



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**FACTORES PRONÓSTICOS Y DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES
CON SARCOMA SINOVIAL**

**T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA
P R E S E N T A :**

JUAN CARLOS SILVA GODÍNEZ

**ASESORES: DR. DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PIEL Y PARTES
BLANDAS,
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

Ciudad de México, a 1 de agosto de 2016





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA
ASESOR DE TESIS
CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

JUAN CARLOS SILVA GODÍNEZ
AUTOR

DEDICATORIA

A mi abuela, por siempre creer en mí y alentarme cada día en cada uno de mis proyectos y por sembrar en mí los valores que me han hecho la persona que soy.

A mi madre por todo el cariño, dedicación y paciencia que siempre me ha brindado.

A mi padre, por el apoyo que siempre me ha otorgado en todas las empresas que he iniciado.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sergio Vásquez Ciriaco, Cirujano Oncólogo del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca por sus invaluable enseñanzas, tanto quirúrgicas como profesionales y personales que me permitieron adquirir confianza en mí mismo en el desarrollo de mi profesión.

Al Dr. Mario Cuellar Hübbe y al Dr. Dorian García Ortega por todas las atenciones y facilidades que me brindaron para concluir esta etapa.

A mis maestros por todo el apoyo y la paciencia que tuvieron en mi formación.

A mis compañeros con quienes compartí alegrías y frustraciones durante mi residencia.

Al Instituto Nacional de Cancerología y a todos sus integrantes que me permitieron llevar esta obra a cabo.

A todos aquellos que me acompañaron en esta odisea llamada residencia.

RESUMEN

Título del protocolo: Factores pronósticos y desenlaces clínicos en pacientes con sarcoma sinovial

Planteamiento del problema: Los estudios de sarcomas de tejidos blandos frecuentemente se complican por la frecuencia baja de esta enfermedad, volviendo difícil conducir investigación con alto nivel de evidencia tal como estudios aleatorizados, por lo que la mayoría de los estudios se encuentran basados en estudios de datos recolectados de manera retrospectiva de centros de referencia con unidades de sarcoma. Estos datos frecuentemente se compilan en bases de datos, las cuales aseguran muestras poblacionales grandes. Sin embargo, cuando se utilizan bases de datos clínicas, no se reporta la validación de datos o simplemente no se realiza, aun cuando es un factor crucial al determinar la calidad y valor de los resultados reportados.

La construcción de bases de datos individualizadas de acuerdo a la institución de origen permiten identificar variables pronósticas aplicables a la población de cada centro de manera independiente.

Objetivo: Describir los factores de riesgo asociados a recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con sarcoma sinovial.

Diseño: Estudio clínico de correlación, retrospectivo, ambilectivo

Pacientes y métodos: Se identificaran a todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial histológicamente confirmado atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología atendidos entre enero de 2001 y diciembre de 2014. Se consideraran las variables clínicas, demográficas y patológicas asociadas a recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y mortalidad de la población.

Análisis estadístico: análisis univariado con chi-cuadrada y regresión logística binomial simple. Se construirá un modelo de riesgo proporcionales de Cox con aquellos factores que muestren una asociación. Determinación de la tasa de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia y mortalidad de la población y la relación de las variables clínicas con éstas mediante el método de Kaplan-Meier

Resultados: Se analizaron 173 pacientes sometidos a 214 anastomosis. En el análisis univariado, las variables que mostraron significancia estadística para recurrencia fue el estado ganglionar ($p = 0.014$). La omisión de radioterapia como parte del tratamiento mostró una asociación para el desenlace muerte ($p = 0.01$). La etapa clínica se asoció con la supervivencia global ($p = 0.001$) así como la resección R0 vs R1 vs R2 ($p = 0.002$). El estatus T tuvo una tendencia como factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.08$). La mediana de supervivencia global fue de 87 meses (IC 95% 60 – 113 meses), La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 20 meses (IC 95% 8 – 31 meses). La supervivencia postrecurrencia a 5 años fue de 56.1%..

Conclusiones: Dada la heterogeneidad de los sarcomas de tejidos blandos y su frecuencia baja, una base de datos de alta calidad y actualizada de manera regular puede ser utilizada como un recurso importante para la investigación, incluyendo muchas preguntas no abordadas por ensayos clínicos.

Contenido

Introducción	8
Incidencia	9
Patogénesis	10
Factores ambientales.....	11
Factores genéticos e inmunológicos	12
Clasificación de los tumores de tejidos blandos	12
Gradificación y estadiaje de los sarcomas de tejidos blandos	13
Limitaciones de la gradificación	15
Sistemas de etapificación.....	15
Ventajas y desventajas de los sistemas de etapificación	16
Sarcoma sinovial	17
Presentación clínica.....	18
Incidencia por edad y género.....	18
Hallazgos Clínicos.....	19
Trauma	19
Localización anatómica.....	20
Recurrencia y metástasis	21
Pronóstico	22
Justificación	24
Metodología	26
Tipo y diseño del estudio.....	26
Población de estudio.....	26
Tamaño de la muestra	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de exclusión.....	26
Criterios de eliminación	26
Definición de las variables.....	27
Análisis estadístico.....	29
Consideraciones éticas	31
Riesgos potenciales para participantes	31
Resultados	32

Tratamiento local	32
Quimioterapia en pacientes con enfermedad localizada	33
Pacientes que se presentan con enfermedad locorregional	33
Factores predictores de riesgo de recurrencia y muerte.	33
Supervivencia global	34
Supervivencia libre de recurrencia	34
Patrones de recurrencia en pacientes con enfermedad localizada	35
Supervivencia postrecurrencia.....	35
Discusión	36
Conclusión	39
Tablas y Figuras	40
Referencias.....	52

Introducción

Los tejidos blandos pueden definirse como el tejido no epitelial extraesquelético exclusivo del sistema reticuloendotelial, glía y tejido de soporte de varios órganos parenquimatosos. Se encuentra representado por los músculos voluntarios, grasa y tejido fibroso en conjunto con la vasculatura que irriga estos tejidos. Por convención, también incluye el tejido nervioso periférico por que los tumores que surgen de los nervios se presentan como tumores de tejidos blandos y representan problemas similares en el diagnóstico y terapia. Embriológicamente, los tejidos blandos se derivan principalmente del mesodermo, con varias contribuciones del neuroectodermo.

Los tumores de tejidos blandos constituyen un grupo muy heterogéneo de tumores que son clasificados de acuerdo a la línea de diferenciación, de acuerdo al tejido adulto que semejan. Los lipomas y liposarcomas, por ejemplo, son tumores que recapitulan en cierto grado el tejido graso normal, los hemangiomas y angiosarcomas contienen células que similan al endotelio vascular. Dentro de las varias categorías, los tumores de tejidos blandos se dividen de manera habitual en formas benignas y malignas.

Los tumores benignos, que se parecen más a tejido normal, tienen una capacidad de crecimiento autónomo limitada. Exhiben poca tendencia a invadir localmente además de una frecuencia baja de recurrencia local después de una terapia conservadora.

En contraste los tumores malignos o sarcomas, son localmente agresivos y son capaces de crecimiento invasivo y destructivo, recurrencia y metástasis a distancia. Considerando el tratamiento, se requiere de cirugía radical para asegurar la remoción total de este tipo de tumores. Desafortunadamente el término sarcoma no indica la probabilidad o riesgo de metástasis. Algunos sarcomas como el dermatofibrosarcoma protuberans, raramente metastatizan, mientras que otros lo hacen con prontitud. Por este motivo es importante calificar

el término sarcoma con una declaración del grado de diferenciación o grado histológico. “Bien diferenciado” y “pobremente diferenciado” son términos cualitativos y por lo tanto subjetivos que son utilizados para indicar la madurez relativa del tumor con respecto al tejido adulto normal. El grado histológico es un medio de cuantificar el grado de diferenciación mediante la aplicación de criterios histológicos. De manera habitual, los sarcomas bien diferenciados son lesiones de bajo grado, mientras que los sarcomas pobremente diferenciados son lesiones de alto grado. Los tumores de grado intermedio o limítrofe se caracterizan por recurrencias frecuentes pero raramente por metástasis.

Incidencia

La incidencia de los tumores de tejidos blandos, especialmente la frecuencia de tumores benignos en relación con tumores malignos es casi imposible de determinar de manera precisa. Los tumores benignos sobrepasan por un amplio margen a los malignos. El hecho de que muchos tumores benignos, tales como lipomas y hemangiomas no son sometidos a biopsia hace que la aplicación directa de datos de la mayoría de series hospitalarias sea inválida para la población en general.

Los tumores de tejidos blandos malignos por otra parte, reciben en su mayoría atención médica. Los sarcomas de tejidos blandos, comparados con otro tipo de neoplasias y carcinomas, son relativamente raras y constituyen menos del 1.5% de todos los cánceres, con una incidencia anual de alrededor de 6 casos por 100, 000 personas.[1] Sin embargo, de acuerdo a un análisis de la base de datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), la incidencia cambia con la edad, para los niños menos de 10 años, la incidencia anual es de 0.9 / 100, 000 niños, pero se incrementa hasta 18.2 / 100, 000 habitantes para adultos mayores de 70 años. El incremento más notable ocurre entre los 30 y 70 años de edad. Parece existir una tendencia a la alta en la incidencia de los sarcomas de tejidos blandos, pero no es claro si esto representa un verdadero incremento en la incidencia o refleja una mejoría en los protocolos diagnósticos y un mayor interés

en este tipo de tumores. Los datos del SEER muestran un incremento marcado en la incidencia ajustada por la edad de los sarcomas de tejidos blandos entre 1981 y 1987.[2] Sin embargo, cuando se elimina a los pacientes con sarcoma de Kaposi de este análisis, las tasas permanecen relativamente sin cambios a través del periodo de tiempo de estudio. Juzgando los datos disponibles, la incidencia y distribución de los sarcomas de tejidos blandos parece similar en las diferentes regiones del mundo. Los sarcomas de tejidos blandos ocurren en cualquier región anatómica, pero de manera más frecuente ocurren en los grupos musculares de las extremidades, la pared torácica, el mediastino y el retroperitoneo. Pueden ocurrir en cualquier grupo etario, sin embargo, tal como los carcinomas, son más comunes en los adultos mayores.

Los sarcomas de tejidos blandos ocurren más comúnmente en los hombres, diferencias en la incidencia relacionada al género y edad varían de acuerdo a distintos tipos histológicos, por ejemplo, el rhabdomyosarcoma embrionario ocurre casi exclusivamente en individuos jóvenes, mientras que el sarcoma pleomorfo indiferenciado es un tumor de la edad adulta y es raro en niños menores de 10 años. Tampoco se ha probado una variación racial.

Patogénesis

Tal como ocurre con otras neoplasias malignas, la patogénesis de la mayoría de los tumores de tejidos blandos es aún incierta. Entre las causas reconocidas se encuentran varios factores físicos y químicos, la exposición a radiación ionizante y ciertos déficits inmunológicos. Una evaluación de la causa exacta frecuentemente es difícil debido al período largo de latencia entre el tiempo de exposición y el desarrollo del sarcoma, así como al efecto posible de múltiples factores ambientales y hereditarios durante el periodo de inducción. El origen de los sarcomas en tumores de tejidos blandos benignos es extremadamente raro, excepto por los tumores malignos de vaina de nervio periférico, los cuales surgen en neurofibromas, los cuales son en la mayoría de las ocasiones manifestaciones de la enfermedad de von Recklinghausen.

Factores ambientales

Se ha implicado al trauma de manera frecuente en el desarrollo de los sarcomas. La mayoría de los reportes son anecdóticos, sin embargo, y la integridad de la región traumatizada no se establece de manera clara antes de la lesión. De manera consecuente, el trauma parece ser un evento que llama la atención a la neoplasia subyacente. De manera ocasional, existe evidencia razonable para sugerir una relación causal. Se han reportado sarcomas de tejidos blandos que nacen en cicatrices después de procedimientos quirúrgicos y quemaduras químicas o térmicas, en sitios de fracturas y en la vecindad de prótesis metálicas o plásticas, habitualmente después de un período de latencia de varios años.[3] Kirckpatrick y su grupo estudiaron las características histológicas en las cápsulas que rodean al sitio de implantación de una variedad de biomateriales [4] y notaron un espectro de cambios que va desde las lesiones proliferativas focales a través de proliferaciones preneoplásicas a sarcomas incipientes y sugirió un modelo de tumorigénesis similar a la secuencia adenoma-carcinoma.

Diversos carcinógenos, se han relacionado al desarrollo de sarcomas, pero su papel no ha sido explorado de manera suficiente, y solo un grupo reducido de sustancias se han identificado como partícipes en el papel de la inducción de los sarcomas, entre los que se encuentran el ácido fenoxiacético, los herbicidas ácidos, la dioxina y el cloruro de vinilo.[5-7]

La exposición a radiación se ha relacionado con el desarrollo de sarcomas, sin embargo, al considerar la frecuencia del uso de radioterapia, la frecuencia de sarcomas inducidos por radiación es rara. La incidencia de sarcomas post-radiación es difícil de estimar, sin embargo los reportes la estiman en un rango del 0.03 al 0.80%.[8, 9] Los sarcomas post-radiación no muestran la amplitud de variación de los sarcomas esporádicos. La mayoría corresponde a sarcomas pleomorfos indiferenciados, con casi el 70% de los casos. Desafortunadamente la mayoría de los sarcoma post-radiación son lesiones de alto grado que se detectan en un estadio más tardío que sus contrapartes esporádicas, por lo que la

supervivencia asociada con estas lesiones es pobre. El pronóstico de los sarcomas post-radiación se encuentra relacionada más con el sitio anatómico, lo que a su vez refleja la resecabilidad de las lesiones. Los pacientes con sarcomas post-radiación de las extremidades tienen la mejor supervivencia (aproximadamente 30% a 5 años), mientras que aquellos con lesiones que nacen en la columna vertebral, pelvis y cintura escapular generalmente tienen tasas de supervivencia a 5 años menores al 5%. [8, 10, 11] La dosis total de radiación parece influir la incidencia de sarcomas post-radiación, la mayoría se reporta a dosis de 5000 cGy o más. Se ha implicado a las mutaciones del gen p53 en la patogénesis de estos tumores. [12]

Factores genéticos e inmunológicos

Diversos tipos de inmunodeficiencias así como la inmunosupresión terapéutica se asocian con el desarrollo de sarcomas de tejidos blandos, particularmente con tumores de músculo liso y sarcoma de Kaposi. Además inmunodeficiencias regionales adquiridas o la pérdida de la vigilancia inmune pueden jugar un papel central en el desarrollo de angiosarcomas relativamente raros que surgen en el escenario de linfedema crónico secundario a mastectomía radical (síndrome de Stewart-Treves) o condiciones congénitas e infecciosas. [13, 14]

Diversas enfermedades genéticas se encuentran asociadas con el desarrollo de tumores de tejidos blandos, y la lista indudablemente se volverá más larga con el entendimiento de las alteraciones moleculares en el desarrollo de neoplasias mesenquimales. La neofibromatosis tipo 1 y 2 y la poliposis adenomatosa familiar (Síndrome de Garner) constituyen ejemplos clásicos de enfermedades genéticas asociadas con el desarrollo de tumores de tejidos blandos.

Clasificación de los tumores de tejidos blandos

El desarrollo de una clasificación útil e incluyente de los tumores de tejidos blandos ha sido un proceso relativamente lento. Las clasificaciones tempranas

fueron en su mayoría descriptivas, y basadas más en la configuración nuclear que en el tipo de células tumorales. Términos como *sarcoma de células redondas* y *sarcomas fusocelulares* pueden ser diagnósticamente convenientes pero no deben ser utilizados por que confieren poca información sobre la naturaleza y comportamiento potencial de un tumor en particular. Además, las clasificaciones puramente descriptivas no distinguen de manera clara entre tumores y procesos reactivos similares a tumores. Las clasificaciones más recientes se han basado principalmente en la línea de diferenciación de los tumores, esto es, en el tipo de tejido formado por el tumor más que en el tipo de tejido del cual el tumor teóricamente deriva. En las últimas cuatro décadas han existido diversos intentos por desarrollar una clasificación amplia y útil de los tumores de tejidos blandos, siendo la más difundida la clasificación revisada del 2013 de la Organización Mundial de la Salud.

Gradificación y estadiaje de los sarcomas de tejidos blandos

Con notables excepciones, la tipificación histológica no provee de suficiente información para predecir el comportamiento clínico de un sarcoma y, por lo tanto, debe ser acompañada de una gradificación e información de estadiaje. El grado evalúa el nivel de malignidad de un sarcoma y se encuentra basado en la evaluación de distintos parámetros histológicos, mientras que el estadiaje provee información breve sobre la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Muchas variables afectan el desenlace de un sarcoma. Su importancia relativa puede variar con el tiempo y con el subtipo de sarcoma. Los sistemas de gradificación y estadiaje necesariamente simplifican estas variables y enfatizan las más importantes que se ha visto que tienen aplicación universal para todos los sarcomas.[15]

La gradificación de los sarcomas de tejidos blandos fue propuesta inicialmente en 1939 por Broders, que utilizó una combinación de actividad mitótica, células gigantes y estroma fibroso al asignar un grado a los fibrosarcomas. Este autor reconoció la importancia de la diferenciación celular en la gradificación y sugirió

que los fibrosarcomas pueden ser divididos en diversos subtipos (fibroso, fibrocelular y celular) y que aquellos que son altamente celulares deben ser considerados grado 4 sin importar el nivel de actividad mitótica. Estos principios persisten en los sistemas de gradificación actuales, en donde algunos parámetros (por ejemplo la actividad mitótica) se evalúan en algunos sarcomas, mientras que otros subtipos histológicos *a priori* dictan un grado histológico y que el nivel de diferenciación debe ser considerado al asignar un grado histológico.

Diversos sistemas de gradificación han sido publicados a nivel internacional, incluido el del *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos. Aún cuando difieren en el énfasis, la mayoría se basa en la actividad mitótica y la necrosis para derivar un grado y algunos proponen parámetros sarcoma-específicos. El número de grados varía de acuerdo al sistema utilizado, desde dos a cuatro. Los sistemas de tres grados son los más apropiados para predecir los patrones de supervivencia y probabilidad de respuesta a una terapia dada. Los sistemas de cuatro grados habitualmente muestran poca diferencia entre los dos grados inferiores y los sarcomas de alto grado y se encuentran más relacionados al tipo de terapia quirúrgica, pero vuelven difícil interpretar los sarcomas que se encuentran entre estas dos categorizaciones.[16-19]

El sistema francés publicado por Trojani en 1984, fue desarrollado por la FNCLCC, basado en un análisis de 155 pacientes adultos con sarcomas de tejidos blandos.[20] Con base en un análisis multivariado de características histológicas, una combinación de diferenciación celular, tasa mitótica y necrosis tumoral fueron determinadas como los parámetros más útiles en la gradificación de los sarcomas. Este sistema asigna una puntuación a cada parámetro y añade las puntuaciones para una gradificación combinada. Este estudio concluyó que el grado histológico era el factor más importante para predecir las tasas de supervivencia; la profundidad tumoral (superficial vs profunda) fue otra característica importante.

Limitaciones de la gradificación

A pesar del uso difundido de alguna forma de sistema de gradificación y manejo de los sarcomas, existe acuerdo entre expertos que no existe sistema de gradificación que se desempeñe bien en cada tipo de sarcoma. Existen varias razones para esta situación. El mejor ejemplo lo constituye el liposarcoma bien diferenciado (neoplasia lipomatosa atípica) un tumor de bajo grado, no metastatizante, y la mayoría de sarcomas de células redondas, que inherentemente son lesiones de alto grado.

También problemáticos son los sarcomas raros que se considera son difíciles si no imposibles de gradificar. El sarcoma epitelioides, el sarcoma de células claras y el sarcoma alveolar de partes blandas son los ejemplos más comúnmente citados de sarcomas no gradificables, sin embargo existe dificultad de encontrar una explicación convincente de esto en la literatura. En algunos sarcomas, las características clínicas juegan un papel más importante en la determinación del pronóstico. Los angiosarcomas cutáneos habitualmente no se gradifican debido a su multifocalidad y a que el tamaño es más predictivo del desenlace, paradójicamente, en los angiosarcomas de tejidos profundos es más útil la gradificación. En el caso del sarcoma sinovial, la dificultad en la gradificación por características histológicas se ha descrito en diversos estudios. Bergh estratificó a los sarcomas sinoviales en grupos de bajo y alto riesgo utilizando una combinación de edad, tamaño y presencia o ausencia de áreas de poca diferenciación.[21]

Sistemas de etapificación

Se han desarrollado diversos sistemas de etapificación para los sarcomas de tejidos blandos en un intento de predecir el pronóstico y evaluar la terapia al estratificar tumores similares de acuerdo a factores pronósticos tales como el grado histológico, el tamaño tumoral, la compartimentalización del tumor y la presencia o ausencia de metástasis. Los dos sistemas más difundidos son el desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) [22] y la

Musculoskeletal Tumor Society (Tablas 1 y 2).[23] El sistema de la AJCC se encuentra basado en el sistema de estadiaje TNM utilizado para carcinomas, con la adición del grado histológico como una variable pronóstica. Considera la profundidad tumoral además del grado histológico en donde el grado 1 es considerado de bajo grado y los 2 y 3 de alto grado.

El sistema Enneking, diseñado para sarcomas de tejidos blandos y óseos, distingue dos características anatómicas; T1 tumores intracompartamentales confinados a los límites de estructuras anatómicas bien definidas tales como un grupo muscular, articulación y subcutis y T2, neoplasias extracompartamentales que surgen dentro o involucran de manera secundaria espacios extrafasciales o planos que no tienen barreras anatómicas naturales a la extensión. Existen dos grados (G1 y G2) y tres estadios. En este sistema se favorece el uso de dos grados debido a que se pueden relacionar de mejor manera a dos procedimientos quirúrgicos (escisión amplia y radical) y debido a la falta de diferencia entre tasas de metástasis entre tumores de grado intermedio y alto.[23, 24]

Ventajas y desventajas de los sistemas de etapificación

Los dos principales sistemas de etapificación sirven como una guía para la terapéutica además de proveer información pronóstica. Aun cuando el sistema de la AJCC es aplicable a sarcomas de tejidos blandos en cualquier sitio, el desarrollo de este sistema se encuentra basado en estudios que incluyeron lesiones de una variedad de localizaciones anatómicas, incluyendo las extremidades, el retroperitoneo y la cabeza y el cuello. Es difícil comparar los datos de pacientes con tumores en localizaciones anatómicas tan diversas, dadas las diferencias en la habilidad para erradicar los tumores de manea quirúrgica en estas localizaciones.[25, 26]

El sistema de la AJCC también utiliza un punto de corte de 5 cm como una dimensión importante para determinar un pronóstico, aunque la designación es un tanto arbitraria debido a que el tamaño constituye una variable continua. El

sistema de la *Musculoskeletal Tumor Society*, con su énfasis en la compartimentalización se encuentra mejor diseñada para tumores de extremidades. No incluye el tipo, tamaño o profundidad del tumor como parámetros separados y su sistema de dos grados puede ser muy estrecho para el comportamiento biológico tan amplio que muestran los sarcomas. Debido a la necesidad de definir de manera adecuada la compartimentalización, el sistema no permite el estadiaje retrospectivo. Además este sistema fue ideado antes del uso rutinario de técnicas de imagen avanzadas y antes del uso de terapia adyuvante.[27]

El estadiaje de los sarcomas de tejidos blandos requieren de un abordaje multidisciplinario con estrecha cooperación entre los clínicos y los patólogos. Además se requieren de estudios prospectivos en lugar de retrospectivos para probar el valor de los diversos sistemas de estadiaje.

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial constituye una entidad clínica y morfológicamente bien definida que, a pesar de su nombre, es poco frecuente en las cavidades articulares y se encuentra en zonas sin relación aparente a estructuras sinoviales. Ocurre principalmente en las regiones para-articulares de las extremidades, habitualmente en estrecha asociación con vainas tendinosas, bursas y cápsulas articulares.

Microscópicamente semeja a la sinovia en desarrollo, sin embargo, no existe evidencia de que este tumor surja o se diferencie hacia tejido sinovial. Además, existen diferencias inmunofenotípicas y ultraestructurales entre el sarcoma sinovial y la sinovia normal que hacen que la etiqueta de sarcoma sinovial no tenga sino un interés histórico basado en las primeras descripciones morfológicas de este tipo de tumores. Debe notarse que el termino original designado como sarcoma tendosinovial por Hajdu[28] no se encontraba restringida al sarcoma sinovial, sino a un grupo de sarcomas, incluyendo el sarcoma epitelioides, de células claras y

condrosarcoma mixoide extraesquelético y no tiene propósitos diagnósticos. La frecuencia de este tipo de tumores varía, pero constituye aproximadamente del 5 al 50% de todos los sarcomas de tejidos blandos de acuerdo a la serie que se considere.[29, 30]

En una revisión de 6000 pacientes con sarcomas de tejidos blandos del MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas, aproximadamente 6% de los tumores fueron sarcomas sinoviales.[31] Histológicamente, existen dos categorías mayores de sarcoma sinovial, a saber, bifásico y monofásico. El sarcoma bifásico tiene componentes epiteliales y fusocelulares en proporciones variadas. De los sarcomas monofásicos la mayoría corresponde al sarcoma monofásico fibroso, el cual en sí mismo es el subtipo más común de sarcoma sinovial. Existe también un sarcoma monofásico epitelial, pero este tumor no es reconocido y distinguido de manera confiable de un adenocarcinoma sin estudios citogenéticos y moleculares.

En la práctica, las formas predominantemente epiteliales de sarcoma sinovial son diagnosticadas al reconocer áreas de células fusiformes pequeñas, a través de análisis moleculares o citogenéticos o ambas. El sarcoma sinovial también puede presentarse como un sarcoma de células pequeñas y redondas pobremente diferenciado, frecuentemente arreglado en un patrón pericitomatoso (sarcoma sinovial pobremente diferenciado), pero este no constituye un subtipo real de sarcoma sinovial, sino que representa una forma de progresión tumoral que puede ocurrir tanto en tumores monofásicos como bifásicos.

Presentación clínica

Incidencia por edad y género

El sarcoma sinovial es más prevalente en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 40 años. En una serie de pacientes,[32] el rango de edad se encontró entre 6 y 82 años, con una media de 34 años. Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían menos de 30 años al diagnóstico. El tumor puede presentarse en niños

menores de 10 años e incluso existen reportes de caso de recién nacidos que desarrollan este tumor.[33] Los hombres se ven más frecuentemente afectados en relación a las mujeres con una razón de 1.2 a 1. No parece haber predilección racial.

Hallazgos Clínicos

La presentación más común es aquella de una tumoración palpable, situada en tejidos profundos asociada con dolor en poco más de la mitad de los casos. De manera menos frecuente, el dolor es la única manifestación de la enfermedad. Puede existir limitación de la movilidad, pero una afección funcional severa se ve en la minoría de los casos y, cuando ocurre, se encuentra relacionada con un tumor pobremente diferenciado o con tumores de larga duración. Otras quejas se encuentran relacionadas con la localización tumoral. El involucro nervioso puede ocasionar dolor referido, entumecimiento y parestesias.

La duración preoperatoria de los síntomas varía de manera considerable. Generalmente los tumores presentan un crecimiento lento e insidioso. En la mayoría de los casos la duración de los síntomas antes del diagnóstico es de 2 a 4 años, pero existen casos en los que la presencia de una tumoración de lento crecimiento se presenta durante más de 20 años antes del diagnóstico. Comúnmente estos casos son diagnosticados de manera errónea como artritis, sinovitis o bursitis.

Trauma

Aun cuando la mayoría de los pacientes con sarcoma sinovial no expresan una historia de trauma en la región de afección, existen muchos pacientes con esta característica en la literatura, la mayoría de estos pacientes tuvo una lesión menor o mayor durante actividades deportivas o recreativas. El intervalo entre el episodio de trauma y el desarrollo del tumor varía de manera considerable, yendo desde unas cuantas semanas hasta más de 40 años. Es probable que el trauma

sea un hallazgo de coincidencia debido a que el sarcoma sinovial aparece de manera predominante en las extremidades, las cuales son el sitio anatómico más expuesto al trauma. Existen también reportes de sarcoma sinovial que surge en los campos de radiación previos,[34-36] así como casos relacionados con implantes utilizados en cirugía de reemplazo de cadera.[37]

Localización anatómica

Los sarcomas sinoviales ocurren de manera predominante en las extremidades, donde tienden a surgir en la vecindad de las grandes articulaciones, en especial, la región de la rodilla (Tabla 3). Se encuentran relacionados de manera íntima con los tendones, las vainas tendinosas y las estructuras de las bursas, usualmente dentro de los límites de las cápsulas articulares, en menor medida, se encuentran adheridos a estructuras fasciales, ligamentos, aponeurosis y membranas interóseas. Rara vez aparecen en las cavidades articulares. De acuerdo a series publicadas por Namba y Bui-Mansfield, los sarcomas sinoviales intra-articulares corresponden a menos del 5% de los casos.[38, 39]

En la mayoría de las series, del 85% al 95% de los sarcomas sinoviales surgen en las extremidades, con una predilección por la extremidad inferior. En ésta, surgen más frecuentemente en la vecindad de la rodilla, algunos casos surgen en el pie, la región del tobillo y la región de la ingle y cadera. Los tumores que surgen en la extremidad superior, que corresponden del 10 al 15% de los casos, se encuentran distribuidos en la región del antebrazo y muñeca, el hombro, el codo y la mano. Ocasionalmente, se presentan casos de tumores menores de 1 cm que surgen en las manos y los pies. Estos tumores parecen tener un curso clínico favorable.

Después de las extremidades, la cabeza y el cuello constituye el segundo sitio más común de sarcoma sinovial, correspondiendo hasta el 5% al 10%.[34] La mayoría de estos tumores parecen originarse en el tejido conectivo paravertebral y se manifiestan como tumores solitarios parafaríngeos o retrofaríngeos cerca de la bifurcación de la carótida. También se han reportado casos en los senos

paranasales, mandíbula, glándula parótida y amígdalas.[40] Debido a la localización poco usual, los sarcomas sinoviales en estas regiones se diagnóstican de manera incorrecta de manera frecuente.

Aproximadamente 5% de los sarcomas sinoviales aparecen en el tronco, incluyendo la pared torácica y abdominal.[41, 42] Tal como en otros sitios, estos tumores se encuentran de manera frecuente localizados en la profundidad de los tejidos. Fetsch y Meis,[41] revisaron 27 casos de la *Armed Forces Institute of Pathology* y documentaron varios casos con tumores quísticos. La incidencia de edad y género de estos tumores y su comportamiento corresponde a aquellos de otros sitios anatómicos.

El sarcoma sinovial ha sido descrito en prácticamente cualquier localización anatómica, incluyendo el corazón,[43, 44] la región pleuropulmonar,[45] el riñón,[46] la próstata,[47] el retroperitoneo,[48] el tracto gastrointestinal[49] y los nervios periféricos.[50] Cuando los tumores surgen en regiones poco habituales, el diagnóstico definitivo se vuelve difícil y frecuentemente requiere confirmación por técnicas moleculares.

Recurrencia y metástasis

Aun cuando se considera de manera tradicional como una neoplasia de alto grado, los avances en la terapéutica han disminuido la incidencia de recurrencia y enfermedad metastásica, con una mejoría en la supervivencia global. Como es de esperarse el pronóstico es más pobre en pacientes tratados con escisión sola con márgenes inadecuados y sin tratamiento adyuvante. En estos casos, se reporta una tasa de recurrencia tan alta como del 80%.[51] Con una escisión con márgenes adecuados o el uso de radioterapia adyuvante, se ha reportado que la recurrencia puede ser significativamente menor (menor de 40%).[52] En la mayoría de los casos, la enfermedad recurrente se manifiesta dentro de los dos primeros años del tratamiento del tumor primario.

Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan lesiones metastásicas, seguidas de enfermedad ganglionar y enfermedad en la médula ósea. En una serie reportada por Machen,[53] todos los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica tienen involucro de uno o ambos pulmones. En la serie reportada por Ryan,[54] el 10% de los casos mostró afección ganglionar. Existen diversos reportes donde se documenta la presencia de enfermedad metastásica tardía y periodos de supervivencia largos después de la presentación metastásica. Por otra parte, existen reportes donde la enfermedad metastásica pulmonar se documenta al momento del diagnóstico. Microscópicamente, las lesiones metastásicas son similares a la lesión primaria, pero las metástasis de tumores bifásicos exhiben una apariencia fusocelular más prominente que el tumor primario, un menor grado de diferenciación y una tasa mitótica mayor.

Pronóstico

La tasa de supervivencia global a 5 años para pacientes con sarcoma sinovial se reporta entre el 64 al 76%[55, 56], sin embargo la supervivencia es mucho menor para pacientes que se presentan con metástasis al momento del diagnóstico. Se han reportado distintos factores clínicos y microscópicos que influyen en la supervivencia, tales como la edad menor de 25 años, tumores menores de 5 cm y ausencia de áreas pobremente diferenciadas. Los factores clínicos que más frecuentemente se asocian con un pronóstico más favorable incluyen la edad del paciente (15 años o menores), tumores menores de 5 cm,[32, 55-59] localización en las extremidades inferiores,[60] y un estadio clínico temprano.[55]

El sarcoma sinovial ha sido considerado de manera tradicional como un tumor de pronóstico pobre. Sin embargo, en años recientes, diversos reportes han notado que no todos los pacientes con sarcoma sinovial tienen el mismo pronóstico y diversos reportes en la literatura no concuerdan en las variables consideradas como factores pronósticos para este tipo particular de tumores.

Por lo anterior, el propósito de este estudio es analizar todas las variables clínicas, patológicas y terapéuticas en pacientes con sarcoma sinovial con el fin de describir los factores pronósticos independientes con utilidad clínica en pacientes con sarcoma sinovial tratados en el Departamento de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología.

Justificación

Los sarcomas de tejidos blandos constituyen un grupo de tumores raros, los cuales representan menos del 1% de todos los tumores malignos.

Se forman por un grupo heterogéneo de tumores malignos en su mayoría dependientes del mesodermo embrionario, y son clasificados de acuerdo al tejido del que se presume es su origen o de acuerdo a su apariencia morfológica en más de 50 subtipos histológicos. Los subtipos más comunes los constituyen el sarcoma pleomorfo indiferenciado (previamente llamado histiocitoma fibroso maligno) el liposarcoma y el leiomioma. Los sarcomas de tejidos blandos afectan a todos los grupos etáreos, sin embargo son más comunes, excepto por algunos subtipos histológicos, en adultos de mediana edad. Aun cuando pueden surgir en cualquier localización anatómica u órgano de la economía, la mayoría ocurre en los grupos musculares de las extremidades o en la pared del tronco. La mayoría de los sarcomas surgen *de novo*, sin una etiología identificable, aun cuando distintas mutaciones genéticas predisponente y factores de riesgo como la radiación han sido asociados con ciertos subtipos histológicos.

El tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos en la extremidad y pared del tronco consiste principalmente en la escisión quirúrgica de la lesión con un margen de tejido circundante sano. Esto se combina de manera habitual con diferentes regímenes de radioterapia, administrados de manera pre- o postoperatoria de acuerdo al nivel de profundidad, grado, margen y preferencias locales del centro de tratamiento. El uso de quimioterapia adyuvante como parte del tratamiento estándar es, salvo para ciertos subtipos histológicos, aun controversial. Mientras que distintos meta-análisis han sugerido un incremento en la supervivencia en grupos de pacientes de alto riesgo, esto no ha sido confirmado en ensayos controlados aleatorizados.[61-64]

Aun cuando las herramientas diagnósticas y las posibilidades terapéuticas han cambiado de manera significativa durante las últimas décadas, no ha habido un cambio aparente en el pronóstico de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos no metastásicos. Aproximadamente 20 % de estos pacientes desarrollan enfermedad recurrente, mientras que 30% desarrollan enfermedad metastásica,

más frecuentemente hacia los pulmones. La mayoría de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos sucumben a la enfermedad. Por lo tanto, con el objetivo de identificar que pacientes se beneficiarían de un tratamiento más intensivo, resulta crucial realizar estudios de factores pronósticos en este grupo de pacientes.

Los estudios de sarcomas de tejidos blandos frecuentemente se complican por la frecuencia baja de esta enfermedad, volviendo difícil conducir investigación con alto nivel de evidencia tal como estudios aleatorizados, por lo que la mayoría de los estudios se encuentran basados en estudios de datos recolectados de manera retrospectiva de centros de referencia con unidades de sarcoma. Estos datos frecuentemente se compilan en bases de datos, las cuales aseguran muestras poblacionales grandes. Sin embargo, cuando se utilizan bases de datos clínicas, no se reporta la validación de datos o simplemente no se realiza, aun cuando es un factor crucial al determinar la calidad y valor de los resultados reportados.

La construcción de bases de datos individualizadas de acuerdo a la institución de origen permiten identificar variables pronósticas aplicables a la población de cada centro de manera independiente.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Por el área de estudio: ***Clínico***

Por el diseño: ***Correlación***

Por la maniobra de intervención: ***No experimental***

Por seguimiento en temporalidad: ***Retrospectivo***

Por tipo de recolección de datos: ***Ambilectivo***

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma sinovial confirmado histopatológicamente en el periodo comprendido del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2014

Tamaño de la muestra

Dado que se trata de un reporte de serie de casos, no se realizó cálculo de muestra.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de sarcoma sinovial confirmado histopatológicamente en el departamento de Piel y Partes Blandas y en el Departamento de Cabeza y Cuello atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología para los cuales se cuenta un seguimiento mediante expediente clínico.

Criterios de exclusión

No se consideraron criterios de exclusión.

Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellos pacientes quienes no cuentan con seguimiento disponible.

Definición de las variables

Se incluyeron las siguientes variables para el análisis de factores de riesgo

1. **Edad:** variable cuantitativa continua: se registrará como la fecha del nacimiento del paciente a la fecha del análisis estadístico o censura en el mismo. Escala de medición: numérica, cuantificada en años
2. **Tipo de resección:** variable nominal politómica: se registrará como el tipo de resección de acuerdo a márgenes de resección. Escala de medición: nominal: R0, R1, R2
3. **T:** variable nominal politómica. Escala de medición: nominal. Se considerará el estadio T de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos
4. **N:** variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerara el estadio N de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos
5. **M:** variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerara el estadio M de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para sarcomas de tejidos blandos.
6. **Sexo:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en masculino o femenino
7. **Seguimiento:** variable cuantitativa continua: se realizará cómputo de tiempo para fines del análisis, se consignarán fechas de primera consulta, cirugía, reintervenciones, así como todas las consultas consignadas en el expediente. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
8. **Muerte:** variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se registrará la presencia de defunción, así como su fecha. Escala de medición: nominal y numérica en días, meses, años.
9. **Recurrencia:** variable nominal dicotómica, escala de medición: nominal, consignada en presencia vs ausencia

10. **Progresión:** variable nominal dicotómica, escala de medición: normal, consignada en presencia vs ausencia
11. **Sitio de recurrencia:** variable nominal politómica. Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir. Escala de medición: local, regional, a distancia
12. **Lugar de recurrencia:** variable nominal politómica. Se considera el sitio anatómico de recurrencia en caso de existir. Escala de medición: pulmón, SNC, hueso, pulmón y SNC, ganglionar, local, pulmón e hígado.
13. **Periodo libre de enfermedad:** variable cuantitativa continua: se realiza cómputo de tiempo para fines de análisis, se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recurrencia, en caso de existir. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
14. **Supervivencia global:** variable cuantitativa continua, se realiza cómputo de tiempo para fines de análisis, se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última consulta consignada en el expediente electrónico Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.
15. **Fecha de fin de tratamiento:** variable cuantitativa discreta. Se considera como la fecha de finalización de tratamiento para el tumor primario, sin considerar los tratamientos para los casos en los que existe recurrencia. Escala de medición: numérica, cuantificada en días, meses, años.

Análisis estadístico

Una vez capturados los datos se realizó un análisis exploratorio de los mismos consistente en la obtención de medidas de resumen y gráficos de cada conjunto de datos, con la finalidad de identificar errores en su captura, como valores atípicos, extremos y perdidos.

Se realizó un análisis univariado y con fines descriptivos, los resultados son representados tablas de contingencia. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de contingencia y se realizó, en donde es aplicable, la prueba de chi cuadrada con el objeto de identificar dependencia entre variables. La significancia estadística se determinó como un valor de p menor a 0.05. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple para determinar si existe una asociación estadística. Todas las variables que mostraron una tendencia a la significancia estadística ($p \leq 0.20$) en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. Con el objetivo de discernir la relación entre las variables significativas en el análisis univariado, las variables escogidas se incluyeron en un análisis multivariado realizado mediante regresión logística binaria multivariada con el método condicional. Las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado fueron expresadas como razón de riesgos con intervalos de confianza.

Se consideraron los siguientes parámetros para su valor pronóstico: edad del paciente y sexo, sitio anatómico del tumor, tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, subtipo histológico y uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante.

Se analizó el periodo libre de enfermedad así como la supervivencia global. La supervivencia global se calculó de la fecha de primera consulta hasta la fecha de muerte o última consulta consignada en el expediente electrónico. El período libre de enfermedad fue calculado desde la fecha de cirugía con R0 y fin de tratamiento hasta la ocurrencia de recurrencia local, recurrencia a distancia o muerte. Todos los objetivos de tiempo a evento fueron calculados utilizando el método de Kaplan y Meier y analizados mediante la prueba de logaritmo de rangos. El análisis

multivariado se realizó mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox sin importar la significancia estadística en el análisis de confianza. Los resultados del análisis multivariados se muestran como riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95%.

La captura de los datos fue realizada en el programa informático Microsoft Excel versión 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA). El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 23 (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

Consideraciones éticas

La recolección de datos confidenciales de expedientes clínicos forma parte de la investigación biomédica, por lo que a lo largo del presente estudio se siguieron los siguientes principios:

- Respeto por la dignidad humana
- Respeto por las personas vulnerables
- Respeto por la privacidad y confidencialidad
- Minimización de cualquier daño que incidental o accidentalmente pudiera infringirse en alguno de los participantes

Riesgos potenciales para participantes

El único riesgo posible para los participantes en el estudio es el riesgo psicosocial resultante de un inadecuado manejo o diseminación de la información médica confidencial. Para minimizar este riesgo, Se emplea una serie de procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La recolección de datos contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante: los nombres aparecerán exclusivamente en una etiqueta electrónica que será eliminada en el momento de la captura de los datos lo que permite garantizar la confidencialidad de estos instrumentos durante los procedimientos de recolección y almacenamiento de la información.
- 2) Una vez capturada la información, la base de datos con nombres archivos separados y ocultos para los usuarios el cual es accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario. Estos procedimientos para garantizar confidencialidad han sido utilizados en otros estudios de cohorte similares resultan altamente efectivos.

Resultados

Se identificaron un total de 173 pacientes atendidos de manera consecutiva con diagnóstico histopatológico de sarcoma sinovial atendidos entre enero de 2001 y diciembre de 2014. Las características demográficas y tumorales se resumen en la tabla 4.

Noventa y tres (53.8%) pacientes fueron mujeres y 80 (46.2%) fueron hombres. La mediana de la edad fue de 32 años (rango, 11 – 73 años) con 44.5% de los pacientes menores de 30 años. Clínicamente, se presentaron 24 pacientes (13.9%) en etapas clínicas tempranas y 99 pacientes (57.2%) en etapas localmente avanzadas. En 48 pacientes (27.7%) se encontró enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Las extremidades fueron el sitio más común de enfermedad, representando 101 casos (58.3%). Otros sitios incluyeron los órganos internos (5 casos, 2.9%) cabeza y cuello (15 casos, 9.2%), retroperitoneo (18 casos, 10.4%), tronco, (10 casos, 5.8%), pared abdominal (4 casos, 2.3%) y tórax (11 casos, 6.4%).

En cuanto al tratamiento 24 pacientes fueron sometidos a cirugía sola, mientras que 72 (41.6%) pacientes recibieron alguna modalidad de radioterapia. De estos, el tratamiento se brindó de manera preoperatoria en 1 caso (0.6%) y postoperatoria en 62 casos (35.8%).

Todos los pacientes con enfermedad metastásica recibieron combinaciones de tratamiento distintas dependiendo de la situación clínica, por lo que un análisis específico del papel de la quimioterapia y la radioterapia en este grupo de pacientes no fue factible.

Tratamiento local

Todos los pacientes con enfermedad localizada fueron sometidos a cirugía. De los pacientes con sarcomas localmente avanzados 82 pacientes (84.5%) fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, mientras que en los pacientes con enfermedad

metastásica 13 (26%) fueron sometidos a cirugía paliativa. Se reportaron márgenes adecuados en 88 (50.9%) de los pacientes, mientras que 65 (37.5%) se reportaron con márgenes positivos.

Quimioterapia en pacientes con enfermedad localizada

De manera global 71 (41.0%) pacientes recibieron quimioterapia. Los pacientes con tumores más voluminosos recibieron quimioterapia de manera más frecuente en comparación con pacientes con tumores más pequeños.

Radioterapia en pacientes con enfermedad localizada

En 49 pacientes (35.2%) se utilizó radioterapia como adyuvante a la cirugía. Todos los pacientes recibieron teleterapia con dosis de 44 a 66 grays (Gy) (dosis diarias de 200 centigrays) en el caso de tratamiento adyuvante. Se utilizó radioterapia de manera más frecuente en pacientes con tumores más grandes y tumores localizados en extremidades.

Pacientes que se presentan con enfermedad locorregional

Catorce pacientes (8.09%) se presentaron con enfermedad locorregional al momento en el diagnóstico. La mayoría de los pacientes (10, 71.4%) fueron sometidos a resección quirúrgica y 5 pacientes recibieron tratamiento adyuvante. La supervivencia global fue de 35 meses (IC 95% 22.5 – 48.05). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre pacientes con enfermedad ganglionar ($p = 0.226$).

Factores predictores de riesgo de recurrencia y muerte.

Se realizó un análisis univariado para identificar los factores relacionados a la recurrencia. No hubo diferencias estadísticamente significativas para el tamaño tumoral (< 5 cm vs > 5 cm), subtipo histológico, localización o status T. El uso de radioterapia adyuvante mostró una diferencia estadísticamente significativa para el desarrollo de recurrencia ($p < 0.001$). El estado ganglionar también mostró una diferencia estadísticamente significativa para el desarrollo de recurrencia ($p = 0.014$) (tabla 5).

Cuando se consideró la muerte, la omisión del uso de radioterapia como parte del esquema de tratamiento se asoció de manera estadísticamente significativa a esta ($p = 0.01$). El tamaño tumoral, el subtipo histológico, la localización anatómica, el género y el estado ganglionar no se asociaron de manera significativa al evento muerte (tabla 6).

Supervivencia global

Con una mediana de seguimiento de 87 meses (IC 95% 60 – 113 meses), la tasa de supervivencia a 5 años de la cohorte fue de aproximadamente de 59.2% (Figura 1). Para pacientes con enfermedad temprana fue del 92.9% , del 60.6% para pacientes con enfermedad localmente avanzada y menor al 15.1% para pacientes con enfermedad metastásica ($p < 0.001$ [log-rank]) (Figura 2).

Los pacientes en etapa clínica I temprana tuvieron una supervivencia global a 5 años del 100%, los pacientes en etapa clínica IIA de aproximadamente 80.8%, los pacientes en etapa clínica IIB de aproximadamente 50%, los pacientes en etapa clínica III de aproximadamente 66.3%, mientras que los pacientes en etapa clínica IV mostraron una supervivencia a 5 años de aproximadamente 15.3%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = < 0.001$ [log-rank]) (Figura 3).

El tipo de resección (R0 vs R1 vs R2) fue un factor asociado a la supervivencia en pacientes con enfermedad localizada el análisis univariado ($p = 0.002$) (Figura 4).

El uso de RT como parte del tratamiento tuvo un efecto estadísticamente en la supervivencia global ($p < 0.001$). No se observó mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia con el uso de quimioterapia (Figura 5).

Supervivencia libre de recurrencia

La mediana de periodo libre de enfermedad para los pacientes que presentaron recurrencia fue de 20 meses (IC 95% 8 – 31 meses). De los pacientes con enfermedad localizada, 14 (71.4%) se encontraron libres de enfermedad al final

del periodo con una mediana de seguimiento de 25 meses (IC 95% 17 – 32 meses). La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de manera global en pacientes con recurrencia fue del 9.1%. En el análisis univariado, se encontró una significancia estadística marginal al status T como factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.08$).

Se realizó un análisis separado por tamaño tumoral (>5 cm vs <5 cm), sin encontrar una asociación estadísticamente significativa para la recurrencia ($p = 0.309$). Además, el uso de quimioterapia no se asoció a una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes. Por otra parte, se encontró que el uso de radioterapia mejoró la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con tumores > 5 cm.

Patrones de recurrencia en pacientes con enfermedad localizada

Se documentó recurrencia local como primera recurrencia en 14 (19.7%) de los pacientes. El desarrollo de metástasis pulmonares se documentó en 42 (59.1%) de los pacientes. Siete pacientes tuvieron múltiples sitios de recurrencia. La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 20 meses (rango 8.9 – 31.09 meses). Fue menor en el caso de recurrencia local solamente (10 meses, rango 6.9 – 13.09 meses) comparada con recurrencia pulmonar solamente (25 meses, rango 13.9 – 36.01) sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.253$)

Supervivencia postrecurrencia

La supervivencia postrecurrencia (SPR) global a 5 años fue de 56.1% (Figura 7). No se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.941$) en la SPR de acuerdo al sitio de la misma (local, regional o a distancia) (Figura 8).

Discusión

Existe mucha controversia al considerar los factores pronósticos en pacientes con sarcoma sinovial a través de la literatura. El sarcoma sinovial es una enfermedad rara, por lo que resulta difícil la planeación de un estudio multicéntrico prospectivo para su estudio. En este estudio, el principal objetivo fue describir los factores clínicos relevantes en la cohorte de pacientes con sarcoma sinovial atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Muchos estudios han demostrado diferentes factores pronósticos en sarcoma sinovial desde la década de 1960. Muchos de estos no promueven los mismos factores pronósticos. Uno de los motivos de las diferencias en los reportes, principalmente en los más antiguos es la heterogeneidad de los grupos de estudio. Los datos de pacientes de sarcomas sinoviales primarios, recurrentes y metastásicos son agrupados en poblaciones pediátricas y adultas en los mismos análisis estadísticos.[28, 65-68]. En reportes más recientes, los grupos de estudio consisten de series más grandes de pacientes con características clínicas similares y generalmente consisten en experiencias de un solo centro de tratamiento. Sin embargo, al igual que en el presente estudio, se requieren de períodos largos de tiempo, usualmente de 15 o más años para recolectar un número suficiente de pacientes.[56, 66, 69]

En la mayoría de los estudios retrospectivos publicados, se analizan los siguientes factores; edad, tamaño tumoral, localización anatómica, márgenes positivos, subtipo histopatológico y actividad mitótica.[60, 66, 70] Además de estos factores clásicos otros factores estudiados y que han resultados controversiales incluyen la profundidad, el tipo de cirugía y tipo de tratamiento.[56, 69]

Aún cuando la edad se ha reportado como un factor adverso en estudios que comparan poblaciones pediátricas y adultas,[71] este no es un hallazgo consistente en todos los estudios.[68-70] En el estudio publicado por Chen [71], el cual tiene un grupo con una edad media similar, se reporto que el incremento en la edad constituía un factor pronóstico. En el presente estudio no se pudo demostrar

una correlación entre la edad y un pobre pronóstico. Una posible explicación es que la edad se encuentra distribuida de manera homogénea y que las poblaciones pediátricas no se encuentran representadas en nuestra cohorte.

No se encontró una correlación entre el tamaño tumoral y la supervivencia. En la mayoría de los estudios, se ha reportado que el tamaño tumoral constituye un factor pronóstico adverso, [29, 59, 72] sin embargo, el tamaño tumoral no se encuentra asociado con un pobre desenlace en todos los estudios. [68, 70, 73] En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes con márgenes positivos y tumores T1 presentaron progresión de la enfermedad. Esto puede haber mitigado el efecto del tamaño tumoral en la supervivencia de los pacientes

Existen estudios en los que se reportan que el subtipo monofásico y la enfermedad metastásica a la presentación constituyen los únicos factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia. [69, 74] En el presente estudio no se encontró asociación entre el subtipo histológico y el desenlace de los pacientes. Esto concuerda con diversos reportes en la literatura.[60, 75, 76]

En el estudio de Canter, que incluyó varios pacientes con sarcoma sinovial, se reportó que el sitio del tumor primario constituía el único predictor de muerte enfermedad específico en el análisis multivariado.[59] En este respecto, en el estudio de Trassard, se mostró que la localización troncal se encontraba relacionada con una menor supervivencia enfermedad específica.[60] En el presente estudio no se encontró una correlación entre la localización del tumor y la supervivencia.

Diversos estudios documentan los márgenes positivos como altamente correlacionados con la supervivencia libre de eventos. [73, 75] Sin embargo, en dos estudios prospectivos la positividad de márgenes perdió su significancia estadística en el análisis multivariado[69] o no se encontró asociado con la supervivencia.[74] En nuestra cohorte, la positividad de los márgenes mostró un

detrimento en la supervivencia cuando se consideraron resecciones R1, sin embargo si existió una diferencia en comparación de los pacientes con resecciones R2.

Un estudio retrospectivo reportado por el grupo francés de sarcomas acerca del efecto de quimioterapia neo-adyuvante en pacientes con sarcoma sinovial resecado reportó que la quimioterapia no afecta el desenlace en estos pacientes y que la radioterapia mejora la recurrencia local, pero no la supervivencia global. El papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes posterior a escisión completa es poco claro. En el presente estudio no se detectó una mejoría en la supervivencia estadísticamente significativa con el uso de quimioterapia. La quimioterapia parece mejorar la supervivencia de estos pacientes solo durante los 3 primeros años, sin embargo el efecto se desvanece después de 5 años de seguimiento.[59] En otro estudio que investigó el efecto de la quimioterapia en las tasas de supervivencia en pacientes con estadios IIB y III, se sugiere que puede haber un beneficio en el escenario adyuvante. Una de las explicaciones del por qué el uso de la quimioterapia no se asoció a una mejoría en la supervivencia es el pobre apego de los pacientes en nuestra cohorte al tratamiento así como la diversidad de esquemas utilizados. [71]

La recurrencia local se presentó de manera más temprana que la recurrencia tardía (45 vs 77 meses). Esto contrasta con el estudio de Palmerini (28 vs 15 meses) y el de Spillane (23 vs 11 meses). De manera global, la mediana de tiempo a la recurrencia fue de 58 meses (IC 95% 46 – 69 meses). Estos hallazgos apoyan la noción de que los pacientes deben continuar seguimiento aún después de varios años de concluido el tratamiento.

Conclusión

Existen varias aplicaciones al construir bases de datos comprensivas desde el momento del diagnóstico hasta la recurrencia y la muerte. Los detalles en los aspectos clínico-patológicos así como de los tratamiento se encontraron completos para la mayoría de los pacientes. Dada la heterogeneidad de los sarcomas de tejidos blandos y su frecuencia baja, una base de datos de alta calidad y actualizada de manera regular puede ser utilizada como un recurso importante para la investigación, incluyendo muchas preguntas no abordadas por ensayos clínicos. Algunas deficiencias merecen mención. Los datos en múltiples subtipos histológicos así como sitios anatómicos fueron combinados para este análisis, de la misma manera que se hace en diversos estudios reportados. Este vuelve la interpretación de los resultados cuando se considera la respuesta a tratamiento difícil, debido a que los subtipos histológicos pueden ser inherentemente distintos uno de otro. Otro factor adicional es la diversidad de tratamientos utilizados, así como la secuenciación de los mismos.

Tablas y Figuras

Tabla 1 Definiciones de extensión anatómica de acuerdo al sistema de la *Musculokeletal Tumor Society*

Intracompartamental (T1)	Extracompartamental (T2)
Intra-articular	Extensión a tejidos blandas
Superficial a la fascia profunda	Extensión a fascia profunda
Paraóseo	Intraóseo o con extensión extrafascial
Compartimento intrafascial	Compartimento extrafascial

Tabla 2 Sistema de estadiaje de la *Musculoskeletal Tumor Society Staging*

Estadio	Grado	Sitio	Metástasis
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1 ó G2	T1 ó T2	M1

Modificado de J Boint Joint Surg Am 1998;80 (8): 1204

Tabla 3. Sarcoma sinovial: AFIP 345 Casos

Localización anatómica	No. de casos
Cabeza y cuello	31 (9.0%)
Cuello	12
Farínge	7
Larínge	7
Otros	5
Tronco	28 (8.1%)
Tórax	10
Pared abdominal	9
Otros	9
Extremidades superiores	80 (23.2%)
Antebrazo-muñeca	24
Hombro	22
Codo-brazo	20
Mano	14
Extremidades inferiores	206 (59.7%)
Muslo-rodillo	102
Pie	45
Pierna-tobillo	33
Cadera-ingle	22
Otros	44

Tabla 4. Características de los pacientes y tumorales

Características	Número (%)
Número total de casos	173 (100)
Género	
Femenino	93 (53.8)
Masculino	80 (46.2)
Subtipo	
Monofásico	144 (83.2)
Bifásico	24 (13.9)
Indiferenciado	2 (1.2)
Otros	3 (1.7)
Estadio	
Localizado	24 (13.9)
Localmente avanzado	99 (57.2)
Metastásico	48 (27.7)
Sitio primario	
Cabeza y cuello	15 (9.2)
Órganos internos	5 (2.9)
Retroperitoneo	18 (10.4)
Tronco	10 (5.8)
Pared abdominal	4 (2.3)
Tórax	11 (6.4)
Extremidad superior	24 (13.9)
Extremidad inferior	77 (44.5)
Otros	5 (3.0)
Tamaño tumoral	
< 5 cm	24 (13.9)
5 – 10 cm	58 (33.6)
> 10 cm	82 (53.7)
Tratamiento	
Sin tratamiento	9 (5.2)
Cirugía sola	24 (13.9)
Cirugía + RT	62 (35.8)
RT + Cirugía	1 (0.6)
QT / RT + Cirugía	9 (5.2)
QT	27 (15.6)
QT + Cirugía	3 (1.7)
Perfusión aislada de extremidad	6 (3.5)

Tabla 5 análisis univariado para recurrencia

Variable	Valor de <i>p</i>
Uso de RT adyuvante	< 0.001
Tamaño tumoral (< 5 cm vs > 5 cm)	0.206
Subtipo histológico	0.462
Localización	0.159
Género	0.261
T	0.491
N	0.014

Tabla 6 análisis univariado para muerte

Variable	Valor de <i>p</i>
Uso de RT adyuvante	0.01
Tamaño tumoral (< 5 cm vs > 5 cm)	0.248
Subtipo histológico	0.488
Localización	0.312
Género	0.0.92
T	0.712
N	0.610

Figura 1. Supervivencia global

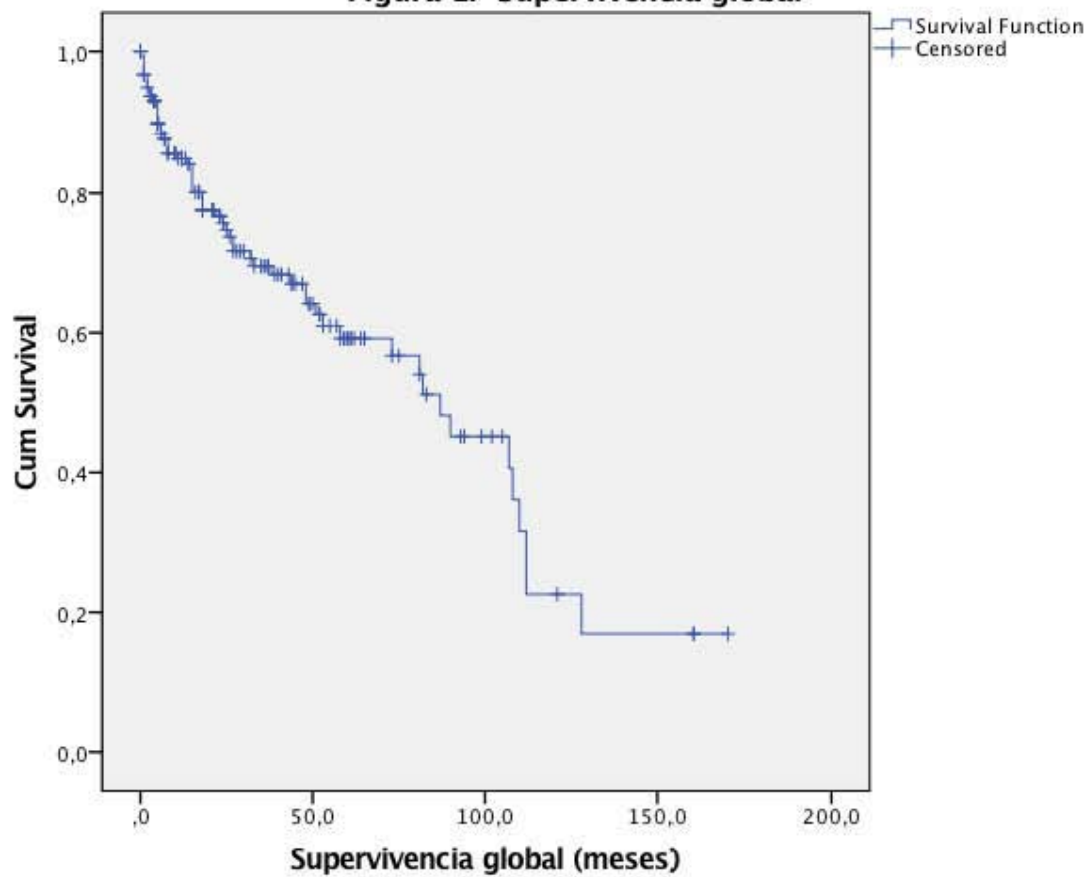


Figura 2. Supervivencia de acuerdo a presentación

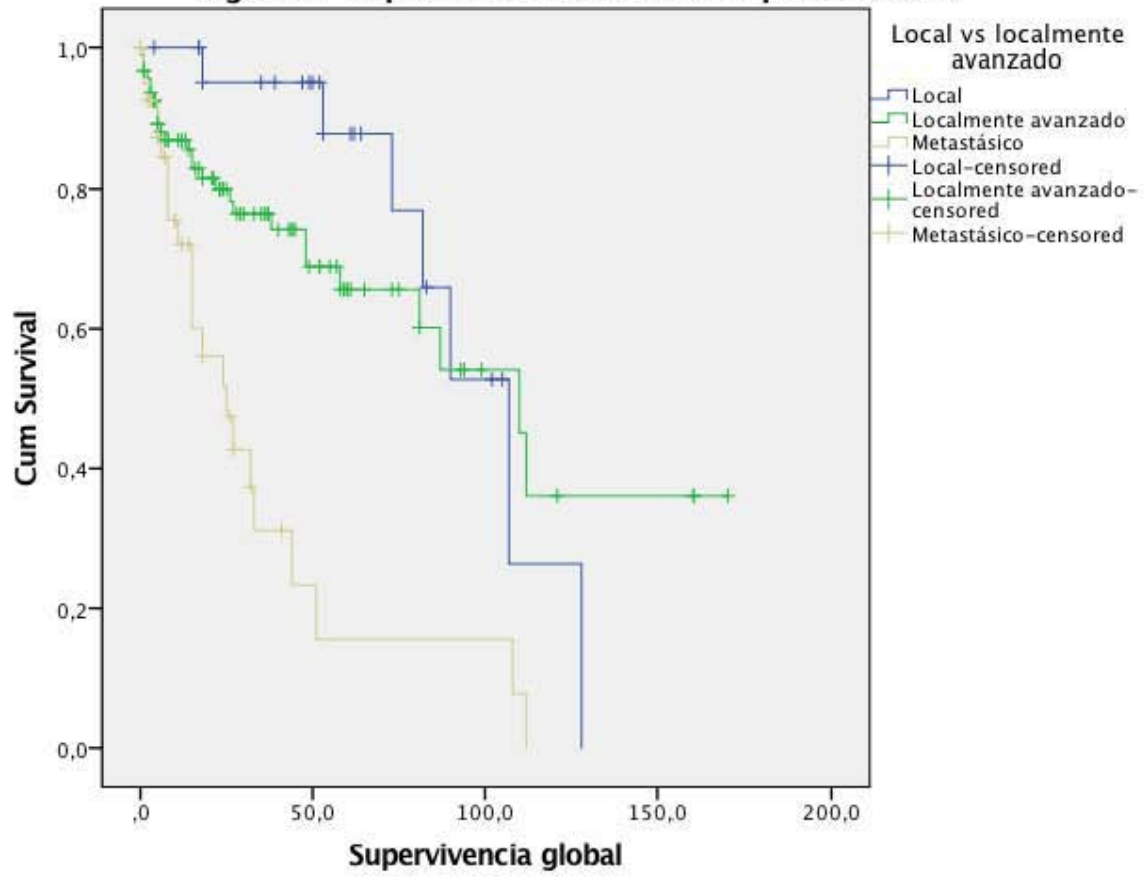


Figura 3. Supervivencia de acuerdo a etapa clínica

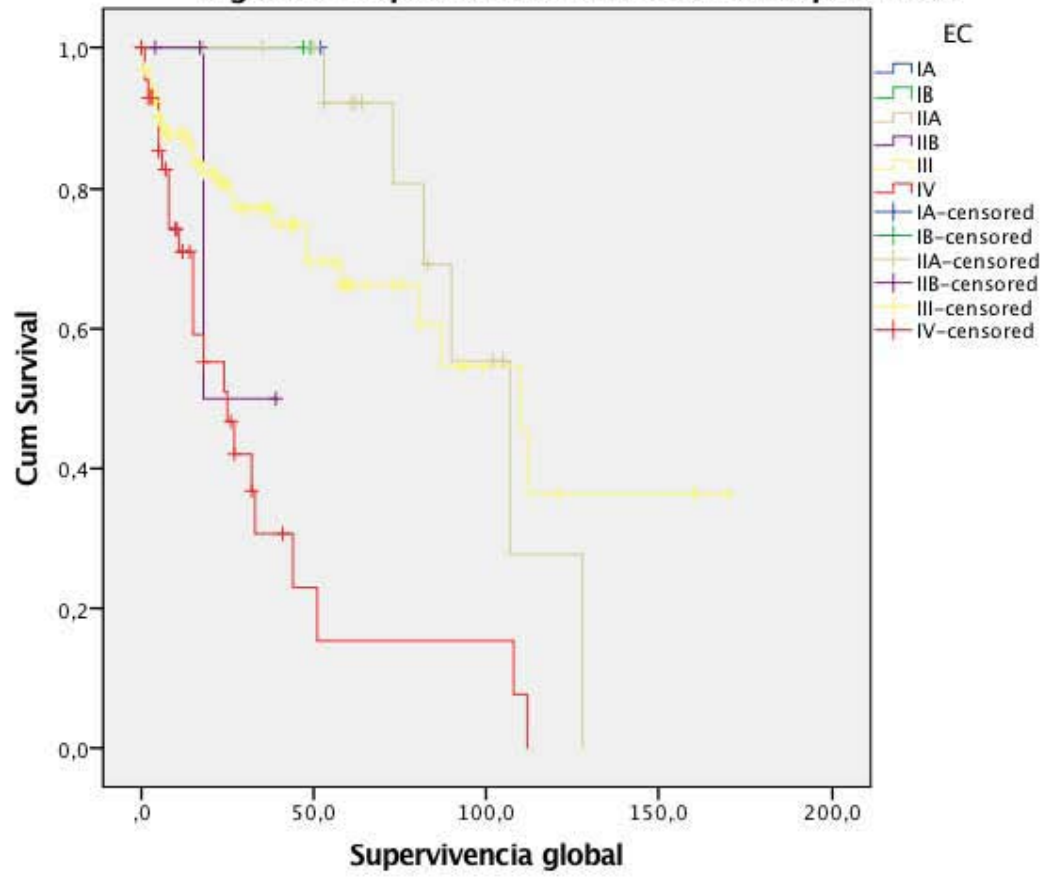


Figura 4. Supervivencia de acuerdo a tipo de resección

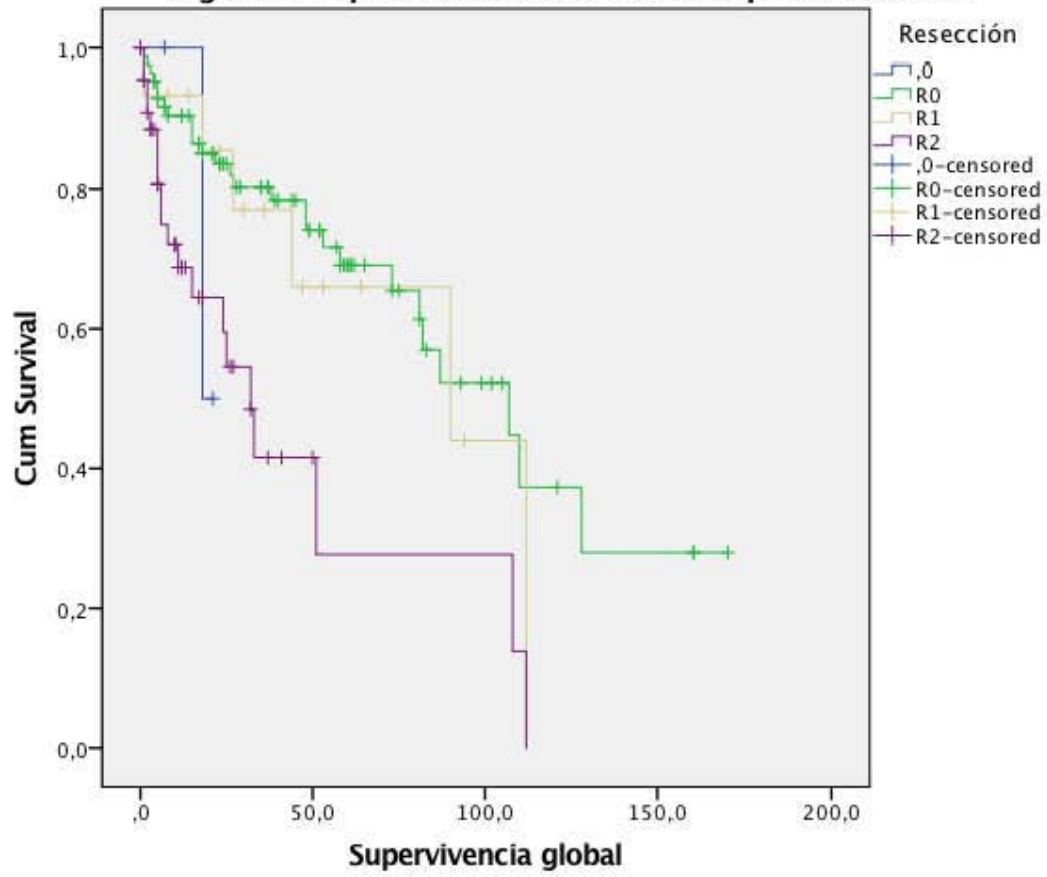


Figura 5. Supervivencia de acuerdo a tipo de tratamiento.

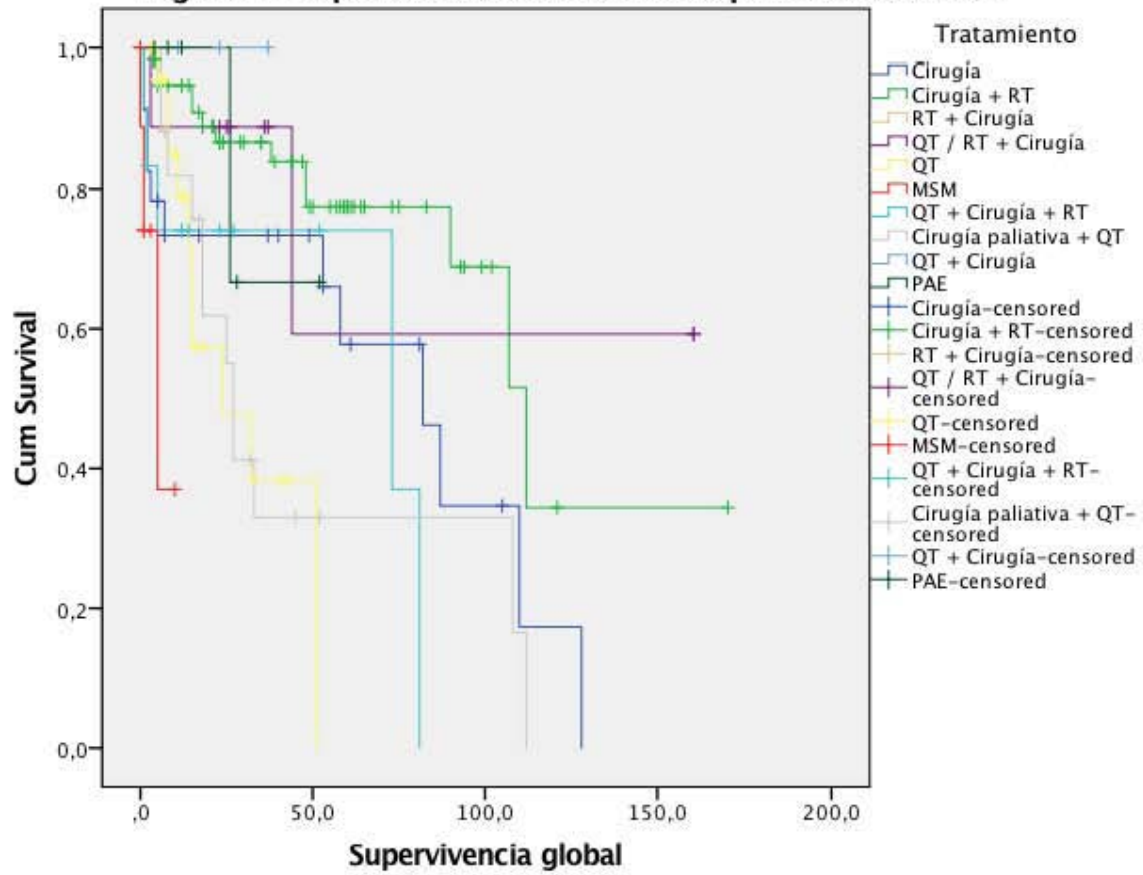


Figura 6. Supervivencia libre de recurrencia.

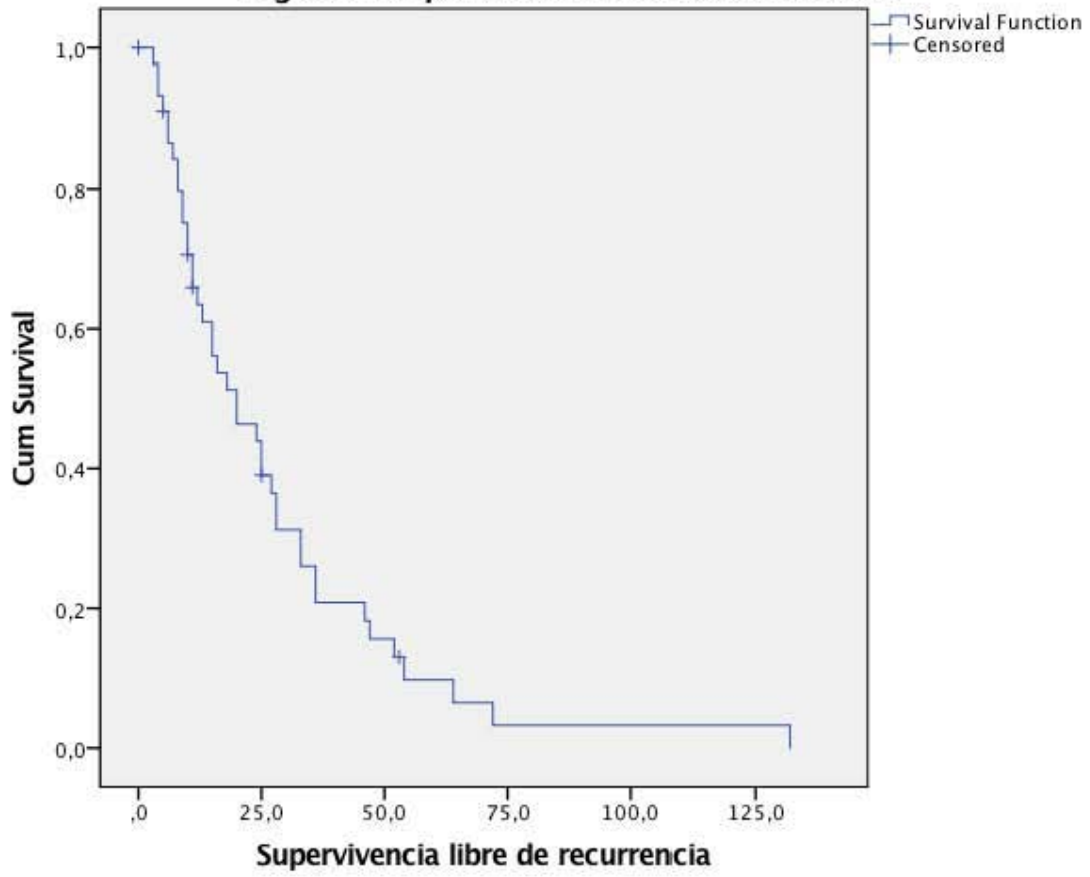


Figura 7. Supervivencia postrecurrencia

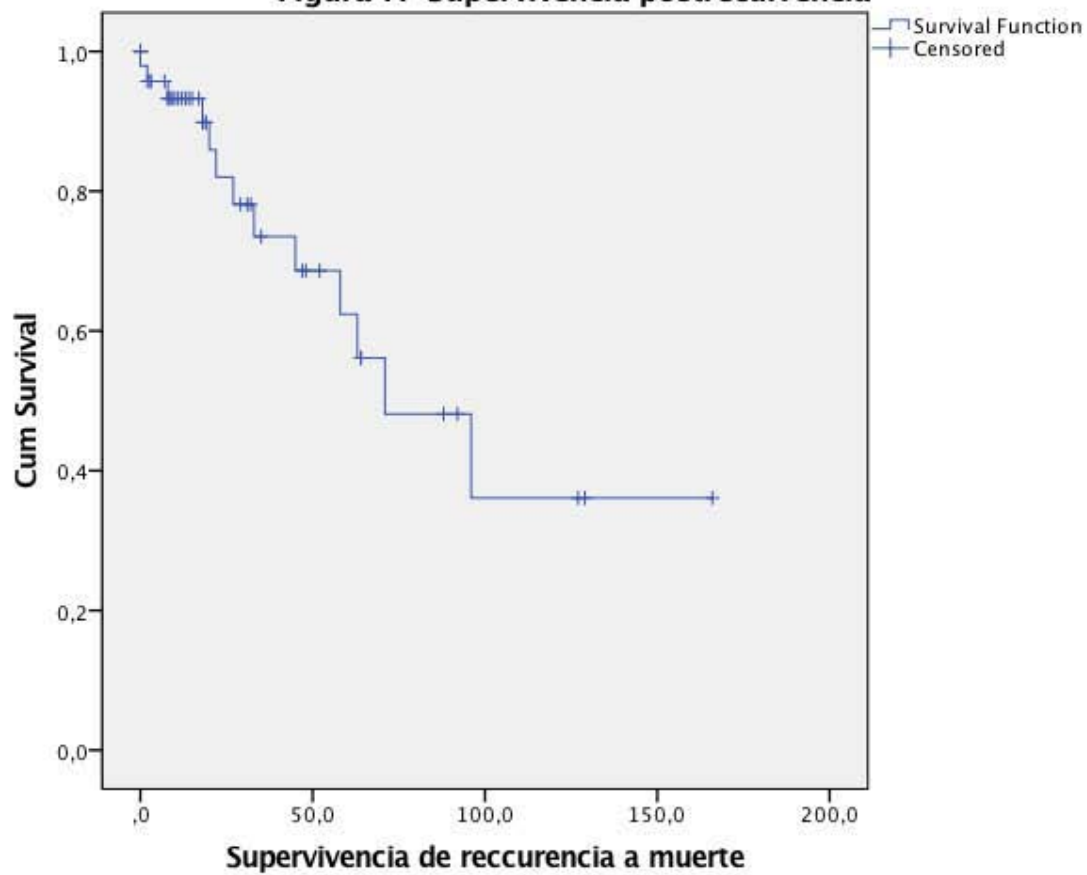
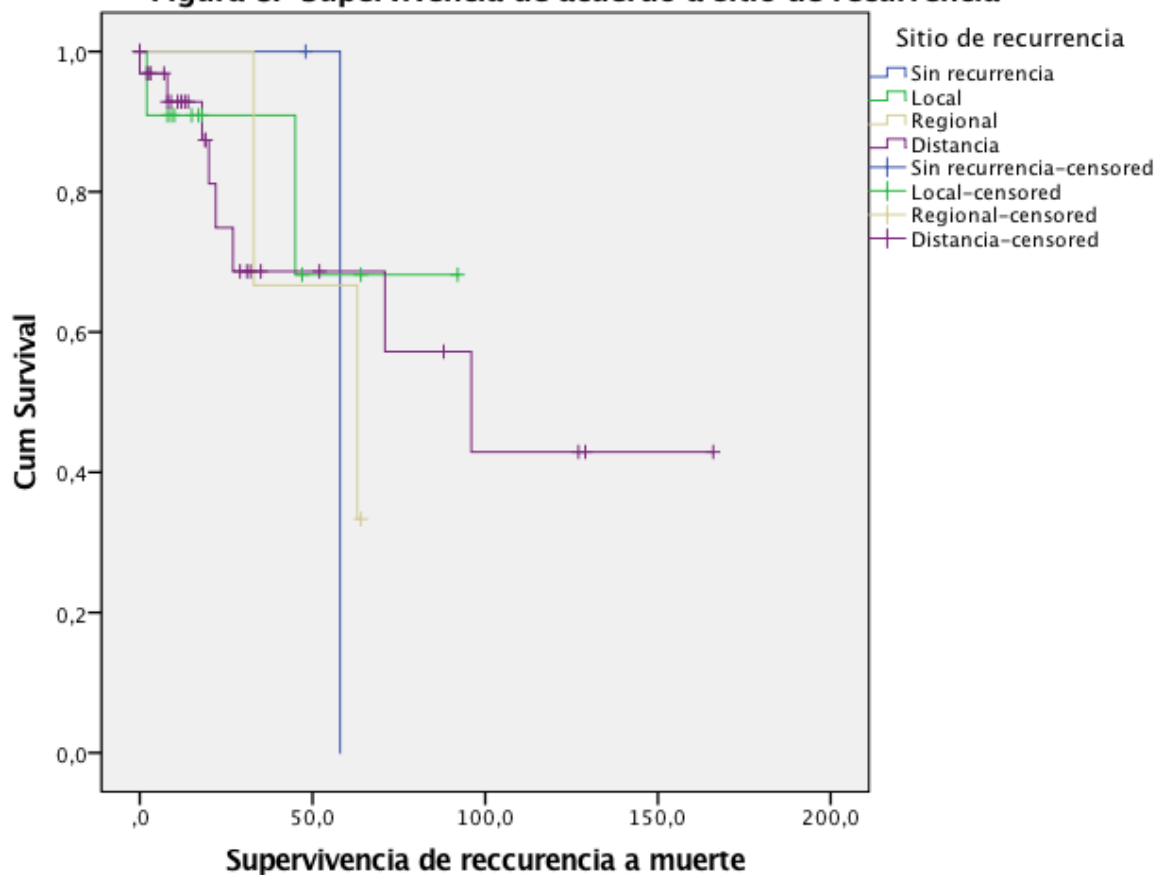


Figura 8. Supervivencia de acuerdo a sitio de recurrencia



Referencias

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
2. Ferrari, A., et al., *Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(6): p. 943-9.
3. Piscitelli, D., et al., *Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma in a blind eye with a silicone prosthesis implant: a clinico-pathologic study*. Orbit, 2011. **30**(4): p. 192-4.
4. Kirkpatrick, C.J., et al., *Biomaterial-induced sarcoma: A novel model to study preneoplastic change*. Am J Pathol, 2000. **156**(4): p. 1455-67.
5. Zambon, P., et al., *Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy)*. Environ Health, 2007. **6**: p. 19.
6. Fingerhut, M.A., et al., *Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. N Engl J Med, 1991. **324**(4): p. 212-8.
7. Zahm, S.H. and M.H. Ward, *Pesticides and childhood cancer*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 3**: p. 893-908.
8. Billings, S.D., et al., *Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(6): p. 781-8.
9. Weaver, J. and S.D. Billings, *Postradiation cutaneous vascular tumors of the breast: a review*. Semin Diagn Pathol, 2009. **26**(3): p. 141-9.
10. Patel, S.G., et al., *Radiation induced sarcoma of the head and neck*. Head Neck, 1999. **21**(4): p. 346-54.
11. Fang, Z., et al., *Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan*. J Orthop Sci, 2004. **9**(3): p. 242-6.
12. Yap, J., et al., *Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(5): p. 1231-7.
13. Shon, W., et al., *Cutaneous angiosarcoma arising in massive localized lymphedema of the morbidly obese: a report of five cases and review of the literature*. J Cutan Pathol, 2011. **38**(7): p. 560-4.
14. Dawlatly, S.L., et al., *Stewart-Treves syndrome and the use of positron emission tomographic scanning*. Ann Vasc Surg, 2011. **25**(5): p. 699 e1-3.
15. Broders, A., R. Hargrave, and H. Meyerding, *Pathological features of soft tissue fibrosarcoma: with special reference to the grading of its malignancy*. Surg Gynecol Obstet, 1939. **69**: p. 267.
16. Costa, J., et al., *The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases*. Cancer, 1984. **53**(3): p. 530-41.
17. Jensen, O.M., et al., *Histopathological grading of soft tissue tumours. Prognostic significance in a prospective study of 278 consecutive cases*. J Pathol, 1991. **163**(1): p. 19-24.

18. Hashimoto, H., et al., *Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas*. *Cancer*, 1992. **70**(12): p. 2816-22.
19. van Unnik, J.A., et al., *Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *Eur J Cancer*, 1993. **29A**(15): p. 2089-93.
20. Coindre, J.M., et al., *Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma*. *Cancer*, 1986. **58**(2): p. 306-9.
21. Bergh, P., et al., *Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups*. *Cancer*, 1999. **85**(12): p. 2596-607.
22. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
23. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. 1980. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(415): p. 4-18.
24. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.M. Malawer, *The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh*. *Cancer*, 1981. **47**(5): p. 1005-22.
25. Kotilingam, D., et al., *Staging soft tissue sarcoma: evolution and change*. *CA Cancer J Clin*, 2006. **56**(5): p. 282-91; quiz 314-5.
26. Lahat, G., et al., *New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(10): p. 2739-48.
27. Peabody, T.D., C.P. Gibbs, Jr., and M.A. Simon, *Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms*. *J Bone Joint Surg Am*, 1998. **80**(8): p. 1204-18.
28. Hajdu, S.I., M.H. Shiu, and J.G. Fortner, *Tendosynovial sarcoma: a clinicopathological study of 136 cases*. *Cancer*, 1977. **39**(3): p. 1201-17.
29. Shi, W., et al., *Long-term treatment outcomes for patients with synovial sarcoma: a 40-year experience at the University of Florida*. *Am J Clin Oncol*, 2013. **36**(1): p. 83-8.
30. Sultan, I., et al., *Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients*. *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3537-47.
31. Herzog, C.E., *Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005. **27**(4): p. 215-8.
32. Ladanyi, M., et al., *Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients*. *Cancer Res*, 2002. **62**(1): p. 135-40.
33. Duband, S., et al., *First case report of a fetal synovial sarcoma confirmed by molecular detection of SYT-SSX fusion gene transcripts*. *Am J Perinatol*, 2008. **25**(8): p. 517-20.
34. Al-Daraji, W., et al., *Synovial sarcoma involving the head: analysis of 36 cases with predilection to the parotid and temporal regions*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(10): p. 1494-503.
35. Deraedt, K., M. Debiec-Rychter, and R. Sciot, *Radiation-associated synovial sarcoma of the lung following radiotherapy for pulmonary metastasis of Wilms' tumour*. *Histopathology*, 2006. **48**(4): p. 473-5.

36. Egger, J.F., et al., *Radiation-associated synovial sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of two cases*. Mod Pathol, 2002. **15**(9): p. 998-1004.
37. Lamovec, J., A. Zidar, and M. Cucek-Plenicar, *Synovial sarcoma associated with total hip replacement. A case report*. J Bone Joint Surg Am, 1988. **70**(10): p. 1558-60.
38. Namba, Y., et al., *Intraarticular synovial sarcoma confirmed by SYT-SSX fusion transcript*. Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 221-6.
39. Bui-Mansfield, L.T. and S.D. O'Brien, *Magnetic resonance appearance of intra-articular synovial sarcoma: case reports and review of the literature*. J Comput Assist Tomogr, 2008. **32**(4): p. 640-4.
40. Kusuma, S., et al., *Synovial sarcoma of the head and neck: a review of its diagnosis and management and a report of a rare case of orbital involvement*. Ear Nose Throat J, 2010. **89**(6): p. 280-3.
41. Fetsch, J.F. and J.M. Meis, *Synovial sarcoma of the abdominal wall*. Cancer, 1993. **72**(2): p. 469-77.
42. Vera, J., et al., *Biphasic synovial sarcoma of the abdominal wall*. Virchows Arch, 2006. **449**(3): p. 367-72.
43. Kitahara, M., H. Akagi, and K. Sakai, *Primary cardiac synovial sarcoma arising from the pulmonary valve*. J Card Surg, 2014. **29**(2): p. 216-7.
44. Sakai, M., et al., *Cardiac synovial sarcoma swinging through the aortic valve*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(3): p. 1129.
45. Hartel, P.H., et al., *Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series*. Mod Pathol, 2007. **20**(7): p. 760-9.
46. Karafin, M., et al., *Diffuse expression of PAX2 and PAX8 in the cystic epithelium of mixed epithelial stromal tumor, angiomyolipoma with epithelial cysts, and primary renal synovial sarcoma: evidence supporting renal tubular differentiation*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(9): p. 1264-73.
47. Jun, L., et al., *Primary synovial sarcoma of the prostate: report of 2 cases and literature review*. Int J Surg Pathol, 2008. **16**(3): p. 329-34.
48. Alhazzani, A.R., M.S. El-Sharkawy, and H. Hassan, *Primary retroperitoneal synovial sarcoma in CT and MRI*. Urol Ann, 2010. **2**(1): p. 39-41.
49. Makhlof, H.R., et al., *Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(2): p. 275-81.
50. Scheithauer, B.W., et al., *Synovial sarcoma of nerve*. Hum Pathol, 2011. **42**(4): p. 568-77.
51. Menendez, L.R., E. Brien, and W.W. Brien, *Synovial sarcoma. A clinicopathologic study*. Orthop Rev, 1992. **21**(4): p. 465-71.
52. Guadagnolo, B.A., et al., *Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(4): p. 1173-80.
53. Machen, S.K., K.A. Easley, and J.R. Goldblum, *Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial, and poorly differentiated areas*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(3): p. 268-75.

54. Ryan, J.R., L.H. Baker, and R.S. Benjamin, *The natural history of metastatic synovial sarcoma: experience of the Southwest Oncology group*. Clin Orthop Relat Res, 1982(164): p. 257-60.
55. Brennan, B., et al., *Synovial sarcoma in childhood and adolescence: a retrospective series of 77 patients registered by the Children's Cancer and Leukaemia Group between 1991 and 2006*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(1): p. 85-90.
56. Palmerini, E., et al., *Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution*. Cancer, 2009. **115**(13): p. 2988-98.
57. Deshmukh, R., H.J. Mankin, and S. Singer, *Synovial sarcoma: the importance of size and location for survival*. Clin Orthop Relat Res, 2004(419): p. 155-61.
58. Brecht, I.B., et al., *Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**(1): p. 11-7.
59. Canter, R.J., et al., *A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(24): p. 8191-7.
60. Trassard, M., et al., *Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 525-34.
61. Scurr, M., *Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas*. Curr Treat Options Oncol, 2011. **12**(1): p. 32-45.
62. Blay, J.Y. and A. Le Cesne, *Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven*. Oncologist, 2009. **14**(10): p. 1013-20.
63. Woll, P.J., et al., *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 1045-54.
64. Markhede, G., L. Angervall, and B. Stener, *A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors*. Cancer, 1982. **49**(8): p. 1721-33.
65. Brodsky, J.T., et al., *Tendosynovial sarcoma. Clinicopathologic features, treatment, and prognosis*. Cancer, 1992. **70**(2): p. 484-9.
66. Singer, S., et al., *Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival*. J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1201-8.
67. Pack, G.T. and I.M. Ariel, *Synovial sarcoma (malignant synovioma); a report of 60 cases*. Surgery, 1950. **28**(6): p. 1047-84.
68. Al-Hussaini, H., et al., *Clinical features, treatment, and outcome in 102 adult and pediatric patients with localized high-grade synovial sarcoma*. Sarcoma, 2011. **2011**: p. 231789.
69. Lewis, J.J., et al., *Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity*. J Clin Oncol, 2000. **18**(10): p. 2087-94.
70. Wisanuyotin, T., et al., *Prognostic factors and clinical outcomes in synovial sarcoma of the extremities*. Asia Pac J Clin Oncol, 2013. **9**(1): p. 80-5.

71. Chen, Y., et al., *Adjuvant chemotherapy decreases and postpones distant metastasis in extremity stage IIB/III synovial sarcoma patients*. J Surg Oncol, 2012. **106**(2): p. 162-8.
72. Krieg, A.H., et al., *Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors*. Ann Oncol, 2011. **22**(2): p. 458-67.
73. Sakabe, T., et al., *Evaluation of clinical outcomes and prognostic factors for synovial sarcoma arising from the extremities*. Med Sci Monit, 2008. **14**(6): p. CR305-310.
74. Koh, K.H., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in synovial sarcoma*. Orthopedics, 2009. **32**(11): p. 824.
75. Guillou, L., et al., *Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis*. J Clin Oncol, 2004. **22**(20): p. 4040-50.
76. Paulino, A.C., *Synovial sarcoma prognostic factors and patterns of failure*. Am J Clin Oncol, 2004. **27**(2): p. 122-7.