

# RECOMENDACIONES DEL CLUB DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

## Introducción

**Mariona Suñol, coordinadora del club**

*Correspondencia: [msunol@hsjdbcn.org](mailto:msunol@hsjdbcn.org)*

En los últimos años se ha podido observar la importancia de la utilización de guías de práctica clínica en el manejo de patologías complejas que sirvan como guía de recomendaciones para una buena práctica clínica. Esto es de especial relevancia en el diagnóstico y tratamiento de patologías oncológicas y en particular en la pediátrica debido a la menor incidencia de esta patología en niños respecto a la de los adultos en los diferentes hospitales del estado.

Desde el club de patología pediátrica hemos querido dedicar esta primera edición a la patología oncológica y, hemos dejado la patología no oncológica pediátrica para la próxima edición del libro blanco.

**Patología Pediátrica Tumoral. Protocolo de manejo de muestras macroscópicas, microscópicas y estandarización de los informes.**

### INDICE

- Tumores renales infantiles
- Retinoblastoma
- Neuroblastoma
- Neoplasias de partes blandas
- Tumores óseos en edad pediátrica



# Guía práctica para el manejo de piezas quirúrgicas de tumores renales infantiles

Diego Pascual-Vaca Gómez, David Marcilla Plaza, M<sup>a</sup> José Robles Frías, Felicia Sánchez Gallego, Enrique de Álava Casado.

*UGC Anatomía Patológica. HUV Rocío. Sevilla.*

## I. INTRODUCCIÓN.

Los tumores renales infantiles constituyen entre el 6 y 7% de todos los tumores en la infancia<sup>1</sup>. De todos ellos, el nefroblastoma supone el 90%<sup>2</sup> presentándose fundamentalmente entre los 2 y 5 años de edad<sup>3</sup>. El resto de tumores renales infantiles constituye un pequeño grupo que incluye el sarcoma de células claras del riñón, el carcinoma de células renales, el nefroma mesoblástico congénito, tumor rabdoide del riñón y una miscelánea de tumores raros<sup>4,5</sup>.

Dada su baja incidencia representan un desafío diagnóstico y terapéutico por lo que es necesario estudiarlos y tratarlos mediante grandes ensayos multicéntricos nacionales e internacionales<sup>6</sup>. Esto incluye desde el punto de vista anatomopatológico la conveniencia de constituir paneles nacionales de revisión centralizada.

Desde 1969, se han desarrollado varios ensayos clínicos bajo dos enfoques diagnósticos y terapéuticos distintos que definen clasificaciones histológicas diferentes.

En Estados Unidos, el National Wilms' Tumour Study Group (NWTSG, ahora parte del Children's Oncology Group COG), propone cirugía seguida de quimioterapia y radioterapia en caso de ser necesarias<sup>2,7</sup>.

En contrapartida, en Europa, el diagnóstico clínico y radiológico, así como la quimioterapia preoperatoria constituyen el eje central según el protocolo de diagnóstico y tratamiento del RTSG de la SIOP (Renal Tumour Study Group de la International Society of Paediatric Oncology) seguida de la evaluación histológica de la pieza quirúrgica<sup>8,9</sup>.

El patólogo tiene un papel fundamental en el diagnóstico del tumor renal, en la asignación a un subtipo histológico, grupo de riesgo y estadio local<sup>10</sup>. Dada la marcada frecuencia relativa con respecto al resto de tumores, centramos el desarrollo de esta guía esquemática en el protocolo de estudio y elementos diagnósticos de nefroblastoma, basándonos en recomendaciones SIOP.

## II. PROTOCOLO DE ESTUDIO MACROSCÓPICO.

Es fundamental que el patólogo realice el manejo y manipulación de la pieza de nefrectomía, que debe recibirse de quirófano en fresco y sin haber sido manipulada, comprobando los datos de identificación y el número de frascos recibidos junto con el informe quirúrgico. También es aconsejable consultar las pruebas

de imagen realizadas para conocer de antemano la localización y extensión del tumor. A continuación debe respetarse el siguiente orden:

1. **Pesar, medir y fotografiar** la pieza completa **por ambas caras**.
2. Buscar cuidadosamente posibles áreas de rotura y, a ser posible, teñirlas con un color diferente al resto de la pieza. Señalar en la foto esta área y anotarla en el informe de petición para indicarlo en el dictado. La decapsulación no debe realizarse ya que no permitirá evaluar la extensión del tumor más allá de la cápsula.
3. Identificar la **vena renal**, arteria renal y uréter.
4. Identificar **los ganglios linfáticos** perirrenales y perihiliares aunque en la mayoría de las veces suelen venir en frascos separados.
5. Paso muy importante, **antes de efectuar cualquier manipulación, teñir** la superficie de **toda la pieza** y el tejido adiposo hilar.
6. Dejar secar.
7. Incluir el borde de la vena renal, arteria renal y uréter en un bloque aparte así como los ganglios linfáticos perirrenales y perihiliares si estos están presentes, anotando su localización.
8. Abrir la pieza con **un corte longitudinal en el plano coronal** que muestre la relación del tumor con el riñón, la cápsula y el seno renal.
9. **Fotografiar** la superficie de corte y **describirla**.
10. Medir el tamaño del tumor. Describir la superficie de corte y registrar el **porcentaje de tumor necrosado macroscópicamente**.
11. **Tomar muestras tisulares para estudios biológicos:** este paso debe estar supeditado a que exista material suficiente para el diagnóstico. No deben pasar más de 30-60 minutos desde la extirpación quirúrgica. Seleccionar:
  - a) Empleando bisturí y pinzas estériles, cortes de 1 cc de al menos una y, preferiblemente, dos o tres áreas del tumor (especialmente cuando éstas son macroscópicamente distintas).
  - b) Realizar improntas para tinción y evaluación del contenido celular y viabilidad de cada uno de los cortes.
  - c) Si el material en estas muestras resulta viable, biseccionar cada muestra.
    - i) Congelar una mitad para estudios biológicos y conservar a -80°C.
    - ii) Fijar la otra mitad en formol e incluirla en bloque de parafina ("muestra en espejo").
  - d) De la misma forma, deben congelarse dos secciones de tejido renal normal.
  - e) Si son identificables macroscópicamente los restos nefrogénicos, deben tomarse igualmente muestras para congelación.
  - f) Pueden almacenarse improntas adicionales de áreas del tumor, tras secar al aire, para evaluación citogenética.
12. **Fijar la pieza en formol** durante 24-48 horas según el procedimiento habitual del laboratorio. Pueden realizarse varios cortes en paralelo a la sección inicial para asegurar la fijación.
13. **Selección de las áreas de inclusión:**

Incluir **una superficie completa del espécimen** realizando previamente un **esquema o mejor una fotografía** donde se muestre a qué áreas corresponde cada uno de los bloques numerados (mapeo de inclusión).

Pueden, a juicio del patólogo, incluirse áreas más profundas haciendo igualmente constar en la fotografía a qué área corresponden. En el estudio debemos asegurarnos de incluir<sup>10</sup>:

  - Áreas dudosas de resección señaladas por el cirujano o el patólogo.
  - Ganglios linfáticos hiliares sinusales si están presentes.
  - Otros ganglios linfáticos.
  - Seno renal, uréter y vasos sinusales. Prestar especial atención a la vena renal para determinar la existencia de un trombo tumoral. **Es importante saber si éste ha sido completamente resecado.**

- Interfase de tumor con riñón normal.
- En lesiones multifocales, cada masa lejos de la masa principal.
- Cápsula tumoral y renal.
- Áreas de la cápsula sospechosas de invasión tumoral.
- Áreas de grasa perirrenal sospechosas de infiltración tumoral (importante para determinar si el tumor ha sido completamente reseado).
- Áreas de tumor adheridas a tejidos circundantes.
- Al menos dos bloques de riñón normal y bloques de áreas de apariencia anormal de tejido renal restante.

Todas las muestras deben ser numeradas y sus localizaciones deben anotarse.

14. Realizar un doble set de laminillas teñidas con HE, uno para el centro local y otro para el centro referente.

### III. PAPEL DEL PATÓLOGO EN LA EVALUACIÓN DE PIEZAS DE NEFRECTOMÍA POR NEFROBLASTOMA.

#### A.- DIAGNÓSTICO DE NEFROBLASTOMA.

Para ello, seguimos los siguientes pasos:

1º.- Evaluar la presencia de cápsula tumoral (imprescindible para el diagnóstico).

2º.- Comprobar la existencia de un patrón mono, bi o trifásico constituido por blastema, epitelio o estroma en cortes del tumor (componente viable)<sup>11</sup>:

- a) **Blastema:** células pequeñas redondas o alargadas indiferenciadas de apariencia empaquetada con citoplasma escaso y núcleos con cromatina grosera. Un elemento característico es la superposición de los núcleos adyacentes con numerosas figuras de mitosis.
- b) **Epitelio:** representado por túbulos, estructuras papilares y glomerulares de características embriónicas. Puede observarse diferenciación a epitelio de tipo mucinoso o escamoso. A veces puede observarse epitelio ciliado.
- c) **Estroma:** fibroblastos, músculo liso, esquelético, adipocitos, cartílago, hueso u osteoide.

En nefroblastomas previamente tratados, encontraremos además de estos componentes viables, **cambios postquimioterapia caracterizados** por necrosis y estroma fibromixomatoso con macrófagos espumosos.

3º.- Buscar restos nefrogénicos en áreas de tejido renal normal, fundamentalmente en cortes de tejido subcapsular renal y en la periferia del tumor por fuera de la cápsula tumoral. Son focos de células embrionarias que persisten más allá de la semana 36 de gestación y son considerados **como precursores de nefroblastoma**<sup>12</sup>. **No están rodeados por cápsula**. Según la **localización topográfica en el parénquima renal** se clasifican en<sup>5</sup>:

- **Perilobares:** en la periferia del lóbulo renal, generalmente subcapsulares, multifocales y bien delimitados del parénquima renal circundante. Fundamentalmente compuestos de blastema y túbulos con escaso componente estromal.
- **Intralobares:** suelen tener una localización central en el lóbulo renal, mal delimitados del parénquima renal. Histológicamente están compuestos fundamentalmente de estroma aunque también pueden presentar blastema y túbulos.

4º.- La inmunohistoquímica tiene un valor limitado y sólo orientativo en la evaluación del nefroblastoma sin que exista un panel específico<sup>11</sup>. **WT1** puede ser de utilidad, por ejemplo, para diferenciar nefroblastoma blastematoso de otros tumores primitivos (expresión nuclear difusa en blastema y epitelio poco diferenciado).

#### B.- DETERMINACIÓN DEL SUBTIPO HISTOLÓGICO Y ASIGNACIÓN A UN GRUPO DE RIESGO.

La clasificación SIOP 2001 plantea diferencias según el paciente haya recibido tratamiento quimioterápico preoperatorio o no, estableciendo, en ambos casos, tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto (anexo 1)<sup>13</sup>.

**Si ha recibido quimioterapia preoperatoria:**

- 1º.- En **cada corte** histológico del tumor, cuantificar el porcentaje de **necrosis o cambios regresivos**.
- 2º.- En **cada corte** histológico del tumor, cuantificar el **componente viable** diferenciándose a su vez el porcentaje de blastema, estroma y epitelio.  
Debe efectuarse el **promedio** del componente necrótico o regresivo y de cada uno de los componentes viables calculado previamente **en todas** las laminillas que incluyan el tumor.
- 3º.- Determinar la **presencia o ausencia de anaplasia** en células tumorales así como su **distribución** según los criterios establecidos (anexo 2).

A continuación seguir el siguiente razonamiento:

- 1º.- Si el 100% del tumor está constituido por necrosis/cambios regresivos, se clasificará como **completamente necrótico**.
- 2º.- Si los cambios regresivos superan el 66% de la masa tumoral, se clasificará como **nefroblastoma tipo regresivo**.
- 3º.- Si los cambios regresivos constituyen menos del 66% del tumor, se clasifica en base al componente que supere el 66% de la masa tumoral viable.
  - **Nefroblastoma tipo epitelial:** el 66% o más del componente viable del tumor está constituido por epitelio.
  - **Nefroblastoma tipo estromal:** el 66% o más del componente viable del tumor está constituido por estroma.
  - **Nefroblastoma tipo blastematoso:** el 66% o más del componente viable del tumor está constituido por blastema.
  - **Nefroblastoma tipo mixto:** ninguno de los componentes viables supera el 66%.

**Nota importante:** *de igual modo, según el protocolo SIOP 2001, el nefroblastoma será clasificado como mixto si el componente epitelial o el estromal superan el 66%; pero el blastema constituye más del 10% del tumor viable.*

- 4º.- Si existe anaplasia focal, clasificarlo directamente como **"nefroblastoma con anaplasia focal"**.
- 5º.- Si existe anaplasia difusa, clasificarlo directamente como **"nefroblastoma con anaplasia difusa"**.

**Si no ha recibido quimioterapia preoperatoria:**

Si no cumple criterios de anaplasia, se clasifica como **"nefroblastoma no anaplásico y sus variantes"**.

Si existe anaplasia, se clasifica como **"nefroblastoma con anaplasia focal" o nefroblastoma con anaplasia difusa** según la distribución topográfica de la misma.

**C.- DETERMINACIÓN DEL ESTADIO LOCAL TUMORAL.**

El estadio junto con el predominio de blastema tras quimioterapia y la presencia de anaplasia difusa representan los principales factores pronósticos del nefroblastoma<sup>2,13</sup>. El patólogo debe recibir información, por parte del cirujano, en relación a una rotura tumoral preoperatoria o intraoperatoria.

Según el protocolo SIOP 2001, se distinguen:

Estadio I

- a) El tumor está limitado al riñón o rodeado por pseudocápsula fibrosa si estuviera fuera del contorno renal normal. La cápsula renal o pseudocápsula tumoral puede estar infiltrada por tumor pero sin alcanzar su cara externa y el tumor ha sido completamente resecado (márgenes de resección "libres").
- b) El tumor puede protruir en el sistema pélvico y extenderse dentro del uréter pero sin infiltrar sus paredes.
- c) Los vasos del seno renal están libres de tumor.
- d) Puede existir afectación de los vasos intrarrenales.

Notas:

- La presencia de tumor necrosado o cambios inducidos por la quimioterapia en el seno renal y/o dentro de la grasa perirrenal no debe ser considerado una razón para sobreestadiar el tumor si éste ha sido completamente extirpado y no alcanza los márgenes de resección<sup>14,18</sup>.

- La PAAF o la biopsia “tru-cut” no sobreestadía el tumor pero el calibre de la aguja debe ser mencionado al patólogo.

#### Estadio II

- a) El tumor se extiende más allá del riñón o penetra a través de la cápsula renal o la pseudocápsula fibrosa en la grasa perirrenal pero es completamente reseado (márgenes de resección “libres”).
- b) El tumor infiltra el seno renal y/o invade los vasos sanguíneos o linfáticos fuera del parénquima renal pero es reseado completamente.
- c) El tumor infiltra los órganos adyacentes o la vena cava pero es reseado completamente.

#### Estadio III

- a) Resección incompleta del tumor que se extiende más allá de los márgenes de resección (existen restos tumorales macro o microscópicos postquirúrgicos).
- b) Infiltración de cualquier ganglio linfático abdominal.
- c) Rotura tumoral pre o intraoperatoria (independientemente de otros criterios de estadiaje).
- d) El tumor ha penetrado a través de la superficie peritoneal.
- e) Implantes tumorales en la superficie peritoneal.
- f) Trombo tumoral presente en los márgenes de resección de los vasos o uréter reseado parcialmente por el cirujano.
- g) Tumor biopsiado en cuña previo a la quimioterapia preoperatoria o a la cirugía.

Nota: la presencia de tumor necrosado o con cambios inducidos por la quimioterapia en los márgenes de resección o en ganglio linfático como prueba de que ha habido previamente tumor con restos microscópicos, implica asignación al estadio III (debido a la posibilidad de que exista tumor viable en el ganglio linfático adyacente o más allá del margen de resección).

#### Estadio IV

Metástasis hematógenas o en ganglios linfáticos fuera de la región abdomino-pélvica.

#### Estadio V

Tumores renales bilaterales al diagnóstico. Cada lado debe ser subestadiado según la clasificación mencionada.

En la determinación del estadio es útil tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- La presencia de vasos y nervios en el tejido adiposo, pelvis renal adyacente, pirámides medulares o corteza renal sin cápsula nos indican que estamos en seno renal<sup>11</sup>.
- Para considerar que el margen quirúrgico está afecto por cambios regresivos deben verse macrófagos espumosos en contacto con el mismo sin que baste la presencia exclusiva de fibrosis<sup>10</sup>.

## IV. ELABORACIÓN DEL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO.

Parámetros **mínimos** requeridos en el informe anatomopatológico de piezas de resección:

En la información clínica:

- Especificar si se trata de una pieza de nefrectomía primaria o tras tratamiento quimioterápico.
- Especificar si el patólogo ha recibido intacta la pieza del quirófano.
- Lateralidad.

En la macroscopía:

- Tipo de pieza quirúrgica.
- Peso.
- Integridad macroscópica de la cápsula renal.
- Si se ha teñido la pieza antes o después de abrirla.
- Ubicación del tumor.
- Diámetro mayor del tumor.
- Porcentaje macroscópico de necrosis.

- A qué estructuras afecta macroscópicamente el tumor y que puedan influir en el estadio local (ej: tejido adiposo del seno renal, tejido adiposo perirrenal).

En la microscopía:

- A qué estructuras que influyen en el estadio local afecta microscópicamente el tumor así como su viabilidad en las mismas (ej: márgenes quirúrgicos de resección).
- Porcentaje de necrosis/cambios regresivos del tumor.
- Porcentaje de los distintos componentes viables.
- Si existen signos de anaplasia y su distribución.
- Si existen restos nefrogénicos y tipo.

En el apartado de diagnóstico proponemos el siguiente modelo:

RIÑÓN DERECHO O IZQUIERDO (procedimiento quirúrgico).

- TIPO DE TUMOR.
- SUBTIPO HISTOLÓGICO (porcentaje de necrosis/cambios regresivos y porcentaje relativo de cada componente viable de nefroblastoma) Y GRUPO DE RIESGO SIOP 2001 AL QUE PERTENECE.
- ESTADIO LOCAL TUMORAL SIOP 2001 (INDICAR RAZÓN DEL ESTADIO).
- PRESENCIA O AUSENCIA DE RESTOS NEFROGÉNICOS Y TIPO.
- PRESENCIA O AUSENCIA DE ANAPLASIA FOCAL O DIFUSA.

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS EXAMINADOS Y AFECTACIÓN O NO POR TUMOR.

## **V. MATERIAL PARA REVISIÓN CENTRALIZADA.**

Todos los tumores renales diagnosticados hasta los 18 años deben ser remitidos para revisión centralizada al centro nacional de referencia. Debe enviarse:

- Set completo de láminas teñidas con HE.
- Informe del patólogo local.
- Copia del mapeo fotográfico de la inclusión y fotografía macroscópica de la pieza.
- Bloque de parafina representativo del tumor.
- Formulario F4 del protocolo SIOP 2001.



## **ANEXO 1: CLASIFICACIÓN REVISADA DE LA SIOP 2001 DE LOS TUMORES RENALES INFANTILES.**

### **Clasificación de los tumores renales infantiles tras quimioterapia (SIOP 2001)<sup>13</sup>.**

#### **I. Tumores de bajo riesgo**

- Nefroma mesoblástico.
- Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado.
- Nefroblastoma completamente necrótico.

#### **II. Tumores de riesgo intermedio**

- Nefroblastoma tipo epitelial.
- Nefroblastoma tipo estromal.
- Nefroblastoma tipo mixto.
- Nefroblastoma tipo regresivo.
- Nefroblastoma-anaplasia focal.

#### **III. Tumores de alto riesgo**

- Nefroblastoma tipo blastematoso.
- Nefroblastoma-anaplasia difusa.
- Sarcoma de células claras del riñón.
- Tumor rabdoide del riñón.

### **Tabla 2. Clasificación de los tumores renales infantiles tras nefrectomía primaria (SIOP 2001)<sup>13</sup>.**

#### **I. Tumores de bajo riesgo**

- Nefroma mesoblástico.
- Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado.

#### **II. Tumores de riesgo intermedio**

- Nefroblastoma no anaplásico y sus variantes.
- Nefroblastoma-anaplasia focal.

#### **III. Tumores de alto riesgo**

- Nefroblastoma-anaplasia difusa.
- Sarcoma de células claras del riñón.
- Tumor rabdoide del riñón.

## ANEXO 2: CRITERIOS DE ANAPLASIA.

Para calificar un nefroblastoma como anaplásico deben encontrarse tres criterios en células tumorales<sup>15;11</sup>. Es importante recalcar que los tres criterios deben estar presentes:

- **Hipercromasia.**
- **Tamaño nuclear tres veces** el de las células no anaplásicas (el aumento de tamaño debe ser en todas las dimensiones sin que sea suficiente la presencia de núcleos alargados)<sup>11</sup>.
- **Mitosis atípicas tri o multipolares** (pueden adquirir forma de "x" o "y" pero su tamaño debe triplicar el de una metafase normal)<sup>11</sup>.

La presencia de **una sola mitosis** puede ser suficiente para considerar al tumor como anaplásico si se cumplen los demás criterios<sup>10</sup>.

Para poder clasificar la anaplasia como focal o difusa, en la actualidad se siguen los siguientes criterios<sup>16,17</sup>:

### Anaplasia focal:

- Los cambios nucleares están concentrados en un foco de células dentro del tumor.
- Se acepta que un tumor con más de un foco de anaplasia sea catalogado de anaplasia focal siempre que estén lo suficientemente localizados como para estar contenidos en un sólo corte histológico.
- Cuando la distribución de la anaplasia no es focal, se considera anaplasia difusa.

La definición topográfica de anaplasia focal hace obligatorio que los patólogos documenten cuidadosamente el lugar exacto del que se obtiene cada sección.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010) Accessed October 7 2014.
2. Chan CC, To KF, Shing Chiang AK et al. A 20 year prospective study of Wilms tumor and other kidney tumors: a report from Hong Kong pediatric hematology and oncology study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 Aug; 36 (6): 445-50.
3. Malkan AD, Loh A, Baharami A, et al. An approach to Renal Masses in Pediatrics. *Pediatrics* 2015; Jan; 135(1):142-148.
4. Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:1157-78.
5. Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M. Wilms tumor: an update. *Adv Anat Pathol* 2014; 21(3):166-73.
6. Vujanic GM, Sandsted B, Kesley A, et al. Central pathology review in multicentre trials and studies: lessons from the nephroblastoma trials. *Cancer* 2009; 115:1977-83.
7. Neville HL, Ritchey ML. Wilms tumor. Overview of National Wilms Tumor Study Group results. *Urol Clin North Am* 2000; 27:435-42.
8. de Kraker J, Graf N, van Tinteren H, et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1229-35.
9. Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized no-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Annals of Oncology* 2001; 12: 311-319.

10. Vujanic GM, Sandstedt. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol* 2010; 102-109.
11. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney Tumors in Children. En: Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series, Fascicle 1. Washington DC: AFIP; 2004; 1-100.
12. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nefrogenic rests, nephroblastematosi, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990; 10:1-36.
13. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:79-82.
14. Vujanic GM, Harms D, Bohoslavsky R, et al. Non-viable tumour tissue should not upstage Wilms' tumour from stage I to stage II. A report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Pediatr Develop Pathol* 2009;12: 111-5.
15. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1988; 19:1199-209.
16. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor. New definitions with prognostic significance. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:909-920.
17. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, et al. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor. The International Society of Paediatric Oncology experience. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:317-323.
18. Weirich A, Leuschner I, Janig U, et al. Discrimination between SIOP stage I and stage II with respect to regressive tissue in localised non-anaplastic Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35:212.



# Retinoblastoma

Mariona Suñol.

*Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona.*

## I. INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor primario intraocular más frecuente en niños. Existen básicamente dos formas de retinoblastoma, una de ellas con herencia autosómica dominante que constituye un 30-40% de los casos y una esporádica, que representa el restante 60-70% de casos.<sup>1</sup> Pacientes con retinoblastoma hereditario tienen mutación en línea germinal en un alelo del gen del retinoblastoma (Rb) en la localización 13q14 y desarrollan una segunda mutación en el otro alelo. En los casos esporádicos, ambos alelos presentan mutaciones somáticas. El retinoblastoma puede ser bilateral en un 25% de los casos en países desarrollados,<sup>2</sup> constituyendo el 90% de los casos familiares. Algunos pacientes con retinoblastoma bilateral muestran un tumor similar en la glándula pineal, denominado retinoblastoma trilateral. El pronóstico del retinoblastoma es mayor al 95% de supervivencia a los 5 años si es unilateral, aunque es algo menor a largo plazo si es bilateral a consecuencia de la ocurrencia de segundos tumores. Cuando un ojo con retinoblastoma es enucleado, su tratamiento está en función de las estructuras afectadas que se consideran factores de riesgo de desarrollo de metástasis<sup>2</sup>. En estadios tempranos, se puede intentar la conservación ocular y el tratamiento de elección suele ser la quimioterapia intravenosa o más recientemente intra-arterial junto con terapia local como la crioterapia, fotocoagulación con laser, o radiación con placa de radioterapia. En tumores bilaterales, se ha prácticamente eliminado el uso de radioterapia externa para limitar sus efectos en la inducción de segundas neoplasias.

### Clasificación Internacional del retinoblastoma (International Retinoblastoma Classification: Staging System):

- **Estadio 0:** Pacientes sin enucleación se tratan con terapia conservadora.
- **Estadio I:** Pacientes con enucleación, resección completa del tumor, incluye afectación del nervio óptico sin infiltración del margen quirúrgico. Requiere quimioterapia adyuvante.
- **Estadio II:** Pacientes con enucleación que muestra tumor en el margen del nervio óptico o invasión transescleral. Según la extensión microscópica de la enfermedad recibirá quimioterapia con o sin radioterapia.
- **Estadio III:** Pacientes con extensión regional en ganglios linfáticos o la órbita ya sea a través de la esclera o a través del nervio óptico. El tratamiento será quimioterapia más radioterapia y cirugía (enucleación o exenteración).
- **Estadio IV:** Pacientes con enfermedad metastásica hemática o a SNC. Quimioterapia a altas dosis y rescate con stem cells autólogas

Sin embargo, existe una gran controversia en las indicaciones de terapia adyuvante en pacientes con enfermedad de alto riesgo y en los últimos años se ha propuesto indicación de terapia adyuvante solo

en aquellos casos que sean realmente de muy alto riesgo. Los factores de riesgo de metástasis de retinoblastoma se han evaluado por parte de múltiples autores y existen algunos puntos de controversia. En lo que claramente se está de acuerdo es en la invasión del margen quirúrgico del nervio óptico y la invasión extraescleral como factores de riesgo altamente predictivos de muerte por retinoblastoma y por tanto, de la necesidad de quimioterapia adyuvante.<sup>3,2</sup> La invasión del nervio óptico en su porción preliminar no se considera un factor de riesgo y el pronóstico es igual que la no invasión de nervio óptico<sup>3</sup> y por tanto no requiere de terapia adyuvante.<sup>2</sup> Sin embargo, todavía existe debate en el valor pronóstico de invasión de otras estructuras como son la invasión de coroides y la invasión del nervio óptico en su porción postlaminar.<sup>3</sup> Recientes estudios han demostrado que pacientes con invasión focal de coroides, cámara anterior, e invasión del nervio óptico en su porción retrolaminar con márgenes negativos sin asociación de invasión de coroides o esclera no precisan un tratamiento de quimioterapia adyuvante. Solo los casos de tumores con afectación de esclera, invasión del nervio retrolaminar con concomitante invasión escleral o coroidea o, invasión del margen quirúrgico, son criterios reales de alto riesgo y se pueden beneficiar de terapia adyuvante.<sup>2</sup>

Así se ha considerado que:

- Invasión de cámara anterior, no indicación de quimioterapia adyuvante\*.
- Invasión aislada de coroides, no quimioterapia
- Invasión preliminar o postlaminar sin invasión del margen de resección, no quimioterapia\*
- Invasión postlaminar del nervio óptico con invasión concomitante de esclera o invasión coroidea o invasión del margen quirúrgico, quimioterapia adyuvante.<sup>2</sup>
- Invasión postlaminar con margen del nervio óptico afectado: radioterapia y quimioterapia sistémica
- Invasión de la esclera, quimioterapia adyuvante

\* La French Society for Pediatric Cancer y el COG si indican quimioterapia.

## II. ASPECTOS HISTOLÓGICOS DEL RETINOBLASTOMA

Dada la importancia de la valoración de los factores de riesgo de metástasis del retinoblastoma, es importante tener en cuenta su correcta definición histológica.

**Invasión focal de coroides:** foco tumoral de menos de 3mm en cualquier diámetro (espesor o anchura) y que no alcanza la esclera.<sup>4</sup>

**Invasión masiva de coroides:** cuando el diámetro máximo (espesor o anchura) del foco invasivo de tumor mide 3mm o más en cualquier diámetro. Además, la mayoría de estos tumores alcanzan al menos las fibras internas de la esclerótica.<sup>4</sup>

**Siembras artefactuales:** pequeños grupos de células, usualmente con células necróticas, presentes en los espacios naturales del ojo (vasculares coroidales o supracoroidales, cámara anterior, o espacio subaracnoideo del nervio óptico), en espacios creados por artefacto de corte, y/o en superficies del ojo (epiesclera, meninges del nervio óptico y partes blandas junto al nervio óptico).<sup>4</sup>

**Invasión tumoral real de coroides:** nidos tumorales sólidos de márgenes expansivos o infiltrativos, expandiendo y reemplazando el área invadida. Estos, no presentan necrosis a menos que el tumor sea extremadamente grande.<sup>4</sup>

**Invasión del nervio óptico:** para obtener la máxima profundidad de invasión del nervio óptico, el tumor se debe medir desde el nivel de la membrana limitante del disco óptico, la salida de los grandes vasos centrales, o, si ninguna de estas estructuras se conservan, desde el nivel de la membrana de Bruch hasta el lugar más profundo de la invasión.<sup>4</sup>

**Necrosis extensa:** presencia de necrosis en más del 95% de células tumorales y de tejidos intraoculares adyacentes.<sup>5</sup>

**Rosetas de Flexner-Wintersteiner:** las células se alinean alrededor de una luz central vacía delineadas por un círculo eosinofílico compuesto por barras de terminales citoplasmáticas análoga a la membrana limitante externa de la retina normal.

**Rosetas de Homer-Wright:** Similares a las rosetas de Flexner-Wintersteiner, con núcleo dispuesto hacia a fuera, sin una luz central

**Fleurettes:** células tumorales en su máxima diferenciación hacia fotorreceptores.

**Indiferenciado:** constituido únicamente por células indiferenciadas.

**Bien diferenciado:** presencia de rosetas de Flexner-Wintersteiner, Homer-Wright y fleurettes ocupando más de un 80% de la superficie tumoral.

**Moderadamente diferenciado:** Mezcla de componente indiferenciado y de diferenciado, ocupando este último menos de un 80% de la superficie tumoral.<sup>6</sup>

### III. RECOMENDACIONES PARA EL INFORME DE PIEZAS DE ENUCLEACIÓN POR RETINOBLASTOMA.

El informe anatomopatológico debe tener como objetivo obtener la suficiente información que permita un correcto manejo clínico del paciente. Para ello se requiere una adecuada información clínica, examen macroscópico y examen microscópico de la pieza quirúrgica de enucleación.

#### Globo ocular. Eucleación:

##### 1. Información clínica:

- a) Edad del paciente
- b) Sexo
- c) Estatus del otro ojo
- d) Tratamientos previos, sistémicos, intraarteriales o locales.
- e) Historia familiar
- f) Procedimiento quirúrgico. Eucleación.
- g) Localización anatómica. Lateralidad (ojo derecho/izquierdo)

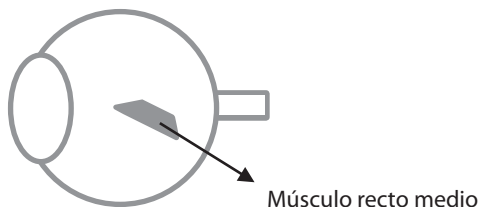
##### 2. Examen macroscópico (ver esquema)

- a) Pieza de enucleación en fresco inmediatamente postcirugía.
- b) Orientación del globo ocular en base a la identificación previa de la inserción del músculo recto medio o recto externo. (ver esquema)
- c) Anomalías externas
- d) Dimensiones del globo ocular:
  - i) Plano frontal, sagital y transversal.
  - ii) Longitud y diámetro del nervio óptico.
  - iii) Diámetro de la cornea horizontal y vertical.
- e) Sección del margen del nervio óptico previo a la apertura del globo ocular para evitar contaminaciones.<sup>4</sup> (ver esquema)
- f) Sección del globo ocular realizando una apertura en la esclera por la cúpula superior, de posterior hacia anterior (ver esquema), preferentemente sobre una placa de petri.
- g) Se toma un pequeño fragmento de tumor en fresco para congelar, de zonas no necróticas y preservar en congelador a -80°C.
- h) Se recoge el líquido derramado en la placa de petri correspondiente a humor vítreo, con posibles siembras, con el que se realiza, si es posible, cultivo celular.
- i) Se fija en formaldehído durante 48 horas
- j) Visualización del tumor indicando:
  - i) Localización
  - ii) Color
  - iii) Consistencia
  - iv) Forma
  - v) Tamaño
  - vi) Distancia del margen posterior de la base del tumor al disco óptico.

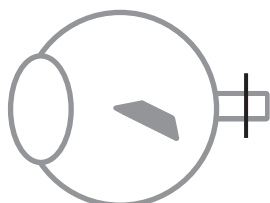
- vii) Extensión extraesclerótica, si está presente, localización y extensión (2 dimensiones)
  - viii) Estructuras afectadas y extensión. Extensión de afectación de la retina, cámara anterior, nervio óptico, siembras vítreas, multifocalidad, etc
  - k) Estructuras oculares no afectadas: córnea, cámara anterior, retina, desprendimiento, hemorragia, etc
  - l) Secciones realizadas para su evaluación microscópica: Secciones transversales o sagitales en función de la localización del tumor (ver esquema):
    1. Sección de la cúpula superior del globo
    2. Sección transversal (o sagital) que incluye el nervio óptico
    3. Sección de la cúpula inferior del globo
- 3. Examen microscópico**
- a) Tumor:
    - i) Patrón de crecimiento: endofítico, exofítico o mixto
    - ii) Grado de diferenciación:
      1. Indiferenciado
      2. Bien diferenciado
      3. Moderadamente diferenciado.<sup>6</sup>
    - iii) Localización
    - iv) Tamaño
    - v) Estructuras afectadas: coroides, cuerpo ciliar, iris, vítreo, ángulo, esclera
    - vi) Extensión del tumor: cámara anterior, nervio óptico (pre, intra o postlaminar) y margen quirúrgico del nervio óptico<sup>7</sup>
- 4. Hallazgos histológicos adicionales** relacionados o no con el tumor como la necrosis extensa.<sup>5</sup>

#### IV. ESQUEMA DE PROCESAMIENTO MACROSCÓPICO DEL GLOBO OCULAR EN RETINOBLASTOMA:

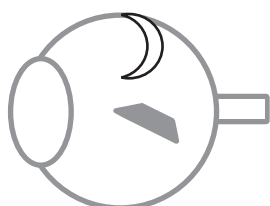
**1<sup>er</sup> paso:** orientación según identificación del músculo recto medio o recto externo



**2<sup>o</sup> paso:** sección del margen quirúrgico del nervio óptico, e inclusión.

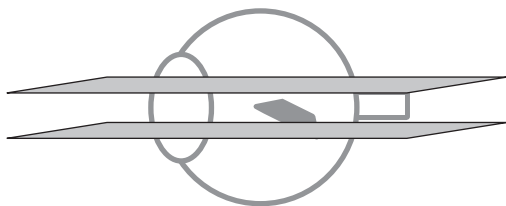


**3<sup>er</sup> paso:** sección de una ventana en la cúpula del globo ocular sobre una placa de petri

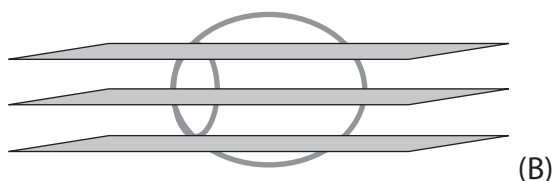
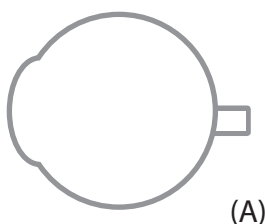




**4º paso:** Postfijación durante 48 horas y realizar cortes transversales para valoración de estudio microscópico.



**5º paso:** Inclusión: sección transversal que incluye el nervio óptico (A), del que se realizarán múltiples cortes histológicos para valorar su infiltración y sección de la cúpula superior e inferior (varios cortes en su diámetro sagital o ántero-posterior)(B).<sup>4</sup>



#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Ramon L. Font, J. Oscar Croxatto, nursing A. Rao. Retinoblastoma. In: Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, 4nd ed. Steven G. Silverberg, Leslie H. Sobin editors. ARP and AFIP 85-103.
2. Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? Br J Ophthalmol. 2004 Aug;88(8):1069-73.
3. Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, Desjardins L, Asselain B, Schlienger P, Vielh P, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. Cancer. 1996 Mar 15;77(6):1206-13.
4. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. Arch Pathol Lab Med. 2009 Aug;133(8):1199-202.
5. Chong EM, Coffee RE, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P. Arch Pathol Lab Med. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors. 2006 Nov;130(11):1669-72.
6. Protocolo RB SFOP 2001 Institut Curie
7. Daniel Albert and Nasreen Syed. Protocol for the examination of specimens from patients with retinoblastoma. Arch Pathol Lab Med. 2001 Sep;125(9):1183-8.



# Neuroblastoma

**Samuel Navarro**

*Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia.*

## I. INTRODUCCIÓN

El Neuroblastoma constituye la neoplasia pediátrica sólida extracraneal más frecuente. Derivada de las células precursoras del Sistema Nervioso Simpático, puede diagnosticarse en cualquier localización de dicho sistema, aunque aproximadamente la mitad de los casos asientan en la glándula suprarrenal comportándose como masas abdominales.

Se caracteriza por la posibilidad de producir y segregar catecolaminas cuyos metabolitos pueden ser determinados en suero y orina.

Es uno de los tumores más enigmáticos en el ser humano, pudiendo en ocasiones regresar o madurar espontáneamente o tras tratamiento quimioterápico, aunque en otros casos, su comportamiento es agresivo, con rápida progresión de la enfermedad, diseminación metastásica y comportamiento fatal a pesar de un tratamiento intensivo.

## II. ASPECTOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista clínico, hay dos factores importantes que marcan el pronóstico de la enfermedad tumoral, que son la edad (más favorable en niños menores de 18 meses) y el estadije tumoral, bien utilizando el sistema clásico INSS (considera los estadios 1, 2, 3, 4, 4S) o bien la más reciente clasificación en grupos de riesgo de la INRG, que reconoce los estadios localizados L-1 y L-2 y los metastásicos M y MS.(1,2,3)

## III. ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Dependiendo del estadije, la actitud terapéutica varía y así, se supone que los estadios localizados, son susceptibles de tratamiento quirúrgico. Ello va a implicar que el patólogo va a poder recibir diferentes tipos de muestra para su análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular.

En el caso de resecciones quirúrgicas completas, el espécimen a ser posible, debe recibirse en fresco, tomándose muestras para congelación utilizables en estudios de Biología Molecular así como archivando muestras en el biobanco pertinente.

El protocolo de talleo de la pieza quirúrgica incluye la descripción macroscópica del tumor con sus diámetros máximos así como el pesaje de la pieza.

Es importante la posible detección de uno o varios nódulos, así como la presencia de necrosis y calcificación especialmente en casos tratados con quimioterapia previa.

El estudio de los márgenes quirúrgicos se facilitará pintando la superficie de la pieza con tinta china. Posteriormente, se realizará varias secciones de la pieza para su estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

El procesado histológico es el convencional: fijación formólica e inclusión en parafina. En el caso de recibir las piezas en fresco, se recomienda realizar improntas citológicas para posteriores estudios moleculares (FISH).

En aquellos casos irresecables o en estadios avanzados metastáticos, el material remitido puede ser un fragmento obtenido por procedimientos quirúrgicos, biopsias con aguja gruesa (de 3 a 5 muestras), o aspirados de medula ósea.

Para el estudio histopatológico se usa actualmente la clasificación INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification). Basada en una modificación del sistema Shimada, esta clasificación no solo posee valor diagnóstico, sino también impacto pronóstico.<sup>(4)</sup>

Este sistema distingue las siguientes categorías principales:

**Neuroblastoma pobre en estroma Schwaniano**, que a su vez presenta tres subtipos:

**Neuroblastoma indiferenciado:** se considera así cuando la neoplasia está constituida por células neuroblásticas sin neuropilo aparente. Desde el punto de vista histológico, forma parte de la familia de tumores de células redondas y debe realizarse diagnóstico diferencial con el tumor de Ewing/PNET, Rhabdomyosarcoma sólido alveolar, Tumor de Wilms con predominio blastematoso y con el Linfoma linfoblástico.

**Neuroblastoma pobremente diferenciado:** Es un tumor pobre en estroma con neuroblasto y neuropilo evidente. La presencia de células en diferenciación debe ser inferior al 5% de la población tumoral. En este subtipo son características las pseudorosetas de Homer-Wright.

**Neuroblastoma en diferenciación:** Aquí, observamos más del 5% de celularidad tumoral con rasgos de diferenciación. Para definir un neuroblasto en diferenciación, el citoplasma ha de ser amplio y eosinófilo (dos veces mayor tamaño que el núcleo). El núcleo es redondeado con nucleolo prominente.

**Neuroblastoma rico en estroma.** El subtipo histológico característico es el denominado Ganglioneuroblastoma entremezclado, constituido por un estroma Schwaniano abundante en el que se entremezclan neuroblastos que a menudo presentan rasgos de diferenciación.

**Neuroblastoma con estroma Schwaniano dominante.** Esta categoría incluye al Ganglioneuroma en maduración y al Ganglioneuroma maduro, consistentes en tumoración con un estroma prominente y células ganglionares en maduración (pequeño tamaño) o bien células ganglionares maduras.

Existe un tipo especial de Neuroblastoma denominado **Ganglioneuroblastoma nodular** que representa a un tumor rico o dominante en estroma con presencia de uno o varios nódulos compuestos por Neuroblastoma pobre en estroma.

Cuando el tumor no puede ser clasificado en las categorías anteriormente mencionadas, bien por material escaso o artefactado, se puede utilizar el término **Neuroblastoma NOS**.

Otro de los factores imprescindibles que deben ser evaluados en esta clasificación es el denominado Índice Mitosis-cariorrexis (MKI), cuyo impacto histopronóstico es fundamental. La evaluación consiste en el conteo de figuras mitóticas y/o de cariorrexis en un total de 5000 células neuroblásticas. Se considera MKI alto si se evidencian más de 200 figuras/5000 células. Si se aprecian entre 100 y 200 figuras hablaremos de MKI intermedio. En el caso de observar menos de 100 figuras, el MKI será considerado bajo. El impacto pronóstico de la clasificación INPC, tiene en cuenta la edad del paciente, el MKI y la categoría tumoral distinguiendo así los casos con histopronóstico favorable y desfavorable (4).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, el panel básico de marcadores para diagnóstico incluye los siguientes marcadores: NB-84, Tirosin-hidroxilasa (TH), CD-56(N-CAM), Synaptofisina, y Proteína S-100 (para identificar el componente Schwaniano).

En el caso de los Neuroblastomas indiferenciados, el diagnóstico diferencial con los otros tumores de células redondas anteriormente mencionados, incluye la detección inmunohistoquímica de CD-99 (tumor de Ewing y Linfoma Linfoblástico), myogenina, Myo-D1 y desmina (Rhabdomyosarcoma sólido alveolar) y WT-1, (Tumor de Wilms).

El modelo de informe anatomopatológico utilizado por el panel de patólogos de la SIOP para la revisión de los casos de Neuroblastoma incluidos en los distintos protocolos europeos incluye aparte de las categorías y el MKI, información de la presencia de calcificación, estado de los márgenes quirúrgicos, la invasión ganglionar así como el % de neuroblastos y células de Schwann para los futuros estudios biológicos.

#### IV. MARCADORES MOLECULARES DE IMPORTANCIA PRONOSTICA/TERAPEUTICA

Adicionalmente a los factores clínicos (edad y estadióje) y anatomopatológicos (INPC) se ha demostrado el impacto pronóstico y su influencia en las estrategias terapéuticas, de diversos marcadores moleculares.

La alteración genética de mayor relevancia es la amplificación del oncogén N-MYC localizado en el cromosoma 2 (2p24). Esta alteración ocurre entre el 20 y el 25% de los Neuroblastomas primarios y está fuertemente asociada a casos desfavorables, de comportamiento agresivo, estadios avanzados y alto riesgo de recaídas y progresión tumoral. La amplificación de N-MYC fué el primer marcador genético incluido obligatoriamente en los sistemas de estratificación de riesgo y así, los pacientes con esta alteración son considerados siempre de alto riesgo.(3)

El estatus de N-MYC se determina mediante técnica de FISH.

Otra alteración genética importante asociada a mal pronóstico es la pérdida de 11q, presente en el 20-30% de pacientes, estando inversamente relacionada con la amplificación de N-MYC, indicando que estas anomalías representan distintos subtipos genéticos de Neuroblastoma en estadios avanzados. (5,6)

La determinación del contenido de ADN o ploidía tumoral, medida por citometría estática o citometría de flujo, también ha demostrado impacto pronóstico, especialmente en niños menores de 12-18 meses con enfermedad diseminada sin amplificación de N-MYC. Así, tumores con contenido diploide/tetraploide, presentan una inestabilidad genómica con múltiples reacomodamientos genéticos, resultando en un comportamiento desfavorable.(4)

Otros marcadores genéticos con impacto pronóstico incluye la delección del brazo corto del cromosoma 1 (del 1p36), identificada en el 25-30% de los casos. Esta alteración, se correlaciona con la amplificación de NMYC, y predice un alto riesgo de recaídas en pacientes con Neuroblastoma localizado.(6)

La ganancia de 17q es otro de los marcadores asociados a alto riesgo y estadios avanzados, estando considerada como un factor independiente de pronóstico adverso.(7)

ALK, situado en el cromosoma 2 (2p23.2) está activado por mutaciones y/o amplificaciones en casos de Neuroblastoma familiar y esporádico.

También se han descrito mutaciones del gen PHOX2B, asociadas a mal pronóstico. Actualmente se están llevando a cabo estrategias terapéuticas utilizando antagonistas de estos genes como dianas terapéuticas.(8)

Utilizando técnicas pangenómicas de alto rendimiento, se ha demostrado el impacto pronóstico de las aberraciones segmentarias cromosómicas (del1p, 3p,4p,11q y ganancias de 1q,2p,y 17), estando asociadas a alto riesgo de recaídas.

Finalmente, la expresión de microARNs como el 25 miARN y los cambios epigenéticos como el fenotipo metilador, son considerados como factores de impacto pronóstico desfavorable.(9,10)

#### REFERENCIAS

1. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-97.
2. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369:2106-20.
3. Brodeur GM. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203-16.
4. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-72.
5. Navarro S, Piqueras M, Villamon E, et al. New prognostic markers in neuroblastoma. *Expert Opin Med Diagn* 2012;5:555-67.

6. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005;353:2243-53.
7. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma: *N Engl J Med* 1999;1954-61.
8. Bachetti T, Di Paolo D, Di Lascio S, et al. Phox2b-mediated regulation of alk expression: in vitro identification of a functional relationship between two genes involved in neuroblastoma. *PLoS One* 2010;5(10). pii:e13108.
9. De Preter K, Mestdagh P, Vermeulen J, et al. Mirna expression profiling enables risk stratification in archived and fresh neuroblastoma tumor samples. *Clin Cancer Res* 2011;17:7684-92.
10. Alaminos M, Davalos V, Cheung NK, et al. Clustering of gene hypermethylation associated with clinical risk groups in neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1208-19.

# Neoplasias de partes blandas. Protocolos de biopsias y piezas quirúrgicas.

David Marcilla, Enrique de Álava.

*Unidad de Gestión Intercentros de Anatomía Patológica. H.H.U.U Virgen del Rocío. Sevilla*

## I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de partes blandas representan un grupo poco frecuente y heterogéneo de lesiones mesenquimales. Su prevalencia varía entre los tumores benignos (3000 casos por millón de habitantes) y sarcomas, que suponen menos del 1% de todos los tumores malignos. Actualmente existen más de 100 tipos histológicos de neoplasias que se diagnostican y clasifican según criterios establecidos y publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2013). Aun así, esta clasificación continua evolucionando como resultado de los avances en técnicas de patología molecular y citogenética. En la última década el diagnóstico histopatológico ha sido apoyado de manera significativa mediante el uso de nuevas herramientas de diagnóstico molecular, que nos han permitido detectar alteraciones genéticas específicas en determinados tumores, permitiendo así una mejora significativa en los diagnósticos y solucionando en ocasiones diagnósticos diferenciales entre entidades cuya evolución clínica, tratamiento y pronóstico pueden diferir.

El manejo de los tumores de partes blandas requiere un abordaje multidisciplinar en centros de referencia y que incluya patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapéuticos. Así como un diseño y evaluación que incorpore técnicas diagnósticas moleculares que nos permitan optimizar el diagnóstico.

Esta guía pretende resumir los diferentes procedimientos, actuaciones, sistemas de gradación y protocolos macro y microscópico en el manejo de los sarcomas de partes blandas (SPB).

El objetivo es proporcionar una serie de recomendaciones que puedan contribuir a mejorar el manejo y evaluación patológica de los sarcomas de partes blandas en nuestro medio.

## II. ESTUDIOS DE IMAGEN.

El acceso a pruebas de imagen (RMN, TAC) nos puede aportar una gran información tanto en lo referente a su localización y extensión, como a la relación del tumor con estructuras vasculares o nerviosas, así como su heterogeneidad, presencia o no de calcificaciones, componente graso, etc. En caso de pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante la comparativa de las pruebas de imagen pre y post-neoadyuvancia pueden ser de gran utilidad para realizar una estimación de la respuesta patológica.

## III. TIPOS DE PROCEDIMIENTOS.

A. **Biopsia con aguja:** biopsias cerradas. Actualmente es el método más extendido para realizar un diagnóstico preoperatorio, habiendo reemplazado a la PAAF y evitando estudios intraoperatorios

por congelación. Generalmente la técnica se realizará mediante control radiológico (ECO o TAC), evitando así obtener muestras de zonas de necrosis. Debido a la limitación de la muestra, en ocasiones no es posible establecer con seguridad un diagnóstico histológico, en estas situaciones puede ser necesaria una biopsia incisional. Por otro lado, los SPB son tumores heterogéneos y en una muestra pequeña puede infravalorarse el grado histológico. De este modo, a no ser que aparezca un alto grado obvio en la biopsia por aguja, el grado histológico definitivo se establece en la pieza quirúrgica

- B. **Resección intralesional:** legrado o curetaje intratumoral. No se evalúan márgenes. O bien resecciones marginales en la que existe afectación inintencionada del margen.
- C. **Resección marginal (biopsia excisional):** tumorectomía que incluyen pseudocápsula con escaso tejido peritumoral adherido (generalmente colgajos de tejido adiposo). Aunque macroscópicamente el margen está libre de neoplasia, en ocasiones se identifica afectación microscópica del plano de resección. En tal caso pasaría a tratarse de una resección intralesional.
- D. **Resección amplia:** Resecciones compartimentales que incluyen tumor con pseudocápsula y un rodete de tejido normal, sin llegar a resecar un grupo muscular completo, compartimento o hueso.
- E. **Resección radical:** En ellas se incluyen compartimentos completos o amputaciones. En caso de amputación de extremidades se puede congelar el miembro a menos 80°C durante no más de 24-48h \*\*. Posteriormente se procederá a la sección del mismo. Este sistema de corte tras congelación nos permite tener una mejor relación tumoral con las diferentes estructuras anatómicas.

\*\* No es aconsejable mantener la pieza congelada más de 48 h, para evitar artefactos de congelación en el tejido, que pueden dificultar posteriormente su valoración histológica (principalmente en casos de neoadyuvancia).

En los casos de pacientes previamente biopsiados y remitidos desde otros centros hospitalarios, se recomienda solicitar el material de biopsia y/o resección (preferentemente bloques de parafina), así como el informe anatomopatológico, para revisión y confirmación histológica.

#### IV. MÁRGENES

En las piezas de resección el estudio de los márgenes quirúrgicos es esencial. La mayoría de las piezas contienen seis márgenes (superficial/profundo, proximal/distal y medial/lateral), estos deberán venir referenciados e identificados desde quirófano. En casos complejos la realización de un diagrama o dibujo por parte del equipo quirúrgico puede resultar de gran ayuda. Debe medirse la distancia del tumor a los márgenes, especificando la localización, la distancia y marcando con tinta los que se encuentran a menos de 2 cm. Indicando además el tipo de tejido que constituye el margen (fascia, adventicia, epineuro, músculo o periostio). También deben especificarse los márgenes en las piezas de resección de metástasis. Para el estudio de márgenes lo ideal es realizar inclusiones perpendiculares.

#### V. LOCALIZACIÓN Y PROFUNDIDAD

Se consideran tumores superficiales todos aquellos en los que no exista afectación de la fascia muscular. Los tumores con origen superficial (piel o tejido celular subcutáneo) pero con extensión a fascia y aquellos localizados por debajo de la misma se consideran profundos. Los sarcomas viscerales y de retroperitoneo se consideran profundos.

#### VI. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA (OMS 2013)

El diagnóstico del tipo histológico debe realizarse de acuerdo a la clasificación de los sarcomas publicada por la Organización Mundial de la Salud en 2013, que integra datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.



## VII. SISTEMAS DE GRADACIÓN HISTOLÓGICA

Para la gradación de los tumores de partes blandas del adulto los dos sistemas más utilizados son los elaborados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y por la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC). Sin embargo y teniendo en cuenta el valor predictivo en lo que se refiere a enfermedad metastásica y mortalidad, actualmente se recomienda el desarrollado por la FNCLCC.

Respecto a los sarcomas en edad infantil, en 1986 el Pediatric Oncology Group (POG) condujo un estudio prospectivo de sarcomas de partes blandas infantiles, excluyendo el rhabdomyosarcoma, y elaboró un sistema basado en el sistema NCI que fue adaptado para su uso en la gradación los sarcomas de partes blandas en edad pediátrica, no rhabdomyosarcoma (NRSTS). Este sistema fue comparado con el FNCLCC y los dos sistemas de gradación probaron ser de valor pronóstico. Sin embargo se observó que en un subgrupo de casos con pronóstico intermedio se obtenía grados discrepantes, identificando que con el sistema POG el grado tendía a ser más alto.

En el caso de los rhabdomyosarcomas, la gradación debería establecerse de acuerdo al Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.

**POG:** sistema de tres grados, que se basa en el tipo histológico tumoral como criterio fundamental para asignarlo al grado 1 o al grado 3. Para el resto de neoplasias que no pueden ser gradadas en base a su tipo histológico se valoran tanto la necrosis como el número de mitosis, quedando asignado al grado 2 ó 3.

**FNCLCC:** el sistema se basa en un score de puntos obtenidos como resultado de la evaluación de tres parámetros histológicos: diferenciación tumoral, número de mitosis por diez campos de gran aumento y necrosis tumoral. De cada uno de los tres ítems se obtendrá una puntuación, cuya suma total nos dará un grado histológico que va de 1 a 3.

A continuación se describen los sistemas de gradación elaborados la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC) y por el POG.

### Sistema de gradación histológica FNCLCC

<b>Diferenciación tumoral</b>	(ver tabla de diferenciación tumoral)
Score 1	Sarcoma que se asemeja estrechamente al tejido mesenquimal adulto normal
Score 2	Sarcomas para los que la tipificación histológica es segura
Score 3	Sarcomas sinovial, embrionario, indiferenciados, y sarcomas de tipo tumoral "dudoso"
<b>Número de mitosis</b>	
Score 1	0–9 mitosis por 10 CGA
Score 2	10–19 mitosis por 10 CGA
Score 3	20 o más mitosis por 10 CGA
<b>Necrosis tumoral</b>	(valoración microscópica)
Score 0	Ausencia de necrosis
Score 1	Menos o igual al 50% de necrosis tumoral
Score 2	Más del 50% de necrosis tumoral
<b>Grado histológico</b>	<b>Puntuación total</b>
Grado 1	2,3
Grado 2	4,5
Grado 3	6,7,8.

## Score de diferenciación tumoral según el tipo histológico

Tipo histológico	Puntuación
Liposarcoma bien diferenciado	1
Leiomioma bien diferenciado	1
Fibrosarcoma bien diferenciado	1
Neurofibroma maligno	1
Liposarcoma mixoide	2
Fibrosarcoma convencional	2
Mixofibrosarcoma	2
Tumor maligno de vaina nerviosa periférica convencional	2
Angiosarcoma convencional	2
Condrosarcoma mixoide	2
Leiomioma convencional	2
Liposarcoma de célula redonda	3
Liposarcoma pleomórfico	3
Liposarcoma desdiferenciado	3
Leiomioma poco diferenciado / pleomórfico / epiteliode	3
Sarcoma sinovial	3
Rabdomiosarcoma	3
Condrosarcoma mesenquimal	3
Osteosarcoma extraesquelético	3
Sarcoma de Ewing extraesquelético	3
Tumor maligno de vaina nerviosa periférica poco diferenciado	3
Angiosarcoma poco diferenciado/epiteliode	3
Tumor rabdoide maligno	3
Sarcoma de células claras	3
Sarcoma epiteliode	3
Sarcoma alveolar de partes blandas	3
Tumor tritón maligno	3
Sarcoma indiferenciado	3

## Sistema de gradación POG (Pediatric Oncology Group)

**Grado 1**

Se basan en el tipo histológico, la diferenciación histológica bien definida o la edad del paciente.

- Liposarcoma mixoide o bien diferenciado.
- Fibrosarcoma bien diferenciado o infantil (edad  $\leq 4$  años).
- Hemangiopericitoma bien diferenciado o infantil (edad  $\leq 4$  años).
- Tumor maligno de vaina nerviosa periférica bien diferenciado.
- Histiocitoma fibroso angiomatoide (actualmente en desuso)
- Dermatofibrosarcoma protuberans profundo (actualmente en desuso)
- Condrosarcoma mixoide.

**Grado 2**

Sarcomas que no se incluyen en el grado 1 o grado 3 y que tienen <5 mitosis/10 campos de gran aumento y muestran <15% de necrosis). Como criterios secundarios se establece escasa atipia nuclear y no ser muy celular.

- Necrosis tumoral inferior al 15 % del volumen tumoral.
- Número de mitosis <5 por 10 CGA.
- Atipia nuclear no marcada.
- El tumor no es marcadamente celular

**Grado 3**

- Liposarcoma pleomórfico o de células redondas.
- Condrosarcoma mesenquimal.
- Osteosarcoma extraesquelético.
- Tumor tritón maligno.
- Sarcoma alveolar de partes blandas.
- Sarcomas que no incluidos en el grado 1 y con >15% de necrosis o  $\geq 5$  mitosis por 10 CGA. Marcada atipia celular o celularidad se consideran criterios menos predictivos.

**Intergroup Rhabdomyosarcoma Study grading system**

Diagnóstico	Histología
Embrionario, botriode	Favorable
Embrionario, fusocelular	Favorable
Embrionario, NOS	Favorable
Alveolar, NOS o variante sólida	No Favorable
Anaplasia difusa	No Favorable
Sarcoma indiferenciado	No Favorable

**Limitaciones y consideraciones en la gradación tumoral:**

- La introducción de terapias neoadyuvantes en sarcomas de alto grado, requiere que en las biopsias con aguja se intente dar un grado histológico. Hemos de tener en cuenta que el material puede ser escaso y solamente representativo de la lesión y que por tanto el grado histológico será provisional y puede en ocasiones no correlacionarse al de la pieza de resección.
- El sistema de gradación es inaplicable en tumores sometidos a tratamientos prequirúrgicos (radioterapia, quimioterapia, embolización, etc.).
- En casos de recidiva tumoral, debe de darse de nuevo un grado histológico.
- No se recomienda dar grado a: Tumor maligno de vaina nerviosa periférica, rhabdomyosarcoma alveolar y embrionario, angiosarcoma, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epiteliode.

**VIII. TOMA DE MUESTRAS PARA BIOBANCO.**

Siempre que sea posible y no interfiera con el diagnóstico, se recomienda congelar fragmentos de tumor y conservarlos en el biobanco, así como tomar improntas citológicas en portaobjetos, para estudios de citogenética. La toma de muestras incuye:

- Realizar improntas o cortes de 1 cc en congelación para comprobación de la viabilidad de la muestra.
- En caso de tumor viable, tomar al menos 2 secciones de tumor. Debe emplearse material estéril e individual para cada una de las muestras tomadas.
- Tomar una muestra en "espejo" del tumor, fijándola en formol e incluyéndola en bloque de parafina.
- Congelar en criomoldes con nitrógeno líquido y preservar en arcón congelador a -80°C.
- Tomar una muestra de tejido normal

### IX. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

El diagnóstico de los sarcomas de partes blandas se basa principalmente en la morfología y en su inmunofenotipo y debería ser complementado por estudios de patología molecular.

Actualmente tanto la inmunohistoquímica como la patología molecular juegan un papel clave en el diagnóstico de los tumores de partes blandas.

En la última década se han ido desarrollando nuevos marcadores más específicos que ayudan en el abordaje diagnóstico de este tipo de tumores. Un panel básico y general para el diagnóstico de tumores de partes blandas debe incluir CKAE1/AE3, EMA, desmina, S-100 y actina de *músculo liso*. Si bien, el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos y sobre todo en biopsia tru-cut, vendrá marcado por el patrón morfológico que será quien marque el tipo de estudio inmunohistoquímico a realizar. Entre los nuevos marcadores inmunohistoquímicos que han surgido en los últimos años podemos destacar por su utilidad: MDM2, Cdk4, MUC4, SMARCB1 (INI1), D240, TFE3, TLE1 y STAT6 entre otros.

La evolución en la clasificación de los tumores mesenquimales ha coincidido con una época de avance molecular, detectando diferentes alteraciones genéticas específicas de determinados tipos tumorales. La demostración de estas anomalías mediante el uso de técnicas de patología molecular (FISH, PCR, etc.) sirven para confirmar o descartar determinados diagnósticos, subclassificar un tipo tumoral o darnos información pronóstica. En ciertos casos la demostración de alteraciones genéticas específicas pueden permitir el uso de terapias dirigidas (la demostración de la fusión COL1A1/PDGFB en el dermatofibrosarcoma protuberans predice la respuesta a imatinib, y la fusión de CHOP en los liposarcomas mixoides/célula redondas predice la respuesta a trabectedina). La realización de estudios de patología molecular en el *ámbito del diagnóstico debería realizarse especialmente cuando*:

- El diagnóstico histológico es dudoso
- La presentación clínica es inusual
- Cuando pueda tener relevancia pronóstica y/o predictiva

#### Aberraciones cromosómicas frecuentes que se observan en tumores de partes blandas

Histología	Aberración cromosómica	Genes participantes
Sarcoma alveolar de partes blandas	t(x;17)(p11.2;q25)	ASPL/TFE3
Histiocitoma fibroso angiomatoide	t(12;16)(q13;p11), t(2;22)(q33;q12), t(12;22)(q13;q12)	FUS/ATF1, EWSR1/CREB1, EWS/ATF1
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12), t(2;22)(q33;q12)	ATF1/EWS, EWSR1/CREB1
Rabdomiosarcoma alveolar	t(1;13), t(2;13)	PAX7-FKHR, PAX3-FKHR.
Fibrosarcoma infantil	t(12;15)(p13;q25)	ETV-NTRK3
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1/PDGFB
Fibromatosis desmoide	Trisomía 8 o 20, pérdida de 5q21	mutaciones CTNNB1 o APC

Histología	Aberración cromosómica	Genes participantes
Tumores desmoplásicos de células redondas	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWS/WT1</i>
Hemangioendotelioma epiteliode	t(1;3)(p36;q25) [34]	<i>WWTR1/CAMTA1</i>
Sarcoma epiteliode	Desactivación SMARCB1	<i>SMARCB1(INI1)</i>
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12), t(9;17)(q22;q11), t(9;15)(q22;q21), t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1/NR4A3, TAF2N/NR4A3, TCF12/NR4A3, TGF/NR4A3</i>
Tumor fibroso solitario	t(12;12)	<i>NAB2-STAT6</i>
Tumor miofibroblástico inflamatorio	t(1;2)(q23;q23), t(2;19)(q23;q13), t(2;17)(q23;q23), t(2;2)(p23;q13), t(2;11)(p23;p15) [35]	<i>TPM3/ALK, TPM4/ALK, CLTC/ALK, RANBP2/ALK, CARS/ALK</i>
Sarcoma fibromixoide de grado bajo	t(7;16)(q33;p11), t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS/CREB3L2, FUS/CREB3L1</i>
Tumor maligno de vaina nerviosa periférica	17q11.2, pérdida o reordenamiento 10p, 11q, 17q, 22q	<i>NF1</i>
Liposarcoma mixoide/de células redondas	t(12;16)(q13;p11), t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS/DD1T3, EWSR/DD1T3</i>
Tumor rabdoide	Delección de 22q	<i>Inactivación de INI1</i>
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1/SSX2/SSX4</i>
Quiste óseo aneurismático	t(16;17)(q22;p13)	<i>CDH11-USP6</i>

## X. ESTADIAJE.

Se recomienda el Sistema de estadificación AJCC TNM, 7ª edición, 2010 (ver anexo 1). Para el estadiaje de Rbdomiosarcoma se sugiere The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Postsurgical Clinical Grouping System (anexo 2)

## XI. PROTOCOLO SISTEMATIZADO EN TUMORES DE PARTES BLANDAS: REQUERIMIENTOS PARA EL INFORME PATOLÓGICO.

### A.- INFORMACIÓN CLÍNICA Y QUIRÚRGICA:

- Datos del paciente, historia familiar, síndromes asociados, etc.
- Cirujano, clínico, oncólogo o radiólogo responsable.
- Tipo de procedimiento quirúrgico.
- Diagnóstico clínico-radiológico de sospecha.
- Localización anatómica de la muestra y lateralidad.
- Si se ha realizado tratamiento neoadyuvante.
- Tener acceso a pruebas de imagen.

### B.- ESTUDIO MACROSCÓPICO:

- Orientación e identificación de márgenes
- Tamaño en tres dimensiones y peso

- Fotografía macroscópica sobre fondo métrico: antes de manipular la pieza y tras la sección
- 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 planos más próximos.
- Secciones en paralelo según el eje que mayor información nos proporcione. Para valorar márgenes realizar cortes perpendiculares.
- Evaluación del tumor:
  - medida tumoral en tres dimensiones
  - descripción de aspecto, color, consistencia, presencia de tejido adiposo, áreas mixoides, hemorragia, porcentaje de necrosis, quistes, calcificación, osificación, cartílago, etc.
  - distancias a todos los márgenes de resección, especificando los que están a menos de 2 cm.
  - Identificación de trayecto de biopsia previa
  - Ganglios linfáticos: número y localización. Especialmente en subtipos con tendencia a diseminarse vía linfática como el sarcoma epiteliode y el sarcoma sinovial
  - Nódulos satélites: localización y distancia a tumor principal

**Inclusión:** Debe realizarse un muestreo adecuado. En general se recomienda una sección de diferentes áreas por cada centímetro de tumor hasta un máximo de 10-12 bloques. Se incluirá un bloque que incluya zona de necrosis en transición. No deben evitarse áreas de tejido adiposo maduro ya que pueden corresponder al componente lipomatoso de liposarcomas desdiferenciados. Las secciones correspondientes a los márgenes deben tomarse perpendicularmente a ellos. Si un margen se encuentra a más de 5 cm no es necesario incluirlo, excepto si se trata de un sarcoma epiteliode o de un angiosarcoma, por su potencial multicéntrico.

En aquellos casos en que los que se recibe la piel, que incluye la cicatriz de la biopsia tru-cut previa, la inclusión será en totalidad previa seriación y marcando los planos con tinta china.

### C.- ESTUDIO MICROSCÓPICO E INFORME PATOLÓGICO:

En el informe anatomopatológico de una biopsia tru-cut de un sarcoma deben constar: el tipo histológico (cuando esto no es posible puede ser útil intentar clasificarlos según su patrón morfológico) grado histológico, inmunofenotipo y el resultado de las pruebas moleculares si se han llevado a cabo.

Parámetros mínimos sugeridos en el informe anatomo-patológico (piezas de resección):

- Localización y tipo de procedimiento quirúrgico
- Tipo histológico (OMS 2013)
- Grado histológico (FNCLCC)
- Tamaño y profundidad del tumor
- Extensión (tejidos blandos, piel, hueso, etc.)
- Márgenes de resección (distancia y localización cuando sea menos a 2 cm)
- Naturaleza del tejido que constituye el margen (músculo, fascia, etc.)
- Presencia o no de permeación vascular
- Número y estado de ganglios linfáticos (si procede).
- Resultado de estudios complementarios: inmunohistoquímica y patología molecular.

## XII. NEOADYUVANCIA.

A pesar del óptimo tratamiento local, en las últimas décadas se han realizado varios ensayos de quimioterapia adyuvante para sarcomas de partes blandas en adultos. Basándose en el grado histológico y en el histotipo tumoral existen actualmente ensayos clínicos que intentan comparar el efecto en la supervivencia libre de enfermedad de la quimioterapia estándar a dosis plenas con la quimioterapia "tipo histológico-dirigida". En estos casos el patólogo juega un papel importante, tanto en el diagnóstico de la biopsia, seleccionando a aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento neoadyuvante, como en la evaluación macro-microscópica de la respuesta patológica.

**Manejo y evaluación patológica de la pieza quirúrgica post-neoadyuvancia. Valoración de la respuesta patológica.**

- A. **Correlación entre la respuesta radiológica y patológica:** Antes de realizar el tallado de la pieza, reconocer los hallazgos de las pruebas de imagen y establecer comparativas respecto a las imágenes previas al tratamiento neoadyuvante. Con el fin de identificar áreas de especial interés.
- B. **Orientación** de la pieza para identificar los diferentes márgenes de resección (deben venir identificados desde quirófano).
- C. **Fotografía** macroscópica (antes y después del corte)
- D. **Medida** de la pieza en tres dimensiones. Especificar si incluye piel correspondiente al área de biopsia previa. Tipo de procedimiento.
- E. **Secciones de la pieza:** Lo ideal es hacer una correlación con las pruebas de imagen y así realizar cortes en el eje que mayor información nos proporcione.
- F. **Descripción macroscópica del tumor.** Tamaño en tres dimensiones, presencia o no de cápsula, presencia o no de componente adiposo, color y consistencia. Estimación macroscópica del porcentaje de necrosis.
- G. **Márgenes de resección:** Identificar márgenes más cercanos, teñir los que quedan a menos de 2 cm. Especificar el tejido que queda entre el tumor y el margen (musculo, fascia, periostio, etc.)
- H. **Inclusión (mapeo):** realizar un "mapeo histológico" de una sección completa y representativa del tumor, de forma semejante a la que se realiza en los sarcomas de Ewing y osteosarcomas tratados con quimioterapia neoadyuvante. No evitar las zonas necróticas. Se recomienda un bloque para cada 1 cm de tumor. Facilita el trabajo realizar una fotografía macroscópica de la sección tumoral y marcar e identificar en ella el número y orden de bloques incluidos.
- I. **Porcentaje de necrosis:** valoración microscópica del **porcentaje de necrosis**, que incluye cambios como esclerosis, hialinización, degeneración mixoide, inflamación crónica, tejido de granulación, reacción macrofágica, hemorragia, quistificación, etc.).
- J. **Porcentaje de tumor viable** (volumen tumoral viable), especificando su distribución y localización en el tumor basándonos en el mapeo marcado sobre la fotografía.

**Anexo 1. Sistema de estadificación AJCC TNM 7ª edición, 2010.****Tumor primario (pT)**

- pTX:** Tumor primario no puede ser medido
- pT0:** Sin evidencia de tumor primario
- pT1a:** Tumor superficial de 5 cm o menos de máxima dimensión.
- pT1b:** Tumor profundo de 5 cm o menos de máxima dimensión.
- pT2a:** Tumor superficial de más de 5 cm dimensión.
- pT2b:** Tumor profundo de más de 5 cm de máxima dimensión.

**Ganglios linfáticos regionales (pN)**

- pNX:** no pueden ser estudiados
- pN0:** Ausencia de metástasis
- pN1:** metástasis en ganglios regionales

**Metástasis a distancia (pM)**

- pMx:** no aplicable
- pM1:** metástasis a distancia

**Estadio anatómico / grupos pronóstico.**

ESTADIO	GRADO HISTOLÓGICO	TUMOR PRIMARIO	GANGLIOS LINFÁTICOS	METÁSTASIS
ESTADIO IA	G1, GX G1, GX	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
ESTADIO IB	G1, GX G1, GX	T2a T2b	N0 N0	M0 M0
ESTADIO IIA	G2, G3 G2, G3	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
ESTADIO IIB	G2 G2	T2a T2b	N0 N0	M0 M0
ESTADIO III	G3 G3 Cualquier G	T2a T2b Cualquier T	N0 N0 N1	M0 M0 M0
ESTADIO IV	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier n	M1

**Anexo 2. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Postsurgical Clinical Grouping System.****Grupo I**

- A** Tumor localizado y completamente resecado, confinado a su sitio de origen.
- B** Tumor localizado y completamente resecado con extensión más allá de su origen.

**Grupo II**

- A** Tumor localizado, resección macroscópica completa pero con enfermedad residual microscópica (margen positivo)
- B** Tumor localmente avanzado (metástasis a ganglios linfáticos regionales), con resección completa (margen negativo)
- C** Tumor localmente avanzado (metástasis a ganglios linfáticos) con resección macroscópica total pero con enfermedad residual microscópica (margen positivo)

**Grupo III**

Enfermedad residual macroscópica (incluyendo ganglios linfáticos)

**Grupo IV**

Metástasis a distancia.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. Mod Pathol 1998; 11: 1257-1261.
2. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014



3. Julia A Bridge. The role of cytogenetics and molecular diagnostics in the diagnosis of soft-tissue tumors. *Modern Pathology* (2014) 27, S80–S97
4. R. Beverly Raney, Harold M. Maurer, James R. Anderson, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V treatment protocols. *Sarcoma* (2001) 5, 9-15.
5. Jason L Hornick. Novel uses of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of soft tissue tumors. *Modern Pathology* (2014) 27, S47–S63.
6. Joseph D. Khoury, M.D., Cheryl M. Coffin, M.D, Sheri L. Spunt, M.D. Grading of Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma in Children and Adolescents: A Comparison of Parameters Used for the FNCLCC and POG systems. *Cancer*. 2010 May 1; 116(9): 2266–2274.
7. Brian P. Rubin, MD, PhD; Kumarasen Cooper, MBChB; Christopher D. M. Fletcher, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Tumors of Soft Tissue. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 134, April 2010.
8. David M. Parham, M.D. Pathologic Classification of Rhabdomyosarcomas and Correlations with Molecular Studies. *Mod Pathol* 2001;14(5):506–514.
9. Christopher D.M Fletcher, Julia A. Bridge, Pancras C.W Hogendoorn , Frederik Mertens, WHO classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lion. France; IARC press 2013. World Health Organization Classification of Tumours.



# Guía práctica para el diagnóstico de Tumores Óseos en Edad Pediátrica

**Daniel Azorín.**

*Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid*

## I. INTRODUCCIÓN

Los tumores óseos en la edad pediátrica son muy comunes, hasta el punto de que existen dos picos de incidencia de los sarcomas óseos; uno en la segunda década de la vida y el otro en mayores de 60 años, siendo más frecuentes en números absolutos en la segunda década. Sin embargo, afortunadamente, la mayoría de las lesiones óseas en la edad pediátrica son benignas.

A la hora de enfrentarnos al diagnóstico de una lesión ósea, debemos hacer una aproximación multidisciplinar, teniendo muy en cuenta los aspectos clínicos y radiológicos del paciente. Esto es importante en todas las subespecialidades de la Anatomía Patológica, pero quizá esta importancia se acentúa en el estudio de los tumores óseos. De hecho, se ha estimado que hasta el 85% de las lesiones óseas pueden ser diagnosticadas con seguridad antes de mirar la histología. Por ello, aunque es esencial una comunicación fluida con un radiólogo, preferiblemente experto en músculo-esqueleto, el patólogo debe tener unas mínimas nociones de radiología simple que le permitan enfocar el caso con mayor seguridad, ya que las imágenes radiológicas son la macroscopía del tumor, debido a que muchas veces el material del que vamos a disponer es un cilindro de tejido o fragmentos procedentes de un curetaje. Sin embargo, el patólogo no debe perderse en el mar de imágenes que constituyen un estudio radiológico completo de una lesión ósea. De hecho, con una "simple" radiografía es más que suficiente para poder orientar la lesión; la resonancia magnética ofrece poca información sobre la naturaleza de la lesión y más sobre la extensión de la misma y el TAC no aporta mucho más que la radiografía simple.

Teniendo en cuenta estos aspectos, vamos a enumerar los datos clínico-radiológicos más útiles a la hora de enfrentarnos al diagnóstico de una lesión ósea en un paciente pediátrico (aunque la mayoría valen igualmente para cualquier paciente, en cualquier rango de edad):

### **EDAD:**

La mayoría de las lesiones óseas ocurren en la segunda década de la vida y aunque la mayoría son benignas, siempre hay que tener en cuenta al osteosarcoma y al sarcoma de Ewing. Sin embargo, en pacientes menores de 5 años, estos tumores son infrecuentes, debiendo incluir en el diagnóstico diferencial el linfoma/leucemia linfoblástica, la histiocitosis de células de Langerhans y las metástasis de neuroblastoma.

### **AGRESIVIDAD RADIOLÓGICA:**

Desde el punto de vista radiológico, existen una serie de parámetros indicativos de agresividad, aunque no siempre se correlaciona con el comportamiento de la lesión, ya que existen lesiones benignas radio-

lógicamente agresivas (osteomielitis) y algunas lesiones malignas pueden no ser agresivas al inicio. Estos parámetros son:

1. **Delimitación:** Una lesión bien definida y con un anillo esclerótico indica poca agresividad, mientras que una lesión mal definida suele indicar un patrón permeativo y, por tanto, agresivo.
2. **Destrucción cortical:** la destrucción de la cortical, sobre todo si se acompaña de invasión de las partes blandas, indica agresividad, aunque existen tumores como el quiste óseo aneurismático o el osteoblastoma, que pueden invadir las partes blandas siendo benignos (sobre todo cuando se localizan en arco posterior de las vértebras).
3. **Reacción perióstica:** Una reacción perióstica en capas de cebolla, en sol naciente o la presencia de un triángulo de Codman son indicativos de agresividad.

#### LOCALIZACIÓN:

1. **Epífisis:** Condrioblastoma (en pacientes esqueléticamente maduros, hay que tomar en consideración el tumor de células gigantes)
2. **Metáfisis:**
  - a) Lesión agresiva: Osteosarcoma
  - b) Lesión no agresiva: Defecto fibroso metafisario/Fibroma no osificante, Quiste óseo aneurismático, Quiste óseo simple, Displasia fibrosa, Osteoblastoma, Osteoma osteoide.
3. **Diáfisis:**
  - a) Lesión agresiva: Sarcoma de Ewing
  - b) Lesión no agresiva: Encondroma

## II. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

Una vez valorados estos aspectos clínico-radiológicos, estaremos preparados para enfrentarnos al examen histopatológico de la lesión y realizar un diagnóstico conforme a la Clasificación de tumores óseos de la O.M.S. (Debe tenerse en cuenta que esta guía no pretende ser un tratado de tumores óseos sino dar algunas pinceladas desde el punto de vista práctico para realizar un adecuado diagnóstico diferencial)

### II.1. TUMORES FORMADORES DE HUESO:

#### OSTEOMA OSTEOIDE:

##### Claves clínico-radiológicas:

Huesos largos; tamaño menor de 2 cm; presencia de nidus

##### Claves histológicas:

Trabéculas de osteoide anastomosadas; ausencia de atipia

Técnicas IHQ y/o moleculares: No aportan nada

##### Diagnóstico diferencial:

Osteoblastoma: tamaño mayor de 2 cm

#### OSTEOBLASTOMA:

##### Claves clínico-radiológicas:

Arcos posteriores vertebrales; tamaño mayor de 2 cm

##### Claves histológicas:

Trabéculas de osteoide anastomosadas; ausencia de atipia; límite neto con el hueso periférico

Técnicas IHQ y/o moleculares: No aportan nada

##### Diagnóstico diferencial:

Osteosarcoma simulador de osteoblastoma: infiltra el hueso periférico

### **OSTEOSARCOMA CONVENCIONAL:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Metáfisis de huesos largos; lesión endomedular agresiva, con infiltración de partes blandas y triángulo de Codman

#### **Claves histológicas:**

Cualquier tumor maligno que produzca osteoide. A veces el osteoide es mínimo y es difícil de diferenciar del colágeno, para lo que puede ayudar un tricrómico de Masson (el osteoide tiñe más intenso y homogéneo, mientras que el colágeno es más fibrilar).

Patrones variados (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico).

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada. Hasta el momento, no existen marcadores diagnósticos, predictivos o dianas terapéuticas.

#### **Diagnóstico diferencial:**

Condrosarcoma: Pensar en osteosarcoma ante un tumor maligno con diferenciación condral (virtualmente, no existen condrosarcomas en niños)

Otros sarcomas (fibrosarcoma, sarcoma pleomórfico...): El osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente en edad pediátrica, por lo que se debe descartar siempre y buscar osteoide

### **OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Imagen y rango de edad similar al osteosarcoma convencional

#### **Claves histológicas:**

Tumor de células redondas, con formación focal de osteoide

#### **Técnicas IHQ y/o moleculares:**

CD99+, FLI1-

#### **Diagnóstico diferencial:**

Sarcoma de Ewing: Localización diafisaria frente a la localización metafisaria del osteosarcoma; no forma osteoide; CD99+ y FLI1+ (hasta el 90% de los casos); Fusión EWS-FLI1 (detectable por PCR o FISH).

### **OSTEOSARCOMA TELANGIECTÁSICO:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Imagen similar al quiste óseo aneurismático; frecuente invasión de partes blandas

#### **Claves histológicas:**

Puede simular un quiste óseo aneurismático

Formación de osteoide mínima, a veces ausente

Anaplasia

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

#### **Diagnóstico diferencial:**

Quiste óseo aneurismático: Aunque puede tener mitosis y formar osteoide, hay ausencia de anaplasia

### **OSTEOSARCOMAS DE LA SUPERFICIE DEL HUESO:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Más frecuentes en tercera década. Afectan a la superficie del hueso; la cavidad medular está respetada. El Osteosarcoma perióstico suele ser diafisario

#### **Claves histológicas:**

Existen tres tipos, que van de menor a mayor grado histológico: osteosarcoma parostal, osteosarcoma perióstico y osteosarcoma de alto grado de la superficie del hueso. El parostal está constituido por trabéculas de hueso con mínima atipia, con un revestimiento condral; el perióstico un osteosarcoma de predominio condroblástico y el de alto grado igual al convencional intramedular.

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:**

Osteocondroma (vs Osteosarcoma parostal): los espacios intertrabeculares en el osteocondroma están ocupados por médula adiposa o hematopoyética, mientras que en el osteosarcoma hay un estroma neoplásico con leve atipia. Además, radiológicamente, el osteocondroma presenta continuidad con la cortical del hueso nativo y en el osteosarcoma existe una masa mineralizada unida a dicha cortical.

**II.2. TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO:**

**OSTEOCONDROMA:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Es el tumor óseo benigno más frecuente en la edad pediátrica. Consiste en una lesión excrecente del hueso con continuidad cortical-cortical y medular-medular

**Claves histológicas:**

Tejido óseo maduro recubierto en uno de sus extremos por cartílago hialino que imita al cartílago de crecimiento. Médula ósea hematopoyética o adiposa entre las trabéculas

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:** Osteosarcoma parostal

**ENCONDROMA:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Huesos cortos de las manos y los pies; localización intramedular y, aunque erosiona la cortical desde dentro, nunca la rompe

**Claves histológicas:**

Nidos hipocelulares de cartílago hialino. En los huesos de los dedos pueden verse binucleaciones y aumento de la celularidad. Aunque puede haber erosión del hueso, no se observa permeación de los canales de Havers, atrapamiento de trabéculas óseas ni invasión de tejidos blandos (criterios de malignidad)

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:**

Condrosarcoma de bajo grado: muy infrecuente en edad pediátrica

**CONDROSARCOMA:**

Virtualmente, no existen condrosarcomas en edad pediátrica (aunque evidentemente hay casos descritos y no debe excluirse por completo). Ante un tumor maligno con diferenciación condral en un paciente pediátrico hay que pensar siempre en un osteosarcoma de predominio condroblástico.

**CONDRBLASTOMA:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Lesión lítica en la epífisis de los huesos largos

**Claves histológicas:**

Proliferación uniforme de células poligonales, de citoplasmas bien definidos y núcleos frecuentemente hendidos. Se observa formación de matriz condroide eosinófila y calcificación fina pericelular que ofrece un patrón característico en malla de alambre ("chicken-wire"). Hasta un tercio de los casos asocian quiste aneurismático.

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:**

Osteosarcoma: lesión metafisaria agresiva; pleomorfismo

**FIBROMA CONDRMIXOIDE:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Imagen lítica inespecífica

**Claves histológicas:**

Lóbulos de células fusiformes en la periferia y células estrelladas en el centro, en el seno de una matriz fibromixoides. Característicamente la porción externa de los lóbulos es más celular que el centro de los mismos

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:**

Condrosarcoma: contexto clínico-radiológico

**CONDROSARCOMA MESENQUIMAL:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Cráneo, costillas, vértebras y pelvis. Lesión lítica agresiva con mineralización variable

**Claves histológicas:**

Tumor de células redondas junto a islotes de cartílago hialino bien diferenciado

**Técnicas IHQ y/o moleculares:**

CD99+, FLI1-, SOX9+

Fusión HEY1-NCOA2 entre los cromosomas 13 y 21

**Diagnóstico diferencial:**

Sarcoma de Ewing: FLI1+ (hasta el 90% de los casos); Fusión EWS-FLI1 (detectable por PCR o FISH).

**II.3. TUMORES DE CÉLULAS REDONDAS: SARCOMA DE EWING**

**Claves clínico-radiológicas:**

Segundo tumor maligno primario de hueso más frecuente en edad pediátrica.

Debe sospecharse ante cualquier lesión diafisaria con signos de agresividad en un paciente pediátrico, debiendo tenerse en cuenta que puede simular clínica y radiológicamente una osteomielitis, con presencia de fiebre y leucocitosis.

**Claves histológicas:**

Tumor de células redondas con escaso citoplasma PAS positivo y núcleos ovoideos de cromatina fina

Existe un amplio abanico de variantes morfológicas, incluidas dentro de los Sarcomas de Ewing Atípicos y variantes con diferenciación neuroectodérmica y formación de rosetas, antiguamente denominados PNET. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado significación pronóstica según el tipo

**Técnicas IHQ y/o moleculares:**

CD99+, FLI1+

El 85% de los casos presentan una traslocación t(11;22) que genera la proteína de fusión EWS-FLI1 y el 10% presenta la traslocación t(21;22) que genera la proteína EWS-ERG. Por tanto, se puede realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos determinando por PCR cualquiera de las dos traslocaciones mayoritarias o por FISH el reordenamiento del gen EWS (aunque debe tenerse en cuenta el contexto clínico-radiológico, ya que dicho reordenamiento se encuentra presente en otros tumores)

**Diagnóstico diferencial:**

Leucemia/linfoma linfoblástico: Menores de 5 años. Puede ser CD99+ y CD45-, por lo que debe incluirse siempre Tdt, que será positivo en las leucemias y negativo en el Sarcoma de Ewing.

Metástasis de neuroblastoma: Menores de 5 años. CD99-, NB84+

**II.4. OTROS TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES:**

**QUISTES ÓSEOS:**

**Claves clínico-radiológicas:**

Niveles líquido-líquido en el quiste óseo aneurismático

**Claves histológicas:**

Tabiques con formación de osteoide. Mayor celularidad en el quiste aneurismático

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:** Osteosarcoma telangiectásico.

### **DISPLASIA FIBROSA Y DISPLASIA OSTEOFIBROSA:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

DF: Lesión endomedular que puede afectar a cualquier hueso

DOF: Lesión intracortical con afectación casi exclusiva de la tibia. Produce incurvación.

#### **Técnicas IHQ y/o moleculares:**

CKAE1AE3 en DOF

#### **Diagnóstico diferencial:**

Adamantinoma (vs DOF): presencia de nidos de células AE1AE3 positivas

### **FIBROMA NO OSIFICANTE/DEFECTO FIBROSO CORTICAL/FIBROHISTIOCITOMA BENIGNO:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Se denomina defecto fibroso cortical cuando se trata de una lesión lítica metafisaria cortical en un paciente pediátrico; fibroma no osificante se refiere a una lesión más extensa, que afecta también a la cavidad medular; se denomina fibrohistiocitoma benigno cuando afecta a pacientes adultos y en localizaciones distintas a la metafisis de huesos largos

#### **Claves histológicas:**

Proliferación estoriforme de fibroblastos, histiocitos espumosos y células gigantes de tipo osteoclasto, en distinta proporción.

**Técnicas IHQ y/o moleculares:** No aportan nada

**Diagnóstico diferencial:** No se plantea

### **HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS:**

#### **Claves clínico-radiológicas:**

Puede afectar a cualquier hueso, aunque tiene preferencia por el cráneo. Puede afectar a uno o múltiples huesos, e incluso puede ser multiorgánica (sobre todo en menores de 2 años), con una alta mortalidad

#### **Claves histológicas:**

Identificar las células de Langerhans, que son de tamaño intermedio, con citoplasmas eosinófilos y núcleos frecuentemente hendidos "en grano de café". Estas células se acompañan de un infiltrado variable de eosinófilos, linfocitos, plasmáticas y neutrófilos

#### **Técnicas IHQ y/o moleculares:**

S100, CD1a y Langerina (CD207) positivos.

#### **Diagnóstico diferencial:**

Osteomielitis: descartar una histiocitosis ante cualquier lesión de aspecto inflamatorio en un paciente pediátrico

## **III. MANEJO DE LAS MUESTRAS:**

### **BIOPSIA POR TRÓCAR:**

Es el tipo de muestra con el que más frecuentemente nos vamos a encontrar. Es aconsejable que todas las muestras se reciban en fresco, ya que ello nos permitirá congelar material para estudios moleculares, hacer improntas, seleccionar tejido para estudio ultraestructural, etc. Tras la selección del tejido para dichos estudios complementarios, procederemos a su fijación en formol durante 24 horas, para posteriormente descalcificarlo en medios no muy agresivos, como el fórmico, durante una o dos horas, según el grosor de la biopsia.

El estudio tras la inclusión en parafina se va a realizar en la mayoría de los casos con una hematoxilina-eosina, reservando la IHQ para los tumores de células redondas, la histiocitosis de células de Langerhans y las lesiones fibro-ósneas, como se ha comentado ya.



El estudio molecular (por PCR o FISH) se reserva únicamente para los tumores de células redondas en los que se plantee diagnóstico diferencial con Sarcoma de Ewing o con Condrosarcoma mesenquimal. Hasta el momento, no existe ningún marcador molecular que sirva para predecir el pronóstico, o como diana terapéutica, en los tumores óseos.

#### **PIEZAS DE RESECCIÓN:**

Las piezas pequeñas de resección de tumores benignos o biopsias abiertas o por curetaje, se manejan de un modo similar a las biopsias por trócar, siendo necesario en algunos casos realizar secciones de la pieza con una sierra para su adecuada fijación.

Las piezas de resección postquimioterapia de los sarcomas óseos requieren un manejo diferente, ya que es imprescindible la valoración de la respuesta del tumor a la quimioterapia, siendo ésta de valor pronóstico tanto en el Sarcoma de Ewing como en el Osteosarcoma. En estos casos, realizaremos secciones paralelas al eje mayor longitudinal de la pieza, dejándolo fijar 24 horas. Tras su descalcificación (preferiblemente en fórmico, o primero fórmico y luego ácido nítrico, de manera que pase el mínimo tiempo posible en éste último), es necesario incluir al menos una de las secciones longitudinales enteras (o dos, preferiblemente) en bloques de aproximadamente 2 centímetros cuadrados cada uno, identificando sobre una fotografía o una fotocopia de la pieza seccionada la localización de cada uno. En el examen histológico, valoraremos el porcentaje de respuesta a la quimioterapia (fibrosis, necrosis, macrófagos...) en cada bloque, realizando una media con el total de bloques examinados. Existen distintos protocolos para la valoración de dicha respuesta, aunque el CAP recomienda dar el porcentaje de respuesta a la quimioterapia en cualquier caso, considerándose una respuesta adecuada aquella que supere el 90% de necrosis, tanto en Osteosarcoma como en Sarcoma de Ewing.

#### **IV. INFORME ANATOMOPATOLÓGICO:**

El CAP elabora regularmente unos protocolos para la realización de informes anatomopatológicos que son por supuesto aplicables para los tumores en edad pediátrica. Resumiremos los aspectos más importantes a destacar en el informe anatomopatológico.

#### **BIOPSIAS:**

Debe especificarse el procedimiento (trócar, curetaje, etc), la localización de la lesión y, brevemente, pueden especificarse sus características radiológicas (lítica, agresiva o no agresiva, etc). El diagnóstico debe incluir el tipo histológico según la clasificación de la O.M.S.

**Ejemplo:** Biopsia por trócar de lesión lítica agresiva en metáfisis proximal de fémur derecho con Osteosarcoma convencional de predominio osteoblástico en el material examinado.

#### **RESECCIÓN:**

Debe indicarse si se trata de una resección postquimioterapia o no. Al igual que en la biopsia, se indicará la localización de la lesión, las características radiológicas y el tamaño de la misma. El diagnóstico debe incluir, además del tipo histológico, el porcentaje de necrosis postquimioterapia (si hubo tratamiento previo), el estado de los márgenes quirúrgicos (afectación o no y distancia), si se realizó linfadenectomía, el estado de los ganglios linfáticos y el estadiaje TNM.

**Ejemplo:** Pieza de resección postquimioterapia de Sarcoma de Ewing de 3 cm de diámetro en metáfisis distal de tibia izquierda con 95% de necrosis postquimioterapia. Margenes quirúrgicos libres de infiltración neoplásica. ypT1NxMx

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Fletcher, CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon 2013

2. Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom L, Wold LE, eds. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series. Fascicle 2. Tumors of the bones and joints. ARP: Washington 2005
3. DeYoung BR. Diagnosing bone lesions: A practical non-pathology centric formulaic approach. Semin Diagn Pathol 2014; 31: 1-9
4. Vlychou M, Athanasou. Radiological and pathological diagnosis of pediatric bone tumours and tumour-like lesions. Pathology 2008; 40: 196-216

