cases. *Cancer.* 1989;64:730-7.
48. Gleason BC, Liegl-Atzwanger B, Kozakewich HP, Connolly S, Gebhardt MC, Fletcher JA, et al. Osteofibrous dysplasia and adamantinoma in children and adolescents: A clinicopathologic reappraisal. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:363-76.
49. Lin G, Doyle LA. An update on the application of newly described immunohistochemical markers in soft tissue pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:106-21.
50. Kashima TG, Dongre A, Oppermann U, Athanasou NA. Dentine matrix protein 1 (DMP-1) is a marker of bone-forming tumours. *Virchows Arch.* 2013;462:583-91.

51. Conner JR, Hornick JL. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathology*. 2013;63:36-49.
52. Davis JL, Horvai AE. Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) expression is sensitive but may not be specific for osteosarcoma as compared with other high-grade primary bone sarcomas. *Histopathology*. 2016;69:84-90.
53. Righi A, Gambarotti M, Longo S, Benini S, Gamberi G, Cocchi S, et al. Small cell osteosarcoma: Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 36 cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:691-9.
54. Righi A, Gambarotti M, Benini S, Gamberi G, Cocchi S, Picci P, et al. MDM2 and CDK4 expression in periosteal osteosarcoma. *Hum Pathol*. 2015;46:549-53.
55. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Beppu Y, Fukayama M, Tsuda H, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemical coexpression in high-grade osteosarcoma: Correlation with a dedifferentiated subtype. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:423-31.
56. Machado I, Noguera R, Mateos EA, Calabuig-Fariñas S, López FI, Martínez A, et al. The many faces of atypical Ewing's sarcoma. A true entity mimicking sarcomas, carcinomas and lymphomas. *Virchows Arch*. 2011;458:281-90.
57. Llombart-Bosch A, Machado I, Navarro S, Bertoni F, Bacchini P, Alberghini M, et al. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: An immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch*. 2009;455:397-411.
58. Doyle LA, Fletcher CD, Hornick JL. Nuclear Expression of CAMTA1 distinguishes epithelioid hemangioendothelioma from histologic mimics. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:94-102.
59. Shibuya R, Matsuyama A, Shiba, Harada H, Yakubi K, Hisaoka M. CAMTA1 is a useful immunohistochemical marker for diagnosing epithelioid haemangioendothelioma. *Histopathology*. 2015;67:827-35.
60. Wojcik JB, Bellizzi AM, Dal Cin P, Bredella MA, Fletcher CD, Hornicek FJ, et al. Primary sclerosing epithelioid fibrosarcoma of bone: Analysis of a series. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1538-44.
61. Puls F, Niblett AJ, Mangham DC. Molecular pathology of bone tumours: Diagnostic implications. *Histopathology*. 2014;64:461-76.
62. Cohen-Gogo S, Cellier C, Coindre JM, Mosseri V, Pierron G, Guillemet C, et al. Ewing-like sarcomas with BCOR-CCNB3 fusion transcript: A clinical, radiological and pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de l'Enfant. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:2191-8.
63. Smith SC, Buehler D, Choi EY, McHugh JB, Rubin BP, Billings SD, et al. CIC-DUX sarcomas demonstrate frequent MYC amplification and ETS-family transcription factor expression. *Mod Pathol*. 2015;28:57-68.
64. Panagopoulos I, Mertens F, Löfvenberg R, Mandahl N. Fusion of the COL1A1 and USP6 genes in a benign bone tumor. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;180:70-3.
65. Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH, Ayala AG, Fanning CV, Grice B, et al. Osteosarcoma chemotherapy effect: A prognostic factor. *Semin Diagn Pathol*. 1987;4:212-36.

66. Springfield DS, Schakel ME Jr, Spanier SS. Spontaneous necrosis in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;263:233-7.
67. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in non metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.*2000;18:4-11.
68. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, et al. Chemotherapy-induced tumour necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J ClinOncol.* 1997;15:1553-9.