



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA



**“LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN OSTEOSARCOMA:
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO Y CONCORDANCIA HISTOLÓGICA.”**

Tesis para obtener el grado de especialista en Patología Pediátrica.

TESISTA:

Dra. Mercedes Andrea de la Cruz Jasso

Médico residente de Patología Pediátrica

ASESOR DE TESIS:

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes.

Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica.

Tel: 56 27 6900 ext. 22350 e-mail: georginasiordia@hotmail.com

COLABORADORES:

Dr. Javier Enrique López Aguilar.

Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica.

Tel: 5627 6900, ext. 22528. e-mail: elopezaguilar@hotmail.com

Dr. Mario Enrique Rendón Macías.

Investigador asociado “A” Peditra, Maestro en Ciencias Médicas.

Tel: 56 27 6900 ext. 22497 e-mail: mario.rendon@imss.gob.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO: "LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA EN OSTEOSARCOMA: DIAGNOSTICO CITOLOGICO Y CONCORDANCIA HISTOLOGICA."

JURADO CALIFICADOR

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes
Presidente

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Secretario

Dra. Floribel Ferman Cano
Vocal

Dra. Nayeli Suárez Reyes
Vocal

Dr. José Carlos Castañeda Reséndiz
Vocal

Dr. Mario Edgar Tena Sanabria
Vocal



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 15/10/2013

DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA EN OSTEOSARCOMA: DIAGNOSTICO CITOLOGICO Y CONCORDANCIA HISTOLOGICA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3603-48

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO (S).....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS	32

RESUMEN

Título: La biopsia por aspiración con aguja fina en osteosarcoma: Diagnóstico citológico y concordancia histológica. Autores: Dra. Mercedes Andrea de la Cruz Jasso* Dra. Georgina Siordia Reyes** Dr. Mario Enrique Rendón Macías*** *Médico residente de Patología Pediátrica **Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica *** Investigador asociado "A" Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas.

Introducción. El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más frecuentes en la edad pediátrica cuya característica histológica principal es la formación de osteoide. La biopsia abierta se considera el estándar de oro para el diagnóstico de estos tumores, pero es un procedimiento complejo e implica riesgos (rotura del compartimiento tumoral, siembra del tumor, infección y fracturas); la biopsia por aspiración con aguja fina es una alternativa, sencilla y de menor costo. La correlación cito-histológica, es un método de detección de error médico, que se usa frecuentemente por los citopatólogos para evaluar fallas diagnósticas; es un proceso mediante el cual las interpretaciones citológicas e histológicas se comparan, para determinar la concordancia o discordancia del diagnóstico.

Objetivo: Determinar la concordancia cito-histológica de los osteosarcomas, mediante la técnica de biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAF) comparada con los cortes histológicos de los especímenes (biopsia abierta, resección en bloque, amputación y desarticulación) en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Es un estudio transversal, retrospectivo, comparativo, analítico en pacientes menores de 17 años, en un periodo de 5 años (1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012). Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que contaran con BAAF y estudio histológico definitivo secundario a biopsia abierta, amputación, desarticulación o resección en bloque.

Resultados: De un total de 175 BAAF realizadas de enero de 2007 a diciembre de 2012; 50 casos fueron tumores óseos malignos; únicamente se incluyeron 44 casos en este estudio; 23 hombres y 21 mujeres. Existió concordancia en 42 casos entre osteosarcomas y sarcoma de Ewing. El índice de kappa obtenido fue de 0.77 considerado bueno.

Conclusiones: La biopsia por aspiración con aguja delgada es un recurso muy útil en nuestro hospital, permite realizar diagnósticos confiables en la mayoría de los casos de osteosarcoma.

MARCO TEÓRICO

Introducción.

El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más frecuente en la edad pediátrica, constituye aproximadamente del 15 al 20% de todos los tumores malignos de hueso. Hay varios tipos de osteosarcoma, cada uno con características clínicas y radiológicas distintas. Histológicamente es común en todos ellos células malignas que forman una matriz osteoide de por lo menos el 1% de todo el tumor. La mayoría de los osteosarcomas son de causa desconocida y un número menor se asocia a factores predisponentes ¹

Epidemiología.

En Estados Unidos se detectan un total de 400 a 1000 nuevos casos al año en individuos menores de 20 años representando aproximadamente el 3.4% de todas las neoplasias malignas en la infancia.^{2,3}

En México la incidencia es de 300 casos nuevos al año en los pacientes menores de 18 años⁴. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Dr. Fajardo (2002) informó que el 74% de los casos identificados como tumor óseo correspondieron a osteosarcoma, con tasa de 4.7 casos por millón de habitantes al año; ocupando el quinto lugar de todas las neoplasias en nuestros derechohabientes pediátricos ⁵. En el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un estudio de osteosarcomas en un periodo de 10 años, cuyo principal objetivo fue conocer la experiencia en el manejo y la sobrevida, se encontraron un total de 160 casos. ⁶

Presentación clínica.

La mayoría de los pacientes consultan por dolor localizado y progresivo de varios meses de evolución; muchas veces relacionado con traumatismo previo. En el examen físico se palpa aumento de volumen, doloroso y en la mayoría de los casos ya hay compromiso de partes blandas; localizado en las regiones metafisiarias. Los sitios más comunes de aparición en orden de frecuencia son: fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur proximal, pelvis y otros huesos.^{7, 8,9}

El aumento de DHL y fosfatasa alcalina hasta en 30% y 40 % de los casos respectivamente, está relacionado con un peor pronóstico. De los pacientes que consultan por primera vez, del 10% al 20 % ya presentan metástasis pulmonares principalmente. ^{6, 10, 11,12}



Fig.1. Aumento de volumen en tercio distal de fémur de un niño con diagnóstico de osteosarcoma

Hallazgos radiográficos.

Ante la sospecha de tumor óseo, la radiografía es el primer estudio que se realiza. Las características generales de un osteosarcoma convencional incluyen: destrucción del patrón trabecular normal con márgenes no delimitados y sin respuesta ósea endóctica. El hueso afectado suele presentar zonas mixtas (radiolúcidas y radiopacas) con reacción perióstica, elevación de la cortical y formación del triángulo de Codman. Sin embargo ninguna imagen radiológica es patognomónica, por lo que es fundamental el estudio histopatológico (figura 2).^{13, 14,15}



Fig.2 Radiografías simples AP y lateral de un caso de osteosarcoma. En la imagen se puede observar rotura de la corteza y la formación de hueso que compromete las partes blandas.

Patología

Los osteosarcomas se localizan dentro del grupo de tumores óseos formadores de hueso y se clasifican histológicamente de la siguiente manera:

Clasificación de osteosarcoma (2002) OMS

Osteosarcoma convencional <ul style="list-style-type: none"> -Osteosarcoma osteoblástico -Osteosarcoma condroblástico -Osteosarcoma fibroblástico
Osteosarcoma telangiectásico
Osteosarcoma de células pequeñas
Osteosarcoma central de bajo grado
Osteosarcoma secundario
Osteosarcoma parosteal
Osteosarcoma periosteal
Osteosarcoma superficial de alto grado

El osteosarcoma convencional es la variante más frecuente, constituyendo el 80% de todos los casos de osteosarcoma. El tipo telangiectásico se observa en menos del 4% de todos los osteosarcomas y se le considera una variante agresiva, el resto de las variantes es poco frecuente (ver fig.3).^{7,19}

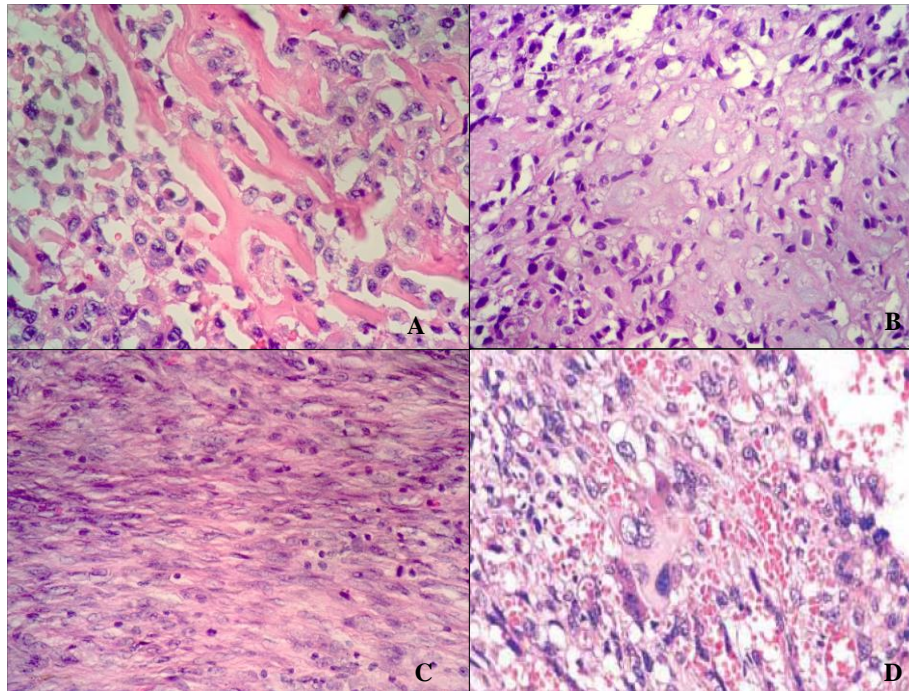


Fig. 3. Microfotografía en la que se observan las cuatro variedades más frecuentes de osteosarcomas: A.-osteoblástico, B- condroblástico, C- fibroblástico D- telangiectásico.

Pronóstico

Durante muchos años la tasa de sobrevivida a 5 años se encontraba en el 20% en la mayoría de las series; actualmente hay series que reportan una sobrevivida a 5 años de hasta 70% o más. A pesar de que existen varios factores pronósticos, se ha visto que el más importante es el porcentaje de necrosis postquimioterapia.^{1,6,7}

La importancia de un diagnóstico certero y temprano de esta neoplasia es primordial para el pronóstico, donde en la mayoría de los casos depende de los médicos de primer y segundo nivel, que son el primer contacto con el paciente y es la pericia de estos lo que permitirá que los pacientes no lleguen en estadios avanzados, condicionando así una sobrevivida más baja.

Biopsia

Se considera que el estándar de oro para el diagnóstico de los tumores óseos es la biopsia abierta, sin embargo es un procedimiento complejo que necesita hospitalización, anestesia local o general del paciente e implica un riesgo al romper el compartimiento tumoral, produciendo siembra del tumor, infecciones y fracturas ¹⁶

El diagnóstico citológico de las lesiones óseas mediante la punción con aguja fina (BAAF) no es un método nuevo, ni sustitutivo de la biopsia abierta en el protocolo diagnóstico de los tumores óseos. La BAAF se ha usado en adultos desde hace ya varios años en Europa como método diagnóstico preliminar de neoplasias. En niños su uso es prácticamente limitado, debido a que la estirpe de los tumores embrionarios, frecuentes en este grupo de edad, es difícil definir en base a su citomorfología por tratarse en muchas ocasiones de tumores indiferenciados¹⁷

La BAAF tiene múltiples ventajas por tratarse de un procedimiento que no requiere preparación especial, ni equipo especializado, principalmente cuando se trata de masas superficiales. En caso de tumores profundos es necesaria una guía con imagen, como el ultrasonido o la tomografía, y que la cortical se encuentre con adelgazamiento secundario al tumor; los preparativos son menores en comparación con biopsia abierta o *tru-cut*. La punción con aguja delgada de un tumor, no interrumpe la contigüidad de la capsula tumoral ni siembra células tumorales en su trayecto, por lo cual no modifica su estadio clínico ¹⁸

Es importante el conocimiento de la clínica y el estudio radiológico previo a la BAAF, esto permitirá un diagnóstico más acertado.¹⁹

Posee limitaciones como la calidad y cantidad del material obtenido para su interpretación, así como la dificultad al momento de hacer el diagnóstico citológico. En ocasiones puede obtenerse únicamente material hemático que en el estudio citológico no permite hacer el diagnóstico. La experiencia de la persona que toma la muestra es otra de las limitantes de esta técnica, con frecuencia las primeras punciones realizadas por una persona no experimentada son insuficientes o inadecuadas.²⁰

Técnica

La punción de una masa superficial se puede realizar en el consultorio o directamente al paciente en su cama, usando una jeringa de 20 cc para tener suficiente presión de succión; idealmente de ámpula transparente para visualizar el material obtenido y una aguja del 21 al 23 (ver fig. 4)

Previo asepsia de la región se introduce la aguja en la lesión; una vez que ésta haya penetrado, se retira del émbolo para obtener presión negativa y se avanza y retira la aguja varias veces en diversas direcciones sin sacarla, con la intención de obtener material representativo de diferentes zonas. Cuando el material aspirado alcanza el ámpula, se permite que el émbolo de la jeringa regrese a su sitio y una vez que ha desaparecido la presión negativa se extrae la aguja. Es importante suspender la presión negativa antes de sacar la aguja, para evitar que el material entre en la jeringa. Lo ideal es que el material se quede en el ámpula de la aguja. El material idóneo es el que se colecciona en el ámpula de la aguja pues si el material pasa a la jeringa, quiere decir que está muy diluido y probablemente sea inadecuado.^{20, 21}

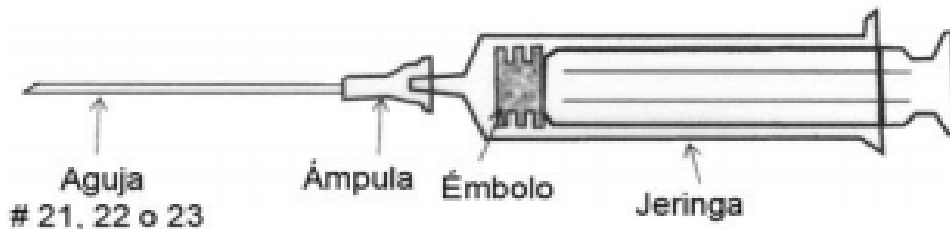


Fig. 4. Esquema de una jeringa utilizada para la toma de biopsia por aspiración señalando sus componentes.

Se retira la aguja de la jeringa; ésta se llena de aire, se recoloca la aguja y cuidadosamente se expulsa el material en pequeñas gotas sobre un portaobjetos. Posteriormente se realiza un extendido arrastrando el material sobre la superficie con otro cubreobjetos de preferencia más angosto a la manera de un frotis de sangre. Dependiendo de la cantidad de material se pueden usar varias laminillas, las cuales se procesan de la siguiente manera ²⁰:

1.- Fijación:

a) Fijación con alcohol: Esta puede realizarse introduciendo las laminillas en alcohol de 96° y se deja no más de 24 horas ya que en caso de requerir inmunocitoquímica el alcohol dificulta las reacciones.

b) Fijación con cito-spray: Se rocía directamente sobre la laminilla por lo menos a 20cm de distancia.

c) Secadas al aire.

2.- Tinción: La tinción habitual es hematoxilina y eosina, aunque algunos patólogos más experimentados prefieren la tinción de Papanicolaou y en algunos sitios se usa Diff-Quick, para las laminillas secadas al aire la tinción ideal será Giemsa.

Lo que podemos observar en el material obtenido por BAAF de lesiones óseas es:

1. Material inflamatorio con presencia de células como polimorfonucleares y/o macrófagos, acompañado de tejido necrótico.
2. Células neoplásicas pequeñas poco diferenciadas, con mucho material necrótico que orienta hacia un sarcoma de Ewing.
3. Células pleomórficas y fragmentos de material calcificado que orienta hacia un osteosarcoma

La biopsia por aspiración con aguja fina es una alternativa para las biopsias abiertas en el diagnóstico de lesiones óseas (y otras lesiones neoplásicas) sin embargo ha sido recibida con escepticismo, porque existe dificultad al momento de muestrear la lesión que en ocasiones suele ser heterogénea e implica riesgos de error diagnóstico para el patólogo inexperto.^{20, 21,23}

Los hallazgos citológicos en el caso de osteosarcoma se describen como frotis con fondo celular compuesto por células aisladas cuyas características morfológicas se describen como redonda a poligonal con abundante citoplasma, núcleo excéntrico y nucléolo prominente, pudiéndose acompañar de material eosinofílico tipo osteoide y/o cartílago. El material osteoide se ve en asociación a este tipo de células, principalmente en el tipo osteoblástico. En el subtipo condroblástico el núcleo es central y el nucléolo es más pequeño y suele acompañarse de cartílago. Las células son ocasionalmente multinucleadas y de núcleos alargados e hipercromáticos. La diferencia entre el osteoide y

el material fibroso puede ser difícil, especialmente en material fijado en alcohol, el uso de la luz polarizada puede ser de utilidad. El osteoide usualmente es hialino o granular, es birrefringente y metacromático en laminillas secadas al aire teñidas con Giemsa.^{18, 21} (ver figura 4).

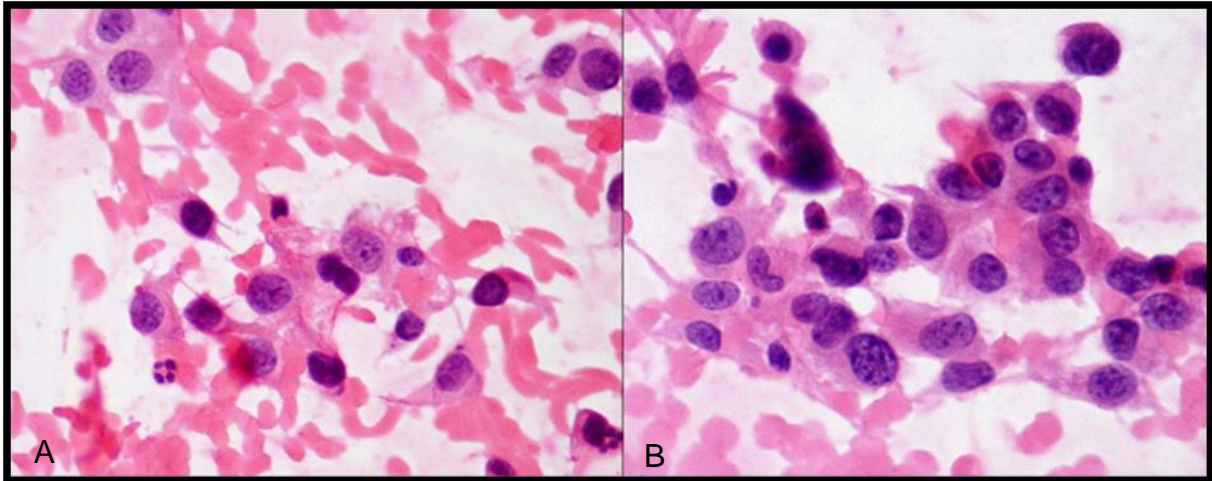


Figura 5: A, B. Fotomicrografías de frotis en los que se observan pequeños grupos de células pleomórficas, con pérdida de la relación núcleo citoplasma, núcleo redondo a poligonal, de cromatina abierta con presencia de más de un nucléolo, compatibles con osteosarcoma.

Correlación cito-histológico

La correlación cito-histológica, es un método de detección de error médico, que se usa frecuentemente por los citopatólogos para evaluar fallas en el diagnóstico; es el proceso mediante el cual las interpretaciones citológicas e histológicas son comparadas para determinar qué tan concordante o discordante es el diagnóstico, llevando a cabo control de calidad en los laboratorios de patología y generalmente se realiza de manera retrospectiva.²²

Existen diferentes estudios en los que se reporta la concordancia cito-histopatológica en los tumores óseos que incluyen adultos o adultos y niños. Agarwal y cols. (1983) incluyeron 69 pacientes, adultos y niños, con BAAF de tumores óseos y posteriormente se realizó el estudio histopatológico. En 83% de los casos el diagnóstico citológico fue completamente concordante al diagnóstico histológico. En los frotis restantes no se pudo realizar el diagnóstico citológico por la escases celular. A pesar de que se incluyen

adultos y niños, la concordancia que nos reporta es de todos los tumores, sin detenerse a dar detalles sobre los tumores en los pacientes pediátricos.²³

Kreicbergs y cols. (1996), analizaron la utilidad de la biopsia por aspiración con aguja delgada para el diagnóstico de tumores óseos en 300 pacientes cuyas edades iban de 1 a 86 años la media fue 44 años; únicamente 251 biopsias por aspiración con aguja delgada fueron adecuadas, las muestras se compararon con el estudio histopatológico y/o características clínicas y radiográficas. Existió concordancia en 239 biopsias (95%) entre el estudio citológico y el estudio histopatológico acompañado de características clínicas y radiográficas. Las 49 restantes se dividieron en dos grupos, en 24 de ellos no fue suficiente el material y las otras 25 fue suficiente, pero el diagnóstico no pudo hacerse, muchas de estas lesiones fueron con tumores benignos²¹

Kilpatrick y cols. (2001) analizaron 145 frotis de tres hospitales, tomados con aguja fina de sarcomas, 49 de neoplasias óseas malignas y el resto de sarcomas de tejidos blandos. De los tumores de hueso, se excluyeron 4 por ser inadecuadas; los 45 casos restantes, 20 casos fueron pacientes pediátricos; cuya concordancia cito-histológica fue 100%, mencionan que el diagnóstico de sarcomas por BAAF es más fácil hacerla en tumores de niños (92%) que en tumores de adultos (52%).²⁴

Dood y cols. (2002) valoran la utilidad de la BAAF en osteosarcomas primarios de hueso, se incluyeron adultos y niños; se reporta únicamente sensibilidad del 65%, pero no se toma en cuenta el estudio histológico.²⁵

Domansky y cols. (2005) analizaron 59 pacientes con osteosarcoma primario; en 57 tuvieron concordancia histológica, que representó el 96%.²⁶

No se encontró en la literatura reportes sobre la concordancia cito-histopatológica en los osteosarcoma enfocado en la edad pediátrica y tampoco se encontró referencia utilizando el índice de kappa dentro del análisis estadístico. Revisiones realizadas en el servicio de patología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (datos no publicados) valorando la utilidad de la BAAF en los tumores pediátricos en general, se obtuvo un índice de Kappa mayor de 0.9, tomando en cuenta la escala de valoración de Kappa propuesta por Landis y Koch, en la que de 0.81 a 1 es un acuerdo casi perfecto y 0.0 es sin acuerdo.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El osteosarcoma representa uno de los tumores sólidos más frecuentes de la infancia; se encuentra dentro de las primeras diez neoplasias en los derechohabientes de nuestra institución. A pesar de que los estudios de imagen sugieren el diagnóstico de tumor óseo maligno, el estudio histopatológico sigue siendo el standard de oro para corroborar el diagnóstico.

La mayoría de los casos de osteosarcoma al momento del diagnóstico están en estadios avanzados y presentan metástasis pulmonares debido a la demora diagnóstica; por lo que el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina permite diagnósticos citológicos rápidos que permiten el inicio del tratamiento específico a los pacientes. A pesar del conocimiento de esta técnica como método diagnóstico rápido, la BAAF no es ampliamente utilizada y aceptada en diferentes hospitales de segundo y tercer nivel de atención, así como tampoco en otros hospitales pediátricos; la mayoría de las veces por inexperiencia en la toma o interpretación del material obtenido, del ortopedista y/o del patólogo respectivamente.

JUSTIFICACION

La biopsia por aspiración con aguja delgada es una técnica realizada habitualmente en nuestro hospital no solo en tumores óseos, sino también en diferentes neoplasias obteniéndose muy buenos resultados en la correlación con el espécimen definitivo.

Es por eso que la concordancia cito-histológica es una manera sencilla de conocer la certeza diagnóstica de los patólogos y un método de control de calidad que ofrecerá mayor confianza al médico tratante (ortopedista, cirujano oncólogo, endocrinólogos, etc.) en la utilización de esta prueba diagnóstica, permitiendo un tratamiento temprano y oportuno de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es de realizar la concordancia citológica con la biopsia definitiva con el fin de demostrar la alta correlación que existe, y motivar a su uso en los diferentes niveles de atención, ya que puede incluso utilizarse en consultorios privados.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la concordancia entre el diagnóstico citológico de las biopsias por aspiración con aguja fina y el estudio del histopatológico realizado en las piezas quirúrgicas, producto de biopsia abierta, amputación/desarticulación o resección de segmento óseo para preservación de miembros, en los casos de osteosarcoma?

HIPOTESIS.

Se espera obtener una concordancia cito-histológica (BAAF – espécimen tisular) buena, tomando como punto un índice de Kappa mayor de 0.7

OBJETIVO GENERAL

Determinar la concordancia cito-histológica de los osteosarcomas en niños, mediante la técnica de biopsia por aspiración con aguja delgada comparándola con los cortes histológicos de los especímenes (biopsia abierta, resección en bloque, amputación y desarticulación) de los mismos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Es un estudio transversal, retrospectivo, comparativo, analítico.

Lugar de realización del estudio: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS

Tamaño de la muestra: No probabilístico por conveniencia

Población de estudio: Se incluirán todas las muestras que cuenten con biopsia por aspiración con aguja fina con diagnóstico clínico de tumor óseo maligno y que cuenten con tejido bloqueado en parafina producto de biopsia abierta, resección en bloque, amputación o desarticulación durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012 (cinco años)

Criterios de inclusión

- Todas las muestras de los pacientes menores de 17 años con diagnóstico clínico de tumor óseo maligno, que cuenten con biopsia por aspiración con aguja fina en el Servicio de Patología de HPCMNSXXI dentro del rango de tiempo comprendido del 1 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2012.

- Que los casos con BAAF cuenten con biopsia abierta, amputación/desarticulación o segmento óseo para preservación de los miembros, para corroboración diagnóstica.

Criterios de eliminación

- Citologías inadecuadas para el diagnóstico por estar mal preservadas, hemorrágicas y/o necróticas
- Que no exista bloques de parafina para realizar nuevos cortes en aquellos casos que no se encontraron las laminillas, secundario a la entrega de material en mayores de edad que son atendidos en otros hospitales

Descripción general del estudio.

- Se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de Patología, usando la palabra “tumor óseo maligno”
- En el periodo comprendido del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012.
- Del total de casos, se seleccionaron únicamente aquellos con biopsia por aspiración con aguja fina y que contaran con tejido incluido en parafina.
- Una vez obtenidos los números quirúrgicos de los casos, se realizó la búsqueda del material en el archivo de patología.
- Las laminillas se revisaron en conjunto con el asesor de tesis (de manera cegada) mediante un microscopio de dos cabezas, los datos de cada caso se anotaron en la hoja de recolección de datos (ver anexo); posteriormente se verificaron los reportes emitidos en cada caso para verificar la concordancia interobservador; en caso de existir discordancia en los diagnósticos emitidos el caso fue revisado por un tercer patólogo (cegado)

Los diagnósticos emitidos se clasificaron como:

- Osteosarcoma
- Otros:
 - Neoplásicos (especificando el tipo de neoplasia)
 - Inadecuado

- Posteriormente se revisaron las laminillas correspondientes a las biopsias, producto de amputación, resección en bloque y desarticulación de los mismos pacientes en los que ya se evaluó previamente la citología, revisándose en el microscopio de dos cabezas con el asesor de tesis y se emitirá el diagnóstico histológico final. Una vez recolectados los datos se realizará el análisis de las variables así como el análisis estadístico de la concordancia cito-histológica.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades
Citología de osteosarcoma	Características citomorfológicas de las muestras tomadas por BAAF	Características celulares suficientes para el diagnóstico de osteosarcoma	Dependiente	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Inadecuado
Histología de osteosarcoma	Características morfológicas de muestras tomadas por biopsia abierta, amputación, desarticulación y resección de bloque	Corte histológico con criterios suficientes para el diagnóstico de osteosarcoma	Independiente	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Localización del tumor	Ubicación espacial de la lesión en el cuerpo	Localización del tumor en el cuerpo	Independiente	Cualitativa nominal	Fémur, Tibia Húmero Pelvis Otros huesos
Sexo	Conjunto de caracteres que diferencian a la especie humana entre hombre y mujer	Sexo referido en los datos de la hoja de solicitud de estudio	Universal	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento de un individuo hasta la fecha	Edad en años al momento del diagnóstico	Universal	Cuantitativa continua	Años

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva en las variables de sexo y localización tumoral al ser variables nominales se expresaran en frecuencias simples y relativas, mientras que la variable edad será analizada como una variable ordinal y presentada en frecuencias simples y relativas.

La concordancia interobservador del estudio de citología y espécimen quirúrgico se realizó con el coeficiente de Kappa con concordancia cito-histológica (BAAF – espécimen tisular) buena, tomando con índice de Kappa mayor de 0.7; así como tablas de contingencia.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico de SPSS versión 17, considerando un error alfa de < 0.05 .

Aspectos éticos

Se realizó por el personal calificado adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El protocolo fue autorizado por el Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria con el número R-2013-3603-48.

El protocolo está apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

Acorde con el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Ley de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, se establece, que de acuerdo a la naturaleza del estudio es un tipo I por ser retrospectivo sin riesgo para el paciente por lo que no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que solo se revisaron para el análisis los estudios citológicos e histológicos sin procedimiento alguno.

RESULTADOS

De un total de 175 biopsias por aspiración que se realizaron durante enero de 2007 a diciembre de 2012, únicamente 86 fueron de lesiones óseas y de los cuales 50 fueron tumores óseos malignos.

De los 50 casos que se incluyeron en este estudio se eliminaron 6 por que al momento de la revisión se determinó que eran muestras insuficientes o inadecuadas para el diagnóstico citológico.

El número total de casos incluidos fueron 44; 23 (52.3%) del sexo masculino y 21 (43.7%) del sexo femenino. La relación hombre-mujer, fue ligeramente a favor del sexo masculino (1:0.9). Los rangos de edad iban de los 5 años a los 16 años con una media de 11.8 años y una mediana de 12 años. Del total, 39 casos (88.6%) fueron osteosarcoma y 5 casos (11.3%) de sarcoma de Ewing.

El sitio más frecuente para el osteosarcoma fue el fémur con 28 casos (71.8%), peroné con 6 (15.4%) húmero con 3 (7.7%) y tibia con 2 casos (5.1%). Con respecto a los casos de sarcoma de Ewing, el sitio más frecuente fue; fémur con 2 casos y el resto (3) se identificaron cada uno en diferente sitio. (Ver tabla I).

La revisión de los cortes histológicos de los 44 casos, permitieron hacer el diagnóstico definitivo, ya que se observaba un pequeño porcentaje de viabilidad tumoral, por lo que fue posible darles una clasificación basado en la estipulada por la OMS y quedaron de la siguiente manera; 27 de los casos (88.6%) correspondió a osteosarcoma osteoblástico, la variante telangiectásica con 5 casos (11.3%), la variante fibroblástica con 3 casos (6.8%) y clasificados como mixtos, por presentar más de una variante, fueron 2 casos (4.5%) (Ver cuadro II)

En 37 de 39 de los casos de osteosarcoma hubo concordancia entre la biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAF) el corte histológico definitivo con índice de Kappa de 0.77 ($IC_{95\%}$ 0.57 a 1.00; $p < 0.001$) considerada como buena concordancia. Los dos casos restantes con discordancia corresponden a un caso diagnosticado como osteosarcoma en la BAAF y que en el estudio definitivo fue sarcoma de Ewing y un caso en el que sucedió lo inverso, en la biopsia por aspiración con aguja delgada se diagnosticó como sarcoma de Ewing pero en el estudio histopatológico fue un osteosarcoma osteoblástico. (Ver figura 8 y 9)

Tabla I. Características de los 44 pacientes estudiados.

<i>Dato</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sexo		
<i>Hombres</i>	23	52.3%
<i>Mujeres</i>	21	47.7%
Edad en años		
	5 -16	
<i>Media (1DS)</i>	11.8 (2.5)	
<i>Mediana</i>	12	
Sitio		
<i>Osteosarcoma</i>	39	100%
<i>Fémur</i>	28	71.8%
<i>Peroné</i>	6	15.4%
<i>Humero</i>	3	7.7%
<i>Tibia</i>	2	5.1%
<i>Sarcoma de Ewing</i>	5	100%
<i>Fémur</i>	2	40%
<i>Peroné</i>	1	20%
<i>Tibia</i>	1	20%
<i>Vertebra</i>	1	20%

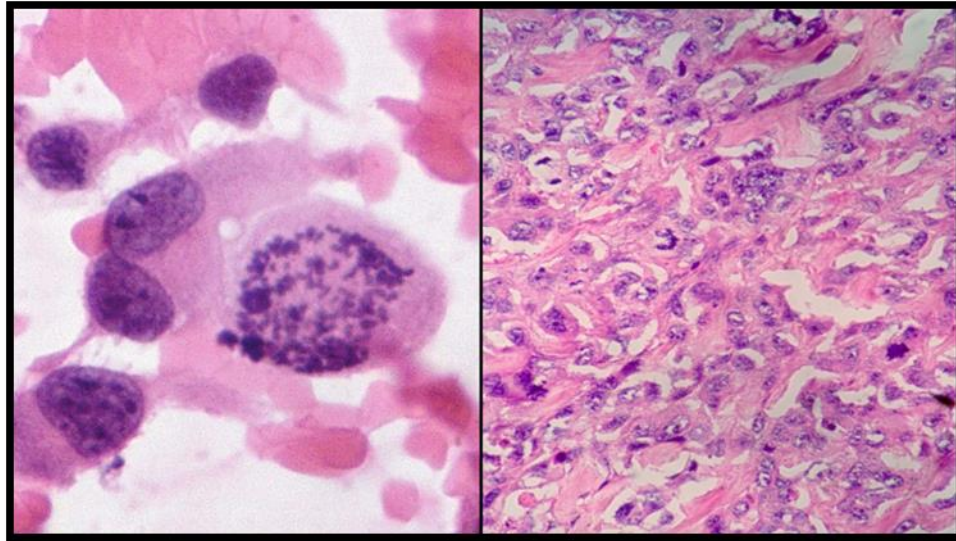
Tabla II. Diagnósticos histológicos finales (variantes de osteosarcoma)

Diagnóstico final	Frecuencia	Porcentaje
<i>Osteosarcomas</i>	39	88.6%
<i>Osteoblástico</i>	27	61.3%
<i>Telangiectásico</i>	5	11.3%
<i>Fibroblástico</i>	3	6.8%
<i>Condroblástico</i>	1	2.2%
<i>Células gigantes</i>	1	2.2%
<i>Mixto</i>	2	4.5%
<i>Sarcoma de Ewing</i>	5	11.3%

Tabla III. Concordancia de la biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de tumores óseos. (N=44)

	Diagnóstico histopatológico		Total
	Osteosarcoma	Tumor Ewing	
BAAF			
Osteosarcoma	38	1	39
Tumor de Ewing	1	4	5
Total	39	5	44

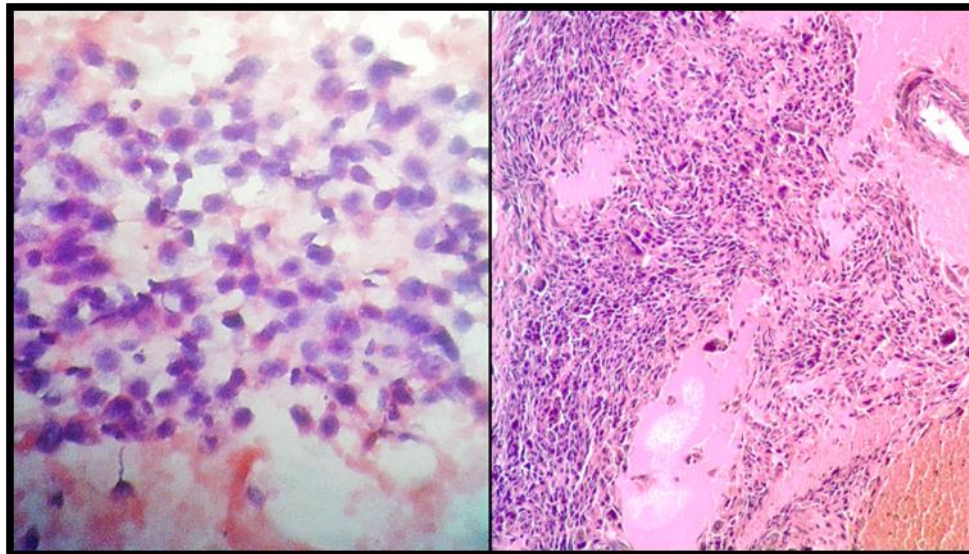
Kappa: 0.77 (IC_{95%} 0.57 a 1.00; p<0.001)



A

B

Fig. 7. A. Se observa un frotis de BAAF con células grandes, pleomórficas, núcleo en sal y pimienta con nucléolos evidentes, con presencia de una mitosis atípica diagnosticada como osteosarcoma. B Fotomicrografía de corte histológico del mismo caso, concordante con la citología.



A

B

Fig.8 Caso discordante (1) **A**. Fotomicrografía de BAAF diagnosticada como Sarcoma de Ewing. Células pequeñas, algunas con citoplasma escaso **B**. Fotomicrografía de corte histológico del mismo paciente, corresponde a osteosarcoma osteoblástico con presencia de osteoide.

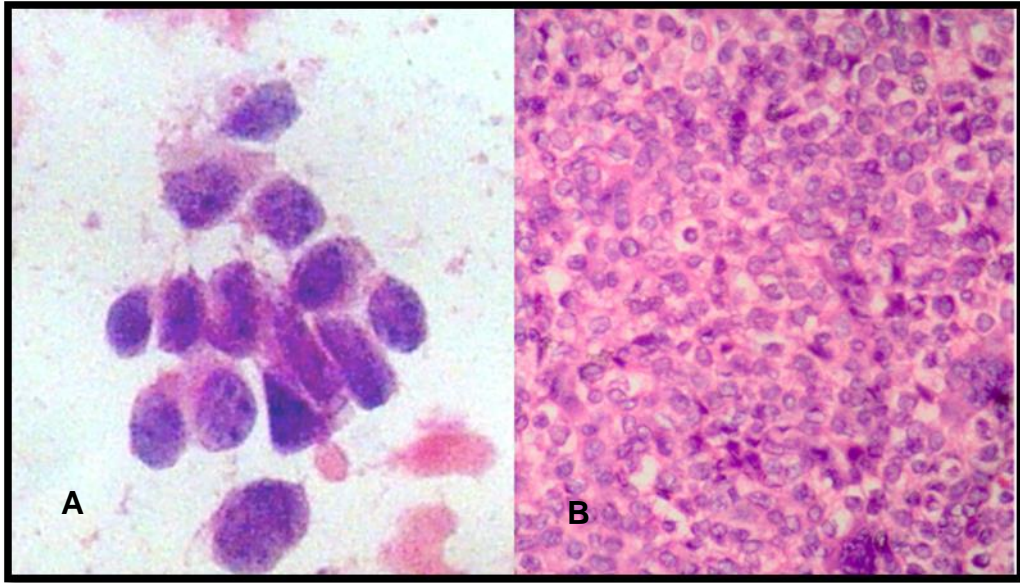


Fig. 9. Caso discordante (2). **A** Fotomicrografía de BAAF en la que se observa un pequeño grupo de células poco cohesivas con núcleo hipercromático, nucléolo evidente y pleomorfismo celular, diagnosticada como osteosarcoma. **B**. Fotomicrografía de corte histológico del mismo caso donde vemos una neoplasia difusa compuesta de células pequeñas, redondas y azules. Sarcoma de Ewing.

DISCUSIÓN

La BAAF es un simple procedimiento ambulatorio que en manos expertas ofrece suficiente material para el diagnóstico. Debido a su crecimiento destructivo e infiltración a partes blandas del osteosarcoma, permiten ser fácilmente aspirables. Aquellas lesiones no palpables o que no han roto la cortical, se puede realizar la punción en áreas seleccionadas, con apoyo de guías de tomografía o ultrasonido, como lo reportado por Domansky y cols.²⁶ La principal ventaja de la BAAF, es la menor invasión en la toma de la muestra, el menor riesgo de diseminación durante el estudio y el menor tiempo requerido para obtener un diagnóstico. Las biopsias abiertas requieren de técnicas que consumen algún tiempo, como es la descalcificación del espécimen óseo.

Los autores quieren aclarar que no estamos en contra de la biopsia abierta, sino que pretendemos enfatizar la nobleza de la BAAF para el diagnóstico. Es decir, su facilidad, menor costo y rapidez de realización; aunado con su alta validez diagnóstica.

La principal limitante de la biopsia por aspiración es la dificultad para obtener el material de tumores intraóseos. La segunda limitante es la necesidad de una capacitación constante de los evaluadores (patólogos) para mantener una alta confianza en los resultados.

La frecuencia de presentación de las neoplasias y las variedades histopatológicas fueron acordes a los hallazgos publicados en la literatura.^{6, 12, 15}

Nuestro estudio muestra que existe una buena concordancia (índice de kappa de 0.77) entre el diagnóstico citológico e histológico emitido por el patólogo en los casos de osteosarcoma, permitiendo mayor confianza del médico tratante (ortopedistas, cirujanos oncológicos, oncólogos) en el uso de esta prueba diagnóstica, logrando así un tratamiento temprano y oportuno de los pacientes.

Nosotros consideramos que para los casos en donde hubo un error diagnóstico en el BAAF al no establecerse la posibilidad de osteosarcoma, la causa pudo ser atribuible a un material escaso en celularidad, en donde además, las células pueden verse pequeñas con poco citoplasma. Estas imágenes pueden confundir al observador a emitir una posibilidad diagnóstica de un sarcoma de Ewing. Por otro lado, en el caso en el cual se diagnosticó por BAAF un osteosarcoma en lugar de un sarcoma de Ewing; se pudo deber

a la presencia de un gran pleomorfismo celular y no el patrón clásico de células pequeñas redondas.

Tanto en la biopsia abierta como en el estudio con BAAF se tiene el mismo riesgo de no disponer de todos los tipos celulares de las neoplasias, esto es el fragmento enviado a patología, generalmente menor de 2cm. no ejemplifica en su totalidad la variedad histológica de todo el tumor. Y que a pesar de la variedad histológica emitida con biopsia abiertas el tratamiento quimioterapéutico aplicado a estos pacientes se relaciona más al tipo de tumor (osteosarcoma versus otros) que a la variante de los mismos ¹²; el único factor determinante del pronóstico ha sido el porcentaje de necrosis, cuando esta es mayor del 90% la sobrevida libre de enfermedad es muy buena ^{6,9}, independientemente de la variedad histológica.

Pocos son los hospitales que llevan a cabo esta técnica como método diagnóstico, por diferentes razones, entre las que estriban la experiencia del ortopedista para obtener material suficiente para su proceso, el del patólogo para concluir un diagnóstico en agregados celulares, así como la aceptación por oncólogo tratante, con el solo diagnóstico de osteosarcoma, sin la variedad histológica.

Nuestro estudio sustenta que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es un recurso confiable para el diagnóstico de los tumores óseos, entre ellos el osteosarcoma.

CONCLUSIONES

La correlación cito- histopatológica en los tumores malignos (osteosarcoma y sarcoma de Ewing) es muy buena en nuestro hospital.

La biopsia por aspiración con aguja fina es un método eficiente en el diagnóstico de los osteosarcomas, además de ser poco invasivo, rápido de realizar y reduciendo el tiempo necesario para la confirmación e inicio del tratamiento.

En nuestro hospital es un recurso muy útil, que permite diagnósticos confiables en la mayoría de los casos; cabe señalar que los casos que llegan al hospital consisten de pacientes con estadios clínicos muy avanzados.

La BAAF podría hacerse desde el segundo nivel, y esto sería de vital importancia debido a que permitiría un diagnóstico más rápido, permitiendo de esta manera que los pacientes fueran enviados al tercer nivel prácticamente al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenspan A. Tumores óseos malignos: osteosarcoma y condrosarcoma. En Greenspan A. *Radiología de hueso y articulaciones*. Madrid, España. 2006: 689-723
2. Rosenberg AE, Nielsen GP, Krishnasetty V, Rosenthal DI. Skeletal system. Part 1 Disorders of the skeletal system including tumors. En Barnes G. *Potter's Pathology of the fetus, infant and child*. USA: Mosby Elsevier; 2007. p. 1811-1815
3. Mascarenhas L, Siegel S, Spector L et al. Malignant bone tumors: cancer in 15-29 years olds in the United States. In Bleyer A, Barr R, Rules L. *Cancer epidemiology in older adolescents and Young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. Bethesda, Md National Cancer Institute. 2006 98-109
4. Palomo Colli MA, Peña del Castillo H, Juárez Villegas LE et al. Resultados del tratamiento de niños con osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *GAMO* 2012; 11; 306-313
5. Miranda González G, Fajardo Gutiérrez A. El registro del cáncer en niños, fundamental para prevenir, atender y controlar la enfermedad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (sup1): S33-S38
6. López Aguilar JE, Rioscovian Soto AP, Ponce de león A, et al. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *GAMO* 2012; 11; 301-305
7. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106:55-57
8. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:555-581.
9. Arndt CA, Rose PS, Folpe AL, et al. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:475-487.
10. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1409-1432
11. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 270:8-14

12. Niembro AM. Resultado de ochos años en el tratamiento de osteosarcoma. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. GAMO, 2005; 4: 70-75
13. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. The role of the plain radiograph in the characterisation of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol* 2009; 38:549-558.
14. Kim MS, Lee SY, Cho WH, et al. Relationships between plain-film radiographic patterns and clinicopathologic variables in AJCC stage II osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2008; 37:997-1001
15. Palomo-Colli MA, Peralta-Canizales MS, Juárez-Villegas LE, et al. Cuadro clínico e imágenes radiológicas en niños mexicanos con osteosarcoma: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2012; 11:68-71
16. Galera D H, González Campara R. Hueso. En Rodríguez Acosta J, De Agustín Vázquez D. *Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos*. Madrid España: Ediciones Díaz Santos; 1997. p 494-514
17. Söderlund V, Skoog L, Unni K, et al. Diagnosis of high-grade osteosarcoma by radiology and cytology: a retrospective study of 52 cases. *Sarcoma* 2004; 8: 31
18. Bibbo M, Wilbour C.D. *Comprehensive cytopathology*. Saunders Elsevier.USA 2008: 497
19. Fletcher C, Unni K, Mertens F. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. IARC press Lyon 2002: 264-284
20. Braun RG Biopsia por aspiración con aguja delgada. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30: 231-237
21. Kreicbergs A, Bauer A, Brossio O, et al. Cytological diagnosis of bone tumours. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B: 258-63
22. Stephen SR Grzybicki DM. Cytologic-histologic correlation. *Cancer cytopathol* 2011; 19: 293-309
23. Agarwal PK, Wahal KM. Cytopathologic study of primary tumors of bones and joints. *Acta Cytol* 1983; 27: 23-27

24. Kilpatrick SE, Capellari JO, Bos GD, et al. Is fine needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 59-68
25. Dodd LG, Scully SP, Cothran RL, et al. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of primary osteosarcoma. *Diagn. Cytopathol.* 2002; 27: 350-353
26. Domansky HA, Akerman M. Fine-Needle aspiration of primary osteosarcoma: A cytological-histological study. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32: 269-275
27. Landis J.R., Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174

ANEXOS

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN.

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: M F

Localización:

Fémur () Húmero () Tibia () Pelvis () Otros huesos ()

Biopsia por aspiración (Folio): _____

Espécimen Quirúrgico (Folio): _____

Biopsia por aspiración, diagnóstico: _____

Biopsia abierta () Resección en bloque () Amputación () Desarticulación ()

Espécimen diagnóstico: _____

Tipo de osteosarcoma:

Osteoblástico ()

Fibroblástico ()

Telangiectásico ()

Condroblástico ()

Otros: _____