

Hospital Base Valdivia



Salud y Vida desde 1939



Universidad Austral de Chile

Conocimiento y Naturaleza

OSTEOSARCOMA: puesta al día

IV Jornada Educación Médica Continua Año
2019

sáb., 23 nov. | Hospital San Borja Arriarán



Dr J. Daniel Carpio P.

Anatómo-patólogo Hospital Base Valdivia

Director Unidad de Microscopia Electrónica y

Director Programa Formación de Especialistas en Patología

Universidad Austral de Chile



Objetivos

- Contexto histórico
- Definiciones
- Epidemiología y Clínica
- Imagenología
- Patogenia
- Clasificación: tipos y grado
- Anatomía patológica tradicional (casos del Comité de Tumores H Base Valdivia)
- Estudios especiales
- Tratamientos de vanguardia



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Desde cuándo?



Article

Paleopathological study on a case of osteosarcoma

Takao Suzuki

First published: November 1987 | <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330740305> | Citations: 18

Abstract

This report concerns a probable case of osteosarcoma found in a precontact Hawaiian skeleton from the east coast of Oahu Island, Hawaii. A young adult female showed a tumorous bone proliferation with a coarse, corallike appearance at the distal metaphyseal area of the left femur. In gross observation, a profusion of coalescing bone was extended to the surrounding space and also invaded the marrow space. X-ray films revealed spotted and ringed shadows in the shaft and a "sunburst appearance" in the lesion. Histological examination of the tumor bone fragment showed a great deal of primitive bone tissue formation without any systemic Haversian structure.

The diagnosis of osteogenic osteosarcoma is much more compatible than other primary malignant bone tumors such as Ewing's sarcoma, fibrosarcoma, and chondrosarcoma or osteoplastic metastatic carcinoma of the bone when the location and morphology of the tumor are considered along with the age of the decedent.



MINI REVIEW

Antiquity of Cancer

Luigi L. Capasso

Department of Physical Anthropology, School of Medicine and Surgery, State University "Gabriele d'Annunzio," Chieti, Italy

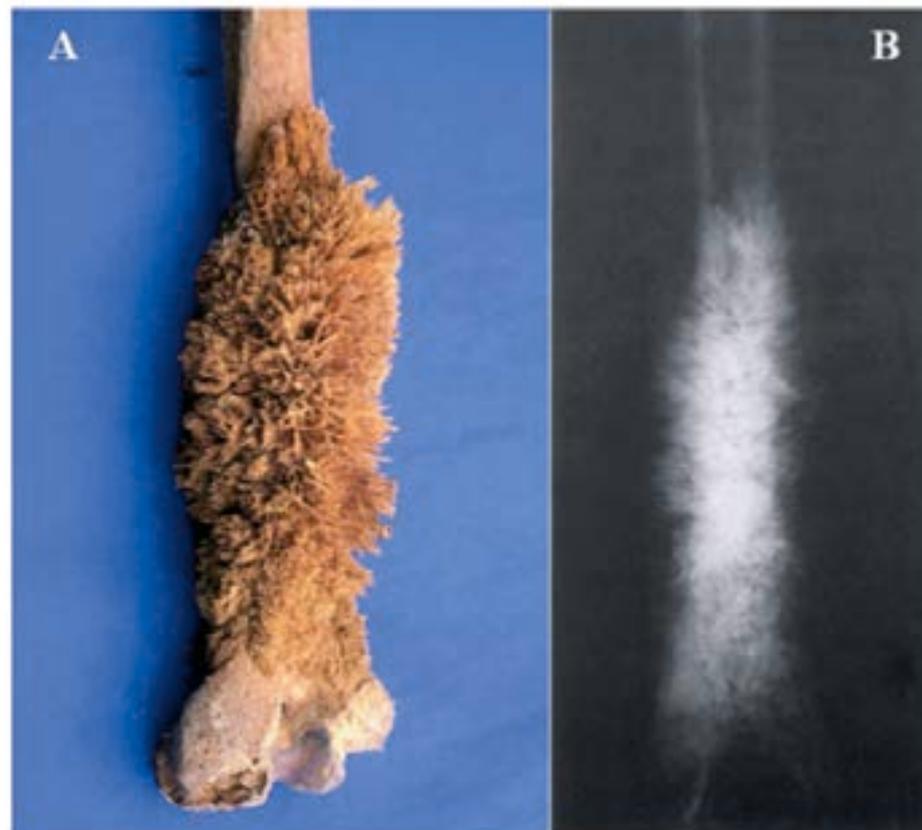


FIGURE 4 – Osteosarcoma of the femur in a native Peruvian dating to ca. 800 BP (a), with the typical radiographic “sunburst” pattern (b). Reproduced with permission from Aufderheide *et al.*⁴⁵



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Qué es?



Definiciones

- Neoplasia maligna primaria de alto grado, cuyas células tumorales producen osteoide (sarcoma osteogénico)

Vergara M, Chapter G: Bone Forming Lesions, in Bone and Soft Tissue Pathology, pg 111, Elsevier Saunders, 2012

- Tumor maligno en el cual las células tumorales producen matriz osteoide o hueso mineralizado

Horvai A, Cap 26: Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas, in Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional, pg 1179, Elsevier, 2015

- Neoplasia maligna primaria intraósea de alto grado, en el cual las células tumorales producen hueso

Rosenberg AE, Chapter 16: Osteogenic tumors, in WHO Classification of Tumors Soft Tissue and Bone, pg 275, WHO PRESS, 2013



Definiciones

- Es primario cuando el hueso en el que se origina es normal

- Es secundario cuando el hueso en el que se asienta está alterado por condiciones especiales:
 - * radiación previa
 - * enfermedad de Paget co-existente
 - * infarto óseo
 - * otros desórdenes más raros (displasia fibrosa, tumor mixofibroso lipoesclerosante y prótesis articular metálica)



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Cómo se presenta?

Epidemiología



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Es el sarcoma de alto grado más frecuente del esqueleto
- Representa el 20% de los cánceres óseos (excluyendo mieloma y linfoma)
- Tasa de incidencia anual:
 - 4,4 x millón entre 0-24 años
 - 1,7 x millón entre 25-59 años
 - 4,2 x millón en >60 años

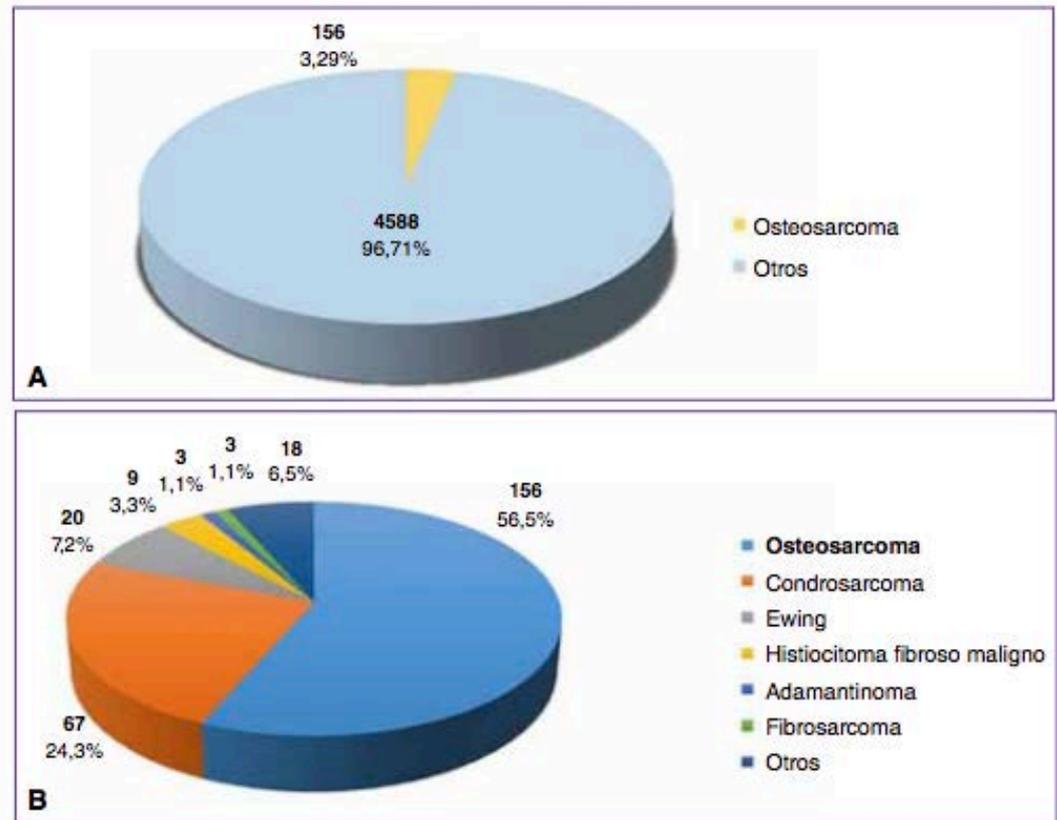


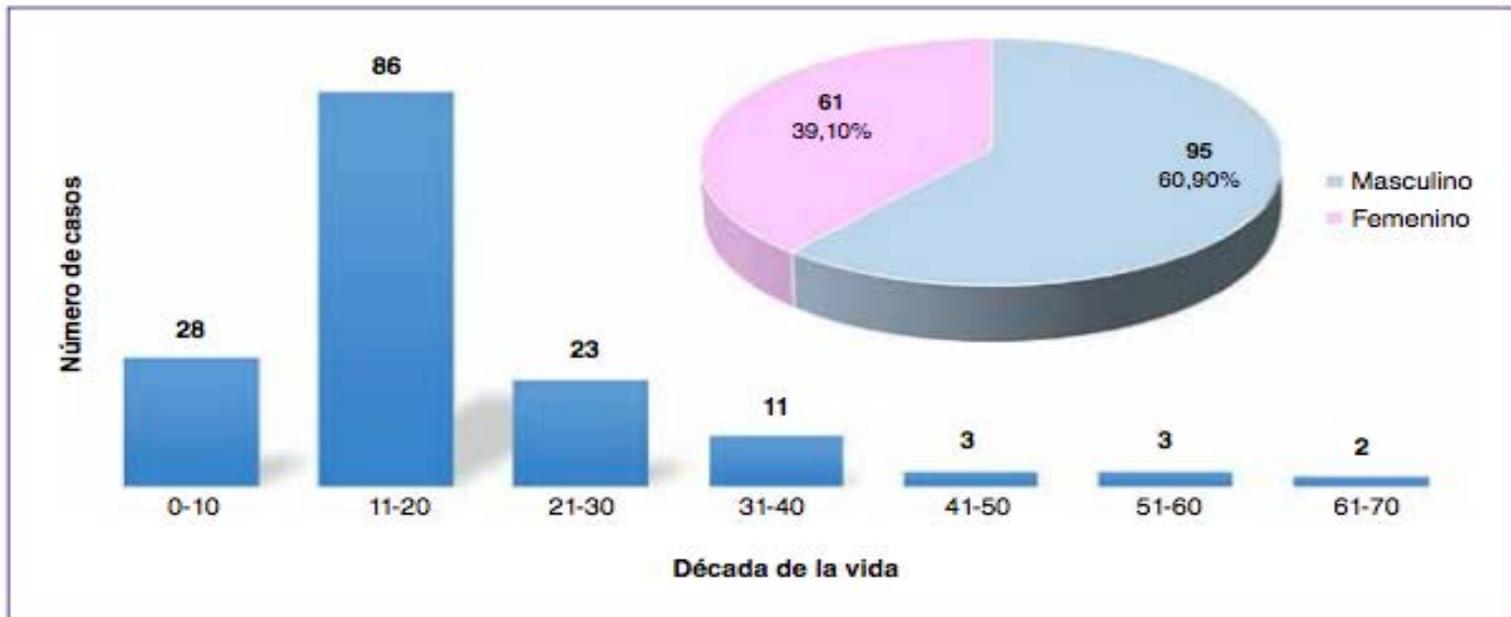
Figura 1. Revisión de 4744 casos de tumores óseos y de partes blandas.

Epidemiología



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Distribución bimodal:
 - * la mayoría entre 10-14 años (hasta 75% en < 20 años)
 - * 30% en > 40 años
- Hombres algo más afectados (1,6:1)



▲ **Figura 2.** Distribución del osteosarcoma por edad y sexo: mayor incidencia en la segunda década de la vida. Más del 80% de los casos se presenta en las primeras tres décadas. Nótese la ausencia del segundo pico de incidencia relacionado con la enfermedad de Paget.

Epidemiología



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Argentina:
 - * 56% en < 20 años; bimodal
 - Sarcoma Ewing 34% y Condrosarcoma 6%
- Hombres más afectados, especialmente raza AA
- Ocupa el 5º lugar de tipo de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes

Epidemiología



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Chile:
 - * Baja incidencia, 0,2 a 0,3% de todos los cánceres
 - * Máxima expresión en niñez, adolescencia y adulto joven; bimodal
 - Relación hombre:mujer 3:2 a 2:1

- Los tumores óseos ocupan el 6° lugar entre neoplasia malignas en niños y 3ª causa en en adolescentes y adultos jóvenes

Clínica



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- SÍNTOMA CARDINAL: DOLOR, habitualmente descrito como severo, profundo y progresivo
- En ocasiones masa palpable
- Evoluciona en semanas o meses
- Otros: baja de peso, edema, calor local y prominencia de vasculatura cutánea
- Fractura en hueso patológico en 5-10%

Clínica

- Es lejos más frecuente en huesos largos (90% de los casos)
- El 90% en metáfisis
- Sitios inusuales a mayor edad (mandíbula, pelvis, columna, cráneo)

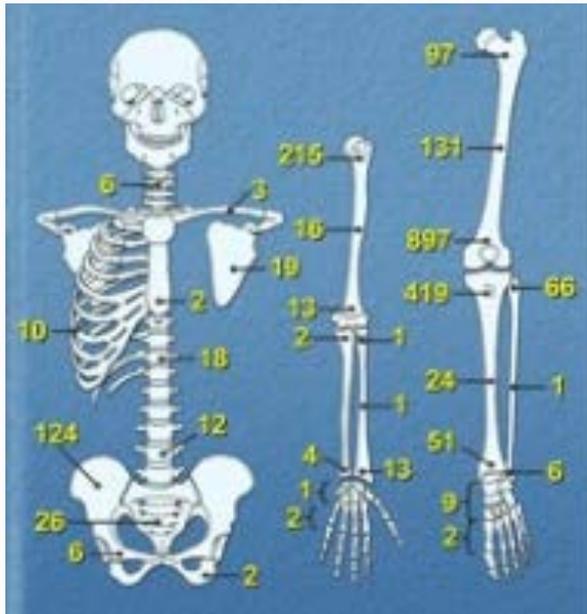


Tabla. Distribución del osteosarcoma por región anatómica.

Hueso	Casos	%
Fémur	101	64,7
Proximal (% relativo)	9	8,9
Distal (% relativo)	87	86,1
Diáfisis (% relativo)	5	5,0
Tibia	33	21,2
Proximal (% relativo)	22	66,7
Distal (% relativo)	7	21
Diáfisis (% relativo)	4	12,1
Húmero	11	7,1
Proximal (% relativo)	11	100
Peroné	5	3,2
Proximal (% relativo)	4	80,0
Distal (% relativo)	1	20,0
Radio	1	0,6
Distal (% relativo)	1	100
Pelvis	1	0,6
Ilion (% relativo)	1	100
Columna	4	2,6

ile
86%

Más del 50% de los casos se originan en el área de la rodilla, seguida del húmero proximal y otras localizaciones menos frecuentes.

Clínica



Universidad Austral de Chile

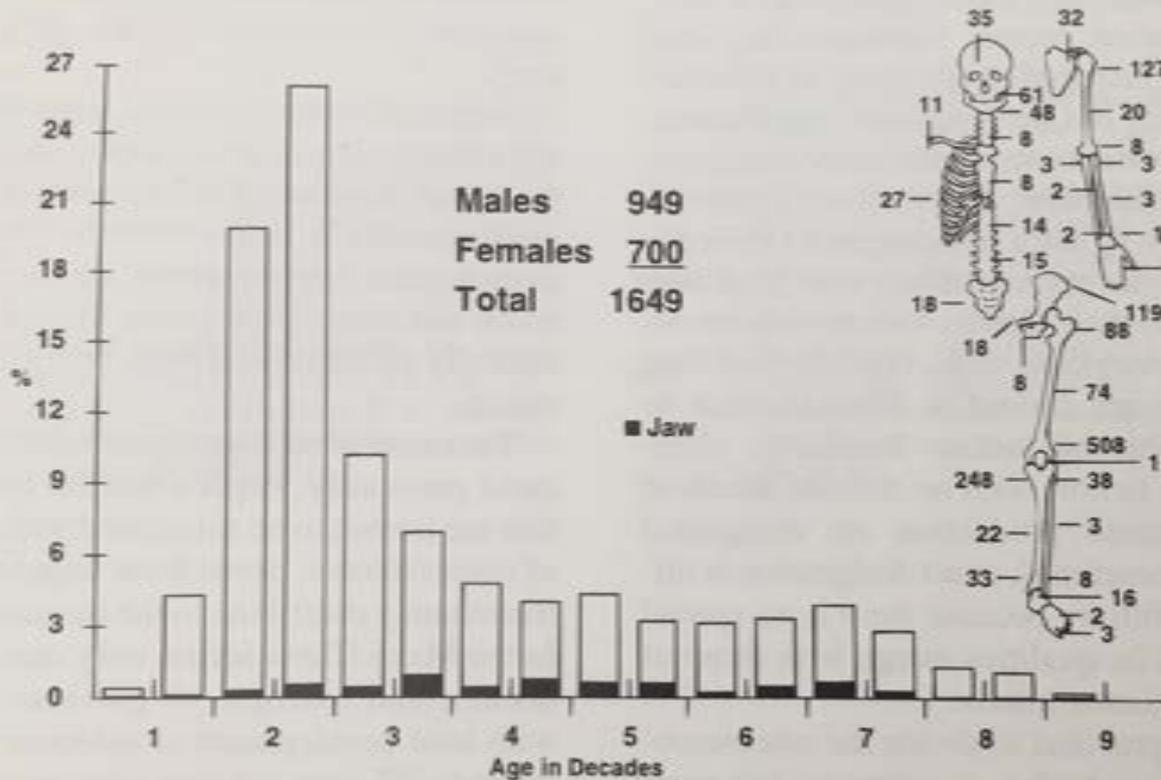


FIG. 11-1. Distribution of osteosarcomas by age and sex of the patient and site of the lesion.



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Cómo se ve en imágenes?

Imagenología



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Extremadamente variable
- Masa mixta lítica y blástica, grande, destructiva, mal definida
- Rompe la cortical y compromete partes blandas, levantando el periostio, con hueso reactivo
- Triángulo de Codman, característico pero no diagnóstico
- Lesión en “rayos de sol”



Rosenberg AE, Chapter 16: Osteogenic tumors, in WHO Classification of Tumors Soft Tissue and Bone, pg 275, WHO PRESS, 2013

Horvai A, Cap 26: Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas, in Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional, pg 1179, Elsevier, 2015

Imagenología



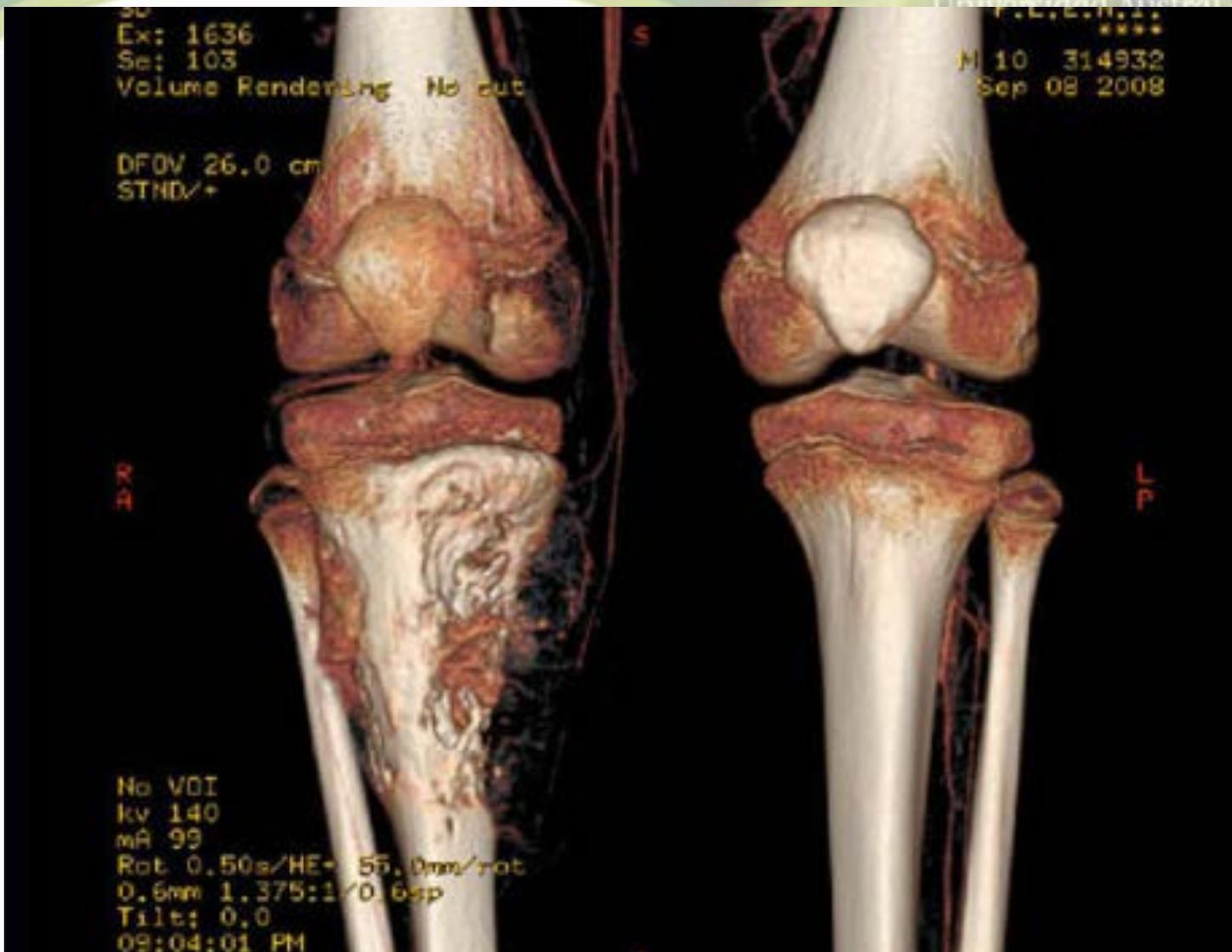
Universidad Austral de Chile



Imagenología



Universidad Austral de Chile
M 10 314932
Sep 08 2008





Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Por qué?

Patogenia



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- 70% presenta anomalías genéticas adquiridas
- Mutaciones en genes supresores de tumores y en oncogenes conocidos como:
 - * Retinoblastoma: 1000 veces mas riesgo de OS en pacientes con mutación de línea germinal de RB
 - * TP 53: gen cuyo producto actúa como vigilante de la integridad genómica al promover reparación del ADN y apoptosis de células con daño irreversible en enfermedad de Paget co-existente
 - * INK4a está activado en OS. Este codifica 2 supresores tumorales p16 (regulador negativo de cinasas dependientes de ciclina) y p14 (potencia la función de p53)
 - * MDM2 y CDK4 que inhibe función p53 y RB respectivamente, sobreexpresados en OS, a menudo por amplificación cromosómica de región 12q13-q15.



Etiología

- Desconocida
- Asociada con síndromes genéticos (Li-Fraumeni; retinoblastoma hereditario y Síndrome Rothmund-Thompson)
- En los casos secundarios se daría por:
 - * enfermedad de Paget. Se ha sugerido mutación del locus SQSTM1
 - * radiación relacionado con dosis y agentes quimioterapéuticos electrofílicos. Habitualmente radiación > 20 Gy



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Cómo se ordenan?

Clasificación



Universidad Austral de Chile
Cientia, Tecnología, Medio Ambiente y Naturaleza

OSTEOGENIC TUMOURS

Benign

Osteoma	9180/0
Osteoid osteoma	9191/0

Intermediate (locally aggressive)

Osteblastoma	9200/0
--------------	--------

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3



Clasificación y Grado

- La celularidad y atipia citológica son los criterios más importantes
- Por definición serán:
 - * GRADO 1: OS Parostal y OS central de bajo grado
 - * GRADO 2: OS Periostal
 - * GRADO 3: OS Convencional, OS superficial de alto grado, OS de células pequeñas u OS secundario



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

¿Cómo lo vemos los patólogos?



Clasificación

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3



Clasificación

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3

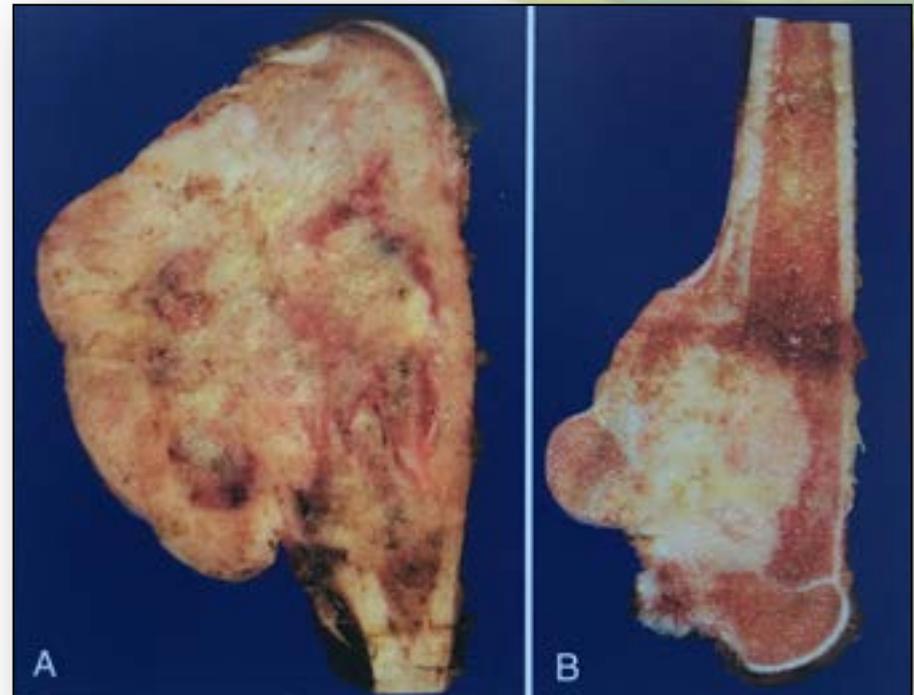
Osteosarcoma convencional



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Macro:

- Grandes >5 cm, duro y carnosos
- Sale de la corteza, con compromiso de partes blandas
- Gris granular (OG), azulado (CB) o blanquecino firme (FB)



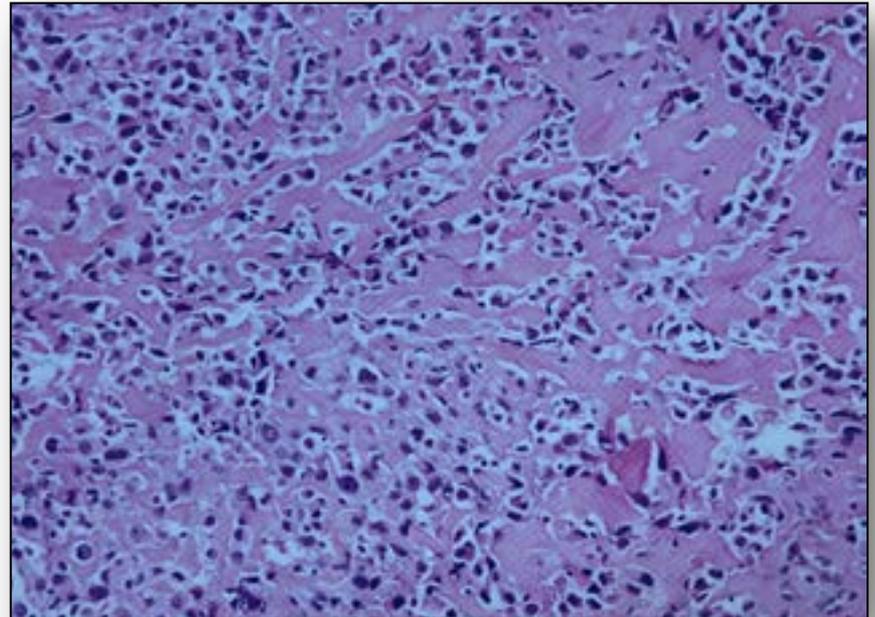
Osteosarcoma convencional



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Micro:

- Producción de osteoide (matriz ósea no mineralizada) o hueso
- Osteoblastos malignos de variada forma
- Actividad mitótica variable
- Osteoide, matriz cartilagínea y/o células fusadas con matriz colágena
- El subtipo no tiene connotación pronóstica



Osteosarcoma convencional



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Dg diferencial:

- Condrosarcoma desdiferenciado
- Fibrosarcoma
- Callo de fractura
- Sarcoma de Ewing
- Osteoblastoma
- Sarcoma pelomórfico indiferenciado (HCFM)

Tratamiento:

Debe realizarse en centro especializado

- Quimioterapia neoadyuvante: evaluar sensibilidad por grado de necrosis
- Cirugía con criterio oncológico
- Quimio adyuvante

Vergara M, Chapter G: Bone Forming Lesions, in Bone and Soft Tissue Pathology, pg 111, Elsevier Saunders, 2012

OSTEOSARCOMA en personas de 15 años y más. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Secretaría Técnica AUGÉ. Serie Guías Clínicas MINSAL, Santiago, 2013



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

OSTEOSARCOMA

en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013

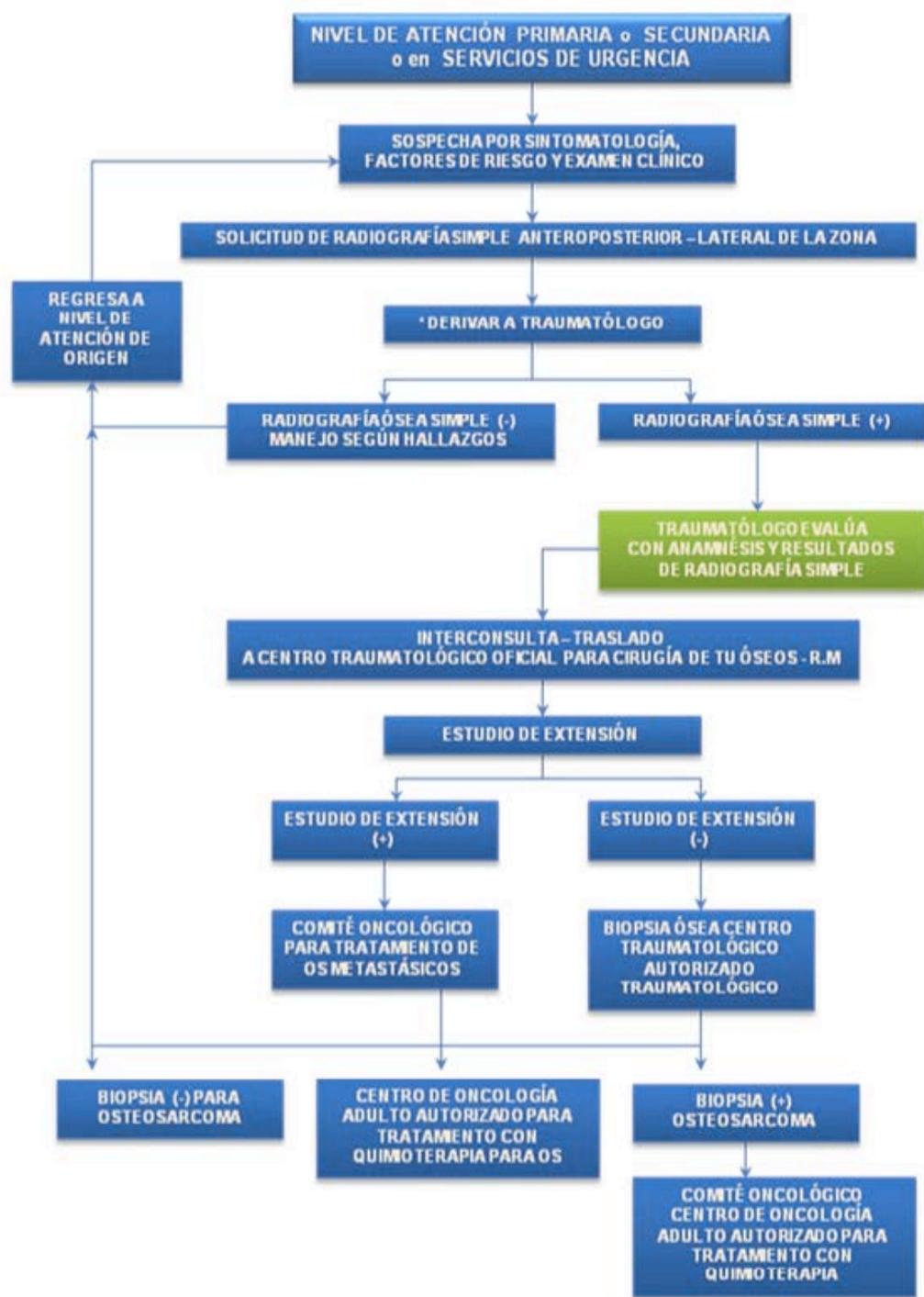
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
División de Prevención y Control de Enfermedades
Secretaría Técnica AUGE



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Berta Cerda A.	Oncólogo Médico Jefe Unidad de Oncología Médica Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Salud Metropolitano Norte Coordinadora Programa Cáncer del Adulto, PANDA MINSAL Asesor Médico Unidad de Cáncer
Orlando Wevar C.	Médico-Cirujano, Traumatólogo Representante Oficial Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología Jefe del Equipo de Tumores del Instituto Traumatológico de Santiago. Asesor Médico Unidad de Cáncer
Miguel Sepúlveda H.	Médico-Cirujano, Traumatólogo Representante Oficial Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología Ex Jefe y actual asesor del Equipo de Tumores del Instituto Traumatológico de Santiago
Virginia Martínez C.	Médico Anatómo Patólogo Sociedad Chilena de A. Patológica Royal College of pathologists (UK) Academia Americana y Canadiense de Patología Profesor Titular de Anatomía Patológica, Fac Medicina U. de Chile. Presidente de la Comisión de A. Patológica de ASOFAMECH y CONACEM Dpto. A. Patológica a Fac. Medicina U. de Chile
Jorge Díaz J.	Médico-Cirujano Especialidad Radiología. Representante Oficial Sociedad Chilena de Radiología. Centro de Imagenología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Jefe de la Unidad de Radiología Músculo-esquelética
Patricio Garrido S.	Kinesiólogo Representante Oficial Colegio de Kinesiólogos de Chile Integrante equipo de tumores músculo esqueléticos Instituto Traumatológico de Santiago
Eduardo Ramírez C.	Kinesiólogo Presidente Colegio de Kinesiólogos de Chile A.G.

OSTEOSARCOMA en personas de 15 años y más. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Secretaría Técnica AUGE. Serie Guías Clínicas MINSAL, Santiago, 2013



Osteosarcoma central de bajo grado



Universidad Austral de Chile

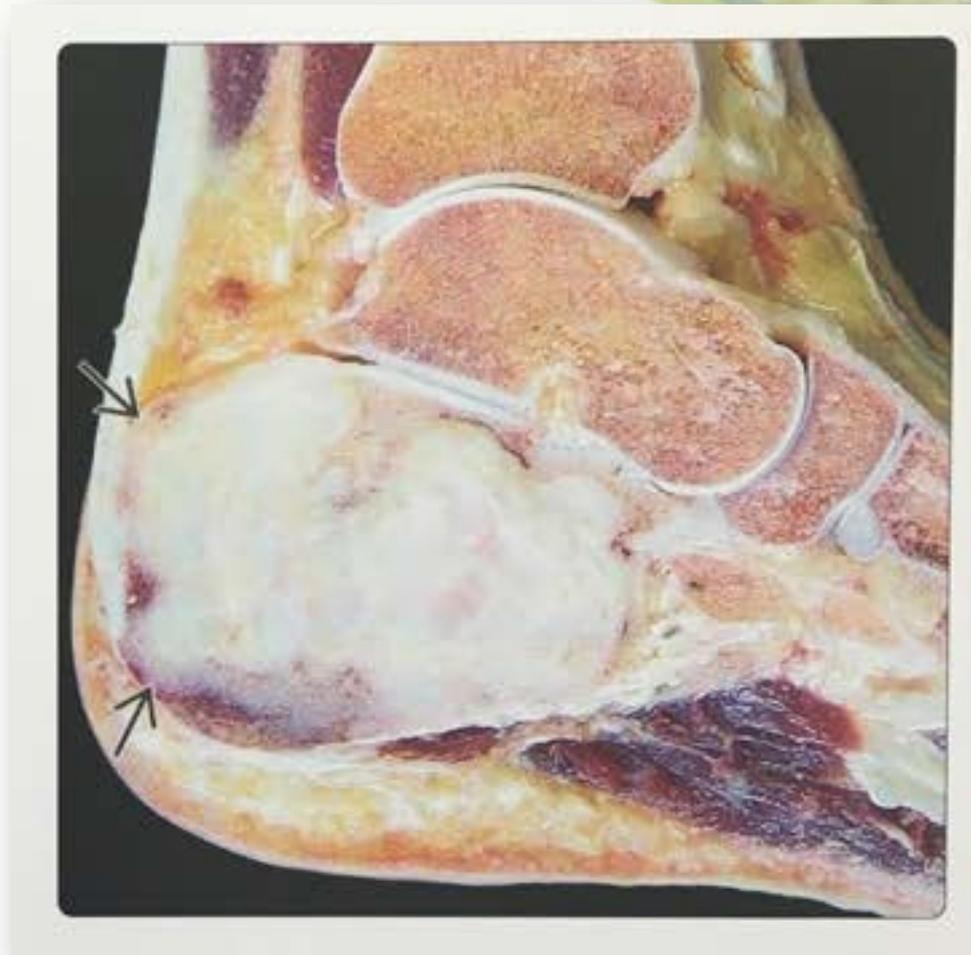
- Neoplasia maligna de bajo grado del canal medular
- Corresponde al 1-2% de los OS
- Sin predilección de género
- Peak en 2^a a 3^a década
- Huesos largos, fémur distal (50%) y tibia proximal
- Dolor y tumefacción habituales
- Rx: lesión osteoblástica, no agresiva, en ocasiones con destrucción cortical





Osteosarcoma central de bajo grado

Universidad de Chile
Conocimiento y Naturaleza



Nielsen GP and Rosenberg AE. Sección 2: Tumores Malignos formadores de Hueso, en Diagnóstico Patológico Hueso, pg 31, AMOLCA, 2018



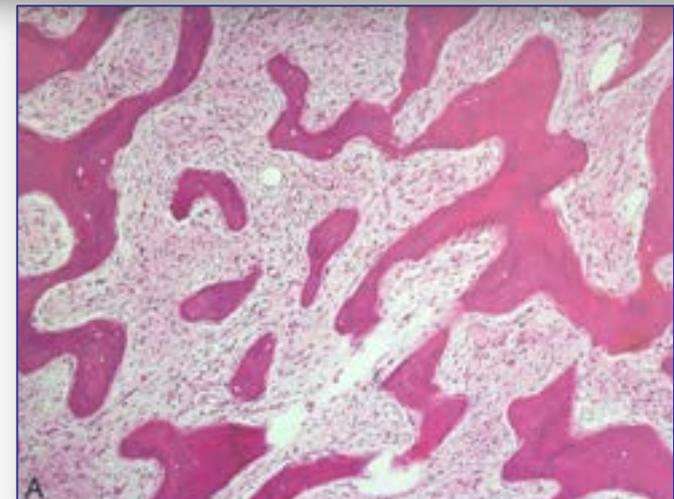
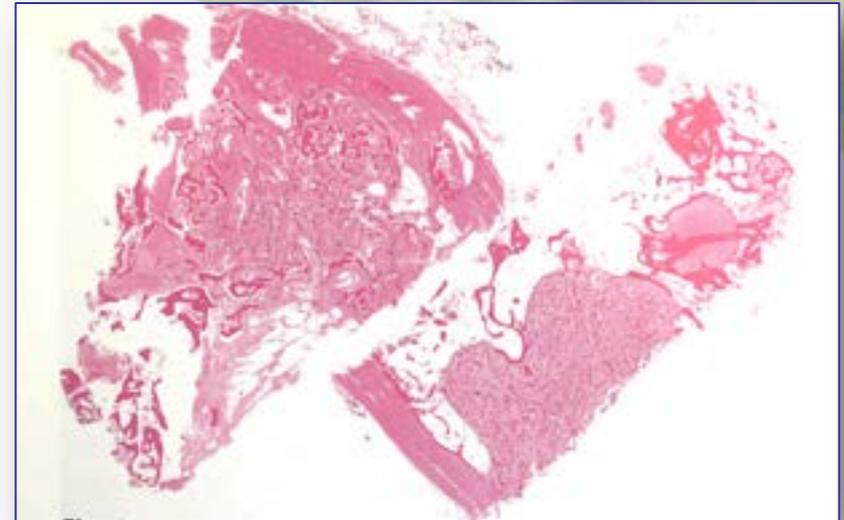
Osteosarcoma central de bajo grado

Macro:

- Diafisiario o epifisiario
- Textura firme y arenosa
- Puede haber destrucción cortical

Micro:

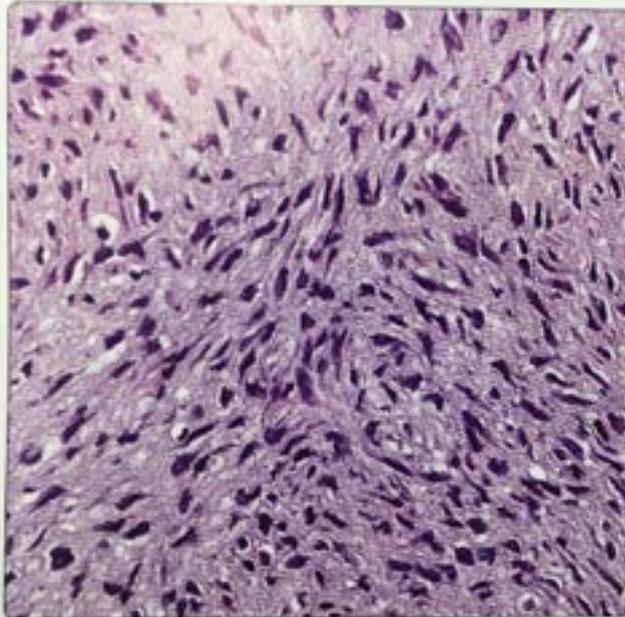
- Moderado a hipocelular estroma fibroblástico
- Mínima atipia celular
- Escasas mitosis
- Variable osteoide: trabéculas irregulares o paralelas



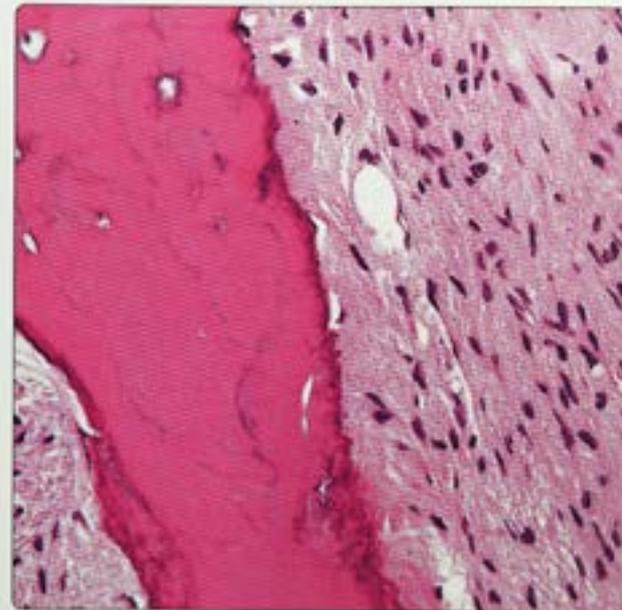


Osteosarcoma central de bajo grado

Fascículos de células fusiformes



Células tumorales y hueso neoplásico



Osteosarcoma central de bajo grado



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Dg diferencial:

- Displasia fibrosa (no produce matriz ósea)
- Fibroma desmoplástico (no permeativo)
- Osteoblastoma

Tratamiento:

- Resección con márgenes
- No requiere quimioterapia
- Márgenes inadecuados:
 - 15% recurren como sarcomas de alto grado

Clasificación



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3

Osteosarcoma telangectásico



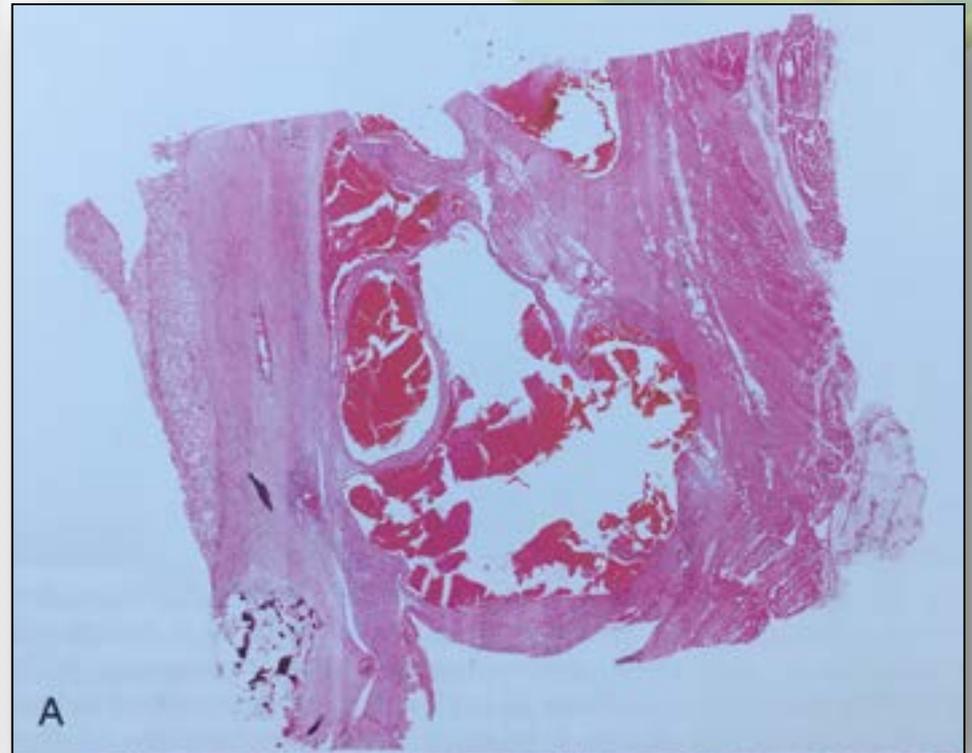
Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Neoplasia maligna de alto grado con grandes espacios rellenos de eritrocitos
- Corresponde a <4% de los OS
- Leve predilección en hombres 1,5:1
- Peak en 2ª década
- Huesos largos, fémur distal y tibia proximal
- Clínica similar, pero más fractura (25%)
- Rx: lesión lítica, con destrucción cortical y triángulo de Codman





Osteosarcoma telangectásico



Osteosarcoma telangectásico



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Dg diferencial:

- Quiste óseo aneurismático
- Tumor de células gigantes

Tratamiento:

- * OS convencional



Clasificación

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3



Osteosarcoma de células pequeñas

Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Neoplasia maligna de alto grado compuesto por células pequeñas
- Corresponde a <2% de los OS
- Leve predilección en hombres 1,1:1
- Peak en 2ª década (5 a 83 años)
- Metáfisis de huesos largos (50%)
- Clínica similar, pero más dolor
- Rx: lesión lítica y esclerótica, agresiva con destrucción cortical





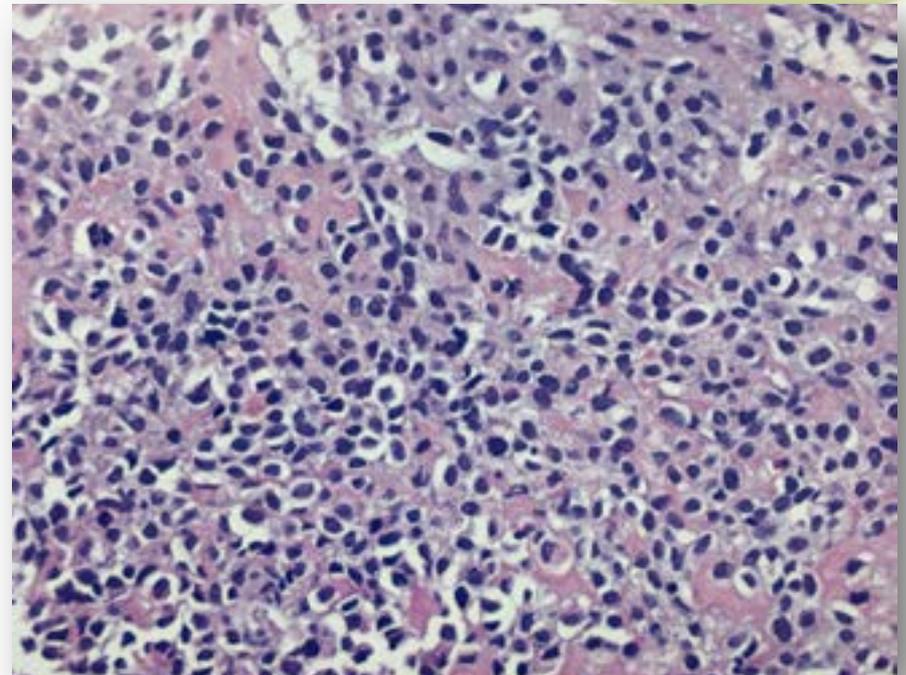
Osteosarcoma de células pequeñas

Macro:

- Idéntico a OS convencional

Micro:

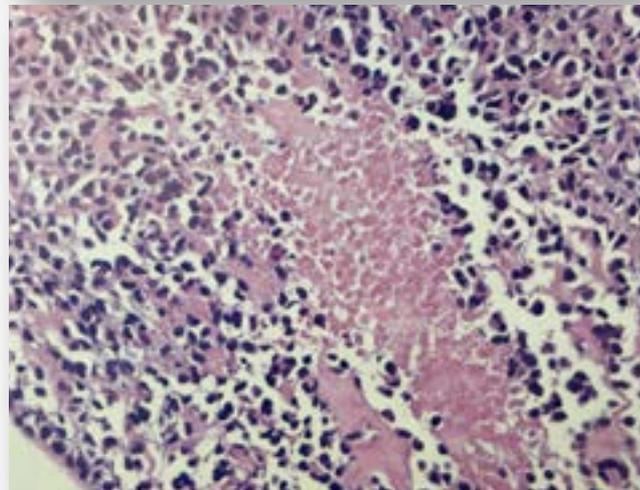
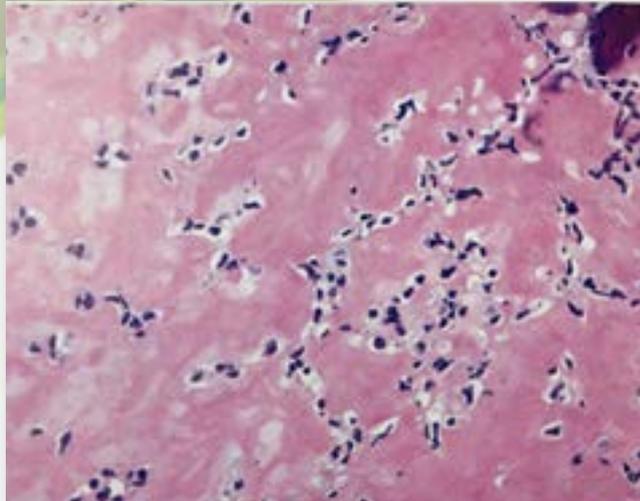
- Células pequeñas de escaso citoplasma que producen osteoide
- Dos tipos celulares: redondeadas o fusadas
- Alto conteo mitótico: 3 – 5 por HPF





Osteosarcoma de células pequeñas

Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza



Dg diferencial:

- Sarcoma de Ewing (difícil dg ya que el CD-99 puede ser +)
- Negativo para traslocaciones (t(11;22) o t(21;22))

Vergara M, Chapter G: Bone Forming Lesions, in Bone and Soft Tissue Pathology, pg 111, Elsevier Saunders, 2012

Rosenberg AE, Chapter 16: Osteogenic tumors, in WHO Classification of Tumors Soft Tissue and Bone, pg 275, WHO PRESS, 2013

Clasificación



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Malignant

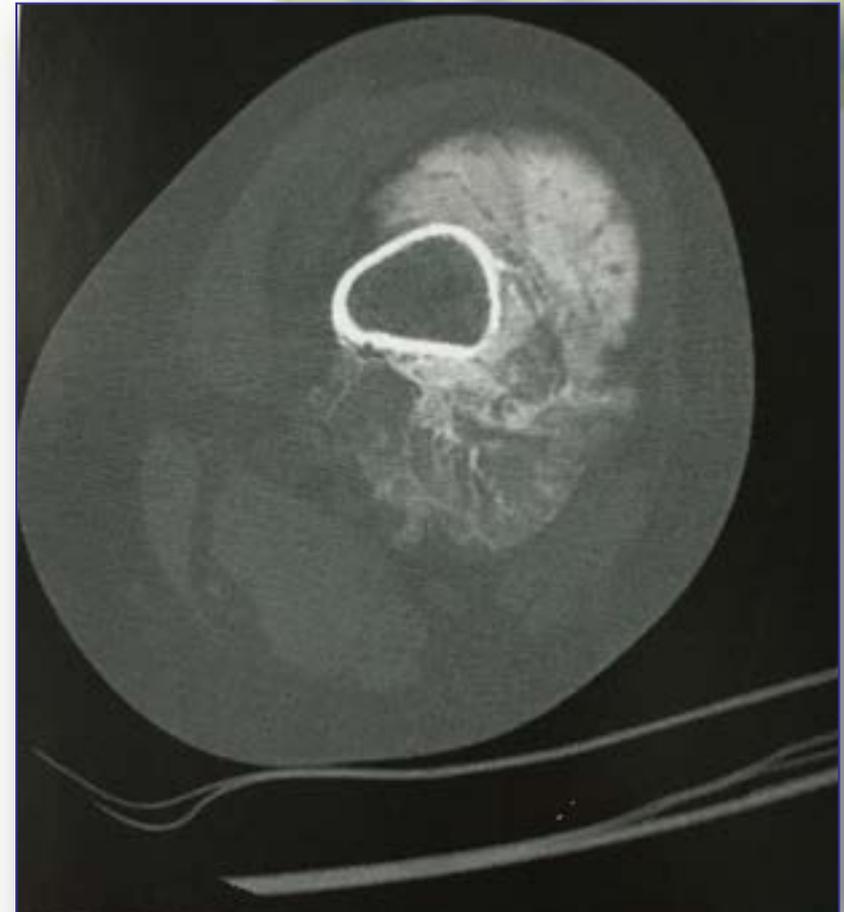
Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3

Osteosarcoma parostal



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

- Neoplasia maligna de bajo grado originada en la superficie ósea
- Corresponde al 4% de los OS
- Predilección de sexo femenino
- Peak en 3^a década (70%)
- El 70% se da en cara posterior del fémur distal
- Dolor al flectar la pierna y tumefacción
- Rx: masa mineralizada densa adherida al periostio que envuelve el hueso, no agresivo





Osteosarcoma parostal

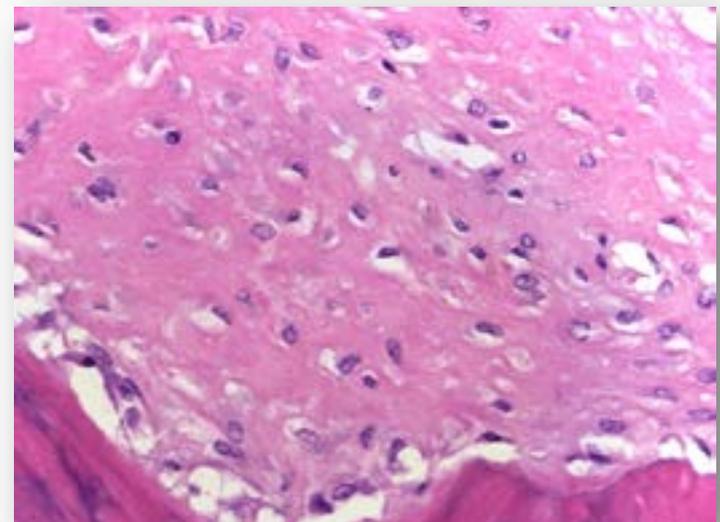
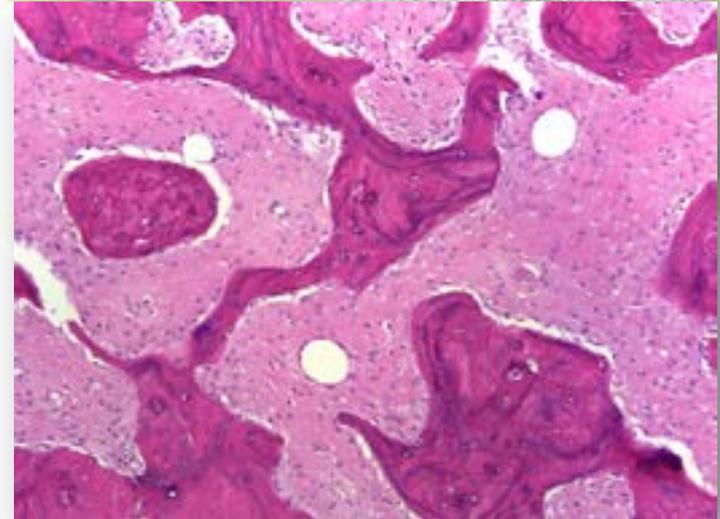
Macro:

- Masa lobulada adherida al hueso cortical
- 25% invade el canal medular

Micro:

- Trabéculas óseas bien formadas paralelas o anastomosadas, con componente estromal de células fusadas de escasa atipia

Muchos casos con amplificación de región cromosómica 12q13-15



Osteosarcoma parostal



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Dg diferencial:

- Osteocondroma
- OS de superficie de alto grado
- OS central de bajo grado
- Fibrosarcoma
- Periostitis florida reactiva
- OS periostal

Tratamiento:

- * Convencional

Vergara M, Chapter G: Bone Forming Lesions, in Bone and Soft Tissue Pathology, pg 111, Elsevier Saunders, 2012

C.A. Encinas-Ullán*, E.J. Ortiz-Cruz, I. Barrientos-Ruiz, M. Valencia-Mora, J.M. González-López; Parosteal osteosarcomas: Unusual findings; Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 012;56(4):281---28: 2012

Clasificación



Universidad Austral de Chile
Conocimiento y Naturaleza

Malignant

Low-grade central osteosarcoma	9187/3
Conventional osteosarcoma	9180/3
Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Fibroblastic osteosarcoma	9182/3
Osteoblastic osteosarcoma	9180/3
Secondary osteosarcoma	9184/3
Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Small cell osteosarcoma	9185/3
Parosteal osteosarcoma	9192/3
Periosteal osteosarcoma	9193/3
High-grade surface osteosarcoma	9194/3