



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TÍTULO DE TESIS

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE SARCOMA
SINOVIAL DE ALTO RIESGO Y SU ASOCIACIÓN CON EL TIPO
HISTOLÓGICO MONOFÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DE 2010-2020.

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. YADIRA GUADALUPE SÁNCHEZ MORENO

TUTOR

DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTÍZ



CIUDAD DE MÉXICO. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

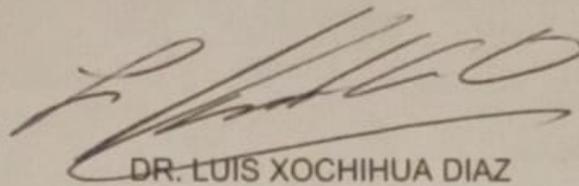
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

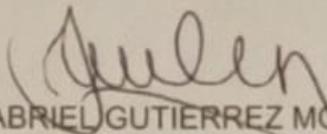
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DE TESIS

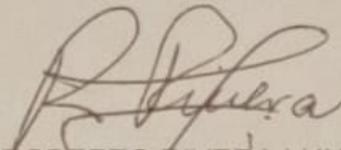
**"ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE SARCOMA SINOVIAL DE
ALTO RIESGO Y SU ASOCIACIÓN CON EL TIPO HISTOLÓGICO MONOFÁSICO
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2010-2020."**



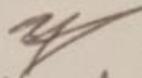
**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**



**Marco Rodrigo Aguilar O.
DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTÍZ
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

	No. página.
1.- Antecedentes	4
1.1.- Sarcoma sinovial.....	4
1.2.- Presentación Clínica	4
1.3.- Presentación Radiológica.....	4
1.4.- Histología.....	5
1.5.- Genética.....	5
1.6.- Estadificación.....	7
1.7.- Tratamiento	9
1.8.- Factores pronósticos	10
1.9.- Factores de Riesgo	11
2.- Planteamiento del problema	11
3.- Justificación	12
4.- Preguntas de investigación	12
5.- Hipótesis	13
6.- Objetivo general	13
7.- Objetivos específicos	13
8.- Material y métodos	13
8.1.- Tipo de estudio.....	13
8.2.- Población de estudio.....	14
8.3.- Criterios de inclusión	14
8.4.- Criterios de exclusión	14
8.5.- Criterios de eliminación	14
9.- Variables	14
10.- Recursos	15

10.1.- Materiales.....	15
10.2.- Humanos	15
10.3.- Financiamiento	16
11.- Conflicto de intereses	16
12.- Análisis estadístico	16
13.- Aspectos éticos	16
14.- Resultados	16
15.- Discusión	22
16.- Conclusiones	23
17.- Referencias bibliográficas	24
18.- Anexos	27

1.- ANTECEDENTES

Los sarcomas de tejido blandos pediátricos representan un grupo heterogéneo de más de 50 subtipos histológicos distintos de presunto origen mesenquimatoso que se clasifican sobre una base histogénica según el tejido maduro al que más se parecen (1). Son tumores poco frecuentes que representan aproximadamente el 8% de todos los cánceres pediátricos y se clasifican como rhabdomioma y sarcoma de tejido blando no rhabdomiomatoso (NRSTS). Estos tumores a menudo surgen muy cerca de tendones, vainas, cavidades y bolsas articulares y tienen una propensión a metastatizar a los pulmones y los ganglios linfáticos regionales (1).

1.1 Sarcoma sinovial

Un tipo de NRSTS, el sarcoma sinovial (SS), es una neoplasia de células fusiformes de alto grado agresiva y rara con una incidencia pediátrica anual de 0,7 casos por millón (2) que se observa principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, con un tercio de todos los casos de SS que ocurren en pacientes menores de 20 años (3). En todas las edades, sólo alrededor del 20% de los casos ocurren en pacientes menores de 19 años, y dentro de este intervalo de edad, este es un diagnóstico que se observa con mucha más frecuencia en la segunda década (4,5).

1.2 Presentación Clínica

La principal queja de presentación es por la presencia de una masa de tejido blando de crecimiento lento. El SS con frecuencia se diagnostica erróneamente inicialmente como una lesión benigna debido a su pequeño tamaño, crecimiento lento y apariencia bien definida. (6)

A pesar de su nombre, no ocurren comúnmente dentro de una articulación, sino en las extremidades con estrecha relación con los espacios articulares, particularmente alrededor de la rodilla y la parte inferior del muslo, Sin embargo, pueden ocurrir en cualquier lugar, incluso en lugares distantes de los espacios articulares. (5) El SS suele ocurrir en las extremidades y la extremidad inferior representa la mayoría de los casos. El sitio de afectación más frecuente es la fosa poplítea. Es la neoplasia maligna pediátrica más común de los tejidos blandos que afectan el pie y el tobillo. Los sitios afectados con menor frecuencia incluyen la cabeza y el cuello (7%), el tronco, el tórax y la pared torácica (7%), el retroperitoneo (0,3%) y la pelvis (8%). (5)

Las metástasis a distancia son raras en el momento del diagnóstico y se identifican en sólo alrededor del 5,8% de los casos, involucrando los pulmones en aproximadamente 85% de los casos. Como la mayoría de los otros NRSTS, el SS rara vez diseminación a los ganglios linfáticos regionales (6).

1.3 Presentación radiológica

La radiografía es a menudo el examen de primera línea que se realiza para evaluar el SS. En el 50% de los pacientes con SS, los hallazgos radiográficos estándar se interpretan como normales. Cuando hay una anomalía, la radiografía puede revelar

una masa de tejido blando bien definida, redonda o lobulada. (6) El ultrasonido puede mostrar aumento del flujo sanguíneo en masas sólidas de tejidos blandos, y esta técnica puede ser útil para monitorear la regresión de la neovascularización del tumor después de la quimioterapia o radioterapia, pero no se usa de manera rutinaria. Como para todos los sarcomas, la resonancia magnética (MRI) es la modalidad de elección debido a su excelente contraste tisular y su capacidad para representar la lesión en múltiples planos, lo que permite evaluar la extensión del tumor. Aproximadamente el 91% de los pacientes tienen una lesión ovoide bien definida con márgenes redondeados o ligeramente lobulados. El tumor suele causar desplazamiento de estructuras adyacentes, en lugar de invasión o destrucción. La mayoría de los tumores muestran una intensidad de señal intermedia heterogénea en las secuencias ponderadas en T1. En las imágenes ponderadas en T2, las lesiones suelen ser hiperintensas, con una intensidad de señal similar o superior a la del tejido graso. En el 18% de los tumores se han demostrado componentes quísticos. La tomografía computarizada (TC) es menos útil en la evaluación de masas de tejidos blandos. El SS suele estar bien definido en la TC, pero en ocasiones puede parecer infiltrativo y, sobre todo en el caso de lesiones más pequeñas, puede ser homogéneo con realce homogéneo. (6)

1.4 Histología

El SS se puede clasificar en tres subtipos histológicos distintos. El SS monofásico se caracteriza por células fusiformes de diferenciación mesenquimatosas. El SS bifásico muestra evidencia de diferenciación tanto epitelial como mesenquimatosas, lo que da como resultado estructuras de tipo epitelial entre las células fusiformes. El tercer subtipo, SS indiferenciado, se caracteriza por una falta de diferenciación. (3).

1.5 Genética

Estos tumores presentan aberraciones genéticas sorprendentemente variables, varios sarcomas tienen proteínas de fusión anormales que surgen de translocaciones. A pesar de los tratamientos multimodales con cirugía, radioterapia y quimioterapia combinada, más del 40% de los casos finalmente experimentan una recidiva tumoral, lo que resulta en una supervivencia general (SG) menor de 12 meses. (7)

Esta enfermedad se caracteriza por demostrar una translocación genéticamente específica, t (X; 18), que crea un gen de fusión que combina el gen SYT ó SS18 en el cromosoma 18 con el gen SSX1, SSX2 o SSX4 en el cromosoma X (3). SS18 funciona como un coactivador de la transcripción, sin embargo, se ha demostrado que las proteínas SSX moderan la represión, lo que permite a la oncoproteína la capacidad de activar y reprimir la expresión génica(3). Este marcador está presente en el 90-95% de los casos. (3)

En los adultos, existe una correlación significativa entre el género del paciente y el tipo de fusión, ya que la proporción mujer / hombre de los casos de SYT-SSX2 es dos veces más frecuente que SYT-SSX1. (6). Estudios retrospectivos han demostrado que la presencia del transcrito de fusión SYT-SSX1 puede estar correlacionada con una

tasa de proliferación más alta y una supervivencia libre de metástasis más corta. (6) En la práctica, la presencia de una transcripción de fusión específica sigue siendo un marcador de diagnóstico importante, especialmente en presencia de tumores de células fusiformes indiferenciados que pueden analizarse mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa RT o hibridación in situ fluorescente (8,9). Se ha descrito una asociación entre los subtipos histológicos y el tipo de transcripción de fusión (la mayoría de los tumores SS18-SSX2 tienen fenotipos monofásicos y la mayoría de los tumores bifásicos parecen tener transcripciones SS18-SSX1, pero la relevancia pronóstica de la tipificación genética sigue siendo incierta (10).

La proteína SS18 de tipo salvaje comprende 387 residuos de aminoácidos, que se expresan de forma ubicua en células normales, SS18 se considera un coactivador transcripcional porque promueve la transcripción. La proteína SSX de tipo salvaje consta de 188 residuos de aminoácidos, y se expresa en el testículo y la tiroides, junto con el melanoma y las células tumorales de cáncer de pulmón, y es uno de los antígenos de cáncer / testículo. Se informa que SSX se considera un correpressor transcripcional ya que suprime la transcripción. (11)

La translocación distintiva del cromosoma SS conduce a la expresión de una proteína de fusión que consiste en la unión de a.a. 379° N-terminal de SS18 al a.a. 79° C-terminal del gen de fusión SSX correspondiente. (9) Estas proteínas de fusión se consideran ampliamente como el principal impulsor de la patogénesis de SS, ya que su expresión es suficiente para inducir tumores SS en ratones y su silenciamiento hace que las células SS vuelvan a convertirse en células similares a células madre mesenquimales. (9,12) Sin embargo, la proteína de fusión no posee dominios de unión al ADN. Se ha determinado que la regulación de la expresión génica por la proteína de fusión es indirecta a través de interacciones con complejos multiproteicos, como el complejo SWItch / Sacarosa no fermentable (SWI / SNF), también conocido como el complejo BAF y el complejo represivo Polycomb 1 y 2 (PRC1 y PRC2) (11), esto promueve reprogramación epigenética generalizada, lo que conduce a una expresión génica aberrante que impulsa la patogénesis de la SS. (13)

Yingxue Li, Et al en 2019 estudiaron la expresión y la especificidad y sensibilidad diagnóstica de TLE1 en 155 SS (107 monofásicos, 35 bifásicos y 10 poco diferenciados), 10 fibrosarcomas, 10 angiosarcomas, 10 sarcomas epitelioides, 10 sarcoma de Ewing / PNET y 8 tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) utilizando inmunomarcador TLE1. Encontraron correlación entre la sobreexpresión de TLE1 con la t (X; 18). El 65,99% de los casos de SS mostró una tinción de fuerte a moderada de TLE1. Otros tumores mesenquimales mostraron una tinción muy baja o ausente de TLE1 (P <0,001). La sensibilidad y especificidad general de la expresión de TLE1 para el diagnóstico de SS fueron 86,21% y 78,57%, respectivamente. Por lo que TLE1 es un inmunomarcador de diagnóstico específico y sensible para SS y puede ser útil para distinguir SS de otras neoplasias mesenquimales. (14)

La expresión de PDL-1 en el tejido tumoral predice significativamente una reducción de la SG (tasa de SG a 5 años, 48% frente a 68%). La tendencia de supervivencia libre enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) son casi comparables si excluimos o no a los pacientes metastásicos. (7)

Avances recientes en conocimiento de la biología molecular del SS pueden apuntar a nuevos marcadores biológicos para usar en la selección de pacientes, mejorando así la precisión del pronóstico y la eficacia del tratamiento. Una firma de 67 genes relacionada con la integridad cromosómica y la complejidad del genoma, denominada CINSARC (índice de complejidad en el sarcoma), y un índice genómico (GI) analizado mediante hibridación genómica comparativa en células tumorales, han surgido recientemente como factores de pronóstico independientes asociados con el riesgo de metástasis en SS tanto en adultos como en niños. (10)

1.6 Estadificación

La estadificación clínica tiene una función importante para pronosticar el desenlace clínico y determinar el tratamiento más eficaz del sarcoma de tejido blando infantil. Por ahora, no hay un sistema de estadificación bien aceptado que sea válido para todos los sarcomas infantiles. El sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que se usa en adultos no se ha validado en estudios pediátricos. (15)

Aunque no se dispone de un sistema de estadificación estandarizado para los sarcomas de tejido blando no rhabdomyosarcomatosos en los niños, en la actualidad se usan dos sistemas para estadificar los sarcomas de tejido blando no rhabdomyosarcomatosos infantiles:[15]

A- Sistema de estadificación quirúrgico-patológico: se utiliza en el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study se basa en la cantidad o el grado de tumor que queda después de la cirugía inicial y en la presencia de metástasis. (TABLA 1). (16)

B.- Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis: El sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM) es una iniciativa conjunta del AJCC (Estados Unidos) y la International Union Against Cancer (mundial). La estadificación se basa en la extensión del tumor (T), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M). (TABLA 2) (15)

tabla 1.

Sistema de estadificación del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)			
Enfermedad sin metástasis	Grupo I:	tumor localizado completamente resecado con márgenes histológicamente limpios.	
	GRUPO II: tumor con resección macroscópica y residuos microscópicos tumorales en uno o más márgenes, o	Grupo IIA:	Tumor localizado con resección macroscópica y enfermedad microscópica residual.

	extensión a los ganglios linfáticos regionales.	Grupo IIB:	Enfermedad regional con ganglios comprometidos completamente resecados y sin enfermedad microscópica.
		Grupo IIC:	enfermedad regional con ganglios comprometidos con resección macroscópica, pero con indicios de enfermedad microscópica residual en el sitio primario, o compromiso histológico del ganglio linfático regional más próximo a la disección.
	Grupo III:	tumor localizado con resección incompleta, o solo con biopsia, con tumor residual macroscópico.	
Enfermedad metastásica	Grupo IV:	cualquier tumor localizado o regional con metástasis distantes en el momento del diagnóstico. Esto incluye la presencia de células cancerosas en los derrames (pleural, peritoneal) o en el líquido cefalorraquídeo (infrecuente).	

tabla 2 Estadificación TNM

CATEGORÍA T		
TX	Tumor primario no evaluable	
T0	Sin indicios de tumor primario.	
T1	Tumor confinado al órgano o tejido de origen (no invasivo).	
T2: Extensión del tumor más allá del órgano o tejido de origen (invasivo).	T2a:	Tumor ≤5 cm en dimensión máxima.
	T2b	Tumor > 5 cm de dimensión máxima.
T3	Tumor que mide >10 cm y ≤15 cm en su dimensión mayor.	
T4: Tumor >15 cm en su dimensión mayor. Con invasión a estructuras adyacentes (multifocal).	T4a: 2 sitios	
	T4b: 3-5 sitios.	
	T4b: más de 5 sitios	
CATEGORÍA N		
NX	No se examinaron los ganglios linfáticos regionales; sin	

	información.
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales o no se conoce el estado de los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
CATEGORÍA M	
M0	Sin enfermedad metastásica
M1	Enfermedad metastásica.

Es difícil evaluar la validez de un sistema de asignación de grados en el entorno de la población pediátrica debido a la escasa frecuencia de estas neoplasias. En marzo de 1986, el Pediatric Oncology Group (POG) condujo un estudio prospectivo sobre sarcomas de tejido blando infantil diferentes al rhabdomyosarcoma y creó el sistema de asignación de grados POG. El enfoque adoptado actualmente por el estudio del European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) para NRMS-STs utiliza una estrategia terapéutica multimodal adaptada a los factores de riesgo ya conocidos en este tumor: grupo IRS, sitio del primario y tamaño del tumor. La resección completa con márgenes claros sigue siendo el tratamiento de elección para la SS localizada en niños. (6)

Si la resección quirúrgica completa no es posible de inmediato, se recomienda una biopsia simple, seguida de una cirugía diferida después de la reducción del tumor con quimioterapia neoadyuvante. Se indicó que los pacientes con tumores de grado 3 tuvieron desenlaces significativamente más precarios que aquellos con lesiones de grado 1 o 2. Estos resultados indican que el sistema permite pronosticar con exactitud el comportamiento clínico de los sarcomas de tejido blando no rhabdomyosarcomatosos. (15).

1.7 Tratamiento

Gracias a la colaboración entre especialistas en SS adultos y pediátricos, los estudios retrospectivos han identificado un grupo de pacientes pediátricos que podrían evitar la quimioterapia y la RT porque la cirugía sola ha demostrado ser eficaz. Para confirmar estos hallazgos, el EpSSG (European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group) desarrolló un ensayo prospectivo no aleatorizado en 2005 (como parte de un protocolo de tratamiento para NRSTS) para examinar el valor de la quimioterapia en pacientes jóvenes <21 años con SS metastásico. (10)

tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante está entre el 60% y el 65%. (6) Además, los pacientes con tumores > 5 cm, incluso después de una resección macroscópica (IRS grupos I a II), pueden tener más progresión de la enfermedad metastásica, lo que lleva a la propuesta de quimioterapia adyuvante sistémica en presencia de tumores grandes. Los regímenes más utilizados incluyen doxorubicina y / o ifosfamida. (6)

El papel de la radioterapia adyuvante local en los tumores resecaados macroscópicamente es controvertido y puede omitirse en los tumores que presentan características favorables. La dosis total de radioterapia varía entre 50,4 y 59 Gy según la estadificación inicial del IRS. Debido a la baja tasa de afectación ganglionar en este tumor, no se recomienda la radioterapia profiláctica en los ganglios regionales. Las recomendaciones de EpSSG en el protocolo NRSTS 2005 para tumores SS localizados son las siguientes: (17)

Riesgo bajo

Tumores primarios de extremidad, IRS grupo I, tamaño <5cm: Resección quirúrgica.

Riesgo intermedio

Tumores primarios de extremidad, IRS grupo I, Tamaño > 5 cm: sin radioterapia, quimioterapia adyuvante con ifosfamida y doxorubicina.

Tumores primarios de extremidad, IRS grupo II: Resección primaria inmediata si es posible; quimioterapia sistémica con régimen de ifosfamida-doxorubicina; y Radioterapia.

Alto riesgo

IRS grupo III y tumores primarios axiales: quimioterapia sistémica neoadyuvante con régimen de ifosfamida-doxorubicina; seguida de control local quirúrgico y radioterapia local sistemática. (17)

1.8 Factores pronósticos.

Los intentos de definir factores pronósticos y estrategias de tratamiento óptimas para el SS se han visto obstaculizados por su baja incidencia y comportamiento clínico que no encaja en los patrones clásicos de recurrencia local, metástasis o respuesta al tratamiento (1).

Los factores pronósticos en el SS siguen siendo un tema controvertido. El estadio tumoral, el sexo masculino, los tumores relacionados con el tronco, el tamaño grande del tumor y el grado tumoral alto, han sido asociado con un resultado adverso de SS. (18)

En una evaluación de 84 pacientes con sarcoma sinovial localizado donde se contaba con información sobre el estado de la fusión (SYT-SSX) y asignación de grados histológicos, no se encontró una diferencia en la SG según estos criterios. Sin embargo, en cuanto al tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, en el estudio se halló que los pacientes con tumores de entre 5 y 10 cm presentaron un pronóstico más precario que aquellos con tumores más pequeños; los pacientes con tumores de más de 10 cm tuvieron una SG aún más precaria (19).

El grupo German CWS evaluó a 27 pacientes menores de 21 años con metástasis pulmonares. Las metástasis comprometían los pulmones en todos los pacientes. La tasa de SSC a 5 años fue de 26 %, y la tasa de SG fue de 30 %. El factor pronóstico más importante en el momento de la presentación fue que las metástasis se limitaran a una lesión en un solo pulmón o una lesión en ambos pulmones (un grupo que denominaron oligo metastásico. (20) .

Con una mediana de seguimiento de 52,1 meses (rango 13,8-104,4 meses), posterior a manejo con protocolo EpSSG 2005 la supervivencia libre de eventos (SLE) fue del 81,9% y el 80,7%, y la supervivencia global (SG) fue del 97,2% y el 90,7%, a los 3 y 5 años, respectivamente. La única variable de pronóstico significativa fue el grupo de riesgo: la SLE a 3 años fue del 91,7% para los casos de bajo riesgo, 91,2% para los de riesgo intermedio y 74,4% para los casos de alto riesgo. (17).

1.9 Factores de Riesgo

Joseph L. Wiemels 2020, encontró que el sarcoma sinovial es más frecuente en los hispanos en comparación con los no hispanos blancos. El mayor peso al nacer fue un factor de riesgo en los hispanos: cada aumento de 500 g en el peso al nacer se asoció con un aumento del 22% en el riesgo de enfermedad. Además, se sugirió un papel importante para el orden de nacimiento, con mayor riesgo para el primogénito. Los hermanos de pacientes con sarcoma sinovial no mostraron una incidencia elevada de cáncer, lo que sugiere la baja probabilidad de que los alelos de fuerte predisposición familiar juegan un papel significativo en esta enfermedad. (21) Estos hallazgos respaldan que los factores nutricionales influenciados probablemente por perfiles genéticos o diferencias culturales relacionadas con la dieta pueden contribuir al riesgo de sarcoma sinovial. (21)

La embriogénesis y la adolescencia son dos puntos de la vida donde ocurren las tasas de crecimiento más rápidas para el organismo humano, que puede implicar influencias hormonales o nutricionales en el crecimiento del sarcoma sinovial o propensión genética al crecimiento. Estos períodos de rápido crecimiento corresponden a períodos de sensibilidad a agentes ambientales que podrían afectar el riesgo de sarcoma sinovial, lo que subraya la necesidad de más investigación particularmente entre los hispanos. (21)

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sarcoma sinovial, el segundo sarcoma de tejido blando más común en niños y adultos jóvenes, es típicamente un tumor invasivo y metastásico con mal pronóstico, sin embargo presenta una baja incidencia pediátrica anual de 0,7 casos por millón.

En la literatura se reporta supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 91% hasta 74% dependiendo del grupo de riesgo asignado, para el bajo riesgo y alto riesgo respectivamente.

A pesar de los pobres resultados de este cáncer agresivo en los grupos de alto riesgo hay poca investigación epidemiológica que aborde su etiología, lo que probablemente sea atribuible a su rareza.

El tratamiento que reciben estos pacientes puede abarcar desde la necesidad únicamente de requerir control local de la enfermedad con manejo quirúrgico hasta la necesidad de amputación, quimioterapia y radioterapia dependiendo del grupo de riesgo al que pertenezcan al momento del diagnóstico, por lo tanto el estudio de

probables factores pronósticos favorables o desfavorables nos ayudará a determinar de manera más certera y adecuada el tratamiento que se debe asignar a cada paciente y de esta manera disminuir toxicidades o complicaciones innecesarias ó de igual forma otorgar el tratamiento agresivo necesario según los factores pronósticos desfavorables presentes en cada paciente. Por lo que el determinar si la presencia de la histología monofásica contribuye como factor de riesgo para la supervivencia de estos pacientes será de ayuda para determinar la necesidad de tratamientos radicales enfocados al grupo de riesgo.

3.- JUSTIFICACIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos pediátricos representan un grupo poco frecuentes que representan aproximadamente el 8% de todos los cánceres pediátricos, de estos El Sarcoma sinovial presentan una baja incidencia (0.7 casos /millón menores de 20 años) , lo que ha obstaculizado el poder definir de manera adecuada los factores pronósticos y estrategias de tratamiento óptimas en población pediátrica.

Su tratamiento actual se basa en la estratificación de riesgo, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 81% en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos, anualmente se diagnostican aproximadamente 6 casos nuevos de sarcoma sinovial al año.

El conocer si la presencia de la histología monofásica contribuye como factor pronóstico, nos puede ayudar a asignar un Grupo de riesgo adecuado y a la vez nos favorecerá el disminuir la necesidad de internamientos o costos de atención hospitalaria en los pacientes que no lo requieran, de igual manera nos podrá ayudar a favorecer el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas, lo que a su vez nos permitirá mejorar la supervivencia de nuestros pacientes, repercutiendo así en la mejor calidad de vida.

4.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la frecuencia de presentación de la histología monofásica en los pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020?
2. ¿Cuál es la asociación entre la presencia del tipo histológico monofásico y el Grupo de riesgo en los pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2020 ?
3. ¿Cual es la supervivencia libre de evento en los pacientes pediátricos con diagnóstico de sarcoma sinovial de alto riesgo con la presencia de histología monofásica, atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2020?

5.- HIPÓTESIS

- No aplica

6.- OBJETIVO GENERAL:

6.1 Analizar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y su asociación con la presencia de histología monofásica en los pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial, atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a Diciembre de 2020.

7.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

7.1 Describir la frecuencia de presentación de histología monofásica en pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial, atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020

7.2 Analizar la asociación de la histología monofásica y el grupo de riesgo en los pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020

7.3 Determinar cuál es la supervivencia libre de evento a 5 años en los pacientes pediátricos con diagnóstico de sarcoma sinovial de alto riesgo con la presencia de histología monofásica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2020

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDIO: Cohorte Histórica

Intervención: Observacional

Seguimiento: Longitudinal

Fuente de datos: Retrolectivo

Muestra: Heterodermia

Muestreo: no probabilístico

Lugar: Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Población objetivo: Pacientes pediátricos mexicanos, con diagnóstico de Sarcoma sinovial en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

8.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Sarcoma sinovial en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Sarcoma sinovial.
2. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Sarcoma sinovial corroborado por el servicio de patología en instituto nacional de pediatría.
3. Pacientes que cuenten con muestra de tejido disponible en el área de patología a las que se pueda realizar la determinación de subtipo histológico
4. Pacientes que tengan asignación de grupo de riesgo al diagnóstico.
5. Pacientes que no hayan iniciado tratamiento en otra unidad previo a su ingreso a este instituto.

8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. pacientes que se presenten con diagnóstico de síndrome de Down.
2. Pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial como segunda neoplasia.
3. Pacientes que hayan abandonado seguimiento en este instituto durante tratamiento o seguimiento de vigilancia.
4. Pacientes con diagnósticos de enfermedad autoinmunes que generen inmunosupresión.

8.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que hayan abandonado seguimiento en este instituto durante tratamiento o seguimiento de vigilancia.

9.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Instrumento de medición	Definición	Categoría	Unidad de medición
Edad	Calendario	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	cuantitativa discreta	1.-< 1 año
				2.- 1-9 años
				3.-≥ 10 años

sexo	exploración física	Género biológico	cualitativa nominal dicotómica	1.- femenino 2.- masculino
sitio	Tomografía computadorizada	Origen anatómico primario de presentación del sarcoma sinovial	cualitativa nominal dicotómica	1.- axial 2.- extraaxial
tamaño	Tomografía Computarizada	Tamaño del tumor al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	1.- menor a 5 cm 2.- mayor a 5 cm
histología	biopsia	Variante histológica del sarcoma sinovial al diagnóstico	cualitativa nominal politómica	1.- monofásico 2.- bifásico 3.- Indiferenciado
Grupo de riesgo EpSSG	Clasificación EPSSG	Grupo de riesgo asignado según especificaciones de EpSSG en protocolo NRSTS 2005.	Cualitativa nominal politómica	1.- Riesgo bajo 2.- Riesgo intermedio 3.- Riesgo Alto.
EVOLUCIÓN	Expediente	Fase de tratamiento o seguimiento en que se encuentra el paciente	cualitativa nominal Politómica	1.- Curación 2.- progresión 3.- recaída 4.- Defunción
Tiempo al evento	Calendario	tiempo de seguimiento al que presentó evento a partir del diagnóstico (curación, progresión, recaída, defunción)	Cuantitativa continua	1.-Menos 12 meses 2.- 12 meses a 24 meses 3.- 24 meses a 36 meses 4.- 36 a 48 meses 5.- 48 a 60 meses 6.- Más de 60 meses.
Fecha de diagnóstico	calendario	dia del calendario en el que se recabo Reporte histopatológico que corroboró diagnóstico oncológico	Cuantitativa continua	Dia/mes/año
Fecha al evento	Calendario	Dia del calendario en el que se diagnosticó evento de evolución actual del paciente.	Cuantitativa continua	Dia/mes / año/

10.- RECURSOS:

10.1 MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de Patología

10.2 HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor,

recolectarán la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.

- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

10.3 FINANCIAMIENTO: No requerido.

11.- CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

12.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó una base de datos en el programa Excel que contemple las variables propuestas para el estudio, posteriormente se explotara el programa estadístico SPSS versión 21 para la realización del análisis estadístico además se presentarán resultados en tablas y gráficas.

13.- ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41 deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

14.- RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial, 6 de sexo femenino y 7 pacientes masculinos. La edad más frecuente de presentación fue a partir de los 10 años, en 53.8% de nuestros casos.

Tabla 1

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
FEMENINO	6	46.2	46.2	46.2
MASCULINO	7	53.8	53.8	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 1

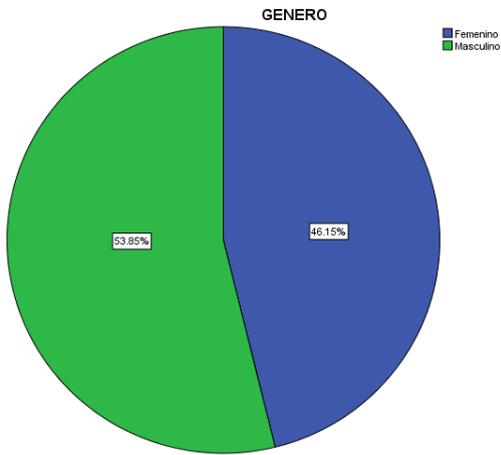
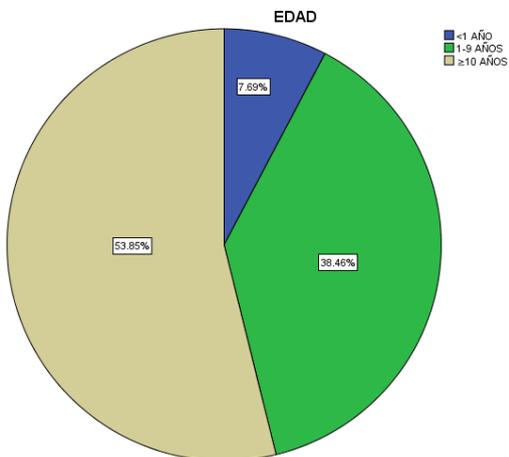


Tabla 2

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
<1 AÑO	1	7.7	7.7	7.7
1-9 AÑOS	5	38.5	38.5	46.2
≥10 AÑOS	7	53.8	53.8	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 2



En 3 casos el sitio primario fue axial y en el resto extra axial. El tamaño más frecuente fue mayor a 5 cm en 9 casos.

Tabla 3

SITIO PRIMARIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
AXIAL	3	23.1	23.1	23.1
EXTRA AXIAL	10	76.9	76.9	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 3

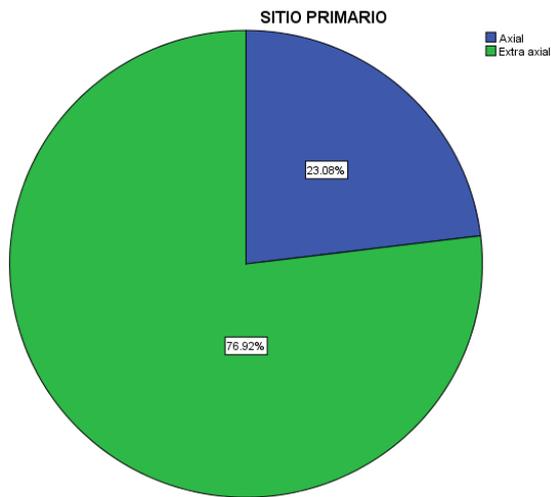
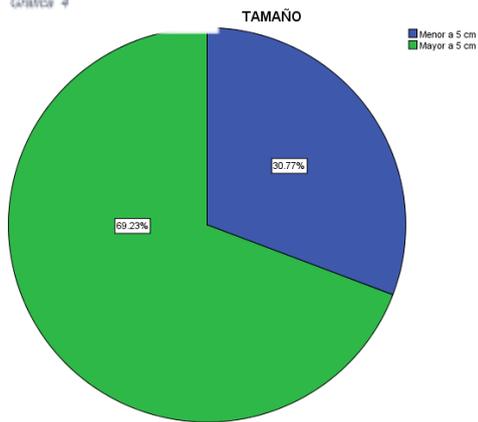


Tabla 4

TAMAÑO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
MENOR A 5 CM	4	30.8	30.8	30.8
MAYOR A 5 CM	9	69.2	69.2	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 4



Respecto a la histología lo más frecuente fue el sarcoma monofásico en 9 casos. Los casos bifásicos e indiferenciados se presentaron en 2 casos cada uno.

2 casos se catalogaron como riesgo intermedio y 11 casos como riesgo alto.

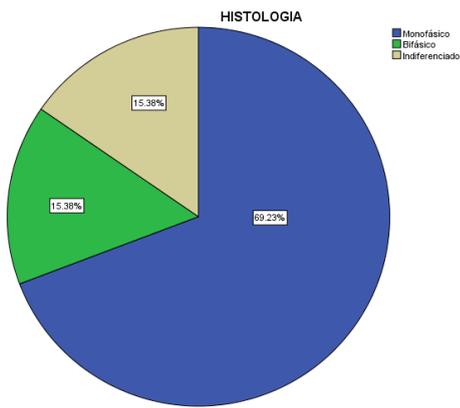
Tabla 5

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
MONOFÁSICO	9	69.2	69.2	69.2
BIFÁSICO	2	15.4	15.4	84.6
INDIFERENCIADO	2	15.4	15.4	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

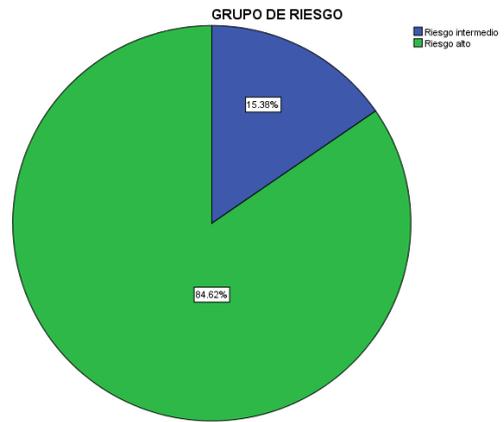
Tabla 6

GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
RIESGO INTERMEDIO	2	15.4	15.4	15.4
RIESGO ALTO	11	84.6	84.6	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 5



Gráfica 6



En cuanto a la evolución de los pacientes 6 casos presentaron curación, 4 casos progresión, en 1 caso se documentó recaída y en nuestra población de estudio sólo se documentó una defunción lo que correspondió al 7.7% de la población de estudio.

Tabla 7

EVOLUCIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
CURACIÓN	6	46.2	46.2	46.2
PROGRESIÓN	4	30.8	30.8	76.9
RECAÍDA	2	15.4	15.4	92.3
DEFUNCIÓN	1	7.7	7.7	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 7

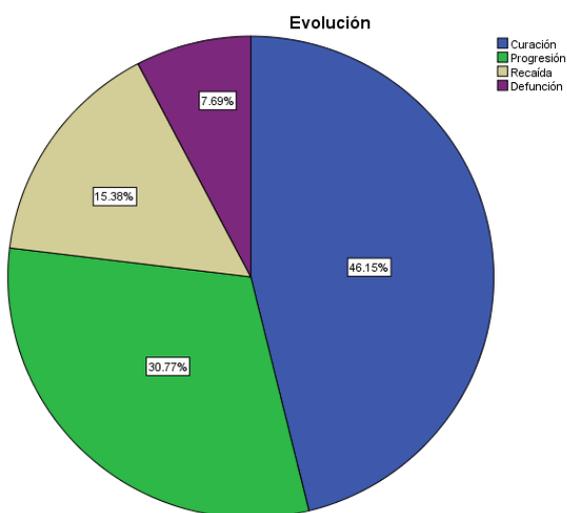
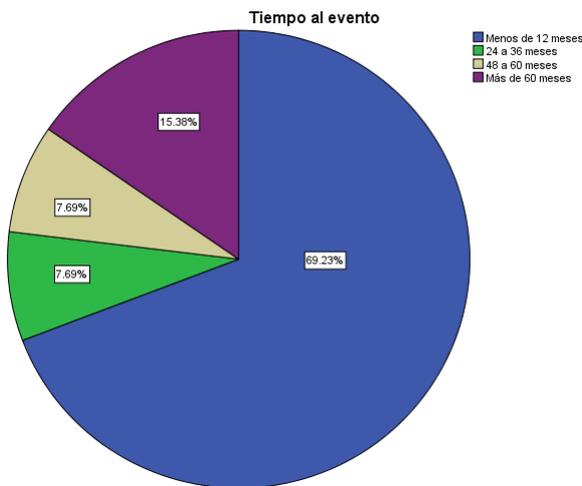


Tabla 8

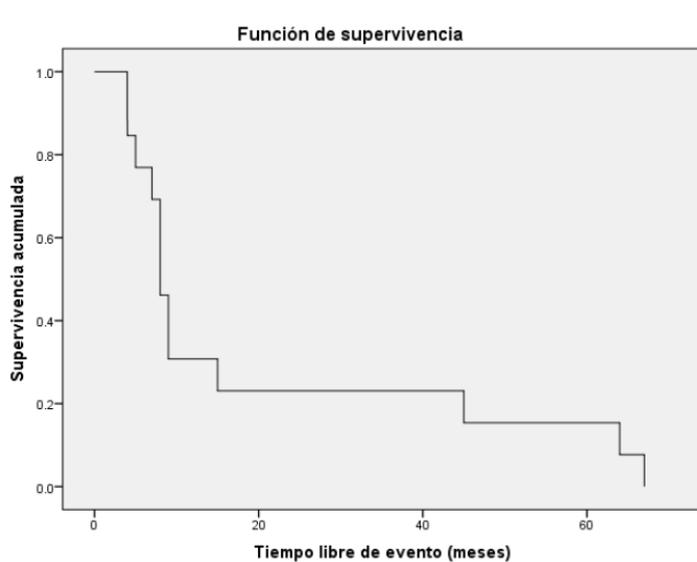
TIEMPO AL EVENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
MENOS DE 12 MESES	9	69.2	69.2	69.2
24 A 36 MESES	1	7.7	7.7	76.9
48 A 60 MESES	1	7.7	7.7	84.6
MÁS DE 60 MESES	2	15.4	15.4	100.0
TOTAL	13	100.0	100.0	

Gráfica 8



El tiempo medio de supervivencia libre de evento desde el diagnóstico fue de 19.46 meses, con un mínimo de 4 meses, máximo de 67 meses, desviación estándar ± 6.39 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de evento por grupo de edad o por grupo de riesgo. ($p=0.789$ y $p=0.142$ respectivamente).

Gráfica 9

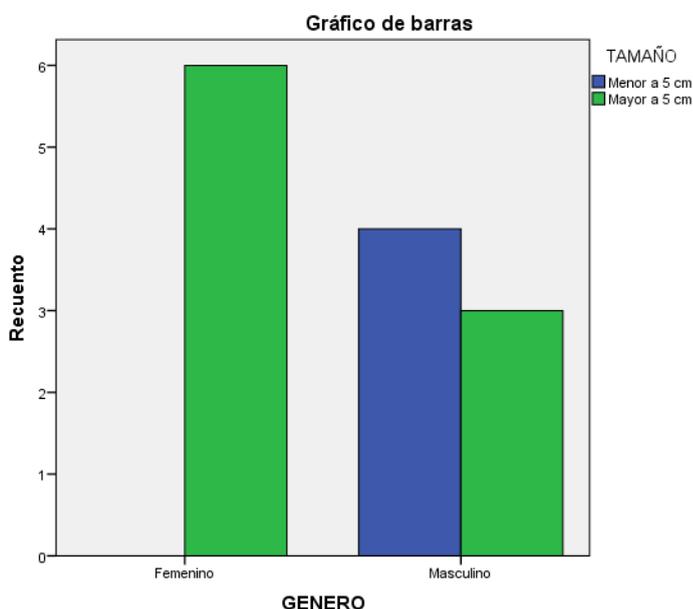


Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el género masculino y el tamaño tumoral menor a 5 cm, con $p=0.026$, encontrándose que todos los casos correspondientes a sarcomas menores de 5 cm fueron de sexo masculino.

Tabla 9

GÉNERO	TAMAÑO		TOTAL
	Menor a 5 cm	Mayor a 5 cm	
FEMENINO	0	6	6
MASCULINO	4	3	7
TOTAL	4	9	13

Gráfica 10



15.- DISCUSIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de tumores que deriva de las células mesenquimales, como grupo representan el 3% del cáncer infantil, el cual presenta una incidencia pediátrica anual de 0,7 casos por millón, que se observa principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, esta baja incidencia en la edad pediátrica es una de las principales causas que condiciona una de las principales limitantes para la obtención de datos acerca del comportamiento de este tipo de tumor.

El tratamiento del sarcoma sinovial es multidisciplinario, gracias a la colaboración entre especialistas en Sarcoma sinovial en adultos y población pediátrica, los estudios retrospectivos han identificado un grupo de pacientes pediátricos que podrían evitar la quimioterapia y la RT porque la cirugía sola ha demostrado ser eficaz.

El enfoque terapéutico adaptado al “grupo de Riesgo “ utiliza una estrategia terapéutica multimodal ajustada a los factores de riesgo ya conocidos en este tumor: grupo IRS, sitio del primario y tamaño del tumor, agrupando a estos pacientes en 3 diferentes grupos de riesgo con base en las características clínicas que presentan, y así mismo este grupo de riesgo es la base para determinar la necesidad de manejo quirúrgico vs cirugía Radioterapia + Quimioterapia en los pacientes pediátricos con Sarcoma sinovial.

Por lo anterior planteamos realizar este estudio cuyo objetivo fue evaluar la supervivencia de nuestros pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial de alto riesgo y analizar la asociación de la presencia de histología monofásica y la supervivencia de estos pacientes y de esta manera poder determinar si la presencia de este subtipo histológico confiere riesgo alto, lo que nos daría las bases para dar un tratamiento ajustado al riesgo en caso de ser necesario.

En nuestra población de estudio el tipo histológico más frecuente de sarcoma sinovial fue monofásico en 69.2% de los casos. El grupo de riesgo más frecuente en nuestra población fue el grupo de riesgo alto en 84.6%.

La curación se documentó en 46.2% de los pacientes y la mortalidad global en nuestra población fue de 7.7%.

No se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de evento de los pacientes de acuerdo a edad o a grupo de riesgo, sin embargo la principal limitante que encontramos en nuestro estudio fue la baja prevalencia de sarcoma sinovial en la edad pediátrica, lo cual condiciona una limitante en cuanto a la obtención de datos acerca del comportamiento de este tipo de tumores, por lo que consideramos que es importante continuar con estudios de análisis de supervivencia de pacientes con sarcoma sinovial que incluyan mayor población de estudio para poder encontrar conclusiones estadísticamente significativas.

16.- CONCLUSIONES.

La edad de presentación de sarcoma sinovial fue más frecuente en pacientes de 10 años y mayores, con una frecuencia similar en ambos géneros.

El sitio primario más frecuente fue extra axial en 76.9% de los casos, y el tamaño más frecuente mayor a 5 cm en 69.2%.

Se documentó una asociación estadísticamente significativa entre género masculino y tamaño tumoral menor a 5 cm.

El tipo histológico más frecuente de sarcoma fue monofásico en 69.2%. El grupo de riesgo más frecuente en nuestra población fue riesgo alto en 84.6%.

La curación se documentó en 46.2% de los pacientes y la mortalidad global en nuestra población fue de 7.7%.

No se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de evento de los pacientes de acuerdo a edad o a grupo de riesgo.

Se requieren mayores estudios sobre pacientes con sarcoma sinovial, para ello sería de utilidad realizar estudios multicéntricos que permitan obtener información de una mayor cantidad de pacientes.

17.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Stanelle EJ, Christison-Lagay ER, Healey JH, Singer S, Meyers PA, La Quaglia MP. Pediatric and Adolescent Synovial Sarcoma: Multivariate Analysis of Prognostic Factors and Survival Outcomes. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 10 de agosto de 2012 [consultado el 10 de mayo de 2021];20(1):73-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2587-9>
- 2.- Stark DP, Vassal G (eds): *Tumors in Adolescents and Young Adults*. Prog Tumor Res. Basel, Karger, 2016, vol 43, pp 128–141 (DOI: 10.1159/000447083)
- 3.- Hale R, Sandakly S, Shipley J and Walters Z (2019) Epigenetic Targets in Synovial Sarcoma: A Mini-Review. *Front. Oncol.* 9:1078. doi: 10.3389/fonc.2019.01078
- 4.- Bernadette B. Michael S. Anna K. and Charles AS. 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; Vol 55: pp: 85–90.
- 5.- Melissa H. Kieran M. and Beth M. Primary synovial sarcomas in the paediatric and young adult population: A pictorial review. *European Journal of Radiology* (2020); vol 133; Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109376>.
- 6.- Anna K. Irene J. Cecile C. Valerie L. Sylvie H. Stephanie P. Paul F. and Daniel O. Synovial Sarcoma in Children and Adolescents (2014). *J Pediatr Hematol Oncol* Volume 36, Number 4. pp 257-262.
- 7.- Chan K; Eun K.K; Hun J; Hong J. Ch; Jung W.h; Kyoo-Ho S; Hyuk H; and Young H.L; Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma *BMC Cancer* (2016) 16:434; DOI 10.1186/s12885-016-2451-6
- 8.- Isabelle H; Armelle M; Bin N.B; Cathy L; Jean W; Olivier D; Martine P; Jean B; Molecular Detection of the Synovial Sarcoma Translocation t(X;18) by Real-Time Polymerase Chain Reaction in Paraffin-Embedded Material. (2002). *Diagn Mol Pathol*, Vol. 11, No. 1, pp16-21.
- 9.- Zhuo X; Lei W; Xiaoling J; Jeffrey C; Sean G; Analysis of mutations in primary and metastatic synovial sarcoma. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 96), pp: 36878-36888.
- 10.- Giacomo G. Baldi, Daniel O, Rossella B, Chiara M, Giovanna S. and Andrea F; (2019): Standard treatment and emerging drugs for managing

synovial sarcoma: adult's and pediatric oncologist perspective, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, DOI: 10.1080/14728214.2019.1591367

11.- Yoneda Y, Ito S, Kunisada T, Morimoto Y, Kanzaki H, et al. (2013) Truncated SSX Protein Suppresses Synovial Sarcoma Cell Proliferation by Inhibiting the Localization of SS18-SSX Fusion Protein. *PLoS ONE* 8(10): e77564. doi:10.1371/journal.pone.0077564

12.- M Trautmann; E Siever; S Aretz; D Kindler; S Michels; N Friedrichs; M Renner. SS18-SSX fusion protein-induced Wnt/b-catenin signaling is a therapeutic target in synovial sarcoma; *Oncogene advance online publication*, 28 October 2013; doi:10.1038/onc.2013.443.

13.- Matthew J. M; John L. P; Hannah C. B; Davis R. I; Andrew R. D; Jack F. S; Gregory W. C; Jason L.H. The SS18-SSX Fusion Oncoprotein Hijacks BAF Complex Targeting and Function to Drive Synovial Sarcoma. *Cancer Cell*. 2018 June 11; 33(6): 1128–1141.e7. doi:10.1016/j.ccell.2018.05.002.

14.- Yingxue L; Xuedong Z; Aichun W; Shanshan D; Ying L; Hongqun W; Yali L; Huaiyin S; Transducer-like enhancer of split 1 (TLE1) as a novel biomarker for diagnosis of synovial sarcoma correlates with translocation t(X;18): a study of 155 cases in China. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(1):251-258

15.- Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Tratamiento del sarcoma de tejido blando infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud; [consultado el 10 de mayo de 2021]. Disponible en:https://www.cancer.gov/espanol/tipos/sarcoma-de-tejido-blando/pro/tratamiento-tejido-blando-infantil-pdq#_533_toc

16.- Alberto S. Pappo, J.F; Xiaolong L, Bhaskar NR; David MP, Loraine A, and Charles BP; Synovial Sarcoma in Children and Adolescents: The St Jude Children's Research Hospital Experience; *Journal of Clinical Oncology*, Vol 12, No 11 (November), 1994: pp 2360-2366

17.- A. Ferrari, L. De Salvo, B. Brennan, M. M. van Noesel, A. De Paoli, M. Casanova, N. Francotte, A. Kelsey, R. Alaggio, O. Oberlin; Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005); *Annals of Oncology* 26: 567–572, 2015; doi:10.1093/annonc/mdu562

18.- Bernhard MS, Andreas HK, Andre K, Ulrich E, Louis G, Arthur VH, Gernot J, Fritz H; Synovial sarcoma in patients under 20 years of age: a multicenter study with a minimum follow-up of 10 years; *J Child Orthop* (2011) 5:335–342; DOI 10.1007/s11832-011-0360-4

19.- Sabine S, Ivo L, Christopher P, Ruth L, Bernarda K, Gustaf L, Monika S, Bernd B; The prognostic impact of SYT-SSX fusion type and histological grade in pediatric patients with synovial sarcoma treated according to the CWS (Cooperative Weichteilsarkom Studie) trials; *Pediatr Blood Cancer* 2016; 00: 1–7

20.- Monika S, Tobias D, Erika H, Christian V, Ivo L, Monika SS, Bernarda K, Felix N; Primary Metastatic Synovial Sarcoma: Experience of the CWS Study Group; *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1198–1206

21.- Joseph L. Wiemels RW, Qianxi F, Cassandra JC, James FA, Elysa R, Amy CY, Libby M; Birth Characteristics and Risk of Early-Onset Synovial Sarcoma; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2020 Jun;29(6):1162-1167. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-009

18.- ANEXOS

ANEXO 1

Cronograma de actividades

Actividad	2021				2022			
	Mayo		Junio.- Agosto		Septiembr e -octubre	Noviembre- Diciembre	Enero	febrero
Búsqueda Bibliográfica	x	x						
Marco Teórico - Antecedentes			x	x				
Recoleccion de informacion					x	X		
Análisis Estadístico							X	
Análisis de resultados								X
Presentación de tesis								X

Anexo 2

Hoja de Recolección de datos

Número de paciente	#
iniciales	
Género	Masculino / femenino
Edad al diagnóstico	__ Años, __ meses
Sitio de presentación	
Tamaño del tumor al diagnóstico	_____ cm.
Tipo Histológico	__ Monofásico, __ Bifásico, __ Indiferenciado
Grupo de riesgo	
Fecha de diagnóstico	dia/mes/año
Evolución	Vigilancia, recaída, progresión, defunción
Tiempo al evento	dia/ mes/ año
Estado actual	Vigilancia, recaída, progresión, defunción.