



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Sarcoma sinovial en recaída: características clínicas de la población pediátrica del Instituto Nacional de pediatría en el período comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA FERNANDA FERNÁNDEZ BAUTISTA**

TUTOR:

**DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTÍZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

**DR. ROBERTO RIVERA LUNA**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



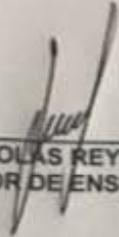
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**"Sarcoma sinovial en recaída: características clínicas de la población  
pediátrica del Instituto Nacional de pediatría en el período comprendido  
entre Enero 2005 a Diciembre 2016"**



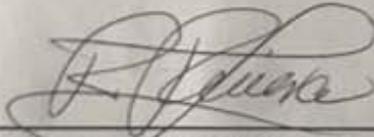
---

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



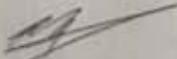
---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR. ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**



*Marco Rodrigo Aguilar O.*

---

**DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTÍZ  
TUTOR DE TESIS**

## ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Epidemiología.....	4
1.2 Biología y genética.....	5
1.3 Cuadro clínico.....	7
1.4 Histopatología.....	7
1.5 Diagnóstico y estadificación.....	8
1.6 Tratamiento y pronóstico.....	9
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.- JUSTIFICACIÓN.....	12
4.-PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	12
5.- OBJETIVO.....	13
5.1 General.....	13
5.2 Específicos.....	13
6.- TIPO DE ESTUDIO.....	14
7.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
7.1 Población objetivo .....	14
7.2 Población elegible .....	14
7.3 Criterios de inclusión.....	14
7.4 Criterios de exclusión .....	14
8.- DEFINICIÓN OPERACIONAL .....	15
9.- RECURSOS.....	16
9.1 Materiales.....	16
9.2 Humanos.....	16
10.- OPERATIVIDAD.....	17
11.- CÁLCULO DE MUESTRA.....	17
12.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
13.- ASPECTOS ÉTICOS.....	18
14.- RESULTADOS.....	18
15.- DISCUSIÓN.....	20
16.- CONCLUSIONES.....	22
17.- LIMITANTES DEL ESTUDIO.....	22
18.- ANEXOS.....	23
19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

## **1.-INTRODUCCIÓN**

Los sarcomas de tejidos blandos en la infancia y adolescencia constituyen un grupo heterogéneo de tumores con características de diferenciación mesenquimal. El rhabdomyosarcoma es el tumor de tejidos blandos más común en la edad pediátrica, existiendo un grupo de tumores los cuales son separados y agrupados en los sarcomas no rhabdomyosarcomas de tejidos blandos caracterizados por histopatología, biología, citogenética y señalización intracelular dando lugar al desarrollo mesenquimal y patogénesis de estos tipos de tumores. De este grupo el sarcoma sinovial es el sarcoma no Rhabdomyosarcoma de tejidos blandos más común en niños y adolescentes <sup>1,2</sup>.

### **1.1 Epidemiología**

La incidencia de sarcomas de tejidos blandos en niños y adolescentes en menores de 20 años es aproximadamente 11 casos por millón, lo cual representa 7.4 % de de los tipos de cáncer en esta población. Los sarcomas no rhabdomyosarcomas constituyen al menos la mitad de estos casos (3 a 4%) del cáncer en la infancia <sup>2,5</sup>. En México las tasas de prevalencia en niños con sarcomas de partes blandas registrados en seguro popular en el periodo 2007-2012 va entre 79 y 120 casos <sup>3,4</sup>. La relación de presentación entre mujer: hombre es 1:1, en cuanto a la distribución de sexo esta puede variar discretamente en relación con translocaciones genéticas, se describe el gen de fusión SS18- SSX1 más comúnmente en varones, mientras que SS18-SSX2 se ha descrito más en mujeres. El sarcoma sinovial tiene mayor prevalencia en la adolescencia, con pico entre 13 y 17 años. <sup>2,17,20</sup>

## 1.2 Biología y genética

La mayoría de estos tumores ocurren de forma espontánea, sin embargo se ha visto asociación con síndromes predisponentes de neoplasias como: síndrome de Li-Fraumeni, alteración en gen RB, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Von Ricklinghausen, síndrome de Gorlin, síndrome de Werner.<sup>1,2</sup>

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de neoplasias, el 30% de estos sarcomas presentan translocaciones cromosómicas consistentes y específicas que resultan en la creación de genes de fusión. Dentro de este grupo se encuentra el sarcoma sinovial. La expresión consistente y específica de genes de fusión ha permitido por una parte un mejor entendimiento de la oncogénesis de los sarcomas y por otra parte, se han utilizado como herramientas para realizar diagnóstico diferencial y en algunas ocasiones para predecir el pronóstico.<sup>6,8</sup>

Desde una perspectiva genética, los sarcomas se dividen en dos grupos, sarcomas con cariotipos simples casi diploides con pocos rearrreglos cromosómicos, y sarcomas con cariotipos complejos. Los sarcomas con cariotipos simples representan el 30% de los casos, este grupo se caracteriza por la presencia de translocaciones cromosómicas específicas que resultan en genes de fusión; de este último grupo de sarcomas, la familia de sarcomas sinoviales presentan alteraciones citogenéticas hasta en un 95%.<sup>6,7,9</sup>

Los sarcomas sinoviales se caracterizan por la presencia consistente y específica de la translocación  $t(X;18)(p11.2;q11.2)$  que une al gen SYT (SYnovial sarcoma Translocated) en el cromosoma 18 con el gen SSX (SSX1 o SSX2 y en casos raros SSX4) en el cromosoma X. La translocación  $t(X;18)(p11;q11)$  es detectada en más del 95% de los casos de SS.<sup>10,11,15</sup>

El gen SYT se localiza en el cromosoma 18q11, tiene 11 exones y codifica una proteína de 387-aa, se expresa ubicuamente. SYT tiene diferentes dominios funcionales, SNH, SH2, SH3 y un dominio C-terminal QPGY. Aunque SYT no tiene un dominio de unión a DNA, se ha sugerido que SYT actúa como un activador transcripcional, debido a su localización nuclear. SYT también participa en la regulación de la adhesión celular a través de su interacción con la acetiltransferasa de histonas p300 que sugiere ser independiente de su activación transcripcional<sup>11,12</sup>.

La familia de genes SSX tiene nueve miembros identificados hasta la fecha, todos los miembros muestran gran similitud. La proteína SSX también se localiza en el núcleo sin embargo no presenta ni dominio de unión a DNA ni una señal de localización nuclear. No obstante, se han identificado dominios que participan en la regulación transcripcional. Por ejemplo, la región N-terminal de SSX contiene un dominio KRAB que se observa frecuentemente en proteínas “zinc finger” y se ha sugerido reprime la transcripción en la región C terminal se encuentra otro dominio represor, SSXRD que es el responsable de la localización nuclear de esta proteína. Este dominio interactúa con proteínas del grupo polycomb para represión génica y se asocia con histonas. En esta región también interacciona con LHX4 un factor transcripcional que se encuentra deregulado en leucemias.<sup>11, 13</sup>

En la proteína quimérica SYT-SSX los últimos 8 aminoácidos de SYT son remplazados por 78 aminoácidos de la región C terminal de SSX, por lo tanto SYT-SSX está formado por las regiones activadores de transcripción de SYT y el dominio de represión de SSX. La participación de SYT-SSX en la transformación ha sido demostrada por diversos estudios, su expresión constitutiva en fibroblastos 3Y1 promueve crecimiento, independencia de anclaje en agar suave, y formación de tumores similares a SS en ratones desnudos.<sup>11,13</sup>

Al igual que en Rabdomiosarcoma alveolar y sarcoma de Ewing se ha propuesto que las variantes de los genes de fusión, SYT-SSX1 o SYT-SSX2, pueden ser un factor pronóstico. El subtipo SYT-SSX1 está asociado a la histología bifásica y a un índice alto de Ki-67, por el otro lado SYT-SSX2 se asocia con el subtipo monofásico. En cuanto al pronóstico el subtipo SYT-SSX2 se asocia con una mejor sobrevida, y menos frecuencia de metástasis, sin embargo esta correlación no se ha encontrado en todos los estudios.<sup>16,17,18,19</sup>

### **1.3 Cuadro clínico**

La mayoría de las veces su presentación es como crecimiento tumoral silente, sin otros síntomas asociados. Se pueden presentar en cualquier localización, siendo mas frecuente las extremidades inferiores, seguidas de extremidades superiores. Es característica su proximidad a articulaciones y tendones. Otros sitios de presentación menos comunes son tronco, cabeza, cuello y mediastino. El involucro de ganglios linfáticos es raro, ocurre en 1 a 4% de los casos. Al diagnóstico, cerca del 7% de los pacientes presentaran metástasis a distancia, siendo el pulmón el primer sitio afectado.

### **1.4 Histopatología**

Histológicamente, las células mesenquimales son fusiformes y redondas, con fascículos bien formados, mitosis variables y un patrón vascular ocasionado por hemangiopericitoma. El componente epitelial en el sarcoma sinovial bifásico es glandular o primitivo y epitelioide; La lámina glandular puede contener material eosinofílico amorfo y estructuras mucinales o papilares. Puede observarse calcificación prominente. La expresión inmunocitoquímica de TLE1 es una característica sensible y específica del sarcoma sinovial, con tinción nuclear intensa y difusa en aproximadamente el 95% de los sarcomas sinoviales. Las expresiones inmunohistoquímicas del antígeno de la membrana epitelial, citoqueratina, BCL2 y CD99 son típicas del sarcoma sinovial, pero deben interpretarse en el contexto de la morfología. Los indicadores histológicos de mal pronóstico incluyen alto grado, la presencia de células tumorales rabdoideas y más del 50% de necrosis tumoral.<sup>22,23</sup>

El sarcoma sinovial se clasifica en dos grupos histológicos: monofásicos y bifásicos; el subtipo bifásico tiene un grado variable de diferenciación epitelial en forma de estructuras glandulares o cúmulos de células epiteliales mal organizadas. Una pequeña proporción de los casos se caracteriza por pequeñas células redondas con un patrón que puede imitar el sarcoma de Ewing. Este grupo está asociado con un peor pronóstico.<sup>21</sup>

### **1.5 Diagnóstico**

Ante la sospecha clínica, los pacientes deben ser evaluados con estudio de resonancia magnética nuclear para determinar localización, tamaño, estructuras conformacionales neurovasculares del tumor para así poder determinar el plan terapéutico. Los sarcomas sinoviales tienen a metastatizar a pulmón como principal sitio, por lo que todos los pacientes deben tener una tomografía computada pulmonar en el abordaje diagnóstico para una correcta estadificación. La tomografía con emisión de positrones con fluorotimidina (FLT) y 18-fluor deoxiglucosa (FDG) se ha utilizado en sarcomas con fines de estadificación, ya que puede determinar el tumor primario, lesiones metastásicas, sin embargo lesiones <1 cm son difíciles de determinar por PET/CT.<sup>24,25</sup>

El diagnóstico de los sarcomas no rhabdomiosarcomas de tejidos blando es complejo, requiere de la integración del estudio histopatológico, inmunohistoquímico, estructural, citogenético y molecular. La biopsia por aspiración con aguja fina no es el método de elección ya que por lo general brinda especímenes inadecuados al igual que la biopsia de ganglio centinela no esta estandarizado en este grupo de sarcomas.<sup>25</sup>

Idealmente este tipo de tumor debe ser clasificado identificando re-arreglos cromosómicos, ya que la identificación de anomalías citogenéticas específicas previamente descritas, confirma el diagnóstico con sensibilidad del 98% y

especificidad del 100%; las técnicas descritas para la determinación molecular con por medio de PCR y FISH.<sup>24</sup>

Estudios en sarcomas de tejidos blandos sugieren que el grado histológico y el tamaño tienen una relación directa con desarrollo de metástasis y peor pronóstico del tumor. El grupo de oncología pediátrica (COG) incorpora en su sistema de estadificación histológica los hallazgos citológicos y edad para clasificarlos en bajo, intermedio o alto grado. El sarcoma sinovial esta incluido en los sarcomas norabdomiosarcomas de tejidos blandos de alto grado que histológicamente son definidos como la presencia de 5 o mas mitosis por 10 campos de poder y > 15% de necrosis. Lo sarcomas de tejidos blandos también pueden ser clasificados de acuerdo a la sociedad internacional de oncología pediátrica (SIOP) y la clasificación TNM. A su vez pueden ser clasificados de acuerdo a la AJCC (American Joint Comision on Cancer) o clasificación de Enneking la cual integra el tamaño del tumor, localización, ganglios linfáticos involucrados, presencia de metástasis y grado histológico. (ver anexo 1).<sup>2</sup>

La diseminación del sarcoma sinovial suele ser local o hematógena, puede presentar metástasis a ganglios linfáticos regionales, aunque el sitio mas común de metástasis a distancia es el pulmón.

## **1.6 Tratamiento y pronóstico**

La resección quirúrgica constituye el tratamiento principal en tumores localizados, siendo el tratamiento inicial en aquellos pacientes sin enfermedad metastásica. La resección completa de tumores grandes puede ocasionar compromiso funcional y la amputación debe ser considerada para aquellos pacientes donde a consideración del cirujano la cirugía dejara tumor residual. La resección completa en aquellos tumores menores de 5 cm resulta en un 80% de sobrevida global; sin embargo pacientes con gran tumor, alto grado histológico y resección incompleta tienen un porcentaje significativo de recurrencia local.<sup>28</sup>

Aquellos con márgenes menores de 1 cm, se ha asociado a recurrencia <sup>27</sup>. La metastasectomía pulmonar se ha relacionado con incremento de sobrevida a largo plazo.<sup>26,28</sup>

La radioterapia se reserva para aquellos pacientes donde la resección completa no puede ser posible o que no se logre margen libre de tumor > 1 cm en aquellos tumores de alto grado, reduciendo el riesgo de recurrencia local. Dosis altas de radiación se han asociado con control local y menor tasa de recaída, sin embargo los efectos secundarios como anormalidades en el crecimiento del sitio tratado esta presente. Las dosis de radiación que han mostrado efectividad en este tipo de tumor van de 45 a 60 Gy<sup>2,26,27</sup>

La quimioterapia es principalmente empleada en aquellos pacientes con resección incompleta, tumores irresecables o enfermedad metastásica y en aquellos pacientes con resección completa para incrementar sobrevida. El sarcoma sinovial es uno de los sarcomas no rhabdomyosarcomas de tejidos blandos más quimiosensibles, con respuesta entre 40 y 50%. Se ha mostrado respuesta de estos tumores a tratamiento con Doxorubicina e Ifosfamida. A su vez esquemas con inhibidores de la Topoisomerasa I, Ciclofosfamida y Temozolamida han mostrando beneficios en pacientes con enfermedad avanzada.<sup>2,26,27,28</sup>

Se han descrito factores asociados con el pronóstico y mortalidad. En diversos estudios, la presencia de enfermedad metastásica, la resección incompleta, invasión tumoral a estructuras contiguas, tamaño mayor de 5cm y el alto grado histológico son los mayores predictivos de sobrevida libre de enfermedad a 5 años, otros factores que se han visto asociados es edad mayor de 10 años y localización que no sea extremidad. Pacientes clasificados como bajo grado tiene probabilidad de supervivencia entre 97%, aquellos con riesgo intermedio 51% y pacientes de alto riesgo 15%.<sup>26,29,30</sup>

Scheer et al (2016) describió que 40% de los pacientes son sarcoma sinovial presentaban recurrencia, la mayoría de estos presentaba enfermedad voluminosa >5 cm o metastásica, solo un cuarto de los pacientes con enfermedad local, presento recaída. La mediana de tiempo de presentación del evento fue 2.5 años posterior al diagnóstico inicial. El patrón de recurrencia mas común fue a distancia en pulmón. Las conclusiones de este estudio determina la importancia de la resección quirúrgica completa, la mayor probabilidad de supervivencia se vió en aquellos pacientes con recaída local que con recaída a distancia.<sup>26</sup>

## **2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El sarcoma sinovial es el tumor mesenquimal de alto grado mas común de los sarcomas no rhabdomyosarcomas de tejidos blandos en la niños y adolescentes, sin embargo por su baja incidencia de presentación en la población pediátrica, se tienen limitantes y muchos modelos de tratamiento y estadificación son acoplados de la edad adulta.

A pesar de emplear un tratamiento integral y multimodal (quimioterapia, radioterapia, cirugía) el evento de recaída en este tumor esta presente hasta en 40% llevándolo a un pronóstico pobre. Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados a pronóstico en la edad pediátrica y en base a esto la individualización de tratamiento para cada paciente.

### **3.- JUSTIFICACIÓN**

El sarcoma sinovial ocupa el 7.7% de los tumores de tejidos blandos en la infancia y adolescencia. El estudio del comportamiento del sarcoma sinovial y factores de riesgo asociados a pronóstico se ha realizado en los últimos años, todo ello encaminado a disminuir la tasa de recaídas y mejorar la supervivencia de los pacientes. Se ha demostrado que el tamaño del tumor, la resección quirúrgica, el grado histológico y la presencia de enfermedad metastásica en sarcomas no rabdomiosarcoma de tejido blandos tiene una estrecha relación a sobrevida libre de evento.

En el Instituto Nacional de Pediatría como centro de referencia para enfermedad oncológicas atiende pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial, la cantidad de casos nuevos por año es baja coincidiendo con la literatura mundial. Se llevan a cabo los protocolos de tratamiento multimodal para este tipo de tumor de acuerdo a las características clínicas y biológicas, pese a ésta conducta los pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial presentan recaída, por lo que se ha expresado la necesidad de observar y describir cual es el comportamiento de la enfermedad en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **4.-PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿ Cuáles son las características clínicas al diagnóstico los pacientes con sarcoma sinovial que presentaron recaída tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016?.
2. ¿ Cuáles son los sitios de recaída más frecuentes en pacientes con sarcoma sinovial tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016?

3. ¿Cuál es el tiempo transcurrido desde el inicio de la vigilancia y el evento de recaída en pacientes con sarcoma sinovial tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016?.

## **5.- OBJETIVO**

### **5.1 General**

1. Identificar las características clínicas al diagnóstico en pacientes pediátricos con sarcoma sinovial tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

### **5.2 Específicos**

1. Identificar el tipo de resección quirúrgica en pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial que presentaron recaída tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.
2. Identificar el esquema de quimioterapia que recibieron los pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial que presentaron recaída tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.
3. Identificar el momento de recepción y dosis de radioterapia en los pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial que presentaron recaída tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.
4. Identificar el sitio de recaída mas frecuente en los pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

## **6.- TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

## **7.-MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Población objetivo**

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de sarcoma sinovial que hayan presentado recaída posterior a término de tratamiento en el instituto nacional de pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

### **7.2 Población elegible**

Pacientes tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

### **7.3 Criterios de inclusión**

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de sarcoma sinovial que hayan presentado recaída posterior a tratamiento en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.
2. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: diagnóstico histopatológico, características clínicas, de laboratorio, estudios de imagen.
3. Expedientes de pacientes que hayan recibido esquema de tratamiento completo con quimioterapia, radioterapia y cirugía en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

## 7.4 Criterios de exclusión

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con los siguientes datos: diagnóstico histopatológico, características clínicas, de laboratorio, estudios de imagen.
2. Expedientes de pacientes que no hayan recibido esquema de tratamiento completo con quimioterapia, radioterapia y cirugía en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016.

## 8.- DEFINICION OPERACIONAL

### *Dependientes*

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
<b>Metástasis</b>	Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por vía linfática, hematógena o por contigüidad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía axial computada, resonancia magnética, tomografía emisión positrones por de	Presente/Ausente
<b>Recaída</b>	Posterior a la remisión, evidencia de enfermedad de las mismas características biológicas..	Cualitativa Nominal	Tomografía axial computada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones	sitios
<b>Resección tumoral</b>	Extirpación quirúrgica de parte o totalidad de una lesión definida.	Cuantitativa Nominal	Nota quirúrgica y Reporte histopatológico	Bordes quirúrgicos positivos o negativos

## Independientes

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Sexo	Género biológico del paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa discreta	Calendario	Años
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa Nominal Politómica	Protocolo Nacional (anexo II)	Protocolo Nacional
Radioterapia	Forma de tratamiento basado en radiación ionizante sobre un sitio anatómico determinado.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico en la hoja de reporte de radioterapia	Ausente/Presente

## 9.- RECURSOS

### 9.1 Materiales

- Expediente clínico (estudio histopatológico, de laboratorio e imagen)
- Hoja de recolección de datos
- Computadora para la realización de base de datos

### 9.2 Humanos

Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico; recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.

Tutor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

## **10. OPERATIVIDAD**

1. Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Sarcoma sinovial atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016
2. Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Sarcoma sinovial que hayan presentado recaída.
3. Se realizó la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
4. Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio donde se describirá: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas al diagnóstico, estudios de imagen, esquema tratamiento. ( ver anexo 2)

## **11. CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Sarcoma de sinovial que hayan presentado recaída en el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre de 2016. Anualmente se reciben 1 a 2 pacientes nuevos con diagnóstico de sarcoma sinovial y de acuerdo a la literatura el 40% presentará recaída, por lo que se incluirán un aproximado de entre 5 y 10 pacientes.

## **12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio donde se describió: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas al diagnóstico, estudios de imagen, esquema de tratamiento. Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió y posteriormente se exportó al programa estadístico SPSS versión 21 para realizar el análisis descriptivo.

## **13. ASPECTOS ÉTICOS**

1. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
2. No se cobrará por el estudio.

## **14. RESULTADOS**

Se analizó un total de nueve sujetos con sarcoma sinovial tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016; de los nueve sujetos, cuatro ( 44%) presentaron recaída.

Del total de los nueve sujetos, siete correspondieron al sexo masculino(77.7%) y dos al sexo femenino (22.2%). De los cuatro sujetos con recaída, tres eran hombres ( 75%) y una mujer (25%).

El promedio de edad al diagnóstico para los nueve sujetos fue de 8.8 años (entre 1 y 16 años) y de los cuatro sujetos con recaída el promedio de edad fue de 7.2 años ( entre 1 año y 16 años).

Las variantes histopatológicas del sarcoma sinovial de los nueve sujetos, ocho (88.8%) eran monofásicos y uno (11.1%) bifásico y el total (100%) de los cuatro sujetos en recaída fue de variante monofásica.

El tamaño tumoral al diagnóstico de los nueve sujetos estudiados, cuatro (44.4%) presentaron tumor <5 cm y cinco (55.5%) > 5 cm; de los cuatro sujetos que presentaron recaída tres (75%) tenían un tumor >5 cm y solo (25%) un sujeto tenía un tumor < 5 cm al diagnóstico.

La resección quirúrgica macroscópica que se realizó en los nueve sujetos, cinco (55.5%) fue completa y cuatro (44.4%) incompleta; en los cuatro sujetos que presentaron recaída, dos (50%) tuvieron resección macroscópica completa y dos (50%) incompleta. De estos nueve sujetos posterior a la resección en el estudio histopatológico se reportó en ocho (88.8%) que los bordes quirúrgicos eran positivos y solo en un (11.1%) sujeto fueron negativos los bordes quirúrgicos; de los cuatro pacientes en recaída todos (100%) tenían bordes positivos en la pieza quirúrgica.

De los nueve sujetos, tres (33.3%) tenían enfermedad metastásica al diagnóstico (dos a pulmón y uno a ganglios) y seis (66.6%) sujetos sin enfermedad metastásica al diagnóstico; de los cuatro sujetos que recayeron, dos (50%) tenían enfermedad metastásica al diagnóstico y dos (50%) no presentaban enfermedad metastásica al diagnóstico.

El total (100%) de los nueve sujetos recibieron esquema de quimioterapia completa de acuerdo al protocolo utilizado para sarcoma sinovial en el Instituto Nacional de Pediatría, adaptado a peso o superficie corporal y funcionamiento orgánico de cada paciente.

De los nueve sujetos incluidos, ocho (88.8%) recibieron radioterapia como parte de su tratamiento y solo un (11.1%) paciente no recibió radioterapia por no ameritarlo de acuerdo al conjunto de características de su patología.; de los cuatro sujetos en recaída todos (100%) recibieron radioterapia.

En cuanto al sitio de recaída de los cuatro sujetos que la presentaron, uno (25%) fue de presentación a sitio primario, uno (25%) a pulmón y dos (50%) recaída a diversos sitios.

El tiempo promedio transcurrido para estos cuatro sujetos entre el diagnóstico y la recaída fue de 30.6 meses. A su vez el tiempo promedio entre el inicio de la vigilancia y el evento de recaída para estos cuatro sujetos fue de 22.9 meses.

Al cierre del estudio, de los cuatro sujetos con diagnóstico de sarcoma sinovial que recayeron, dos (50%) fallecieron (aquellos con evento de recaída a diversos sitios), uno (25%) se encuentra vivo con enfermedad (respuesta parcial de acuerdo a RECIST) aún en tratamiento (aquel con recaída a pulmón) y uno (25%) vive sin enfermedad evidente (aquel con recaída local).

## **15. DISCUSIÓN**

El sarcoma sinovial es el tumor más común de los sarcomas no rabdomiosarcomas de tejidos blandos en la niños y adolescentes, sin embargo tiene una baja incidencia de presentación en la población pediátrica. El estudio del comportamiento del sarcoma sinovial y factores de riesgo relacionados con la sobrevida libre de evento son el tamaño del tumor >5 cm, la resección quirúrgica incompleta, el grado alto histológico y la presencia de enfermedad metastásica tienen una estrecha relación a sobrevida libre de evento.

En nuestro análisis se puede observar que los 4 sujetos que presentaron el evento de recaída compartían las siguientes características: 1) los cuatro con bordes quirúrgicos microscópicos positivos, 2) los cuatro con variante monofásica 3) tres de ellos tenían tumor >5 cm al diagnóstico. Con un promedio de 2.5 años de presentación del evento de recaída posterior al inicio de la vigilancia; el sitio de recaída fue variado, dos presentaron recaída en sitios múltiples y son aquellos que

fallecieron, uno a pulmón el cual aun se encuentra aun en tratamiento y uno con recaída local, el cual logro la remisión y vigilancia. La enfermedad metastática al diagnóstico se presento en el 50% así como la resección quirúrgica macroscópica de la población estudiada. Los resultados obtenidos concuerdan con estudios realizados con anterioridad. Scheer et al <sup>26</sup> describió aquellos pacientes con sarcoma sinovial que presentaban recurrencia, la mayoría de estos presentaba enfermedad voluminosa > 5 cm que no pudieron tener un control local libre de enfermedad y solo un cuarto de los pacientes con enfermedad local presento recaída, la mediana de tiempo de presentación del evento fue 2.5 años posterior al diagnóstico inicial y el patrón de recurrencia más común fue a distancia en pulmón, a diferencia de nuestro estudio que la incidencia fue más alta en presentación de recaída mixta. En este estudio se reporta que los pacientes con recaída de sarcoma sinovial tienen una sobrevida global del 40% y sobrevida libre de evento del 26%. Las conclusiones de este estudio determina la importancia de la resección quirúrgica completa, la mayor probabilidad de supervivencia se vió en aquellos pacientes con recaída local que con recaída a distancia.

En el estudio de Soole et al <sup>32</sup> se concluye que la presentación inicial en tronco y abdomen, edad menor de 12 años y resección incompleta son los principales factores pronóstico para la recaída y sobrevida de estos pacientes, similar a nuestros resultados, donde observamos que los 2 pacientes menores de 12 años que recayeron fallecieron, una de ellos con presentación inicial en abdomen con recaída a tronco así como la presencia de bordes quirúrgicos positivos para enfermedad en los 4 pacientes que recayeron. En la serie publicada por García et al <sup>27</sup> y Chandrasekar et al <sup>32</sup> la incidencia de tumor residual postquirúrgico en revisión de márgenes es similar entre ambas series, alcanza el 60% y 68% respectivamente, ellos concluyen que hasta el 71,4% de los pacientes intervenidos de forma no planeada tenían tumor residual en el lecho quirúrgico siendo un factor pronóstico para el evento de recaída.

Nuestros resultados sugieren que la presencia de enfermedad microscópica en los bordes quirúrgicos fue uno predictor importante para el evento de recaída, relacionándolo con otros estudios realizados donde las conclusiones son similares.

## **16. CONCLUSIONES**

Nuestros resultados reflejan que la presencia de bordes quirúrgicos con enfermedad microscópica así como la presencia de tumor > 5 cm al diagnóstico tiene relación con el evento de recaída.

## **17. LIMITANTES DEL ESTUDIO**

El tamaño de la muestra poblacional de pacientes con sarcoma sinovial en edad pediátrica de este estudio coincide con una de las mayores problemáticas a nivel mundial, ya que su incidencia es baja por lo que es difícil tener conclusiones en cuanto al comportamiento del mismo, por lo que la realización estudios multicéntricos entre hospitales de referencia sería útil para tener una mayor muestra de población y así reflejar las diversas características de la neoplasia. Sería importante a su vez determinar eventos de toxicidad asociados a tratamiento como causantes de sesgo en la terapéutica de estos pacientes así como dosis de radioterapia y sitios tratados, sería importante contar con el estudio molecular para determinar el comportamiento biológico del tumor en cada uno de los pacientes con este diagnóstico.

## 18. ANEXOS

### ANEXO 1

#### \*SIOP-UICC TNM SOFT TISSUE SARCOMA CLINICAL STAGING SYSTEM.

ESTADIO	DESCRIPCION
I	<p><b>T1</b>- tumor confinado al órgano o tejido de origen.</p> <p><b>N0</b>- No involucro de ganglios linfáticos</p> <p><b>M0</b>- No evidencia de metastasis a distancia</p>
II	<p><b>T2</b>- Tumor que envuelve 1 o mas órganos o tejidos continuos.</p> <p><b>N0</b></p> <p><b>M0</b></p>
III	<p><b>Cualquier T</b></p> <p><b>N1</b>- evidencia de ganglio linfático regional involucrado</p> <p><b>M0</b></p>
IV	<p><b>Cualquier T</b></p> <p><b>Cualquier N</b></p> <p><b>M1</b>- Evidencia de metastasis a distancia</p>

#### \*AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAG

TUMOR PRIMARIO (T)	GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES (N)
<b>TX</b> El tumor primario no puede ser determinado	<b>NX</b> Ganglios linfáticos regionals no pueden ser determinados
<b>T0</b> No evidencia de tumor primario	<b>N0</b> No hay ganglios linfáticos regionales metastasicos
<b>T1</b> Tumor de 5 cm o menos en la mayor dimension	

<b>T1a</b> Tumor superficial <b>T1b</b> Tumor profundo <b>T2</b> Tumor de mas de 5 cm en su dimension mayor <b>T2a</b> Tumor superficial <b>T2b</b> Tumor profundo	<b>N1</b> Hay ganglios linfáticos regionales metastásicos
<b>METASTASIS A DISTANCIA (M)</b> <b>M0</b> No hay metástasis a distancia <b>M1</b> Metástasis a distancia	<b>GRADO HISTOLOGICO (G)</b> <b>GX</b> El grado no puede ser determinado <b>G1</b> grado 1 <b>G2</b> grado 2 <b>G3</b> grado 3
<b>ESTADIO 1A</b>	T1a N0 M0 G1,GX T1b N0 M0 G1, GX
<b>ESTADIO IB</b>	T2a N0 M0 G1,GX T2b N0 M0 G1,GX
<b>ESTADIO IIA</b>	T1a N0 M0 G2, G3 T1b N0 M0 G2,G3
<b>ESTADIO IIB</b>	T2a N0 M0 G2 T2b N0 M0 G2
<b>ESTADIO III</b>	T2a N0 M0 G3 Cualquier T N1 M0 cualquier G
<b>ESTADIO IV</b>	Cualquier T cualquier N M1 cualquier G

## ANEXO 2

### Hoja de Recolección de Datos

**“Sarcoma sinovial en recaída: características clínicas de la población pediátrica del Instituto Nacional de pediatría en el período comprendido entre Enero 2005 a Diciembre 2016”**

Fecha captura: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_  
Día / Mes / Año

#### Datos de Identificación del paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
Paterno Materno Nombres

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad actual: \_\_\_\_\_ Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_  
Día / Mes / Año

#### Características al diagnóstico

Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_  
Día / Mes / Año

Diagnóstico histopatológico: \_\_\_\_\_

Resección quirúrgica: completa incompleta

Bordes quirúrgicos: positivo negativo

Metastático si (sitio) \_\_\_\_\_ no

Tamaño <5 cm (dimensión) \_\_\_\_\_ > 5 cm (dimensión) \_\_\_\_\_

Concluyó esquema de quimioterapia: SI NO ( motivo) \_\_\_\_\_

**Recaída :** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_  
(día/mes/año)

Diagnóstico histopatológico: \_\_\_\_\_

## 19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer*. 2003 Sep;3(9):685-94.
2. Oskin S, Nathan D. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. Philadelphia: Elsevier. 1946- 1981
3. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 2014, 14:790: 1-8
4. Fajardo AG, Mendoza H, Valdez E, Mejia M, Yamamoto L, Mejia A. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicentrico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1996;53(2):57-66
5. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1407-27
6. Rao Un, Cieply K, Sherer C, Surti U, Gollin SM. Correlation of Classic and Molecular Cytogenetic Alterations in Soft-Tissue Sarcomas: Analysis of 46 Tumors With Emphasis on Adipocytic Tumors and Synovial Sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017 Mar;25(3):168-177.
7. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):233-45.
8. Tycko B. Genomic imprinting: mechanism and role in human pathology. *Am J Pathol*. 1994 Mar;144(3):431-43.
9. Barr FG, Chatten J, D'Cruz CM, Wilson AE, Nauta LE, Nycum LM, et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *Jama*. 1995 Feb 15;273(7):553-7.
10. Ladanyi M, Bridge JA. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Hum Pathol*. 2000 May;31(5):532-8.
11. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, Gill S, Shipley J, Chan AM, et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet*. 1994 Aug;7(4):502-8.
12. Brett D, Whitehouse S, Antonson P, Shipley J, Cooper C, Goodwin G. The SYT protein involved in the t(X;18) synovial sarcoma translocation is a transcriptional activator localised in nuclear bodies. *Hum Mol Genet*. 1997 Sep;6(9):1559-64.
13. Dos Santos NR, de Bruijn DR, Kater-Baats E, Otte AP, van Kessel AG. Delineation of the protein domains responsible for SYT, SSX, and SYT-SSX nuclear localization. *Exp Cell Res*. 2000 Apr 10;256(1):192-202.
14. Crew AJ, Clark J, Fisher C, Gill S, Grimer R, Chand A, et al. Fusion of SYT to two genes, SSX1 and SSX2, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box in human synovial sarcoma. *Embo J*. 1995 May 15;14(10):2333-40.
15. Dos Santos NR, de Bruijn DR, van Kessel AG. Molecular mechanisms underlying human synovial sarcoma development. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001 Jan;30(1):1-14.

16. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH, Lonardo F, Woodruff JM, Healey JH, et al. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol*. 2000 Mar;9(1):1-8.
17. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med*. 1998 Jan 15;338(3):153-60.
18. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, 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 Jan 1;62(1):135-40.
19. Nilsson G, Skytting B, Xie Y, Brodin B, Perfekt R, Mandahl N, et al. The SYT-SSX1 variant of synovial sarcoma is associated with a high rate of tumor cell proliferation and poor clinical outcome. *Cancer Res*. 1999 Jul 1;59(13):3180-4.
20. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Limon J, Gustafson P, Skytting B, et al. Clinical impact of molecular and cytogenetic findings in synovial sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001 Aug;31(4):362-72.
21. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, Gallagher G, Terrier P, Stauffer E, 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 Oct 15;22(20):4040-50.
22. Hibshoosh H, Lattes R. Immunohistochemical and molecular genetic approaches to soft tissue tumor diagnosis: a primer. *Semin Oncol*. 1997 Oct;24(5):515-25.
23. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2006 May;19(5):659-68.
24. Kilpatrick SE, Garvin AJ. Recent advances in the diagnosis of pediatric soft-tissue tumors. *Med Pediatr Oncol*. 1999 May;32(5):373-6.
25. Pfeifer JD, Hill DA, O'Sullivan MJ, Dehner LP. Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology*. 2000 Dec;37(6):485-500.
26. Scheer M, Dantonello T, Hallmen E, Blank B, Sparber-Sauer M, Vokuhl C, et al. Synovial Sarcoma Recurrence in Children and Young Adults. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(Suppl 5):618-626.
27. García-Jiménez A, Trullols-Tarragó L, Peiró-Ibáñez A, Gracia-Alegría I. Analysis of results of soft tissue sarcoma margins revision surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2016 Nov - Dec;60(6):366-371.
28. Ferrari A, Chi YY, De Salvo GL, Orbach D, Brennan B, Randall RL et al. Surgery alone is sufficient therapy for children and adolescents with low-risk synovial sarcoma: A joint analysis from the European paediatric soft tissue sarcoma Study Group and the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer*. 2017 Jun;78:1-6.
29. Paulino AC. Synovial sarcoma prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol*. 2004 Apr;27(2):122-7.
30. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3794-803.
31. Soole F, Maupain C, Defachelles A, Taque S, Minard V, Bergeron C et al. Synovial sarcoma relapses in children and adolescents; prognostic factors, treatment and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1387–1393

32. Chandrasekar CR<sup>1</sup>, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Feb;90(2):203-8.
33. Ferrari A, Salvo G, Dall P, Meazza C, Leonardis F, Manzitti C et al. Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with initially localised synovial sarcoma. *European Journal of Cancer* (2012) 48, 3448–3455
34. Krieg A, Hefti F, Jundt G, Guillou L, Exner U, Hochstetter A et al. Synovial sarcomas usually metastasize after > 5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow up of 10 years for survivors. *Annals of Oncology* 22: 458–467, 2011