

Diagnóstico histológico de los tumores óseos

E. DE ÁLAVA

Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS-CIBERONC. Sevilla

RESUMEN

Los tumores primarios del hueso suponen un reto considerable para el patólogo. Por una parte, esto se debe a su baja prevalencia, que hace difícil adquirir experiencia fuera de un centro de referencia. Por otra, su clasificación ha variado en los últimos diez años, debido en parte a la introducción de nuevas herramientas de patología molecular.

En este capítulo resumimos algunas características relevantes de las entidades más prevalentes dentro de este grupo de tumores: osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, cordoma, quiste óseo aneurismático y neoplasias vasculares. Añadimos algunas recomendaciones útiles para el manejo anatomopatológico de las muestras de tumores primarios óseos.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Osteosarcoma. Condrosarcoma. Sarcoma de Ewing. Cordoma. Quiste óseo aneurismático. Neoplasia vascular.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del hueso son poco frecuentes, con la excepción de aquellos de origen hematológico, como el mieloma múltiple y el linfoma.

Los sarcomas óseos a menudo son difíciles de reconocer como malignos por los médicos, radiólogos y patólogos. Por lo tanto, todos los pacientes con sospecha de tumor óseo maligno primario deben ser referidos a un centro de referencia de sarcoma óseo o a una institución perteneciente a una red especializada de sarcoma óseo antes de la biopsia (1). En estos centros, la correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos-moleculares debe llevarse a cabo en el seno de comités multidisciplinares de tumores óseos, en los que

ABSTRACT

Primary bone tumors pose a considerable challenge to the pathologist. On the one hand, this is due to its low prevalence, which makes it difficult to acquire experience outside a reference center. On the other hand, its classification has varied in the last ten years, due in part to the introduction of novel molecular pathology tools.

In this chapter we summarize some relevant characteristics of the most prevalent entities within this group of tumors: osteosarcoma, Ewing sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, aneurysmal bone cyst and vascular neoplasms. We add some useful recommendations for the anatomopathological management of samples of primary bone tumors.

KEY WORDS: Sarcoma. Osteosarcoma. Chondrosarcoma. Ewing sarcoma. Chordoma. Aneurysmal bone cyst. Vascular neoplasms.

deberá también llevarse a cabo la toma de decisiones terapéuticas.

Las muestras deben enviarse rápidamente para una evaluación patológica, idealmente en un plazo de media hora. Al llegar, y antes de la fijación con formalina, pueden tomarse improntas tumorales (útiles para detectar la translocación específica de algún tipo de tumor mediante hibridación fluorescente *in situ*, FISH), y las suspensiones de tejidos/células deben mantenerse congeladas (2). Otra opción es establecer cultivos celulares primarios para citogenética y otros estudios. Se recomienda la colección de tejido fresco congelado e improntas de tumor, sobre las que podrían realizarse en una etapa posterior las nuevas técnicas de patología molecular en interés del paciente. Debe buscarse el consentimiento infor-

mado para conservar material en biobancos, permitiendo posteriores análisis e investigaciones, siempre que así lo permitan las reglamentaciones vigentes. La naturaleza de la muestra de hueso recibida para el informe patológico debe registrarse; es decir, como biopsia con aguja, curetaje y escisión (por ejemplo, resección segmentaria, amputación de la extremidad u otra resección compleja, como una hemipelvectomía). Por lo general, es necesario descalcificar una biopsia de tumor óseo. El patólogo debe recibir información sobre el contexto clínico y radiológico en el que se originó el tumor, las observaciones pertinentes realizadas en el momento de la cirugía y si el paciente recibió quimioterapia preoperatoria. Se debe anotar el tamaño (medido en tres dimensiones en mm) del tumor en el hueso resecado. Deben describirse las características histológicas del tumor y el tipo de tumor (y subtipo) especificadas de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013 (1).

El informe de patología debe describir la extensión de la diseminación tumoral local, incluida la participación de compartimentos anatómicos específicos. Debe observarse si los márgenes de resección están libres o están afectados por el tumor y la distancia (en mm) del tumor desde el margen de resección más cercano medido. Los resultados de investigaciones complementarias relevantes (por ejemplo, inmunohistoquímica) deben incluirse en el informe (2). El tumor debe gradarse según la clasificación de la OMS (1) (Tabla I) y debe codificarse

utilizando los códigos de la nomenclatura sistemática de la medicina (SNOMED) o la clasificación internacional de enfermedades para oncología (ICD-O).

En este capítulo se tratarán los tumores óseos más frecuentes: el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el condrosarcoma. Los dos primeros se ven más frecuentemente en la infancia y de manera más infrecuente en los adultos jóvenes. Existen otros tumores óseos primarios menos frecuentes, como el cordoma, el quiste óseo aneurismático, el tumor de células gigantes y los tumores vasculares.

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma se caracteriza por la presencia de un estroma maligno de estirpe sarcomatosa, asociado a la producción de osteoide por las células malignas (3). Histológicamente sus variantes más frecuentes son la osteoblástica, condroblástica y fibroblástica, según sea su matriz extracelular. El osteosarcoma, no obstante, se distingue del condrosarcoma y del fibrosarcoma por la presencia de osteoide neo formado, necesario para su diagnóstico.

Los osteosarcomas se originan en la cavidad medular metafisaria de los huesos largos en crecimiento y, menos frecuentemente, en la superficie ósea, confinados a la corteza y sin infiltración de la medula ósea. Los osteosarcomas que se originan en la superficie ósea suelen ser de bajo grado y habitualmente aparecen en edades mayores de la habitual. Para la clasificación del osteosarcoma se han utilizado diferentes sistemas, teniendo en cuenta el tipo de matriz extracelular, el grado de diferenciación histológica y la localización anatómica.

OSTEOSARCOMA CENTRAL DE ALTO GRADO

- El osteosarcoma convencional (4) constituye el tipo más frecuente de osteosarcoma. Lo importante para su diagnóstico es la producción de osteoide por las células tumorales (Fig. 1). Microscópicamente estas células pueden ser alargadas o poliédricas, y se localizan en los espacios interceparles de la medula ósea. Se caracterizan por un núcleo pleomórfico, con abundantes mitosis. La matriz extracelular puede ser ósea, cartilaginosa y fibrosa. Dependiendo del tipo predominante de esta matriz, se clasifica cómo osteoblástico, condroblástico y fibroblástico. Las células neoplásicas expresan en un elevado porcentaje la proteína SATB2, que puede detectarse mediante inmunohistoquímica.
- Osteosarcoma telangiectásico. Es un tipo de osteosarcoma que se asemeja radiológica e histológicamente a un quiste óseo aneurismático. Produce una destrucción ósea radio lúcida con reacción del

TABLA I

GRADACIÓN DE LA OMS DE LOS SARCOMAS ÓSEOS (1)

<i>Grado</i>	<i>Tipo de sarcoma</i>
Grado 1	Osteosarcoma parostal
	Condrosarcoma grado 1
	Condrosarcoma de células claras
Grado 2	Osteosarcoma de bajo grado intramedular
	Osteosarcoma perióstico
	Condrosarcoma grado 2
	Cordoma
	Adamantinoma
Grado 3	Osteosarcoma (convencional, telangiectático, de célula pequeña)
	Sarcoma de Ewing
	Condrosarcoma grado 3
	Condrosarcoma desdiferenciado
	Condrosarcoma mesenquimal
Malignidad sobre un tumor de células gigantes de hueso	

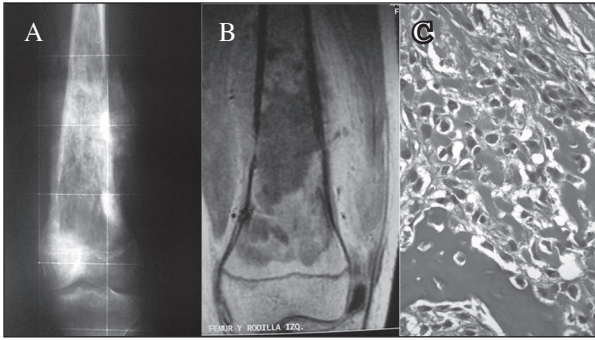


Fig. 1. Osteosarcoma convencional. Niña de 11 años con osteosarcoma convencional osteoblástico. El tumor es heterogéneo. Surge en la metáfisis distal del fémur y se extiende a partes blandas (A y B). Microscópicamente se observa la formación de osteoide a cargo de las células malignas (C).

periostio asociada. Se caracteriza por la presencia de múltiples sinusoides sanguíneos, polimorfismo nuclear evidente y alta tasa de mitosis.

- El osteosarcoma de células pequeñas es una variante histológica muy rara, constituye el 12% de todos los osteosarcomas y puede confundirse fácilmente con un sarcoma de Ewing. Las células son pequeñas y tienen un núcleo redondo, hiper cromático y con escaso pleomorfismo nuclear, típico de los osteosarcomas convencionales. La producción de osteoide por las células tumorales es la característica que define a este tipo de osteosarcoma y lo diferencia del sarcoma de Ewing. El perfil inmunohistoquímico puede parecerse al del sarcoma de Ewing, condrosarcoma mesenquimal y tumores hematopoyéticos primitivos. Sin embargo, no se observan las alteraciones genéticas del sarcoma de Ewing.

OSTEOSARCOMA CENTRAL DE BAJO GRADO

El osteosarcoma central de bajo grado es una variante muy poco habitual. Radiológicamente se parece a una displasia fibrosa y a otras lesiones benignas. Histológicamente puede confundirse con un osteosarcoma parostal de bajo grado.

OSTEOSARCOMA SUPERFICIAL

Los osteosarcomas superficiales también se denominan yuxtacorticales. Asientan en el periostio, sin afectación de la médula ósea. Afecta generalmente a pacientes en su cuarta década. Son habitualmente de bajo grado, con tendencia a la recurrencia a nivel local. Tienen baja capacidad para la diseminación metastásica. Sin embargo, un 10% de los osteosarcomas a superficiales son de

alto grado. Existen diferentes tipos de osteosarcomas superficiales.

- En primer lugar, el *osteosarcoma parostal*. Ese es el tipo más frecuente de osteosarcoma superficial, con una incidencia que representa aproximadamente 1 de cada 20 osteosarcomas. La localización más frecuente es la cara posterior del tercio distal del fémur. Clínicamente suele presentarse como una masa dolorosa que produce impotencia funcional, y radiológicamente se observa una masa densa a nivel central, con una línea radiolúcida incompleta que separa la masa del córtex subyacente, sin invasión del canal medular. Histológicamente se caracterizan por la presencia de hileras paralelas de trabéculas óseas similares a las observadas en las reacciones periósticas. Estos espacios intertrabeculares contienen tejido fibroso y ocasionalmente se observa osteoide inmaduro o matriz ósea. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los osteocondromas, miositis osificante y osteosarcoma convencional. Afecta con frecuencia a pacientes de edad superior al osteosarcoma convencional, entre 20 y 40 años, y su pronóstico, tras la resección quirúrgica, es mucho mejor que el del osteosarcoma convencional. Tiene una tasa de curación cercana al 90%.
- *Osteosarcoma perióstico*. Subtipo menos frecuente, compuesto básicamente por matriz de cartílago, que se origina en la superficie ósea entre el córtex y el periostio.
- *Osteosarcoma yuxtacortical* de alto grado. Se trata de un osteosarcoma de características similares al convencional, pero que se origina en la superficie del hueso en lugar de en la medular.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HISTOLÓGICA AL TRATAMIENTO

Una de las ventajas más claras del tratamiento neoadyuvante del osteosarcoma (5) es permitir el estudio de la respuesta histológica del tumor en el tratamiento preoperatorio. El grado de necrosis tumoral hallado después de la quimio neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en numerosos estudios. La respuesta tumoral a la quimioterapia se define en estudios histológicos por la presencia de un 10% o menos de tumor viable en osteosarcoma. La presencia de más de un 10% de tumor viable después de la quimioterapia es indicativa de una mala respuesta.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo primario maligno más frecuente en edades jóvenes, después

del osteosarcoma. Este tumor presenta una incidencia ligeramente superior en varones y un pico máximo de presentación en la segunda década de la vida, aunque puede llegar a diagnosticarse incluso por encima de los 40 años.

El sarcoma de Ewing pertenece histológicamente al grupo heterogéneo de sarcomas pequeños de células redondas, que son morfológicamente muy similares entre sí (6). Sin embargo, los avances recientes en patología molecular han ayudado a diferenciar el sarcoma de Ewing con fusiones FET-ETS de otros tumores con morfología similar, que a menudo se denominan sarcomas de tipo Ewing o sarcomas Ewing-like. De hecho, algunos sarcomas pequeños de células redondas que anteriormente se consideraban como “variantes histológicas” del sarcoma de Ewing, más tarde demostraron ser entidades genéticas y clínicamente distintas e incluyen fusiones CIC y reorganizaciones BCOR.

El diagnóstico definitivo de sarcoma de Ewing debe realizarse (o revisarse) en un centro de referencia de sarcoma mediante biopsia, proporcionando material suficiente para la histología convencional, la inmunohistoquímica, la patología molecular y el biobanco. El examen macroscópico de muestras de sarcoma de Ewing no tratadas es ahora poco común porque la quimioterapia de inducción en la actualidad es estándar. Sin embargo, en casos previamente no tratados, la superficie de corte es de color gris blanquecino, blanda y con frecuencia incluye áreas de hemorragia y necrosis.

Morfológicamente está compuesto por células pequeñas, de unas 15 micras de diámetro, con un núcleo redondo, sin nucléolo, cromatina fina y un citoplasma eosinófilo con mucho glucógeno, que se pone de manifiesto con la tinción de PAS. Los tumores son muy celulares, y las células crecen de manera difusa, sin evidencia de organización estructural. Existe un escaso estroma, con un componente vascular relativamente poco importante. Su diagnóstico diferencial incluye al linfoma, osteosarcoma de célula pequeña y condrosarcoma mesenquimal, entre otros. El tumor también puede localizarse en partes blandas, y en ese caso en el diagnóstico diferencial hay que incluir al linfoma, al rhabdomyosarcoma o al tumor desmoplásico de células redondas.

Existe una variante que antes se denominaba tumor neuroectodérmico primitivo periférico, que es simplemente un sarcoma de Ewing con una mayor diferenciación neural. Otra variante es el denominado sarcoma de Ewing atípico, con presencia de células mayores, de unas 20 o 25 micras, con membrana nuclear irregular y nucléolo prominente.

Para el diagnóstico del sarcoma de Ewing (Fig. 2) y su diagnóstico diferencial es importante la técnica de inmunohistoquímica, en la que destacan la expresión de membrana de CD99 y la nuclear de FLI-1. Actualmente, el diagnóstico de sarcoma de Ewing solo puede

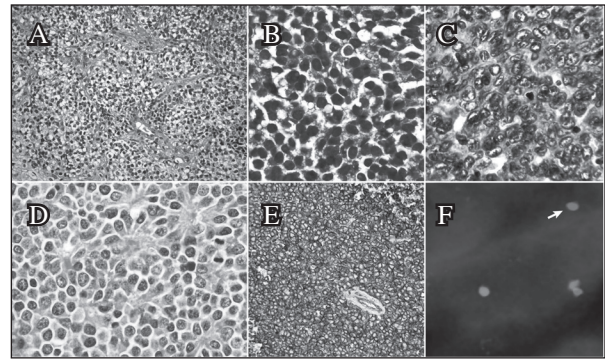


Fig. 2. Sarcoma de Ewing. Imagen a bajo aumento de un sarcoma de Ewing convencional bajo el microscopio (A) muestra una disposición relativamente monótona, vagamente lobulada de pequeñas células redondas. Pueden observarse casos con morfología atípica (B) que tienen núcleos más grandes y más oscuros en comparación con los casos convencionales (C). En una minoría de los casos existe una disposición similar a una roseta de células tumorales como evidencia de diferenciación neuronal (D). Biopsia de un varón de dieciséis años que muestra expresión difusa e intensa en la membrana plasmática de CD99 (E) y reordenamientos del gen EWSR1 (F) detectados mediante FISH con una sonda EWSR1 de ruptura.

confirmarse mediante patología molecular, que es obligatoria cuando los casos tienen características clínicas y patológicas inusuales. La detección basada en FISH de reordenamientos EWSR1 y/o detección mediante RT-PCR de fusiones del gen FET-ETS específicas para el reordenamiento del sarcoma de Ewing y/o EWSR1 se ha utilizado durante los últimos 25 años como herramienta de diagnóstico. Un laboratorio de referencia para el diagnóstico de tumores de células pequeñas y redondas debería ofrecer análisis FISH y/o RT-PCR (138). El uso de la secuenciación masiva (NGS) es recomendable para los sarcomas de células pequeñas redondas en los que FISH y/o RT-PCR no pueden confirmar el diagnóstico de sarcoma de Ewing (7).

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma es, en frecuencia, el segundo tumor óseo maligno más frecuente de la edad adulta. Aproximadamente representa un 10% de los tumores óseos primarios. Se caracteriza por la producción de cartílago hialino por las células tumorales. El condrosarcoma es muy raro en la infancia y presenta su incidencia máxima entre la tercera y la sexta décadas. Las localizaciones más frecuentemente afectadas son el esqueleto axial en pelvis y tórax, seguidas de los huesos largos. A diferencia del osteosarcoma o del sarcoma de Ewing, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia no ha demostrado ningún beneficio, de modo que la cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica más importante.

En la clasificación del condrosarcoma se establecen 3 grados de diferenciación, dependiendo de las características histológicas de celularidad, del pleomorfismo y del índice mitótico (8). El grado tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad. Las lesiones de grado 1 o de bajo grado crecen lentamente, generalmente no metastatizan y se asocian a una supervivencia a los 5 años de un 80% o 90% (9). Los tumores de alto grado presentan una incidencia más elevada de metástasis y la supervivencia cae al 30% o al 40% a los 5 años. Dependiendo del tipo celular y de su diferenciación y de la arquitectura de la matriz extracelular, se han descrito diversos subtipos histológicos de condrosarcoma:

- El condrosarcoma *convencional*. Constituye aproximadamente el 90% de todos los condrosarcomas. Según su localización en el hueso podemos hablar de condrosarcoma primario o central cuando se asienta sobre la cavidad medular, que representa aproximadamente el 85% de esta, o bien de condrosarcoma secundario o periférico cuando se desarrolla a nivel de la superficie; es decir, como resultado de la transformación maligna de un tumor preexistente, como por ejemplo el osteocondroma, el encondroma o la displasia fibrosa. Ambos subtipos son muy similares, pero muestran algunas diferencias genéticas. Los condrosarcomas centrales poseen un cariotipo diploide, mientras que los periféricos suelen ser aneuploides.
- El condrosarcoma de *células claras* es un tumor de bajo grado que se caracteriza por la presencia de células con un citoplasma vacío y claro.
- El condrosarcoma *periosteal* se asienta en la superficie ósea y se caracteriza por la presencia de áreas cartilaginosa bien diferenciadas con extensas áreas calcificadas o incluso osificadas. Generalmente afecta a la parte más distal y posterior del fémur de adultos jóvenes.
- El condrosarcoma *mesenquimal* se presenta como un tumor con áreas cartilaginosa como mezcladas con áreas de células pequeñas y redondas con escaso citoplasma. Es característico encontrar células en las distintas fases de diferenciación celular y condrogénesis. Su pronóstico es peor que el del condrosarcoma convencional, con una supervivencia a los 5 años del 50%.
- El condrosarcoma *desdiferenciado* es un tumor especialmente agresivo, con gran capacidad para metástasis y una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Histológicamente se caracteriza por la presencia de dos componentes: un tumor cartilaginosa bien diferenciado junto a un sarcoma de alto grado anaplásico.

CORDOMA

El cordoma es un tumor maligno que muestra diferenciación notocordal. Típicamente se localiza en los huesos de

la base del cráneo, los cuerpos vertebrales y el hueso sacro coxígeo. Macroscópicamente se presenta como una estructura expansiva, lobulada, de superficie de corte grisácea, gelatinosa. Al microscopio está compuesto por células grandes con citoplasmas claros eosinófilos, que están dispuestas en forma de lobulillos separados por tractos fibrosos. Las células tumorales tienen un citoplasma vacuolado, y se las llama células fisalíforas. Las células se disponen en forma de pequeños cordones incluidos en una matriz extracelular mixoide abundante, o bien dispuestos en paquetes de células epitelioideas. Desde el punto de vista inmunohistoquímico muestran reacción con EMA y S100. Existe un marcador específico, denominado *Brachyury* (10).

QUISTE ÓSEO ANEURISMÁTICO

El quiste óseo aneurismático es una lesión neoplásica benigna, destructiva, expansiva, del hueso, compuesta por espacios quísticos multiloculados llenos de sangre. Esta lesión puede afectar a cualquier hueso, pero generalmente surge en las metáfisis de los huesos largos, especialmente el fémur, la tibia y el húmero, así como en las áreas posteriores de los cuerpos vertebrales. Macroscópicamente es una lesión bien definida, multiloculada, compuesta por espacios quísticos llenos de sangre separados por septos fibrosos. Pueden existir áreas más sólidas que representen o bien una porción sólida de quiste óseo aneurismático o un componente de un tumor primario que de manera secundaria tiene cambios similares a un quiste óseo aneurismático. Al microscopio (Fig. 3) el quiste óseo aneurismático está compuesto por

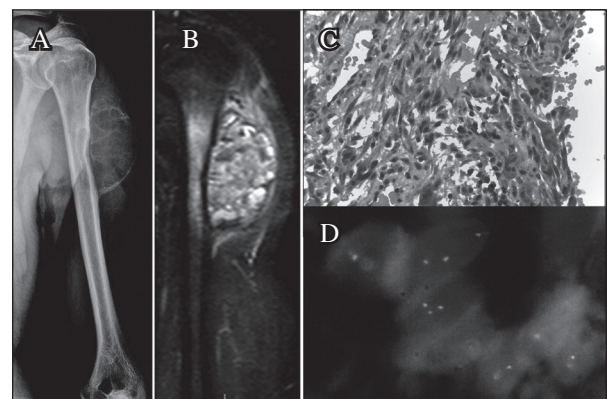


Fig. 3. Quiste óseo aneurismático. Quiste óseo aneurismático en un varón de 20 años. (A) La imagen muestra una radiografía simple con una imagen insuflante. (B) Resonancia magnética, que muestra niveles hidroaéreos en el interior de la lesión. (C) La imagen histológica muestra una lesión cuyo estroma contiene células gigantes y células fibroblásticas que tapizan espacios ocupados por sangre. (D) Para el diagnóstico de este caso fue importante demostrar el reordenamiento del gen USP6, del que mostramos una imagen representativa de FISH.

espacios quísticos separados por septos fibrosos. Estos últimos están compuestos por una proliferación moderadamente densa de fibroblastos en cuyo seno se observan algunas células multinucleadas osteoblásticas y hueso reactivo tapizado por osteoblastos. Estas trabéculas de hueso siguen los contornos de los septos fibrosos. Existe una variante sólida, que tiene los mismos componentes y que se parece a un tumor de células gigantes de hueso. Hay varios tumores óseos que pueden desarrollar de manera secundaria áreas similares a las del quiste óseo aneurismático, en particular el tumor de células gigantes del hueso, el osteoblastoma, el condroblastoma y la displasia fibrosa. El diagnóstico diferencial más importante, sin embargo, es el osteosarcoma telangiectásico. Desde el punto de vista molecular, el quiste óseo aneurismático contiene en un 70% de los casos reordenamientos del gen USP6, que pueden detectarse mediante FISH (11).

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes del hueso es una lesión benigna pero localmente agresiva, primaria, que está compuesta por una proliferación de células mononucleadas entre las cuales se observan dispersos numerosos macrófagos y células gigantes multinucleadas. Típicamente afecta a las partes finales de los huesos largos, en particular el fémur distal, la tibia proximal, el radio distal y el húmero proximal. También pueden encontrarse en las vértebras. Es poco frecuente que esta lesión afecte a los huesos planos. Macroscópicamente el tumor está bien definido y habitualmente se sitúa de manera excéntrica en el final de un hueso largo, que típicamente está expandido y tiene una corteza adelgazada. Microscópicamente se caracterizan por un gran número de células gigantes de tipo osteoclasto rodeadas por células mononucleadas, redondeadas o fusiformes. Las células gigantes pueden tener hasta incluso 50 núcleos. Pueden observarse mitosis hasta 20 por cada 10 campos de gran aumento, pero siempre son típicas. La presencia de figuras de mitosis atípica debería sugerir el diagnóstico de un sarcoma. Hasta en un 10% de los casos se ven cambios secundarios que recuerdan a un quiste óseo aneurismático. En los casos más complejos de diagnóstico diferencial puede ser interesante el uso de técnicas complementarias. Recientemente se ha demostrado que el tumor de células gigantes de hueso tiene mutaciones del gen H3F3A (G34W). El análisis mutacional de H3F3A se ha introducido con éxito como herramienta específica en el diagnóstico de rutina. Más allá de eso, recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos de la mutación que detectan las proteínas resultantes de las mutaciones más comunes en las variantes de histonas H3.3, cuya expresión se puede detectar mediante inmunohistoquímica (12). En ocasiones puede observarse la malignización de un tumor de células gigantes, que se ve como un área

o nódulo de células mononucleadas pleomórficas en lo que, por lo demás, es un tumor convencional de células gigantes.

TUMORES VASCULARES

Durante la última década, con el advenimiento de la secuenciación masiva, se han encontrado alteraciones moleculares recurrentes en algunas de las entidades. La integración de la morfología y de los cambios moleculares ha llevado a una mejor caracterización de estas entidades separadas (13). Entre los tumores vasculares destacan:

- El *hemangioma*, que es un tumor benigno compuesto por vasos sanguíneos de aspecto vascular, de pequeño o gran calibre.
- El *hemangioma epitelioides*, que es una lesión localmente agresiva compuesta por células que tienen un fenotipo endotelial y, además, una morfología epitelioides. Sus células tienen translocaciones que afectan al gen FOSB. En consecuencia, expresan FOSB.
- El *hemangioendotelioma epitelioides*, que es una neoplasia maligna de grado bajo o intermedio, compuesta por células neoplásicas que tienen un fenotipo endotelial, morfología epitelioides y un estroma basófilo, condroide o hialinizado. Este tumor muestra reordenamientos del gen CAMTA1 o del gen TFE3. Estos suponen la sobreexpresión de sus proteínas correspondientes, lo que permite su detección mediante inmunohistoquímica.
- El *angiosarcoma*, que es una neoplasia maligna de alto grado, compuesta por células que demuestran diferenciación endotelial. Algunos angiosarcomas óseos muestran amplificación de c-MYC.

Todas estas neoplasias expresan marcadores endoteliales, como por ejemplo el CD 31, FLI1, CD34, factor VIII, ERG y queratinas (en las lesiones epitelioides).

CORRESPONDENCIA:

Enrique de Álava
 Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica
 Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS-CIBERONC
 Avda. Manuel Siurot, s/n
 41013 Sevilla
 e-mail: enrique.alava.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
2. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl. 3):iii113-23.

3. Rosenberg, et al. In: Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. pp. 282-8.
4. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218-25.
5. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1113-31.
6. De Alava E, Lessnick S, Sorensen P. Ewing sarcoma. In: Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2013;305-9.
7. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):5.
8. Mirra JM, Gold R, Downs J, et al. A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1985;(201):214-37.
9. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, et al. EuroBoNeT consortium. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:50-7.
10. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE, et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):572-80.
11. Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res* 2004;64:1920-3.
12. Rehkämper J, Steinestel K, Jeiler B, et al. Diagnostic tools in the differential diagnosis of giant cell-rich lesions of bone at biopsy. *Oncotarget* 2018;9:30106-14. DOI: 10.18632/oncotarget.25725
13. Van IJzendoorn DGP, Bovée JVMG. Vascular Tumors of Bone: The Evolution of a Classification Based on Molecular Developments. *Surg Pathol Clin* 2017;10:621-35. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.003