

## ACTUALIZACIONES

*Rev Esp Cir Osteoart 1995; 30: 211-216*

# Histopatología del osteosarcoma\*

P. PICCI, L. SANGIORGI, P. CALDORA, M. S. BENASSI y M. CAMPANACCI

*Centro de Tumores Óseos. Instituto Ortopédico Rizzoli, Bologna, Italia.*

**Resumen.**—El diagnóstico del osteosarcoma plantea una serie de problemas específicos. De hecho, se debe tener en cuenta la existencia de diversas variantes, con pronósticos diferentes y que requieren enfoques terapéuticos igualmente distintos. En este mismo sentido, la introducción de nuevos protocolos terapéuticos, incluyendo la quimioterapia preoperatoria, requiere una evaluación histopatológica cuidadosa del espécimen a fin de cuantificar la necrosis inducida por la quimioterapia y los márgenes quirúrgicos. El presente estudio analiza las diferentes variantes histopatológicas y los problemas que se relacionan con la evaluación de los efectos de la quimioterapia preoperatoria sobre el espécimen resecado.

### HISTOPATHOLOGY OF OSTEOSARCOMA

**Summary.**—Diagnosis of osteosarcoma presents specific problems. In fact, several and different varieties, presenting different prognosis and requiring different treatments, have to be recognized. Moreover, the adoption of new therapeutic protocols including preoperative chemotherapy, requires a careful histopathological evaluation of the specimen to quantify the chemotherapy-induced necrosis and the surgical margins. This paper analyzes the different histopathological varieties and problems related to the evaluation of the effects on the resected specimen of preoperative chemotherapy.

### EL OSTEOSARCOMA Y SUS VARIANTES

El osteosarcoma es un tumor maligno formado por células mesenquimales productoras de hueso y/o sustancia osteoide. Si bien esta definición es aplicable a todos los tipos de osteosarcoma, también debemos evaluar una serie de parámetros clínicos y radiológicos, a fin de diferenciar las distintas variantes descritas (Tabla 1):

A) Variantes definidas únicamente por su histología peculiar:

- Osteosarcoma clásico
- Osteosarcoma central de bajo grado
- Osteosarcoma hemorrágico (o telangiectásico)

#### *Correspondencia:*

Dott. PERO PIGGI  
Laboratorio di Ricerca Oncologica  
Istituti Ortopedia Rizzoli  
Via di Barbiano 1/10  
I-40136 Bologna - ITALY

\* Trabajo financiado con ayudas de la Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Regione Emilia-Bomagna, y el Istituto Rizzoli.

— Osteosarcoma de células pequeñas.

B) Variantes definidas únicamente por sus características clínicas peculiares (osteosarcomas secundarios):

- Osteosarcoma radioinducido
- Osteosarcoma sobre lesiones óseas preexistentes (enfermedad de Paget, infarto óseo, osteomielitis, displasia fibrosa).

C) Variantes definidas por su localización peculiar de inicio:

- Osteosarcoma de los huesos maxilares
- Osteosarcoma multicéntrico

D) Variantes definidas por su histología, o por su peculiar localización de inicio:

- Osteosarcoma periosteal
- Osteosarcoma paraosteal.

### OSTEOSARCOMA CLASICO

Se trata de un osteosarcoma altamente maligno (grado 3 ó 4), que se origina centralmente a nivel

**Tabla 1:** Clasificación del osteosarcoma. Frecuencia correspondiente a 920 casos (1982-1992) del Registro de Tumores Óseos Primarios del Instituto Ortopédico Rizzoli.

Variedad	Frecuencia	Histología	Radiología	Pronóstico
Clásica	693 (75%)	clásica	clásica	medio
Central de bajo grado	27 (3%)	peculiar	clásica	bueno
Hemorrágica	73 (8%)	peculiar	clásica	medio
Células pequeñas	15 (1,5%)	peculiar	clásica	pobre
Secundario	30 (3,3%)	clásica	clásica	pobre
Maxilar	—	clásica	peculiar	bueno
Multicéntrico	6 (0,7%)	clásica	peculiar	pobre
Periostal	23 (2,5%)	peculiar	peculiar	bueno
Perostal	53 (6%)	peculiar	peculiar	bueno

del hueso. Es la variante más frecuente y representa el 75,3% de todos los osteosarcomas del Registro de Tumores Óseos Malignos Primarios del Instituto Ortopédico Rizzoli (Tabla I).

### Características clínicas

El tumor muestra un predominio entre varones (1,2-2:1) (1). El rango de edad suele ser de 10-30 años, con una mediana de 16-17. En cuanto a la localización, en torno al 75% de todos los casos se sitúan en la metáfisis de huesos largos (fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur proximal, peroné proximal). Los síntomas típicos son un historial corto de dolor (normalmente de unas semanas o pocos meses), seguido de edema creciente y a veces con afectación funcional de la articulación involucrada. Entre los rasgos hematológicos, cabe destacar una elevación en los niveles séricos de fosfatasa alcalina, enzima relacionado con la producción de sustancia osteoide y hueso. Un incremento en las concentraciones en suero de lactato deshidrogenasa resulta menos frecuente, si bien implica un pronóstico desfavorable.

### Características radiológicas

Por definición, el osteosarcoma clásico se desarrolla en el interior del hueso y crece muy deprisa, invadiendo y destruyendo la cortical, y penetrando por los tejidos blandos circundantes. En la masa por fuera de la cortical, pueden observarse a menudo unas bandas radioopacas atribuibles a la osteogénesis neoplásica perpendicular a la cortical, lo que da una imagen en forma de rayo de sol. Puede haber una reacción del periosteo, dando una imagen en la periferia basal de la masa extraósea que se conoce como el triángulo de Codman. Los tumores confinados al interior del hueso son muy raros (aproximadamente el 5%).

La cantidad de material radioopaco por dentro o fuera del hueso varía mucho de un tumor a otro,

o de un lado al otro de un mismo tumor. En cualquier caso, resulta característica la distribución anárquica de estas áreas radioopacas. Basado en la cantidad de tales áreas, los tumores se clasifican radiológicamente como predominantemente líticos, mixtos o predominantemente osificados. No se ha observado correlación pronóstica entre estos aspectos radiológicos y el pronóstico.

### Características histológicas

Se trata de un tejido sarcomatoso altamente maligno, en donde las células producen directamente hueso neoplásico o sustancia osteoide, sin interposición de osteoblastos normales. En las áreas escasamente osteogénicas, el tejido suele ser muy celular y la malignidad, reflejada por la presencia de grandes células pleomórficas y dismétricas, resulta más evidente. Entre estas células, se observan depósitos de osteoide y de material óseo. Este material presenta característicamente una distribución totalmente anárquica, y nunca se asemeja al hueso normal. Aspectos claros de malignidad celular pueden ser difíciles de identificar en zonas de esclerosis intensa, aunque el gran desorden del hueso esclerótico que infiltra las trabéculas normales facilita el diagnóstico correcto. Los vasos son más frecuentes en las zonas de gran celularidad. Estos vasos son irregulares y a menudo carecen de paredes claramente definidas; se hallan directamente rodeados por células neoplásicas y en ocasiones forman huecos cavernosos. Con gran frecuencia se entremezclan las áreas osteoblásticas con la presencia variable de elementos fibrosarcomatosos o condrosarcomatosos. Estos tejidos poseen igualmente rasgos de gran malignidad. A pesar de estas áreas fibroblásticas y/o condroblásticas, una producción mínima de osteoide o hueso maligno resulta suficiente para establecer el diagnóstico de osteosarcoma. Por otro lado, todo intento por subdividir el osteosarcoma clásico en predominante-

mente osteogénico, fibroblástico o condroblástico ha demostrado ser de nula utilidad pronóstica.

### OSTEOSARCOMA CENTRAL DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Por definición, se trata de un osteosarcoma que se desarrolla en el interior del hueso, con un grado histológico bajo (grado 1 ó 2). Las metástasis son infrecuentes, si bien las recurrencias locales se dan a menudo cuando el tratamiento quirúrgico no es adecuado. En el tumor recurrente puede observarse una progresión en la malignidad (2, 3).

Este tumor es raro; representa el 3% de todos los osteosarcoma en el Registro de Tumores Óseos (Tabla 1).

Clínicamente, no existen diferencias evidentes entre este tumor y el osteosarcoma clásico, aunque el historial de dolor puede ser más largo en este caso. Los rasgos hematológicos antes citados resultan inconsistentes.

En comparación con la forma clásica, las diferencias radiológicas son importantes. Así, esta variante puede ser menos agresiva con respecto a la cortical y el tejido blando circundante. Debido a la menor malignidad celular, la cortical dispone de tiempo para reaccionar al proceso lento de erosión, mediante la aposición de hueso reactivo de nuevo síntesis desde el periosteo. El resultado es un agrandamiento de las áreas radioopacas, con una cortical más delgada. La cantidad de zonas radioopacas resulta variable, y son posibles las imágenes tanto escleróticas como líticas. En ocasiones pueden visualizarse zonas con aspecto de vidrio esmerilado, similares a las observadas en la displasia fibrosa.

#### Características histológicas

El patrón histológico es peculiar. Así, el tumor se halla formado por trabéculas óseas, con interposición de áreas fibroblásticas. De nuevo, las trabéculas se hallan formadas directamente por las células tumorales, que aparentan presentar a su vez un grado bajo de malignidad. Las trabéculas son frecuentemente maduras y existe un cierto orden en la arquitectura. En ocasiones, y debido al aspecto de baja malignidad de las células en forma de huso, resulta muy difícil establecer el diagnóstico. Por consiguiente, los rasgos clínico-radiológicos son determinantes a la hora de establecer un diagnóstico diferencial con la displasia fibrosa u osteoblastoma.

### OSTEOSARCOMA HEMORRAGICO (O TELANGIECTASICO)

Esta variante se caracteriza por la presencia de tejido tumoral que contiene zonas hipervascularizadas y hemorrágicas, con muy poca producción de osteoide maligno. El osteosarcoma hemorrágico representa el 8% de todos los casos de osteosarcoma (Tabla 1).

No existen diferencias clínicas de relevancia con respecto a la variante clásica de osteosarcoma. Las fosfatasas alcalinas séricas suelen estar a niveles normales, debido a la escasa producción de osteoide.

Radiológicamente, el tumor presenta un típico aspecto lítico y resulta muy agresivo y destructivo. A menudo se dan fracturas patológicas. No obstante, este hallazgo puede ser idéntico al que se da en el osteosarcoma clásico, en su variante lítica.

#### Características histológicas

Macroscópicamente, el tumor se halla formado por grandes cavidades repletas de sangre y delimitadas por septos delgados. Microscópicamente, estos septos están constituidos por tejido conectivo, células multinucleadas y células gigantes, la mayoría de las cuales son benignas y reactivas ante la hemorragia. A bajos aumentos, por consiguiente, la lesión puede asemejarse a un quiste óseo aneurismático. Sin embargo, a mayores aumentos, la malignidad se hace claramente patente. Las células son pleomórficas, atípicas e hiper cromáticas. A menudo se observan mitosis atípicas y células incongruentes (*bizarre cells*). Las cavidades carecen de pared verdadera, y se rodean más bien de células malignas. La osteogénesis tumoral es siempre escasa y debe buscarse en numerosas secciones histológicas.

### OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Este tumor es muy poco frecuente; representa tan sólo el 1,6% de los casos del Registro de Tumores Óseos (Tabla 1).

Es importante diferenciarlo del osteosarcoma clásico, ya que esta variante de células pequeñas parece implicar un pronóstico peor que las demás variantes de osteosarcoma y requiere la aplicación de protocolos quimioterapéuticos diferentes. Debido a su similitud histológica con el sarcoma de Ewing, algunos autores han sugerido la aplicación de sus mismos protocolos de quimioterapia (4, 5).

Dicha similitud con el sarcoma de Ewing también parece confirmarse por la identificación en el caso del osteosarcoma de células pequeñas, de la traslocación (11:22) (6).

No se han descrito diferencias clínicas o radiológicas con el osteosarcoma clásico.

### **Características histológicas**

El diagnóstico histológico debe establecerse solamente cuando la población celular se compone casi en exclusiva de pequeñas células redondas que producen sustancia osteoide, al menos en algunas áreas. Si esta producción es abundante, no se plantean dificultades de diagnóstico diferencial con otros tumores óseos de células pequeñas (sarcoma de Ewing, linfomas, tumor neuroectodérmico primario). Por contra, cuando la producción de osteoide es escasa, o cuando la biopsia con la que se cuenta es pequeña o en forma de secciones congeladas, el diagnóstico diferencial puede resultar difícil. Las células pequeñas del osteosarcoma, comparado con las que caracterizan al sarcoma de Ewing, son más grandes y más pleomórficas, y poseen mayor hipercromicidad nuclear. Eos nucleolos son además más evidentes y las figuras mitóticas más abundantes. La presencia inconstante de glucógeno intracelular en el osteosarcoma de células pequeñas no parece admitir un diagnóstico diferencial con el sarcoma de Ewing. Por contra, un retículo abundante —que no se observa en el sarcoma de Ewing—, puede demostrarse mediante impregnación argéntica en el osteosarcoma de células pequeñas (5).

### **OSTEOSARCOMAS SECUNDARIOS**

Los osteosarcomas secundarios son todos aquellos tumores, histológicamente afines al osteosarcoma clásico, que se desarrollan bien sobre hueso previamente irradiado, sobre lesiones tumorales preexistentes (displasia fibrosa), o sobre condiciones no tumorales previas (hueso pagético, infarto óseo, osteomielitis crónica). Estas formas son bastante raras y representan tan sólo el 3,3% de los casos contenidos en el Registro de Tumores Óseos (Tabla 1). Tales casos deberán ser excluidos de los protocolos terapéuticos de los osteosarcomas, ya que presentan peor pronóstico comparado con los osteosarcomas clásicos. Otra diferencia con respecto a las otras formas viene representada por la mayor edad de los pacientes en la presentación de estas formas secundarias.

El patrón histológico no muestra diferencias con respecto al osteosarcoma clásico.

### **OSTEOSARCOMA DE LOS HUESOS MAXILARES**

Esta variante deberá distinguirse por poseer una serie de rasgos peculiares, incluyendo la histología, que en aproximadamente el 50% de los casos refleja un patrón condroblástico de malignidad relativamente baja (grado 2 ó 3). Esta forma posee mejor pronóstico que el osteosarcoma clásico (7). Otra diferencia estriba en la mayor edad de los pacientes a la presentación de la enfermedad, que en el caso del osteosarcoma clásico.

### **OSTEOSARCOMA MULTICENTRICO**

Esta es una variante excepcionalmente rara, representando menos de un 1% de todos los osteosarcomas (Tabla 1). El pronóstico es fatal de forma constante, produciéndose normalmente la muerte en el plazo de un año tras el diagnóstico. Existen múltiples lesiones óseas desde la presentación, con una distribución altamente difusa e incluyendo aquellas localizaciones en las cuales rara vez aparece el osteosarcoma clásico (columna, huesos planos, muñeca, tobillo, y huesos de manos y pies). Los niveles de fosfatasa alcalina en suero pueden alcanzar 10-20 veces los valores normales.

Radiológicamente, los focos son uniformemente escleróticos o con aspecto de marfil y frecuentemente sin invasión de los tejidos blandos.

La histología no resulta disimilar de la correspondiente al osteosarcoma osteoblástico clásico.

### **OSTEOSARCOMA PERIOSTAL**

Esta es una variante infrecuente del osteosarcoma (2,5% del Registro de Tumores Óseos) (Tabla 1). Se origina de forma característica a partir del periosteo de una diálisis de hueso largo y tiende a crecer sobre la cortical.

El pronóstico es claramente mejor que en el caso del osteosarcoma clásico y la quimioterapia se reserva únicamente para las formas de alto grado (muy raros, por otra parte), o para las lesiones recurrentes con signos de progresión en su malignidad.

No existen diferencias en cuanto a sexo, edad o síntomas, frente a la forma clásica, si bien resulta peculiar su localización a nivel del subperiosteo de la diáfisis.

El aspecto radiológico es característico. Así, el tumor es predominantemente condroblástico, si bien en algunas áreas hay una presencia evidente de sustancia osteoide. Por tanto, aparece como una estructura mixta, con grandes lóbulos condroblásticos rodeados por células mesenquimales más diferenciadas. En este sentido, los lóbulos tienden a estar más diferenciados hacia el centro. La producción neoplásica de sustancia osteoide se da en otras zonas, aunque de forma global predominan los aspectos condroblásticos sobre los osteoblásticos. El grado de malignidad es menor (grado 2 ó 3) que en las formas clásicas.

### **OSTEOSARCOMA PAROSTAL**

Esta entidad surge igualmente a nivel de la superficie ósea, con un crecimiento lento y una tendencia a presentar una densidad similar a la del marfil. La malignidad es mucho menor que la del osteosarcoma clásico (grado 1 ó 2), aunque se dan casos raros en los que se observa una mayor malignidad al inicio de la presentación o en las lesiones recurrentes.

Tras las formas clásica y hemorrágica, ésta es la variante más frecuente, con un 6% de todos los osteosarcomas. No existen rasgos clínicos peculiares. Además, la edad de los pacientes —supuestamente mayor en la presentación de la enfermedad en comparación con el osteosarcoma clásico—, parece deberse más a la larga latencia de los síntomas que a una característica particular de esta lesión (8).

La presentación radiológica es característica y a menudo resulta diagnóstica. Así, se observa una masa con aspecto de marfil, fijada a la cortical externa de una metáfisis (en 2/3 de los casos, sobre el aspecto posterior del fémur distal), con una tendencia a envolver el hueso del paciente de forma lenta. Pueden darse áreas menos radiopacas en la periferia de la lesión (9). Estas áreas representan zonas más malignas (10). La erosión de la cortical en el lugar de implantación, asimismo con invasión del canal medular, ha sido observada en casos que no recibieron tratamiento durante períodos prolongados de tiempo (11).

### **Características histológicas**

El patrón histológico es muy similar al que ha se ha descrito para los osteosarcomas centrales de bajo grado. Así, se observa un estroma colagenoso y de células huso de bajo grado de malignidad, conteniendo trabéculas óseas aparentemente benignas. Por tanto, el grado de malignidad debe ser

evaluado partiendo de los rasgos del componente fibrosarcomatoso, y suele corresponder a un grado 1 ó 2. Resulta posible encontrar áreas más indiferenciadas en la periferia de la lesión. También pueden observarse zonas condroblásticas de bajo grado, o a veces incluso casi benignas.

Si este patrón histológico se combina con el aspecto radiológico antes descrito, resulta sencillo establecer un diagnóstico correcto.

### **EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA**

Debido a la introducción de la quimioterapia preoperatoria en el tratamiento del osteosarcoma a finales de la década de los setenta, la evaluación histológica de la necrosis inducida por el tratamiento farmacológico se ha convertido en uno de los parámetros más importantes en el manejo de esta enfermedad, habido cuenta de la estricta correlación existente entre la necrosis observada y el pronóstico.

Esta evaluación requiere un estudio histológico minucioso de todo el espécimen. El método empleado consiste en la preparación de toda una sección del tumor, a lo largo de su eje mayor, junto con otra sección a lo largo del eje transversal. Estas secciones a continuación son fotografiadas y se dividen sucesivamente en varios bloques numerados, para su posterior tinción. De esta forma, podemos reconstruir el «mapa» del tumor (12). También pueden teñirse macrosecciones del tumor sin dividirlo en varios bloques, aunque este método hace muy difícil evaluar los detalles ortológicos.

El grado de necrosis se expresa como el porcentaje de tumor viable con respecto a la masa tumoral global. Esta evaluación se hace posible gracias a que el osteosarcoma produce sustancia osteoide intercelular, la cual permanece tras una necrosis celular completa.

En Italia, en el contexto del protocolo nacional actual para el tratamiento del osteosarcoma localizado de las extremidades, la necrosis se divide en tres grupos: total, igual o mayor al 90%, e inferior al 90%. En este sentido, los pacientes con necrosis total reciben postoperatoriamente un tratamiento quimioterápico de menor duración.

### **Evaluación de los efectos sobre la agresividad local del tumor**

A raíz de la adopción de la quimioterapia preoperatoria en el tratamiento del osteosarcoma, el

porcentaje de procedimientos de salvación de miembros aumentó de menos del 20% en los setenta, al 90% actual. A pesar de esta drástica mejora en el salvamento de extremidades y la consiguiente reducción de los márgenes quirúrgicos, el porcentaje de recurrencias locales sigue por debajo del 5%. Estudios histopatológicos realizados en estos últimos años han demostrado que una eficaz quimioterapia preoperatoria, con la consiguiente disminución de la agresividad local, permite una reacción del tejido blando circundante, dando con ello una clara delimitación del propio tumor. Esto a su vez facilita la cirugía, ya que los tejidos circundantes ya no se hallan infiltrados. De hecho, es-

tudios llevados a cabo en el Instituto Rizzoli han demostrado que el porcentaje de recurrencias locales se relaciona no sólo con los márgenes quirúrgicos, sino también con la necrosis. Así, de 255 casos resecaados, observamos un 1% de recurrencias localizadas cuando la necrosis era superior al 90%) con amplios márgenes quirúrgicos, frente a un 8% con los mismos márgenes pero con cifras de necrosis inferiores al 90%. Asimismo, si los márgenes quirúrgicos eran inferiores de lo que se considera como márgenes anchos, observamos un 8% de recurrencias locales con necrosis superior al 90%; sin embargo, este valor se disparó al 47% cuando la necrosis era menor (13, 14).

### Bibliografía

1. **Campanacci M.** Bone and soft tissue tumors. Springer-Verlag Ed. Wien, New York, 1990: p. 454.
2. **Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P, Ruggieri P et al.** Low-grade intraosseous type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia. *Cancer* 1993; 71: 338-345.
3. **Kurg AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ.** Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990; 65: 1418-1 +28.
4. **Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S, Carrasco II et al.** Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 1989; 64: 2162-2173.
5. **Bertoni F, Present D, Bacchini P, Pignatti G, Picci P, Campanacci M.** The Istituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer* 1989; 64: 2591-2599.
6. **Noguera R, Navarro S, Triche TJ.** Translocation (11:22) in small cell osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 45: 121-124.
7. **Dahlin DC, Unni KK.** Bone tumors. General aspects and data on 8.542 cases. 4th. ed., C. Thomas Publ., Springfield, 1986: pp. 286-288.
8. **Campanacci M, Picci P, Gherlinzoni F, Guerra A, Bertoni F, Neff JR.** Parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1984; 66B: 313-321.
9. **Mirra JM, Picci P, Gold RH.** Bone tumors. Clinical, radiologic and pathologic correlations. Lea and Febiger Eds., London, Philadelphia, 1989; pp. 1687-1703.
10. **Wold L, Unni K, Beabout J, Sim F, Dahlin D.** Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-Am: 53-59.
11. **Picci P, Campanacci M, Bacci G, Caparina R, Ayala A.** Medullary involvement in parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1987;69-Am: 131-136.
12. **Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S et al.** Histologic evaluation of necrosis induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tissue. *Cancer* 1985; 56: 1515-1521.
13. **Picci P, Capanna R, Bacci G, Mercuri M, Biagini R, Ruggieri P et al.** Margins, necrosis, and local recurrence after conservative surgery in osteosarcoma. *Chir Organi Mov* 1990; 75 (Suppl. 1): 82-85.
14. **Picci P, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Casadei R, Capanna R et al.** Local recurrence after limb salvage procedures for osteosarcoma: correlation with margins and chemotherapy induced necrosis. *J Bone Joint Surg* 1993; 75-B (Suppl. II): 211.