

*

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERIZACIÓN CLINICOPATOLÓGICA DEL OSTEOSARCOMA,
CONDROSARCOMA, SARCOMA DE EWING Y SARCOMA SINOVIAL EN EL HOSPITAL
SAN JUAN DE DIOS DEL 1 DE ENERO DE 2004 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2015

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
Anatomía Patológica para optar al grado y título de Especialista en Anatomía Patológica

NATALIA WACHONG CASTRO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Anatomía Patológica"

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano del Sistema de Estudios de Posgrado



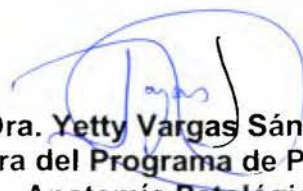
Dr. Rodolfo Guzmán Cervantes
Director de Tesis



Dr. Maurizio Donato Acuña
Asesor



Dr. Malcolm Acón Laws
Asesor



Dra. Yetty Vargas Sánchez
Directora del Programa de Posgrado en
Anatomía Patológica



Natalia Wachong Castro
Candidata

Índice general del informe

Índice general del informe	iii
Resumen	v
Abstract	vi
Índice de cuadros	vii
Índice de ilustraciones	ix
Lista de acrónimos, abreviaturas y glosario de términos	x
Capítulo I	1
1 La importancia del estudio epidemiológico y clínico-patológico de los sarcomas	1
1.1 Introducción a los sarcomas	2
1.2 Justificación de la problemática	5
1.3 Objetivo general y objetivos específicos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Factibilidad del proyecto de investigación	7
1.5 Pregunta de Investigación	7
1.6 Alcances de la investigación y limitaciones	7
2 Marco teórico de referencia	8
2.1 Referencia conceptual	8
2.2 Referencia contextual	20
Capítulo III	27
3. Metodología de la investigación y diseño utilizado	27
3.1 Tipo de investigación	27
3.2 Selección de los individuos	27
Capítulo IV	29
4. Resultados de la investigación aplicada	29
Capítulo V	35
5. Discusión, conclusiones y recomendaciones	35
5.1 Discusión y conclusiones sobre el objetivo general	35
5.2. Conclusiones del proceso de investigación aplicada	39
5.3. Recomendaciones para el diagnóstico de sarcomas y estudios futuros	40

Bibliografía	42
Anexos	47
Anexo No. 1	48
Anexo No. 2.....	62
Anexo No. 3.....	73

Resumen

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores y actualmente no se cuenta con una base de datos epidemiológica que incluya los tipos de sarcomas más frecuentes diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios. Se realizó un estudio observacional transversal que incluyó los pacientes con el diagnóstico de Osteosarcoma, Condrosarcoma, Sarcoma de Ewing y Sarcoma Sinovial del servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios en el periodo 2004-2015, con datos tomados de su base de datos. Se estimaron las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas de distribución según sexo, provincia de residencia, año del diagnóstico, localización de la lesión, tipo histológico y la presencia de mapa de necrosis, el cual fue estimada solo en las neoplasias en que está indicado según la literatura médica. Se realizó además, la determinación de los promedios y desviación estándar para las variables cuantitativas, en las que fueron analizadas la edad y el tamaño del tumor. La mayoría de los resultados obtenidos coinciden con lo ya descrito a nivel internacional. Sin embargo, se encontró que la mayoría de Condrosarcomas son de alto grado y una mayor frecuencia de Sarcoma de Ewing Extraesquelético con respecto al Sarcoma de Ewing óseo, además de una proporción mayor de Osteosarcoma de bajo grado que la reportada en la literatura internacional. Esto demanda la realización de investigaciones adicionales orientadas a una reclasificación histológica más precisa con ayuda de técnicas moleculares en estos tipos de sarcoma.

Abstract

Sarcomas are a heterogeneous group of tumors and currently there does not exist a database of epidemiological information that includes the most common types of sarcomas diagnosed in the San Juan de Dios Hospital. A cross-sectional study involving patients diagnosed with Osteosarcoma, Chondrosarcoma, Ewing Sarcoma and Synovial Sarcoma of the Pathology Department was realized at the San Juan de Dios Hospital for the period 2004-2015, with information taken from its database. Frequencies and percentages were calculated for qualitative variables such as distribution by sex, province of residence, year of diagnosis, location of the lesion, histological type and presence of map of necrosis, which was estimated only in the indicated tumors according to the medical literature. Averages and standard deviation were calculated for quantitative variables such as age and tumor size. Most of the results are according to international published data. However, most of the Chondrosarcomas are high-grade and also a higher frequency of Extraskelatal Ewing Sarcoma was observed when compared to Ewing Sarcoma of bone. Furthermore, the proportion of low-grade osteosarcoma was higher than that reported in the international literature. This warrants additional research aiming for a more precise histological reclassification using molecular techniques in these types of sarcoma.

Índice de cuadros

- Cuadro 1:** Distribución de pacientes con osteosarcoma según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 62)
- Cuadro 2:** Distribución de pacientes con condrosarcoma según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 63)
- Cuadro 3:** Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 63)
- Cuadro 4:** Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 64)
- Cuadro 5:** Distribución de pacientes con Sarcoma Sinovial según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 64)
- Cuadro 6:** Distribución de pacientes con osteosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 65)
- Cuadro 7:** Media de edad en pacientes con osteosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 65)
- Cuadro 8:** Distribución de pacientes con osteosarcoma según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 65)
- Cuadro 9:** Distribución de pacientes con condrosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 65)
- Cuadro 10:** Media de edad en pacientes con condrosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 66)
- Cuadro 11:** Distribución de pacientes con condrosarcoma según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 66)
- Cuadro 12:** Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 66)
- Cuadro 13:** Media de edad en pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 66)
- Cuadro 14:** Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 67)
- Cuadro 15:** Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 67)
- Cuadro 16:** Media de edad en pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 67)
- Cuadro 17:** Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 67)
- Cuadro 18:** Distribución de pacientes con sarcoma sinovial según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 68)
- Cuadro 19:** Media de edad en pacientes con sarcoma sinovial según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 68)
- Cuadro 20:** Distribución de pacientes con sarcoma sinovial según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 68)
- Cuadro 21:** Distribución de pacientes con osteosarcoma según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 69)
- Cuadro 22:** Distribución de pacientes con condrosarcoma según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 69)
- Cuadro 23:** Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 70)

Cuadro 24: Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según localización. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 70)

Cuadro 25: Distribución de pacientes con Sarcoma Sinovial según localización. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 71)

Cuadro 26: Distribución de pacientes con osteosarcoma según grado histológico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 71)

Cuadro 27: Distribución de pacientes con condrosarcoma según tipo histológico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 72)

Cuadro 28: Distribución de pacientes con osteosarcoma según realización de mapa de necrosis. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015 (Anexo N.2, página 72)

Índice de ilustraciones

- Figura 1.** Puntos de referencia anatómicos importantes para diagnóstico de tumores de huesos largos. (Anexo N.1, página 48)
- Figura 2.** Diagrama de cuadrícula de las muestras histológicas tomadas, superpuestas sobre una fotografía de una tibia proximal cortada sagitalmente (Anexo N.1, página 49)
- Figura 3** Caso OS 23, osteosarcoma de alto grado con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos II. (Anexo N.1, página 50)
- Figura 4** Caso OS 23, osteosarcoma de alto grado con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos II. (Anexo N.1, página 51)
- Figura 5** Caso OS 27, osteosarcoma de alto grado con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos III. (Anexo N.1, página 52)
- Figura 6** Caso OS 27, osteosarcoma de alto grado con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos III. (Anexo N.1, página 53)
- Figura 7** Caso SE 11, sarcoma de Ewing óseo con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Bolonia I. (Anexo N.1, página 54)
- Figura 8** Caso CS 19, condrosarcoma convencional de alto grado. (Anexo N.1, página 55)
- Figura 9** Caso SEE 12, sarcoma de Ewing extraesquelético de pierna derecha. (Anexo N.1, página 56)
- Figura 10** Caso SS 32, Sarcoma Sinovial con poca necrosis posterior a tratamiento neoadyuvante. (Anexo N.1, página 57)
- Figura 11:** Distribución de casos de osteosarcoma según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013. (Anexo N.1, página 58)
- Figura 12:** Distribución de casos de condrosarcoma según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013. (Anexo N.1, página 59)
- Figura 13:** Distribución de casos de sarcoma de Ewing según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013. (Anexo N.1, página 60)
- Figura 14:** Distribución de casos de sarcoma sinovial según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013. (Anexo N.1, página 61)

Lista de acrónimos, abreviaturas y glosario de términos

CS	Condrosarcoma
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Osteosarcoma
SE	Sarcoma de Ewing
SEE	Sarcoma de Ewing Extraesquelético
SO	Sarcoma Óseo
SS	Sarcoma Sinovial
STB	Sarcoma de Tejido Blando

Capítulo I

1 La importancia del estudio epidemiológico y clínico-patológico de los sarcomas

A nivel centroamericano y nacional no hay estudios reportados sobre la caracterización de las biopsias diagnosticadas con osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial.

La incidencia anual de sarcomas de hueso y tejidos blandos es de <1% en la población general; la mayoría niños y personas jóvenes, estos aparecen en sitios clave para la movilización como rodilla o pelvis y necesitan de cirugías extensas que pueden ser mutilantes. En el manejo de los sarcomas se requiere de un abordaje multidisciplinario conformado por un equipo de trabajo amplio de especialidades médicas y no médicas. La primera incluye los servicios de ortopedia, anatomía patológica, oncología médica, psiquiatría, oncología quirúrgica y radioterapia. Trabajo social y psicología son las especialidades que abordan al paciente de forma integral y le aportan soporte emocional; elevando la calidad humana del servicio brindado en la institución.

Esto a su vez implica que el costo del tratamiento de este tipo de tumores sea muy elevado. El marco de conocimiento de la epidemiología para estos tumores es muy relevante para el sistema de salud. De igual forma, debe considerarse el impacto que produce la patología a nivel de los pacientes en su comunidad.

El aumento en la disponibilidad de innovadoras pruebas moleculares en el trabajo diagnóstico en pacientes con sarcomas como inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ* se han instaurado como herramientas fundamentales entre los expertos en la última década.

Este estudio provee una fuente de datos sociodemográficos y anatomopatológicos para conocer y comparar el comportamiento de los sarcomas en la población costarricense.

Además, los médicos tratantes podrán contextualizar al paciente en estadísticas internacionales y valorar el uso de medidas diagnósticas y terapéuticas específicas para cada caso.

1.1 Introducción a los sarcomas

Los sarcomas consisten en un grupo heterogéneo de neoplasias malignas mesenquimales y se dividen en dos categorías principales: sarcomas óseos y sarcomas de tejidos (partes) blandas, cada una con sistemas de graduación histológica, estadiaje y tratamientos distintos. El término sarcoma deriva del griego *sarkos* (carne) y *sarkoma* (sustancia carnosa) e incluye más de cien entidades diagnósticas pero en general, las variables pronósticas más importantes son tres: grado histológico, tamaño y localización anatómica del tumor primario; todas dentro del ámbito clínico-patológico. La mayoría de sarcomas surgen en forma espontánea y entre los factores de riesgo se encuentran las radiaciones ionizantes, linfedema crónico, exposición a ciertos químicos, infección por ciertos virus, algunas lesiones preexistentes y síndromes genéticos específicos. Debido al gran número de subtipos de sarcoma y que según la literatura comprenden en conjunto alrededor de 1% de las neoplasias malignas, se pretende estudiar los tipos más comunes o instructivos (Skubitz, 2007).

La organización mundial de la salud ha definido aproximadamente 50 sarcomas de tejido blando (STB). Los STB son subcategorizados de acuerdo a su línea histológica de aparente diferenciación que a su vez puede ser etiológicamente relevante. En Estados Unidos, la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) (1978-2001), que es manejada por el Instituto Nacional del Cáncer es un recurso acreditado de información en la incidencia de cáncer y supervivencia en los Estados Unidos. Los datos de SEER demuestran que el sarcoma sinovial representa el 10% de todos los casos de sarcomas de tejido blando. Otro subtipo histológico reportado es el sarcoma de Ewing extraesquelético que cuenta por el 2% de todos los casos de sarcomas de tejido blando. Debido a las dificultades inherentes al aplicar criterios diagnósticos microscópicos inflexibles y a las inconsistencias en la clasificación de los sarcomas, es problemático determinar el número exacto de pacientes con este diagnóstico. Por la base de datos SEER la incidencia anual en Estados Unidos de sarcomas óseos (SO) y de STB es aproximadamente 15,000 casos de los cuales 9220 son STB en el adulto. Como tal, los STB constituyen el 1% de todos los

casos nuevos en adultos en Estados Unidos anualmente con una incidencia proyectada de 2.5 a 3.5 casos por 100,000 habitantes estadounidenses por año y una tasa de mortalidad global de 30% a 50%. Esta incidencia de STB es comparable a la de leucemia linfocítica crónica o carcinoma de cérvix y traduce que los STB son más frecuentes que el carcinoma de intestino delgado, linfoma de Hodgkin y carcinoma testicular (Burningham, 2012).

Los tumores osteogénicos se definen como neoplasias productoras de matriz ósea. De acuerdo con su comportamiento biológico, se dividen en lesiones benignas y malignas. Los osteosarcomas son los tumores primarios de hueso más frecuentes y la mayoría es altamente maligna. La mayoría surge en huesos largos de niños sin una lesión precursora reconocible, pero 15% en adultos son secundarios a una condición ósea preexistente. Avances en el manejo clínico de los osteosarcomas han llevado a un aumento significativo en la tasa de supervivencia a los 5 años, la cual excede el 50% en la mayoría de los centros especializados (Fletcher, 2013). En 2004, el Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) en conjunto con otras entidades de epidemiología determinaron que entre 1973 y 2004 hubo grandes diferencias en la incidencia y tasas de supervivencia por edades, teniendo que previamente no había descripciones detalladas de la incidencia y la supervivencia específicas para osteosarcoma con comparaciones directas entre sujetos de todas las edades y etnias (Mirabello, 2009).

El osteosarcoma convencional no tratado es generalmente fatal, con un curso marcado por el crecimiento local agresivo y la rápida diseminación hematológica sistémica. El pronóstico del osteosarcoma está influenciado por: edad del paciente, género, tamaño del tumor, los márgenes quirúrgicos y el estadio tumoral. Son factores de buen pronóstico la enfermedad localizada en las extremidades, >90% de necrosis tumoral inducida por quimioterapia y la resección completa (márgenes quirúrgicos libres de tumor). Estos están asociados a un 80% de supervivencia a los 5 años. La meta de la terapia es erradicar el tumor primario (terapia local) y erradicar las metástasis (terapia sistémica con quimioterapia). El estándar de oro actual de la terapia local consiste en resección amplia con salvamento de la

extremidad o radiación para tumores irresecables. La quimioterapia para osteosarcomas de alto grado tiene un impacto dramático en el pronóstico. En la era antes de la quimioterapia fallecía producto de la enfermedad el 80% de los pacientes tratados únicamente con cirugía (Fletcher, 2013).

El Sarcoma de Ewing primario óseo predomina en pacientes de la segunda década. Es un tumor de células redondas y azules altamente agresivas. Su etiología exacta se desconoce pero es común que se determinen en él traslocaciones del gen EWS ubicado en el cromosoma 22. El tratamiento actual consiste en quimioterapia acompañada de control local con resección quirúrgica (con radiación o sin ella). La supervivencia actualmente oscila entre 55-75% en aquellos pacientes que no presentan metástasis en el momento del diagnóstico. En Estados Unidos, datos proporcionados por el NIH que recopila información de 1973 a 2004 revelan un promedio de incidencia anual de 3 casos por millón de habitantes que se ha mantenido estable en los últimos 20 años. Hay un predominio de un 61% en mujeres y es casi exclusivo de caucásicos representando un 92% de los casos. El Sarcoma de Ewing (SE) muestra una predilección por la porción central (diáfisis) de huesos tubulares y también por la pelvis. La localización más común es en las extremidades en un 46% de los casos, seguido por tronco y costillas (Peabody, 2014).

El Condrosarcoma (CS) es un tumor maligno productor de cartílago, la incidencia estimada es de 1 en 200000 por año y es el tercer tumor maligno de hueso más frecuente luego del mieloma múltiple y el osteosarcoma. Se estima que representa aproximadamente 3.6% de la incidencia anual de tumores malignos primarios de hueso en Estados Unidos de América y un 20-30% de los tumores malignos de hueso. El condrosarcoma puede ser *de novo* o primario y también puede surgir de una lesión cartilaginosa benigna preexistente como encondroma u osteocondroma, denominándose condrosarcoma secundario. Los condrosarcomas son un grupo heterogéneo de tumores que se pueden categorizar por su localización anatómica en central cuando aparecen dentro del canal medular o periféricos cuando aparecen en el capuchón de cartílago de un osteocondroma. (Mi-Jung Kim, 2011)

El sarcoma sinovial es un tumor de células fusiformes mesenquimales con diferenciación tumoral variable que incluso puede formar estructuras epiteliales de tipo glandular, con un crecimiento lento y puede estar presente durante un periodo prolongado. Está caracterizado por una traslocación entre los cromosomas X y 18. El nombre es un accidente histórico ya que el tumor no procede ni se diferencia en sinovia. Supone el 5-10% de todos los tumores de tejidos blandos, puede aparecer en cualquier localización anatómica, aunque es infrecuente en articulaciones. El 90% de los casos aparecen en las extremidades, más frecuentemente alrededor de la rodilla y en tejidos blandos periarticulares. Además, están los subtipos en cabeza y cuello, pared abdominal, retroperitoneo, mediastino, intravascular e intraneural. La mayoría se diagnostica en adultos jóvenes entre 15-35 años. El tratamiento es quirúrgico y actualmente se ofrece al paciente radioterapia preoperatoria si el tumor primario es grande o irreseccable. En enfermedad diseminada se aplica quimioterapia como tratamiento adyuvante postoperatorio (Fisher, 2013).

1.2 Justificación de la problemática

Los sarcomas tienen una incidencia baja pero una mortalidad alta; la razón primaria para esto es el retraso en el diagnóstico y una enfermedad avanzada o metástasis en la presentación inicial. Los sarcomas en estadios tempranos carecen de síntomas distintivos que permita un posible diagnóstico temprano. Adicionalmente, los sarcomas aparecen con mayor frecuencia en adultos jóvenes y adolescentes al compararlo con la incidencia de otros tipos de cáncer. De este modo, a pesar de la baja incidencia, los años de vida que se pierden constituyen algo relevante. Estos hechos representan una adecuada evidencia de que crear estrategias para prevenir la aparición de los sarcomas probaría ser de gran beneficio. Sin embargo, no existe un consenso sobre las causas del sarcoma, por lo que un incremento en la investigación epidemiológica tiene como uno de los objetivos el definir de forma clara los factores de riesgo ambientales (Burningham, 2012).

1.3 Objetivo general y objetivos específicos

1.3.1 Objetivo general

Caracterizar las variables clínico-patológicas de los pacientes con sarcomas óseos más frecuentes, el Sarcoma de Ewing Extraesquelético y el Sarcoma Sinovial en el Hospital San Juan de Dios de 2004 a 2015.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir la distribución según año del diagnóstico de los pacientes con osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial atendidos en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero del año 2004 al 31 de diciembre del año 2015.
- 2 . Describir las tendencias de la población de estudio según sexo, edad y lugar de residencia de los pacientes con osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial atendidos en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero del año 2004 al 31 de diciembre del año 2015.
3. Describir la ubicación anatómica de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial.
4. Precisar el tamaño de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial.
5. Señalar el grado histológico de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma y del Sarcoma Sinovial (el sarcoma de Ewing no se gradúa).
6. Detallar la respuesta a tratamiento preoperatorio (neoadyuvante) en los pacientes con osteosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial, cuando corresponda.

1.4 Factibilidad del proyecto de investigación

La anuencia de patólogos especialistas en el campo hueso y tejidos blandos y el acceso a la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, facilitarán la caracterización de la población de estudio, la cual contiene todas las variables de importancia para la caracterización de la población de adolescentes mayores de 12 años y adultos con diagnóstico histológico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial en el periodo del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015. Estos son los dos pilares fundamentales de la factibilidad de este estudio.

1.5 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la caracterización clínico-patológica del osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015?

1.6 Alcances de la investigación y limitaciones.

Se investiga casos solamente del HSJD, que es uno de los tres hospitales nacionales donde se atiende la población mayor de 12 años, por lo que una proporción de pacientes del área de atracción del HSJD con los tumores estudiados en este trabajo han sido diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños, único centro nacional de referencia para la población menor de 12 años. Esto es de relevancia al interpretar los resultados obtenidos para las neoplasias que tienen una alta incidencia en las primeras dos décadas de edad.

No se estudian los casos diagnosticados en otros hospitales públicos ni privados del país, ni pacientes nacionales que hayan sido diagnosticados en el extranjero.

El presente es un estudio transversal cuyo propósito es la caracterización epidemiológica y clinicopatológica a partir de registros médicos (principalmente anatomopatológicos), por lo que variables tales como la supervivencia requieren de un estudio longitudinal y se encuentran más allá de los objetivos de este estudio. Se intentó obtener la información de la población del área de atracción del HSJD para todo el periodo estudiado, sin embargo, en el Departamento de

Estadística del HSJD se informó que hay un subregistro de la población entre los años 2004 y 2010, por lo que no es posible establecer la incidencia de casos propiamente del HSJD para el periodo estudiado.

Los sarcomas de tejido blando más frecuentes son los liposarcomas pero dada la cantidad y heterogeneidad de dichos tumores, ameritan un estudio aparte.

Capítulo II

2 Marco teórico de referencia

2.1 Referencia conceptual

Sarcomas Óseos

La localización de los tumores óseos es relevante para su diagnóstico, así como las características radiológicas interpretadas por un radiólogo en conjunto con un cirujano ortopedista, ambos expertos en el área musculoesquelética. Se recomienda que este proceso diagnóstico sea integral porque las lesiones malignas son difíciles de distinguir de las benignas. Otros datos clínicos que pueden contribuir al abordaje inicial además de una radiografía simple, son la historia clínica y el examen físico. En la historia clínica de debe especificar la duración de los síntomas, exposición a químicos, presencia o ausencia de dolor y aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos regionales; así como insistir en datos claves como presencia de síntomas sistémicos asociados a la aparición de la masa, dolor local o historia de trauma (Abeloff, 2008).

En la Figura 1 (ver Anexo N.1, Figura 1) están representadas las regiones anatómicas de un hueso largo. Las zonas señaladas son importantes para clasificar los tumores óseos.

La clasificación de tumores malignos de hueso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los divide según el patrón histológico predominante. En el presente estudio se analizaron tres tipos de neoplasias óseas: tumores condrogénicos, tumores osteogénicos y tumores de origen incierto. Los tumores condrogénicos malignos son: CS convencional (grado II y grado III), CS desdiferenciado, CS de célula clara y CS mesenquimal. Los tumores osteogénicos malignos son:

osteosarcoma (OS) de bajo grado, OS convencional, OS telangiectásico, OS de célula pequeña, OS central de bajo grado, OS secundario, OS paraosteal, OS periosteal y OS de superficie de alto grado. El tumor que se clasifica como de origen incierto es el Sarcoma de Ewing, cuya célula de origen aún está en discusión, probablemente una célula madre mesenquimal o derivada de la cresta neural (Fletcher, 2013).

Cuando el espécimen quirúrgico llega a las manos del patólogo como parte de la cadena del proceso diagnóstico, es importante tomar en cuenta las características particulares del tejido óseo, por ejemplo, conocer y realizar adecuadamente el proceso de fijación y descalcificación, de tal manera que no interfiera con futuros pasos del procesamiento del espécimen. Con respecto a definir el tamaño del tumor en una biopsia no escisional, se debe hacer uso de los datos extraídos de las imágenes radiológicas como la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

Las guías del Colegio Estadounidense de Patólogos (CAP, por sus siglas en inglés) aclaran puntos importantes con respecto a la graduación de estos tumores. Tradicionalmente la graduación ha sido guiada por el diagnóstico histológico, basándose en el sistema de Broders que valora la celularidad y el grado de anaplasia nuclear (Broders, 1920). Sin embargo, este sistema se está dejando de lado y se prefiere clasificar en bajo grado y alto grado. La séptima edición del Manual de Estadificación de Cáncer del Comité Estadounidense de Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) recomienda un sistema de 4 grados. Siendo G1 y G2 bajo grado mientras que G3 y G4 alto grado. Tumores como el Sarcoma de Ewing, el condrosarcoma desdiferenciado y el OS convencional son siempre de alto grado (Edge, 2010).

La graduación del CS convencional está basada en la celularidad, atipia citológica y figuras mitóticas. El CS grado 1 es hipocelular e histológicamente similar a un encondroma (tumor benigno) y no tiene capacidad de producir metástasis. El CS grado 2 es más celular que el grado 1, tiene más atipia citológica, mayor hiperchromasia o tamaño nuclear o tiene abundante estroma mixoide. El CS grado 3 es hiper celular, pleomórfico y contiene abundante actividad mitótica. Como ya se

ha mencionado, el sitio anatómico influye en el pronóstico, por lo que debe ser anotado en el reporte al menos como: de extremidades, de pelvis o de columna vertebral.

Con el abordaje quirúrgico inicial en los SO se busca lograr una resección completa con un margen quirúrgico amplio. Este se define como resección intracompartimental o segmentaria. Una sola pieza de hueso es resecada junto con un muñón de hueso normal. Los procedimientos quirúrgicos con salvamento de extremidad son realizados de forma adecuada en un 70-90% de los pacientes. Las recurrencias locales en estos pacientes es de 5% o menos (Abeloff, 2008).

Es esencial estimar la respuesta o el efecto histológico al tratamiento con quimioterapia o radioterapia preoperatorias (también denominadas neoadyuvantes) en pacientes con SE y pacientes con OS de alto grado que se presenten sin metástasis, ya que se ha comprobado que mejoran significativamente el pronóstico. Se hace tomando un corte completo representativo del tumor, el cual incluya los ejes más largos de la neoplasia y de este se realiza un mapeo, especificando el sitio de cada bloque de parafina, como se muestra en la Figura 2 (ver Anexo N.1, Figura 2). Adicionalmente, se debe muestrear un corte perpendicular al eje mayor en una relación de un corte por centímetro. También se deben muestrear áreas en las que se identifique extensión a tejidos blandos y de la interfase entre el tumor y tejido normal. Los tumores que muestren 90% de respuesta a la terapia (muerte tumoral o necrosis) están asociados a un pronóstico favorable. (Rubin, 2013)

Esencialmente se han establecido 2 métodos para valorar la respuesta al tratamiento en los SO. El primero descrito por Huvos, está basado en su método para evaluar muestras de OS de alto grado. Es un método semicuantitativo, en el que la valoración histológica se realiza graduando la extensión de necrosis en relación al porcentaje de tumor residual viable. El sistema de Huvos incluye 4 grados, a saber Grado I: poca o sin evidencia de necrosis; Grado II: necrosis del 50-90% (ver Anexo 1, Figuras 3 y 4); Grado III: necrosis entre el 90-99%; y finalmente Grado IV: 100% de necrosis. (ver Anexo 1, Figuras 5 y 6). Este método de graduación histológica ha demostrado ser efectivo para OS. El SE difiere de un

sarcoma osteogénico en que no produce un componente de matriz extracelular, por lo tanto las células tumorales no dejan rastro de su presencia. De este modo, las células del SE podrían desaparecer por completo en respuesta a la quimioterapia. Por estas razones, podría haber una disminución dramática en el volumen del tumor luego de la quimioterapia preoperatoria sin una demarcación histológica de donde se localizaba el tumor originalmente. Por esto la estimación de la necrosis tumoral se vuelve difícil de calcular basándose únicamente en las células por unidad de área de tumor residual (García-Castellano, 2012). Consecuentemente, Picci y colaboradores propusieron evaluar el tumor viable remanente. Desarrollaron un método que requiere valorar la cantidad absoluta de células tumorales viables luego de quimioterapia preoperatoria. El sistema de Bolonia según Picci (Picci, 1993 y Picci, 2013) se expresa la respuesta a neoadyuvancia como grado I cuando se identifica al menos un nódulo de tumor residual viable. Los nódulos macroscópicos individuales por definición son más grandes que un campo visual de 10x o nódulos microscópicos aislados que colectivamente son más grandes que un campo visual de 10x. Es grado II cuando únicamente se observan focos microscópicos de tumor viable menores a un campo visual de 10x. En el grado III no existe evidencia de células tumorales viables. Este método es de fácil interpretación porque no requiere calcular porcentajes, pero sí requiere un análisis histológico detallado del tejido en múltiples bloques. Si la respuesta a la quimioterapia es pobre, se debe contemplar la opción de tratamiento adicional postoperatorio (también denominado adyuvante) (ver Anexo 1, Figura 7). (García-Castellano, 2012)

Vale la pena mencionar que la clasificación de muchos subtipos de sarcomas es independiente de estudios especiales, como citogenética o genética molecular, pero en el caso de pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Ewing es necesaria la realización de estudios moleculares (preferiblemente a partir de tejido tumoral fresco congelado) para diagnóstico y para entrar en protocolos de tratamiento específicos (Rubin, 2013).

El OS central de bajo grado es un tumor osteogénico que se origina en la cavidad medular del hueso. Representa el 1-2% de todos los osteosarcomas, el pico de

incidencia es en la tercera década, con un ligero predominio en mujeres. Aproximadamente 80% se ubican en huesos largos; fémur distal y tibia proximal. Está compuesto por una proliferación hipocelular fibroblástica con producción variable de osteoide y hueso. Las células tumorales fusiformes están dispuestas en fascículos interpuestos que se propagan y penetran el hueso cortical circundante. Las caracteriza la atipia citológica mínima y escasas figuras mitóticas; así como una amplificación del gen MDM2 en el cromosoma 12. El pronóstico para este tumor es excelente. El tratamiento es quirúrgico con un margen amplio. Sin embargo, hasta un 36% de estos tumores puede progresar a un OS de alto grado, principalmente luego de varias recurrencias (Fletcher, 2013).

El OS convencional es un tumor maligno intraóseo de alto grado, productor de matriz ósea. De ser primario, el hueso circundante al tumor es de apariencia macroscópica e histológica normal. El secundario se origina en un hueso previamente alterado por una condición conocida, por ejemplo, radioterapia local, enfermedad de Paget ósea preexistente o infartos óseos. Epidemiológicamente, el OS convencional tiene una distribución bimodal según edad. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 10 y 14 años de edad, con un segundo pico en adultos de mayor edad (30% ocurren después de 40 años), con una incidencia de 4.2 por 10 millones de personas en mayores de 60 años. Sin embargo, se conoce más sobre el osteosarcoma pediátrico, población en la que se realizan la mayoría de los estudios en centros especializados. (Reed, 2013).

La enfermedad de Paget ósea antes mencionada es una condición localizada en el hueso, relacionada con un aumento dramático en su remodelamiento. Aunque su etiología aún no es clara, se ha postulado una infección viral como factor de riesgo ambiental desencadenante. La transformación osteosarcomatosa ha sido descrita en menos de 1% de los casos de enfermedad de Paget ósea (Peel, 2015) y es más común en pacientes con la variante poliostótica. La transformación sarcomatosa puede ocurrir en cualquier hueso "Pagético" y es más común en pelvis, húmero, cráneo y fémur (Fletcher, 2013)

El OS inducido por radioterapia representa del 2.7 al 5.5% de todos los osteosarcomas, siendo el más común dentro de los secundarios. Este afecta

típicamente pacientes mayores de 40 años. De forma menos común, el OS secundario se asocia a tumores benignos, como la displasia fibrosa o un quiste simple, esto también en pacientes mayores de 40 años.

Aunque la etiología se desconoce, existe alta incidencia en pacientes portadores de ciertos síndromes genéticos. El riesgo de desarrollar un OS post-radiación está en correlación con la dosis de radiación (la mayoría de los pacientes han recibido más de 20 Gy). (Fletcher, 2013)

El OS primario puede originarse de cualquier hueso, pero la inmensa mayoría se origina en los huesos largos de las extremidades, 39% en el fémur distal, seguido por un 15% en la tibia y un 15% en el húmero proximal, todos huesos con placas de crecimiento proliferantes. En huesos largos, el tumor está ubicado en la metáfisis en un 90% de los casos. La afectación de huesos pequeños es rara. Se presenta clínicamente como una masa dolorosa que puede ser palpable, asociado a dolor progresivo de semanas hasta meses de evolución. La piel que se encuentra sobre la zona del tumor puede presentar aumento en la temperatura junto con enrojecimiento. Los tumores grandes pueden limitar los rangos de movimiento de las extremidades y alterar la función muscular. Las características radiológicas son variables. La presentación típica es una masa destructiva, pobremente definida con zonas blásticas y líticas (mixtas) que atraviesan la cortical del hueso y se extienden al tejido blando circundante. Al crecer, la masa destruye e infiltra más allá de la corteza con engrosamiento del periosteo, se produce un depósito en capas de hueso reactivo en el extremo distal y proximal del tumor, formando el llamado triángulo de Codman. También se deposita hueso reactivo en un patrón de sol naciente o en tela de cebolla a lo largo del tallo tumoral. El OS convencional macroscópicamente se presenta como una masa grande, metafisiaria, intramedular, de color blanco grisáceo y arenosa. La histopatología tiene un amplio espectro morfológico. El tumor crece con un patrón infiltrativo, reemplazando el espacio medular, rodeando y erosionando trabéculas preexistentes. Las células neoplásicas exhiben anaplasia y pleomorfismo marcado, éstas pueden ser de morfología epitelioides, plasmocitoides, fusiformes, de célula pequeña y redonda o fusiforme, con citoplasma eosinófilo. Es esencial para el

diagnóstico identificar el hueso neoplásico (no se requiere una cantidad mínima), el cual está en íntima relación con las células tumorales. El OS convencional contiene cantidades variables de cartílago neoplásico o componentes fibroblásticos. De acuerdo a la matriz que predomine, el OS convencional se subdivide en las siguientes variantes: osteoblástica, condroblástica y fibroblástica. Otros subtipos son las variantes rico en células gigantes, similar a osteoblastoma, epitelioide, de célula clara y similar a condroblastoma, aunque actualmente no hay relación entre estos subtipos con el tratamiento y el pronóstico. El OS ya sea primario o secundario tiene un perfil inmunohistoquímico amplio que carece de especificidad diagnóstica. Comúnmente expresa la proteína S100, actina de músculo liso (SMA, por sus siglas en inglés), enolasa (NSE, por sus siglas en inglés) y CD99 que es una glicoproteína de superficie. El OS tiene un cariotipo altamente complejo con múltiples aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas (Fletcher, 2013) (Folpe, 2010).

El OS convencional primario central se origina en la porción central del hueso sin una lesión precursora benigna. Puede aparecer en cualquier hueso que derive de osificación endocondral, los sitios más comunes son la pelvis (específicamente el hueso iliaco) seguido de fémur proximal, húmero proximal, fémur distal y costillas. Los huesos pequeños de manos y pies son raramente afectados. Es raro en cabeza y cuello y si aparece, es en la base del cráneo. Los síntomas comunes son edema y dolor local, usualmente de larga duración (de meses a años). En la radiografía simple son radiolúcidos con un puntilleo u opacidades en anillo que correlacionan con zonas de mineralización. Hay erosión o destrucción cortical. La corteza puede estar engrosada pero sin reacción perióstica.

Macroscópicamente, la superficie de corte es translúcida, lobular, gris-azulada por la presencia de cartílago hialino. Pueden haber áreas con material mucoide o quístico. También puede tener áreas amarillas con aspecto de "tiza" por depósitos de calcio (mineralización).

Microscópicamente, a bajo aumento se logra apreciar la producción abundante de matriz cartilaginosa formando lóbulos irregulares de cartílago de diferentes tamaños. Estos lóbulos pueden estar separados por bandas fibrosas o trabéculas

óseas. Puede ser difícil hacer la diferencia con encondroma (tumor benigno) y las características que favorecen el diagnóstico de CS son: alta celularidad, presencia de atrapamiento de hueso, cromatina abierta, matriz mucoide y una edad >45 años. En el CS los condrocitos varían en tamaño y forma, con un núcleo grande hipercromático. Pueden encontrarse binucleación, cambio mixoide, necrosis y figuras mitóticas. La mutación del gen IDH1 se identifica con inmunohistoquímica en solo el 20% de los casos. (ver Anexo 1, Figura 8)

La graduación es útil ya que predice el comportamiento biológico y el pronóstico. El grado histológico es el predictor más importante de recurrencias locales y metástasis. El CS grado I se comporta como una lesión localmente agresiva y solo metastatiza en casos excepcionales. La supervivencia a 5 años es de 83% y los pacientes mueren de tumores localmente recurrentes que son difíciles de manejar quirúrgicamente (como en pelvis y cráneo). Los que se localizan en huesos largos pueden ser tratados con curetaje y tienen buen pronóstico. Sólo 10% de las recurrencias muestran un aumento en el grado histológico. Los grados II y III tienen peor pronóstico, combinados tienen una supervivencia a los 5 años de 53% y el tratamiento debe incluir una resección en bloque.

Cuando se menciona el CS central secundario, se trata del que tiene origen en un encondroma preexistente. También existe el CS periférico secundario que es el CS yuxtapuesto a una capucha cartilaginosa de un osteocondroma (lesión benigna).

El término Sarcoma de Ewing abarca entidades formalmente denominadas como Sarcoma de Ewing clásico, Sarcoma de Ewing extraesquelético (SEE), Tumor de Askin o Sarcoma de Ewing de pared torácica y Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET, por sus siglas en inglés), para el Sarcoma de Ewing con diferenciación neuroectodérmica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo (ES/PNET, por sus siglas en inglés). El SE es un sarcoma de células redondas y azules con hallazgos moleculares característicos, que puede tener varios grados de diferenciación neuroectodérmica. Se diagnostican cerca de 250 casos nuevos al año en Estados Unidos, 20-30% de estos con metástasis al momento del diagnóstico (Reed, 2013). Este sarcoma es predominantemente óseo y representa del 6-8% de todos

los tumores óseos primarios, sin embargo, es el segundo SO en frecuencia en niños y adultos jóvenes, luego del osteosarcoma. Entre el 10-20% de los casos tienen presentación extraesquelética. En la mayoría de los casos se puede identificar una traslocación balanceada que involucra el gen EWSR1, localizado en el cromosoma 22. Este gen es parte de la familia de factores de transcripción ETS. Esta serie de eventos da origen a la formación de oncogenes de fusión, que son la clave de la patogénesis del SE. En niños y adolescentes, 50% de los casos se localizan en el esqueleto axial, de estos 25% en pelvis. El 46% en la diáfisis o en la porción diáfiso-metafisiaria de huesos largos (26% fémur), aunque también se ha descrito en cráneo, vértebras, escápula y huesos tubulares cortos de manos y pies. Sin embargo, en adultos hay una prevalencia en tejidos blandos extraesqueléticos principalmente en pared torácica, músculos paravertebrales, extremidades, glúteos pero también hay reportados reportado casos en riñón (Hakky, T. S., 2012) y útero (Geens, L., 2013). Un análisis reciente del registro SEER realizado en pacientes menores de 40 años, reportó una frecuencia de 31% en el SEE. Tiene un predominio en hombres con una relación hombre:mujer de 1.4:1. Este tumor es notablemente más común en personas caucásicas que en cualquier otro grupo étnico. El síntoma clínico más común es el dolor, asociado a un trauma en pacientes físicamente activos. El siguiente síntoma en frecuencia es edema o la presencia de una masa, aunque el examen físico revela hallazgos patológicos solo en dos tercios de los casos. Radiológicamente se observa una lesión osteolítica y a veces esclerótica que involucra la diáfisis de un hueso tubular largo. Macroscópicamente, el SE óseo y el SEE son de color grisáceo, con bordes destructivos y márgenes invasivos. A menudo presentan regiones hemorrágicas o necróticas. Histopatológicamente, la mayoría de los casos están compuestos por células redondas, pequeñas y uniformes con núcleo ovalado de cromatina fina. El inmunofenotipo clásico carece de diferenciación neural y típicamente tiene positividad de membrana para CD99 (ver Anexo 1, Figura 9). Cerca del 25% de los pacientes presentan una metástasis detectable en el momento del diagnóstico, de las cuales 35% se ubican en el pulmón, seguido en frecuencia por médula ósea y

hueso (sin médula ósea) (Fletcher, 2013) (Potratz, 2012) (Burningham, 2012) (García-Castellano, 2011) (Iwamoto, 2006).

La rareza de estas neoplasias y la complejidad de su terapia vuelven indispensable la atención en centros especializados con oncólogos pediátricos y de adultos, cirujanos ortopédicos, cirujanos generales y de tórax, patólogos expertos en sarcomas, radioterapeutas, expertos en rehabilitación, psicólogos, personal de enfermería dedicado y otros especialistas que garanticen el tratamiento y rehabilitación óptimos con el fin de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (Palmerini, 2011).

Sarcomas de tejido blando

Actualmente, la edad media del diagnóstico para STB es 56 años; aproximadamente 10.4% se diagnostican en pacientes menores de 20 años, mientras 52.2% se encuentran en pacientes por encima de los 55 años. Conforme la base de datos SEER, la incidencia de STB actualmente es 3.7 por 100,000 hombres contra 2.6 por 100,000 mujeres, con el número de casos en aumento.

Los sarcomas como grupo, en particular STB, son más frecuentes en la población pediátrica donde representan hasta 15% de todos los tumores malignos.

El CAP recomienda utilizar el sistema de AJCC (llamado TNM) para estadificación de tumores de tejido blando. El estadio patológico (pTNM) consiste en escisión y evaluación patológica de un tumor primario y evaluación clínica o radiológica de metástasis local o regional. Aunque la medida tumoral actual designada es 5 cm o menos y más de 5 cm, el tamaño debe verse como una variable continua para contar con la posibilidad de dicotomizar la población. La profundidad se evalúa con respecto a la posición de la fascia en la extremidad o el tronco. Se define como superficial cuando la lesión no involucra la fascia del músculo en una extremidad o en el tronco. La lesión es profunda cuando se localiza parcial o completamente dentro de uno o más grupos musculares en una extremidad, así como los tumores superficiales que presentan invasión de la fascia muscular.

De forma distinta a la mayoría de los órganos, la estadificación de los sarcomas de tejido blando es afectada por el grado histológico además del tamaño y la profundidad.

Los sistemas de graduación histológica más ampliamente utilizados para los tumores de tejido blando son los sistemas del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) y el del Grupo de Sarcomas del Centro de Cáncer de la Federación Francesa (FNCLCC, por sus siglas en inglés). Ambos sistemas tienen tres grados y están basados en la diferenciación tumoral, la actividad mitótica y la necrosis tumoral y ambos sistemas correlacionan con el pronóstico. Sin embargo, además de estos criterios el sistema del NCI requiere la cuantificación de la celularidad y el pleomorfismo para ciertos subtipos de sarcomas, lo cual es difícil de determinar objetivamente. El tumor de tejido blando que se incluyó en este estudio, el sarcoma sinovial ha sido asignado por el sistema de FNCLCC con el mayor puntaje de diferenciación tumoral, por lo que el grado histológico suele ser II o III, ambos altos (Hogendoorn, 2004).

Según las guías de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ESMO, por sus iniciales en inglés) en enfermedad localizada el tratamiento estándar es la cirugía para todos los pacientes adultos con una escisión amplia y márgenes negativos. La quimioterapia se considera como opción cuando la enfermedad es extensa, tomando en cuenta los factores pronósticos, aunque se carece de evidencia formal de que esto mejore los resultados. La quimioterapia se da preferiblemente antes de la cirugía y de este modo se puede valorar la respuesta tumoral y subsecuentemente la duración del tratamiento. (Casali, P. G., & Blay, J.P., 2010)

El SS es un tumor mesenquimal que muestra grados variables de diferenciación epitelial y esto incluye formación de glándulas. La traslocación cromosómica t(X;18) es muy específica para el sarcoma sinovial. Conforme la base de datos SEER, el SS representa del 6 al 10% de los casos nuevos de sarcomas. Puede ocurrir a cualquier edad y tiene una distribución equitativa entre géneros. Más de la mitad de los pacientes son adolescentes y adultos jóvenes; 58% de los casos ocurren entre los 10 y los 40 años de edad y 77% aparecen antes de los 50 años,

con un pico en la tercera década de vida. (Reed, 2013) (Burningham, 2012), (Beauchamp, 2011)

La mayoría de los sarcomas sinoviales (70%) se origina en el tejido blando profundo (fascia y músculo esquelético) de extremidades superiores y de extremidades inferiores, a menudo con una ubicación yuxtaarticular. Alrededor de 15% se originan en el tronco y 7% en cabeza y cuello.

Clínicamente, el SS se presenta como una masa dolorosa con un crecimiento inicial lento. Hasta un tercio de los casos tiene calcificaciones irregulares detectables radiológicamente. Algunos investigadores han sugerido que la presencia de calcificaciones tumorales indica un mejor pronóstico, sin embargo, esta teoría se encuentra en debate (Wilkerson, 2012).

Macroscópicamente, el tumor típicamente mide entre 3 y 10 cm de diámetro, usualmente se encuentra circunscrito y puede ser multinodular o multiquístico.

Histológicamente, estos tumores se dividen en dos categorías: monofásico y bifásico. En el bifásico, ambos componentes, el de células fusiformes y el epitelial están presentes en una proporción variable. Las células epiteliales están dispuestas en nidos sólidos, cordones o glándulas con una estructura tubular, alveolar o papilar. En las áreas glandulares, las células epiteliales pueden ser cúbicas o cilíndricas con núcleo oval, vesicular y típicamente con más citoplasma que el de las células del componente fusiforme. Este último está constituido por células fusiformes, monomórficas con escaso citoplasma y núcleo ovoide, hipercromático, con cromatina granular regular y nucléolo inconspicuo. La relación núcleo:citoplasma es alta. Las células están dispuestas en sábanas densas y ocasionalmente hacen un patrón atigrado, en empalizada o en “escamas de pescado”. La cantidad de colágeno es variable, generalmente escaso. Pueden encontrarse focos de cambio mixoide alternando con áreas hipocelulares y microquistes. Muchos SS presentan vasos sanguíneos dilatados con aspecto “en astas de venado” y tener abundantes mastocitos. (ver Anexo N1., Figura 10)

En cualquiera de los subtipos de SS, monofásico o bifásico, se pueden encontrar áreas pobremente diferenciadas donde las células fusiformes tienen marcada atipia nuclear y alta actividad mitótica (>15 figuras por diez campos de alto poder

contiguos). Actualmente, el diagnóstico histológico puede ser corroborado por la presencia de la traslocación del cromosoma 18 con el cromosoma X, lo cual resulta en un producto de fusión entre el gen SYT ubicado en el cromosoma 18 y el gen SSX del cromosoma X. Los dos principales productos de fusión de genes son: SYT-SSX2 en tumores monofásicos y SYT-SSX1 en tumores bifásicos.

El antígeno epitelial de membrana (EMA, por sus siglas en inglés) es el marcador más sensible para sarcoma sinovial, especialmente en el monofásico y en el pobremente diferenciado. Hay expresión focal de la proteína S100. La mayoría de los SS son positivos para CD99, que puede tener una tinción de membrana. El TLE1 se encuentra positivo para núcleo en el 80% de los casos en cualquiera de sus subtipos histológicos.

La mayoría de las metástasis ocurren en pulmón y hueso. Los determinantes pronósticos son: el estadio tumoral en la presentación, el tamaño tumoral y el grado histológico según la FNCCLC. Se han reportado como marcadores de buen pronóstico pacientes con tumores menores a 5 cm de diámetro y sin necrosis. Los niños tienen mejor pronóstico así como la localización en extremidades (Fletcher, 2013) (Enzinger, 2014).

2.2 Referencia contextual

Estudios preliminares

2.2.1 Europa

En Italia, la incidencia de los tumores primarios de hueso se encuentra entre 0,8-1 caso por 100000 habitantes, por lo que se calcula unos 500 casos nuevos de tumores malignos óseos por año. De estos, el porcentaje correspondiente a OS está entre 20 y 25%. En el registro de tumores óseos malignos del Instituto Ortopédico Rizzoli de Bolonia (norte de Italia), la edad media de los pacientes con OS es de 19 años y el 90% de los casos se da en huesos largos. El 80% de todos los casos lo constituye la variante central de alto grado de malignidad y cerca del 20% de los casos nuevos tienen metástasis al momento del diagnóstico. En los últimos 20 años, se ha registrado un aumento de la supervivencia desde menos

del 20% a más del 60% gracias a un tratamiento integral y se estima necesario un abordaje multidisciplinario centralizado en hospitales de referencia.

En Italia, se diagnostican cerca de 60 casos nuevos por año de SE óseo, de los cuales dos terceras partes se dan en pacientes menores de 20 años. En los Estados Unidos, la incidencia es de 3,4 casos nuevos por año por millón de habitantes. (Palmerini, 2011).

Aunque la edad media del diagnóstico del SE es de 14 años, en un análisis del Intergrupo Europeo Cooperativo del estudio del Sarcoma de Ewing (EICESS, por sus siglas en inglés), en el cual reclasificaron molecularmente sarcomas previamente diagnosticados como indiferenciados, 20% de los pacientes resultaron mayores de 20 años. Esto traduce un aumento en la incidencia del SE en adultos jóvenes (Potratz, 2011).

En 2013, en el Reino Unido se reportaron 580 casos nuevos de sarcomas óseos, de estos 310 fueron diagnosticados en hombres y 270 en mujeres. Más de la mitad (52%) se diagnosticaron en personas menores de 50 años (2011-2013) y la mayoría tuvo localización en extremidades. Con respecto a la supervivencia, casi 6 de 10 (56%) de las personas diagnosticadas con sarcoma óseo en Inglaterra van a sobrevivir a su enfermedad por 5 años o más (2001-05). La información sobre los factores de riesgo es limitada, menos del 1% de los casos con diagnóstico de SO en el Reino Unido están relacionadas a estilos de vida.

En el año 2010, alrededor de 3300 personas fueron diagnosticadas con sarcoma de tejidos blandos en el Reino Unido, de estos 1700 fueron hombres y 1600 mujeres. Los subtipos de sarcoma de tejido blando más frecuentes entre los años 2008 y 2010 fueron leiomioma (18%), sarcoma fibroblástico (14%) y liposarcoma (13%), la mayoría de localización en extremidades. Una quinta parte de los sarcomas de tejido blando no se registraron con un subtipo específico ("sarcoma, sin otra especificación"). Alrededor de 90 niños por debajo de la edad de 15 años son diagnosticados con sarcomas de tejidos blandos y esto representa 4% de todos los casos de cáncer en este grupo etario. En los niños, las tasas de supervivencia se han duplicado desde los años 60. Casi 7 de 10 niños sobreviven su enfermedad por al menos 5 años. Al día de hoy más de 5 de cada 10

adolescentes sobreviven a su sarcoma de tejido blando por al menos 5 años. La supervivencia es más alta en mujeres jóvenes (68%) que en hombres jóvenes (55%) (Statistic by cancer type, 2016).

Antes de 1970 el tratamiento quirúrgico del OS era exitoso en menos del 20% de los pacientes y la mayoría de las muertes se debían al rápido desarrollo de metástasis pulmonares. Desde la incorporación de la quimioterapia el tratamiento multimodal ha aumentado la supervivencia a 5 años a un 70%, con escasa mejoría en las últimas 2 décadas, sobretodo en pacientes adultos. La respuesta a la terapia neoadyuvante provee información pronóstica con las tasas de necrosis tumoral, que son utilizadas para guiar el tratamiento posoperatorio. Ensayos de gran magnitud han demostrado tasas de supervivencia a 5 años inferiores en pacientes con pobre respuesta contra pacientes con buena respuesta (45-56% contra 71-80%). (O’Kane, G. M., 2015).

En el Departamento de Oncología Musculoesquelética del Instituto Ortopédico Rizzoli de Italia se realizó un estudio que incluyó a 1058 pacientes con OS ubicado en extremidades, para valorar la respuesta histológica a la quimioterapia, y encontraron que 59% de los pacientes tuvieron buena respuesta (>90% de necrosis tumoral) y 41% tuvieron mala respuesta (<90% de necrosis tumoral) (Bacci, 2013). En 2010, en esta misma institución, los investigadores realizaron un estudio que incluyó a 300 pacientes menores de 40 años con diagnóstico de SE no metastásico y reportaron la evaluación histológica utilizando el sistema de Picci en 220 pacientes, demostrando lo siguiente: necrosis tumoral Grado I en 110 pacientes (50%), Grado II en 46 pacientes (21%) y Grado III en 64 pacientes (29%). Se documentó buena respuesta más frecuentemente en niños, mujeres y pacientes con el tumor localizado en alguna extremidad (Ferrari, 2010).

2.2.2. Norteamérica

Una gran parte de los estudios realizados en Estados Unidos utiliza como base de datos el SEER (por sus siglas en inglés Surveillance, Epidemiology, and End Results) que registra datos de 1978-2001, respaldado por el NCHS, siendo una

fuentes acreditadas de información sobre la incidencia y supervivencia del cáncer en Estados Unidos.

El Centro de investigación de Sarcomas de la Universidad de Houston en Texas, utilizando la base de datos previamente mencionada, en 2008 realizó un estudio sobre la epidemiología y etiología de los sarcomas en el cual incluyeron probables factores de riesgo ambientales y factores genéticos predisponentes. En esta revisión documentaron un incremento en la incidencia en sarcomas en Estados Unidos e infirieron que podría deberse a la mejora en los sistemas de registro, herramientas diagnósticas y definiciones patológicas y no tratarse de un aumento real en la enfermedad y aunque varias etiologías ambientales como el uso de radioterapia, la inmunosupresión por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o trasplantes de órganos sólidos y exposición a pesticidas o herbicidas, podrían estar contribuyendo en un aumento real en la incidencia. Las alteraciones genéticas, germinales o somáticas, podrían jugar un papel clave en el desarrollo de sarcomas, en consecuencia, de forma paralela están generándose tecnologías proteómicas y genómicas. Se ha establecido un interés particular en los genes de fusión, que son específicos para un subtipo de sarcoma y de esta manera podrían ser útiles como objetivos moleculares para diagnóstico y tratamiento (Leah, 2008) (Reed, 2013).

Con el fin de identificar factores de riesgo ambientales potenciales para sarcomas, la División Pediátrica de Hematología-Oncología en el Centro para Investigación del Cáncer Pediátrico de la Universidad de Utah, se dio la tarea de revisar todos los artículos publicados sobre la epidemiología de los sarcomas. De esta revisión además, se obtuvo información de antecedentes en la epidemiología descriptiva y genética básica de los sarcomas. Las exposiciones evaluadas relacionadas a la etiología fueron: hormonas femeninas y factores reproductivos durante el periodo prenatal y en el crecimiento y desarrollo, infecciones, tipo de trabajo (exposición ocupacional), radiación, uso de tabaco, alcohol y drogas. De estas la mayoría carecieron de evidencia suficiente para sacar conclusiones sólidas. Específicamente, los individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo claro aumentado para el sarcoma de Kaposi.

Además la exposición a radiación a través de radioterapia mostró estar fuertemente asociado al desarrollo de un sarcoma secundario. Esta evidencia demostró ser consistente en los estudios revisados (Burningham, 2012).

2.2.3. Latinoamérica

En Río de Janeiro, Brasil se hizo una revisión de casos de niños y adolescentes con diagnóstico de OS de enero de 1992 a diciembre de 2001 con el fin de identificar las características clínicas en el OS e investigar su influencia sobre el pronóstico en esta población. Se incluyeron 50 pacientes en este estudio y se determinó que la edad promedio del diagnóstico es 13 años, que el 68% de los pacientes son hombres y que la localización tumoral más frecuente corresponde en primer lugar al fémur en un 50% de los casos, seguido por la tibia en un 30%. Además se logró determinar que la enfermedad metastásica al diagnóstico, los niveles sanguíneos elevados de deshidrogenasa láctica (>1000 UI/ml) y la necrosis tumoral <90% son predictores de un mal pronóstico (Rech, 2004).

En el Hospital de Cáncer A.C. Camargo ubicado en Sao Paulo, Brasil se realizó un estudio que describió la experiencia institucional con el tratamiento en el sarcoma sinovial, haciendo énfasis en las asociaciones entre las variables clínicas, patrones de recurrencia y supervivencia. La recolección incluyó casos entre 1970 y 2001 con un total de 57 casos. Entre los resultados relacionados con las variables clínicas se encontró que la edad media al diagnóstico es de 26 años, 56% son hombres y 79% caucásicos. Los tumores se localizaron en miembro inferior en un 74% y de estos, 53% en la región proximal (muslo y cintura pélvica). La mayoría fueron mayores de 5 cm y 3 casos de los 57 presentaron metástasis a ganglios linfáticos. Entre las conclusiones del estudio se determinó que los datos obtenidos apoyan la hipótesis de que el sarcoma sinovial es un tumor agresivo con alta tasa de recidiva (Correa, 2005).

En el Instituto de Ortopedia y Traumatología de Buenos Aires, Argentina, se realizó un estudio retrospectivo de 28 pacientes (10 hombres y 18 mujeres) con diagnóstico de CS localizado en el húmero proximal entre el año 1988 y 2010, en el cual el seguimiento promedio fue de 6 años y la edad promedio de los pacientes

fue de 48 años. En esta serie hubo 13 CS de grado I, 11 de grado II, 2 de grado III y 2 CS desdiferenciados. Entre los datos analizados, se documentaron 2 recidivas locales. Estos datos fueron analizados en conjunto con los diferentes abordajes quirúrgicos utilizados en estos pacientes (curetaje con relleno, resección del tumor con reconstrucción) y como resultados se obtuvo una alta tasa de conservación de la extremidad en el tratamiento del CS del húmero proximal sin afectar el índice de supervivencia de los pacientes en esta serie (Millán, 2011).

2.3. Centroamérica y Costa Rica

En el Hospital San Juan de Dios de San José, Costa Rica, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el título “Sarcoma de tejidos blandos”, entre los años 2002 y 2003, con un total de 43 casos de tumores clasificados como sarcomas de tejido blando y entre estos se presentaron 4 casos en relación al “sarcoma sinovial monofásico” ubicados en extremidades inferiores, 3 pacientes del sexo femenino. Una observación importante de este estudio es que los diagnósticos iniciales de las biopsias no describían el grado histológico, ni fue posible obtenerla de las descripciones microscópicas, contrastando lo descrito en las publicaciones médicas acerca de su importancia (Porrás, 2004).

Un estudio retrospectivo de pacientes con OS y sarcoma de Ewing óseos diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica, entre enero de 1996 y diciembre de 2006, mostró una proporción del sexo femenino de 2:1 en la presentación del SE. El OS presentó una proporción del sexo masculino 2:1. La rodilla fue la zona de mayor presentación del osteosarcoma (Linero, 2006).

En el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia de San José, Costa Rica, se hizo un estudio observacional transversal de un periodo de 5 años en el cual se caracterizó epidemiológicamente y se evaluó la respuesta al tratamiento neoadyuvante de 15 casos de osteosarcomas a los que se les realizó mapa de necrosis. Con el análisis de los mapas de necrosis se demostró un fracaso del tratamiento neoadyuvante utilizado, con mala respuesta terapéutica en más del 90% de los casos (Rojas, 2011).

En Costa Rica y Centroamérica hasta la fecha no hay estudios reportados sobre datos sociodemográficos y clínico-patológicos para conocer y comparar el comportamiento del OS, CS, SE y SS. Por tal motivo, el objetivo general del presente trabajo es describir dichas características de las biopsias de pacientes con OS, CS, SE y SS en el periodo del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015.

Los datos nacionales tomados del Sistema de Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud Pública y del Instituto Nacional de Estadística y Censos para estas neoplasias correspondientes al periodo 2004-2013, filtrados para personas mayores de 12 años, revelan sobre la distribución de los casos diagnosticados por año de osteosarcoma, que la mayor cantidad de casos reportados anualmente se ubica en los años 2008, 2010 y 2013, con la presencia de tasas de incidencia más elevadas en estos años, alcanzando 5.6 casos/1000000 habitantes, 4.7 casos/1000000 habitantes y 3.7 casos/1000000 habitantes para cada uno de los años, respectivamente (Ver Figura 11). En cuanto a la distribución anual de casos de condrosarcoma en Costa Rica desde el 2004 hasta el 2013, el 2012 presentó el mayor número de casos con 16 y una tasa de 4.9 casos/1000000 habitantes. Durante este periodo se ha demostrado una tendencia creciente desde el 2007 hasta el 2012 y un descenso para el 2013 (Ver Figura 12). La distribución del sarcoma de Ewing en el país durante el periodo 2004 a 2013 evidenció que el mayor número de casos se presentaron en el 2004 con una tendencia que se ha mantenido estable en la tasa de incidencia durante el periodo (Ver Figura 13). La distribución del Sarcoma Sinovial según año de diagnóstico evidenció que en 2009 se presentó el mayor número de casos con 12 mientras que el 2011 presentó una incidencia acumulada de 3.74 casos/1000000 habitantes que ha permanecido estable hasta 2013. (ver Figura 14) (Registro Nacional de Tumores, 2016) (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2015)

Capítulo III

3. Metodología de la investigación y diseño utilizado

3.1 Tipo de investigación

El tipo de estudio corresponde a un estudio observacional transversal desarrollado en los registros anatomopatológicos de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015.

3.2 Selección de los individuos

3.2.1 Criterios de inclusión de los participantes:

Rango de edad: mayores de 12 años.

Género: masculino y femenino.

Etnia: sin distinción.

Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: se incluirá pacientes adolescentes y embarazadas.

Pruebas de laboratorio y gabinete: no se realizarán.

3.2.2 Criterios de exclusión:

Sarcoma como componente de una neoplasia maligna de tipo mixto (carcinosarcoma), de una neoplasia de células germinales o de un liposarcoma desdiferenciado.

3.3 Fuentes y recopilación de datos

Método de identificación y reclutamiento: se incluyó los casos según el diagnóstico de biopsia en las bases de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, la cual también incorpora el reporte de estudios radiológicos. Para propósito del estudio, a cada caso se le asignó un código con número consecutivo para proteger la confidencialidad de la información de los pacientes.

4. Procesamiento de muestras o especímenes

Los datos se recabaron en una hoja de recolección (Ver Anexo N. 3)

5. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios, los datos fueron ingresados a un formulario diseñado en Microsoft Excel para su posterior análisis.

6. Análisis de datos

Se realizó el análisis de los hallazgos para cada una de las patologías bajo estudio por medio de la estimación de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas de distribución según sexo, provincia de residencia, año del diagnóstico, localización de la lesión, tipo histológico y la presencia de mapa de necrosis. La presencia de mapa de necrosis fue estimada solo en las patologías en que está indicado según la literatura médica.

Se realizó la determinación de los promedios y desviación estándar para las variables cuantitativas, en las que se fueron analizadas la edad y el tamaño del tumor.

Todos los análisis fueron realizados por medio del software estadístico Stata 10.1 (Stata Corp, Texas USA, 2009).

7. Aspectos Éticos

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Local de Bioética (CLOBI) del Hospital San Juan de Dios. El número de protocolo que se le asignó fue el CLOBI-HSJD-039-2015.

Capítulo IV

4. Resultados de la investigación aplicada

Entre 2004 y 2015 se encontró los siguientes casos en el HSJD: 30 osteosarcomas, 25 condrosarcomas, 25 sarcomas de Ewing y 33 sarcomas sinoviales.

4.1 Describir la distribución según año del diagnóstico de los pacientes con osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial atendidos en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero del año 2004 al 31 de diciembre del año 2015.

Con respecto al año del diagnóstico se evidenció que dentro del periodo evaluado el mayor número de casos de osteosarcoma se presentaron entre el 2012 y el 2015 con un 13.3% (4/30) cada año, seguido de los años 2010 y 2011 con un 10.0% (3/30) de los pacientes diagnosticados cada año (Ver Cuadro 1).

La distribución según año del diagnóstico de condrosarcoma se evidenció que dentro del periodo evaluado el mayor número de casos se presentaron en el 2013 y 2016 con un 16.0% (4/25) en cada año y en menor porcentaje los años 2009, 2011 y 2012 (Ver Cuadro 2).

Con respecto al año del diagnóstico de sarcoma de Ewing óseo se evidenció que dentro del periodo evaluado el mayor número de casos se presentaron en el 2004 y el 2009 con un 27.3% (3/11) cada año, seguido del 2010 con un 18.2% (2/11) de los casos (Ver Cuadro 3).

Con respecto al año del diagnóstico de Sarcoma de Ewing Extraesquelético se evidenció que durante 2004, 2005, 2007 y 2013 se diagnosticaron el mayor porcentaje de casos, con un 14.3% (2/14) para cada uno de los años (Ver Cuadro 4).

Con respecto al año del diagnóstico de Sarcoma Sinovial, se evidenció que dentro del periodo evaluado el mayor número de casos se presentaron en el 2007 y en el 2011 con un 18.2% (6/33) cada año, seguido del 2015 con un 12.1% (4/33) de los pacientes diagnosticados (Ver Cuadro 5).

4.2 Describir las tendencias de la población de estudio según sexo, edad y lugar de residencia de los pacientes con osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial atendidos en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero del año 2004 al 31 de diciembre del año 2015

Un total de 30 pacientes con osteosarcoma fueron valorados en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2015.

La distribución de los tumores según sexo evidenció ser de 73.3% (22/30) del sexo masculino y en el 26.7% (8/30) del sexo femenino (Ver Cuadro 6).

Con respecto a la edad, se evidenció que la edad media fue de 29.1 años (DE: 17.4) con 30.9 años (DE:18.6) para el sexo masculino y de 26.5 años (DE: 14.2) para el sexo femenino (Ver Cuadro 7).

Al evaluar la distribución según provincia de residencia, se evidenció que la provincia de San José fue la que contó con mayor porcentaje de casos con un 73.3% (22/30), seguido de Puntarenas con 13.3% (4/30) y de Alajuela con 10.0% (3/30) (Ver Cuadro 8).

En relación al condrosarcoma, un total de 25 pacientes fueron valorados en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2015.

La distribución de los tumores según sexo evidenció ser de 64.0% (16/25) del sexo masculino y en el 32.0% (8/25) del sexo femenino (Ver Cuadro 9).

Con respecto a la edad, se evidenció que la edad media fue de 48.8 años (DE: 19.3) para el sexo masculino y de 51.1 años (DE: 19.2) para el sexo femenino con una media general de 48.9 años (DE: 18.8) (Ver Cuadro 10).

Al evaluar la distribución según provincia de residencia, se evidenció que la provincia de San José fue la que contó con el 80% (20/25) de los casos, seguido de las provincias de Puntarenas y Alajuela en menor porcentaje (Ver Cuadro 11).

Un total de 11 pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo fueron valorados en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2015.

La distribución de los tumores según sexo evidenció ser de 63.6% (7/11) del sexo masculino y en el 36.4% (4/11) del sexo femenino (Ver Cuadro 12).

Con respecto a la edad, se evidenció que la edad media fue de 26.3 años (DE:10.8) con 24.9 años (DE: 9.5) para el sexo masculino y 28.8 años (DE: 13.9) para el sexo femenino (Ver Cuadro 13).

Al evaluar la distribución según provincia de residencia, se evidenció que la provincia de San José fue la que contó con mayor porcentaje de casos con un 81.8% (9/11) seguido de la provincia de Cartago con 9.1% (1/11) y Alajuela con 9.1% (1/11) (Ver Cuadro 14).

Un total de 14 pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético fueron valorados en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre del 2015. La distribución de los tumores según sexo evidenció ser de 64.3% (9/14) del sexo masculino y en el 35.7% (5/14) del sexo femenino (Ver Cuadro 15).

Con respecto a la edad se evidenció que la edad media fue de 21.9 años (DE: 11.7), con 21.1 años (DE: 11.7) para el sexo masculino y 23.2 años (DE: 12.9) para el sexo femenino (Ver Cuadro 16).

Al evaluar la distribución según provincia de residencia, se evidenció que la provincia de San José fue la que contó con mayor porcentaje de casos con un 85.7% (12/14) seguido de la provincia de Cartago con 7.1% (1/11) y Guanacaste con igual porcentaje (Ver Cuadro 17).

Un total de 33 pacientes con sarcoma sinovial fueron valorados en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2015.

La distribución de los tumores según sexo evidenció ser de 63.6% (7/11) del sexo masculino y en el 36.4% (4/11) del sexo femenino (Ver Cuadro 18).

Con respecto a la edad se evidenció que la edad media fue de 26.3 años (DE: 10.8), con 24.9 años (DE: 9.5) para el sexo masculino y 28.8 años (DE: 13.9) para el sexo femenino (Ver Cuadro 19).

Al evaluar la distribución según provincia de residencia, se evidenció que la provincia de San José fue la que contó con mayor porcentaje de casos con un 81.8% (9/11) seguido de la provincia de Cartago con 9.1% (1/11) y Alajuela con 9.1% (1/11) (Ver Cuadro 20).

4.3 Describir la ubicación anatómica de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial.

De la totalidad de los casos evaluados de Osteosarcoma, el 36.7% (11/30) se localizaron en el fémur, un 13.3% (4/30) en el húmero o la tibia y 10.0% (3/30) se localizaron en la fibula o la pelvis (Ver Cuadro 21).

Con respecto a las localizaciones más frecuentes de Condrosarcoma, se evidenció que el 16.0% (4/25) fueron en el húmero, un 12.0% (3/25) en las costillas o la pelvis y un 8.0% (2/25) en el carpo o fémur (Ver Cuadro 22). De la totalidad de los casos evaluados de Sarcoma de Ewing Óseo, la localización más frecuente fue en la pelvis en el 27.3% (3/11), seguida del fémur en el 18.2% (2/11) y en menor porcentaje las otras localizaciones (Ver Cuadro 23).

De la totalidad de los casos evaluados de Sarcoma de Ewing Extraesquelético, la localización más frecuente fue en el glúteo que se presentó en el 21.4% (3/14), seguida de la cavidad abdominal y cabeza en el 14.3% (2/14) cada una de las localizaciones (Ver Cuadro 24).

De la totalidad de los casos evaluados de Sarcoma Sinovial, la localización más frecuente fue en el antebrazo que se presentó en el 15.2% (5/33), seguida del muslo, rodilla y pie en el 12.1% (4/33) cada localización y en menor porcentaje en el dorso y vísceras (Ver Cuadro 25).

4.4 Precisar el tamaño de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial.

El tamaño medio de los Osteosarcomas es de 12.4 cm (DE: 6.1).

El tamaño medio de los Condrosarcomas es de 9.7 cm (DE: 7.5).

El tamaño medio de los Sarcomas de Ewing evidenció ser de 15.4 cm (DE: 6.1) en 5 de los 11 casos analizados. No se documentó el tamaño en 6 casos (54.6%), los cuales solo tuvieron biopsia incisional.

El tamaño medio del SEE evidenció ser de 6.8 cm (DE: 5.6) en 8 de los 14 casos analizados, con la presencia de 4 casos (28.6%) de biopsia incisional y 2 (14.3%) de los casos donde no fue documentado en los registros disponibles.

El tamaño medio de los Sarcomas Sinoviales es 8.6 cm (DE: 5.0) en 24 de los 33 casos analizados, con la presencia de 1 caso (3.0%) de biopsia incisional y 8 (24.2%) de los casos en que no fue documentado en biopsia ni en reporte radiológico.

4.5 Señalar el grado histológico de los tumores con diagnóstico de osteosarcoma, condrosarcoma y Sarcoma Sinovial (el sarcoma de Ewing no se gradúa)

Al evaluar el grado histológico de los osteosarcomas, se evidenció que el más frecuente fue el OS de alto grado que se presentó en el 76.6% (23/30) de los casos y un 23.3% (7/30) fue clasificado como OS de bajo grado (Ver Cuadro 26).

Al evaluar el grado histológico de los condrosarcoma, se evidenció que el más frecuente fue el CS de alto grado que se presentó en el 72.0% (18/25) de los casos y un 28.8% (7/25) fue clasificado como CS de bajo grado (Ver Cuadro 27).

De los 33 casos de Sarcoma Sinovial, 8 (24.2%) fueron clasificados por grado histológico según el FNCLCC, de estos, 5 son de alto grado y 3 de grado intermedio.

4.6 Detallar la respuesta a tratamiento preoperatorio (neoadyuvante) en los pacientes con osteosarcoma, sarcoma de Ewing y sarcoma sinovial, cuando corresponda.

En cuanto a la realización de mapa de necrosis de osteosarcomas de alto grado, se practicó solo en el 26.7% (8/30) de los casos. Tres de esos ocho casos mostraron buena respuesta al tratamiento neoadyuvante (grados de Huvos III y IV) (Ver Cuadro 28).

Se realizó mapa de necrosis solo en un caso de sarcoma de Ewing óseo de un total de 11, el cual tuvo mala respuesta al tratamiento neoadyuvante (grado I de Bolonia).

Se elaboró mapa de necrosis solo en dos casos de Sarcoma Sinovial de un total de 33, ambos con un porcentaje de necrosis menor al 50%.

Capítulo V

5. Discusión, conclusiones y recomendaciones

5.1 Discusión y conclusiones sobre el objetivo general

Al objetivo general de investigación:

“Caracterizar las variables clinicopatológicas de los pacientes con sarcomas óseos más frecuentes, Sarcoma de Ewing Extraesquelético y Sarcoma Sinovial en el Hospital San Juan de Dios de 2004 a 2015”

La serie de casos recolectados de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios incluyen un período de 12 años, que inicia en 2004 y finaliza en 2015 y solamente incluye la población adscrita o referida a este centro mayor de 12 años de edad. Con estos datos recolectados se logró describir la distribución según año del diagnóstico, la caracterización por género, sexo, localización y tipo histológico de cada tumor, sin embargo, no fue posible calcular la tasa de incidencia porque no estaban disponibles los datos completos de la población del área de atracción en el Departamento de Estadística del Hospital San Juan de Dios.

Al analizar la distribución de pacientes del Hospital San Juan de Dios según el año de diagnóstico del tumor, con OS se evidenció que dentro del periodo evaluado, la mayor cantidad de casos se presentaron en el 2012 y el 2015 con un 13.3% (4/30) en cada año, mientras que a nivel nacional la mayor cantidad de casos de OS reportados anualmente se presentaron en 2008, 2010 y 2013. Con el condrosarcoma se evidenció en el HSJD un aumento en el número de casos en 2013 y que se mantiene estable en el 2015. A nivel nacional, la mayor cantidad de casos de condrosarcoma se diagnosticaron en el año 2012 y durante el periodo 2004-2013 se ha demostrado una tendencia creciente desde el 2007 hasta el 2012 y un descenso para el 2013 (Ver Figura 12).

La mayoría de los casos de sarcoma de Ewing del HSJD fueron diagnosticados en el año 2004, igual que a nivel nacional. Estos fueron separados según la localización del tumor primario (óseo o extraesquelético), ya que el sistema de estadiaje que se utiliza para el que está ubicado en el hueso es diferente al

utilizado en el tejido blando o extraesquelético aunque se trate de una misma entidad; detalle que adquiere importancia pronóstica con la medida del tumor. En total, en el HSJD se recolectaron 25 casos con diagnóstico de Sarcoma de Ewing, 11 (44%) con sitio primario en hueso y 14 (56%) con el primario ubicado en tejido extraesquelético. Este hallazgo sobrepasa el 10-20% que estima la OMS para los SEE, (Fletcher, 2013) aunque gracias al avance de métodos moleculares diagnósticos ya existe evidencia proporcionada por el SEER de un aumento de hasta 31% en la frecuencia del SEE en pacientes menores de 40 años. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que este estudio no toma en cuenta los niños menores de 12 años (al ser atendidos en otro hospital) y que el SE es el segundo SO en frecuencia en niños y adultos jóvenes y esto podría contribuir a la diferencia observada. La confirmación diagnóstica de casos de SE es realizada por métodos de patología molecular, principalmente hibridación *in situ* y reacción en cadena de polimerasa. La distribución del Sarcoma de Ewing en Costa Rica durante el periodo 2004 a 2013 evidenció que el mayor número de casos se presentaron en el 2004 con una tendencia que se ha mantenido estable en la tasa de incidencia durante el periodo (Ver Figura 13). Con respecto al año del diagnóstico del SS en el HSJD, se evidenció que dentro del periodo evaluado, los años 2007 y 2011 presentaron el mayor número de casos, esto coincide con los años en que se presentan el mayor número de casos a nivel nacional. La literatura internacional es limitada y lo que describe es que el SS representa un 6-10% de los casos nuevos de sarcomas en Estados Unidos.

La distribución del OS según el sexo en el HSJD evidenció un predominio del género masculino del 73.3% (22/30), lo cual coincide con la literatura. La edad media general fue de 29.1 años, que no coincide con el primer pico en la segunda década que caracteriza al osteosarcoma, lo cual podría deberse a que el estudio excluye a la población menor de 12 años, teniendo en cuenta que la incidencia del OS tiene un pico en la primera y segunda décadas de edad.

La distribución según sexo del CS en el HSJD evidenció predominio del género masculino del 64% (16/25) y una edad media general de 48 años, lo que coincide

con el predominio masculino y el pico de presentación entre los 40 y 60 años, respectivamente.

La distribución según género del SE en el HSJD evidenció predominio masculino del 63.6% (7/10) y una edad media general de 26.3 años. Esto último difiere de la literatura ya que está descrito que aproximadamente el 80% de los SE son diagnosticados en menores de 20 años. En el HSJD, el predominio en el género masculino se mantuvo en el SEE, sin embargo, la edad media general fue menor, de 21.9 años, lo cual podría deberse a que el estudio excluye a la población menor de 12 años, teniendo en cuenta que la incidencia del SE tiene un pico en la primera y segunda década de edad.

La distribución por género del SS en el HSJD es similar para hombres y mujeres con una edad media general de 40.8 años. La mayoría de la literatura revisada señala que el SS no tiene predilección por género y que se presenta a cualquier edad.

La gran mayoría de los casos de todos los tumores revisados en este estudio, se presentan en pacientes de la provincia de San José, esperable porque en ella se concentra la mayoría de la población del país y del área de atracción del HSJD. Sin embargo, llama la atención que hay pacientes con OS, CS y SE óseo que son de las provincias de Alajuela y Cartago, las cuales no pertenecen al área de atracción directa o indirecta del HSJD. Esto puede corresponder a que son pacientes de esas provincias que por alguna razón han sido atendidos en el HSJD o que son casos de consulta analizados en el HSJD.

En el HSJD, las localizaciones más frecuentes para el OS son fémur con un 36.7%, seguido por tibia y húmero con un 13.3% cada una, el mismo orden y porcentajes similares a los que se describen en la literatura internacional. Los tres sitios más frecuentes de localización en CS fueron húmero (16%), costilla (12%) y pelvis (12%), y la OMS define como sitios frecuentes para la aparición de CS la pelvis, fémur proximal, húmero y costilla. Similar es el caso del SE óseo en el que pelvis obtuvo el mayor porcentaje con 27%, seguido de fémur con 18.2%, ambos sitios frecuentes para la localización de este tumor. Los sitios de aparición más frecuentes para el SEE fueron: glúteo, cavidad abdominal y cabeza y la literatura

describe como sitios de aparición más frecuentes pared torácica, región paravertebral y extremidades interiores (Geens, 2013) (Hakky, 2012). Hay una coincidencia en las ubicaciones anatómicas del SS ya descritas en la literatura como las más frecuentes (extremidades superiores y de extremidades inferiores) (Fletcher, 2013) y las encontradas en los casos del HSJD (antebrazo, muslo, rodilla y pie).

Respecto a la medida promedio de cada tipo de tumor (OS, CS, SE y SS) de los casos del HSJD, todas son muy similares a lo ya descrito en la literatura.

Refiriéndose al grado histológico, en el HSJD se encontró que 76.6% (22/30) de los OS fueron catalogados como de alto grado y 23.3% (8/30) como de bajo grado. Epidemiológicamente, el OS de bajo grado según datos de la OMS, representa el 1-2% de todos los OS y este porcentaje es mucho mayor en los casos del HSJD. Esto podría influir en la edad media de los casos, la cual como se mencionó antes se ubica en la tercera década, característico del OS de bajo grado. Sería de gran importancia confirmar el diagnóstico de estos casos catalogados como OS de bajo grado con métodos de inmunohistoquímica por medio de la detección de MDM2 y CDK4, ya que la expresión de estas proteínas se encuentra en todos los OS de bajo grado y no en los tumores benignos de su diagnóstico diferencial. Además, se evidenció que en el HSJD el CS de alto grado representa el 72% (18/25) de los casos y el CS de bajo grado el 28.8% (7/25). Estos datos difieren de los datos de la OMS en los que el CS de alto grado representa el 39% y el CS de bajo grado el 61%. En el Sarcoma Sinovial la mayoría son de alto grado.

De los 23 casos de OS de alto grado del HSJD, a 8 se le realizó mapa de necrosis, tres de estos con buena respuesta (37.5%). Una publicación europea describe un 59% de buena respuesta en OS de alto grado ubicados en extremidades (Bacci, 2003). En Costa Rica, en la revisión de casos de OS del Hospital Calderón Guardia entre 2005 y 2010 (Rojas, 2011) se reportó mala respuesta al tratamiento neoadyuvante en más del 90% de casos; lo cual se ha correlacionado con un mal pronóstico para los pacientes.

A un caso de Sarcoma de Ewing del HSJD se le realizó mapa de necrosis, que tuvo mala respuesta al tratamiento neoadyuvante, es decir, tumor viable

macroscópicamente visible (según Sistema de Bolonia). Un estudio de literatura italiana en SE no metastásico encuentra que el 29% de los casos estudiados tienen buena respuesta al tratamiento neoadyuvante (Ferrari, 2010). Dos casos de Sarcoma Sinovial del HSJD tuvieron mapa de necrosis, ambos con un porcentaje de necrosis menor al 50%, que es lo que se puede presentar en forma espontánea en sarcomas por lo que se interpretó como una mala respuesta. Hasta el momento, no hay un sistema específico para la evaluación microscópica de la respuesta a terapia preoperatoria (neoadyuvante) en sarcomas de tejido blando, por lo que se acepta una valoración porcentual de la necrosis tumoral.

5.2. Conclusiones del proceso de investigación aplicada

La mayor cantidad de casos de OS en el HSJD se presentaron entre el 2012 y el 2015 con respecto al total de casos en el periodo analizado. Hay un claro predominio en hombres, la edad media fue de 29.1 años y que la mayoría de los casos pertenecen a pacientes vecinos de San José. Deriva más frecuentemente de huesos largos, específicamente fémur, tibia y húmero y que la mayoría de los casos son catalogados histológicamente como OS de alto grado. Sin embargo, el porcentaje del OS de bajo grado aún es muy alto comparado con la literatura internacional y debe considerarse la posibilidad de realizar una reclasificación futura integrando las herramientas diagnósticas que proporcionan las otras especialidades médicas como radiología y ortopedia con las pruebas de patología molecular específicas y de este modo corroborar que se trate de OS de bajo grado y no de un tumor óseo benigno que simule esta neoplasia maligna. Los casos en que se realizó mapa de necrosis, solo una minoría tuvo buena respuesta al tratamiento preoperatorio.

Del condrosarcoma se determinó que la mayoría de los casos se diagnosticaron en el HSJD en 2013 y 2015, que al igual que se ha establecido internacionalmente, predomina en hombres y que la edad media general es de 48 años. Los tres sitios más frecuentes de localización en CS fueron húmero, costilla y pelvis, con la mayoría de los pacientes provenientes de San José. Sin embargo, la frecuencia en

relación con el grado histológico está invertida con respecto a lo reportado en la literatura.

El alto porcentaje de el SEE sobre el SE óseo y la edad media del SE óseo en la tercera década invita a la realización de una reclasificación molecular para verificar estos resultados porque difieren bastante de lo descrito en la literatura internacional. El único caso de SE óseo con mapa de necrosis no permite realizar conclusiones con respecto a la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Del Sarcoma Sinovial se evidenció que su comportamiento es muy similar a lo descrito a nivel internacional y que al igual que los otros tumores abordados en este estudio, la mayoría proviene de la provincia de San José. Los dos casos de SS con mapa de necrosis presentaron un porcentaje de necrosis no mayor al que puede observarse en forma espontánea en los sarcomas.

Respecto a la medida promedio de cada tipo de tumor (OS, CS, SE y SS) de los casos del HSJD, todos son muy similares a los ya descritos en la literatura internacional.

5.3. Recomendaciones para el diagnóstico de sarcomas y estudios futuros.

Al tratarse de tumores poco frecuentes y que requieren un abordaje multidisciplinario, se sugiere centralizar la toma e interpretación de biopsias a un hospital de referencia cada vez que exista sospecha de un tumor de hueso o de tejido blando con el fin de asegurar la disponibilidad de los recursos necesarios para llegar un diagnóstico óptimo en el menor tiempo posible.

Es importante mejorar la base de datos epidemiológicos de tumores de hueso y tejido blando tanto en la población pediátrica como en la adulta, de cada hospital (público y privado) actualizando la clasificación histológica de los códigos asignados para cada diagnóstico; con el fin de concentrar información lo más exacta posible para la población del país. Además, reforzar la disponibilidad de datos, por ejemplo, el número de la población adscrita al HSJD en el Departamento de Estadística actual, ya que es de suma importancia para futuros trabajos de investigación.

Con una base de datos epidemiológica más actualizada, sería posible realizar estudios que valoren la supervivencia en relación a los diferentes tipos de tratamientos y establecer protocolos de tratamiento dirigidos y específicos para los principales tumores de hueso y tejido blando malignos.

Se aconseja la detección inmunohistoquímica de MDM2 y CDK4 en OS de bajo grado y de esta manera poder distinguirlo de los tumores benignos fibroósos que simulan una malignidad.

Se recomienda implementar métodos de hibridación *in situ* y reacción en cadena de polimerasa en tumores caracterizados por traslocaciones específicas como el Sarcoma de Ewing y el Sarcoma Sinovial, con lo que se podría realizar una reclasificación de estos tumores desde el punto de vista molecular.

Bibliografía

- Abeloff, M. D. (2008). *Abeloff's clinical oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Arndt, C. A., Rose, P. S., Folpe, A. L., & Laack, N. N. (2012). Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(5), 475-487. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.015
- Bacci, G., Bertoni, F., Longhi, A., Ferrari, S., Forni, C., Biagini, R., . . . Lari, S. (2003). Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. *Cancer*, 97(12), 3068-3075. doi:10.1002/cncr.11456
- Batista, G. (2012). *Caracterización y manejo de los pacientes con sarcoma retroperitoneal, Hospital San Juan de Dios 2007-2012*. (Tesis no publicada), Universidad de Costa Rica, San José.
- Beauchamp, C.p. "Comparing Children and Adults With Synovial Sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1983 to 2005." *Yearbook of Orthopedics* 2010 (2010): 213-14. Web.
- Broders, A. (1920). Squamous-cell epithelium of the lip. A study of 537 cases. *JAMA*, 74(10), 656-654.
- Burningham, Z., Hashibe, M., Spector, L., & Schiffman, J. D. (2012). The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res Clinical Sarcoma Research*, 2(1), 14. doi:10.1186/2045-3329-2-14
- Casali, P. G., & Blay, J.P. (2010) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 21 (Supplement 5): v198–v203, doi:10.1093/annonc/mdq209
- Danton, C., Isabella, D. C., André, C., & Fernando, S. (2005). Localized extremity Sinovial Sarcoma: Treatment and patterns of recurrence in 57 cases. *Rev. Col. Bras. Cir*, 32, 304-309.
- Edge, S. B. (2010). *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer.
- Enzinger, F. M., Goldblum, J. R., Weiss, S. W., & Folpe, A. L. (2014). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Elsevier Health Sciences.
- Ferrari, S., Hall, K. S., Luksch, R., Tienghi, A., Wiebe, T., Fagioli, F., . . . Smeland, S. (2010). Nonmetastatic Ewing family tumors: High-dose chemotherapy with stem

- cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Annals of Oncology*, 22(5), 1221-1227. doi:10.1093/annonc/mdq573
- Fisher, C. (2013). *Tumores en tejidos blandos*. Madrid: Marbán.
- Fletcher, C. D. (2013). *WHO classification of tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- Folpe, A. L., & Inwards, C. Y. (2010). *Bone and soft tissue pathology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
- García-Castellano, J., Nagib A. Y, Reyes, C. and Healey, J.(2012) "Histopathologic and Radiologic Assessment of Chemotherapeutic Response in Ewing's Sarcoma: A Review," *Sarcoma*, 2012, (Article ID 357424), doi:10.1155/2012/357424
- Geens, L., Robays, J. V., Geert, V., & Speeten, K. V. (2013). An Unusual Location of Extraosseous Ewing's Sarcoma. *Case Reports in Oncology Case Rep Oncol*, 6(2), 293-302. doi:10.1159/000351836
- Hakky, T. S., Gonzalvo, A. A., Lockhart, J. L., & Rodriguez, A. R. (2012). Primary Ewing sarcoma of the kidney: A symptomatic presentation and review of the literature. *Therapeutic Advances in Urology*, 5(3), 153-159. doi:10.1177/1756287212471095
- Hogendoorn, P. C., Collin, F., Daugaard, S., Tos, A. P., Fisher, C., Schneider, U., & Scot, R. (2004). Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment. *European Journal of Cancer*, 40(11), 1644-1654. doi:10.1016/j.ejca.2004.04.004
- Instituto nacional de estadística y censos (2015), recuperado en diciembre 2015 de <http://www.inec.go.cr/>
- Iwamoto, Y. (2006). Diagnosis and treatment of Ewing's Sarcoma. *Japan Journal of Clinical Oncology*. 37(2) 79-89. doi:10.1093/jjco/hyl142
- Kavirayani, A. M., Sundberg, J. P., & Foreman, O. (2012). Primary Neoplasms of Bones in Mice: Retrospective Study and Review of Literature. *Vet Pathol*, 49(1), 182-205.
- Khurana, J. S., & McCarthy, E. F. (2014). Benign Cartilage Tumours. *Diagnostic*

Histopathology, 20(5), 190-199.

Lahat, G., Lazar, A., & Lev, D. (2008). Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *Surgical Clinics of North America*, 88(3), 451-481. doi:10.1016/j.suc.2008.03.006

Linero, V. (1996-2006). *Estudio retrospectivo de pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing óseos diagnosticados en el hospital nacional de niños entre enero de 1996 -diciembre de 2006*. Universidad de Costa Rica.

López Millán, L. e. a. (2011). Tratamiento, complicaciones y sobrevida del condrosarcoma del húmero proximal . *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.*

Mi-Jung Kim, K.-J. C., Ayala, A. G., & Ro, J. Y. (2011). "Chondrosarcoma: With Updates on Molecular Genetics,". *Sarcoma*, vol.2011, 15.

doi:10.1155/2011/405437

Mirabello, L., Troisi, R. J., & Savage, S. A. (2009). Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004. *Cancer*, 115(7), 1531-1543.

doi:10.1002/cncr.24121

Nielsen, G. P., Rosenberg, A. E., & Deshpande, V. (2013).

Diagnostic pathology: Bone. Salt Lake City: Amirsys.

O'Kane, G. M., Cadoo, K. A., Walsh, E. M., Emerson, R., Dervan, P., O'Keane, C., . . . Carney, D. N. (2015). Perioperative chemotherapy in the treatment of osteosarcoma: A 26-year single institution review. *Clin Sarcoma Res Clinical Sarcoma Research*, 5(1). doi:10.1186/s13569-015-0032-0

Palmerini, E., & Ferrari, S. (2011a). S. Osteosarcoma. *Struttura Semplice Dipartimentale di Chemioterapia dei tumori dell'apparato locomotore*. Retrieved from 2011. <http://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/osteosarcoma>

Palmerini, E., & Ferrari, S. (2011b). S. Sarcoma di Ewing. Retrieved from <http://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/sarcoma-di-ewing>

Peabody, T. D., Attar, S., Moore, D., & Haydon, R. (2014). Ewing's Sarcoma of Bone *Orthopaedic Oncology* (Vol. 162, pp. 93-115): Springer International Publishing.

Peel, N. (2015). Disorders of Bone Metabolism. *Surgery (Oxford)*, 33(1), 15-20.

Picci et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in

nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1763-9.

Picci, P. (2013). Classic Osteosarcoma. *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions*, 147-152. doi:10.1007/978-3-319-01748-8_34

Porras, J. (2004). *Sarcomas de tejidos blandos*. (Tesis de posgrado no publicada), Universidad de Costa Rica

Potratz, Jenny, Uta Dirksen, Heribert Jürgens, and Alan Craft. "Ewing Sarcoma: Clinical State-of-the-Art." *Pediatric Hematology and Oncology* 29.1 (2012): 1-11. Web.

Rech, Â, Jr., C. G., Mattei, J., Gregianin, L., Leone, L. D., David, A., . . . Brunetto, A. L. (2004). Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. *J Pediatr (Rio J) Jornal De Pediatria*, 80(1), 65-70. doi:10.2223/jped.1136

Reed, Damon, Amankwah, and Conley. "Epidemiology and Therapies for Metastatic Sarcoma." *Clinical Epidemiology CLEP* (2013): 147. Web.

Rojas, B. (2011). *Osteosarcoma: mapa de necrosis y respuesta terapéutica, propuesta de protocolo de manejo y reporte para biopsias de hueso que se realizará en el hospital Calderón Guardia, del año 2005 al 2010*. (Tesis de posgrado no publicada), Universidad de Costa Rica.

Rubin, B., Antonescu, C., Cooper, K., & Gannon, F. (2013). Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Tumors of Bone. Retrieved from <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/W ebContent/pdf/bone-other-13protocol-3111.pdf>

Rubin, B., Cooper, K., Fletcher, C., & Lawrence, A. (2013). Protocols for the Examination of Specimens from Patients With Tumors of Soft Tissue. Recuperado en 2014 de <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/W ebContent/pdf/softtissue-13protocol-3120.pdf>

Skubitz, K. M., & D'Adamo, D. R. (2007). Sarcoma *Mayo Clin Proc* 82. 1409-1432
 Statistics by cancer type. (2015). Recuperado en Junio 24, 2016, de <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>

Sumegi Janos, Nishio Jun, Nelson Marilu, et al. (2011) *A novel t(4;22) (q31;q12)*

produces an EWSR1-SMARCA5 fusion in extraskeletal Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. Modern Pathology. 24: 333-342

Torres, G. (Comp.). (2016, April 1). *Registro Nacional de Tumores* [Ministerio de Salud Pública]. Costa Rica, San José.

Wilkerson, B., & Crim, J. (2012). Characterization of Synovial Sarcoma Calcification. *Musculoskeletal Imaging. Clinical Perspective.* doi:10.2214/AJR.11.7342

Anexos

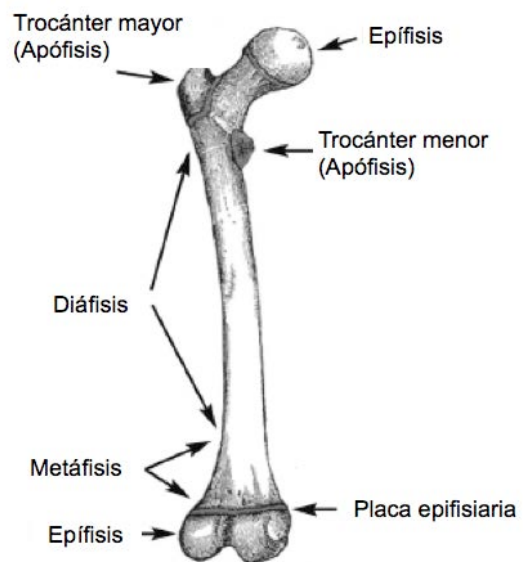
Anexo No. 1

Figura 1. Puntos de referencia anatómicos importantes para diagnóstico de tumores de huesos largos (Modificado de Rubin, 2013).

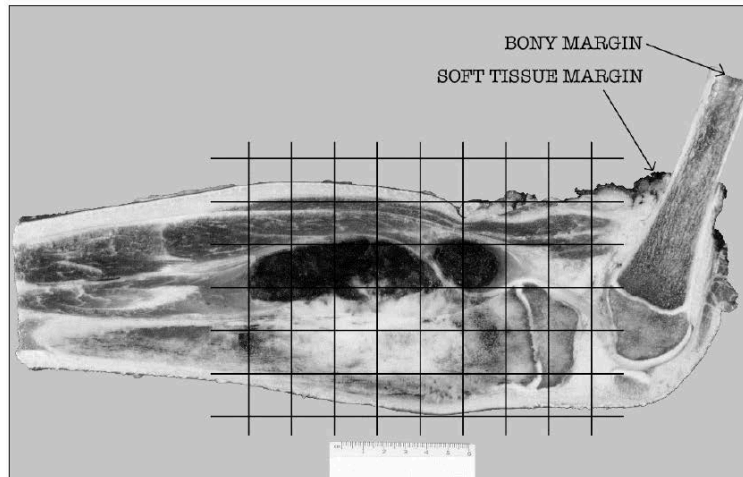


Figura 2. Diagrama de cuadrícula de las muestras histológicas tomadas, superpuestas sobre una fotografía de una tibia proximal cortada sagitalmente (tomado de Rubin, 2013)

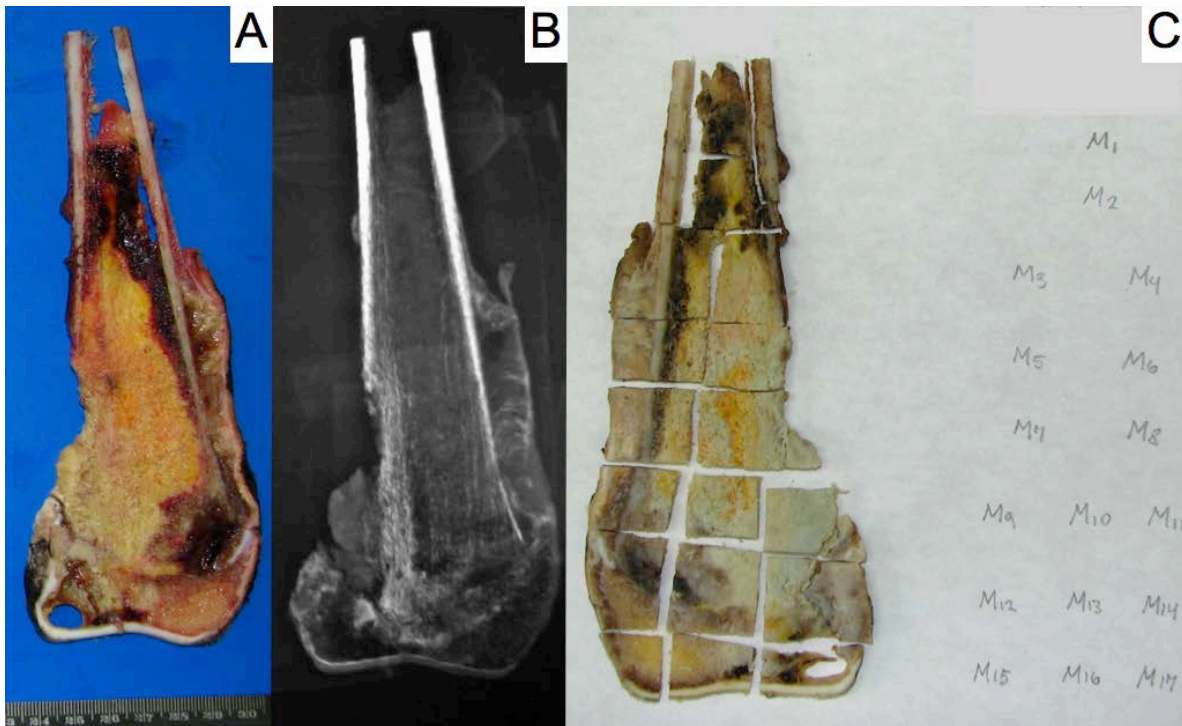


Figura 3 (Caso OS 23, osteosarcoma de alto grado con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos II). A: corte coronal completo de osteosarcoma de alto grado de fémur distal. Nótese el gran tamaño de la neoplasia, la lesión de la placa de crecimiento, la reacción perióstica y la extensión extraósea. B: radiografía del espécimen quirúrgico. Nótese el aspecto mixto radiodenso y radiolúcido. C: mapa de necrosis en el que se incluye todo un corte coronal para estudio microscópico.

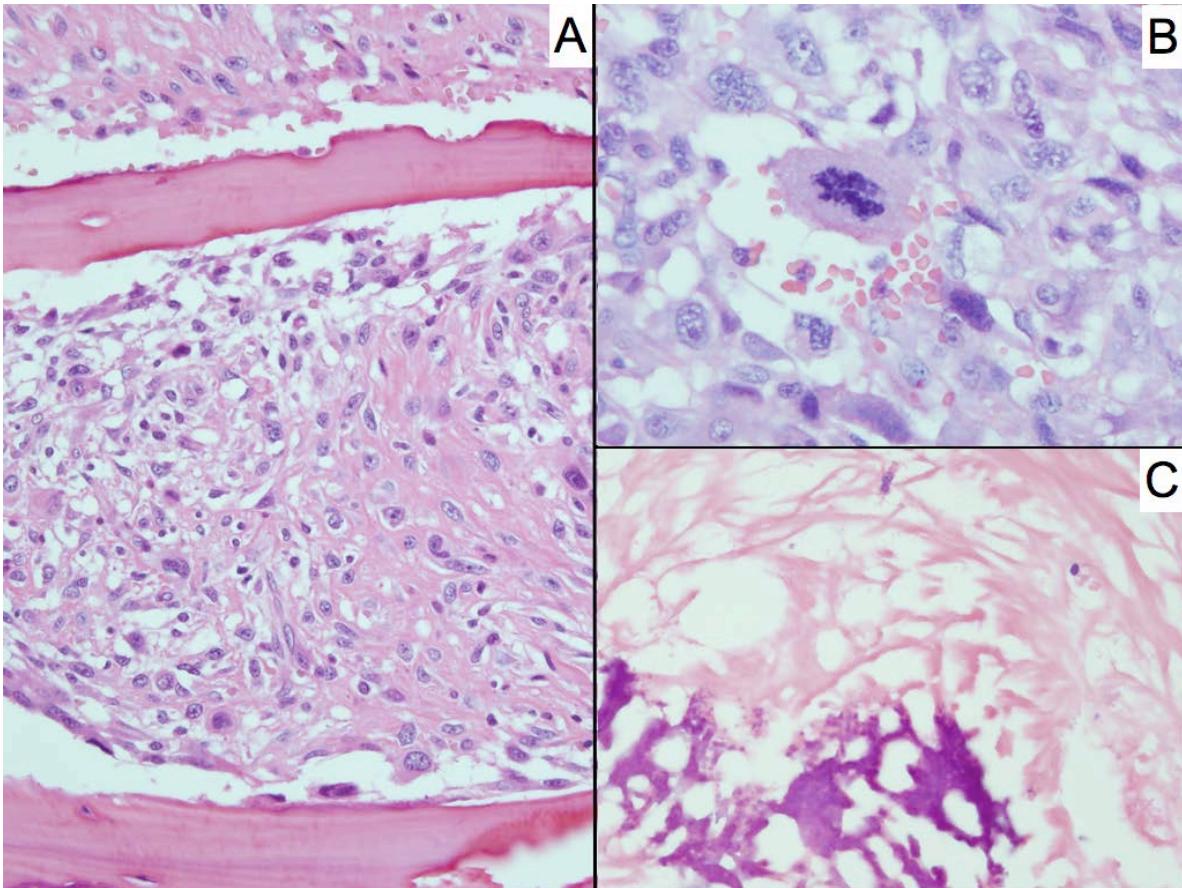


Figura 4 (Caso OS 23, osteosarcoma de alto grado con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos II). A: Neoplasia viable que infiltra el espacio intertrabecular. Nótese la matriz osteoide (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 200X). B: Un foco de pleomorfismo y anaplasia en neoplasia viable (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400X). C: Foco de osteosarcoma necrótico en el que solo se observa matriz ósea neoplásica sin células tumorales viables (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400X).

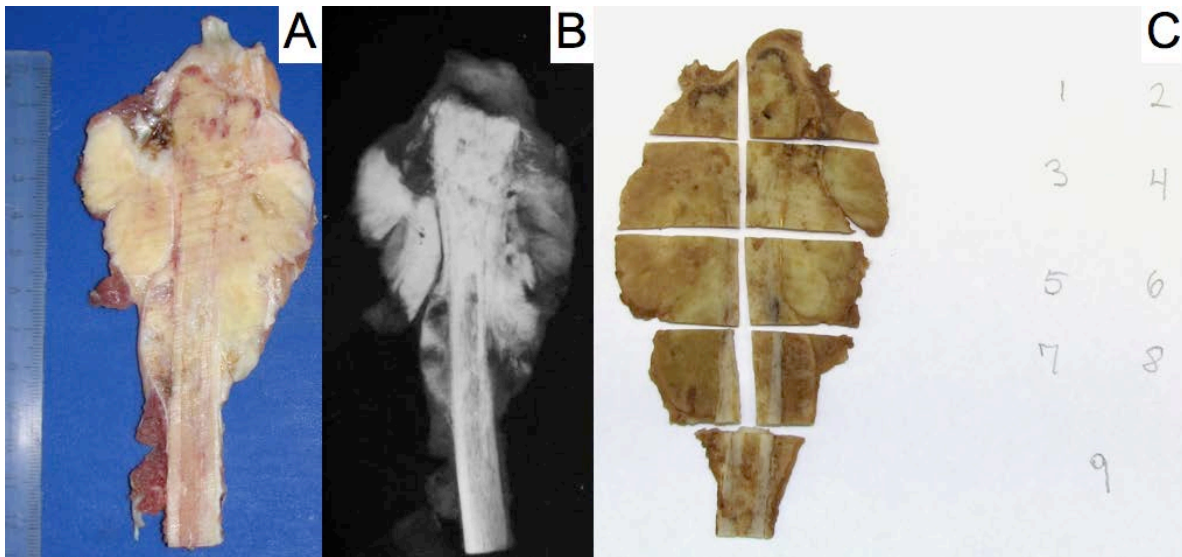


Figura 5 (Caso OS 27, osteosarcoma de alto grado con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos III). A: corte sagital completo de osteosarcoma de alto grado (subtipo osteoblástico) de fíbula proximal. B: radiografía del espécimen quirúrgico. Nótese el aspecto radiodenso o blástico. C: mapa de necrosis en el que se incluye todo un corte sagital para estudio microscópico.

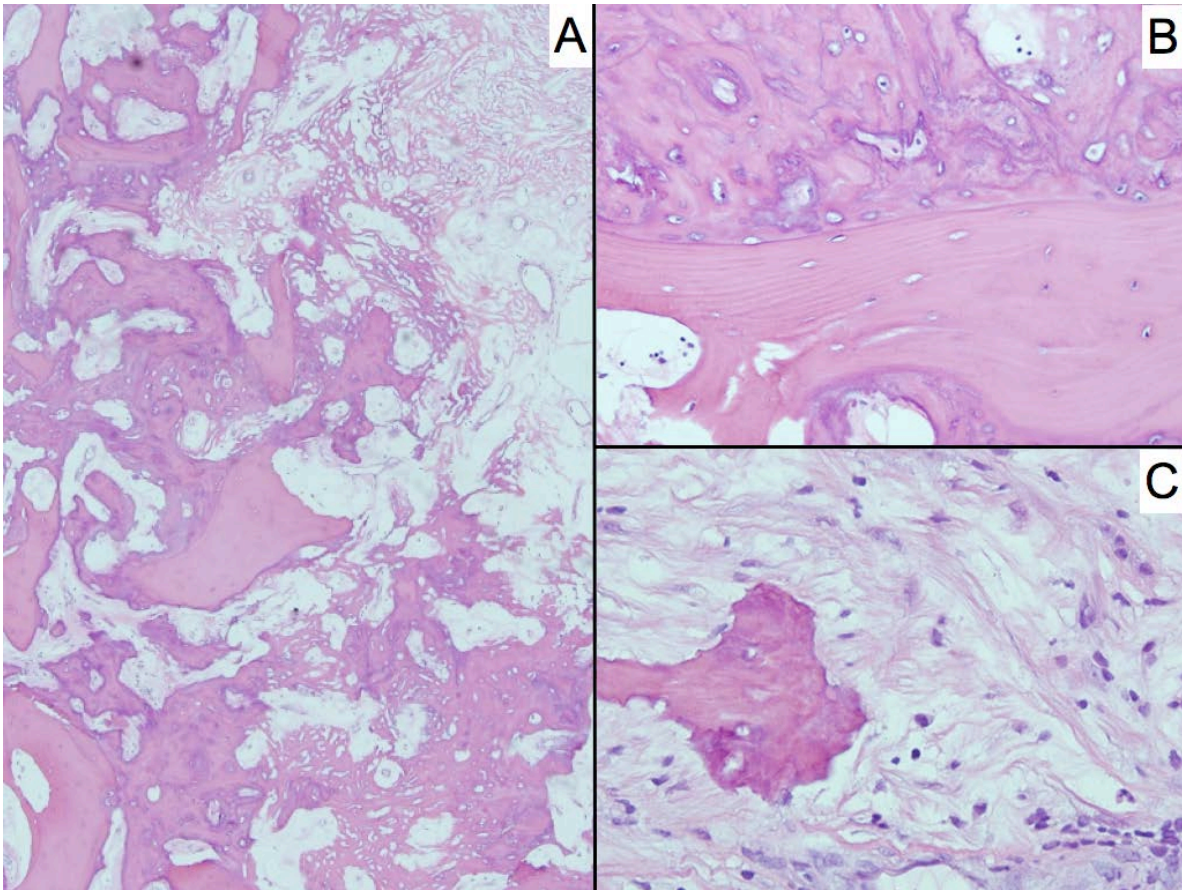


Figura 6 (Caso OS 27, osteosarcoma de alto grado con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Huvos III). A: Vista a bajo aumento donde se observa hueso neoplásico necrótico (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 100X). B: Vista a mayor aumento donde se observa matriz ósea neoplásica sin células tumorales viables en aposición a una trabécula ósea preexistente (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400X). C: Foco de osteosarcoma necrótico en el que se observa fibrosis e inflamación crónica alrededor de matriz ósea neoplásica sin células tumorales viables (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400X).

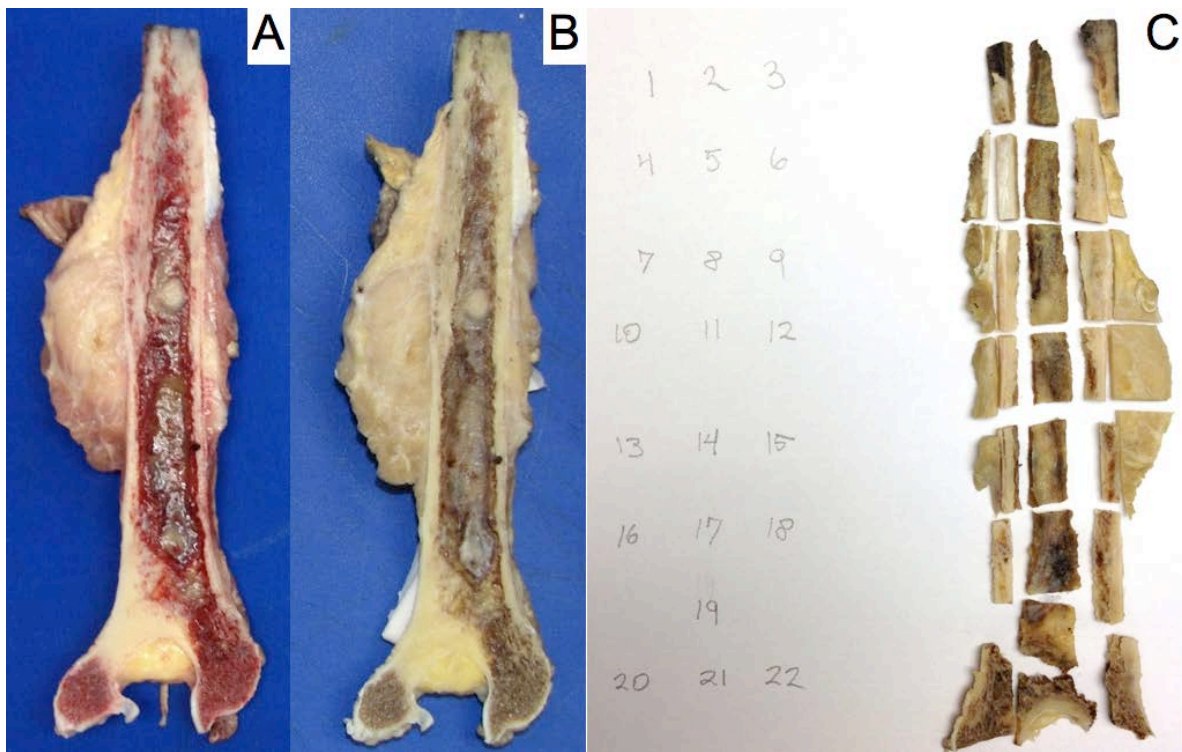


Figura 7 (Caso SE 11, Sarcoma de Ewing óseo con mala respuesta a tratamiento neoadyuvante, grado de necrosis Bolonia I). A: corte coronal completo en fresco de Sarcoma de Ewing de húmero. Nótese la gran extensión dentro del canal medular y la invasión extraósea. B: espécimen quirúrgico posterior a fijación en el que resalta un nódulo macroscópico de tumor intraóseo, viable al análisis microscópico. C: mapa de necrosis en el que se incluye todo un corte coronal para estudio microscópico.

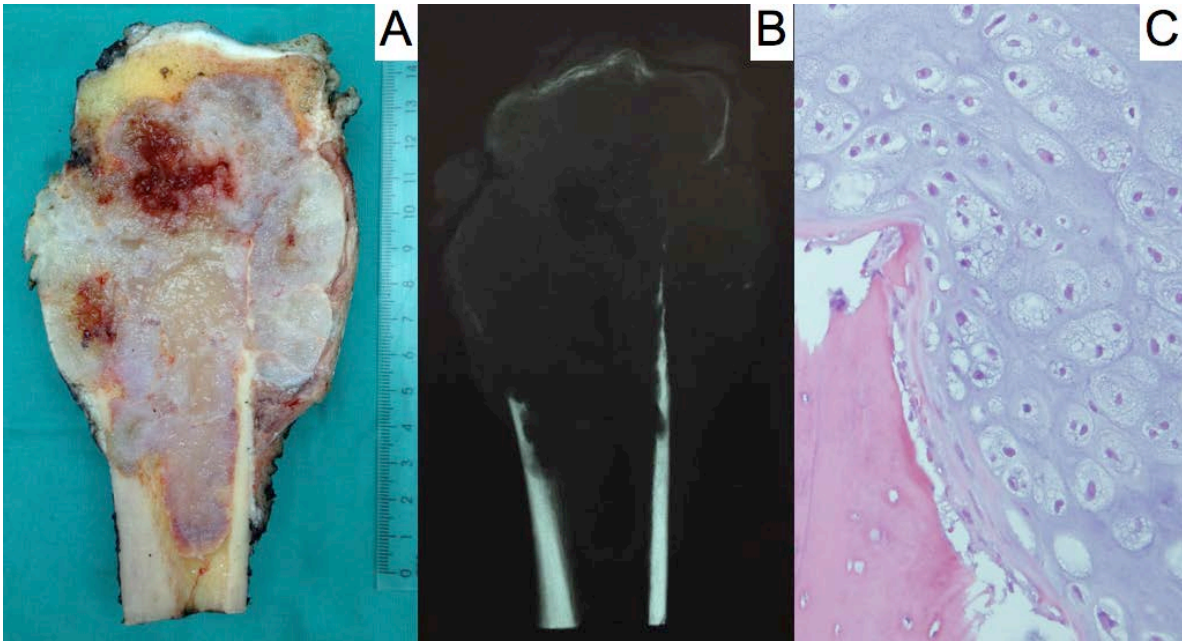


Figura 8 (Caso CS 19, condrosarcoma de alto grado). A: corte coronal completo de condrosarcoma convencional de alto grado de tibia proximal, con aspecto cartilaginoso brillante, erosión de las corticales y la extensión a tejido blando circundante.
B: radiografía del espécimen quirúrgico. Nótese el aspecto radiolúcido o lítico.
C: aspecto microscópico de condrosarcoma convencional de alto grado con infiltración de trabécula ósea madura preexistente (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 400X).

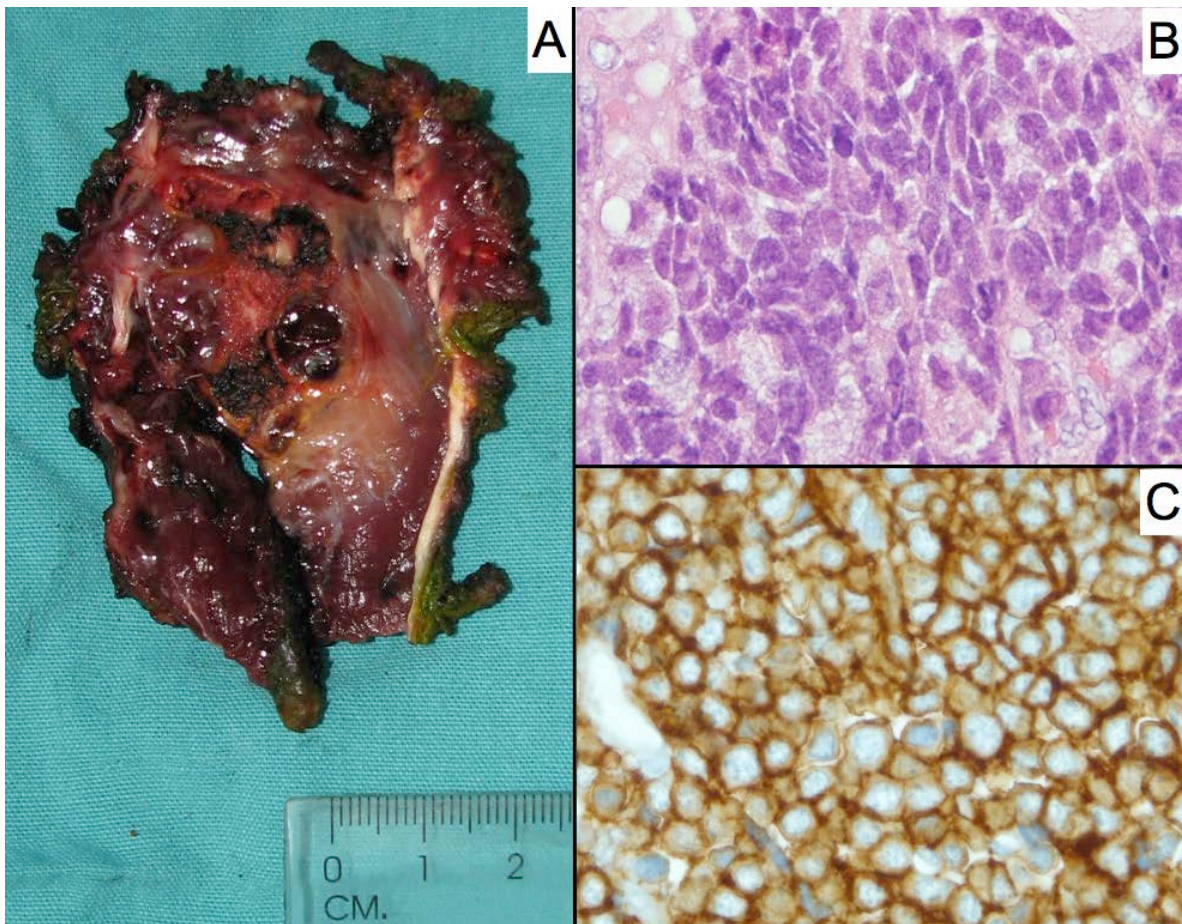


Figura 9 (Caso SEE 12, Sarcoma de Ewing extraesquelético de pierna derecha). A: Aspecto macroscópico de neoplasia intramuscular sin afección ósea. B: Neoplasia maligna con aspecto de “células redondas y azules” (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 600X). C: Expresión de CD99 con un patrón predominante en membrana celular (Inmunoperoxidasa con Diaminobenzidina y Hematoxilina, aumento original de 600X).

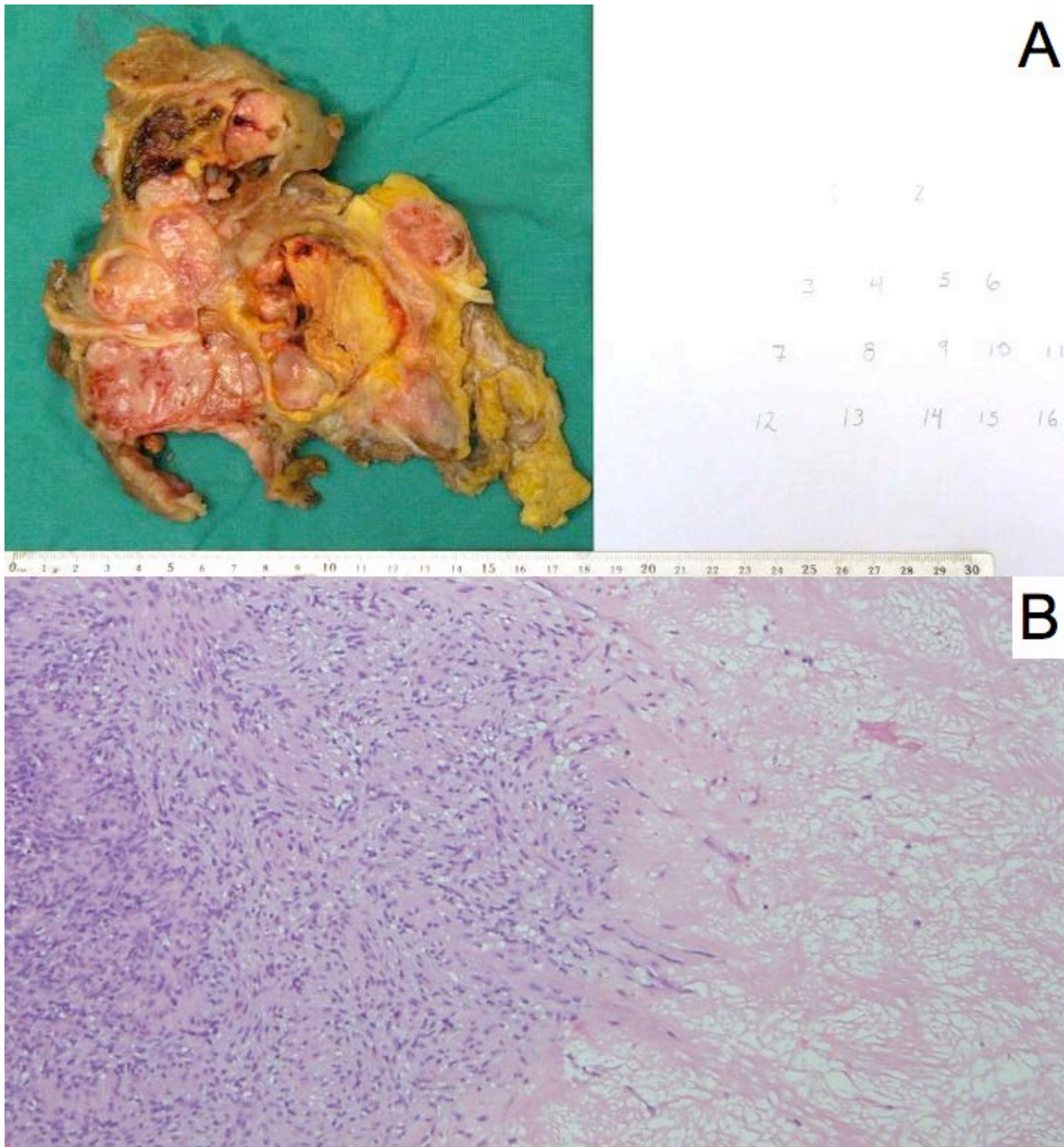
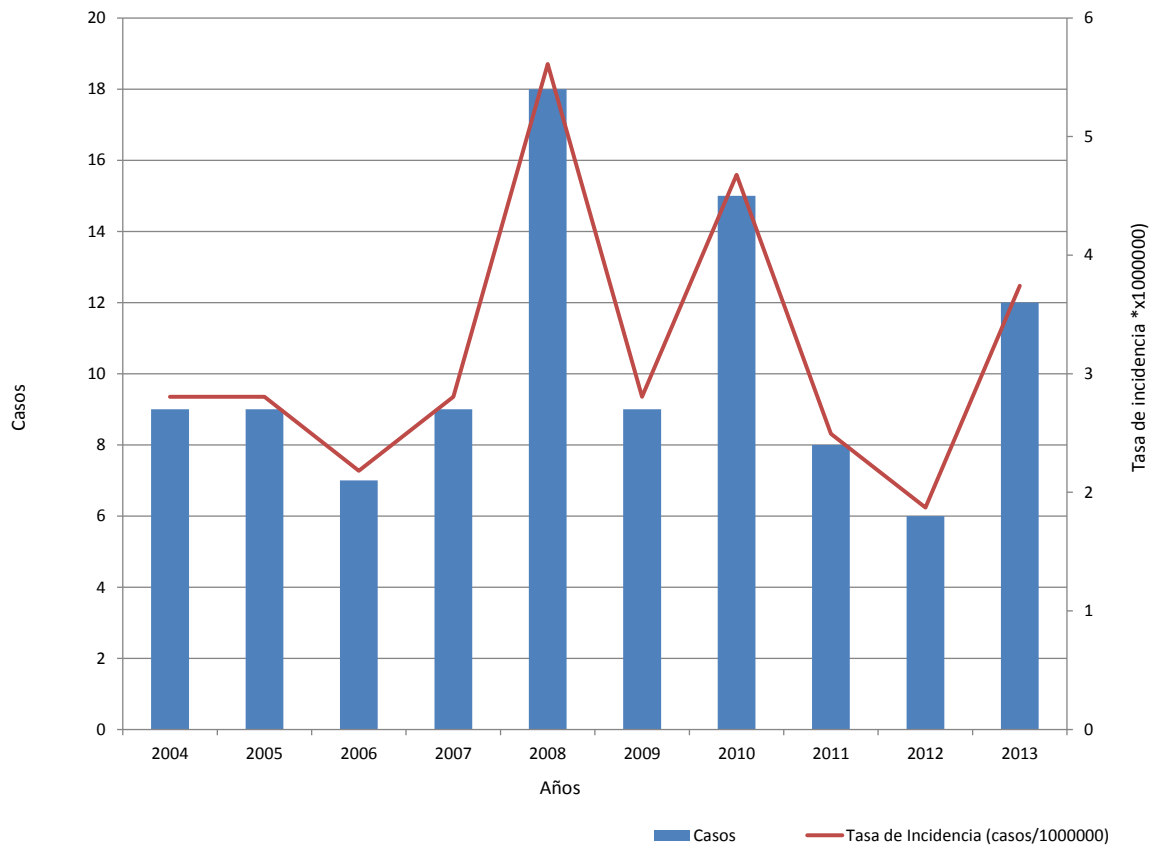
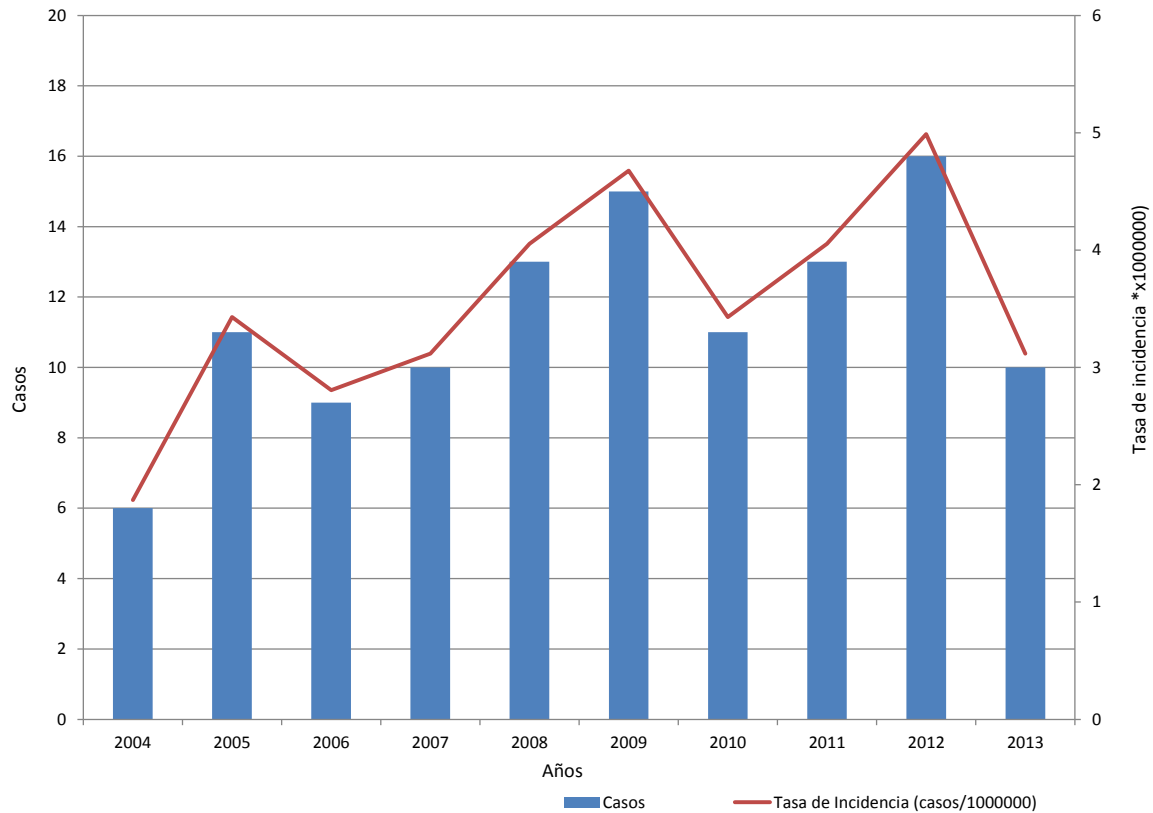


Figura 10 (Caso SS 32, Sarcoma Sinovial con poca necrosis posterior a tratamiento neoadyuvante). A: mapa de necrosis en el que se incluye todo un corte del tumor para estudio microscópico. Nótese el gran tamaño de la neoplasia. B: Aspecto microscópico de sarcoma sinovial monofásico viable (izquierda) adyacente a un foco de necrosis tumoral (derecha). (Hematoxilina-Eosina, aumento original de 200X).



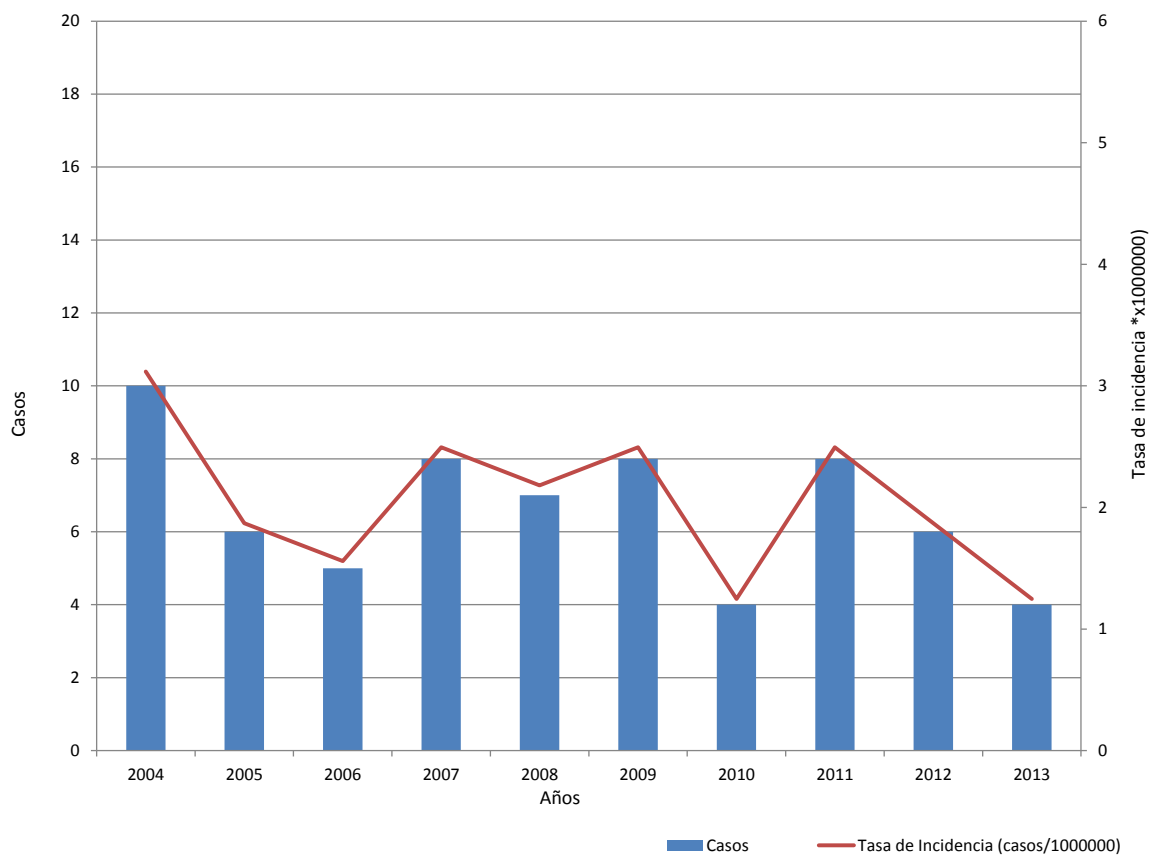
Fuente: Registro Nacional de tumores, MS/Instituto Nacional de Estadística s y Censos

Figura 11: Distribución de casos de osteosarcoma según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013.



Fuente: Registro Nacional de tumores, MS/Instituto Nacional de Estadística s y Censos

Figura 12: Distribución de casos de condrosarcoma según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013.



Fuente: Registro Nacional de tumores, MS/Instituto Nacional de Estadística s y Censos

Figura 13: Distribución de casos de sarcoma de Ewing según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013.

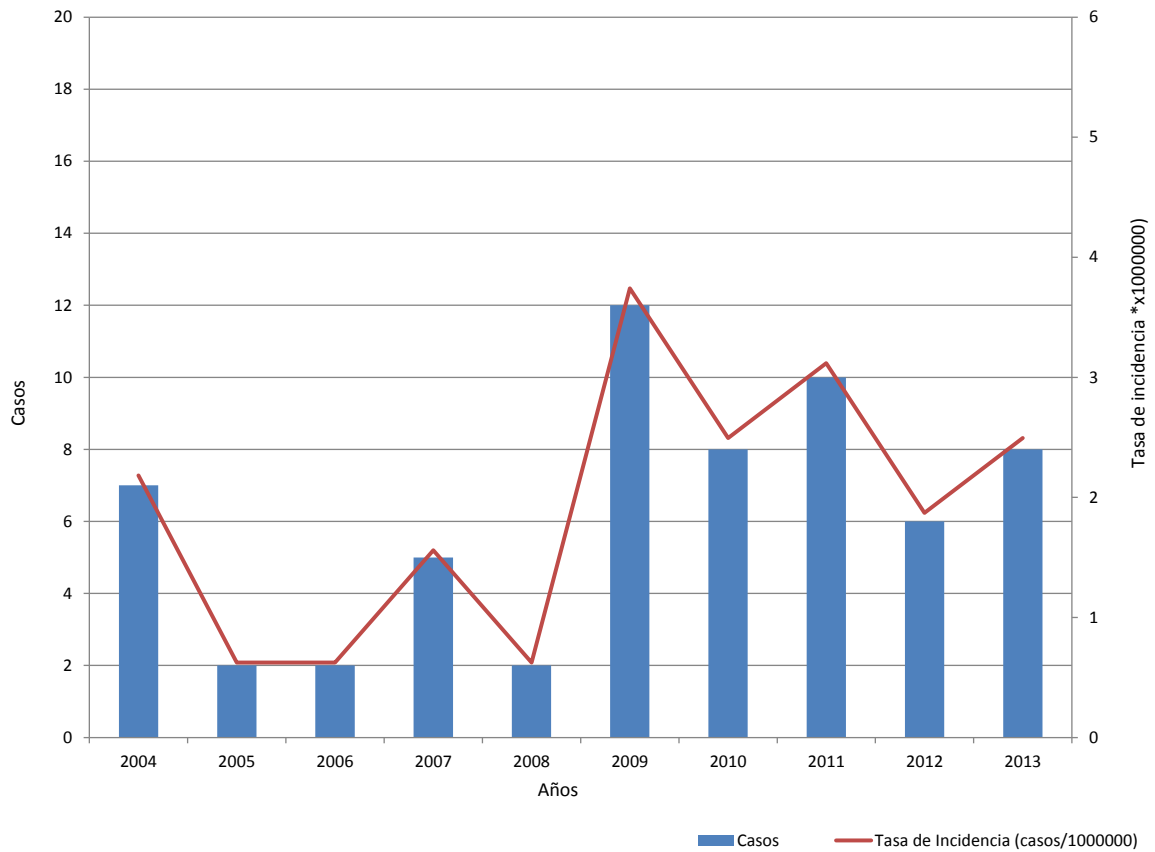


Figura 14: Distribución de casos de sarcoma sinovial según año y tendencia según tasa de incidencia acumulada anual. Costa Rica, 2004-2013.

Anexo No. 2**Cuadro 1:** Distribución de pacientes con osteosarcoma según año de diagnóstico.
Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Año de diagnóstico	Casos	%
2004	1	3.3
2005	2	6.7
2006	0	0.0
2007	0	0.0
2008	3	10.0
2009	2	6.7
2010	3	10.0
2011	3	10.0
2012	4	13.3
2013	4	13.3
2014	4	13.3
2015	4	13.3

Cuadro 2: Distribución de pacientes con condrosarcoma según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Año de diagnóstico	Casos	%
2004	2	8.0
2005	1	4.0
2006	0	0.0
2007	1	4.0
2008	1	4.0
2009	3	12.0
2010	1	4.0
2011	3	12.0
2012	3	12.0
2013	4	16.0
2014	2	8.0
2015	4	16.0

Cuadro 3: Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Año de diagnóstico	Casos	%
2004	3	27.3
2005	1	9.1
2006	0	0.0
2007	0	0.0
2008	0	0.0
2009	3	27.3
2010	2	18.2
2011	1	9.1
2012	0	0.0
2013	0	0.0
2014	0	0.0
2015	1	9.1

Cuadro 4: Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Año de diagnóstico	Casos	%
2004	2	14.3
2005	2	14.3
2006	0	0.0
2007	2	14.3
2008	1	7.1
2009	1	7.1
2010	1	7.1
2011	1	7.1
2012	0	0.0
2013	2	14.3
2014	1	7.1
2015	1	7.1

Cuadro 5: Distribución de pacientes con Sarcoma Sinovial según año de diagnóstico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Año de diagnóstico	Casos	%
2004	1	3.0
2005	2	6.1
2006	2	6.1
2007	6	18.2
2008	3	9.1
2009	1	3.0
2010	3	9.1
2011	6	18.2
2012	2	6.1
2013	2	6.1
2014	1	3.0
2015	4	12.1

Cuadro 6: Distribución de pacientes con osteosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Sexo	Casos	%
Masculino	22	73.3
Femenino	8	26.7

Cuadro 7: Media de edad en pacientes con osteosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Edad	n	Media	DE
Masculino	22	30.9	18.6
Femenino	8	26.5	14.2
General	30	29.1	17.4

Cuadro 8: Distribución de pacientes con osteosarcoma según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Provincia	Casos	%
San José	22	73.3
Puntarenas	4	13.3
Alajuela	3	10.0
Cartago	1	3.3

Cuadro 9: Distribución de pacientes con condrosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Sexo	Casos	%
Masculino	16	64.0
Femenino	8	32.0
Desconocido	1	4.0

Cuadro 10: Media de edad en pacientes con condrosarcoma según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Edad	N	Media	DE
Masculino	16	48.8	19.3
Femenino	8	51.1	19.2
General	24	48.9	18.8

Cuadro 11: Distribución de pacientes con condrosarcoma según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Provincia	Casos	%
San José	20	80.0
Puntarenas	2	8.0
Alajuela	2	8.0
Cartago	1	4.0

Cuadro 12: Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Sexo	Casos	%
Masculino	7	63.6
Femenino	4	36.4

Cuadro 13: Media de edad en pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Edad	N	Media	DE
Masculino	7	24.9	9.5
Femenino	4	28.8	13.9
General	11	26.3	10.8

Cuadro 14: Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Provincia	Casos	%
San José	9	81.8
Cartago	1	9.1
Alajuela	1	9.1

Cuadro 15: Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Sexo	Casos	%
Masculino	9	64.3
Femenino	5	35.7

Cuadro 16: Media de edad en pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Edad	N	Media	DE
Masculino	9	21.1	11.7
Femenino	5	23.2	12.9
General	14	21.9	11.7

Cuadro 17: Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Provincia	Casos	%
San José	12	85.7
Cartago	1	7.1
Guanacaste	1	7.1

Cuadro 18: Distribución de pacientes con sarcoma sinovial según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Sexo	Casos	%
Masculino	13	39.4
Femenino	20	60.6

Cuadro 19: Media de edad en pacientes con sarcoma sinovial según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Edad	N	Media	DE
Masculino	13	36.5	22.1
Femenino	20	43.4	16.1
General	33	40.8	18.5

Cuadro 20: Distribución de pacientes con sarcoma sinovial según provincia de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Provincia	Casos	%
San José	20	60.6
Alajuela	3	9.1
Heredia	2	6.1
Guanacaste	1	3.0
Puntarenas	7	21.2

Cuadro 21: Distribución de pacientes con osteosarcoma según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Localizaciones	Casos	%
Fémur	11	36.7
Húmero	4	13.3
Tibia	4	13.3
Fíbula	3	10.0
Pelvis	3	10.0
Macizo facial	1	3.3
Cabeza y cuello	1	3.3
Columna torácica	1	3.3
Sacrocóccix	1	3.3
Miembro superior	1	3.3

Cuadro 22: Distribución de pacientes con condrosarcoma según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Localizaciones	Casos	%
Húmero	4	16.0
Costillas	3	12.0
Pelvis	3	12.0
Carpo	2	8.0
Fémur	2	8.0
Tibia	2	8.0
Miembro inferior	2	8.0
Ulna	1	4.0
Tarso, metatarsiano, falanges	1	4.0
Esternón	1	4.0
Tórax	1	4.0
Columna cervical	1	4.0
Columna torácica	1	4.0

Cuadro 23: Distribución de pacientes con Sarcoma de Ewing Óseo según localización anatómica. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Localizaciones	Casos	%
Pelvis	3	27.3
Fémur	2	18.2
Húmero	1	9.1
Fíbula	1	9.1
Macizo facial	1	9.1
Cabeza y cuello	1	9.1
Costillas	1	9.1
Tórax	1	9.1

Cuadro 24: Distribución de pacientes con Sarcoma Ewing Extraesquelético según localización. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Localizaciones	Casos	%
Glúteo	3	21.4
Cavidad abdominal	2	14.3
Cabeza	2	14.3
Pierna	1	7.1
Pie	1	7.1
Pared torácica anterior	1	7.1
Cavidad torácica	1	7.1
Pared abdominal	1	7.1
Retroperitoneo	1	7.1
Vísceras	1	7.1

Cuadro 25: Distribución de pacientes con Sarcoma Sinovial según localización. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Localizaciones	Casos	%
Antebrazo	5	15.2
Muslo	4	12.1
Rodilla	4	12.1
Pie	4	12.1
Dorso	2	6.1
Vísceras	2	6.1
Brazo	1	3.0
Muslo	1	3.0
Pierna	1	3.0
Tobillo	1	3.0
Pared torácica anterior	1	3.0
Dorso	1	3.0
Cavidad torácica	1	3.0
Visceras	1	3.0
Tórax	1	3.0
Cavidad abdominal	1	3.0
Pelvis	1	3.0
Cuello	1	3.0

Cuadro 26: Distribución de pacientes con osteosarcoma según grado histológico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Grado histológico	Casos	%
Osteosarcoma de alto grado	23	76.6
Osteosarcoma de bajo grado	7	23.3

Cuadro 27: Distribución de pacientes con condrosarcoma según tipo histológico. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015.

Grado histológico	Casos	%
Condrosarcoma alto grado	de 18	72.0
Condrosarcoma bajo grado	de 7	28.8

Cuadro 28: Distribución de pacientes con osteosarcoma según realización de mapa de necrosis. Hospital San Juan de Dios, 2004-2015

Mapa de necrosis	Casos	%
No	23	76.6
Sí	7	23.3

Anexo N.3

Hoja de recolección de datos: Caracterización de Sarcomas en el Hospital San Juan de Dios

Código:_____.

Fecha de recolección de los datos: _____

Sexo: 1 Masculino, 2 Femenino.

Edad en años:_____

Provincia de residencia:

1.San José.

101 San José____ 102 Escazú____ _ 103 Desamparados____ 104 Puriscal____ 106

Aserri____ 108 Goicoechea____

110 Alajuelita ____ 111 Vásquez de Coronado ____ 112 Acosta ____ 113 Tibás____

114 Moravia ____

115 Montes de Oca ____ 116 Turrubares ____ 118 Curridabat____ 119 Pérez Zeledón

2.Alajuela ____

3.Cartago ____

4.Heredia ____

5.Guanacaste ____

6.Puntarenas ____

601 Puntarenas ____ 602 Esparza ____ 603 Buenos Aires ____ 604 Montes de Oro ____ 605 Osa ____

606 Aguirre ____ 607 Golfito ____ 609 Parrita ____ 610 Corredores ____ 611 Garabito ____

7. Limón _____

8. Desconocidos _____

Localización del tumor de tejido blando (sarcoma sinovial, sarcoma de Ewing extraesquelético)

1. Miembro superior
 - 1.1 Hombro
 - 1.2 Brazo
 - 1.3 Antebrazo
 - 1.4 Mano
 - 1.5 Miembro superior
(sin otra especificación)
2. Miembro inferior
 - 2.1 Cadera
 - 2.2 Glúteo
 - 2.3 Muslo
 - 2.4 Rodilla
 - 2.5 Pierna
 - 2.6 Tobillo
 - 2.7 Pie
 - 2.8 Miembro inferior
(sin otra especificación)
3. Tórax
 - 3.1 Pared torácica anterior
 - 3.2 Dorso
 - 3.3 Cavity torácica
 - 3.3 Mediastino
 - 3.4 Vísceras
 - 3.5 Tórax (sin otra especificación)

4. Abdomen y pelvis
 - 4.1 Pared abdominal
 - 4.2 Cavity abdominal
 - 4.3 Retroperitoneo
 - 4.4 Pelvis
 - 4.5 Vísceras
 - 4.6 Abdomen y pelvis
(sin otra especificación)
5. Cabeza y cuello
 - 5.1 Cabeza
 - 5.2 Cuello
 - 5.3 Cabeza y cuello
(sin otra especificación)
6. Pelvis

Localización del tumor óseo (Osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing).

1. Miembro superior
 - 1.1. Húmero
 - 1.2 Radio
 - 1.3 Ulna
 - 1.4 Carpo, Metacarpianos, Falanges
 - 1.5 Clavícula o escápula
 - 1.6 Miembro superior (sin otra especificación)
- 2 Miembro inferior
 - 2.1 Fémur
 - 2.2 Tibia
 - 2.3 Fíbula
 - 2.4 Patela
 - 2.5 Tarso, metatarsiano, falanges

- 2.6 Miembro inferior
 - (sin otra especificación)
- 3 Cabeza y cuello
 - 3.1 Cráneo
 - 3.2 Macizo facial
 - 3.3 Cuello
 - 3.4 Cabeza y cuello (sin otra especificación)
- 4 Tórax
 - 1.1 Costillas
 - 1.2 Esternón
 - 1.3 Tórax (sin otra especificación)
- 5 Columna vertebral
 - 5.1 Columna cervical
 - 5.2 Columna torácica
 - 5.3 Columna lumbar
 - 5.4 Sacrocóccix
 - 5.5 Columna vertebral (sin otra especificación)
- 6. Pelvis

Tamaño del tumor: _____ cm

Tipo Histológico

- 1. Osteosarcoma
 - 1.1 Osteosarcoma de bajo grado
 - 1.2 Osteosarcoma de alto grado
- 2. Condrosarcoma
 - 2.1 Condrosarcoma de bajo grado
 - 2.2 Condrosarcoma de alto grado
- 3. Sarcoma de Ewing
 - 3.1 Sarcoma de Ewing esquelético
 - 3.2 Sarcoma de Ewing extraesquelético

4. Sarcoma sinovial

4.1 Sarcoma Sinovial de grado intermedio

4.2 Sarcoma Sinovial de alto grado

Mapa de necrosis

1. Sí

1.1 Buen respondedor

1.2 Mal respondedor

1.3 Respuesta no especificada

2. No