



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

Resultado del Tratamiento del Sarcoma Sinovial
en un Centro de 3º Nivel

D. Javier Martínez Ros

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Resultados del Tratamiento del Sarcoma Sinovial en un
Centro de 3º Nivel**

Memoria que presenta **D. JAVIER MARTÍNEZ ROS**, para optar al
grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

DIRECTORES:

Dr. Jose Pablo Puertas García-Sandoval

Dr. Juan Ángel Fernández Hernández

Dr. Antonio Valcárcel Díaz

Murcia, España

2015

ÍNDICE

I. INTRODUCCION Y JUSTIFICACIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
III.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	4
III.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
III.3. LOCALIZACIÓN	8
III.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA	11
III.4.1. Sarcoma sinovial bifásico	14
III.4.2. Sarcoma sinovial monofásico fibroso	17
III.4.3. Sarcoma sinovial monofásico epiteloide	19
III.4.4. Sarcoma sinovial pobremente diferenciado	20
III.5. HALLAZGOS INMUNOHISTOQUÍMICOS	24
III.6. HALLAZGOS CITOGENÉTICOS Y DE GENÉTICA MOLECULAR	29
III.7. DIAGNÓSTICO.	31
III.7.1. Clínica y Exploración física	33
III.7.2. Exploraciones complementarias	35
III.7.3. Biopsia	51
III.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	56
III.8.1. Pruebas de imagen	56
III.8.2. Anatomopatológico	58
III.9. ESTADIAJE	62
III.9.1. Sistema de estadificación AJCC	62
III. 9.2. Sistema de estadificación MST	63

III.10. TRATAMIENTO	65
III.10.1. Quirúrgico	66
III.10.2. Quimioterapia	72
III.10.3. Radioterapia	75
III.10.4. Biológicos	80
III.11. RECIDIVA, METÁSTASIS Y FACTORES PRONÓSTICOS	84
IV. PACIENTES Y MÉTODO	88
IV.1. PACIENTES	88
IV.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	89
IV.3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS	93
IV.3.1. Radiología convencional	93
IV.3.2. Ecografía	93
IV.3.3. Tomografía computarizada	95
IV.3.4. Resonancia magnética	96
IV.3.5. PET-TC	97
IV.3.6. Estudio analítico	99
IV.3.7. Estudios histológicos	99
IV.4. TRATAMIENTO	105
IV.4.1. Quirúrgico	108
IV.4.2. Radioterapia.	112
IV.4.3. Quimioterapia.	114
IV.5. ESCALA FUNCIONAL (EFCOM)	116
IV.6. MÉTODO ESTADÍSTICO	117

V. RESULTADOS	119
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	119
V.1.1. Tratamientos empleados	119
V.1.2. Recidiva local	122
V.1.3. Metástasis	124
V.1.4. Supervivencia	125
V.1.5. Tiempos diagnósticos y terapéuticos	127
V.1.6. Anatomía Patológica	127
V.1.7. Valoración funcional	128
V.2. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO	130
V.2.1. Factores de riesgo para la supervivencia global	130
V.2.2. Factores de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad	138
V.2.3. Factores de riesgo para la recidiva local	145
V.2.4. Factores de riesgo para la metástasis	151
V.2.5. Asociada a la escala funcional	157
V.3. ANÁLISIS POR GRUPOS	161
V.3.1. Grupos temporales	161
V.3.2. Edad al diagnóstico	168
V.3.3. Tamaño de la tumoración	173
VI. DISCUSIÓN	178
VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	197
VIII. CONCLUSIONES	198
IX. ANEXOS	200

I. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La historia del sarcoma sinovial, como con la mayoría de los tumores malignos, es compleja: conceptos, terminología, herramientas y criterios diagnósticos han cambiado radicalmente con el tiempo. Esta evolución ha hecho que sea difícil saber si las variaciones en el tratamiento han dado lugar a menores tasas de recurrencia y mayores tasas de supervivencia. El problema es agravado por la baja frecuencia de los tumores musculoesqueléticos y de la necesidad de incluir series de casos durante largos períodos de tiempo para tener un número suficiente para el análisis.

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) cuenta con una Unidad de Referencia en la Región de Murcia para el diagnóstico y tratamiento de los tumores musculoesqueléticos. Dicha Unidad se inicia por el Dr. Clavel Sainz hace más de 60 años, realizando los primeros tratamientos sobre los sarcomas de partes blandas, funcionando como un pequeño grupo multidisciplinar. Gracias a la continuidad en dicha tarea de los Drs Clavel y Calatayud, así como actualmente de los Drs Puertas y Valcárcel, se ha avanzado en dicho manejo con la conformación de un comité multidisciplinar compuesto por unidades superespecializadas de distintos servicios (Anatomía Patológica, Cirugía general y Digestivo, Oncología Médica, Oncología Radioterapéutica, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Cirugía Ortopédica y Traumatología) de cara a optimizarlo, y mantenerse en la vanguardia del tratamiento de esta patología.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Esta larga trayectoria en el tratamiento de los tumores del sistema musculoesquelético, así como la evolución incesante de las técnicas diagnósticas y terapéuticas del sarcoma sinovial, nos llevó a realizar esta Memoria para obtener el Grado de Doctor.

II. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

1. Analizar las pruebas complementarias realizadas, y su evolución a lo largo del tiempo.
2. Analizar los resultados del tratamiento quirúrgico y de las terapias adyuvantes en el sarcoma sinovial, así como su evolución a lo largo del tiempo.
3. Esclarecer factores pronósticos dependientes del propio paciente, así como de la terapéutica aplicada.
4. En base a los resultados establecer un algoritmo de tratamiento y seguimiento en los pacientes diagnosticados de sarcoma sinovial.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Introducción Histórica

El término sarcoma sinovial (SS) procede de las primeras descripciones, donde se apuntaba su similitud histológica con la sinovial, pero en realidad no existen pruebas de que este tumor se origine a partir de la sinovial ni de que se diferencie como tal. Son tantas las diferencias inmunohistoquímicas y ultraestructurales de la membrana sinovial, que se reconoce dicho nombre como una mera consideración histórica.

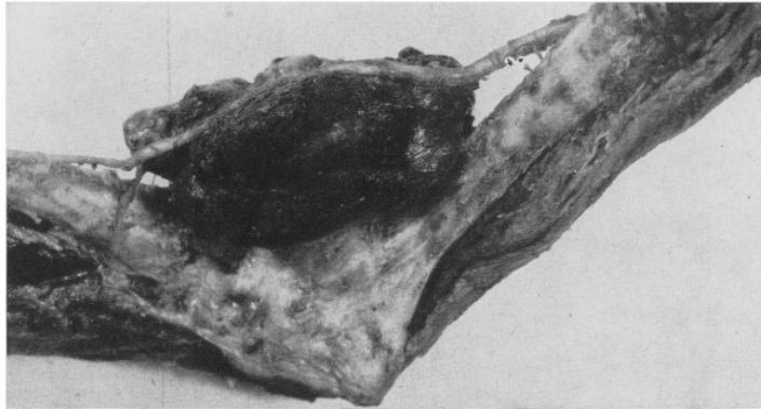
Según Brand ^[1], las primeras descripciones datan de mediados del siglo XIX, en 1865, cuando Jones y Whitman ^[2] describieron un sarcoma que surgía del interior de la rodilla como una hipertrofia sinovial. Sin embargo no está claro que procediera de dicha membrana. Hay que esperar hasta 1904, cuando V. Ruediger publica una serie de 10 casos en 18 años, como sarcomas primarios procedentes de la capsula articular de la rodilla ^[1]. Hoy día con la descripción dada no todos serían considerados SS. Coley, en 1907 ^[3], detalla 71 casos del sarcoma de los huesos largos, uno de los cuales consideraba que surgía de la articulación de la rodilla, y junto con V Ruediger señalaba el carácter poco común de estos tumores. Distintos autores de la época publicaron casos de sarcomas procedentes de la sinovial, con lo que a inicios del siglo XX queda establecido definitivamente el diagnóstico.

Jones y Whitman ^[2], en 1914, tal vez fueron los primeros en utilizar el término sarcoma sinovial como tal. En la revisión que realizaron hasta la fecha reportaron sólo 17 casos que consideraban "auténticos casos de sarcoma sinovial primario".

A mediados de siglo XX el problema seguía siendo la dificultad para el diagnóstico, y así lo publicaron Haagensen y Stout ^[4], en 1944, refiriendo que los resultados dispares en el curso clínico de la enfermedad y en el tratamiento que se recogían en la literatura eran debidos a que gran parte no se correspondían con sarcomas sinoviales, sino con tumores de células gigantes xantomatosos, hiperplasias de sinovial, así como otras lesiones benignas, que en muchos casos eran capaces de ser curados mediante escisión simple. Por lo tanto, referían la aparente buena tasa de curación como no real, en acorde a su revisión de la literatura y a sus 104 propios casos que reunía, de los que señalaban que sólo tres se encontraban libres de recidiva o metástasis tras cinco años de tratamiento. Por primera vez se preguntan que el origen no sea la propia membrana sinovial: "...es muy cuestionable si derivan o no del recubrimiento normal de las articulaciones, vainas tendinosas y bursas, debido a que los tumores están generalmente fuera de estas estructuras, aunque a menudo en estrecha proximidad a ellos" (Figura 1).

Anderson y Wildermuth publicaron su revisión en 1961 ^[5] en la que presentaban una serie de 27 pacientes y usaban criterios histológicos similares a los descritos por Haagensen y Stout. Exponían que 20 de los casos eran de localización para-articular, 4 intraarticulares y 3 no tenían relación, así como que eran mucho más frecuentes en los miembros inferiores (MMII). En cuanto a los resultados, referían un pronóstico menos sombrío que el de Haagensen, con supervivencia tras 6 años de seguimiento de 14 de los 27 pacientes, y 13 de ellos libres de enfermedad. Con lo que se comenzaba a poner las bases del sarcoma sinovial, como tumor maligno, que en la mayoría de los casos no tienen ninguna relación con la cavidad articular.

a)



b)



Figura 1. Imágenes macroscópicas de SS originales de Haagensen y Stout ^[4]:

- a) Sarcoma sinovial en fosa antecubital derecha. Detalle de su relación próxima con el nervio radial.
- b) Sarcoma sinovial correspondiente a región poplítea.

La evidencia durante las últimas dos décadas sugiere que el sarcoma sinovial tiene una base genética, en relación con proteínas de fusión específica ^[6]. Hay pocas dudas de que el concepto de sarcoma sinovial seguirá evolucionando a medida que avancen los nuevos métodos diagnósticos disponibles.

2. Epidemiología

La incidencia de los tumores de partes blandas, sobre todo la proporción de tumores benignos en relación con los malignos, no se puede determinar de forma precisa, aunque es bien claro que los primeros son más frecuentes. Esto se explica debido a que mucha de las formaciones benignas, como lipomas o hemangiomas, no se biopsian, por lo que resulta difícil aplicar de forma directa los datos obtenidos de las series hospitalarias a la población general.

Los sarcomas de partes blandas son relativamente raros en comparación con los carcinomas y otras neoplasias, 2-3 casos por cada 100.000 habitantes, suponiendo menos de un 1% de todos los tumores malignos, y alrededor del 8% de los tumores pediátricos. Se pueden dar en cualquier lugar del organismo, aunque la mayor parte se localizan en los grandes músculos de las extremidades, la pared torácica, el mediastino y el retroperitoneo. No se ha demostrado variabilidad racial en su distribución. Aunque su incidencia parece estar aumentando, no está claro si se trata de un aumento real o de una mejor capacidad diagnóstica e interés por este tipo de tumores ^[7].

Los datos publicados sobre la frecuencia del sarcoma sinovial son variables, entre el 5-10% de los sarcomas de los tejidos blandos. En un artículo de 2002 del “Anderson Cancer Center”, en el que se realizaba una revisión de más de 6000 tumores de partes blandas, suponía un 6% ^[8].

Se puede dar a cualquier edad, aunque tiene cierta predisposición sobre la tercera década la vida. En una de las series con mayor número de casos recogidos hasta la fecha, Sultan et al ^[9], presentan 1268 casos en los que la

edad media era de 34 años, con un rango que iba de los 2 a los 94. En la tercera década de la vida se aglomeran el 23%. El tanto por ciento de niños-adolescentes (por debajo de 20 años), era de 17 (Tabla 1). Existen casos recogidos en la literatura incluso de recién nacidos ^[8, 9, 10, 11].

Edad (años)	N	%
0-9	32	2,5
10-18	181	14
19-29	292	23
30-39	269	21
40-49	208	16
>50	286	23
	1268	100%

Tabla 1. Distribución por edades de los 1268 casos recogidos por Sultan et al ^[9].

El sarcoma sinovial es más frecuente en los varones que en las mujeres, con una relación media de 1,2/1. No parece que tenga predilección por una raza concreta ^[8].

3. Localización

Los sarcomas sinoviales son más frecuentes en las extremidades, donde tienden a encontrarse en la vecindad de las grandes articulaciones, sobre todo en el miembro inferior. Guardan una íntima relación con tendones, vainas tendinosas y otras estructuras paraarticulares, en general inmediatamente en los límites de la cápsula articular; con menos frecuencia están unidos a estructuras aponeuróticas, ligamentos, fascias y membranas interóseas. Es

poco frecuente encontrarlos de presentación intraarticular, menos del 5% según se refiere en la literatura, siendo la rodilla el lugar más frecuente seguido del tobillo, codo y hombro ^[12,13].

En la mayor parte de las series el 70 -80% de todos los SS afectan a las extremidades, con predilección por las inferiores (Tabla 2). En éstas, la mayoría se encuentran en la vecindad de la rodilla (Figura 2a), siguiéndole en frecuencia los que afectan a las regiones del pie, del tobillo, parte inferior de la pierna y la ingle ^[8].

Localización anatómica	Nº de casos
Cabeza y cuello	31 (9%)
Cuello	12
Faringe	7
Laringe	7
Otras	5
Tronco	28 (8,1%)
Tórax	10
Pared abdominal	9
Otras	9
Extremidades superiores	80 (23,2%)
Antebrazo y muñeca	24
Hombro	22
Codo-brazo	22
Mano	14
Extremidades inferiores	206 (59,7%)
Muslo-rodilla	102
Pie	45
Pierna-tobillo	33
Cadera-ingle	22
Otras	4
Total	345 (100%)

Tabla 2. Distribución de la serie de “Armed Institute of Pathology (AFIP)”, recogida por Weiss ^[8].

En la extremidad superior representan del 10% al 23% según las series, localizándose con mayor frecuencia en antebrazo y alrededor de la muñeca, seguidos por el hombro, codo, brazo (Figura 2 b) y mano. Ocasionalmente se encuentran en manos o pies, de pequeño tamaño, menos de 1 centímetro (cm), los cuales suelen tener una evolución clínica más favorable [8, 14, 15, 16].

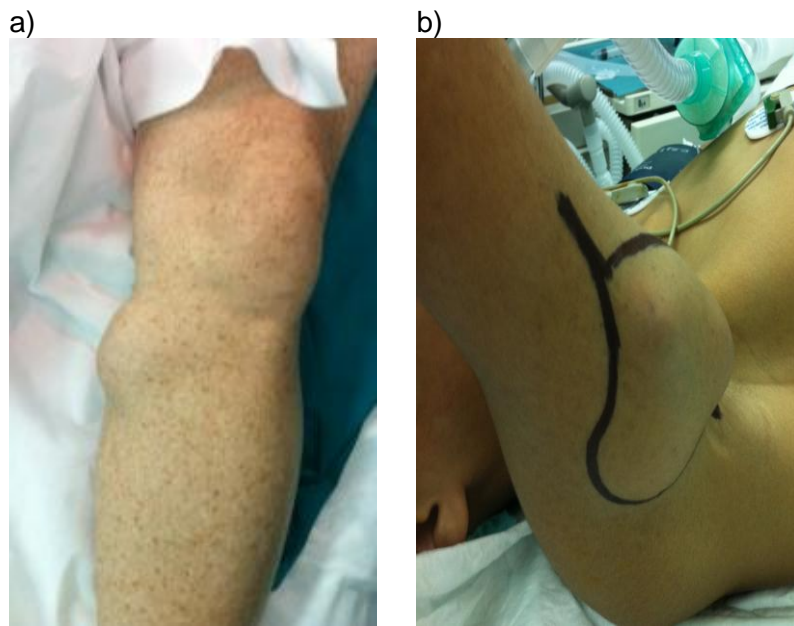


Figura 2.

a) Tumoración correspondiente a sarcoma sinovial en región anterointerna de la rodilla.

b) Tumoración correspondiente a sarcoma sinovial en región proximal de brazo.

Tras las extremidades, la segunda localización en frecuencia, es la región de la cabeza y cuello, donde encontramos del 7% al 15% de los casos [14, 15,]. La mayor parte de estos tumores parecen originarse en el tejido conjuntivo de los espacios paravertebrales, y se manifiestan como masas retrofaringeas o parafaringeas próximas a la bifurcación de la carótida. Otros casos descritos en esta localización afectaban a los senos paranasales, la

mandíbula, la glándula parótida y la amígdala. Esta localización inusual hace que el diagnóstico de estos sarcomas sinoviales sea a menudo erróneo [17, 18, 19].

Entre el 8% y el 19%, de los sarcomas sinoviales se originan en el tronco, incluidas las paredes torácica y abdominal. Fesch y Meis, revisaron 27 casos procedentes del material de la Armed Institute of Pathology (AFIP), encontraron un gran número de tumores quísticos entre estos casos. La edad y el sexo de estas neoplasias y su evolución son similares a lo de los sarcomas sinoviales de otras localizaciones [8, 20, 21].

Por último, se debe comentar, que hay descritos en la literatura casos en casi cualquier localización anatómica, por ejemplo el corazón, la región pleuropulmonar, el riñón, la próstata, el hígado, el mediastino, el retroperitoneo, el aparato gastrointestinal y los nervios periféricos entre otras. En los tumores de estas localizaciones poco habituales, el diagnóstico definitivo es más complejo y suele ser necesario confirmarlo mediante técnicas de genética molecular [22, 23, 24, 25, 26, 27].

4. Anatomía Patológica

La imagen macroscópica es variable, dependiendo de la velocidad de crecimiento y de la localización del tumor. Las lesiones de crecimiento lento tienden a ser lobuladas o multilobuladas, y a estar bien delimitadas. La compresión de los tejidos adyacentes que produce el crecimiento del tumor hace que éste se encuentre recubierto de manera total o parcial por una pseudocápsula brillante. La formación de quistes puede ser una característica

llamativa, y algunos casos se muestran como masas multiquísticas. La mayoría de ellos están firmemente unidos a los tendones, las vainas tendinosas o la pared externa de la cápsula articular adyacentes; no es raro que parte de estas estructuras queden adheridas a la pieza macroscópica ^[12,13] (Figura 3).

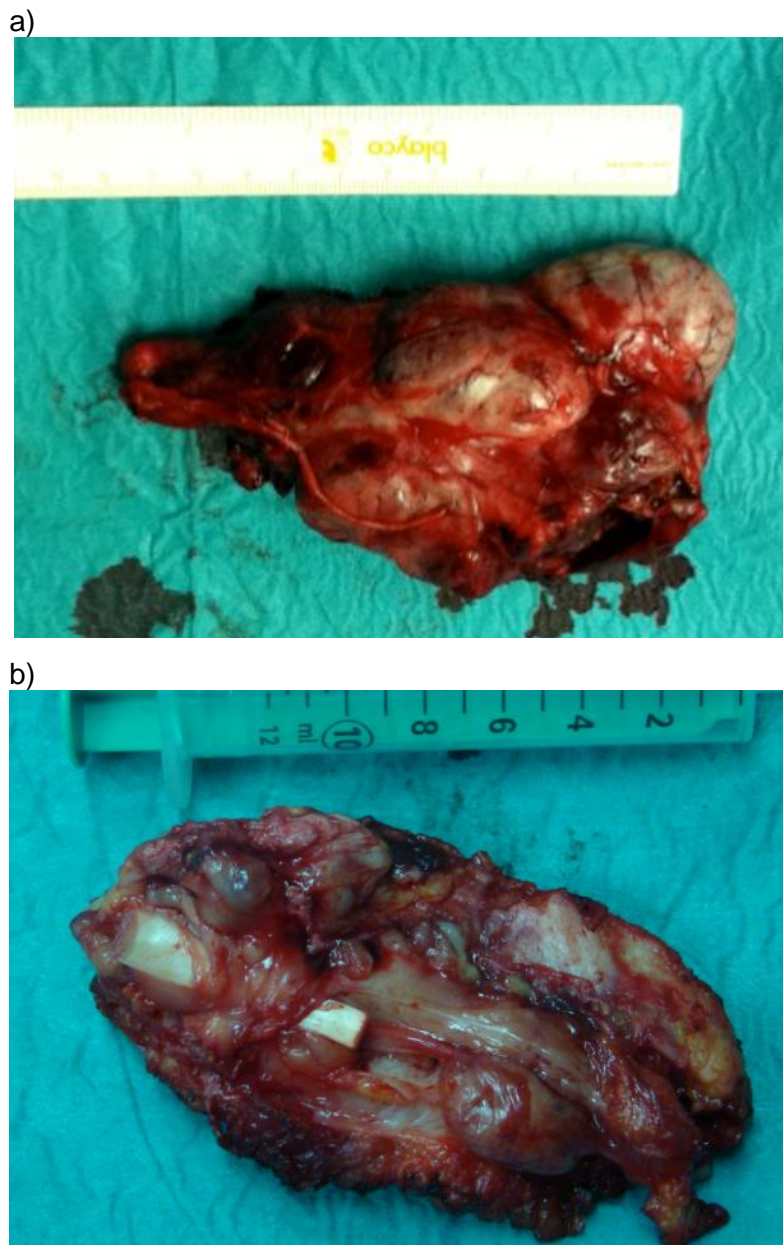


Figura 3. Pieza macroscópica.

a) Pieza macroscópica de sarcoma sinovial pélvico de 12 x 6,2 x 4,1 (cm).

b) Pieza macroscópica de sarcoma sinovial localizado alrededor de la articulación del tobillo de 5 x 3 x 2,5 (cm).

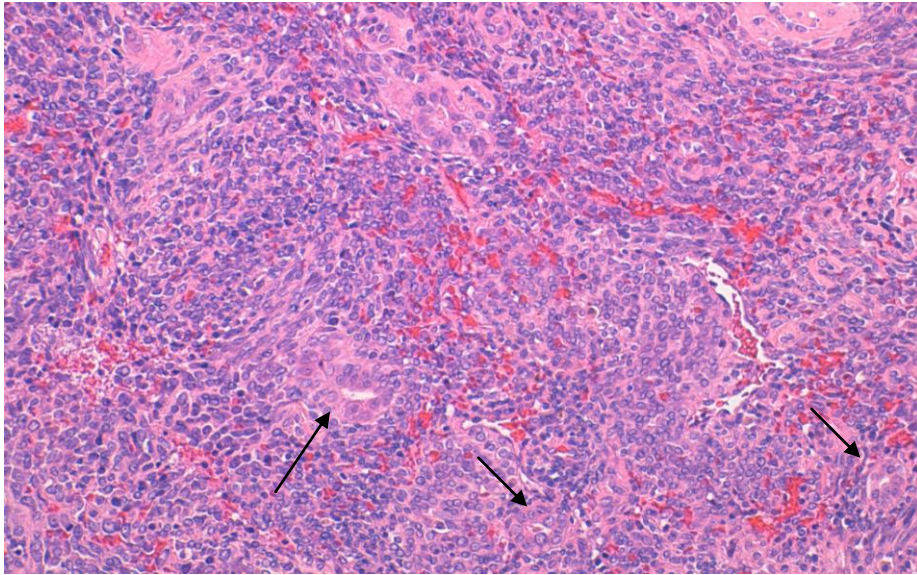
A la palpación presentan mayor o menor consistencia dependiendo de la cantidad de colágeno que contengan. Al corte son de color amarillento o blanco grisáceo. Pueden alcanzar un tamaño de 15 centímetros, o incluso más, pero la mayoría miden entre 3 y 6 centímetros en el momento de la intervención. Las calcificaciones son frecuentes pero pocas veces se ven a simple vista. Los SS menos diferenciados y de crecimiento más rápido tienden a estar mal delimitados y suelen mostrar un aspecto muy abigarrado a menudo friable y deshilachado, con múltiples áreas de hemorragia, necrosis y formación de quistes. Los tumores muy hemorrágicos pueden confundirse con angiosarcomas o incluso hematomas organizados.

A diferencia de otros tipos de sarcomas, estos tumores están formados por dos tipos de células de distinta morfología: células epiteliales, similares a las del carcinoma, y células fusiformes a las que a veces se les llama de manera incorrecta células estromales, parecidas a las del fibrosarcoma. Las formas transicionales entre las células epiteliales y fusiformes apuntan a clara relación entre ellas, hecho que también apoyan los cultivos de tejidos y los estudios ultraestructurales, inmunohistoquímicos y de genética molecular. Dependiendo de la proporción relativa de estos dos componentes celulares y del grado de diferenciación, los sarcoma sinoviales forman un espectro morfológico continuo y pueden clasificarse de manera general en 1) tipo bifásico, con componentes epitelial y fusiformes claros, en proporciones diversas; 2) tipo monofásico fibroso, que es el subtipo más frecuente; 3) tipo monofásico epitelial, de escasa incidencia y 4) tipo poco diferenciado (de células redondeadas) ^[8,28].

4.1. *Sarcoma sinovial bifásico*

Suele ser fácil de reconocer gracias a la coexistencia de células epiteliales y fusiformes de tipo fibroblástico que, aunque de distinta morfología, están relacionados histogenéticamente. Las células epiteliales tienen núcleos grandes, vesiculosos, redondos u ovalados y un citoplasma abundante y pálido con bordes celulares bien definidos. Las células son cúbicas o cilíndricas y se disponen en cordones sólidos, nidos o estructuras glandulares que contienen secreciones granulares o eosinófilas homogéneas. Los espacios glandulares revestidos por células epiteliales han de diferenciarse de los artefactos de hendidura provocados por la retracción del tejido. Las evaginaciones de los espacios quísticos en el tejido adyacente no afectado pueden hacer pensar erróneamente en que el tumor se origina en una bolsa articular, sobre todo si estos espacios están revestidos por una sola capa de células epiteliales que recuerdan a la sinovial normal (Figura 4). No es raro que células cúbicas o aplanadas revistan también pequeñas estructuras vellositarias o papilares, cuyo centro está formado a menudo por células fusiformes y no por tejido conjuntivo. El componente de células fusiformes que rodea a las células epiteliales está formado en su mayor parte por células alargadas, bastante globulosas y bien orientadas, de aspecto uniforme con un citoplasma pequeño y núcleos ovalados muy teñidos. En general, estas células forman sabanas sólidas y compactas que recuerdan en muchos aspectos a un fibrosarcoma del que se diferencian por la ausencia de fascículos amplios y alargados o por un patrón de espiga y una disposición nodular más irregular. Las mitosis se encuentran tanto en las células epiteliales como en las fusiformes, pero en

a)



b)

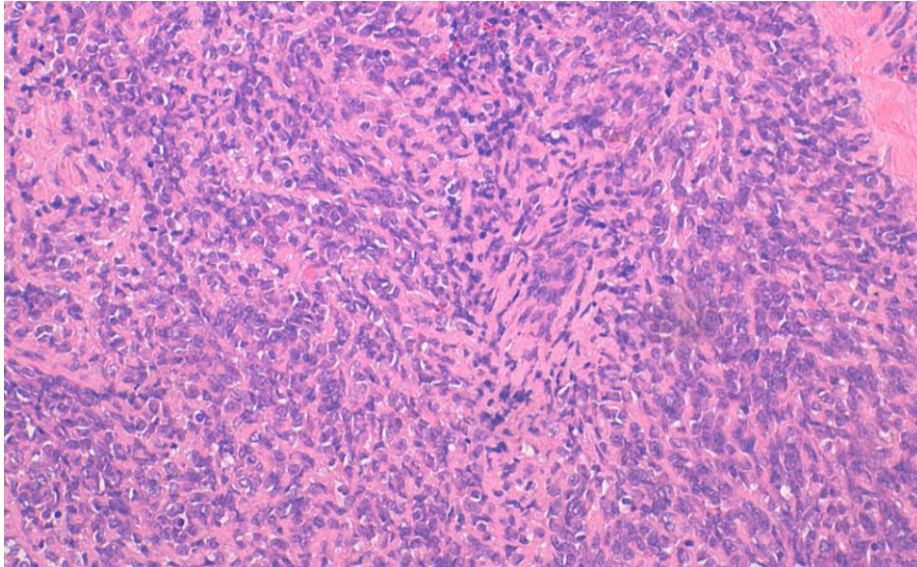


Figura 4. Sarcoma sinovial bifásico.

a) Sarcoma sinovial bifásico: zona glandular Proliferación neoplásica densamente celular, con tendencia fusiforme o redondeada, en la que se identifica de forma focal y escasa, la presencia de conductos con revestimiento de apariencia epitelial (flechas).

b) Sarcoma sinovial bifásico: zona sarcomatosa La mayor parte de la neoformación presenta una imagen similar a la expuesta: áreas densamente celulares, con tendencia fusiforme o redondeada.

general sólo las formas más indiferenciadas del tumor muestran más de 2 mitosis por campo de gran aumento (CGA). En ocasiones se observan empalizadas nucleares, pero, al contrario que en los leiomiomas y los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, esta imagen se limita a pequeñas porciones del tumor. Las áreas celulares del SS alternan habitualmente con otras menos celulares que muestran hialinización, degeneración mixoide o calcificación. El colágeno de las zonas hialinizadas puede distribuirse de manera difusa o formar bandas estrechas o placas que a veces se asocian a una membrana basal muy engrosada que separa los elementos epiteliales de los fusiformes. Las áreas mixoides suelen ser menos evidentes y tienden a ocupar una pequeña porción del tumor, aunque en algunos casos estas zonas predominan ^[29, 30, 31].

La calcificación con o sin osificación es otra característica importante para el diagnóstico y se encuentra en grados variables en alrededor del 20% de los SS. Puede ser poco evidente y limitarse a algunas formaciones esféricas pequeñas y de distribución irregular, o puede ser amplia y ocupar una gran parte de la neoplasia. En general, la calcificación va precedida de la hialinización y es más pronunciada en la periferia del tumor que en su centro. En raras ocasiones se encuentran áreas condroides, casi siempre junto a zonas de calcificación u osificación ^[31,32].

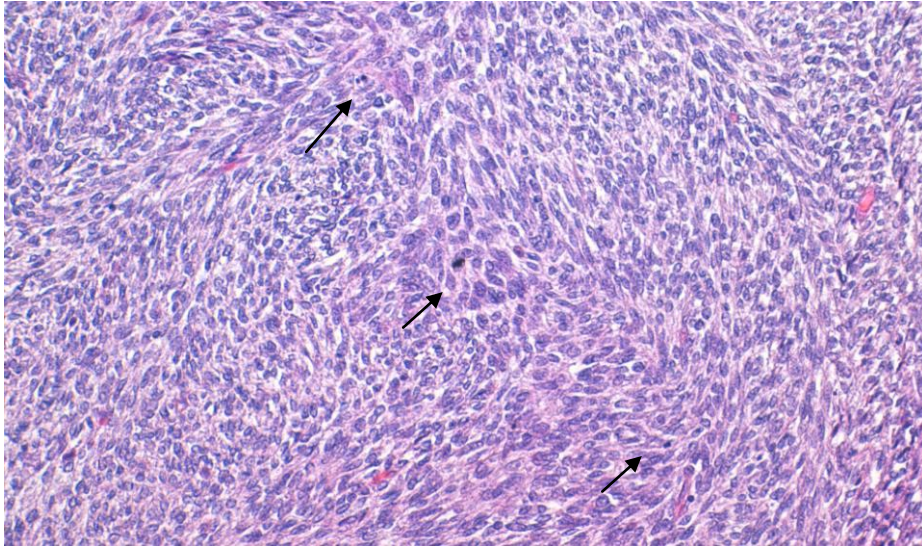
Los mastocitos son otra característica típica del SS; no se disponen de una forma concreta pero son más numerosos en las zonas de células fusiformes que en las de células epiteliales. Los elementos inflamatorios y las células gigantes multinucleadas son raros ^[33].

El grado de vascularización es variable. En algunos casos, es el rasgo predominante, con numerosos vasos dilatados que recuerdan al hemangiopericitoma, mientras que en otros se reducen a algunas estructuras vasculares dispersas. Alteraciones secundarias como hemorragias son más importantes en las neoplasias menos diferenciadas. Pueden encontrarse también algunos macrófagos con lípidos, siderófagos, células gigantes multinucleadas, y depósitos de colesterol, pero todos ellos son mucho menos llamativos en los sarcomas sinoviales que en las sinovitis ^[8, 28, 32, 33, 34].

4.2. Sarcoma sinovial monofásico fibroso

Este subtipo es una neoplasia relativamente frecuente, cuya existencia se confirma con la positividad de algunas o de la mayoría de las células fusiformes con las técnicas inmunohistoquímicas para antígenos epiteliales, por las características ultraestructurales que revelan diferenciación epitelial y porque las anomalías de genética molecular y citogenéticas son idénticas a las que se encuentran en el tipo bifásico. Debido a la íntima relación entre este tipo monofásico fibroso y el tipo bifásico, del que algunos autores lo refieren como una forma extrema en su espectro morfológico, las características morfológicas antes mencionadas de la porción fusocelular del tipo bifásico, tales como el aspecto de las células, la hialinización, la transformación mixoide, el infiltrado por mastocitos, la vascularización de tipo hemangiopericitoma y las calcificaciones focales son idénticas en el tipo monofásico fibroso ^[8, 29, 33, 34, 35] (Figura 5).

a)



b)

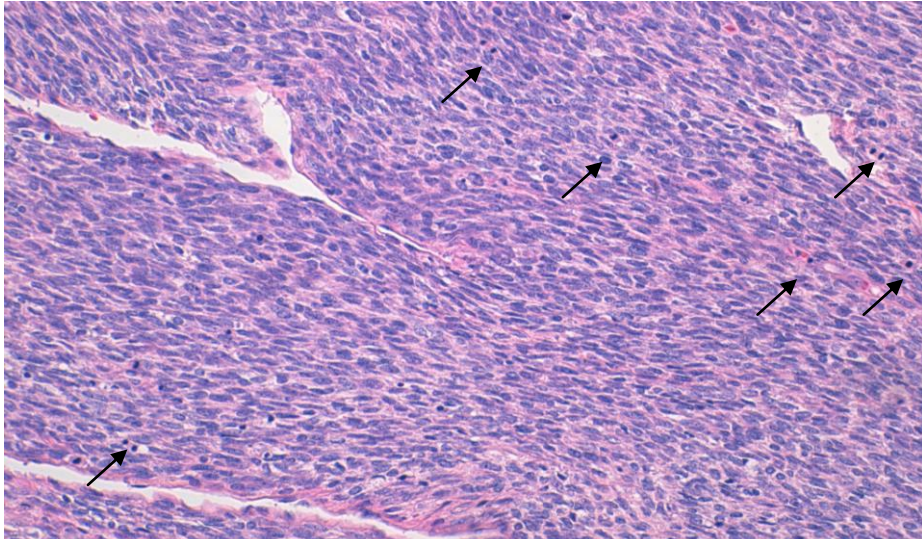


Figura 5: Sarcoma sinovial monofásico.

a) Sarcoma sinovial monofásico de tipo fibroso. Neoformación mesenquimal integrada por células fusiformes de núcleos ovals o ligeramente elongados y citoplasmas escasos sin límites precisos. Tienden a disponerse en fascículos anastomosados de forma irregular. No poseen grandes caracteres anaplásicos aunque el índice mitótico es alto. Se observan varias mitosis (flechas).

b) Sarcoma sinovial monofásico: El tumor es multinodular, fusocelular muy denso, bastante monomorfo con mitosis abundantes (flechas). Se observa cierto patrón hemangipericitomatoso (espacios lineales en asta de ciervo).

En algunos casos, si se hace un muestreo exhaustivo, es posible identificar un componente epitelial evidente, con lo que la designación más adecuada sería la de sarcoma sinovial bifásico. Sin embargo, incluso en tumores sin clara diferenciación epitelial, muchas veces es posible identificar focos en los que las células tienen un aspecto más epiteloide y parecen más cohesivas que las células claramente fusiformes que las rodean. Las células de estos focos tienen un citoplasma más eosinófilo pero sus núcleos son iguales a los de las células fusocelulares adyacentes. A menudo, estas áreas muestran rasgos inmunohistoquímicos de diferenciación epitelial ^[32, 35].

4.3. Sarcoma sinovial monofásico epiteloide

Lo dicho anteriormente del subtipo fibroso, se aplica también al tipo epitelial, siendo éste más raro en frecuencia. Es difícil establecer este diagnóstico con cierto grado de certeza si no se recurren a estudios citogenéticos o de genética molecular. En realidad, podría argumentarse que esta variante sólo es teórica, como una forma de validar la totalidad del espectro bifásico del tumor. Sin embargo, gracias a la capacidad para analizar tumores a partir de translocaciones y de los productos de transcripción de genes de fusión característicos, hoy es posible diagnosticar un sarcoma sinovial monofásico epitelial en tumores que de otra forma serían diagnosticados erróneamente como neoplasias epiteliales benignas o malignas. Las consideraciones más importantes de diagnóstico diferencial se establecen con el carcinoma metastásico, el melanoma y los tumores anexiales. Sin embargo, también hay que considerar otros tumores mesenquimales como el

sarcoma epiteloide y el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica [8, 32, 36, 37]

(Figura 6).

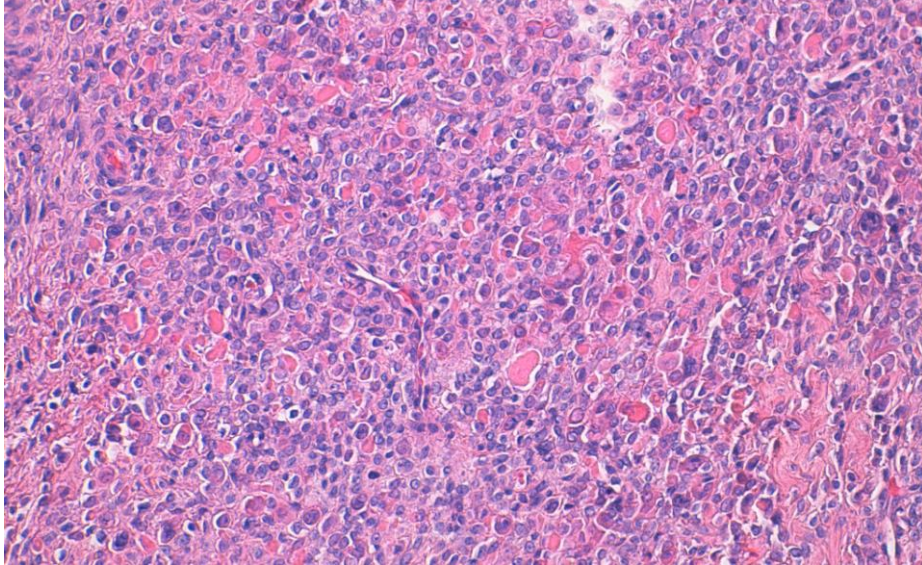


Figura 6. Sarcoma sinovial monofásico, componente epitelial.

Área con células epitelioides, más grandes que las encontradas en las zonas fusocelulares que son mayoritarias en la neoplasia. No forman glándulas.

4.4. Sarcoma sinovial pobremente diferenciado

Puede concebirse como una forma de progresión de cualquiera de los otros subtipos. El reconocimiento de este subtipo es importante, no sólo porque plantea un problema diagnóstico específico, sino porque se comporta de manera más agresiva y metastatiza en un porcentaje de casos significativamente más alto. La incidencia del tipo poco diferenciado con respecto al conjunto de sarcoma sinoviales es difícil de establecer, en el estudio de Machen y cols [32] 21 de 34 (62%) tenían focos mal diferenciados

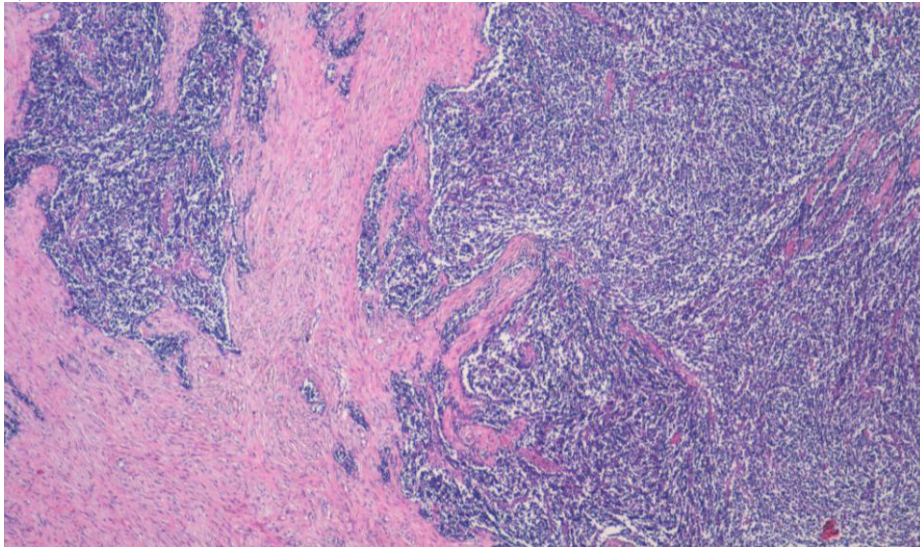
que, en algunos casos, representaban hasta el 90% de la neoplasia. Sin embargo, este patrón sólo predomina en menos del 20% de los casos ^[29, 31, 38].

El estudio histológico del sarcoma sinovial poco diferenciado puede revelar tres tipos de patrones (Figura 7 y 8):

- 1) Un patrón epiteloide o de células grandes, con núcleos redondeados y nucléolos prominentes.
- 2) Un patrón de células pequeñas de características nucleares similares a las de otros tumores de células redondas pequeñas.
- 3) Un patrón de células fusiformes, con núcleos que presentan características de alto grado y un índice mitótico elevado, a menudo con zonas de necrosis.

Estos tumores suelen mostrar una rica vascularización, con vasos dilatados de paredes delgadas similares a los del hemangiopericitoma maligno. En realidad, parece que un alto porcentaje de sarcomas interpretados como hemangiopericitomas malignos son realmente ejemplos de sarcoma sinovial poco diferenciados. A veces, en las zonas poco diferenciadas puede encontrarse inclusiones citoplasmáticas hialinas que confieren a las células un aspecto rabdoide. La distinción entre este tumor y otros sarcomas de células redondas como los de la familia del sarcoma de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo (SE/ TNEP) puede ser extraordinariamente difícil y a menudo hay que recurrir a técnicas complementarias de inmunohistoquímica, o de genética molecular ^[8, 33, 34].

a)



b)

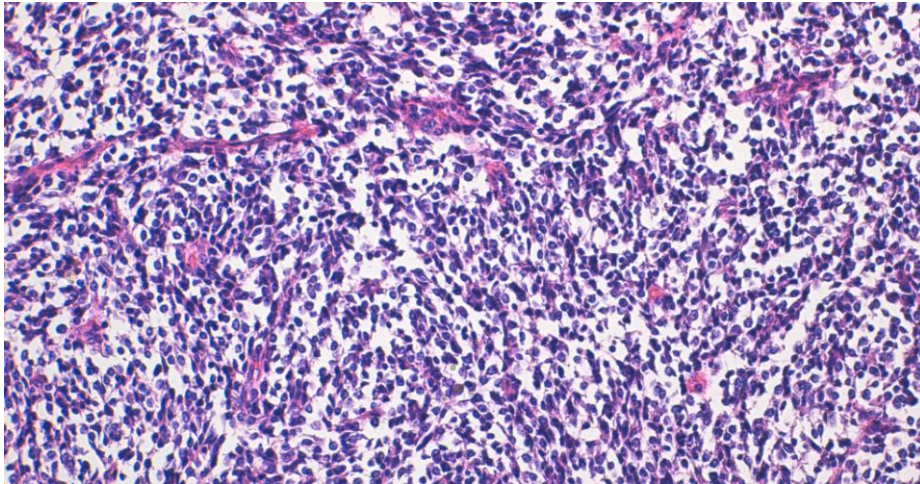
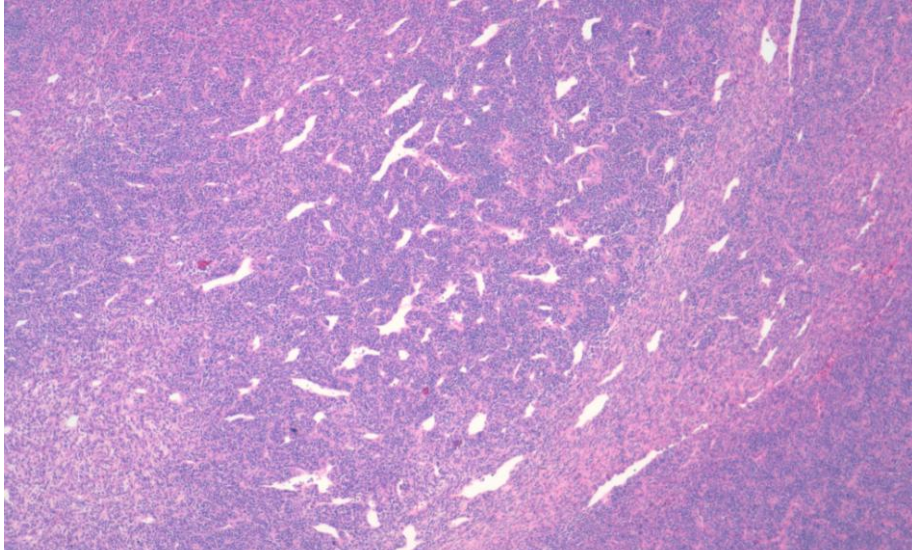


Figura 7: Sarcoma sinovial poco diferenciado.

a) Sarcoma sinovial poco diferenciado: Las áreas fusiformes infiltran el estroma fibroso.

b) Mismo tumor con mayor aumento: Neoplasia compuesta por células con núcleos redondeados o ligeramente apuntados, a veces de morfología fusiforme, con escaso citoplasma y aspecto muy indiferenciado, con tendencia a pérdida de cohesividad insinuando hendiduras. En estas hendiduras es positivo el hierro coloidal y no se observan depósitos PAS positivos ni en el citoplasma células ni en las cavidades

a)



b)

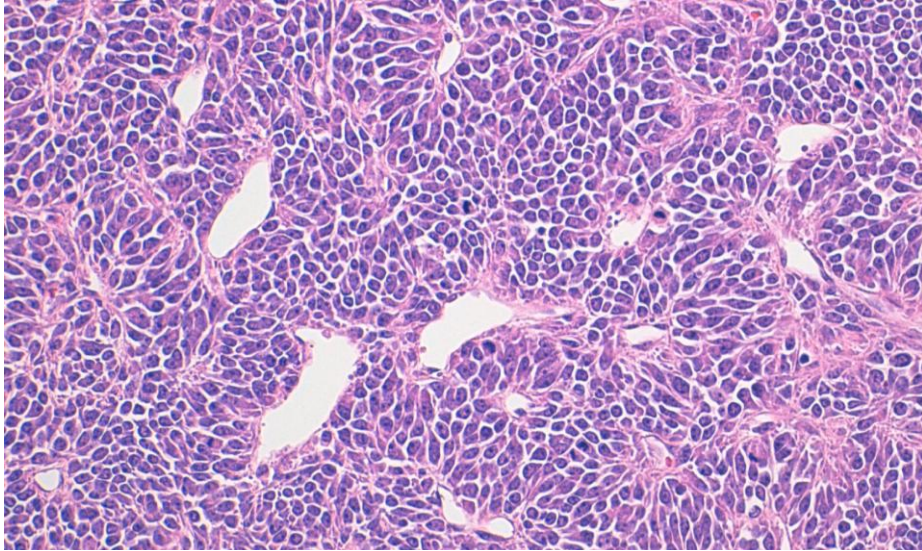


Figura 8: Sarcoma sinovial poco diferenciado.

a) Sarcoma sinovial poco diferenciado: Neoformación mesenquimal con patron hemangiopericitomatoso (en asta de ciervo), que presenta tinción difusa para CD-99, BCL2 y CD56, así como positividad focal para EMA y citoqueratina de amplio espectro.

b) Mismo tumor que el previo, con mayor aumento: El tumor tiene aspecto reticular con zonas fusiformes, vascularizadas, más o menos colagenizadas, con núcleos hipercormáticos, con mitosis (flechas).

5. Hallazgos Inmunohistoquímicos

Gran parte de los sarcomas sinoviales son positivos con las técnicas inmunohistoquímicas para citoqueratinas (CK) y antígeno epitelial de membrana (EMA). Guillou y cols ^[39] encontraron positividad focal para EMA en el 97% de los casos y para citoqueratinas en el 69%. Sólo el 1% fue negativo para ambos marcadores, siendo mayor la intensidad de la tinción generalmente en el componente epitelial.

Cerca del 90% de todos los sarcomas sinoviales bifásicos expresan diversas citoqueratinas, (predominantemente CK7 y CK3), en el componente epitelial y al menos focalmente en el fusiforme (para su diagnóstico, es necesario la positividad de por lo menos un marcador epitelial). Sin embargo, esta cifra disminuye hasta 60-70% en los sarcomas monofásicos fusocelulares, donde las células positivas a citoqueratinas están dispersas o en cordones, nidos o láminas focales, lo que obliga a teñir y estudiar múltiples cortes de distintas partes del tumor. Varios subtipos de citoqueratinas pueden expresarse, incluidas las CK7 y CK19, las cuales se expresan muy raramente en tumores malignos de la vaina del nervio periférico y sarcoma de Ewing-tumor neuroectodérmico primitivo, por lo que son útiles en el diagnóstico diferencial ^[40, 41, 42].

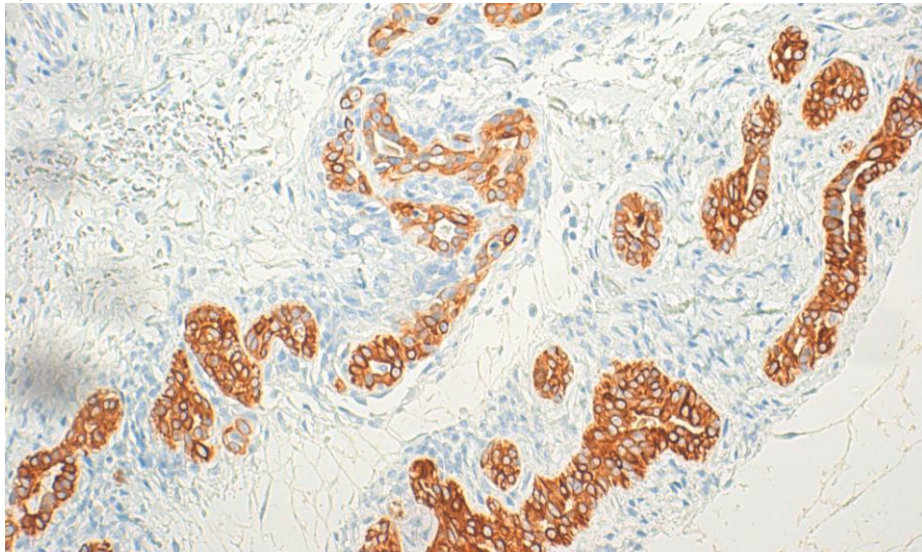
Las variantes poco diferenciadas suelen expresar estos marcadores epiteliales, aunque no siempre lo hacen. Rijn y cols ^[43] observaron tinción positiva para EMA en el 95% y para citoqueratinas en el 42% de los sarcomas sinoviales poco diferenciados. Miettinen y cols ^[44] valoraron 110 casos de todos los subtipos y encontraron una expresión bastante constante de citoqueratinas

7, 18, 8/18 y 14 en las células epiteliales de los tumores bifásicos. Sin embargo, el repertorio de queratinas del SS monofásico era más limitado, con expresión focal de CK7 (79%), CK19 (60%) y CK18 (45%). La expresión era aún más limitada en las células poco diferenciadas, con CK7 en el 50% de los casos y CK19 en el 61% (Figura 9).

La expresión del EMA es citoplasmática con acentuación en las luces glandulares y en espacios que forman zonas de aspecto en “hendiduras”. Algunos casos son EMA positivos, pero CK negativos o viceversa y por ello ambos marcadores deben ser utilizados. Pelmus y cols ^[45] observaron que el marcador epitelial más sensible era el EMA.

En los subtipos fusiformes de sarcoma sinovial, la proteína S-100 puede ser positiva (en núcleo y citoplasma) hasta en un 30%, predominantemente en forma focal, al igual que lo observado en los tumores malignos de vaina nerviosa periférica, por lo que para el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias es necesario utilizar anticuerpos epiteliales (AE1-3, CK7, CK19), junto con el EMA. La variante glandular del tumor maligno de la vaina del nervio periférico es rara, y representa un diagnóstico diferencial del SS bifásico, sin embargo en este tumor neurogénico el componente glandular presenta epitelio tipo intestinal con células caliciformes, y en ocasiones se asocia con elementos de rhabdomyosarcoma (tumor tritón) y puede asociarse con neurofibromatosis tipo 1 ^[40,46].

a)



b)

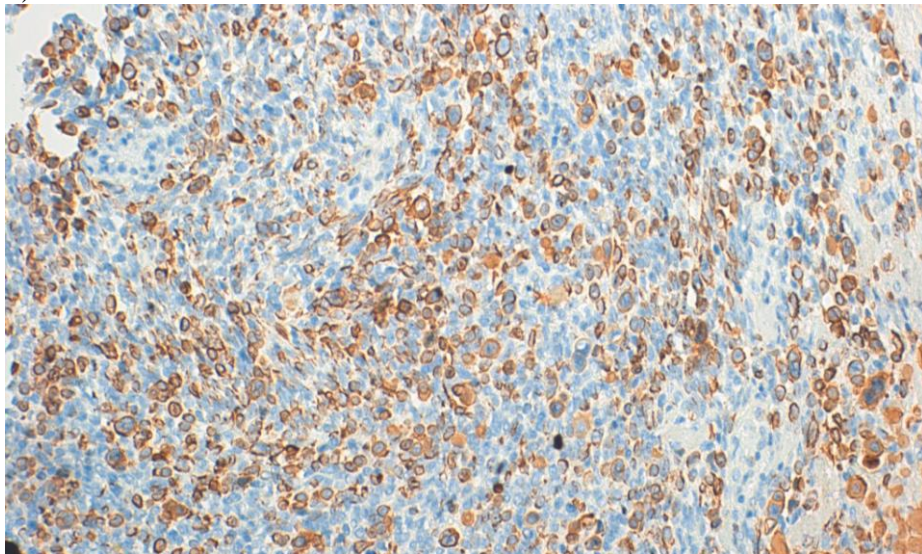


Figura 9: Hallazgos inmunohistoquímicos.

a) Sarcoma sinovial bifásico: CK7 + zona glandular. Las escasas zonas glandulares se tiñen con CK7.

b) Sarcoma sinovial monofásico: CK7 + en componente epitelial. La tinción de CK7 tiñe las zonas de células redondeadas de aspecto epitelial. En esta neoplasia la zona fusocelular también se tiñe con citoqueratinas (CK7 y CK AE1-AE3), aunque con menor intensidad que en la zona epitelial mostrada en la imagen.

La proteína Bcl-2 se expresa de manera difusa en la práctica totalidad de los sarcomas sinoviales, sobre todo en las células fusiformes, pero su valor para el diagnóstico es limitado ya que otros muchos tumores también lo expresan. Es importante destacar que el CD34 es negativo en el sarcoma sinovial, mismo que se expresa en otros tumores como el tumor fibroso solitario y el tumor del estroma gastrointestinal, neoplasias que expresan también Bcl-2, y en ocasiones puede ser diagnóstico diferencial del sarcoma sinovial. El CD99, producto del gen MIC2, es positivo en el 60-70% de los sarcomas sinoviales, tanto en las células epiteliales como en las células fusiformes. En la mayoría de los casos la expresión del CD99 es citoplasmática (70%) y en una cuarta parte (26%) presenta patrón de membrana ^[40, 46, 47] (Figura 10).

Los marcadores musculares tienen expresión variable en el sarcoma sinovial. La calponina puede expresarse, lo cual resulta útil para reconocer a las variantes mal diferenciadas, ya que otros tumores de células redondas son negativos para este antígeno. También la actina se presenta al menos focalmente en 8-21% de los casos y la desmina es rara (2%) con positividad focal ^[48].

Recientemente se ha utilizado el TLE-1 en el diagnóstico del sarcoma sinovial. Es un anticuerpo que identifica una proteína producida por un miembro de la familia de genes TLE (Transducin-Like Enhancer of split), que se asocia con la vía de señalización "Wnt". Este gen está estrechamente relacionado con el sarcoma sinovial, y en diferentes estudios de perfiles genéticos se ha identificado particularmente el tipo 1 (llamado TLE-1). La proteína TLE es temporalmente expresada durante la vida embrionaria en el proceso de desarrollo de la neurogénesis y hematopoyesis.

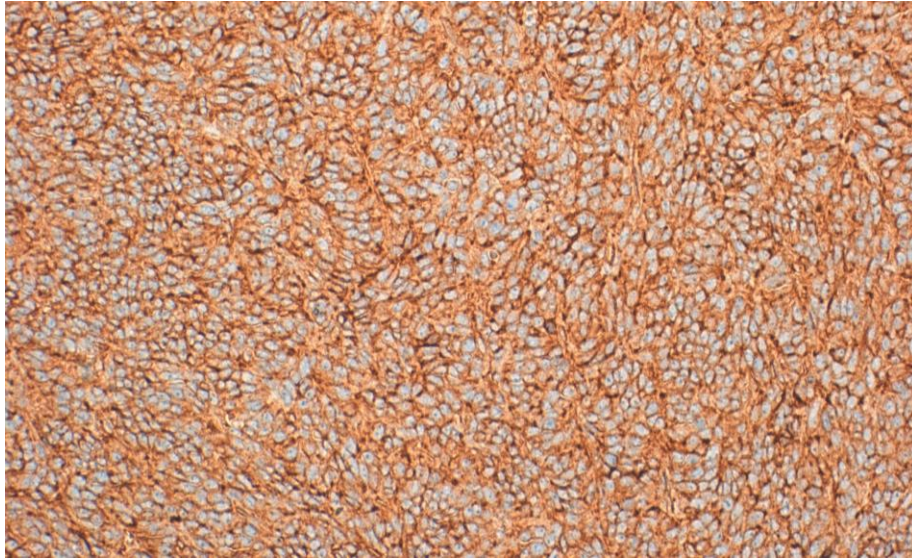


Figura 10. Sarcoma sinovial poco diferenciado.

Positividad difusa para CD99.

Actualmente hay estudios que sustentan la idea de que la sobreexpresión del TLE-1, puede tener un papel importante en la biología del sarcoma sinovial y su identificación puede resultar un potencial blanco terapéutico. Terry y cols ^[49] demostraron que la detección inmunohistoquímica del TLE-1 no sólo es muy sensible con una expresión 97% de los casos, sino también muy específica en el contexto comparativo de otros sarcomas que tuvieron expresión poco frecuente y de poca intensidad como los schwannomas (27%), los sarcomas de Ewing (8%), los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (5%), y nulo en el sarcoma pleomórfico indiferenciado o también conocido clásicamente como histiocitoma fibroso maligno. Sin embargo, recientemente Kosemehmetoglu y cols ^[50] estudiaron 163 tumores de tejidos blandos y hueso y confirmaron la alta sensibilidad del TLE-1 en el sarcoma sinovial, pero la especificidad resultó baja.

Por tanto TLE-1 debe considerarse una herramienta útil junto con otros marcadores (como el EMA, diversas citoqueratinas y el Bcl2), en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias mesenquimatosas.

6. Hallazgos citogenéticos y de genética molecular

En la práctica totalidad de los sarcomas sinoviales y con independencia de su tipo se encuentra una traslocación específica y constante, t (X; 18) (p11;q11) , que en la mayoría de los casos es equilibrada y recíproca. Esta traslocación implica la fusión del gen SYT del cromosoma 18 con los genes SSX1 o SSX2 del cromosoma X (los dos en Xp11) o, con menos frecuencia con el gen SSX4 (también en Xp11). La importancia de la identificación del tipo de fusión (SYT-SSX1, SYT-SSX2, o raramente SYT-SSX4) radica en que éstas participan en el mecanismo de crecimiento y progresión del SS ^[51]. Además varios estudios, como el de Ren et al ^[52] en 2013, señalan que los sarcomas sinoviales con SYT-SSX1 cursan con peor pronóstico, cuando se comparan con los casos que presentan SYT-SSX2. En el estudio multiinstitucional retrospectivo de 243 casos de sarcoma sinovial, realizado por Ladanyi y cols ^[53], el SYT-SSX1 fue el único factor independiente de la supervivencia global en pacientes con la enfermedad localizada al momento del diagnóstico, aunque posteriormente otros autores lo han puesto en duda.

Al estudiar el ciclo celular y la traslocación del sarcoma sinovial, Xie y cols ^[54] informaron la asociación de la fusión SYT-SSX1 e incremento de la expresión de las ciclinas A y D1, estableciendo así un nexo entre la t (X;18)(p11.2; q11.2) y la maquinaria del ciclo celular. En el ciclo celular normal, la

ciclina D1 forma complejos activos con la cinasa dependiente de ciclina 4(CDK4), para fosforilar pRb, lo que permite entrar al ciclo y ejercer la regulación temprana durante la fase G1 y también parece ser la conexión con las vías RB y el p53. Se ha analizado el porcentaje de expresión inmunohistoquímica de la ciclina D1, el cual ha variado entre 59-65% de positividad nuclear. La ciclina D1 participa con otros componentes del ciclo celular regulando diferentes conductas biológicas, como es el caso de su asociación con la vía Wnt-B/catenina, en donde la expresión inmnohistoquímica de ambas es más constante en sarcomas sinoviales metastásicos (ciclina D1 en 80%, B catenina en 70%), que cuando se compararon con no metastásicos (ciclina D1 en 59%,B-catenina en 41%) [55,56].

El gen supresor p16^{INK4A} se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) y codifica dos proteínas: p16 y p14^{ARF}. La p16 actúa en el ciclo celular bloqueando la progresión de la fase G1-S, al interferir en el complejo ciclina D/CDK4 y en forma secundaria inhibe la fosforilación del Rb, causando la detención del ciclo celular en G1. Este gen está frecuentemente mutado o inactivado por hipermetilación en neoplasias humanas y recientemente fue descrita la eliminación del gen p16^{INK4A} (CDKN2A), como un evento genético frecuente en el sarcoma sinovial [40, 55, 56].

7. Diagnóstico

Atendiendo a las cifras de incidencia de la enfermedad, según las cuales se diagnostican 2-4 sarcomas de partes blandas de los miembros cada 100.000 habitantes y año, se calcula que un médico de atención primaria verá uno cada 24 años y un especialista general poco más durante su práctica habitual. El conocimiento de la existencia y el significado de una enfermedad tan poco frecuente y trascendente, a menudo ignorada también por el paciente, es fundamental para una asistencia de calidad en tiempo y forma, de lo que depende el pronóstico de la enfermedad. La forma adecuada del tratamiento se refiere, en primer lugar, al sitio donde debe realizarse, que debe ser en centros especializados de referencia, donde el diagnóstico es más seguro en lo relativo a la biopsia y a su interpretación patológica, así como en cuanto a lo relativo a los resultados terapéuticos oncológicos y funcionales. Respecto al tiempo, cuanto antes comience el tratamiento de un sarcoma, mejor. Incumplir alguno de los preceptos anteriores pone en riesgo la salud del paciente, encarece los costes, y expone al profesional al escrutinio de la sociedad, del paciente y su familia, además de posibles demandas médico-legales. La existencia de un circuito ágil y sencillo de derivación en el contexto de una relación fluida entre los profesionales sanitarios es otro elemento fundamental ^[57, 58, 59].

El diagnóstico de los sarcomas de partes blandas en general, así como del sarcoma sinovial en particular, se basa en la combinación de datos aportados por la historia clínica, una exhaustiva exploración física y distintas pruebas complementarias.

Los estudios analíticos no presentan valores anormales que puedan contribuir directamente al diagnóstico ^[60].

En toda tumoración persistente de los tejidos blandos debe hacerse un estudio de imagen adecuado antes de proceder a una intervención diagnóstica o terapéutica (biopsia o cirugía), ya que ésta alterará las futuras imágenes. Hay que recordar que el hematoma persistente no existe, sobre todo, sin factores de riesgo (anticoagulantes o hemofilia entre otras). El error más frecuente es operar de entrada un sarcoma con un diagnóstico de hematoma o absceso. La rotura del tumor relacionada con el drenaje contaminará todo el campo operatorio y dificulta las reintervenciones.

En la ecografía, la necrosis tumoral puede inducir también a pensar en un hematoma, por lo que hay que ser prudente, sobre todo porque a veces se recoge un antecedente de traumatismo en los pacientes que desarrollan un sarcoma ^[58].

No existe ninguna técnica de imagen que permita diferenciar con certeza las lesiones benignas de las malignas, si bien la RM ha mejorado considerablemente el rendimiento de este tipo de estudios ^[57].

Para que el tratamiento sea apropiado, es imprescindible una estadificación precisa, y es aquí donde el avance en las técnicas de imagen han jugado un papel crucial, no sólo en el estudio local sino también en el de una posible extensión regional y a distancia. Por tanto la secuencia habitual debe ser la de un primer acercamiento con un diagnóstico en base a los datos clínicos, para posteriormente realizar un estudio local, en base fundamentalmente a la radiografía convencional, ecografía y RM, y estudio de extensión mediante TC toracoabdominopélvico, gammagrafía y PET-TC. Las

pruebas complementarias no son excluyentes sino sumatorias, pero se deben adecuar a las condiciones del caso, así como a los medios disponibles. Como último paso se realizará la biopsia guiada.

Como es normal este complejo protocolo diagnóstico debe ser dirigido por un Comité de tumores musculoesqueléticos, que reúna a los distintos especialistas (Oncólogos, Cirujanos Ortopédicos, Cirujanos Generales, Oncólogos radioterápicos, Radiólogos y Anatomopatólogos), especialmente formados en esta superespecialidad [58, 59, 60, 61].

7.1. Clínica y exploración física

El tiempo transcurrido desde que el paciente presenta un primer síntoma y consulta con el médico es variable. De forma general el tumor crece de forma lenta e insidiosa, a menudo produciendo una impresión falsa sobre su malignidad y retrasando el diagnóstico y el tratamiento. En la mayoría de los casos, la duración está alrededor de los 2-4 años, pero existen casos descritos en la que el paciente refiere molestias, dolor o refiere una tumoración incluso de 20 años antes de la consulta. Es habitual que en estos casos se hagan diagnósticos iniciales erróneos de artritis, sinovitis o bursitis. La presentación más frecuente es la de una tumoración o una tumefacción palpable y profunda, asociada a dolor espontáneo o a la palpación en algo más de la mitad de los casos. Con menos frecuencia, la única manifestación de la enfermedad es el dolor. Puede producir una pequeña limitación de movimientos, pero rara vez se encuentra un trastorno funcional importante, y cuando esto ocurre casi siempre

se asocia a tumores grandes de larga evolución y poco diferenciados. El mecanismo del síntoma habitual del dolor y la sensibilidad a la palpación es desconocido. Otros síntomas clínicos dependen de la localización del tumor, y la afectación primaria o secundaria de los nervios puede provocar dolor irradiado, entumecimiento o parestesias. En los casos de tumoraciones de mayor tamaño existe la evidencia de una circulación colateral ^[8,14].

Aunque no se ha asociado como factor etiológico, lo que si es cierto que en una pequeña parte de los sarcomas sinoviales el paciente refiere algún tipo de antecedente traumático, que no suele ser de gran intensidad y se asocia a la realización de actividades deportivas o recreativas. El intervalo entre dicho episodio y la aparición del tumor es muy variable, oscilando desde pocas semanas a incluso más de 30 años. Lo más probable es que el traumatismo sea una mera coincidencia, ya que esta entidad predomina sobre las extremidades, región corporal más propensa a sufrir lesiones traumáticas ^[62].

Hay casos descritos en la literatura en los que se ha asociado a un implante metálico como una prótesis total de cadera (PTC) con la posterior aparición de un sarcoma sinovial. Esta asociación de implantes metálicos y aparición de procesos malignos ha sido estudiada, y hasta la fecha no se ha establecido una relación directa. También hay descritos casos de aparición en el campo de la radiación terapéutica ^[63,64].

7.2. Exploraciones complementarias

7.2.1. Radiografía simple

La introducción de estudios radiológicos de tecnología avanzada ha conducido al olvido de la radiografía convencional para el estudio de las masas de partes blandas. Las radiografías en estos casos normalmente no aportan información adicional, aunque en ciertas ocasiones permiten detectar calcificaciones sutiles o alteraciones óseas, que pueden ser de mucha utilidad para el diagnóstico y que son más difíciles de visualizar en otros estudios, como la ecografía o RM. Como no es posible determinar si nos va a ser de ayuda o no su uso, se considera que al ser un medio diagnóstico barato y accesible debe ser una exploración a realizar en el momento inicial para el estudio local ^[65].

En el caso concreto del sarcoma sinovial, la radiografía convencional puede ser muy útil de cara a plantear un diagnóstico preoperatorio, sobre todo en base a la presencia de calcificaciones. En la mayor parte de los casos, aparecen en las placas simples como tumoraciones redondeadas u ovaladas, más o menos lobuladas o definidas y de densidad variable, localizadas generalmente alrededor de una articulación. No suele provocar invasión ósea, aunque en alrededor del 15-20% de los casos puede producir desde una reacción perióstica, una erosión ósea superficial o incluso una invasión clara. En el caso de una destrucción masiva del hueso, que es una eventualidad poco frecuente, se suele asociar a SS escasamente diferenciados, de larga evolución o de gran tamaño. Por tanto la característica radiológica más

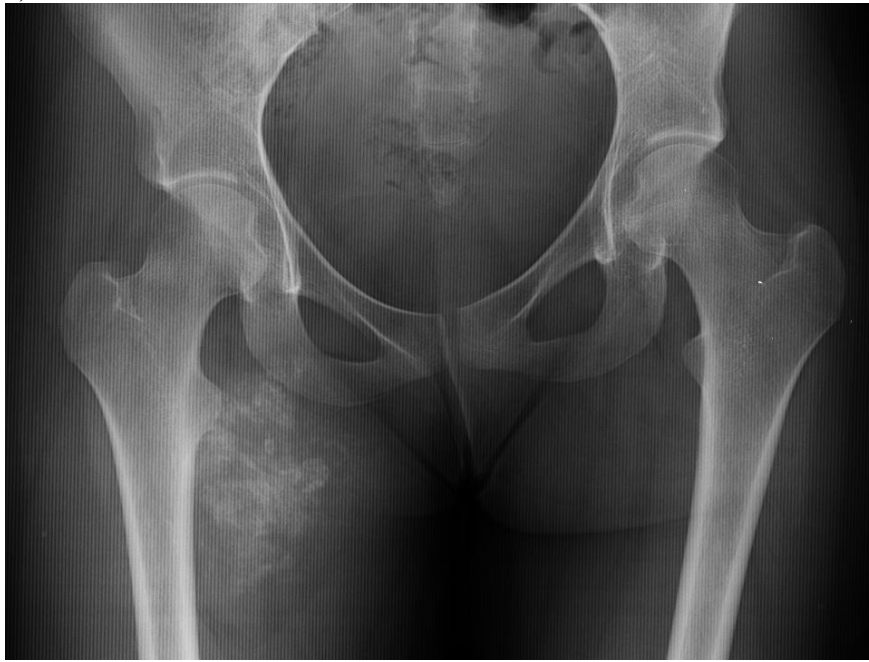
llamativa, presente en el 15-20% de los casos es la presencia de múltiples pequeñas zonas radiopacas, debidas a calcificaciones, o con menos frecuencia, a formación de hueso. Normalmente estas imágenes consisten en un fino punteado, pero a veces grandes porciones de la tumoración aparecen marcadas o incluso perfiladas por masas radiopacas. La confusión con otras entidades de sarcomas de partes blandas es posible, pero en la mayor parte de éstos no se encuentran opacidades radiológicas, salvo en el osteosarcoma extraexquelético, un tumor que tiende a ocurrir en pacientes de mayor edad ^[66, 67] (Figura 11).

7.2.2. *Ecografía*

La ecografía es una técnica imprescindible cuando se trata de valorar lesiones superficiales (palpables) de partes blandas. Su uso podría quedar definido por los siguientes objetivos:

- Diferenciar tumor de pseudotumor.
- Diferenciar masa sólida de quística.
- Determinar la localización exacta.
- Precisar número, tamaño y contornos.
- Relación con las estructuras adyacentes (neurovasculares).
- Determinar la vascularización (Doppler).
- Formular una primera hipótesis diagnóstica.
- Guiar y marcar las biopsias.
- Seguimiento.

a)



b)



Figura 11: Radiografía simple.

a) Proyección anteroposterior (AP) de pelvis: Masa de partes blandas, parcialmente calcificada, en la cara interna del muslo y que no parece afectar al hueso. Compatible con tumoración de partes blandas, miositis osificante o un hematoma calcificado.

b) Proyección AP de pie. En la cabeza de 1º metatarsiano se observa una masa de partes blandas con calcificaciones dispersas que erosiona la cortical ósea, compatible con un sarcoma sinovial en el pie.

Todo ello se consigue con buena calidad y, en ocasiones, con una alta especificidad. Aunque con menos fiabilidad que la RM, también la ecografía es capaz de detectar las recurrencias de los tumores superficiales, tras su escisión. Por su gran versatilidad y bajo coste, se ha convertido en la técnica de elección para guiar la obtención de muestras en aquellas lesiones accesibles y sin riesgo de complicaciones ^[58].

El examen inicial debe determinar la existencia real del tumor, ya que en muchas ocasiones se trata de pseudotumores originados en: irregularidades del tejido graso subcutáneo, cicatrices, variantes anatómicas (músculos supernumerarios) o incluso, subjetividades de los pacientes ^[61].

La diferenciación entre una lesión quística, sólida-quística y sólida mediante ecografía resulta muy importante, por ejemplo en la caracterización de lesiones quísticas sin complicaciones a nivel de muñeca, hueso poplíteo o alrededor del tobillo que sugieren con alta probabilidad el diagnóstico de ganglión o quiste sinovial. Es necesario realizar siempre un examen cuidadoso en búsqueda de cambios en su contenido, engrosamiento parietal, aparición de tabiques y estudio Doppler para descartar presencia de flujo anómalo ya que estas formaciones son habitualmente “avasculares”. Cualquier desviación de estos criterios deberá hacer sospechar de una patología de mayor trascendencia, como por ejemplo, el sarcoma sinovial que puede tener forma cistoidea, simulando quistes sinoviales, en especial en paciente jóvenes con lesiones alrededor de la articulación de la rodilla ^[68, 69].

Caracterizando en particular con la ecografía el sarcoma sinovial, se describe como lesiones habitualmente redondeadas y bien definidas, homogéneas, evocando pocas sospechas de su naturaleza agresiva. Puede

contener en su interior regiones de degeneración quística, hemorragias o necrosis, además de presentar patrones anormales de vascularización en el estudio Doppler^[70,71].

7.2.3. Tomografía computarizada (TC)

La TC basa su semiología en los mismos principios que la radiología, permitiendo una mejor valoración de la extensión, al aportar una mayor resolución espacial. La capacidad de realizar cortes finos para obtener reconstrucciones 2D y 3D de calidad, no sólo de estructuras óseas, sino de estructuras vasculares, con excelente resolución, la hacen ser una técnica atractiva en algunos casos. Una de estas utilidades concretas es la guía para las biopsias percutáneas, aportando seguridad y fiabilidad durante su realización, cuando no se puedan acceder mediante ecografía. Sin embargo, sigue teniendo una menor resolución que la RM, por lo que su utilización es limitada en el campo de los sarcomas de partes blandas, ya que pequeñas lesiones pueden ser imperceptibles para esta prueba^[58,70].

Cuando son visibles, estas lesiones son masas a menudo heterogéneas, de contornos polilobulados, con densidad similar o ligeramente menor a la de la musculatura. Es frecuente que presenten en su interior zonas de necrosis que se observan con menor atenuación, o hemorragias, que al contrario tienen mayor atenuación. Con el contraste intravenoso destaca su gran heterogeneidad. Pueden provocar desde una leve erosión sobre el hueso a una destrucción ósea agresiva. Con menos frecuencia pueden simular masas quísticas o hematomas^[65].

Para el estudio de extensión será fundamental la TC, que normalmente se hará de forma protocolizada durante el seguimiento del paciente y que abarcará desde el tórax, donde son más frecuentes las metástasis, pasando por el abdomen, hasta la pelvis (TC toraco-abdomino-pélvico). La radiografía simple de tórax también es importante para el despistaje, pero sólo detecta nódulos cuando su diámetro es superior a 8-9 milímetros (mm), por lo que puede no detectar nódulos malignos ^[61, 72].

7.2.4. Resonancia Magnética (RM)

Antes de que aparecieran las técnicas que permiten la obtención de cortes transversales, el diagnóstico de las neoplasias musculoesqueléticas se basaba en la radiografía y tomografía convencionales, como antes hemos mencionado. En los últimos años, la RM se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica para la valoración de los sarcomas de partes blandas y tumores del sistema musculoesquelético en general, gracias a una serie de características que la hacen superior al resto de pruebas como: mayor contraste de los tejidos blandos, capacidad multiplanar, ausencia de artefactos de "endurecimiento del haz" de la cortical ósea y a la diferente señal de la intensidad obtenida con diferentes secuencias de pulsos y parámetros de relajación, permitiendo una mejor caracterización tisular ^[66].

La RM se ha convertido en la técnica de elección en el manejo diagnóstico de los tumores de partes blandas, permitiendo una valoración cualitativa y morfológica, y así determinar los márgenes de seguridad quirúrgicos. Con esta prueba no sólo conseguimos la estadificación local del

tumor, sino también monitorizar la respuesta a las terapias adyuvantes o neoadyuvantes como la quimioterapia y detectar la recidiva tumoral ^[70] (Figura 12 y 13).

En los últimos años se ha popularizado el uso de la imagen de difusión (RM-D), la cual aporta información complementaria a las secuencias convencionales de RM. La RM-D permite detectar las diferencias en el movimiento browniano de las moléculas de agua en los tejidos, analizando cualitativamente y cuantitativamente la celularidad e integridad de la membrana celular. Parece ser un nuevo avance de cara al estudio local de la lesión, así como para su monitorización en la respuesta al tratamiento. Por otro lado la resonancia magnética contrastada dinámica (RMD), permite conocer el fenómeno fisiológico de la distribución del contraste mediante una curva de intensidad de señal-tiempo (TIC), de cuyo análisis puede deducirse información relevante sobre la vascularización y perfusión tisular, la permeabilidad capilar y el espacio intersticial del tumor. El hallazgo de una curva de pendiente elevada con lavado precoz de contraste en una lesión ocupante de espacio aumenta sensiblemente la posibilidad de malignidad histológica, aunque no es raro el hallazgo de curvas de este tipo en lesiones histológicamente benignas, y de curvas de perfil plano en tumores de reconocida malignidad. A pesar de todo, los estudios dinámicos de captación pueden aportar información de gran interés en el proceso de caracterización de las lesiones neoplásicas, ayudando a los restantes datos semiológicos a diferenciar las formas benignas de las malignas. Además permite delimitar con exactitud los márgenes del tumor frente al edema peritumoral, ayudando a la planificación diagnóstica al determinar las áreas más vascularizadas y, por tanto más probablemente

malignas, así como determinar con precisión el grado de respuesta a la quimioterapia, detectando con precocidad la recidiva en el seno del tumor tratado [73, 74, 75, 76].

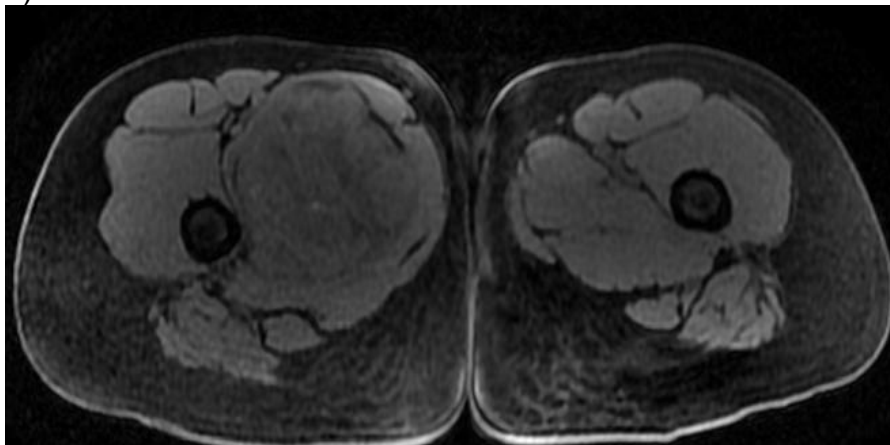
Desde finales de siglo XXI se conocen series de estudio de SS mediante RM como los de Galant J [77] o Jones BC [78], en los cuales se caracterizaban como lesiones que no presentan señal específica, mostrando una señal intermedia en T1, y una alta intensidad en T2 y STIR. Mostraban en el 78% de los casos lesiones heterogéneas que se atribuían a los distintos componentes de estos tumores.

El avance de la tecnología ha conseguido mejorar las imágenes obtenidas, consiguiendo nuevas secuencias y reconstrucciones que ayudan al estudio. A pesar de esto, en los estudios más actuales se sigue manteniendo que no presentan una señal específica distinta a la de otras tumoraciones. La imagen de RM no consigue diferenciar u orientar hoy día entre los subtipos histológicos, siendo este papel del patólogo. Los tumores por debajo de 5 cm, son a menudo homogéneos en todas las secuencias y simulan procesos indolentes que con frecuencia presentan un crecimiento lento de hasta años de evolución pese a su carácter maligno. Mientras que las lesiones de mayor tamaño son generalmente lobuladas, bien definidas, que en T1 tienen una intensidad ligeramente inferior a la del músculo. En las imágenes potenciadas en T2, la mayoría son heterogéneas y con alta intensidad. Porciones que muestran alta señal en T1 y T2, provocadas por hemorragias o material proteico se han descrito hasta en un 73% de casos, contrastando con otros sarcomas de partes blandas donde la hemorragia es muy poco común.

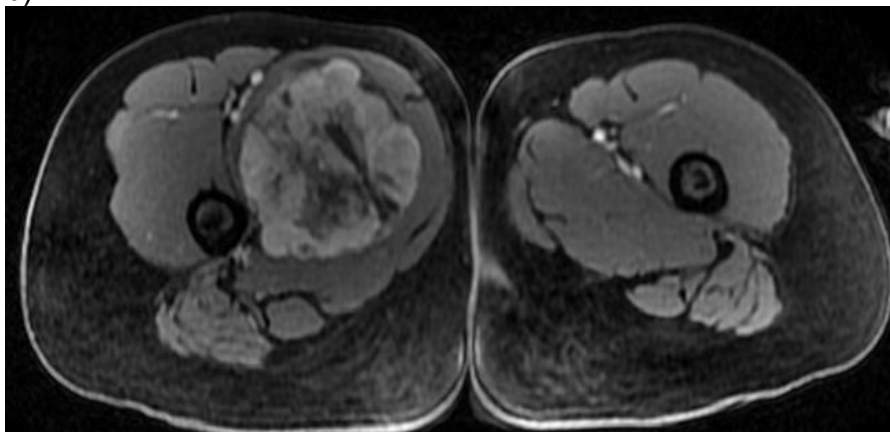
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El hallazgo más característico, aunque poco frecuente, es el signo de la triple señal. Este signo se caracteriza por la coexistencia de señales intermedias (elementos sólidos), hiperintensas (hemorragias y necrosis) e hipointensas (fibrosis o calcificación). Aunque este signo también se ve en otros tumores malignos, incluyendo el histiocitoma fibroso maligno. Otro signo común pero no característico es el encontrar nivel de “líquido-líquido” en el 10-25% de los casos. La combinación de septos, multilobulaciones y hemorragias con nivel de fluido da una apariencia de “cuenco de uvas”. En definitiva el hallazgo más frecuente es el de una masa de tejido blandos multilobuladas, habitualmente bien definida, puede ser infiltrante, de señal intermedia heterogénea en secuencias potenciadas en T1, e hipertintensa en las potenciadas en T2 [70, 79, 80, 81, 82].

a)



b)



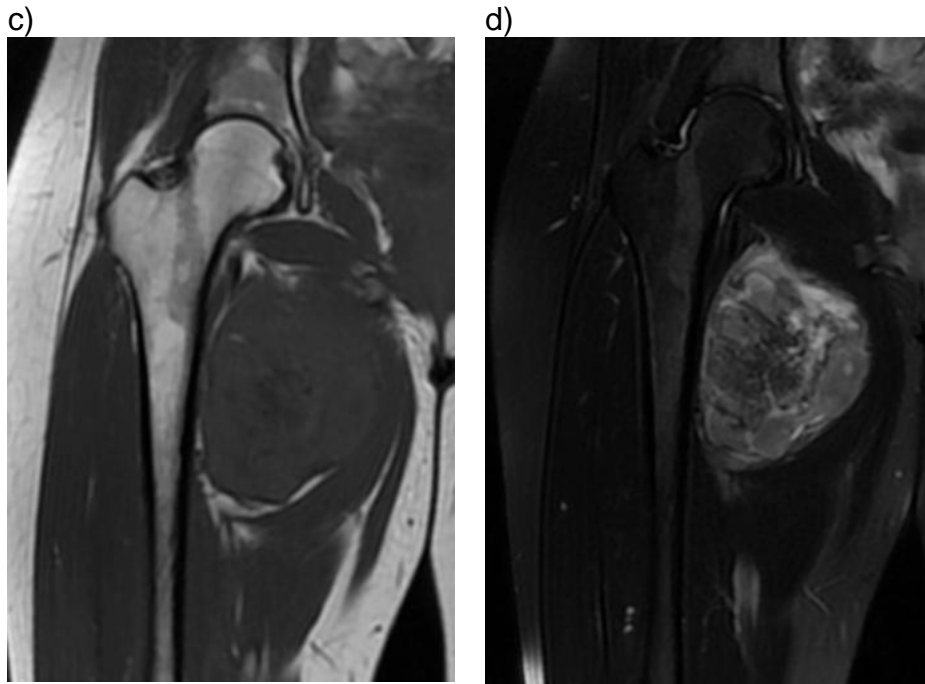


Figura 12. Masa de partes blandas en cara interna del muslo compatible con sarcoma sinovial.

a) y b) Imágenes axiales de secuencias con contraste, donde se aprecia como el tumor tiene un realce progresivo y centrípeto, mostrando una zona central hipointensa que no realza que puede estar en relación con áreas de calcificación o de necrosis.

c) Imagen coronal en T1 que muestra la masa de partes blandas, ligeramente heterogénea, siendo ligeramente hiperintensa con respecto al músculo.

d) Imagen coronal en T2, donde se ve la masa con un aspecto heterogéneo, identificándose zonas de disminución de la intensidad de señal y otras de aumento de la misma.

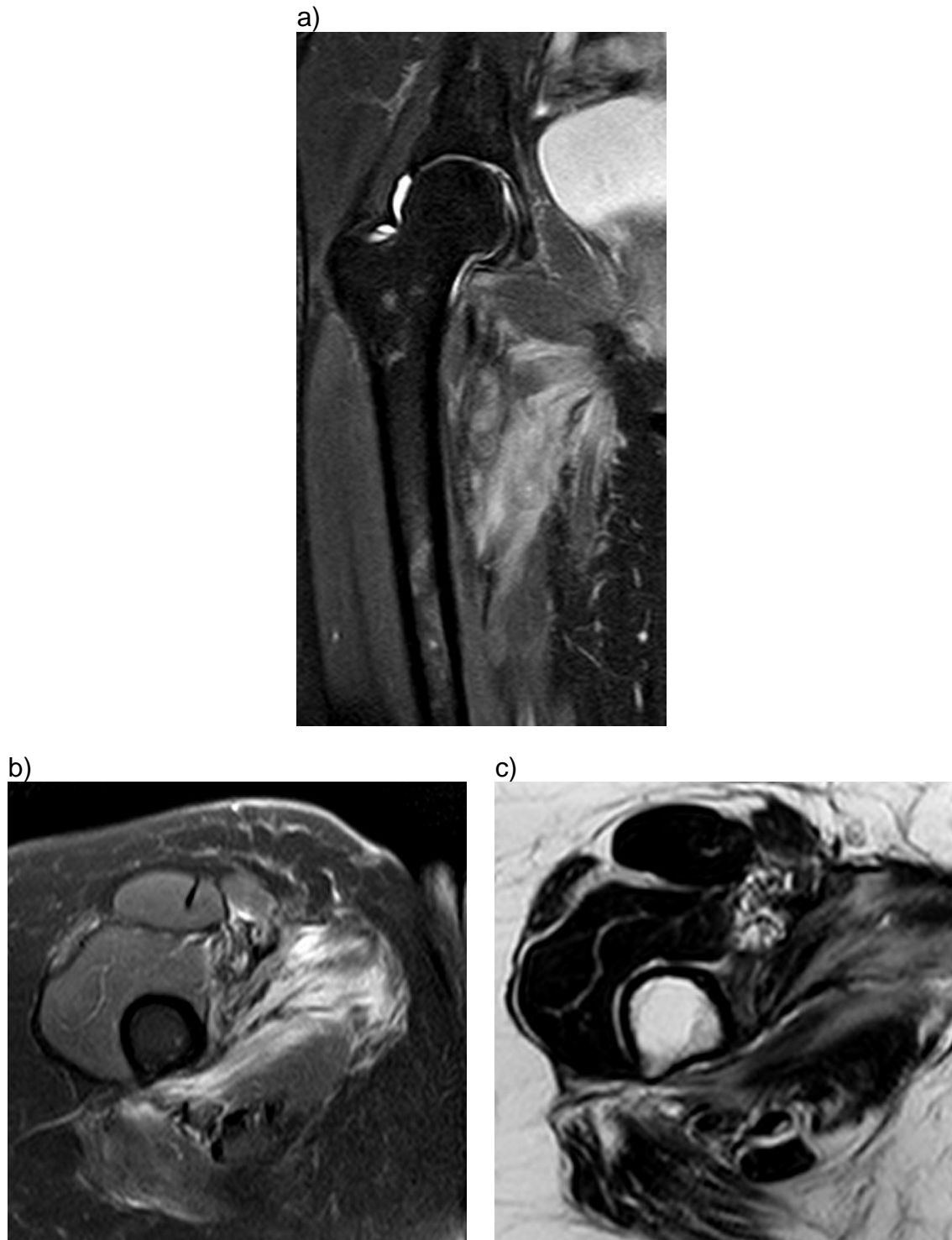


Figura 13. Estudio de seguimiento.

a) Imagen coronal T2, b) Imagen axial T2, c) imagen axial T1, que ponen de manifiesto el edema y los cambios inflamatorios secundarios a la cirugía.

7.2.5. Gammagrafía

La gammagrafía ósea ha sido una prueba complementaria de ayuda en el pasado para el estudio de extensión a nivel óseo, pero hoy día se ha visto superado por el PET-TC con FDG, el cual es verdaderamente útil para la detección de las metástasis en las partes blandas y óseas, con mejor rendimiento global que la gammagrafía, salvo en algunos casos de osteosarcomas ^[83,84] (Figura 14).



Figura 14.

Gammagrafía ósea en la que se detecta hipercaptación a nivel de fémur distal izquierdo.

7.2.6. PET-TAC

La Tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía convencional (PET/TC) es una técnica de imagen híbrida que combina la información anatómica de la TC con la metabólica tras la administración de radiofármacos específicos, de los cuales el más usado es la ^{18}F -fluordesoxiglucosa (FDG). La mayor captación del FDG de las lesiones malignas es la base de la aplicación de la técnica en oncología. En el aparato locomotor existen captaciones óseas y en partes blandas que son fisiológicas o benignas y que se deben diferenciar de las malignas, secundarias o primarias. Las limitaciones más importantes son los procesos inflamatorios o infecciosos activos (positivos en PET) y las lesiones de tamaño inferior a un centímetro, quísticas, necróticas o de bajo grado (negativos en PET) ^[84].

La PET/TC en el aparato locomotor permite especialmente la detección de metástasis, la estadificación y monotorización de la respuesta al tratamiento. Respecto a los sarcomas de partes blandas puede contribuir a la mejor caracterización tumoral y estratificación de la agresividad, la guía de biopsia, la estadificación y reestadificación, la detección de la recidiva local y la monotorización del tratamiento. Existen trabajos donde se correlaciona la indiferenciación y el mayor grado histológico con la captación del FDG, siendo los tumores más agresivos los que muestran una mayor avidéz metabólica. Ésto puede tener algunas aplicaciones directas como son la gradación “clínica” en los tumores no definibles por criterios histológicos, la detección de la malignización de las lesiones benignas preexistentes y la guía de biopsia para

la toma de muestras en las localizaciones más activas de la masa, que suele ser heterogénea ^[85, 86].

En la estadificación la TC de tórax es muy eficaz para la detección de metástasis pulmonares (localización más frecuente de las metástasis). Sin embargo, la PET/TC con FDG es especialmente útil para la detección de las metástasis no sospechadas en las partes blandas y óseas, con mejor rendimiento global que la gammagrafía ósea ^[84, 87].

En la detección de la recidiva local, la PET/TC con FDG puede ayudar a diferenciarla de los cambios post-tratamiento por su elevado valor predictivo negativo en los tumores agresivos. La reestadificación puede ser necesaria en pacientes seleccionados cuando se plantea la exéresis de una recidiva local o de metástasis pulmonares ^[85] (Figura 15).

La imagen molecular aporta una información de importancia creciente en la evaluación de la respuesta. En ocasiones, algunos sarcomas no modifican significativamente su tamaño tras la quimioterapia neoadyuvante y los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) para la evaluación de la respuesta al tratamiento no son aplicables. La respuesta metabólica mediante PET/TC en la disminución de la captación de FDG es más objetiva (ya que puede ser cuantificada mediante parámetros como el Standardized Uptake Value, más conocido como SUV) y predice la respuesta patológica con mayor precisión diagnóstica que los criterios RECIST ^[86].

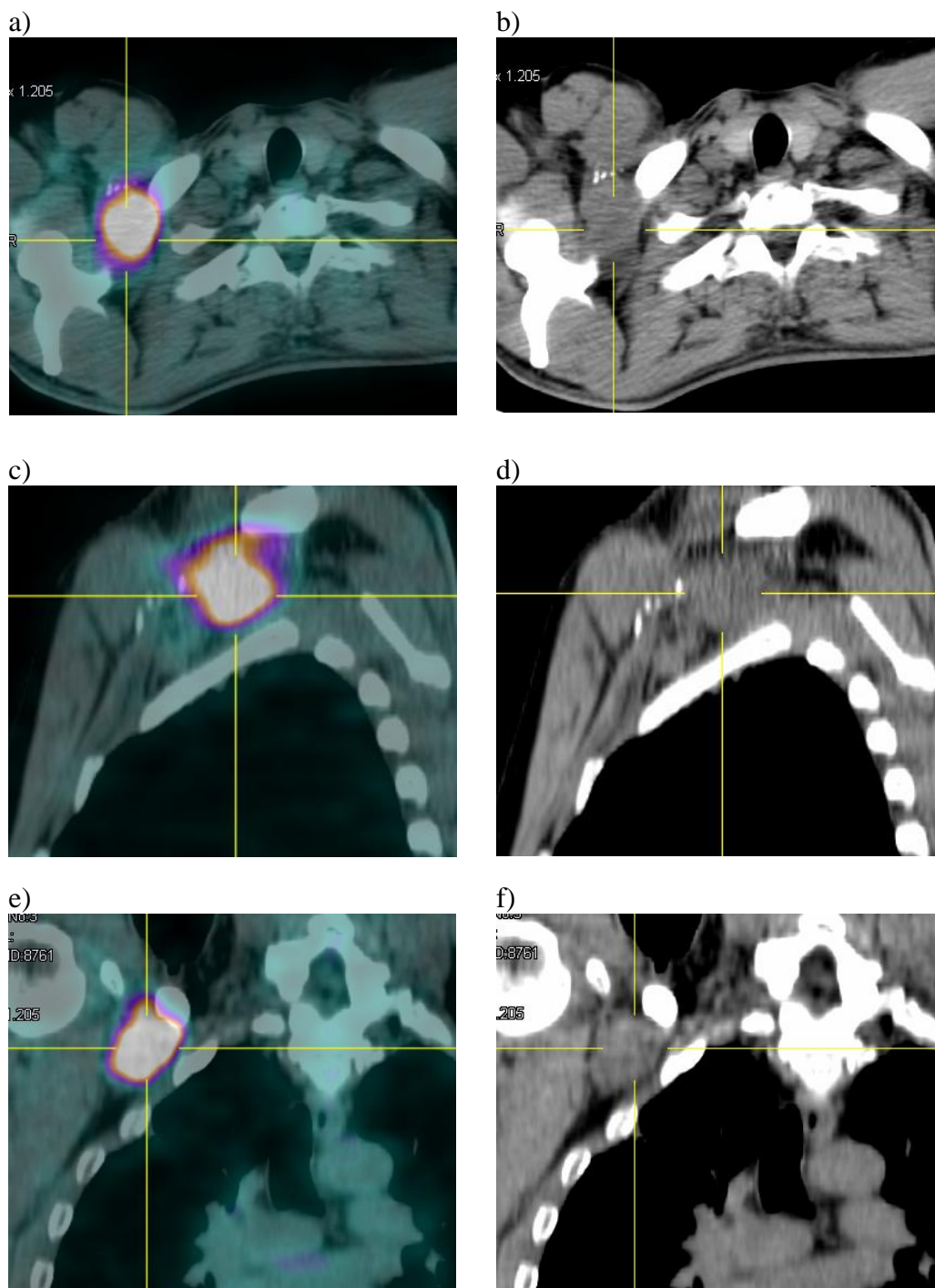


Figura 15. Caso clínico con seguimiento mediante PET-TC.

Paciente que fue operado en de sarcoma sinovial en región proximal de brazo derecho. En el control PET-TC, se observa imagen hipercaptante en zona preescapular, compatible con recidiva local.

La reducción de la captación de FDG puede utilizarse para identificar los pacientes respondedores de forma precoz, incluso tras la administración del primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes respondedores a la quimioterapia neoadyuvante, con una reducción del SUV entre el 30-40% según las series, presentan una mayor supervivencia global y mayor tiempo libre de enfermedad que los no respondedores. Con todos éstos se postula que la detección de los respondedores y de los que no podría implicar importantes cambios en el manejo terapéutico en un futuro próximo. Los pacientes no respondedores por PET son los que presentan una resistencia tumoral durante el curso de la terapia neoadyuvante y que, consecuentemente, podrían beneficiarse de la intensificación del tratamiento o de una resección precoz. Los buenos respondedores podrían ser incluidos en protocolos terapéuticos menos tóxicos [85, 88, 89].

También hay artículos recientes, como el de Lisle y cols [90] en 2009, con un nivel I de evidencia, en el que se habla de la utilidad del SUV en el manejo terapéutico del sarcoma sinovial en concreto. Se analizaron los valores de SUV máximo en 44 pacientes con sarcoma sinovial antes de realizar cualquier gesto terapéutico, con fin de analizar la capacidad de predecir la supervivencia en estos pacientes. Se obtuvieron valores que iban desde 1,2 como mínimo a 13 como máximo (mediana: 4,35). Se concluye en este artículo que aquellos pacientes con un SUV mayor a 4,35, tuvieron un tiempo libre de enfermedad y supervivencia disminuido, y por tanto, tenían un alto riesgo de tener enfermedad recurrente o metastásica.

7.3. *Biopsia*

Las razones que justifican la necesidad de la biopsia en la inmensa mayoría de los casos son las siguientes ^[57]:

- Despistaje de un tumor benigno o maligno.
- Confirmar que se trata de un tumor conjuntivo y no de linfoma, tumor germinal o metástasis de carcinoma, en los que como primera medida no está justificado un tratamiento quirúrgico sistemático.
- Definir desde el principio el tipo de cirugía que debe realizarse. La mayoría de los tumores conjuntivos benignos pueden enuclearse, mientras que un sarcoma exige una cirugía ampliada. No siempre es posible una reintervención para ampliar una exéresis tras una cirugía inicial inadecuada y la reintervención tampoco permite que el paciente vuelva a encontrarse en una situación óptima; sobre todo, cuando se ha producido una rotura tumoral.
- Plantear un tratamiento neoadyuvante cuando se trata de un tumor localmente avanzado.

Anteriormente la elección de la técnica de biopsia para las masas de partes blandas dependía del tamaño y la localización de la lesión. La biopsia incisional se consideraba el patrón de referencia para las masas grandes y profundas, permitiendo conseguir abundante material para el diagnóstico histológico. Los principales inconvenientes de esta técnica son la siembra del tumor hacia los compartimentos adyacentes, los riesgos de hematoma, las complicaciones de la herida por infección y la necesidad de hospitalización del

paciente. La alternativa es realizarla de forma percutánea guiada por técnicas de imagen, por lo que será fundamental contar con un Servicio de Radiología con formación específica para la realización de estas técnicas. Esta forma menos agresiva de obtención de muestra ha supuesto todo una revolución desde hace más de 20 años, pasando de utilizarse en menos del 10% de los casos a más de 80% en la actualidad ^[91,92].

Un primer aspecto fundamental de cara a realizar la biopsia cerrada, es conocer la anatomía compartimental, de manera que la regla de oro a la hora de planificar la biopsia percutánea es respetar el compartimento anatómico en cuestión. Por tanto una correcta biopsia de un tumor musculoesquelético comienza por una detallada descripción de su extensión locorregional en el estudio de RM, bajo el concepto de esta estructuración anatómica ^[58,93].

La norma general para la planificación del punto de abordaje y trayecto de la biopsia, es el camino más directo a la lesión, siempre que cumpla dos requisitos fundamentales:

- 1) No atravesar otro compartimento anatómico.
- 2) Que coincida con la vía de abordaje quirúrgico definitiva.

Junto a estos 2 principios básicos, se debe evitar contaminar el eje vasculonervioso y las articulaciones.

Es importante planificar la parte de la lesión que se va a biopsiar. Se deben evitar las áreas de necrosis o hemorragia. En general, se obtienen mejores muestras de la periferia de la tumoración, siendo también preferible localizar las zonas con mayor actividad metabólica.

Si bien una punción aspiración con aguja fina (PAAF), puede ser efectiva en afecciones como metástasis o mieloma, en general debe realizarse biopsia

con aguja gruesa por su mayor fiabilidad. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia percutánea se ha relacionado con la longitud del cilindro de tejido de la muestra obtenida, prácticamente el doble en cilindros de más de 10 mm (82%), respecto de aquellos de menos de 5 mm (42%), con un rendimiento diagnóstico óptimo con la obtención de 4 muestras en los tumores de partes blandas. Parece establecido que las agujas deben ser de al menos 16 G, con cilindros de 10-20 mm. A la hora de graduar las biopsias con aguja gruesa, se debe aceptar que la presencia de áreas de alto grado en varios de los cilindros permite el diagnóstico de sarcomas de alto grado porque es poco probable que contar con más material determine con una gradación menor de la lesión. Al mismo tiempo no se debería aceptar una lesión como de bajo grado si el número de cilindros es pequeño, la lesión no ha sido muestreada o si los estudios radiológicos muestran signos de alto grado. Las biopsias con aguja gruesa que contienen necrosis suelen corresponder a un sarcoma de alto grado, dado que es poco probable que un material tan limitado pudiere acceder a un foco solitario o limitado de necrosis. Sin embargo los patólogos deben estar seguros de que se trata de necrosis coagulativa y no hialina, por un tratamiento o cirugía previa ^[93, 94, 95].

Como guía de imagen en los sarcomas de partes blandas se suele usar la ecografía. Una vez planificada la biopsia, se marca en la piel el punto de

incisión con visualización ecográfica de la tumoración en tiempo real. El seguimiento ecográfico de la aguja (con un plano paralelo al haz de ultrasonidos), requiere un trayecto menos vertical que con la TC. La muestra se envía en formol para estudio histológico. Si el trayecto es profundo, es recomendable la colocación inicial eco-dirigida de una aguja introductora 15G, dejando el extremo inmediatamente superficial a la tumoración. A continuación se pueden dar los pases necesarios con aguja de disparo automático de 16G, coaxial a la aguja introductora, y con visualización ecográfica en tiempo real. Podría ser preferible la realización con control de TC cuando la visualización ecográfica no sea óptima^[93] (Figura 16).

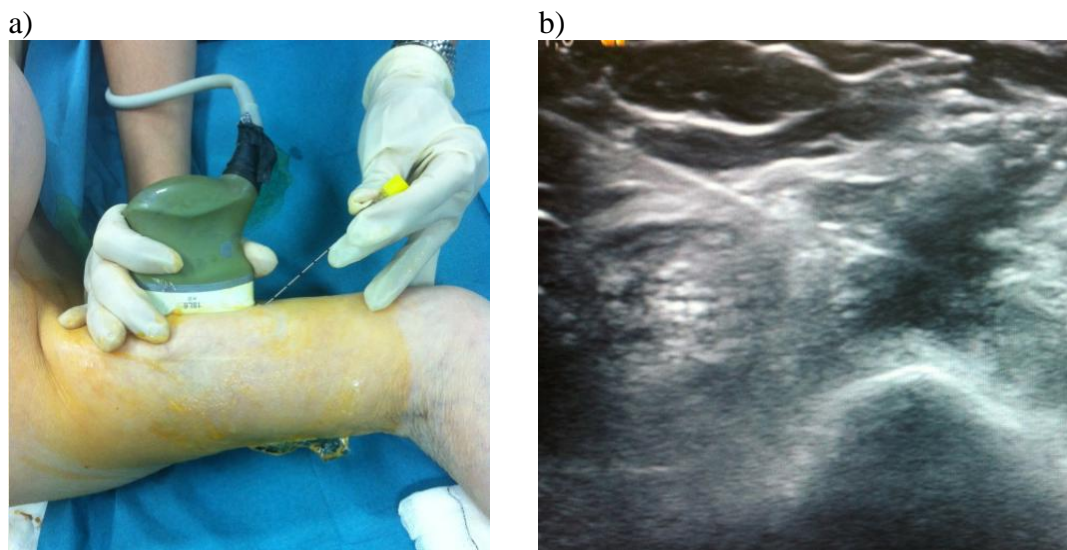


Figura 16.

a) Técnica de biopsia ecoguiada.

b) Visión ecográfica de seguimiento de aguja de biopsia, hasta llegar a la tumoración.

El pronóstico de los sarcomas musculoesqueléticos se relaciona con el adecuado manejo en el seno de los equipos multidisciplinares con formación específica. El radiólogo es el responsable en este caso de realizar la biopsia percutánea con control de imagen de estos tumores, que se ha impuesto a la quirúrgica, con una fiabilidad diagnóstica de al menos el 80%. En un estudio de Mankin y cols ^[96], se analizaron de forma exhaustiva las tasas de complicaciones, errores y efectos nocivos relacionados con las biopsias. En dicho estudio se demuestra que la incidencia de problemas significativos en el manejo del paciente debido al uso de técnicas inapropiadas de biopsia es de aproximadamente un 20%. Así mismo, la incidencia de complicaciones en la cicatrización post-biopsia es también del 20%. Sólo un 8% de las biopsias producen efectos adversos significativos, calculándose que un 5% de las biopsias pueden causar o contribuir a amputaciones innecesarias. En este sentido, debemos destacar que los errores de diagnóstico y por consiguiente, de tratamiento inadecuado, ocurren con el doble de frecuencia cuando la biopsia está realizada en un hospital comunitario respecto a un centro ortopédico oncológico.

8. Diagnóstico diferencial

8.1. Pruebas de imagen

Dentro del manejo diagnóstico de los tumores de partes blandas, y en este caso concreto del sarcoma sinovial, la primera herramienta de cara a realizar un acercamiento diagnóstico son las pruebas de imagen. El sarcoma sinovial no muestra un patrón de imagen específico, por tanto su diagnóstico será meramente histológico, pero si es interesante la presunción diagnóstica que la haremos mediante dichas pruebas.

El diagnóstico diferencial radiológico, lo deberíamos establecer con las siguientes entidades ^[78]:

- Fibrohistiocitoma maligno (Figura 17).
- Liposarcoma (Figura 18).
- Hemangiosarcoma.
- Fibrosarcoma.
- Sinovitis vellonodular.
- Calcinosis tumoral.
- Condrosarcoma.
- Osteosarcoma.
- Hemangioma.

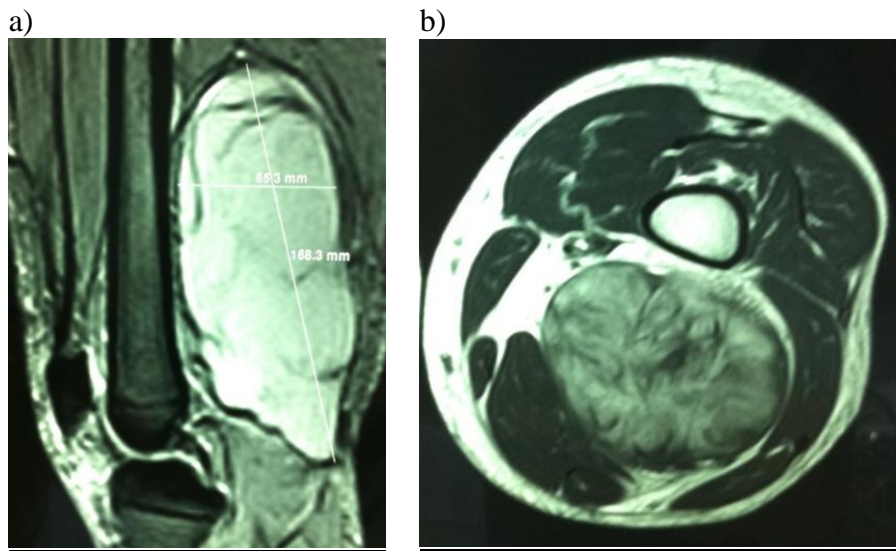


Figura 17.
Imágenes de RM correspondientes a un fibrohistiocitoma maligno.

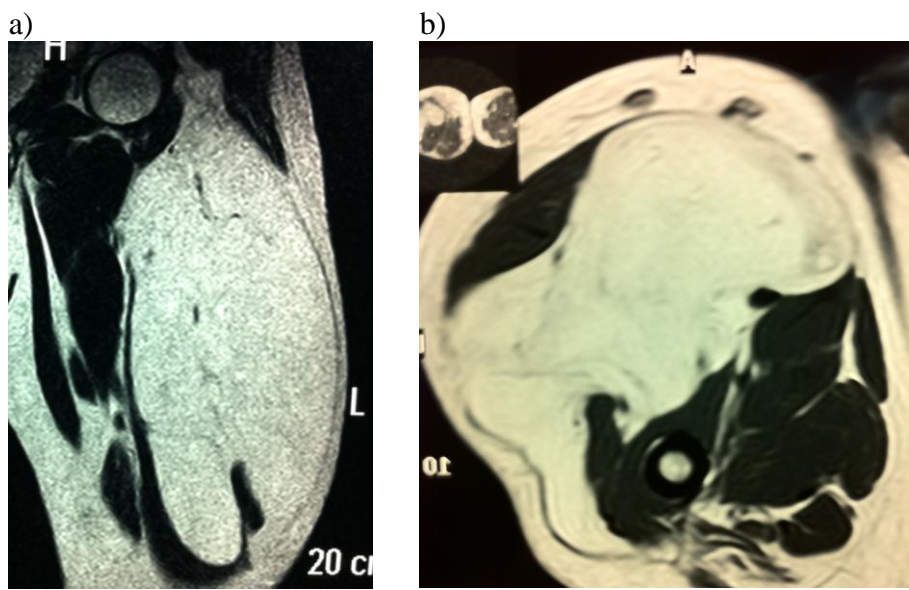


Figura 18.
Imágenes de RM correspondientes a un liposarcoma.

Pero como ya hemos comentado el diagnóstico es histológico, y en muchas ocasiones sólo es posible esclarecerlo mediante el informe anatomopatológico.

8.2. Anatomopatológico

Como es lógico, el diagnóstico diferencial depende del subtipo de sarcoma sinovial.

8.2.1. Sarcoma sinovial bifásico

Particularmente este subtipo es el que menos problemas diagnósticos ocasiona, más aún si lo encontramos en una extremidad próximo a una gran articulación. Las entidades que debemos tener en cuenta son:

- Adenocarcinoma: el elemento glandular suele mostrar un grado significativamente mayor de pleomorfismo nuclear que el que se observa en el componente epitelial del subtipo bifásico ^[8].
- Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP): se reconoce por la presencia de células caliciformes, la asociación ocasional con elementos rhabdiosarcomatosos y su aparición en pacientes con manifestaciones de neurofibromatosis de tipo I ^[97, 98].
- Mesotelioma maligno: el sarcoma sinovial puede desarrollarse en la región pleuropulmonar o en el peritoneo, por lo que se puede confundir con esta entidad. Sin embargo, este último tumor es típico en pacientes de mayor edad, a menudo varones, y en general con antecedentes de exposición al asbesto. Además, la afectación pleural o peritoneal de los mesoteliomas malignos suele ser difusa, y sólo raras ocasiones se manifiestan como tumores localizados. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, existe cierta similitud, pues el 50% de los sarcomas

sinoviales expresan calretinina, pero a menudo también expresan Ber-Ep4 y son negativos para WT1. Por último, en los casos difíciles, la identificación de la traslocación t(X;18) o de la fusión SYT-SSX confirma el diagnóstico de sarcoma sinovial ^[99].

8.2.2. *Sarcoma sinovial monofásico fibroso*

Gran dificultad para diferenciarlo de otras entidades fusocelulares como el fibrosarcoma, el leiomioma, el TMVNP, el hemangiopericitoma o el carcinoma fusocelular. En ocasiones se necesita recurrir a técnicas inmunohistoquímicas, y en los casos difíciles a estudios citogenéticos o de genética molecular.

- Fibrosarcoma: el sarcoma sinovial se diferencia de esta neoplasia por su frecuente localización cerca de las grandes articulaciones, su patrón de crecimiento irregular y a menudo multilobular, el aspecto globuloso de los núcleos y la disposición arremolinada focal de las células fusiformes. Otros factores que apoyan el diagnóstico de sarcoma sinovial son la presencia de mastocitos, los focos de calcificación, los focos de vascularización de tipo hemangiopericitoma y lo que es más importante, la demostración de EMA y citoqueratina en las células neoplásicas. Es probable que muchos de los llamados fibrosarcomas descritos en la bibliografía antigua fueran en realidad sarcomas sinoviales monofásicos fibrosos ^[99,100].
- Leiomioma: es típico que las células de este tumor se dispongan en fascículos mejor definidos que se entrecruzan en ángulos rectos.

Aunque algunos expresan citoqueratinas, sobre todo la 8/18, la práctica totalidad de ellos se tiñen intensamente con actina de músculo liso y muchos expresan actina muscular específica o desmina ^[99].

- TMVNP: dada la supuesta sensibilidad a la quimioterapia del sarcoma sinovial el interés de esta distinción supera al meramente académico. Un origen evidente en un nervio periférico apoya al diagnóstico de TMVNP, aunque existen algunos casos de sarcomas sinoviales que se forman a partir de nervios periféricos. Respecto al estudio inmunohistoquímico revela que alrededor de 2 tercios de los TMVNP se tiñen de manera focal con proteína S-100. Como ésta se encuentra también hasta en el 30% de los sarcomas sinoviales, por sí sola no permite distinguir estas 2 neoplasias. Además aunque hasta un 90% de los sarcomas sinoviales expresan EMA o AE1/AE3, estos antígenos pueden encontrarse también en algunos TMVNP. En estos casos, la tinción con queratinas 7 y 19 pueden ser útiles ya que la práctica totalidad de los sarcomas sinoviales las expresan. Por último comentar que aunque el estudio de Coindre y cols ^[101] indicaba que hasta el 75% de los TMVNP tienen una translocación t (X;18), publicaciones posteriores realizados por distintos grupos han observado que esta translocación es exclusiva del sarcoma sinovial ^[42, 102, 103].
- Hemangiopericitoma: en un tumor muy raro y por definición es un diagnóstico de exclusión. A diferencia del sarcoma sinovial, el patrón vascular se observa en la totalidad del tumor y presentan en el 80% de casos positividad para CD34, marcador que no se encuentra en el sarcoma sinovial ^[104].

8.2.3. Sarcoma sinovial monofásico epitelial

La diferenciación de los carcinomas anexiales o metastásicos es prácticamente imposible si no se encuentran focos de patrón bifásico. En los casos sospechosos se deben utilizar técnicas de diagnóstico molecular ^[105].

8.2.4. Sarcoma sinovial pobremente diferenciado

Suele parecerse a otros sarcomas de células pequeñas redondeadas como son los tumores de la familia SE/TNEP, el neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el hemangiopericitoma maligno, el condrosarcoma mesenquimal o el linfoma. La identificación de un componente de bajo grado típico de un sarcoma sinovial monofásico o bifásico facilita el diagnóstico, pero si no existe este componente, o si sólo se dispone de una pequeña cantidad de tejido formado en su totalidad por células redondas, la distinción con las entidades mencionadas obliga a recurrir a técnicas moleculares ^[106, 107].

9. Estadiaje

Se han desarrollado distintos sistemas de estadificación para los sarcomas de partes blandas, que tratan de predecir el pronóstico y valorar el tratamiento mediante la estratificación de tumores similares en función de algunos factores pronósticos, como el grado histológico, el tamaño tumoral, la compartimentalización del tumor o la presencia o ausencia de metástasis ^[108].

9.1. Sistema de estadificación AJCC

La clasificación más útil bajo el punto de vista pronóstico es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC) ^[109].

Es la más usada en nuestro medio y permite una buena correlación clínico-pronóstica y discusión terapéutica. Como puede observarse, valora el grado histológico, el volumen tumoral y la presencia o no de enfermedad ganglionar o metástasis. Como inconvenientes presenta que este sistema fue diseñado para aplicar a los sarcomas de partes blandas de cualquier localización como pueden ser las extremidades, el retroperitoneo, la cabeza o el cuello. Resulta difícil comparar estos datos, ya que según la localización cambian las dificultades para erradicar los tumores quirúrgicamente. Por otro lado utiliza como dimensión discriminativa, 5 cm, lo cual no deja de ser un valor tomado de manera arbitraria ^[62] (Tabla 3).

Estadaje AJCC (Clasificación UICC/AJCC 6º Ed)					
Estadíos I-III según grado de malignidad, diámetro tumoral (T1<5cm; T2 > 5cm) y grado de profundidad (a: superficial; b: profundo).					
T (tumor primario):	N (ganglios linfáticos regionales):	M (metástasis):	G (gr histopatológico)		
<ul style="list-style-type: none"> • Tx: tumor no valorable. • T0: ausencia de evidencia de tumor primario. • T1 < 5 cm <ul style="list-style-type: none"> T1a T1b • T2 > 5 cm <ul style="list-style-type: none"> T2a T2b 	<ul style="list-style-type: none"> • Nx: no se pueden valorar. • N1: ausencia de ganglios. • N2: metástasis en ganglios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mx: no se pueden valorar • M0: ausencia. • M1: a distancia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gx: no se puede valorar • G1: Bien diferenciado. • G2: Moderado • G3: Pobre • G4: Indiferenciado 		
Estadio	Grado	T	N	M	
IA	G1 o G2	T1a-1b	NO	MO	
IB	G1 o G2	T2a-2b	NO	MO	
IIA	G1 o G2	T1a-1b	NO	MO	
IIB	G3 o G4	T2a	NO	MO	
III	G3 o G4	T2b	NO	MO	
IV	Cualquiera	T1-2	N1	MO	
		T1-2	NO-1	M1	

Tabla 3. Clasificación UICC/AJCC.

9.2. Sistema de estadificación MST (Musculoskeletal Tumor Society)

A efectos de clasificar los tipos de tratamiento quirúrgico, Enneking estableció un sistema de estadaje quirúrgico basado en el concepto de compartimento anatómico como aquel espacio corporal delimitado por fascias que actúen como barrera anatómica al crecimiento local o a la infiltración del tumor. Este concepto es muy válido en ciertas situaciones y, especialmente, en

los sarcomas óseos de huesos largos, pero, a veces, de difícil aplicación en los sarcomas de partes blandas en los que se excluye como compartimento la región poplíteo o el triángulo de Scarpa, por nombrar zonas anatómicas de la extremidad inferior (Tabla 4).

Estadio	Grado histológico	Anatomía	Metástasis
IA	Bajo	Intracompartimental	No
IB	Bajo	Extracompartimental	No
IIA	Alto	Intracompartimental	No
IIB	Alto	Extracompartimental	No
III	Alto o bajo	Intra o Extra	Si

Tabla 4. Clasificación de Enneking.

- Intracompartimental: intraarticular, superficial a la fascia profunda, paraósea, compartimento intrafascial.
- Extracompartimental: extensión a tejidos blandos, extensión a fascia profunda, extensión intraósea, compartimento extrafascial.

Además de la situación intra o extracompartimental, la clasificación contempla el grado histológico bajo o alto y la presencia o ausencias de metástasis.

Este sistema que pone más énfasis a la compartimentalización, resulta más popular entre los cirujanos y se ajusta mejor a las lesiones de las extremidades. En cambio al no considerar tipo, tamaño y profundidad como parámetros separados y tratarse de un sistema de 2 grados, puede resultar demasiado estrecho para la amplia variabilidad de los sarcomas de partes blandas^[62,110,111].

10. Tratamiento

De forma general el esquema de tratamiento del sarcoma sinovial sigue las características terapéuticas generales del resto de sarcomas de partes blandas.

A nivel histórico, la amputación era el tratamiento estándar de los sarcomas de partes blandas de las extremidades. Sin embargo en las últimas décadas se ha disminuido llamativamente la frecuencia de éstas como tratamiento primario. Con la aplicación de las bases del tratamiento multimodal, la inmensa mayoría de los pacientes con sarcomas de partes blandas pueden beneficiarse de un tratamiento conservador del miembro y menos de un 10% necesitan la amputación o desarticulación.

La estandarización del uso de la cirugía conservadora de miembro se basó en un importante ensayo realizado por Rosenber y cols ^[112] en el “NCI” (National Cancer Intitute), en el cual los pacientes con sarcomas de partes blandas localizados en una extremidad que podían someterse a cirugía conservadora fueron asignados de forma aleatorizada para realizarse una amputación o una cirugía conservadora con radioterapia (RDT) postoperatoria. En ambos lados del estudio se administró quimioterapia postoperatoria con doxorrubincina, ciclofosfamida y metotrexato. Tras más de 9 años de seguimiento, este estudio determinó que en los pacientes en los que se puede plantear una cirugía conservadora, la combinación de la misma con radioterapia y quimioterapia postoperatoria consigue frecuencias de supervivencia comparables a las obtenidas mediante una amputación, permitiendo conservar una extremidad funcional. Dejando la amputación para

aquellos casos en las que la anatomía local de un tumor impida conservar la extremidad debido a que la lesión afecte a estructuras neurovasculares. Por tanto, en la era moderna, la discusión sobre los abordajes conservadores se deben relacionar con la importancia de los tratamientos adyuvantes, sobre todo de la radioterapia [70, 113, 114, 115].

Dividiremos este apartado en el tratamiento quirúrgico, las terapias adyuvantes y las nuevas terapias biológicas.

10.1. Quirúrgico

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del sarcoma sinovial. Su objetivo es obtener márgenes adecuados con pocas o ninguna secuela a largo plazo, siempre que sea posible mediante resección local [62].

Enneking [110] y Campanacci [116], establecieron definiciones del tipo de cirugía en relación a la resección practicada, así establecieron:

- Cirugía intralesional aquella en la que se ha vulnerado el borde macroscópico de la lesión. Es una maniobra local y diseminante, al abrir caminos anatómicos para su progresión local y vasos para su embolización tumoral a distancia en forma de metástasis.

- Cirugía marginal es aquella en la que la disección ha sido realizada en alguno o varios puntos adyacentes a la cápsula o pseudocápsula del tumor. No es una cirugía correcta para los sarcomas de partes blandas, salvo en regiones en que la ampliación del margen no es posible porque incluiría vasos o nervios principales en las extremidades. En estas zonas es aconsejable que el cirujano

implante hemoclips metálicos para poder guiar un tratamiento radioterápico postoperatorio bien centrado y planificado.

- Cirugía amplia incluye un margen de tejido sano peritumoral de al menos 3 centímetros.

- Cirugía radical es aquella que extirpa todo el compartimento en que se ubica el tumor, con éste en su interior.

- Las amputaciones o desarticulaciones siguen siendo adecuadas en un subgrupo de pacientes que tienen tumores primarios localmente avanzados, con afectación de estructuras vasculares, óseas o nerviosas mayores, de forma que la resección conservadora se traduciría en una pérdida fundamental de función o viabilidad tisular. Esta alternativa terapéutica ofrece en ese pequeño subgrupo un excelente control local del tumor y una rehabilitación rápida.

En el sarcoma sinovial precisaremos de una cirugía amplia, con un margen circundante suficiente. Las cirugías marginales se han asociado con mayor número de recidivas locales en distintos estudios, que van del 33% al 66%, mientras que en las resecciones amplias consiguen tasas del 10% al 31%, incluso en estudios en los que se valoró el tratamiento quirúrgico aislado, sin terapias adyuvantes ^[117, 118]. Resulta complejo determinar qué se consideran unos márgenes macroscópicos aceptables desde una perspectiva quirúrgica y se dispone de datos limitados de tipo prospectivo que valoren los márgenes quirúrgicos. La valoración del margen circunferencial en los sarcomas resulta poco precisa dada la compleja anatomía de cada tumoración y la tendencia del tejido blando que rodea al tumor a colapsarse, adoptando su forma inherente cuando dejan de estar sometidos a la tensión continua. Esto se

traduce en una notable discordancia entre la percepción intraoperatoria y la valoración patológica del margen quirúrgico macroscópico. Además no es sólo cuestión de cuantificación numérica del margen, ya que márgenes más pequeños que incluyan una barrera fascial se consideran más seguros que uno de tamaño considerable que no la incluya.

Los avances de la cirugía reconstructiva y tumoral hacen cada día mayores los límites del manejo conservador de la extremidad. Son distintos autores que en los últimos años han publicado casos en los que se consigue evitar la amputación del miembro en situaciones límites, sin perder la funcionalidad de éste y sin evidenciar recidivas locales ^[119, 120, 121]. Cabe destacar la importancia de la multidisciplinalidad en el propio campo quirúrgico en el que tanto la cirugía respetuosa de las estructuras nobles y de márgenes amplios realizada por el Cirujano Ortopédico, debe ir acompañado por un Servicio de Cirugía Plástica con la suficiente experiencia para cubrir los importantes defectos de cobertura que se pueden quedar tras la resección de la masa tumoral (Figura 19 y 20).

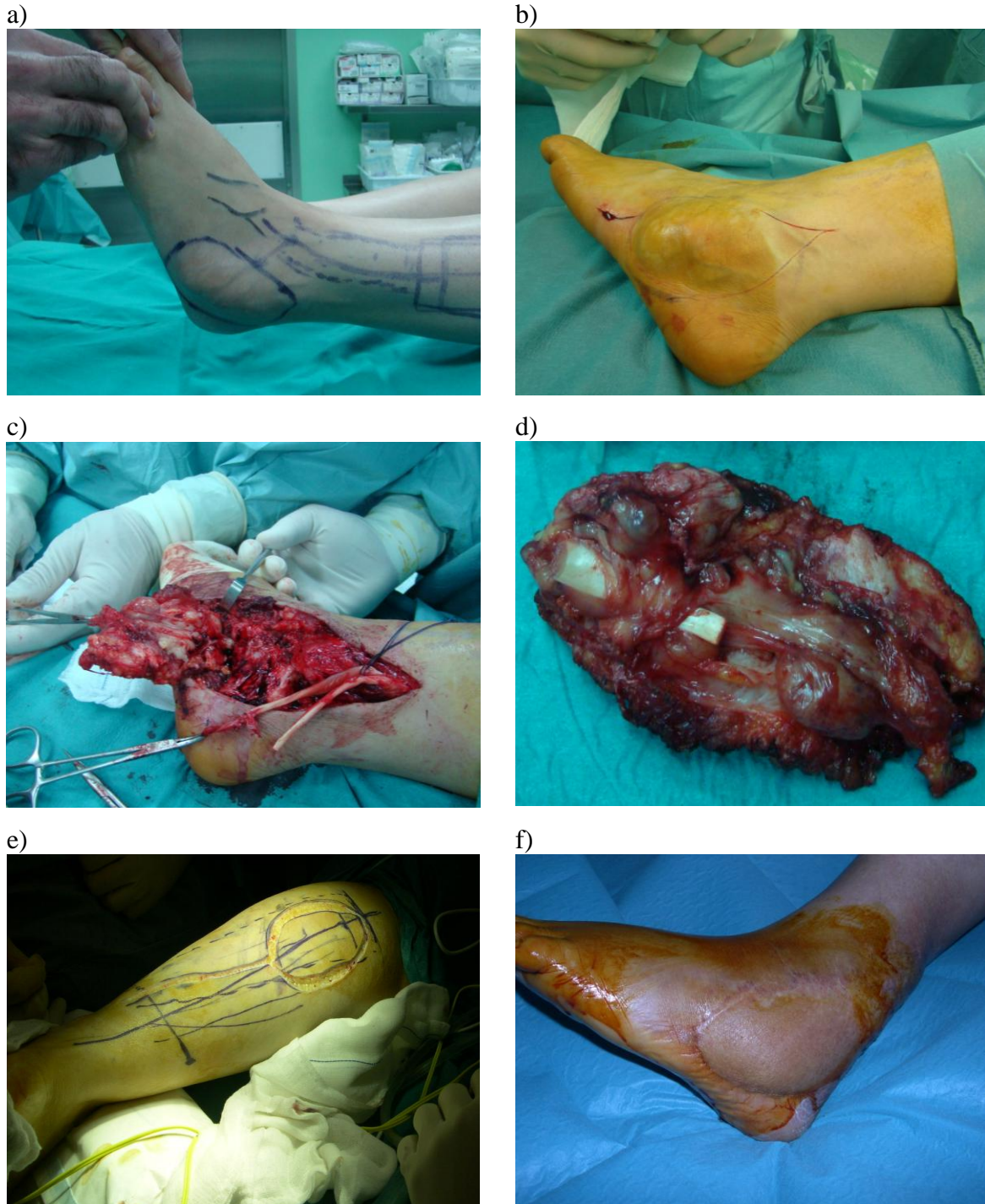


Figura 19. Resección quirúrgica de Sarcoma Sinovial en tobillo.

a y b) Planificación e inicio de la incisión sobre masa tumoral.

c y d) Resección quirúrgica de sarcoma sinovial en bloque, donde se aprecia como las estructuras periarticulares quedan fuertemente adheridas al sarcoma sinovial, no siendo posible su disección.

e y f) Cobertura de defecto con colgajo sural invertido, con resultado satisfactorio a 6 meses.

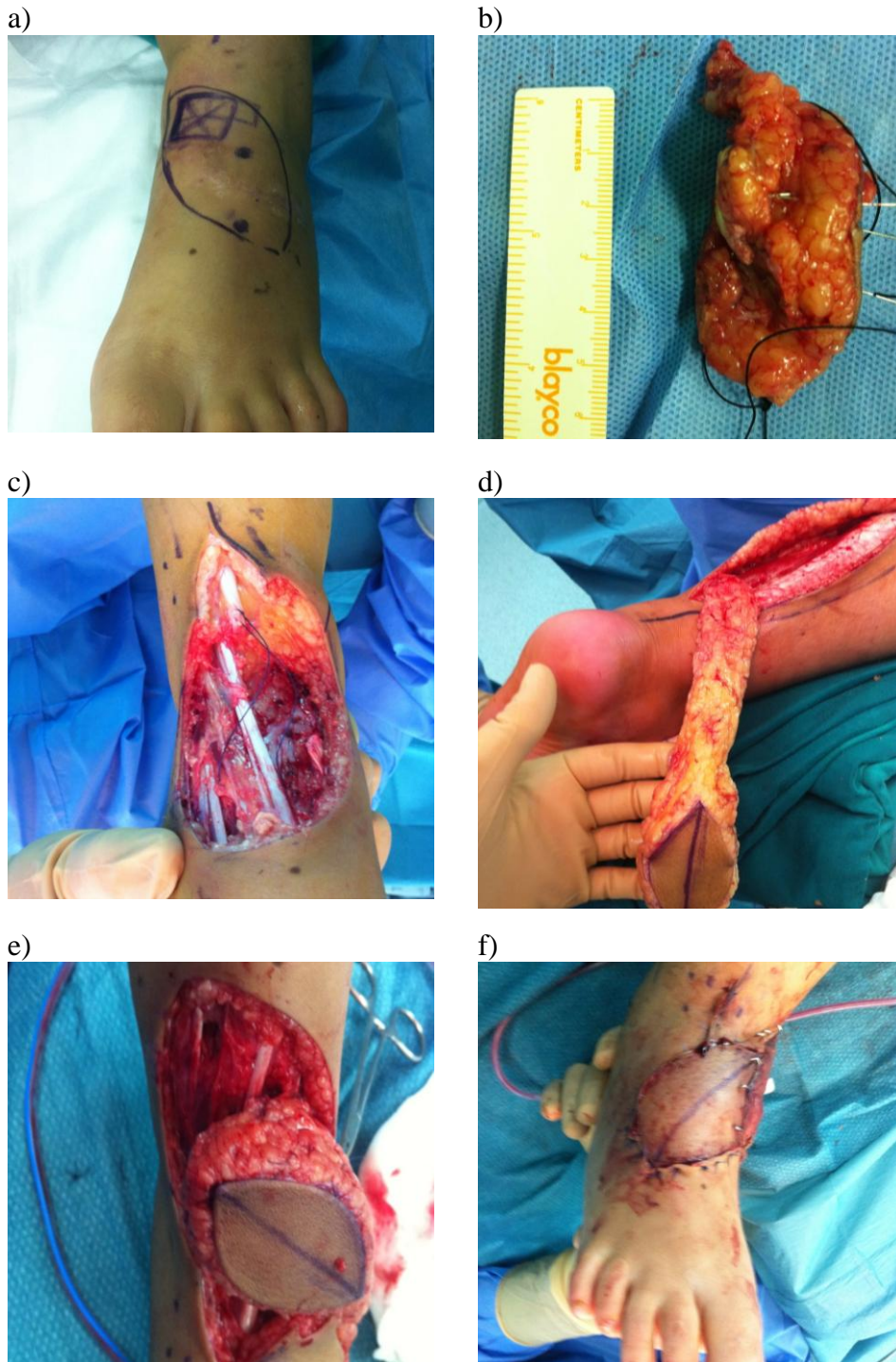


Figura 20. Resección quirúrgica de Sarcoma Sinovial en dorso de pie.

a) Planificación de la incisión quirúrgica.

b y c) Masa tumoral tras la resección en bloque y defecto de cobertura a nivel del dorso del pie.

d, e y f) Colgajo de sural invertido para la cobertura cutánea.

Respecto al tratamiento quirúrgico un dato a tener en cuenta es la diferenciación entre la localización en el tronco o en las extremidades. Hay estudios recientes, como el de Spetch y cols ^[122] en 2011 en los que encontraron mejor control de la enfermedad y mejores resultados respecto a la supervivencia si se encontraban en las extremidades que si era en el tronco, lo cual coincide con la literatura previa ^[123, 124]. Una posible explicación de esto es que los tumores localizados en el tronco tienden a ser diagnosticados con mayor tiempo de evolución dado que son menos evidentes provocando clínica en una etapa posterior del crecimiento del tumor. Además en los tumores de tronco, es más difícil lograr una resección quirúrgica completa (R0) sin comprometer estructuras neurovasculares y también parecen más frecuentes la aparición de metástasis pulmonares. La estrategia terapéutica debe ir dirigida teniendo la localización primaria de la tumoración.

Por tanto, la obtención de márgenes quirúrgicos adecuados es esencial en el control del sarcoma sinovial, lo cual es apoyado por estudios recientes ^[122, 125] que mostraban que los pacientes con una amplia resección primaria obtuvieron mejor resultados en lo que respecta al tiempo de supervivencia, tiempo libre de recidiva local así como de aparición de metástasis, mientras que los pacientes con resecciones marginales o intralesionales iniciales tenían un pronóstico significativamente peor.

10.2. Quimioterapia

El papel de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas ha sido y continúa siendo un tema controvertido, en continuo debate.

En 1997 se publicó un meta-análisis que incluía todos los estudios hasta dicha fecha, recogía un total de 1568 pacientes ^[126]. En él se evaluaba el valor de la quimioterapia respecto a la supervivencia, la recurrencia local y la aparición de enfermedad metastásica, y concluían que existían diferencias significativas a favor del uso de la quimioterapia en lo que se respecta a la mejoría de la supervivencia. Frustaci y cols ^[127] en 2011 publican una serie en la que se incluían 104 pacientes con sarcomas de partes blandas de alto grado, resecables, mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto al tiempo de supervivencia entre el grupo tratado con una combinación de antracilina/ifosfamida con el que no, con una diferencia del 13% al 19% respectivamente con un seguimiento de 4 años. Sin embargo, este beneficio de la quimioterapia adyuvante se perdió con un mayor tiempo de seguimiento ^[128]. Esta ausencia de beneficio ha sido recientemente confirmado en un ensayo más amplio que incluía 351 pacientes ^[129] y que eran asignados al azar para recibir quimioterapia con doxorubicina, ifosfamida y lenograstim o al grupo de vigilancia simple tras la resección del tumor de partes blandas. Se obtuvieron resultados similares en cuanto a la supervivencia y recidiva de la enfermedad en ambos grupos. Por otra parte, el único ensayo aleatorizado realizado en el contexto de terapia neoadyuvante con quimioterapia en los sarcomas de partes blandas ^[130] tampoco ha mostrado ninguna ventaja de supervivencia o control

de enfermedad en los pacientes tratados con un régimen basado en la ifosfamida/doxorubicina, la cual es la terapia establecida en las guías clínicas de la ESMO (European Sarcoma Network Working Group) ^[131]. En 2008 Le Cesne et al ^[132] publicaron un artículo en el cual valoraban los distintos factores pronósticos respecto al uso de quimioterapia, concluyendo que el tamaño del tumor, el grado histológico o subtipo histológico no tenían valor predictivo para el beneficio de la quimioterapia. Algunos de estos autores argumentan que la aparente falta de beneficio de quimioterapia en estos tumores puede deberse al menos en parte al hecho de que muchos ensayos han incluido grupos heterogéneos de sarcomas con distintos perfiles de respuesta a la quimioterapia, así como distintos protocolos de administración.

Sin embargo son varios los estudios que han sugerido que el sarcoma sinovial es más sensible a la quimioterapia que otros subtipos de sarcomas de tejidos blandos ^[38,133]. No es fácil poder confirmarlo dado la poca incidencia de dicho tumor, siendo difícil realizar un ensayo aleatorizado en el contexto de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con suficiente número de casos, por lo que en general hemos de basarnos en estudios retrospectivos que aún con sus limitaciones conocidas aportan información útil.

Pero no todos, y sobre todo los más actuales no apoyan esta hipótesis de beneficio de la quimioterapia, como el realizado en 2009 por el equipo “French Sarcoma Group” ^[134], en el que analizaban todas las pacientes recogidos en su base de datos desde 1976 hasta 2004 de pacientes adultos (mayores de 15 años) con sarcoma sinovial, respecto a los resultados en el tratamiento. Incluía 237 pacientes, y no encontraron diferencias significativas en cuanto supervivencia, recidiva local o extensión de la enfermedad.

Esta hipótesis coincide con otros estudios contemporáneos, que tampoco han podido demostrar ningún efecto de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia de los pacientes con sarcoma sinovial localizado, como son:

- Palmerini y cols ^[14], en 2008 publicó un estudio en el que se recogían 250 pacientes, recogidos desde 1976 a 2006, en el que no se encontraron diferencias significativas.
- En 2008, Takenaka et al ^[135] presentó una serie de 108 pacientes, recogidos entre 1978 a 2005, y aunque su estudio se centraba en otros aspectos genéticos, también destacaba que no habían encontrado diferencias de supervivencia respecto a la administración de quimioterapia, lo cual achacaba a los diferentes protocolos que se habían utilizado.

También se recoge en la literatura, diferentes estrategias en lo niños y adultos respecto al uso de la quimioterapia, dado que en los niños se han observado tasas de respuesta a la quimioterapia más satisfactorias, por lo que los oncólogos pediátricos han equiparado el sarcoma sinovial al rhabdomiosarcoma considerándolo un tumor quimiosensible. Brentch y cols ^[125] en 2006 publicaron una serie la cual seguía esta línea, en la que los pacientes pediátricos con sarcoma sinovial tenían mejor respuesta a la quimioterapia que los adultos en relación a la supervivencia. Aunque como todo en este dilema, hay otros estudios que no lo apoyan ^[135].

A pesar de estos resultados decepcionantes, no podemos descartar que la quimioterapia muestre beneficio en un subconjunto de pacientes con tumores con unas características biológicas específicas, como por ejemplo la

diferenciación entre SYT-SSX1 o SYT-SSX2, lo cual es actual objeto de investigación. Al respecto Des Guetz ^[136] comunicó en la reunión anual ASCO 2004 (American Society of Clinical Oncology) una serie de 14 pacientes en los que el subtipo SYT-SSX2 parecía presentar una mejor quimiosensibilidad que SYT-SSX1 ($p < 0,09$), lo cual podría ser confirmado con una muestra mayor.

10.3. Radioterapia

Convencionalmente, los sarcomas de partes blandas han sido considerados como tumores resistentes y que requieren alta dosis de radiación. Suit y Spiro ^[137] se refieren a estos conceptos como criterios establecidos antes de la llegada de la terapia del megavoltaje, cuando las dosis administradas eran bajas y los volúmenes tumorales grandes. También contribuían los viejos conceptos de radiorresistencia que postulaban que tumores diferenciados de lento crecimiento eran más resistentes, siendo común encontrar estos hallazgos en los sarcomas de partes blandas. Estas ideas han sido revisadas en la moderna radiobiología y han demostrado que son incorrectos en muchas situaciones. Los experimentos llevados a cabo en el Memorial Hospital de New York, y en el Massachussets General Hospital de Chicago, demostraron in vitro, la fracción de supervivencia con dosis de 2 Gy (rango 13 a 54%) se encuentran en el mismo rango que el adenocarcinoma de mama (44%) y posiblemente debajo de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (26%) ^[138].

La combinación de resección local y radioterapia constituye el tratamiento más frecuente de los tumores de partes blandas. El uso de la

radioterapia pre o postoperatoria sigue en debate hoy día, y es una decisión que se debe individualizar. O'Sullivan y cols ^[139], publicaron un estudio aleatorizado comparando ambas opciones, no demostrándose una superioridad clara de ninguno de los esquemas utilizados, aunque existió un beneficio en la supervivencia marginal en el régimen de radioterapia neoadyuvante, pero con un incremento del riesgo de morbilidad, con una tasa de complicaciones de la herida quirúrgica que aumentaba del 17% con la postoperatoria al 35% con la preoperatoria.

Existe consenso en recomendar una dosis de 50 Gy con fraccionamiento convencional, y sobreimpresión en el rango de 10-15 Gy sobre el lecho tumoral. Zagars y cols ^[140] demostraron que con una dosis de 64-68 Gy mejoraba el control local en localizaciones desfavorables, márgenes próximos o positivos y en casos de recidivas previamente no irradiadas.

La moderna radioterapia incluye la definición del volumen tumoral (GTV), rodeado de un margen de seguridad, constituyendo el volumen clínico (CTV). El GTV se establece preoperatoriamente, pero tras la cirugía se establece un supuesto GTV en base a las imágenes preoperatorias, además de incluir todos los tejidos manipulados por el cirujano durante la intervención, como drenajes o cicatrices... El concepto clásico de CTV se correspondía con todo el compartimento, limitado por barreras naturales. Con el fin de disminuir la toxicidad, se recomienda un margen de seguridad de 5-7 cm alrededor del GTV, consiguiendo tasas de control local que superan el 90%, comparado con el 30% con márgenes menores. No existe la necesidad de cubrir sistemáticamente los drenajes linfáticos, dada su baja frecuencia de afectación ^[141].

La braquiterapia es una de las opciones preferidas de radioterapia, demostrando ser eficaz para mejorar el control local sin comprometer la funcionalidad. Indicada sola o en combinación de la radioterapia externa, acorta el tiempo total de tratamiento, facilita el inicio precoz de la irradiación, mejora la protección de tejidos normales, aumentando el índice terapéutico y según algunos estudios, disminuyendo los costes ^[142]. Con la braquiterapia la tasa de pacientes libres de enfermedad a 4 años es del 57%, llegando al 70% de supervivencia a 5 años en algunas publicaciones. Nuevas técnicas como la de radioterapia de intensidad modular, ha conseguido tasas de control local del 94% ^[143, 144, 145] (Figura 21).

Respecto al sarcoma sinovial en particular, en la literatura se recoge que debe ser manejado radioterápicamente como el resto de sarcoma de partes blandas. Si los márgenes quirúrgicos son negativos, la radioterapia adyuvante se recomienda en base a la presencia de factores de riesgo. En pacientes sin factores de riesgo, el riesgo a 5 años de recidiva local es del 9%, en cambio si tienen 2 factores de riesgo, se incrementa hasta el 31% ^[134,146].

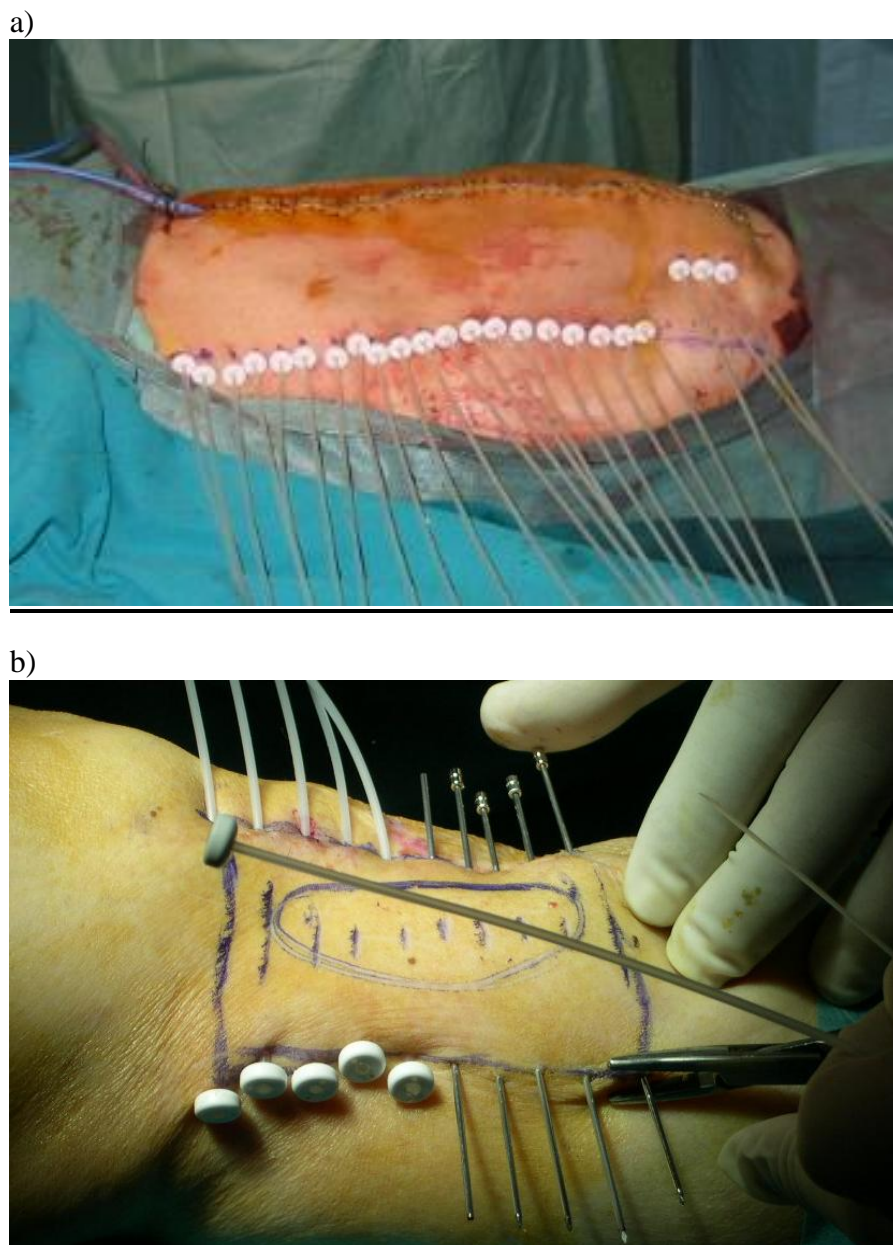


Figura 21 a) y b). Braquiterapia.

Preparación sobre el campo quirúrgico de la braquiterapia, sobre lecho tumoral

Una revisión de 150 pacientes con sarcoma sinovial realizada por Guadagnolo y cols ^[147], con un seguimiento de 10 años en los que se trató con radioterapia adyuvante, mostró un control local en el 82% de los casos, pero 44% tuvieron metástasis a distancia y un 1% afectación ganglionar. Concluyeron que los márgenes positivos afectaban sólo al control local, que la radioterapia adyuvante es importante en estos casos y que no es necesaria la irradiación de las cadenas ganglionares. Otro estudio realizado en 2004 por Ferrari y cols ^[148] no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad cuando se realizaba una resección tumoral óptima. Con una resección marginal la supervivencia libre de recidiva local era del 57% en los casos que recibieron radioterapia, mientras que los que no mostraban un 7%.

En 2009, Palmerini y cols ^[14], realizó una revisión de 250 pacientes con sarcoma sinovial analizan distintos factores que afectaban al tratamiento, entre ellos la tasa de recidiva local dependiendo de la administración o no de radioterapia. Se añadió al tratamiento en aproximadamente el 50% de los casos, y sólo en el 24% de los pacientes pediátricos. En los casos en los que el tumor medía más de 5 cm, el uso de radioterapia fue del 62%. En los pacientes con tumoraciones grandes (>5cm), que recibieron radioterapia tuvieron una tasa libre de recidiva local de 85%, respecto los que fueron tratados exclusivamente quirúrgicamente que fue del 67%, aunque no había diferencias estadísticamente significativas, según los autores debido al tamaño muestral. Se concluye en este estudio que la radioterapia adyuvante es útil en aquellos casos de tumoraciones grandes y en los casos en que los márgenes quirúrgicos no sean libres.

En este mismo sentido, Stanelle y cols ^[149] indican en 2013, que la radioterapia debe usarse en aquellos casos de tumores de grandes dimensiones, así como en casos de márgenes positivos. Consideran importante realizar una nueva resección en búsqueda de márgenes negativos, para posteriormente administrar la radioterapia.

Por tanto, los resultados actuales indican que hoy día la resección quirúrgica, asociada a la radioterapia cuando existan factores de riesgo locales son el “gold standart” en el tratamiento del sarcoma sinovial, y se precisa de estudios para tomar en cuenta subgrupos que se puedan satisfacer del beneficio de la quimioterapia.

10.4. Biológicos

Dado los controvertidos datos de la quimioterapia como terapia adyuvante y en general, los regulares resultados del tratamiento del sarcoma sinovial localizado, y aún peores cuando se produce su recidiva local o su extensión metastásica, mediante el enfoque estándar con cirugía y radioterapia ha hecho buscar nuevas terapias basadas de la biología molecular.

En oncología, el objetivo ideal es conseguir moléculas que actúen específicamente sobre la célula cancerosa. Así en la actualidad se conocen múltiples estudios sobre fármacos para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas, y entre ellos el sarcoma sinovial (Tabla 5).

De particular interés es la relación entre el microambiente y las células cancerosas, produciéndose esta interacción a través de los receptores de membrana en la superficie de la célula tumoral y sus correspondientes ligandos, tales como CXCR4 y CXCL12. El significado de este sistema se ha investigado en gran número de pacientes con sarcoma sinovial, y parece probado que la expresión de CXCR4 está estrictamente relacionado con la supervivencia. Actualmente tenemos la posibilidad de actuar directamente mediante el plerixafor (AMD3100), un inhibidor del CXCR4, existiendo distintos estudios en curso ^[161].

Por otro lado, la expresión frecuente y homogénea de NY-ESO en el sarcoma sinovial representa un marcador interesante para el diagnóstico, así como su especificidad por las células del sarcoma sinovial hace que sea una diana terapéutica muy interesante sobre el que actuar. Los resultados preliminares reportados son prometedores, y los estudios prospectivos en curso deben confirmar que la terapia basada en la modulación del sistema inmune será parte del futuro arsenal terapéutico para el tratamiento del sarcoma sinovial ^[161, 162].

El estudio de los mecanismos moleculares que regulan la angiogénesis, muestran que ésta juega un papel crucial en el crecimiento tumoral, en la invasión y el desarrollo de metástasis. VEGF, FGF, PDGF se han estudiado ampliamente y esto ha llevado al uso clínico de inhibidores de factores asociados a la angiogénesis. Desafortunadamente no hay ensayos clínicos específicos sobre el sarcoma sinovial, pero los datos de éste se pueden recuperar de los estudios realizados sobre los sarcomas de partes blandas. Por ejemplo la eficacia de Sorafenib, que es un agente que actúa sobre VEGFR,

PDGFR y también más débilmente sobre Raf, o Pazopanib que actúa inhibiendo la actividad tirosin quinasa de los receptores VEGF, PDGF y KIT ha sido reportado ya en la literatura. Otros fármacos en estudio actual son el Sunitinib, Cediranib o el Bevacizumab ^[151, 152, 163].

Un siguiente paso en el desarrollo de los agentes antiangiogénicos es su uso en combinación con fármacos antineoplásicos tales como ifosfamida. Los datos preliminares del estudio del grupo español de Martín–Liberal ^[164], ha demostrado que la combinación es factible, pero con una reducción de la dosis de ambos agentes (Sorafenib-Ifosfamida). Queda por establecer si esta reducción de dosis es perjudicial en términos de actividad de los fármacos de forma individual.

El objetivo de la terapia antiangiogénica debe ser la normalización de la vascularización, más que la inhibición completa de su formación. Como consecuencia, se podría pensar que la administración de esta terapia previo a la quimioterapia podría ser más eficaz que la administración concomitante. Por el contrario tenemos que considerar que no hay pruebas de la actividad de los fármacos antiangiogénicos en el sarcoma sinovial cuando se utilizan como agente único ^[151,165].

Actualmente también está en estudio fármacos que actúen sobre el sistema IGF, Mtor y la familia de receptores HER, con resultados prometedores ^[161].

La terapia molecular debe ir dirigida a la biología de la mutación, en el caso del sarcoma sinovial, es bien conocida y el futuro de la investigación debe ir encaminada a agentes que actúen sobre la fusión SS18/SSX.

Estudio(año)	Fármaco	Objetivo diana	Fase del estudio	Nº SPB/Nº SS
Maki ^[150] (2009)	Sorafenib	Raf-1; PDGFR-b; VEGFR-2; FLT3; KIT	II	122/12
Van der Graaf ^[151] (2012)	Pazopanib	VEGFR-1,2,3; PDGFR- a, b; c-KIT	III	369/no conocido
Santoro ^[152] (2012)	Sorafenib	Raf-1; PDGFR-b; VEGFR-2; FLT3; KIT	II	100/7
Ray- Coquard ^[153] (2008)	Gefitinib	EGFR	I-II	46/46
Sleijfer ^[154] (2009)	Pazopanib	VEGFR-1,2,3; PDGFR- a, b; c-KIT	II	142/37
Ha HT ^[155] (2013)	Cetuximab	EGFR	II	21/7
Schöffski ^[156] (2013)	Cituxumab	IGF1R	II	29/5
Demetri ^[157] (2010)	Ridaforolimus	Mtor	III	60
Schwartz ^[158] (2013)	Temsirolimus + Cituxumab	Mtor IGF1R	II	388/18
Robbins FA ^[159] (2011)	Genetically engineered lymphocyte reactive with NY-ESO-1	NY-ESO-1 cancer/ testis antigen	II	17/6
Maki ^[160] (2013)	Ipilimumab	Anti-CTLA-4 (NY-ESO-1)	II	6/6

Tabla 5.

Publicaciones de estudio de fármacos biológicos para tratamiento de sarcoma sinovial.

11. Recidiva, metástasis y factores pronósticos

El sarcoma sinovial es un tumor de alto grado y a pesar de un tratamiento óptimo, la recurrencia local, el desarrollo de metástasis a distancia, así como una baja supervivencia es común. La tasa de metástasis en estos casos, va del 9 al 54%, mientras que la tasa de recidiva local está alrededor del 17- 40%. Como sería de esperar, el pronóstico es peor en los casos tratados sólo con escisión local, márgenes inadecuados y sin tratamiento complementario, llegando la proporción de recidivas hasta el 80%. Las metástasis se localizan principalmente en el pulmón, seguido de los ganglios linfáticos y la médula ósea. Aunque normalmente se dan en los primeros 5 años tras el diagnóstico inicial, existen casos de metástasis tardías, de hasta incluso 26 años y de metástasis observadas en el mismo momento del diagnóstico inicial. En la mayoría de los casos las recidivas se manifiestan en los 2 primeros años después del tratamiento inicial ^[166, 167, 168].

La supervivencia a los 5 años de los sarcomas sinoviales oscila entre el 36% y el 76%, mientras que a los 10 años oscila entre el 20 y el 63%. La diferencia entre los porcentajes de supervivencia a los 5 y a los 10 años refleja la incidencia de los casos de metástasis tardías. Se han descrito numerosos factores clínicos, anatomopatológicos y genéticos que pueden influir en la supervivencia. Los principales factores pronósticos, estudiados extensamente en la literatura para el sarcoma sinovial son el tamaño tumoral así como la edad del paciente ^[14, 37, 148, 166].

En el caso del tamaño tumoral son distintos los artículos que han constatado su influencia, con extensas series de pacientes, en los que se han

visto diferencias estadísticamente significativas en los tumores de mayor tamaño, tomando normalmente en las distintas series como límite 5 cm. Incluso se ha encontrado que los tumores de mayor tamaño se asocian a mayor tasa de metástasis. También podemos encontrar publicaciones actuales que no han encontrado diferencias pronósticas respecto al tamaño ^[14, 37, 122, 148, 166].

En el caso de la edad, basándonos en el resultados del artículo de Sultan y cols ^[9] que presenta la serie más larga de pacientes con sarcoma sinovial, 1268, nos encontramos que la supervivencia a 5 y 10 años, es del 83% y 75% respectivamente en el grupo de niños/ adoslescente, mientras que en el grupo de adultos desciende hasta el 62%. Dentro del grupo de niños/adolescentes, encontraron una mejor tendencia en resultados favorables en los niños menores de 10 años. Ellos justifican estos resultados, por un lado en las características clínicas más favorables en estos pacientes, donde los tumores eran de menor tamaño. Por otro lado en dicho estudio se observan diferencias en el tratamiento, respecto a las terapias complementarias, en especial sobre la quimioterapia, usándose ésta de forma sistemáticamente en la edad pediátrica y no así en la adulta, pero queda por resolver si esto tiene influencia, ya que no está claro el papel de la quimioterapia. Este mejor pronóstico es recogido de la misma forma en diferentes estudios actuales ^[14, 122, 149, 166].

También se han descrito diversas características que pueden influir en el pronóstico, pero las divergencias entre los estudios son frecuentes. No existe acuerdo sobre el significado pronóstico del subtipo microscópico, mientras que algunos autores consideran que los sarcomas sinoviales bifásicos se

comportan de manera menos agresiva que los tumores monofásicos ^[14, 149, 169], otros no la confirman ^[122,167] e incluso la invierten ^[166].

Existen dos patrones histológicos de sarcoma sinovial de especial significación clínica. Parece que el mejor pronóstico a largo plazo corresponde a los sarcomas sinoviales que presentan extensas zonas de calcificación, aunque este dato no es recogido como factor importante en los artículos actuales ^[170].

Por otro lado, parece claro que los tumores con áreas poco diferenciadas suelen evolucionar de forma más agresiva, con recidivas y metástasis en una mayor proporción que los que no tienen dichas zonas. Por lo tanto, la biopsia inicial no sólo es la piedra angular en la definición del diagnóstico sino también es de gran importancia en la toma de decisiones, a la hora de realizar un enfoque más agresivo, aunque también es cierto que para determinar la presencia y la amplitud de las zonas suele ser necesario el muestreo completo del tumor ^[31,122, 169].

Otros rasgos histológicos que se han asociado a un pronóstico adverso son la presencia de células rabdoideas, necrosis tumorales extensas, un alto índice mitótico y un grado nuclear alto. La aneuploidia, un elevado índice de proliferación (PCNA, Ki-67) y una baja expresión de p27 también se han señalado como factores de mal pronóstico, pero no está claro si estas técnicas tienen un mayor poder predictivo que el índice mitótico. Otros posibles biomarcadores de mal pronóstico son una expresión aberrante de p53, una expresión aberrante de B-catenina, la expresión de disdherina y la expresión de factor de crecimiento de tipo insulina 1 o 2 ^[8, 37, 135, 169].

Tras el estudio de Ladanyi y cols ^[53] en 2002, sobre 243 pacientes observando un periodo de supervivencia sin metástasis más largo en los pacientes que tenían el tipo de fusión SYT-SSX2. La media de supervivencia global del grupo SYT-SSX2 fue alrededor del doble que la del grupo SYT-SSX1 (13,7 frente a los 6,1 años), y la supervivencia a los 5 años fue del 73% y del 53% para cada uno de esos grupos. Esto abrió un campo de estudio, que posteriormente otros autores no han confirmado, y han realizado estudios en que desmienten esta asociación favorable con el factor de fusión SYT-SSX2 [135, 169].

IV. PACIENTES Y MÉTODO

1. Pacientes

El presente estudio retrospectivo incluye a 35 pacientes que con el diagnóstico de Sarcoma sinovial fueron tratados y seguidos desde enero del año 1983 hasta diciembre del año 2012 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Los pacientes de la serie procedían de los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Cirugía General y aparato Digestivo, Cirugía Maxilofacial, así como por el Servicio de Cirugía Plástica y Quemados.

En todos los casos el diagnóstico de sarcoma sinovial fue establecido mediante la toma de biopsia preoperatoria o tras el estudio de la pieza postquirúrgica, por parte del Servicio de Anatomía Patológica.

El número inicial de casos de la serie fue de 41 pacientes, pero tuvieron que desestimarse 6 casos debido a que: bien no se encontró ninguna otra información, además de dicho informe; bien la Historia Clínica aunque presente estaba incompleta (debido a que faltaba informes iniciales de valoración, protocolos quirúrgicos, informes de evolución, o las pruebas de imagen); o por falta de seguimiento tal y como ocurrió en un caso en el que el paciente fue derivado a otro centro de otra comunidad autónoma. Por tanto el número final de pacientes de la serie se redujo a 35, y todos incluían los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de sarcoma sinovial por el Servicio de Anatomía Patológica y tratados en el HCUVA.
- Historia clínica completa y disponible para su uso y análisis.
- Seguimiento mínimo de 12 meses.

Todas las Historias Clínicas de los pacientes fueron revisadas recogiendo sobre ellos un total de 104 ítems (Anexo I), que recogían datos en cuanto a la epidemiología, los antecedentes personales y familiares, la exploración física, las pruebas complementarias para el diagnóstico local y de extensión, los tiempos diagnósticos y terapéuticos, el diagnóstico anatomopatológico, las distintas técnicas quirúrgicas realizadas, las terapias adyuvantes usadas, las complicaciones, el estadiaje, su evolución clínica, las recidivas y o metástasis, la valoración funcional, así como datos sobre supervivencia y seguimiento.

2. Características epidemiológicas y formas de presentación clínica

La serie se compone de 35 casos, de los que 20 eran mujeres (57,1%) y 15 varones (42,9%) (Figura 22).

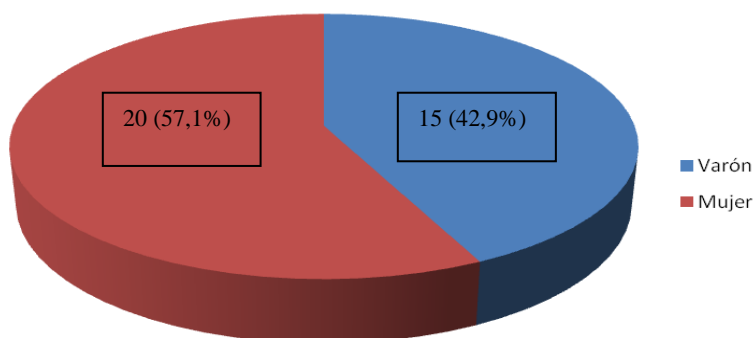


Figura 22. Distribución por sexos.

Nuestra muestra presentó una edad media de $37,1 \pm 18,7$ años [rango: 9-73]. La década de la vida en la que se produjeron más casos fue la 6ª, seguida de la 2ª (Figura 23):

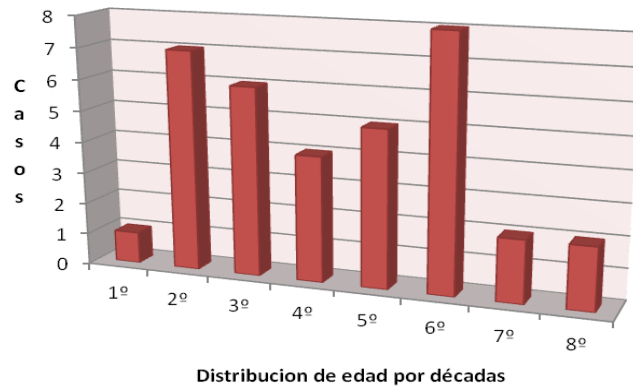


Figura 23. Distribución por edades.

La incidencia fue de 1,09 casos/año, siendo la distribución la siguiente (Figura 24):

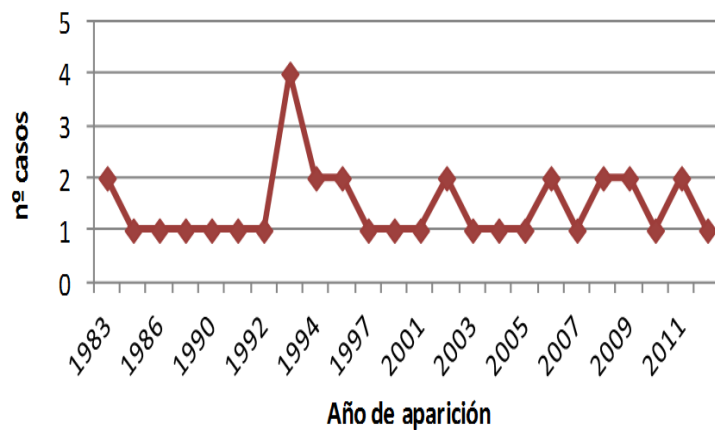


Figura 24. Distribución de casos por año.

Respecto a los antecedentes personales, dos pacientes de la serie (5,7%) tuvieron antecedentes oncológicos, un caso presentó cáncer de tiroides y en el otro caso fue renal.

La forma de presentación clínica más frecuente fue como tumoración (24 casos; 68,6%), seguidos por dolor (11 casos; 31,4%), al igual que ocurrió a la exploración física, donde destaca que en 33 ocasiones (94,3%) se palpaba una tumoración y en sólo en 2 casos (5,7%) se apreciaba una región inflamatoria.

Respecto a la distribución por localización, en el 77,14 % de los casos (n= 27) lo encontramos en las extremidades inferiores, en el 17,14% (n=6) en las extremidades superiores, mientras que intrapélvico/intraabdominal sólo hubo un caso (2,8%), al igual que en cabeza y cuello (2,8%).

La zona más frecuentemente afectada fue el muslo con 12 casos (34,3%), seguido de pierna, tobillo y pie con 11 casos (31,4%) (Figura 25). Sólo en 3 ocasiones (8,6%) el sarcoma sinovial se localizó a nivel intraarticular. Referente a la distribución en las extremidades el segmento más afectado fue el tercio proximal con 14 casos (40%), seguido del tercio distal con 10 casos (28,6%) y el tercio medio con 9 casos (25,7%). Respecto a la región más afectada en cada segmento fue la medial con 10 casos (28,6%), seguida de la lateral con 9 casos (25,7%), la anterior con 8 casos (22,9%) y por último la posterior con 7 casos (20%).

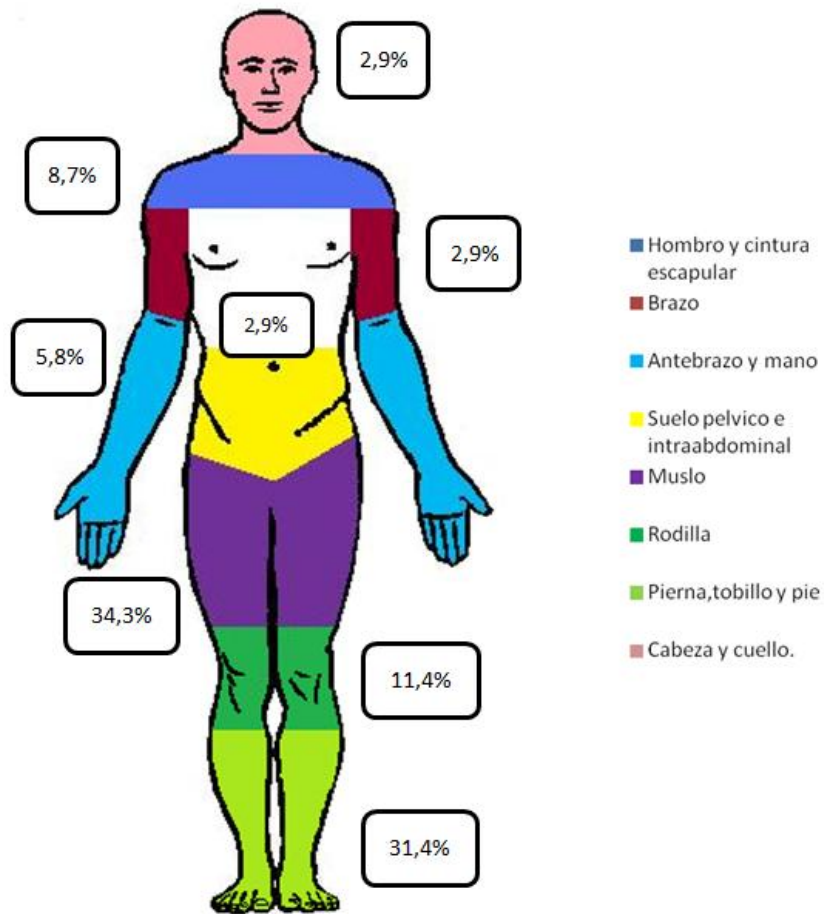


Figura 25. Distribución por segmentos.

3. Técnicas diagnósticas empleadas

Las distintas técnicas diagnósticas efectuadas para el diagnóstico y evaluación de los pacientes de la serie fueron (Anexo II):

3.1. Radiología convencional

Se realizan actualmente con el equipo Toshiba modelo i-Rad DR de alta resolución del HCUVA.

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio radiológico convencional del miembro o región afecta, con dos proyecciones, normalmente anteroposterior y lateral; así como una radiografía de tórax.

En 6 casos (17,14%) se observaron hallazgos significativos, que iban desde la afectación ósea en forma de reacción perióstica, la formación de calcificaciones incluso hasta a la destrucción ósea. Respecto a la radiografía de tórax, sólo en 2 casos (5,7%) se informó de la presencia de lesiones compatibles con metástasis, el resto fueron informadas sin hallazgos significativos.

3.2. Ecografía

El ecógrafo utilizado fue un Acuson S 2000 equipment (Siemens AG, Erlangen, Germany) equipado con sondas lineales de 9-4, 18-6 MHz y convexa de 4-1 MHz.

Se hizo ecografía para el estudio local de la tumoración en 16 pacientes (45,7%). Siempre fue realizada por dos radiólogos con más de 5 años de experiencia. En todos los casos se realizaron cortes transversales y longitudinales, valorando:

- El tamaño (en cm).
- La localización.
- La composición (sólida, sólida-quística, quística).
- La ecoestructura (homogénea o heterogénea).
- La ecogenicidad (hiperecólica, hipoecólica, isoecólica).
- Los límites (bien definidos, parcialmente mal definidos, mal definidos, infiltrativa).
- La vascularización (no vascularizada, escasa vascularización periférica, con vascularización interna caótica, venosa, arterial o mixta, con desplazamiento o infiltración de los vasos).

Posteriormente a todos los pacientes se les realizó elastografía color, colocando un ROI (Region of Interest) que engloba tanto a la tumoración como a las partes blandas de alrededor y excluye a las estructuras óseas, por los artefactos que puede ocasionar.

También a los pacientes se les realiza estudio ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) cuantitativo y cualitativo, tanto de la tumoración como de la musculatura adyacente y el tejido celular subcutáneo, para valorar la elasticidad de la tumoración respecto a los tejidos de alrededor.

Actualmente se añade el uso de la ecografía con contraste, para valorar el comportamiento vascular y de lavado de la lesión.

3.3. Tomografía computarizada

Los estudios de TC para estudio local se realizaron en los siguientes equipos:

- TC General Electric Healthcare LightSpeed VCT de 64 cortes cortes de 0.6 mm.
- TC Toshiba Aquilion 16 2008 (Japan) model TSX 101-A/GC. Resolución 0.5 mm.

En ciertos casos se precisa realizar TC con contraste i.v. para estudio local de la tumoración con el fin de valorar la vascularización tumoral y la relación arterio-venosa con los principales vasos, con posteriores reconstrucciones multiplanares en cortes sagitales y coronales. Las ventanas y cortes varían en función del estudio y de las características personales de cada paciente.

Los estudios de extensión se realizaron con los mismos equipos, realizándolos de extensión toraco-abdomino-pélvico.

De los 27 pacientes sobre los que se practicó un TC se informó sin hallazgos significativos en 24 ocasiones (88,9%), y sólo en 3 casos (11,1%) se identificaron metástasis. También se revisa el TC de baja dosis en los pacientes con PET-TAC, para descartar posibles metástasis a distancia que pudieran pasar desapercibidas.

Tal y como comentamos más adelante, las biopsias de tumores de partes blandas se efectúan siempre bajo control ecográfico. Sin embargo, en caso de afectación ósea, se usa el control TC y no el ecográfico. Para ello se

empleó el TC Siemens Somaton Volume Access Dual de 2 coronas, con cortes de 15 mm.

3.4. Resonancia Magnética

Se usa el equipo: Philips: MR Systems Achieva Release 2.6.3.9 2013-10-30 SRN: 32051 (1.5 Teslas).

Se empleó de forma sistemática el siguiente protocolo de tumores de partes blandas, consistente en:

- Cortes axiales en T1, T2, DPSG y axial T1 SG con contraste, más cortes sagitales y coronales en DPSG, y con difusiones B0-B1000, espacio de corte (slice thickness) 4-6 mm con un gap de 1mm.
- Se inyecta 7 ml de gadolinio con posterior lavado de 5 ml de suero fisiológico, debiéndose esperar 1 minuto para empezar a realizar la secuencia.
- El resto de los parámetros de RM así como las bobinas utilizadas, varían en función del estudio y del paciente.
- Durante el seguimiento se realiza el mismo protocolo, permitiendo la comparación con el estudio basal prequirúrgico.

Se practicó la RM en 22 casos (62,9%), resultando heterogénea la captación tumoral en 19 de ellos (86,4%), y sólo en 3 casos (13,6%) de forma homogénea. Se informó de afectación neurovascular en sólo 4 casos (18,2%), mientras que la afectación ósea se dio en 5 casos (22,7%). Respecto a las dimensiones de las tumoraciones de los pacientes de la serie medidas por RM fueron de:

- Eje "X": Media: $6,7 \pm 4,7$ cm [rango: 2-16].
- Eje "Y": Media: $5,7 \pm 4,4$ cm [rango: 1-18].

3.5. PET-TC

Actualmente el PET-TC con ^{18}F -fludodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) es el método más usado para el estudio de extensión. En el Servicio de Medicina Nuclear del HCUVA se dispone de un equipo híbrido PET/TC modelo Philips Gemini GXL (procedencia: Amsterdam, Holanda) que integra un TC de 16 cortes y un PET de alta resolución 3D para la realización de este tipo de estudio.

En nuestra serie se realizaron en el estudio de extensión 7 PET (20%), todos ellos a partir del año 2005, en los que en ningún caso se identificó enfermedad a distancia. El SUV_{MAX} medio de las tumoraciones a estudio fue de 4,5, con un rango de entre 2 y 6.

Durante el seguimiento resultaron positivos 2 casos, una como recidiva local y la segunda con captación a nivel pulmonar, presentando un SUV_{MAX} de 6 y 7 respectivamente.

El protocolo PET/ TC ^[171, 172], de los pacientes de la serie fue el siguiente:

1. En cuanto a la preparación del paciente con fin de minimizar la captación del trazador en los tejidos normales y que se mantenga en los tejidos neoplásicos, se siguen las siguientes indicaciones: El paciente

debe estar en ayunas de 4 a 6 horas para evitar la inhibición competitiva de la glucosa endógena y reducir las concentraciones séricas de insulina. Los fluidos intravenosos y la alimentación parenteral también deben obviarse. Se recomienda la hidratación oral con agua para disminuir la tasa de dosis en el sistema urinario y favorecer la eliminación. Se debe verificar la concentración sanguínea de glucosa previa a la administración del trazador, puesto que un estado de hiperglucemia aumenta la captación miocárdica y muscular, reduciendo la actividad en los procesos tumorales.

2. El radiofármaco se debe administrar entre 45 y 60 minutos antes de la realización del estudio con una dosis a administrar de F^{18} -FDG entre 2 y 10 MBq/kg. La técnica está contraindicada en caso de embarazo, mientras que en caso de lactancia materna, ésta debe ser suspendida durante 24h.
3. Referente al posicionamiento del paciente es conveniente realizar el estudio con los brazos del paciente extendidos sobre la cabeza y retirar del cuerpo cualquier elemento metálico, con el fin de evitar posibles artefactos.
4. La realización de un topograma es el primer paso que se realiza. Esta adquisición se toma con un movimiento continuo en la camilla en un rango determinado, con el objetivo de obtener una imagen anatómica similar a la proyección de rayos X, sobre la que el operador definirá la extensión axial del estudio de PET-TC. La realización del estudio TC se efectúa de manera estándar con la introducción del protocolo específico de respiración durante la adquisición del TC, para hacer coincidir de la

mejor manera la imagen del TC con la del PET. Así para un estudio de cuerpo entero la duración suele ser menor de un minuto. En el estudio de emisión de “cuerpo entero” se realiza los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones de la camilla que cubren el rango explorado por el TC. El tiempo de adquisición por posición de camilla y el rango explorado determinan el tiempo total del estudio PET, que oscilará entre 20 y 30 minutos. Las imágenes se reconstruirán utilizando algoritmos de reconstrucción disponibles en el PET, pero con las correcciones de dispersión y atenuación a partir de las imágenes del TC.

3.6. Estudio analítico

Como norma general en todos los pacientes se realizó análisis sanguíneo que incluía un hemograma completo, un estudio bioquímico, un estudio de la coagulación, así como la velocidad de sedimentación (VSG).

3.7. Estudio Histológico

En todos los pacientes de la serie el diagnóstico se estableció tras la realización del estudio anátomo-patológico, bien de la biopsia o de la pieza postquirúrgica.

3.7.1. Técnica de obtención de muestras

a) PAAF (Punción aspiración aguja fina).- Se realizó en 9 pacientes (25,7%), siendo diagnóstica sólo en un caso de ellos (11,1%).

La práctica de la PAAF corresponde a los casos más antiguos, a aquellos que por circunstancias especiales del paciente no se pudo realizar biopsia o por venir ya realizada desde otro centro. Cuando realizamos esta práctica la hacemos junto con la Unidad de Musculoesquelético del Servicio de Radiodiagnóstico que se ayuda de la ecografía para realizar una punción más exacta. Aunque en nuestra serie hay descritos casos en las que la masa era superficial y la tumoración se puncionó sin dicha ayuda por parte del patólogo. Se utilizan agujas de 20-25 G unidas a jeringas de 10-20 centímetros cúbicos (cc), siendo importante realizar numerosos pases por la lesión , mientras se mantiene la aspiración con cambios de dirección para obtener una muestra lo más sensible posible. Actualmente dicha práctica no se encuentra en el protocolo de actuación, dado la elevada tasa de falsos negativos, al ser una técnica que se basa en el diagnóstico citológico y no obtiene muestra histológica para el estudio del tejido en conjunto.

b) Biopsia a cielo abierto. De las 30 biopsias, que se realizaron, se utilizó esta técnica en 8 casos (26,7%). En el 100 % de los casos se consiguió el diagnóstico.

Esta modalidad técnica corresponde también a los casos más antiguos. Se realizaba en aquellos casos en que la tumoración fuera más o menos superficial, mediante una pequeña incisión en sentido longitudinal del eje la

extremidad o región afecta, tomando una muestra cuyo tamaño fuera suficiente para el diagnóstico. Se realizaba un control exhaustivo de la hemostasia, no dejando bajo ningún concepto drenaje aspirador. Siempre era realizado por la Unidad de Tumores de Musculoesquelético en quirófano, bajo sedación o anestesia locorregional.

c) Biopsia guiada. Se realizó en 22 ocasiones (73,3%) de las que el 95,45% se realizaron con la ayuda de la ecografía. Obtuvo el diagnóstico en el 95,4 % de los casos (n=21).

Esta modalidad corresponde a la técnica actualmente en uso, gracias a la colaboración con el Servicio de Radiodiagnóstico. De forma reglada el paciente es informado del proceso mediante consentimiento informado. Previo a toda biopsia se realiza un estudio exhaustivo de la localización de la tumoración, teniendo muy en cuenta la anatomía compartimental. La biopsia se realiza bien en quirófano o bien salas adecuadas para ello, donde todo el material usado cumple las condiciones de asepsia. Una vez planificada, se marca en la piel el punto de incisión con visualización ecográfica en tiempo real de la tumoración. Se realiza una leve infiltración de la zona con anestésico local (mepivacaina normalmente). En los casos en los que el paciente presente mucha ansiedad debida al proceso, usamos previamente un ansiolítico de rápido efecto como el alprazolam. Sólo en casos en los que las tumoraciones se encontraron en planos profundas o por circunstancias especiales del paciente, fue necesario el apoyo Servicio de Anestesia y Reanimación para realizar una sedación profunda con monitorización del paciente. Para la toma de la muestra se usaron agujas de 15-16 G, así se introduce inicialmente una

aguja introductora de 15G dejando el extremo inmediatamente superficial a la superficial para posteriormente dar los pases necesarios con la aguja de 16G, coaxial a la aguja introductora, evitando la diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia. Se toman al menos 3-4 cilindros, de 1.3, 2.3 o 3.3 cm de longitud, en función del tamaño de la masa y que deben pertenecer a diferentes áreas de la tumoración valorando siempre las zonas más hipoelásticas, con mayor vascularización o de mayor actividad en la resonancia (Figura 16). La muestra se envía en formol para el estudio histológico. Para evitar la aparición de hematomas, se realiza compresión durante 5-10 minutos tras la punción, y en tumores altamente vascularizados se aplica localmente crioterapia.

3.7.2. Estudio histológico de la muestra

Ya se trate de una muestra procedente de un procedimiento de biopsia, de una pieza de resección quirúrgica o una amputación, siempre se realizó un informe por parte del cirujano al patólogo, en el cual se recogían datos generales del paciente (edad, sexo, antecedentes personales, fase de tratamiento...), de las características macroscópicas (localización de la lesión, las dimensiones, valoración del cirujano del margen de seguridad, encapsulación, la relación con las estructuras vitales, la extensión relativa de la necrosis...), así como de su sospecha diagnóstica.

Respecto a la valoración microscópica de la lesión, tras la preparación de los cortes de la pieza, que suele realizarse uno por cada centímetro del diámetro del tumor, sin superar los 10 en caso de la lesión parezca más o

menos uniforme. También se realizan cortes de forma estandarizada para el estudio de los bordes quirúrgicos, así como para descartar la afectación de estructuras vitales. Siempre que haya material y el diagnóstico se prevea dificultoso, se congelará, de cara a tener tejido de reserva por si fuera necesaria realizar otras pruebas complementarias. Para el análisis del tejido, se usa microscopía óptica y una tinción convencional de hematoxilina-eosina (Figura 26).

Se usaron técnicas histoquímicas mediante la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS), hierro coloidal, azul alciano y mucicarmin, con fin de poner de manifiesto los materiales mucinosos.

Se practicaron técnicas inmunohistoquímicas para detección de múltiples marcadores: citoqueratinas (CK7, CK19, CK 8/18, CK 14), antígeno epitelial de membrana (EMA), anticuerpos epiteliales (AE1, AE3), proteína S-100, proteína BCL2, CD99, CD34, CD3, CD20 y marcadores musculares (actina).

Para establecer el diagnóstico de sarcoma sinovial deben observarse o bien células epiteliales, o células fusiformes, si bien es cierto que en el subtipo bifásico encontraremos de ambas, además de establecerse la positividad para los anteriores marcadores inmunohistoquímicos.

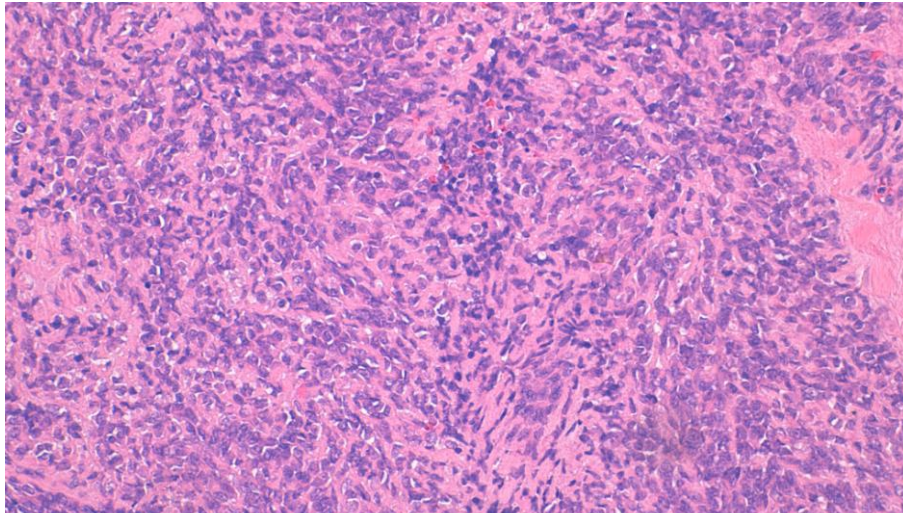
Dependiendo de la proporción relativa de estos dos componentes celulares y del grado de diferenciación, los sarcomas sinoviales fueron clasificados en:

1. Bifásico, con componentes epitelial y fusiformes claros.
2. Monofásico fibroso,
3. Monofásico epitelial.

4. Pobrementemente diferenciado.

El Patólogo aporta información sobre el estado de los márgenes quirúrgicos, pudiendo ser negativos (R0) o positivos (R1-R2). También especifica el grado de necrosis tumoral con la siguiente clasificación: bajo (0-50%); medio (30-90%); alto (90-99%).

a)



b)

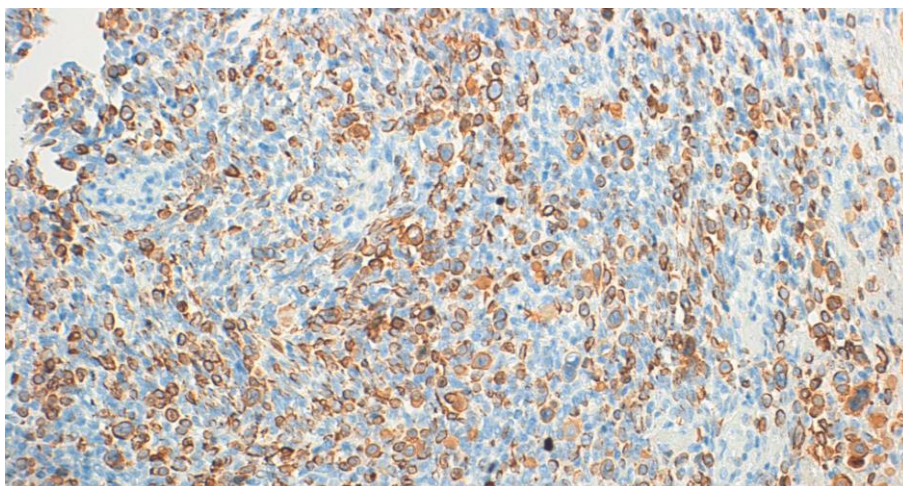


Figura 26. Estudio histológico de la muestra.

- a) Sarcoma sinovial bifásico (tinción hematoxilina-eosina): zona glandular Proliferación neoplásica densamente celular, con tendencia fusiforme o redondeada.
- b) Sarcoma sinovial monofásico (técnica inmunohistoquímica para citoqueratinas): En esta neoplasia la zona fusocelular también se tiñe con citoqueratinas (Ck7 y Ck AE1-AE3).

4. Tratamiento

Todos los pacientes de la serie, antes de comenzar ningún plan terapéutico, fueron presentados en el Comité de Tumores del Sistema Musculoesquelético del HCUVA. En él fueron valorados por los servicios de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General y Aparato Digestivo, así como por la Unidad de Tumores de nuestro Servicio. Se analizan las pruebas complementarias y su resultado, definiendo el plan de actuación final.

Normalmente el esquema terapéutico que se sigue una vez biopsiado y por tanto diagnosticado de forma fidedigna de sarcoma sinovial sin extensión metastásica, se basa en primer paso de tratamiento quirúrgico, para posteriormente valorar la administración de terapias adyuvantes, aunque no se cierra la posibilidad de la aplicación neoadyuvante cuando esté indicado. De forma quincenal es valorada la evolución y así se plantea cualquier cambio en dicho esquema. En caso de afectación metastásica, se comenzaría con terapias adyuvantes.

A parte de la enfermedad a distancia, el factor clave que condiciona el plan terapéutico es el resultado de la cirugía efectuada, la cual podemos clasificarla en 4 tipos:

- El grupo I incluye tumores completamente resecados (R0).
- El grupo II indica tumores resecados macroscópicamente con enfermedad residual microscópica o afectación de ganglios regionales (R1).

- El grupo III incluye pacientes con enfermedad residual macroscópica después de resección incompleta o biopsia (R2).
- El grupo IV incluye pacientes con metástasis al inicio (M).

En base al resultado de la cirugía, las características del tumor resecado y la presencia o no de metástasis, el esquema terapéutico seguido por nuestra Unidad es el siguiente:

- Resección inicial completa (RO):
 - Menor de 5 cm:
 - Sólo cirugía.
 - No RDT, ni QMT.
 - Mayor de 5 cm:
 - Cirugía.
 - +/- RDT (según características del paciente).
 - QMT adyuvante (4 ciclos, Ifosfamida-Doxorrubicina).
- Resección inicial incompleta microscópica (R1):
 - Menor de 5 cm:
 - Cirugía.
 - QMT adyuvante: 3 ciclos (IFO-DOXO).
 - RDT: 50,5 Gy (1,8 Gy/día). Inicio en 9º semana tras finalización de QMT.
 - Mayor de 5 cm:
 - Cirugía.
 - QMT adyuvante: 3 ciclos, (IFO-DOXO) – 2 ciclos (IFO) – 1 ciclo (IFO-DOXO).

- RDT: 50,5 Gy (1,8 Gy/día) Inicio en 9º semana, concomitante a los ciclos 4º y 5º.
- Resección inicial incompleta macroscópica (R2).
 - Cirugía.
 - QMT adyuvante: 3 ciclos (IFO-DOXO), valoración de la respuesta tumoral y planteamiento de nuevas opciones terapéuticas:
 - Cirugía completa retardada, sin RDT.
 - RDT pre-operatoria - 50.4 Gy, luego cirugía.
 - Cirugía completa retardada, luego RDT post-operatoria: 50.4 Gy
 - Cirugía incompleta retardada, luego RDT 54-59.4 Gy
 - RDT 59.4 Gy
- Metástasis al inicio (M).
 - Valoración de cirugía paliativa de la tumoración y posteriormente de las metástasis, en función de cada paciente.
 - Valoración de QMT paliativa en función de las características de cada paciente. .

4.1 Quirúrgico

Diversas fueron las técnicas quirúrgicas empleadas (los tres primeros puntos se a resección local):

1. Enucleación tumoral en bloque. A través del tejido normal, más allá de la zona reactiva, se extirpa el tumor con su pseudocápsula y un margen de tejido sano (músculo, tejido subcutáneo, fascia o septum intermuscular) en todos los puntos de la tumoración.
2. Cirugía compartimental. En otros casos cuando la tumoración ocupa un compartimento anatómico o muscular, se decidió realizar una resección compartimental, respetando de dicha forma los tabiques anatómicos naturales (fascias y septos intermusculares).
3. Resección ampliada. Cuando están afectados más de un compartimento, la resección se realiza incluyendo todos los tejidos de compartimento adyacente que pudieran estar afectados (músculos, tejido óseo, vasos, tejido nervioso), realizando posteriormente cirugía reconstructiva.
4. Amputación o desarticulación. En los casos que la extensión local es tan avanzada que no permite la cirugía de salvamento o que tras varias cirugías se haya producido recidiva local, nos decidimos por la amputación o desarticulación, aunque incluso así es posible no conseguir una resección completa (R0).
5. Cirugía paliativa. Por último, en caso de que la extensión a distancia esté muy avanzada y no sea tratable, se realiza cirugía paliativa (resección incompleta macroscópica (R2)), con el fin de mejorar la situación local debido a problemas cutáneos.

Hemos de destacar que ocasionalmente debido a la complejidad de la disección, se puede producir la rotura accidental de la pseudocápsula del tumor con derrame del material en el campo operatorio. Aquí hablamos de cirugía contaminada y es de vital importancia el control de dicho material mediante lavados abundantes y ampliación de los márgenes. A pesar de que salgan los márgenes libres en el informe de anatomía patológica, lo consideramos como R1, debido a que aumenta la tasa de recidiva local. También puede ocurrir que voluntariamente debido a las características de la tumoración o involuntariamente porque la superficie tumoral emerja a la superficie de resección (p. ej. plano quirúrgico a través de la zona reactiva o pseudocapsula), quede extensión tumoral microscópica presente en el margen de resección, pero sin evidencia de enfermedad residual macroscópica. Así en ambas circunstancias se puede realizar cirugía secundaria por debajo de las 8 semanas, con el fin de conseguir resección completa, o se administra radioterapia adyuvante.

Por último debemos resaltar ciertas características propias de la cirugía tumoral, que realizamos de forma protocolizada:

a) Practicamos un marcado previo de tumoración con rotulador especial de tinta aséptica en el propio campo quirúrgico. En los casos en los que tenemos dificultad para su localización específica, solicitamos la colaboración del Servicio de Radiodiagnóstico, para con la ayuda de la ecografía marcar los límites y decidir la realización de la incisión que mejor nos permita abordar la tumoración.

b) La incisión siempre que sea posible se hará en sentido longitudinal de la extremidad. Si se ha realizado una biopsia preoperatoria,

como es habitual, incluimos en la incisión el tejido que hay alrededor del trayecto de ésta.

c) En los casos en que optemos realizar la cirugía con isquemia local se hará mediante elevación de 5 minutos, no mediante la habitual técnica con “venda de Smarch”.

d) El control de la hemostasia será muy cuidadoso, controlando durante la cirugía y al término de la misma que no haya ningún sangrado, por pequeño que éste sea. No utilizamos de manera sistematizada drenaje.

e) En los casos en que se plantee realizar braquiterapia en el campo quirúrgico, colaboramos con el Servicio de Oncología Radioterápica para la colocación del sistema (Figura 21).

En los casos en que la resección quirúrgica planeada dejaba como secuela defectos de cobertura, se planeó junto con el Servicio de Cirugía Plástica y Quemados la realización de una cobertura primaria satisfactoria. Para ellos utilizaron en estos casos distintos colgajos como el de gemelo interno, dorsal ancho o sural invertido (Figura 19, 20 y 27):



Figura 27. Resección quirúrgica de Sarcoma Sinovial en hombro con cobertura con colgajo de dorsal ancho.

- a) Se observa gran defecto de cobertura a nivel de la resección tumoral.
- b) Planificación de colgajo de dorsal ancho con isla cutánea.
- c) Se realiza un túnel subcutáneo por el que pasar el colgajo sin dañar el pedículo
- d) Resultado final tras 1 año de evolución.

4.2. Radioterapia

Consideramos la radioterapia una componente esencial de la estrategia del tratamiento. Así siempre tenemos en cuenta el balance entre la mejora del pronóstico mediante esta terapia y los potenciales efectos secundarios del tratamiento.

En adultos, aunque cada tratamiento es individualizado según características específicas, la utilizamos casi de manera sistemática tras las resecciones amplias, especialmente en los casos en que nos enfrentamos a tumoraciones grandes (mayores de 5 cm) o con márgenes positivos tras cirugía. En cambio en niños y adolescentes, seleccionamos de manera exhaustiva los casos, dado que morbilidad es claramente mayor debido a que los pacientes se encuentran en pleno desarrollo físico.

Para su aplicación contamos con aceleradores lineales "Elekta", con haces de fotones de 4, 6, 15 y 25 MV, y de electrones en el rango de 4 a MeV. Para la planificación se utiliza un tomógrafo axial helicoidal modelo "Hispeed" (serie 13849).

Una vez decidido el plan de tratamiento, estudiamos detenidamente ciertos valores para una administración óptima. Usamos la imagen de TC o RM preterapéutica para la valoración y definimos el volumen diana, que corresponde con el volumen del tumor inicial o grande (VGT). El volumen diana clínico (CTV) lo definimos como el GTV más 1 cm o 2 cm en extremidades, en dirección longitudinal. Añadimos de forma sistemática las cicatrices de la biopsia, de la primera cirugía como si hay otras secundarias, así como si existen orificios de drenaje, incluyéndolo en el CTV. El volumen diana

planificado (PTV) se define como el CTV más 1 cm, excepto en la pared torácica que serán 2 cm.

El tratamiento se aplica en fraccionamiento convencional con 1,8 Gy al día, 5 días por semana. En adultos usamos una dosis total relativamente alta de irradiación externa fraccionada convencional para conseguir control local, de 60-64 Gy. Para niños y adolescentes, usamos una dosis total menor, de 50 Gy, con el mismo fraccionamiento, excepto en niños menores de 3 años en los que se usa fracciones más pequeñas de 1,6 Gy.

Consideramos que la radioterapia no debería retrasarse a pesar de la administración simultánea de QMT, por lo que el inicio debe darse no más tarde del 3º ciclo de QMT. Los planes de RDT deben comenzarse durante la 7ª semana, con el objetivo de comenzar la irradiación en la semana 9, en la resolución de la toxicidad del 3º ciclo de QMT. En los casos que se administra como única terapia adyuvante sin QMT, la terapia debe iniciarse a los 21 días de la cirugía, excepto si existen complicaciones post-operatorias.

En el caso de la braquiterapia, tras la resección quirúrgica y cierre del abordaje, se procede a cubrir todo el lecho quirúrgico con aplicadores plásticos o metálicos de 1,5 mm de diámetro, por los cuales se comenzará la terapia a partir del 5º día post-quirúrgico, con fin de disminuir el riesgo de dehiscencia de la herida.

4.3. Quimioterapia

Los fármacos usados han cambiado a lo largo de nuestra revisión, aunque desde el año 2000 se administra de forma sistemática una combinación de ifosfamida y doxorubicina.

El régimen de quimioterapia que actualmente usamos es el siguiente: Ifosfamida $3\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ durante 3 días más doxorubicina $37,5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, durante 2 días. Esta combinación se administran en forma de 3 a 5 ciclos según el grupo de riesgo, que a su vez se aplican cada 21 días. Las dosis acumuladas máximas son de $375\text{mg}/\text{m}^2$ en el caso de la doxorubicina y de $57\text{ g}/\text{m}^2$ en la ifosfamida. Tras los 3 primeros ciclos se realizara una revaloración del estadiaje tumoral. En el caso de tener continuar un 4º y/o 5º ciclo, si se va a solapar con la radioterapia, administramos aisladamente en estos ciclos ifosfamida, debido a los efectos radio-sinérgicos de la doxorubicina que podrían incrementar los efectos de la radiación.

La administración de quimioterapia sólo se efectuará si se cumplen todas estas condiciones:

- $2000/\mu\text{l}$ leucocitos o $1000/\mu\text{l}$ neutrófilos.
- $80000/\mu\text{l}$ plaquetas.
- Ausencia de cualquier disfunción importante de un órgano.
 - Función cardiaca adecuada (fracción eyección FE > 47%).
 - Función renal adecuada (creatinina < 1.3 mg%).
 - Función hepática adecuada (bilirrubina < 1,5 mg%, transaminasas < 2 "x" valor normal).

Hay ciertas circunstancias especiales en que se deben realizar modificación de las dosis:

- Menores de 3 meses. Evitamos las antraciclinas hasta que el niño cumpla esta edad, donde se administraran según peso.
- Entre 6-12 meses o con peso menor a 10 Kg. La dosis de fármaco debe calcularse por peso sin posterior reducción, y en ausencia de toxicidad importante se debe aumentar progresivamente un 30% cada ciclo hasta la dosis calculada por el área de superficie corporal.
- Pacientes con área de superficie mayor (ASC) de 2m^2 . La dosis de quimioterapia no excederá la dosis calculada para un ASC de 2m^2 .
- Si por alguna circunstancia se retrasa más de 2 semanas el siguiente curso de quimioterapia, se considerará la reducción de dosis de todos los fármacos hasta un 66% de la dosis previa.

En aquellos casos en los que el sarcoma sinovial al diagnóstico se considere irresecable, proponemos la administración de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante ifosfamida-doxorubicina junto con radioterapia, para posteriormente realizar una nueva valoración. Si se produce una respuesta primaria, y si se considera operable pasará de nuevo al esquema general de tratamiento, mientras que en caso de enfermedad estable y progresiva pasará al subgrupo paliativos.

5. Escalas de valoración (EFCOM)

Es una escala de valoración de valoración de resultados empleada por el Comité del Aparato Locomotor del HCUVA. Consta de 5 variables, cada una de las puntuas de 1 a 3 tal y como se observa en la Tabla 6 para miembro inferior, y en la Tabla 7, para miembro superior.

La suma de las puntuaciones, da como resultado un máximo de 15 y un mínimo de 5, con esta valoración:

- Muy bueno: 14-15.
- Bueno: 11-13.
- Regular: 8-10.
- Malo: 5-7.

Puntos	1	2	3
Dolor	Diario	Ocasional	Ninguno
Movilidad	1/3 del normal	2/3 del normal	Completa
Deambulaci3n	2 bastones	1 bast3n + alza	Sin bastones
Calidad de vida	Mala	Con restricciones	Integrado
Estado Psíquico	No aceptaci3n	Secuelas	Aceptaci3n
	Introversi3n		Vida normal

Tabla 6. Escala EFCOM HCUVA para miembro inferior

Puntos	1	2	3
Dolor	Diario	Ocasional	Ninguno
Movilidad	1/3 del normal	2/3 del normal	Completa
Capacidad de carga	Mala	Con dificultades	Buena
Calidad de vida	Mala	Con restricciones	Integrado
Estado Psíquico	No aceptación	Secuelas	Aceptación
	Introversión		Vida normal

Tabla 7. Escala EFCOM HCUVA para miembro superior.

6. Método estadístico

Para el adecuado manejo de los datos de la presente tesis se efectuaron los siguientes análisis estadísticos:

1.- Realizamos un estudio descriptivo en el que las variables continuas se resumieron como medias y desviaciones típicas, y las cualitativas como frecuencias y porcentajes.

2.- Para los contrastes de hipótesis, tras confirmar la normalidad de las distribuciones en las variables numéricas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff, usamos test paramétricos ANOVA y T-Student, para las variables cualitativas y utilizamos el test de la Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates cuando fue necesario, posteriormente usamos los residuos tipificados corregidos para conocer la asociación de las variables.

3.- Hicimos un estudio de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier con el test de log-rank para ver si existían diferencias en los factores estudiado.

Todos los resultados se consideraron significativos a un nivel $\alpha < 0.05$.

El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS v.18.0

V. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

En el estudio se analizaron un total de 41 pacientes, siendo sólo 35 los que cumplieron los criterios de inclusión (en el anexo III se resumen los tratamientos aplicados).

1.1. Tratamientos empleados

La combinación terapéutica más empleada fue la que incluyó cirugía, radioterapia y quimioterapia, en el 34 % de los casos (n= 12), seguida de la cirugía y radioterapia con 29% de frecuencia (n= 10) y sólo cirugía en 23% de casos (n= 8) (Figura 28).

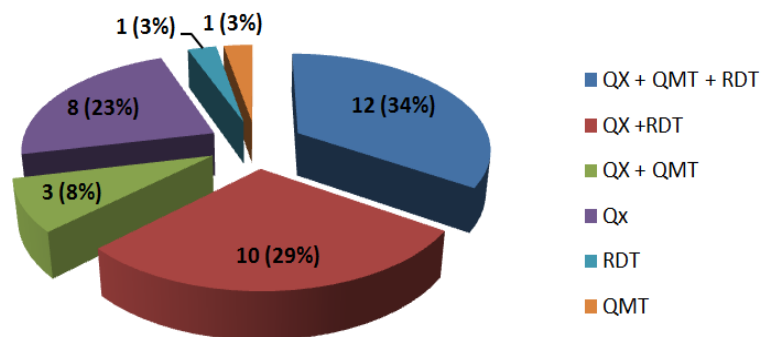


Figura 28. Distribución según combinación de terapias.

1.1.1. Tratamiento quirúrgico

De los 35 pacientes de la serie sólo 4 casos (11,4%), se remitieron desde otro centro hospitalario con algún gesto invasivo. De ellos, el 100% presentó márgenes afectos de la pieza, pero debemos destacar que en 3 de los casos, lo que se realizó fue una biopsia abierta, no una cirugía de resección. Todos estos pacientes se remitieron a HCUVA antes del año 2000.

La técnica quirúrgicas más empleada fue la de la resección local, en 29 casos (83%), seguido de la amputación y la desarticulación (Figura 29). Sólo en 2 casos, no se realizó tratamiento quirúrgico alguno.

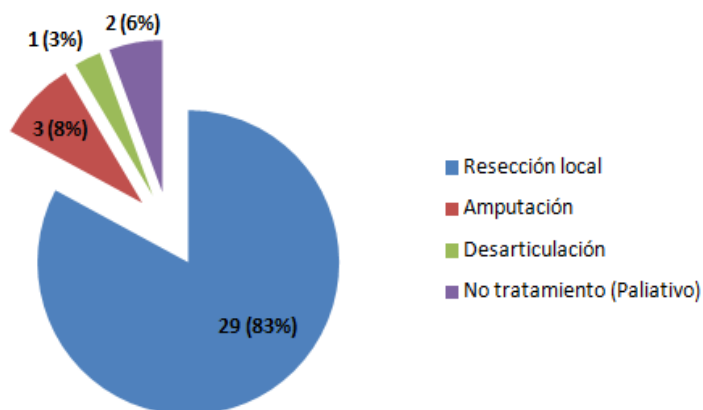


Figura 29. Distribución de las técnicas quirúrgicas empleadas.

Se precisó cobertura de partes blandas por parte del Servicio de Cirugía Plástica y Quemados en 5 casos (14,3%), mediante el empleo de un colgajo de dorsal ancho, 2 colgajos surales invertidos y 2 colgajos rotacionales de gemelo interno.

Se diagnosticaron 2 casos (5,7%) de infección quirúrgica, produciéndose en ambos casos una dehiscencia precoz de la herida. En ambos casos se trató

satisfactoriamente mediante tratamiento antibiótico intravenoso y desbridamiento quirúrgico. Uno de los casos precisó posteriormente cobertura por parte de Cirugía Plástica y en el otro caso se consiguió cerrar de forma secundaria. Ambos pacientes precisaron ingreso hospitalario, con 24 y 10 días de estancia hospitalaria añadida respectivamente.

Se produjeron lesiones neurovasculares (desde parestesias hasta axonotmesis o lesiones vasculares) en 7 de los casos (20,6%).

1.1.2. Tratamiento radioterápico y quimioterápico

La radioterapia se aplicó en 23 pacientes (65,7%), siendo en 22 de los casos de forma adyuvante (95,7%), y sólo en un caso neoadyuvante.

El 95,7% de los pacientes (n=22) tuvo una buena tolerancia al tratamiento, siendo las complicaciones más frecuentes la astenia o el dolor muscular (54,5%), seguida de radiodermatitis (36,4%) y rigidez (9,1%).

La media de días de ingreso por complicaciones relacionada con la RDT fue de $3,3 \pm 4,5$ días [rango: 0-15].

Recibieron quimioterapia 16 pacientes (45,7%), siendo en 14 casos de forma adyuvante (87,5%), y sólo en 2 casos neoadyuvante. La distribución de los fármacos usados fue la siguiente:

- Ifosfamida – Doxorrubicina: 9 casos (56,25%).
- Doxorrubicina: 5 casos (31,25%).
- Ifosfamida- Epirubicina: 1 caso (6,25%).
- Ciclofosfamida – Vincristina – Adriamicina – Dacabazina: 1 caso (6,25%).

El 93,3% de los pacientes (n= 14) tuvo una buena tolerancia al tratamiento. siendo las complicaciones más frecuentes las náuseas y vómitos (46,7%), seguida náuseas, vómitos y alopecia (40%) siendo la menos frecuente la alopecia de forma aislada (13,3%). La media de días de ingreso por complicaciones relacionadas con la QMT fue de $5,47 \pm 6,6$ días [rango: 0-20].

1.2. Recidiva local

La recidiva local primaria se observó en 13 pacientes (39,4%). La forma de presentación más frecuente la de tumoración en 11 de los casos (84,6%), seguidos de dolor y alteración funcional con un solo caso cada uno (7,7%). A la exploración física, lo más frecuente también fue la palpación de tumoración en 11 casos (84,6%), un caso de inflamación y otro sin hallazgos físicos (7,7%). Desde que se realizó el tratamiento primario de la tumoración hasta la recidiva pasaron una media de $27,5 \pm 45,5$ meses [rango: 0-168]. El diagnóstico se estableció de forma más frecuente mediante RMN (n=5, 38,5%), seguido de la biopsia (n=3, 23,1%), TC (n=2, 15,4%) y PET (n=1, 7,6%).

De los 13 casos con recidiva local, se trató mediante cirugía en 11 ocasiones (84,6%). La técnica quirúrgica más usada fue la de la resección local con 8 casos (61,5%). En el resto de casos se realizó una amputación, una desarticulación, una amputación abdominopélvica y en 2 casos se trató de forma paliativa (Figura 30).

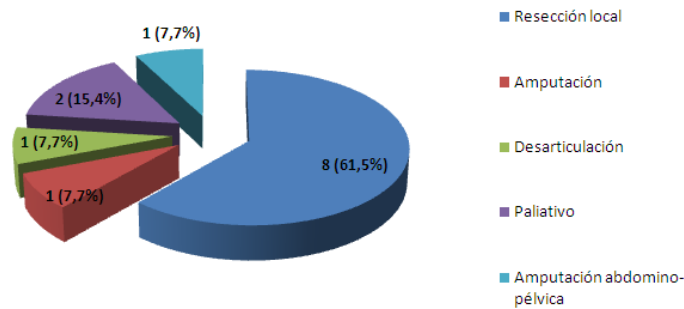


Figura 30. Distribución de tratamientos de recidiva primaria.

Respecto a la recidiva local secundaria se observó en 5 pacientes de los que previamente habían sufrido recidiva primaria (38,5%). De nuevo la forma de presentación más frecuente fue la de tumoración en 4 de los casos (80%), seguidos de dolor en un solo caso (20%). A la exploración física, lo más frecuente también fue la palpación de tumoración en 4 casos (80%), seguido de inflamación con un sólo caso (20%).

Desde que se realizó el tratamiento de la recidiva local hasta la nueva recidiva, pasaron una media de $15,4 \pm 10,4$ meses [rango: 3-30].

El diagnóstico se estableció en todos los casos mediante RMN (100%).

El tratamiento más frecuentemente empleado fue la resección local en 2 casos (40%), seguido de amputación y desarticulación con un solo caso (20%). Sólo un caso fue tratado mediante QMT paliativa (20%).

1.3. Metástasis

La metastización se dio en 13 casos (37,1%), 3 de ellos en el momento del diagnóstico inicial. La localización más frecuente fue pulmonar, con 10 casos (76,9%), seguidos de la hepática (n= 1), la linfática (n= 1) y la cerebral (n= 1).

El tiempo medio desde que se produjo el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta la metástasis fue de $34,7 \pm 50,74$ meses [rango: 0-175].

El diagnóstico se estableció con las siguientes pruebas complementarias: TC en 9 de los casos (69%), Rx tórax en 2 casos (15%), RMN en un caso (8%) y PET también en un solo caso (8%) (Figura 31).

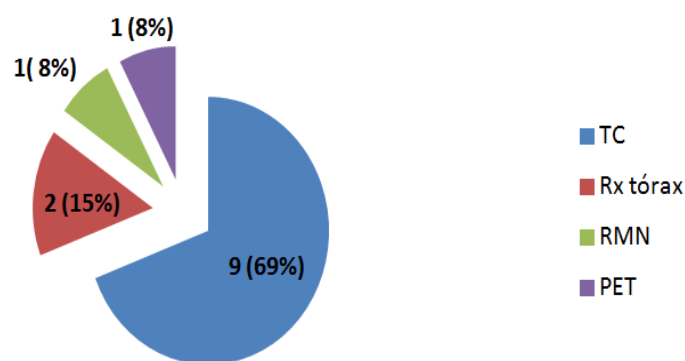


Figura 31. Distribución de pruebas complementarias para el diagnóstico de metástasis.

El tratamiento empleado fue la resección local en 2 casos (un caso con metástasis pulmonar y otro linfática), aplicándose terapias paliativas en el resto de casos (n =11; 84,6%). Respecto a los que se operaron, recidivaron los 2 casos (100%), antes de los 12 meses.

1.4. Supervivencia

El tiempo seguimiento medio de los pacientes de la serie fue de $91,5 \pm 35,3$ meses [rango: 12-280].

El tiempo medio de supervivencia global (SG) de los enfermos de la serie fue de $165 \pm 22,8$ meses. La SG a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 94,3%, 71,4%, 57,2% y 37,2% respectivamente (Tabla 8 y Figura 32).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de $150,6 \pm 23,6$ meses, La SLE a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 57,2%, 48,6%, 37,2% y 22,9% respectivamente (Tabla 8 y Figura 32).

	1 año	3 años	5 años	10 años
SG	100 %	85,7 %	77,1 %	65,7 %
SLE	62,8 %	60 %	57,1 %	57,1 %

Tabla 8. SG y SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento.

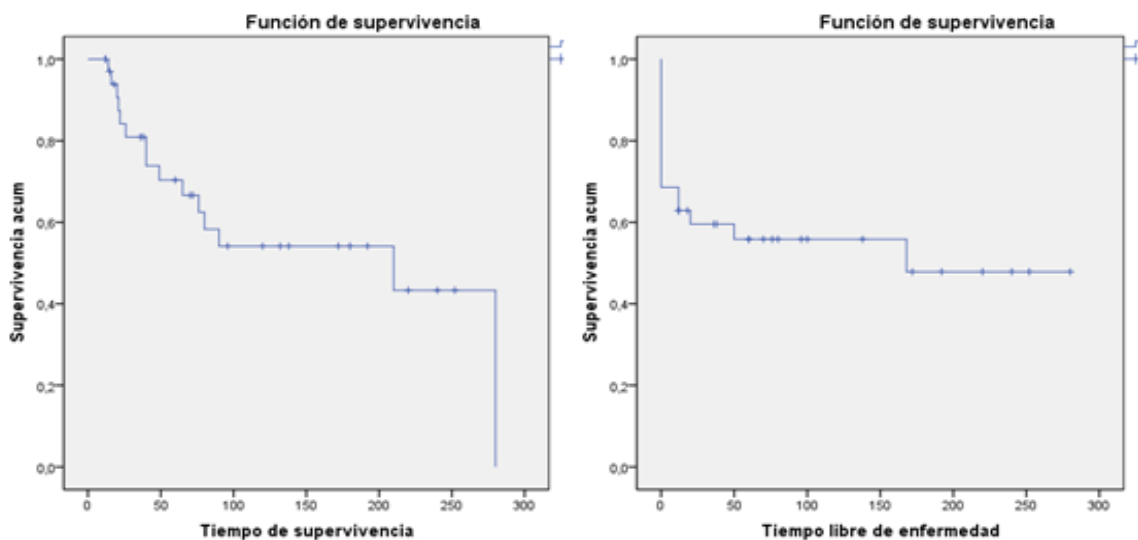


Figura 32. Curvas de Kaplan-Meier de SG y SLE.

La supervivencia libre de recidiva primaria, libre de recidiva secundaria y de metástasis a 1, 3, 5 y 10 años queda reflejada en la Tabla 9.

	1 año	3 años	5 años	10 años
SLE recidiva 1ª	82,8 %	71,4 %	65,7 %	62,8 %
SLE recidiva 2ª	84,6 %	61,5 %	61,5 %	61,5 %
SLE metástasis	82,9 %	74,3 %	71,4 %	65,7 %

Tabla 9. SLRP, SLRS y SLM a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento.

1.5. Tiempos diagnósticos y terapéuticos

El tiempo medio desde que el paciente presentó los primeros síntomas hasta que consultó fue de 12, 20 ± 7,7 meses.

El tiempo medio desde que el paciente consultó hasta que fue diagnosticado fue de 3,1 ± 3,3 meses.

El tiempo medio desde que el paciente fue diagnosticado hasta que fue tratado fue de 1, 2 ± 0,6 meses (Tabla 10).

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica.
Tº retardo consulta	1	28	12,2	7,7
Tº retardo diagnóstico	0	12	3,1	3,3
Tº retardo de tratamiento	1	4	1,2	0,6

Tabla 10. Tiempos diagnósticos y terapéuticos en meses.

1.6. Anatomía patológica

El estudio patológico de la pieza quirúrgica reveló que la variante de sarcoma sinovial más frecuente fue el monofásico fusiforme (21 casos, 60%), seguido de la pobremente diferenciado (7 casos, 20%) (Figura 33).

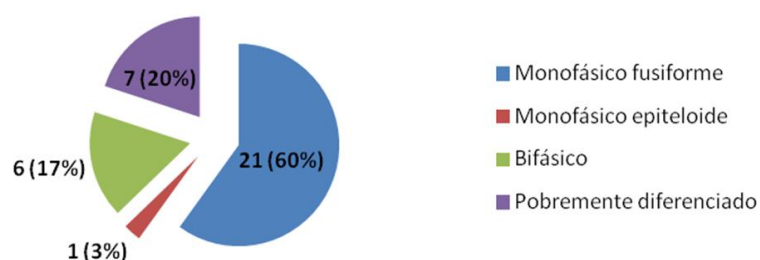


Figura 33. Distribución según variante histológica.

El grado de necrosis tumoral fue de bajo grado en 20 casos (57,1%), medio en 9 casos (25,7%) y alto en 6 casos (17,1%).

Se tomaron las medidas de las piezas en los 3 ejes, obteniendo los siguientes resultados medios: 8,6/ 7,1/ 5 \pm 6,5 /5,7/ 4,3 (Tabla 11).

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica.
Eje "X"	2	25	8,6	6,5
Eje "Y"	1	20	7,1	5,7
Eje "Z"	1	17	5	4,3

Tabla 11. Medición del tamaño de las tumoraciones en los 3 ejes.

Obtuvimos 24 casos (72,7%) en los que el análisis de la pieza postquirúrgica reveló márgenes libres (R0), y 9 casos (27.3%) con bordes afectados (R1-2).

1.7. Valoración funcional

La valoración funcional se midió mediante la escala EFCOM de miembro superior e inferior, obteniendo para miembro superior los siguientes resultados: excelente en 3 casos (10,3%), bueno en 1 caso (3,4%) y moderado en 2 casos (6,9%); para el miembro inferior se obtuvieron resultados excelentes en 11 casos (37,9%), bueno en 7 casos (24,1%), moderado en 4 casos (13,8%) y malo en 2 casos (6,9%) (Figura 34).

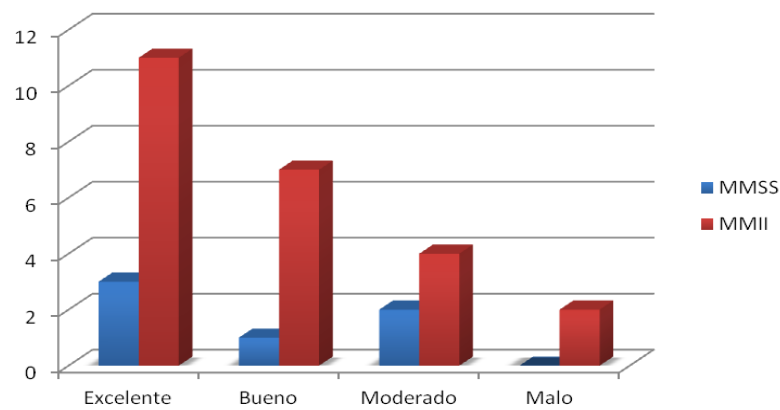


Figura 34. Tabla y grafico de distribución en MMSS Y MMII, de los resultados de la escala EFCOM.

El tiempo medio transcurrido desde que se realizó el tratamiento quirúrgico hasta que el paciente pudo comenzar a deambular, ya sea sin asistencia o con la ayuda de muletas u ortésis es de $3,8 \pm 2,3$ días [rango: 1-8].

2. Análisis de factores de riesgo

Se relacionaron múltiples variables con la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (SLE), recidiva local, metástasis y escala funcional.

2.1. Factores de riesgo para la supervivencia global

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (MMSS/ MMII).
- c) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- d) Márgenes libres (si/ no).
- e) Variante histológica (M. fusiforme/ M. epiteloide/ Bifásico/ Pobremente diferenciado).
- f) Estadiaje (IA/ IB/ IIA/ IIB/ III).
- g) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía/ QMT/ RDT).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres (Figura 35). Así, la supervivencia media para los varones fue de $206,1 \pm 34,2$ meses, mientras que para las mujeres fue de $123,5 \pm 24,4$ (p=ns).

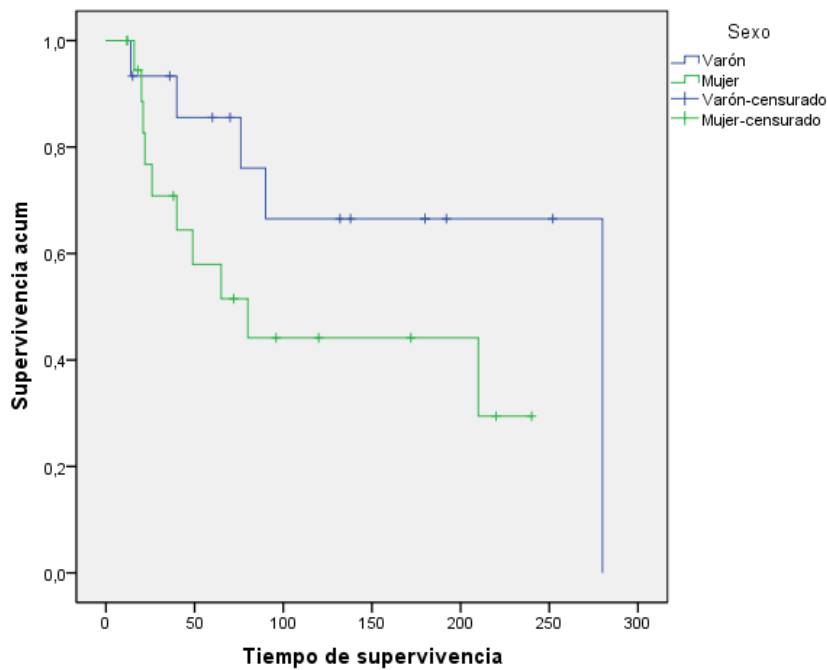


Figura 35. Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función del sexo del paciente.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en el varón y la mujer quedan reflejadas en la tabla 12.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Varón	100 %	100 %	93,3 %	80 %	ns
Mujer	100 %	75 %	65 %	55,5 %	

Tabla 12. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según sexo.

b) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre MMSS y MMII (Figura 36). Así la supervivencia media para los pacientes con tumoraciones localizadas en MMSS fue de $232 \pm 60,7$ meses, mientras que para los que se encontraban en MMII era $140,9 \pm 21,9$ ($p=ns$).

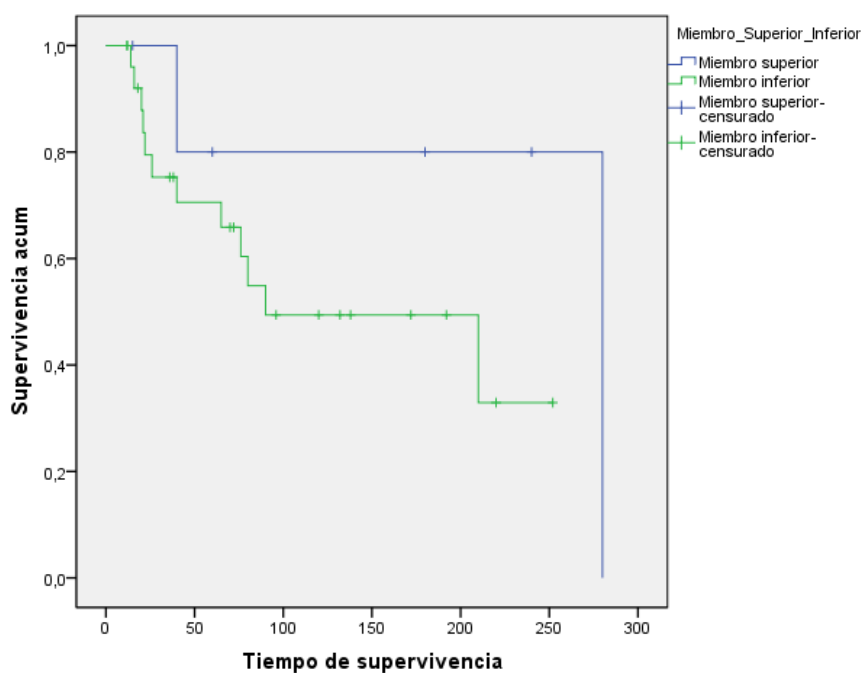


Figura 36. Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función de la localización de la tumoración.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la localización en MMSS o MMII queda reflejada en la tabla 13.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
MMSS	100 %	100 %	83,3%	83,3 %	ns
MMII	100 %	77,8 %	74 %	59,2 %	

Tabla 13. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según localización (MMSS/MMII).

c) Técnica quirúrgica: El análisis estadístico efectuado infiere una tendencia, que no una relación estadísticamente significativa, entre el tiempo de supervivencia medio y la técnica quirúrgica empleada (Figura 37). Así, la supervivencia media para los pacientes tratados mediante resección local fue de $158,4 \pm 21,5$ meses, para los tratados con

amputación fue de $242,5 \pm 17,3$ meses y para los que se realizó desarticulación fue de 170 meses ($p=0.055$).

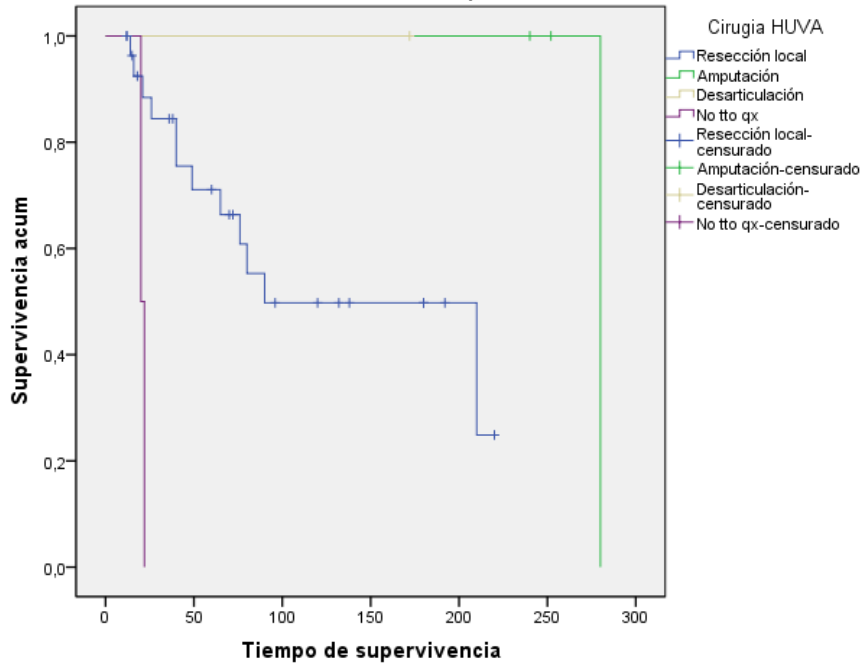


Figura 37: Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función de la técnica quirúrgica aplicada.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la técnica quirúrgica utilizada queda reflejada en la tabla 14.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Resección local	100 %	86,2 %	75,9 %	62,1 %	0,055
Amputación	100 %	100 %	100 %	100 %	
Desarticulación	100 %	100 %	100 %	100 %	

Tabla 14. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según técnica quirúrgica utilizada.

d) Márgenes libres: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la consecución de márgenes libres y el no obtenerlos (Figura 38). La supervivencia media para los pacientes que presentaron márgenes libres tras la cirugía fue de $197,6 \pm 26,2$ meses, mientras que para los que no era de $80,5 \pm 25,7$ ($p=0,036$).

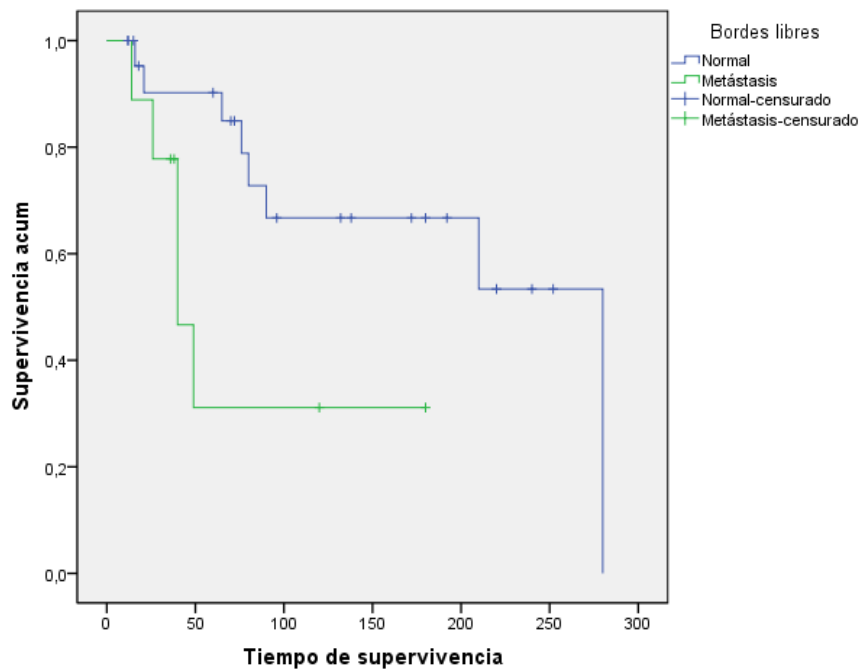


Figura 38: Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función de los márgenes libres tras la cirugía.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de los márgenes libres queda reflejada en la tabla 15.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Márgenes libres	100 %	91,6 %	91,6 %	75 %	0,036
No márgenes libres	100 %	88,9 %	77,8 %	44,4 %	

Tabla 15. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según consecución de márgenes libres.

e) V. histológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a las distintas variantes histológicas (Figura 39). La supervivencia media para el subtipo monofásico fusiforme fue de $170,8 \pm 30$ meses, para el monofásico epiteloide de 26 meses, para el bifásico de $164,2 \pm 48,3$ meses y para el pobremente diferenciado $141,7 \pm 49,1$ meses ($p=ns$).

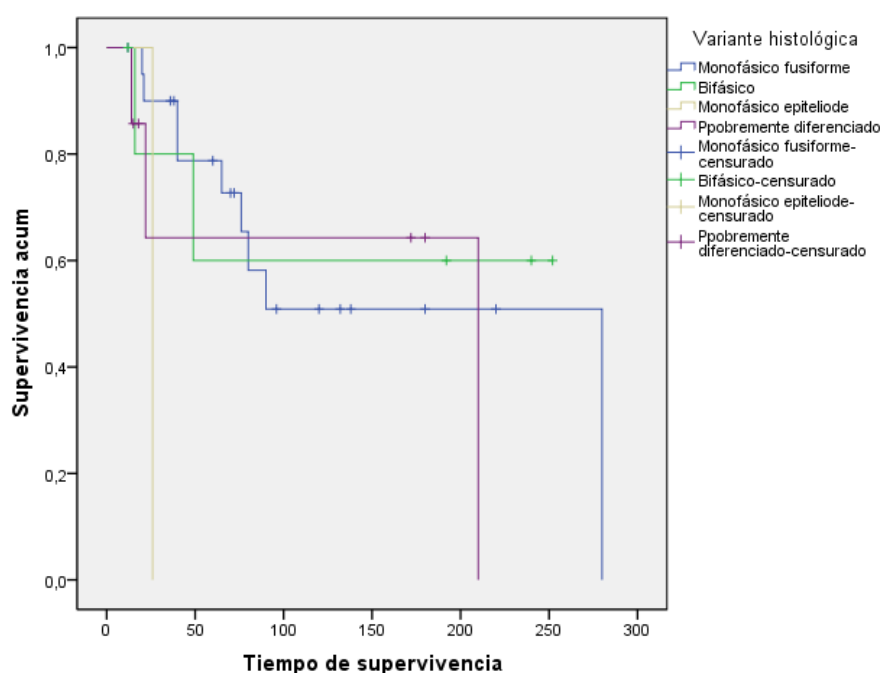


Figura 39. Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función de la variante histológica.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la variante histológica queda reflejada en la tabla 16.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
M. fusiforme	100 %	90,5 %	80,9 %	61,9 %	ns
M. epiteloide	100 %	100 %	100 %	100 %	
Bifásico	100 %	83,3 %	66,7 %	66,7 %	
Pobremente diferenciado	100 %	71,4 %	71,4 %	71,4 %	

Tabla 16. SG y SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según variante histológica.

f) Estadía: Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia según el estadía ($p=0,001$) (Figura 40).

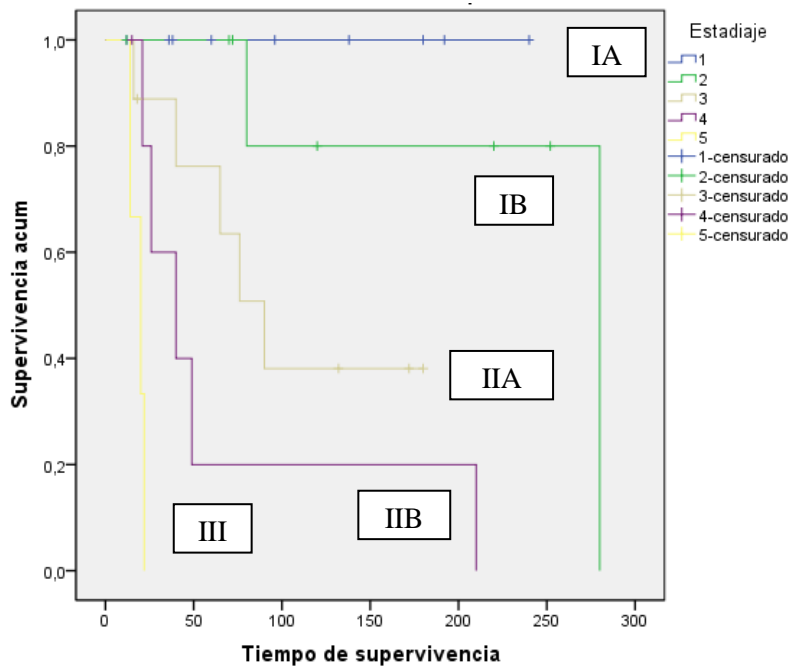


Figura 40: Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función del estadía.

Si bien la supervivencia a 1 año, todos los pacientes estaban vivos, a 3 años solos estadios IA, IB, IIA presentan SG a del 100%, frente al 66,7% del estadio IIB y el 0% en el III. A 5 y 10 años se observa un descenso paulatino de la SG, excepto en el estadio IA (Tabla 17).

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
IA	100 %	100 %	100 %	100 %	0,001
IB	100 %	100 %	100 %	87,5 %	
IIA	100 %	100 %	88,9 %	55,5 %	
IIB	100 %	66,7 %	33,3 %	33,3 %	
III	100 %	0 %	0 %	0 %	

Tabla 17. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según grado de estadía.

g) Combinación de tratamientos: Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de la supervivencia según la combinación terapéutica (Figura 41). La supervivencia media para la terapia con cirugía más QMT y RDT fue de $114,9 \pm 23$ meses, para cirugía más RDT fue de $165 \pm 28,8$ meses, para la cirugía aislada de $215,2 \pm 48,5$ meses, para cirugía mas QMT 40 ± 0 meses, para QMT aislada 22 meses y para la RDT aislada de 20 meses ($p=0,001$).

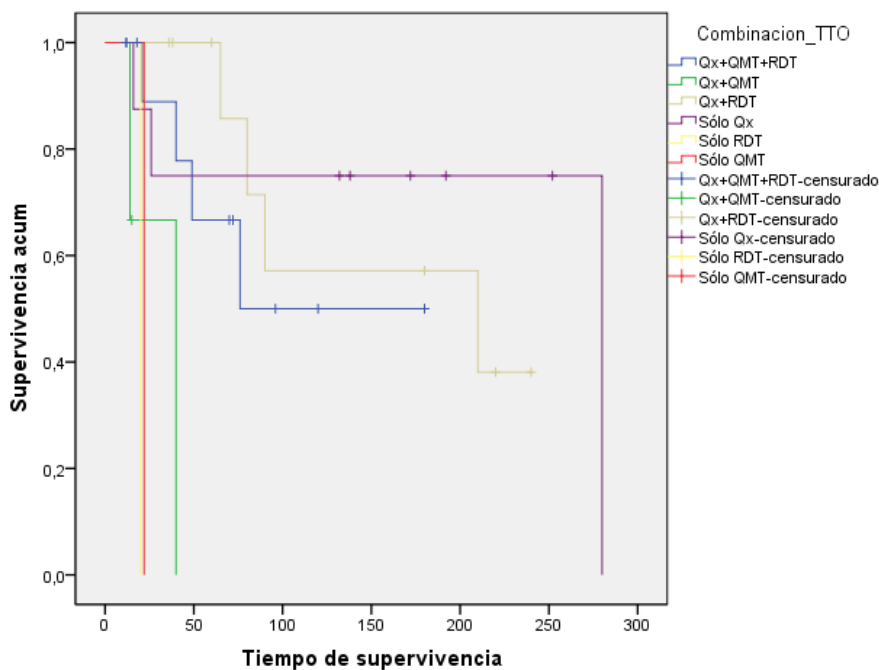


Figura 41. Curva de Kaplan-Meier en términos de supervivencia, en función de la combinación de tratamientos.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según grado de estadiaje queda reflejada en la tabla 18.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Qx + RDT + QMT	100 %	91,7 %	70 %	55,5 %	0,001
Qx + RDT	100 %	100 %	100 %	57,2 %	
Qx + QMT	100 %	100 %	50 %	50 %	
Qx	100 %	100 %	75 %	75 %	

Tabla 18. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según combinación terapéutica.

2.2. Factores analizados sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- Sexo (varón/ mujer).
- Localización (MMSS/ MMII).
- Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- Márgenes libres (si / no).
- Variante histológica (m. fusiforme/ m. epiteloide/ bifásico/ pobremente diferenciado).
- Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía/ QMT/ RDT).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el hombre y la mujer (Figura 42). La estimación de la SLE para los varones fue de $151,5 \pm 35,5$ meses, mientras que para las mujeres $132,5 \pm 26$ ($p=ns$).

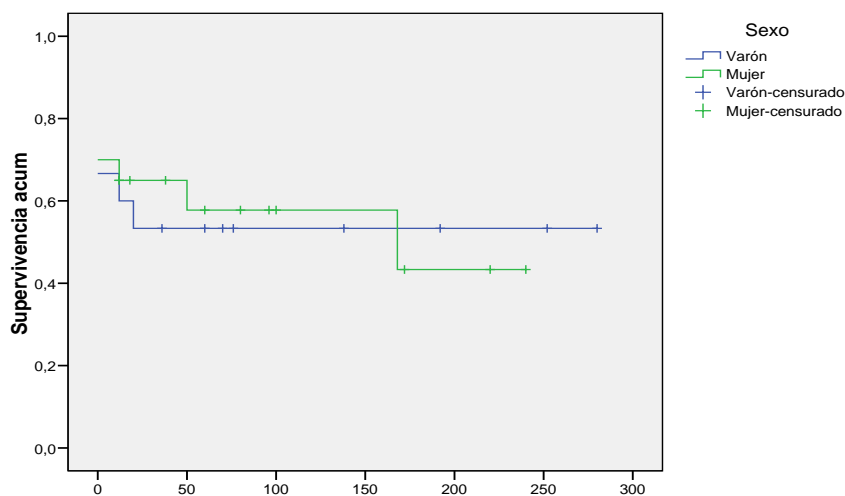


Figura 42: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función del sexo del paciente.

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según sexo queda reflejada en la tabla 19.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Hombre	60 %	53,3 %	53,3 %	53,3 %	ns
Mujer	65 %	65 %	60 %	60 %	

Tabla 19. SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según sexo.

b) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en MMSS o MMII (Figura 43). La SLE para los pacientes con tumoraciones localizadas en MMSS fue de $140 \pm 57,1$ meses, mientras que para los que se encontraban en MMII era $147 \pm 23,8$ ($p=n.s.$).

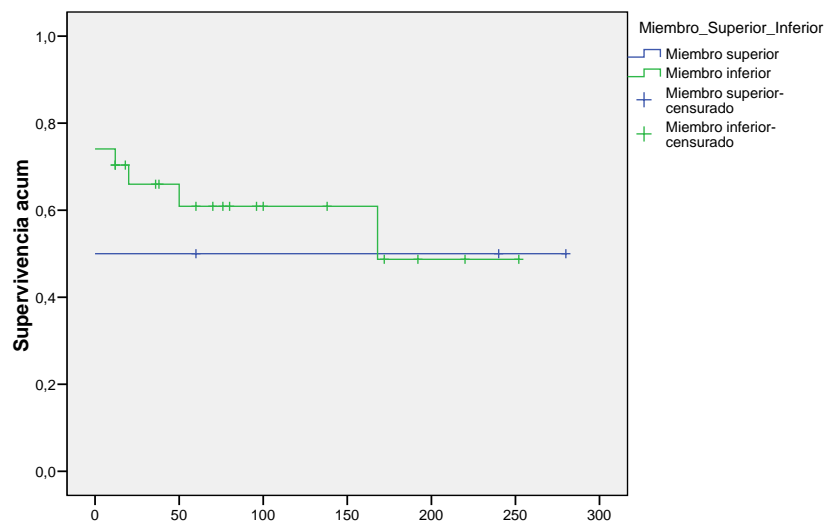


Figura 43: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función de la localización de la tumoración.

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según localización quedan reflejadas en la tabla 20.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
MMSS	50 %	50 %	50 %	50 %	ns
MMII	70,4 %	66,7 %	63 %	63 %	

Tabla 20. SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según localización.

c) Técnicas quirúrgicas: El análisis estadístico efectuado establece una relación estadísticamente significativa con el tipo de técnica quirúrgica empleado (Figura 44). Así la SLE media para los pacientes tratados mediante resección local fue de $138,2 \pm 17,5$ meses, para los tratados con amputación fue de $242,5 \pm 17,3$ meses y para los que se realizó desarticulación fue de 172 meses ($p=0.043$).

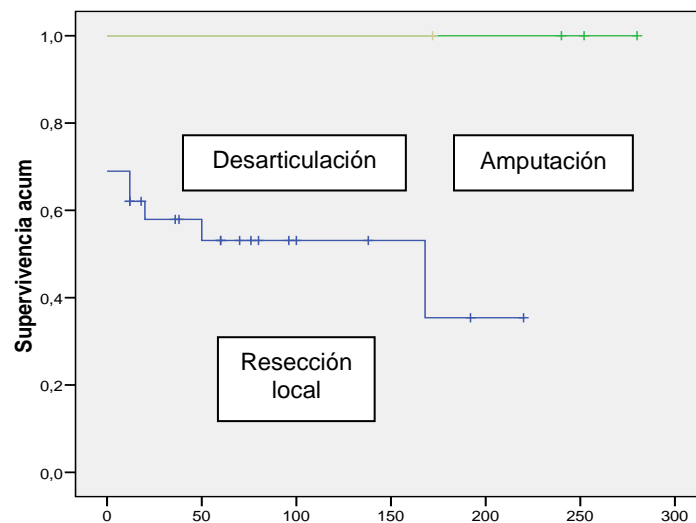


Figura 44: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función del tipo de cirugía realizado en HCUVA.

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según la técnica quirúrgica queda reflejada en la tabla 21.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Resección local	62,1 %	58,6 %	55,2 %	55,2 %	0,043
Amputación	100 %	100 %	100 %	100 %	
Desarticulación	100 %	100 %	100 %	100 %	

Tabla 21. SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según técnica quirúrgica utilizada.

d) Márgenes libres: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la consecución de márgenes libres y el no obtenerlos (Figura 45). La SLE media para los pacientes que presentaron márgenes libres tras la cirugía fue de $186,8 \pm 26,5$ meses, mientras que para los que no era de $34,6 \pm 15,4$ ($p=0,026$).

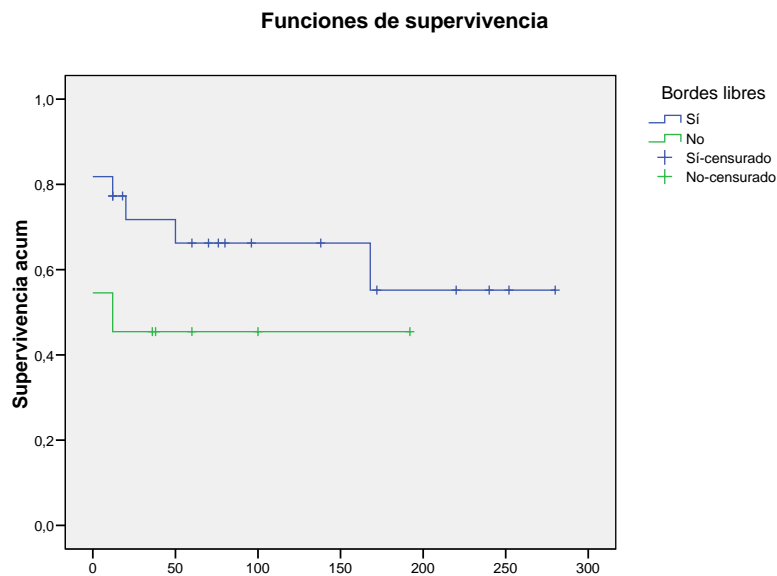


Figura 45: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función de los márgenes libres tras la cirugía.

Los SLE a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de los márgenes libres queda reflejada en la tabla 22.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Márgenes libres	79,1 %	75 %	70,8 %	70,8 %	0,026
No márgenes libres	33,3 %	33,3 %	33,3 %	33,3 %	

Tabla 22. SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según márgenes libres.

e) V. histológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las variantes histológicas (Figura 46). La SLE media para el subtipo monofásico fusiforme fue de $154,8 \pm 29,3$ meses, para el monofásico epiteloide de 0 meses, para el bifásico fue $154,2 \pm 48,3$ meses y para el pobremente diferenciado $72,7 \pm 31,8$ meses ($p=ns$).

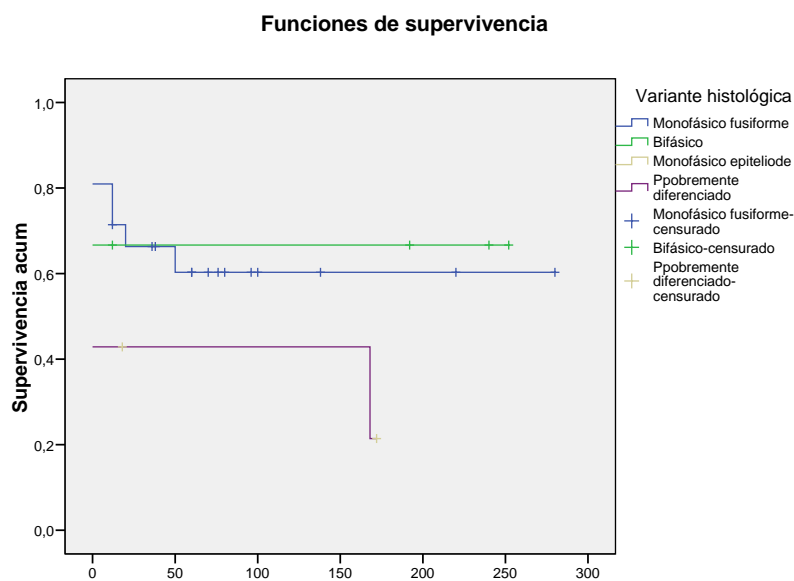


Figura 46: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función de la variante histológica.

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de márgenes libres queda reflejada en la tabla 23.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
M. fusiforme	76,2 %	71,4 %	66,7 %	66,7 %	ns
M. epiteloides	0 %	0 %	0 %	0 %	
Bifásico	66,7 %	66,7 %	66,7 %	66,7 %	
Pobremente diferenciado	42,8 %	42,8 %	42,8 %	42,8 %	

Tabla 23. SLE a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según variante histológica.

f) Combinación de tratamientos: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la combinación terapéutica respecto a la SLE (Figura 47). La SLE media para la terapia con cirugía más QMT y RDT fue de $59,3 \pm 13,9$ meses, para cirugía más RDT fue de $153,8 \pm 32,4$ meses, para la cirugía aislada de $210 \pm 42,8$ meses ($p=0,019$).

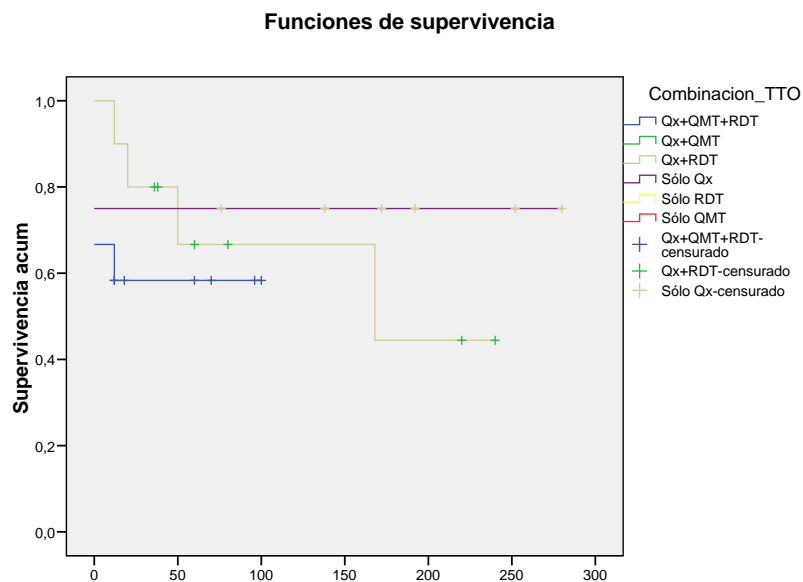


Figura 47: Curva de Kaplan-Meier en términos de SLE, en función de la combinación de tratamientos.

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según grado de estadiaje queda reflejado en la tabla 24.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Qx + RDT + QMT	58,3 %	58,3 %	58,3 %	58,3 %	0,019
Qx + RDT	90 %	80 %	70 %	70 %	
Qx + QMT	0 %	0 %	0 %	0 %	
Qx	75 %	75 %	75 %	75 %	

Tabla 24. SG a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento según combinación terapéutica.

2.3. Factores de riesgo para la recidiva local

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad al diagnóstico (media; mayor de 25 años/menor de 25 años).
- c) Localización (por segmentos; MMSS/ MMII).
- d) Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
- e) Cirugía previa en otro centro (si/ no).
- f) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- g) Márgenes libres (si/ no).
- h) Estadiaje (IA/ IB / IIA/ IIB/ III).
- i) Anatomía patológica (m. fusiforme/ m. epiteloide/ bifásico/ pobremente diferenciado; bien diferenciado/ pobremente diferenciado; tamaño “X”- “Y”-“Z”; Mayor de 5 cm/ menor de 5 cm).
- j) Terapias coadyuvantes (RDT si/ RDT no; QMT si/ QMT no).
- k) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempo retardo consulta; tiempo retardo diagnóstico; tiempo retardo terapéutico).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres (Tabla 25).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Recidiva local	Sí	8 (22,8%)	5 (14,3%)	13 (37,1%)	ns
	No	7 (20%)	13 (37,1%)	20 (57,1%)	
Total		15 (42,8%)	20 (37,1%)	35 (100%)	

Tabla 25. Asociación recidiva local – sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad y entre mayores de 25 años y los menores (Tabla 26).

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	35,54	17,793	4,935	ns
	No	35,40	18,506	4,138	
		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Edad diagnóstica	< 25	4 (11,4%)	8 (22,8%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	11 (31,4%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	
Total		15 (42,6%)	20 (57,1%)	35 (100%)	

Tabla 26. Asociación recidiva local – edad.

c) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización por segmentos o en MMSS o MMII (Tabla 27).

		Localización tumoral										p
		Cintura escapular	Hombro	Brazo	Antebrazo	Mano	Muslo	Rodilla	Pierna	Pelvis y abdomen	Cabeza y cuello	
Recidiva local	Si	1(2,8%)	1(2,8%)	0	0	0	6(17,1%)	1(2,8%)	3(8,5%)	1(2,8%)	1 (2,8%)	ns
	No	0	1(2,8%)	1(2,8%)	1(2,8%)	1(2,8%)	6(17,1%)	3(8,5%)	8(22,8%)	0	0	
		Miembro superior					Miembro inferior					
Recidiva local	Si	2 (6,1%)					10 (30,3%)					ns
	No	4 (12,1%)					17 (51,5%)					

Tabla 27. Asociación recidiva local – localización tumoral.

d) Tipo de biopsia: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según técnica de biopsia abierta o mediante “trucut” (Tabla 28).

		Tipo de biopsia		Total	p
		Trucut	Abierta		
Recidiva local	Si	10 (33,3%)	3 (10%)	13 (43,3%)	ns
	No	12 (40%)	5 (16,6%)	17 (56,6%)	
Total		22 (73,3%)	8 (26,6%)	30 (100%)	

Tabla 28. Asociación recidiva local – tipo de biopsia.

e) Cirugía previa en otro centro: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según si se había realizado cirugía previa en otro centro (Tabla 29).

		Cirugía previa en otro centro		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	Si	1 (3%)	12 (36,3%)	13 (39,4%)	ns
	No	3 (9%)	17 (51,5%)	20 (60,6%)	
Total		4 (12,1%)	29 (87,8%)	33 (100%)	

Tabla 29. Asociación recidiva local – cirugía previa otro centro.

f) Cirugía HCUVA: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la técnica quirúrgica realizada (Tabla 30).

		Cirugía HCUVA			Total	p
		Resección local	Amputación	Desarticulación		
Recidiva local	Si	13 (39,4%)	0	0	13 (39,4%)	ns
	No	16 (48,4%)	3 (9,1%)	1 (3%)	20 (60,6%)	
Total		29 (87,8%)	3 (9,1%)	1 (3%)	33 (100%)	

Tabla 30. Asociación recidiva local – tipo de cirugía HCUVA.

- g) Márgenes libres: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de márgenes libres (Tabla 31).

		Márgenes libres		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	Si	7 (21,2%)	6 (18,1%)	13 (39,3%)	0.049
	No	17 (51,2%)	3 (9%)	20 (60,6%)	
Total		24 (72,7%)	9 (27,3%)	33 (100%)	

Tabla 31. Asociación recidiva local – márgenes libres tras cirugía HCUVA.

Existe una relación de dependencia entre el hecho de tener recidiva con el haber márgenes libres tras la cirugía.

- h) Estadiaje: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el grado de estadiaje (Tabla 32).

		Estadiaje					Total	p
		IA	IB	IIA	IIB	III		
Recidiva local	Si	3 (9%)	0	6 (18%)	3 (9%)	1(3%)	13	0.034
	No	6 (18%)	8 (24,2%)	3 (9%)	3 (9%)	0	20(60,6%)	
Total		9 (27%)	8 (24,2%)	9 (27%)	6(18%)	1 (3%)	33 (100%)	

Tabla 32. Asociación recidiva local – estadiaje.

Existe una relación de dependencia entre el estadiaje con la recidiva local.

- i) Anatomía patológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la variante histológica o su grado de diferenciación, así como respecto al tamaño por ejes o según el punto de corte de 5 cm (Tabla 33 y 34).

RESULTADOS

		Variante histológica				Total	p
		Monofásico fusiforme	Bifásico	Monofásico epiteloide	Pobremente diferenciado		
Recidiva local	Si	6 (18,1%)	3 (9%)	1 (3%)	3 (9%)	13(39,4%)	ns
	No	14 (42,4%)	3 (9%)	0	3 (9%)		
Total		20 (60,6%)	6(18,1%)	1 (3%)	6 (18,1%)	33 (100%)	

		Variante histológica		Total	p
		Bien diferenciado	Pobre diferenciado		
Recidiva local	Si	10 (30,3%)	3 (9%)	13(39,4%)	ns
	No	17 (51,5%)	3 (9%)		
Total		27 (81,8%)	6 (18,1%)	33 (100%)	

Tabla 33. Asociación recidiva local – variante histológica.

Tamaño "X"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	10,6	7,52	2,086	ns
	No	7,23	5,64	1,263	

Tamaño "Y"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	9,02	6,766	1,876	ns
	No	5,95	4,682	1,047	

Tamaño "Z"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	5,24	3,846	1,067	ns
	No	4,88	4,664	1.043	

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	5 (15,1%)	11 (33,3%)	16 (48,5%)	ns
	> 5 cm	8 (24,2%)	9 (27,3%)		
Total		13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	

Tabla 34. Asociación recidiva local – tamaño tumoral (3 ejes), y mayor de 5cm Vs menor.

j) Terapias coadyuvantes: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto la administración de RDT o QMT (Tabla 35).

		Radioterapia		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	Si	8 (24,2%)	5 (15,1%)	13 (39,4%)	ns
	No	14 (42,4%)	6 (18,1%)	20 (60,6%)	
Total		22 (66,7%)	11 (33,3%)	33 (100%)	
		QMT		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	Si	4 (12,1%)	9 (27,2%)	13 (39,4%)	ns
	No	11 (33,3%)	9 (27,2%)	20 (60,6%)	
Total		15 (45,4%)	18 (54,5%)	33 (100%)	

Tabla 35. Asociación recidiva local – terapias coadyuvantes (RDT y QMT)

k) Tiempo diagnóstico-terapéuticos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según los distintos tiempos medidos (Tabla 36).

Tº retardo consulta		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	9,54	7,149	1,983	ns
	No	13,5	7,951	1,778	
Tº retardo diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	2,54	2,847	0,792	ns
	No	3,35	3,534	0,266	
Tº retardo terapéutico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Recidiva local	Si	1,38	0,961	0,226	ns
	No	1,05	0,224	0,050	

Tabla 36. Asociación recidiva local – tiempos diagnósticos-terapéuticos

2.4. Factores de riesgo para las metástasis

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad al diagnóstico (media; mayor de 25 años/menor de 25 años).
- c) Localización (por segmentos; MMSS/ MMII).
- d) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- e) Márgenes libres (si / no).
- f) Anatomía patológica (m. fusiforme/ m. epiteloide/ bifásico/ pobremente diferenciado; bien diferenciado/ pobremente diferenciado; tamaño “X”- “Y”-“Z”; mayor de 5 cm/ menor de 5 cm).
- g) Recidiva local (si/ no).
- h) Terapias coadyuvantes (RDT si/ RDT no; QMT si/ QMT no).
- i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempo retardo consulta; tiempo retardo diagnóstico; tiempo retardo terapéutico).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres (Tabla 37).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Metástasis	Si	6 (17,1%)	7 (20%)	13 (37,1%)	ns
	No	9 (25,7%)	13 (37,1%)	22 (62,8%)	
Total		15 (42,8%)	20 (57,1%)	35 (100%)	

Tabla 37. Asociación metástasis – sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad media y los mayores de 25 años o menores (Tabla 38).

Edad		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	34,62	18,554	5,146	ns
	No	38,59	19,070	4,066	
		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Edad diagnóstica	< 25	5 (14,3%)	7 (20%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	8 (22,8%)	15 (42,8%)	23 (65,7%)	
Total		13 (37,1%)	22 (62,8%)	35 (100%)	

Tabla 38. Asociación metástasis – edad al diagnóstico.

c) Localización tumoral: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según localización por segmentos, o en MMSS/MMII (Tabla 39).

		Localización tumoral										p
		Cintura escapular	Hombro	Brazo	Antebrazo	Mano	Muslo	Rodilla	Pierna	Pelvis y abdomen	Cabeza y cuello	
Metástasis	Si	1 (2,8 %)	2(5,7%)	1(2,8%)	0	0	5(14,3%)	2(5,7%)	1(2,8%)	1(2,8%)	0	n.s.
	No	0	0	0	1 (2,8%)	1(2,8%)	7 (20%)	2(5,7%)	10(28,5%)	0	1(2,8%)	
		Miembro superior					Miembro inferior					n.s.
Metast	Si	4 (12,1%)					8 (24,2%)					
	No	4 (6,1%)					19 (57,6 %)					

Tabla 39. Asociación metástasis – localización tumoral.

d) Técnica quirúrgica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la técnica quirúrgica (Tabla 40).

		Cirugía HCUVA				T	p
		Res local	Amputac	Desarticulac	No tratamiento quirúrgico		
Metást	Si	11 (31,4%)	0	0	2 (5,7%)	13(37,1%)	ns
	No	18 (51,4%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)	0	22(62,8%)	
Total		29 (82,8%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	35 (100%)	

Tabla 40. Asociación metástasis – técnica quirúrgica.

e) Márgenes libres: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la consecución de márgenes libres (Tabla 41).

		Márgenes libres		Total	p
		Si	No		
Metástasis	Si	7 (21,2%)	4 (12,1%)	11 (33,3%)	ns
	No	17 (51,5%)	5 (15,1%)	22 (66,6%)	
Total		24 (72,7%)	9 (27,3%)	33 (100%)	

Tabla 41. Asociación metástasis – márgenes libres.

f) Anatomía patológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la variante histológica. Se establece una relación estadísticamente significativa respecto al grado de diferenciación y tamaño tumoral, así como una tendencia respecto al punto de corte en 5 cm de tamaño (Tabla 42 y 43).

RESULTADOS

		Variante histológica				Total	p
		M fusiforme	Bifásico	M epiteloide	P diferenciado		
Metástasis	Si	7 (20%)	1 (2,8%)	0	5 (14,3%)	13(37,1%)	ns
	No	14 (40%)	5(14,2%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	22(62,3%)	
Total		21 (60%)	6(17,1%)	1 (2,8%)	7 (20%)	35(100%)	

		Variante histológica		Total	p
		Bien diferenciado	Pobremente diferenciado		
Metástasis	Si	8 (22,8%)	5 (14,3%)	13 (37,1%)	0,036
	No	20 (57,1%)	2 (5,7%)	22 (62,3%)	
Total		28 (80%)	7 (20%)	35 (100%)	

Tabla 42. Asociación metástasis – variante y diferenciación histológica.

Tamaño "X"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	9,24	4,279	1,513	0.055
	No	5,29	4,427	1,183	

Tamaño "Y"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	9,95	6,717	2,025	0.045
	No	5,76	4,681	0,998	

Tamaño "Z"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	6,36	4,154	1,252	ns
	No	4,35	4,306	0,918	

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	3 (8,5%)	13 (37,1%)	16 (45,7%)	0.085
	> 5 cm	10 (28,5%)	9 (25,7%)	19 (54,3%)	
Total		13 (37,1%)	22 (62,8%)	35 (100%)	

Tabla 43. Asociación metástasis – tamaño tumoral (en los tres ejes).

g) Recidiva local: Existe una relación de dependencia estadísticamente significativa respecto si hubo recidiva local (Tabla 44).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Metástasis	Si	7 (21,2%)	4 (30,3%)	11 (33,3%)	0.044
	No	6 (18,2%)	16 (48,5%)	22 (66,6%)	
Total		13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	

Tabla 44. Asociación metástasis – recidiva local.

h) Terapias coadyuvantes: Existe una relación de dependencia estadísticamente significativa respecto a la administración de quimioterapia, en cambio no se observó respecto a la radioterapia (Tabla 45)

		Radioterapia		Total	p
		Si	No		
Metástasis	Si	9 (25,7%)	4 (11,4%)	13 (37,1%)	ns
	No	14 (40%)	8 (22,8%)	22 (62,8%)	
Total		23 (65,7%)	12 (34,3%)	35 (100%)	
		Quimioterapia		Total	p
		Si	No		
Metástasis	Si	9 (25,7%)	4 (11,4%)	13 (37,1%)	0,032
	No	7 (20%)	15 (42,8%)	22 (62,8%)	
Total		16 (45,7%)	19 (54,3%)	35 (100%)	

Tabla 45. Asociación metástasis – terapias coadyuvantes (RDT y QMT).

i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los tiempos medidos (Tabla 46).

Tº retardo consulta		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	11,69	6,981	1,748	ns
	No	12,50	8,198	1,013	
Tº retardo diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	3,00	3,651	1,013	ns
	No	3,09	3,038	0,648	
Tº retardo terapéutico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Metástasis	Si	1,15	0,555	0,154	ns
	No	1,18	0,664	0,142	

Tabla 46. Asociación metástasis – tiempos diagnóstico-terapéuticos.

2.5. Factores de riesgo analizados sobre la escala funcional

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad al diagnóstico (media; mayor de 25 años/menor de 25 años).
- c) Localización (MMSS/ MMII).
- d) Anatomía patológica (bien diferenciado/ pobremente diferenciado),
- e) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempo retardo consulta; tiempo retardo diagnóstico; tiempo retardo terapéutico).
- f) Estadiaje (IA/ IB/ IIA/ IIB/ III).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres (Tabla 47).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Escala funcional	Excelente	7 (21,8%)	7 (21,8%)	14 (43,7%)	ns
	Bueno	4 (12,5%)	5 (15,6%)	9 (28,1%)	
	Moderado	2 (6,2%)	5 (15,6%)	7 (21,8%)	
	Malo	1 (3,1%)	1 (3,1%)	2 (6,2%)	
Total		14 (43,7%)	18 (56,2%)	32 (100%)	

Tabla 47 Asociación escala funcional – sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se observaron diferencias estadísticamente significativas, respecto a la edad media, ni según punto de corte de 25 años (Tabla 48).

Edad media (años)		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p		
Escala funcional	Excelente	32,71	20,288	5,422	ns		
	Bueno	42,89	16,915	5,638			
	Moderado	30,14	16,263	6,147			
	Malo	53,50	27,577	19,500			
		Escala funcional				Total	p
		Excelente	Bueno	Moderado	Malo		
Edad diagnóstica	< 25	7 (21,8%)	1 (3,1%)	4 (12,5%)	0	12(37,5%)	ns
	> 25	7 (21,8%)	8 (25%)	3 (9,3%)	2(6,2%)	20(62,5%)	
Total		14 (43,7%)	9 (28,1%)	7 (21,8%)	2(6,2%)	32(100%)	

Tabla 48. Asociación escala funcional – edad al diagnóstico.

c) Localización tumoral: No se observaron diferencias estadísticamente significativas, respecto a la localización en MMSS o MMII (Tabla 49).

		Localización		Total	p
		MMSS	MMII		
Escala funcional	Excelente	3 (9,3%)	11 (34,3%)	14 (43,7%)	ns
	Bueno	2 (6,2%)	7 (21,8%)	9 (28,1%)	
	Moderado	1 (3,1%)	6 (18,7%)	7 (21,8%)	
	Malo	0	2 (6,2%)	2 (6,2%)	
Total		6 (18,7%)	26 (74,2%)	32 (100%)	

Tabla 49. Asociación escala funcional – localización tumoral.

d) Anatomía patológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas, respecto al grado de diferenciación (Tabla 50).

		Grado de diferenciación		Total	p
		Bien	Pobre		
Escala funcional	Excelente	12 (37,5%)	2 (6,2%)	14 (43,7%)	ns
	Bueno	6 (18,7%)	3 (9,3%)	9 (28,1%)	
	Moderado	5 (15,6%)	2 (6,2%)	7 (21,8%)	
	Malo	2 (6,2%)	0	2 (6,2%)	
Total		25 (78,1%)	7 (21,8%)	32 (100%)	

Tabla 50. Asociación escala funcional – grado de diferenciación.

e) Tiempos diagnóstico-terapéuticos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los tiempos medidos (Tabla 51).

Tº retardo consulta		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Escala funcional	Excelente	15,07	8,871	2,371	ns
	Bueno	10,44	7,055	2,352	
	Moderado	11,00	6,880	2,600	
	Malo	12,00	.000	.000	
Tº retardo diagnóstico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Escala funcional	Excelente	3,29	3,474	.928	ns
	Bueno	2,11	1,691	.564	
	Moderado	4,00	4,546	1,718	
	Bajo	4,50	4,950	3,500	
Tº retardo tratamiento		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Escala funcional	Excelente	1,29	.825	.221	ns
	Bueno	1,00	.000	.000	
	Moderado	1,29	.756	.286	
	Malo	1,00	.000	.000	

Tabla 51. Asociación escala funcional – tiempos diagnóstico-terapéuticos.

f) Estadiaje: Existe una relación de dependencia estadísticamente significativa respecto al grado de estadiaje (Tabla 52).

		Estadiaje					Total	p
		IA	IB	IIA	IIB	III		
Escala funciona	Excelente	7(21,8%)	4(12,5%)	2(6,2%)	1(3,1%)	0	14(43,7%)	0.038
	Bueno	1 (3,1%)	2 (6,2%)	4(12,5%)	1(3,1%)	1(3,1%)	9 (28,1%)	
	Moderado	0	1 (3,1%)	1 (3,1%)	3(9,3%)	2(6,2%)	7 (21,8%)	
	Malo	0	0	2 (6,2%)	0	0	2 (6,2%)	
Total		8 (25%)	7(21,8%)	9(28,1%)	5(15,6%)	3(9,3%)	32 (100%)	

Tabla 52. Asociación escala funcional – seguimiento.

3. Análisis por grupos

3.1. Análisis por grupos temporales (Antes de 2000 Vs Posterior a 2000)

La serie fue dividida en 2 grupos temporales: I (diagnosticados antes del año 2000) y II (diagnosticados después del 2000). El grupo I incluye a 18 casos y el II a 17. El estudio intentó identificar diferencias existentes entre ambos grupos en las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad media al diagnóstico.
- c) Localización (MMSS/ MMII).
- d) Pruebas diagnósticas realizadas (RMN; PET).
- e) Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
- f) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- g) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/ sólo cirugía).
- h) Anatomía patológica (tamaño medio, existencia de márgenes libres).
- i) Complicaciones (infección quirúrgica),
- j) Recidiva local (si/ no),
- k) Metástasis (si/ no),
- l) Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento),
- m) Escala funcional (escala EFCOM).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres (Tabla 53).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Año diagnóstico	< 2000	7 (20%)	11 (31,4%)	18 (51,4%)	ns
	>2000	8 (22,8%)	9 (25,7%)	17 (48,6%)	
Total		15 (42,8%)	20 (57,1%)	35 (100%)	

Tabla 53. Asociación año diagnóstico (agrupado) – sexo.

b) Edad media al diagnóstico: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad media (Tabla 54).

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Año diagnóstico	<2000	40,39	20,263	4,776	ns
	>2000	33,65	16,808	4,776	

Tabla 54. Asociación año diagnóstico (agrupado) – edad al diagnóstico.

c) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en MMSS o MMII (Tabla 55).

		Localización		Total	p
		MMSS	MMII		
Año diagnóstico	< 2000	3 (9%)	13 (39,4%)	16 (48,5%)	ns
	>2000	3 (9%)	14 (42,4%)	17 (51,5%)	
Total		6 (18,1%)	27 (81,8%)	33 (100%)	

Tabla 55. Asociación año diagnóstico (agrupado) – localización.

d) Pruebas diagnósticas: Existe una relación estadísticamente significativa entre el hecho de realizar RMN o PET y el año diagnóstico (Tabla 56).

		RMN		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	8 (22,8%)	10 (28,6%)	18 (51,4%)	0,020
	>2000	14 (40%)	3 (8,5%)	17 (48,6%)	
Total		22 (62,8%)	13 (37,1%)	35 (100%)	
		PET		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	0	18 (51,4%)	18 (51,4%)	0,002
	>2000	7 (20%)	10 (28,6%)	17 (48,6%)	
Total		7 (20%)	28 (80%)	35 (100%)	

Tabla 56. Asociación año diagnóstico (agrupado) – pruebas diagnósticas.

e) Tipo de biopsia: Existe una tendencia, no una diferencia estadísticamente significativa, entre el tipo de biopsia que se realiza, y el año de diagnóstico (agrupado) (Tabla 57).

		Tipo de biopsia		Total	p
		Trucut	Abierta		
Año diagnóstico	< 2000	11 (36,7%)	7 (23,3%)	18 (60%)	0.064
	>2000	11 (36,7%)	1 (3,3%)	12 (40%)	
Total		22 (73,3%)	8 (26,7)	30 (100%)	

Tabla 57. Asociación año diagnóstico (agrupado) – tipo de biopsia.

f) Técnica quirúrgica: Existe una tendencia, no una relación estadísticamente significativa, entre la técnica quirúrgica que se realiza y el año diagnóstico (Tabla 58).

		Cirugía HCUVA				Total	p
		Resección local	Amputación	Desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Año diagnóstico	<2000	12(34,3%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	18(51,4%)	0,077
	>2000	17(48,5%)	0	0	0	17(58,6%)	
Total		29(82,8%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	35 (100%)	

Tabla 58. Asociación año diagnóstico (agrupado) – tipo de técnica quirúrgica.

g) Combinación de tratamiento: No se observaron diferencias estadísticamente significativas, según la combinación de tratamientos (Figura 48).

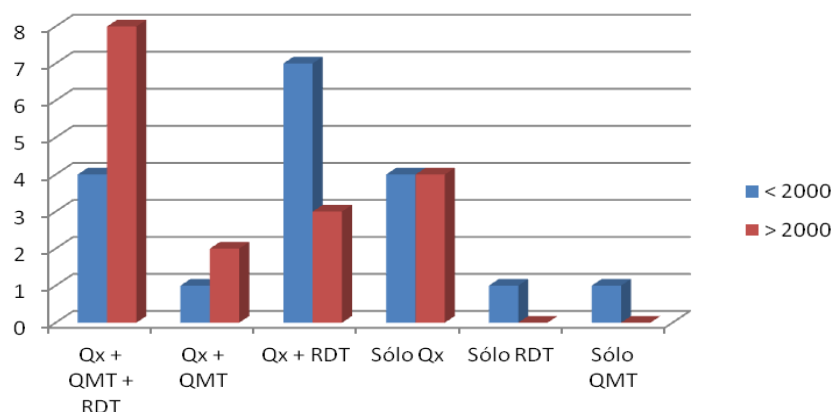


Figura 48. Asociación año diagnóstico (agrupado) – combinación de tratamientos.

h) Anatomía patológica: Existe una tendencia entre el tamaño en el eje “X” de la tumoración, y el año diagnóstico (agrupado). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de márgenes libre, ni en cuanto a las variantes histológicas (Tabla 59).

Tamaño eje “X”		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Año diagnóstico	< 2000	10,50	6,986	1,746	0.090
	> 2000	6,73	5,728	1,386	
		Márgenes libres		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	13 (39,4%)	3 (9%)	16 (48,5%)	ns
	> 2000	11 (33,3%)	6(18,1%)	17 (51,5%)	
Total		24 (72,7%)	9 (27,2%)	33 (100%)	

Tabla 59. Asociación año diagnóstico (agrupado) – características A.P.

- i) Complicaciones: No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo, ni en su forma de tratamiento (Tabla 60).

		Infección quirúrgica		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	1 (2,8%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)	ns
	> 2000	1 (2,8%)	16 (45,7%)	17 (48,5%)	
Total		2 (5,7%)	33 (94,3%)	35 (100%)	

Tabla 60. Asociación año diagnóstico (agrupado) – infección quirúrgica.

- j) Recidiva local: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (Tabla 61).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	8 (24,2%)	8 (24,2%)	16 (48,5%)	ns
	> 2000	5 (15,1%)	12 (36,3%)	17 (51,5%)	
Total		13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	

Tabla 61. Asociación año diagnóstico (agrupado) – recidiva local.

- k) Metástasis: Existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de metástasis y el año diagnóstico (agrupado) (Tabla 62).

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	10 (28,5%)	8 (22,8%)	18 (51,4%)	0.020
	>2000	3 (8,6%)	14 (40%)	17 (48,5%)	
Total		13 (37,1%)	22 (62,9%)	35 (100%)	

Tabla 62. Asociación año diagnóstico (agrupado) – metástasis.

- l) Supervivencia: Existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función del año de diagnóstico (Tabla 63). También podemos observar el porcentaje de

supervivencia, según los años de seguimiento en los dos grupos (Figura 49).

		Supervivencia		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	< 2000	6 (17,1%)	12 (34,3%)	18 (51,4%)	0.003
	> 2000	14 (40%)	3 (8,6%)	17 (48,6%)	
Total		20 (57,1%)	15 (42,8%)	35 (100%)	
Tiempo se supervivencia (meses)		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Año de diagnóstico	<2000	121,50	93,729	22,092	0,039
	>2000	65,71	52,851	12,818	
		1 año	3 años	5 años	10 años
< 2000		100%	83,3 %	72,2 %	55,5 %
> 2000		100 %	88,2 %	82,2 %	76,4 %

Tabla 63. Asociación año diagnóstico (agrupado) – supervivencia.

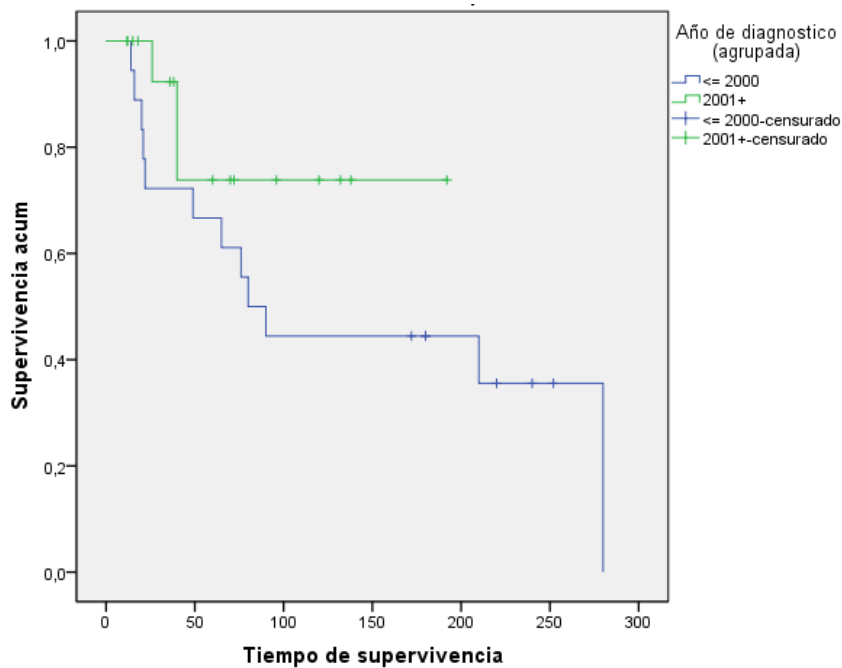


Figura 49. Asociación año diagnóstico (agrupado) – supervivencia.

m) Escala funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala funcional (Tabla 64).

		Escala funcional				Total	p
		Excelente	Bueno	Moderad	Malo		
Año diagnóstico	< 2000	5 (15,6%)	5 (15,6%)	5(15,6%)	2 (6,2%)	17 (53,1%)	ns
	> 2000	9 (28,1%)	4 (12,5%)	2 (6,2%)	0	15 (46,9%)	
Total		14 (43,7%)	9 (28,1%)	7(21,8%)	2 (6,2%)	32 (100%)	

Tabla 64. Asociación año diagnóstico (agrupado) – escala funcional.

3.2. Edad al diagnóstico (menor de 25 años Vs mayor de 25 años)

La serie fue dividida en 2 grupos edad: I (menores de 25 años) y II (mayores de 25 años). El grupo I incluye a 12 casos y el II a 23. El estudio intentó identificar diferencias existentes entre ambos grupos en las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (MMSS/ MMII).
- c) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- d) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/ sólo cirugía).
- e) Anatomía patológica (tamaño medio, existencia de márgenes libres).
- f) Terapias coadyuvantes (RDT; QMT).
- g) Recidiva local (si/ no).
- h) Metástasis (si/ no).
- i) Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).
- j) Escala funcional (escala EFCOM).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo (Tabla 65).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Edad diagnóstica	< 25	4 (11,4%)	8 (22,8%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	11 (31,4%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	
Total		15 (42,6%)	20 (57,1%)	35 (100%)	

Tabla 65. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – sexo.

b) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativa respecto a la localización (Tabla 66)

		Localización		Total	p
		MMSS	MMII		
Año diagnóstico	< 25	4 (12,1%)	8 (24,2%)	12 (48,5%)	ns
	> 25	2 (6 %)	19 (57,6%)	21 (51,5%)	
Total		6 (18,1%)	27 (81,8%)	33 (100%)	

Tabla 66. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – localización.

c) Técnica quirúrgica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la técnica quirúrgica (Tabla 67).

		Cirugía HCUVA				Total	p
		Resección local	Amputación	Desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Edad Diagnóstica	<25	11(31,4%)	1 (2,8%)	0	0	12(34,3%)	ns
	>25	18(51,4%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	23(65,7%)	
Total		29(82,9%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	35(100%)	

Tabla 67. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – técnica quirúrgica.

d) Combinación de tratamiento: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la combinación terapéutica (Figura 50).

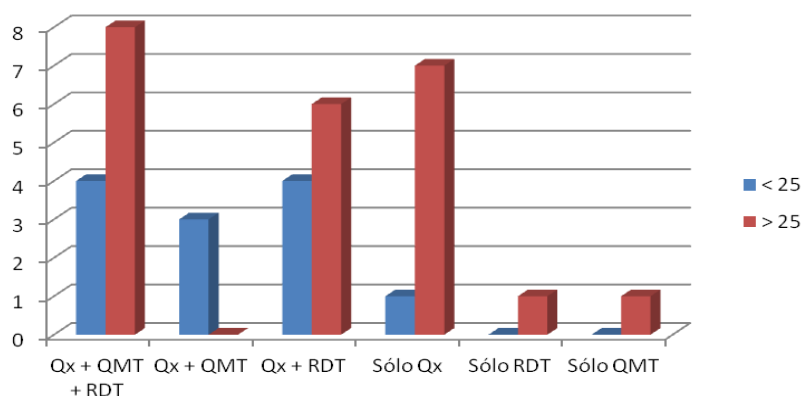


Figura 50. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – combinación de tratamiento.

e) Anatomía patológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tamaño medio, ni en cuanto a la variante histológica (Tabla 68).

Tamaño eje "X"		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p		
Edad diagnóstica	< 25	8,80	5,467	1,578	ns		
	> 25	8,42	7,226	1,577			
		Variante histológica				Total	p
		Monofusiforme	Bifásico	Monofiteloide	Pobremente diferenciado		
Edad Diagnóstica	<25	6 (17,1%)	3 (8,5%)	0	3 (8,5%)	12(34,3%)	ns
	>25	15 (42,9%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)	4 (11,4%)	23(65,7%)	
Total		21 (60%)	6 (17,1%)	1 (2,8%)	7 (20%)	35 (100%)	

Tabla 68. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – A.P.

f) Terapias coadyuvantes: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de RDT o QMT (Tabla 69)

		Radioterapia		Total	p
		Si	No		
Edad diagnóstica	< 25	8 (22,8%)	4 (11,4%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	15 (42,9%)	8 (22,8%)	23 (65,7%)	
Total		23 (65,7%)	12 (34,3%)	35 (100%)	
		Quimioterapia		Total	p
		No			
Edad diagnóstica	< 25	7 (20%)	5 (14,3%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	9 (25,7%)	14 (40%)	23 (65,7%)	
Total		16 (45,7%)	19 (54,3%)	35 (100%)	

Tabla 69. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – terapias coadyuvantes.

g) Recidiva local: No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (Tabla 70).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Edad diagnóstica	< 25	4 (12,1%)	8 (24,2%)	12 (36,4%)	ns
	> 25	9 (27,3%)	12 (36,4%)	21 (63,6%)	
Total		13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	

Tabla 70. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – recidiva local.

h) Metástasis: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de metástasis (Tabla 71).

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Edad diagnóstica	< 25	5 (14,3%)	7 (20%)	12 (34,3%)	ns
	> 25	8 (22,8%)	15 (42,8%)	23 (65,7%)	
Total		13 (37,1%)	22 (62,8%)	35 (100%)	

Tabla 71. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – metástasis.

i) Supervivencia: No se observaron diferencias significativas respecto a la supervivencia (Tabla 72 y Figura 51).

	1 año	3 años	5 años	10 años
< 25	100 %	91,6 %	75 %	75 %
> 25	100 %	82,6 %	78,3 %	57,1 %

Tabla 72. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) –supervivencia.

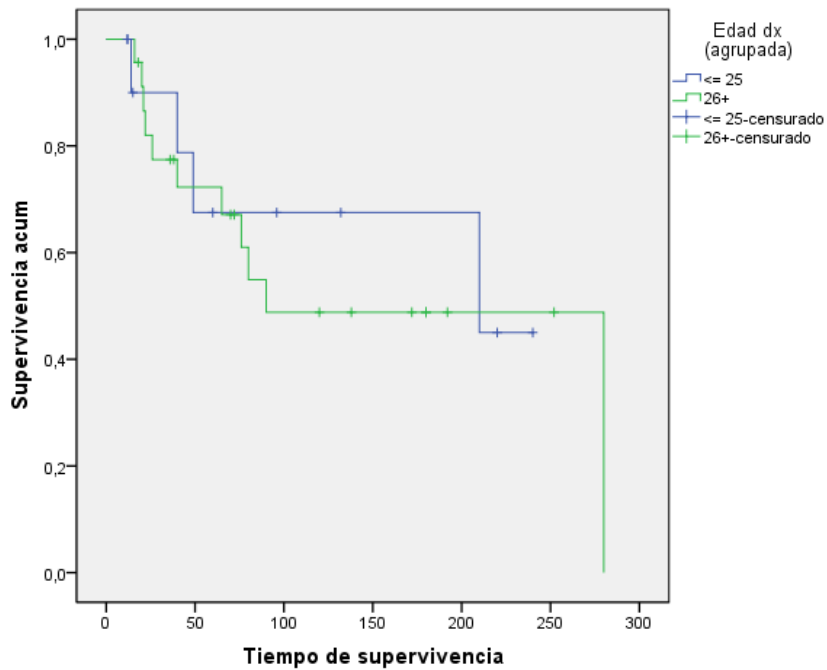


Figura 51. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – supervivencia a 5 años.

j) Escala funcional: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la valoración funcional con la escala EFCOM (Tabla 73).

		Escala funcional				Total	p
		Excelente	Bueno	Moderado	Malo		
Edad diagnóstica	< 25	7 (21,8%)	1 (3,1%)	4 (12,5%)	0	12(37,5%)	ns
	> 25	7 (21,8%)	8 (25%)	3 (9,3%)	2(6,2%)	20(62,5%)	
Total		14 (43,7%)	9 (28,1%)	7 (21,8%)	2(6,2%)	32(100%)	

Tabla 73. Asociación edad al diagnóstico (agrupado) – escala funcional.

3.3. Tamaño de la tumoración (menor a 5 cm Vs mayor a 5 cm)

La serie fue dividida en 2 grupos tamaño: I (menores de 5 cm) y II (mayores de 5 cm). El grupo I incluye a 16 casos y el II a 19. El estudio intentó identificar diferencias existentes entre ambos grupos en las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (MMSS/ MMII).
- c) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- d) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/ sólo cirugía).
- e) Anatomía patológica (variantes histológicas).
- f) Terapias coadyuvantes (RDT; QMT).
- g) Recidiva local (si/ no).
- h) Metástasis (si/ no).
- i) Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

A continuación se expresan los resultados obtenidos:

- a) Sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (Tabla 74).

		Sexo		Total	p
		Varón	Mujer		
Tamaño	< 5 cm	7 (20%)	9 (25,7%)	16 (45,7%)	ns
	> 5 cm	8 (22,8%)	11 (31,4%)	19 (54,3%)	
Total		15 (42,8%)	20 (57,1%)	35 (100%)	

Tabla 74. Asociación tamaño (agrupado) – sexo.

b) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización (Tabla 75).

		Localización		Total	p
		MMSS	MMII		
Año diagnóstico	< 25	3 (9%)	9 (27,3%)	12 (48,5%)	ns
	> 25	3 (9 %)	18 (54,5%)	21 (51,5%)	
Total		6 (18,1%)	27 (81,8%)	33 (100%)	

Tabla 75. Asociación tamaño (agrupado) – localización.

c) Técnica quirúrgica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la técnica quirúrgica (Tabla 76).

		Cirugía HCUVA				Total	p
		R. local	Amputación	Desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Tamaño	<5cm	13(37,1%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	0	16 (45,7%)	ns
	>5cm	16(45,7%)	1 (2,8%)	0	2 (5,7%)	19 (54,3%)	
Total		29(82,8%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)	2 (5,7%)	35 (100%)	

Tabla 76. Asociación tamaño (agrupado) – técnica quirúrgica.

d) Combinación de tratamiento: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación terapéutica (Figura 52).

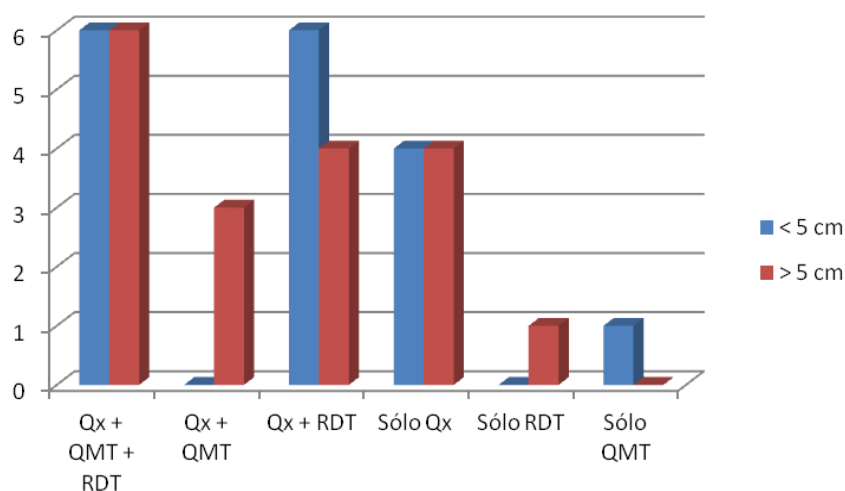


Figura 52. Distribución de combinación de tratamientos, según tamaño (agrupado).

e) Anatomía patológica: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la variante histológica (Tabla 77).

		Variante histológica				Total	p
		Monofusiforme	Bifásico	Monofepiteloide	Pobremente diferenciado		
Tamaño	<5cm	9 (27,2%)	4 (12%)	0	3 (9%)	16 (48,5%)	ns
	>5cm	11 (33,3%)	2 (6%)	1 (3%)	3 (9%)	17 (51,5%)	
Total		20 (60,6%)	6 (18%)	1 (3%)	6 (18,1%)	33 (100%)	

Tabla 77. Asociación tamaño (agrupado) – anatomía patológica.

f) Terapias coadyuvantes: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de RDT o QMT (Tabla 78).

		Radioterapia		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	12 (34,3%)	4 (11,4%)	16 (45,7%)	ns
	> 5 cm	11 (31,4%)	8 (22,8%)	19 (54,3%)	
Total		23 (65,7%)	12 (34,3)	35 (100%)	
		Quimioterapia		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	6 (17,1%)	10 (28,6%)	16 (45,7%)	ns
	> 5 cm	10 (28,6%)	9 (25,7%)	19 (54,3%)	
Total		16 (45,7%)	19 (54,3%)	35 (100%)	

Tabla 78. Asociación tamaño (agrupado) – terapias coadyuvantes (RDT y QMT).

g) Recidiva local: No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de recidiva local (Tabla 79).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	5 (15,1%)	11 (33,3%)	16 (48,5%)	ns
	> 5 cm	8 (24,2%)	9 (27,3%)	17 (51,5%)	
Total		13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	

Tabla 79. Asociación tamaño (agrupado) – recidiva local.

h) Metástasis: Existe una tendencia entre la aparición de metástasis, y el tamaño diagnóstico (agrupado) (Tabla 80).

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	3 (8,5%)	13 (37,1%)	16 (45,7%)	0.085
	> 5 cm	10 (28,5%)	9 (25,7%)	19 (54,3%)	
Total		13 (37,1%)	22 (62,8%)	35 (100%)	

Tabla 80. Asociación tamaño (agrupado) – metástasis.

i) Supervivencia: Existe una relación estadísticamente significativa la supervivencia (cualitativa), en función del año de diagnóstico (agrupado), así el porcentaje según años de seguimiento (1, 3, 5 y 10 años) lo podemos ver en la tabla 81 y figura 52.

		Supervivencia		Total	p
		Si	No		
Tamaño	< 5 cm	13 (37,1%)	3 (8,6%)	16 (48,5%)	0.019
	> 5 cm	7 (20%)	12 (34,3%)	19 (51,5%)	
Total		20 (57,4%)	15 (42,8%)	35 (100%)	
		1 año	3 años	5 años	10 años
< 5 cm		100 %	93,7 %	87,5 %	87,5 %
> 5 cm		100 %	82,3 %	70,6 %	43,7 %

Tabla 81. Asociación tamaño (agrupado) – supervivencia

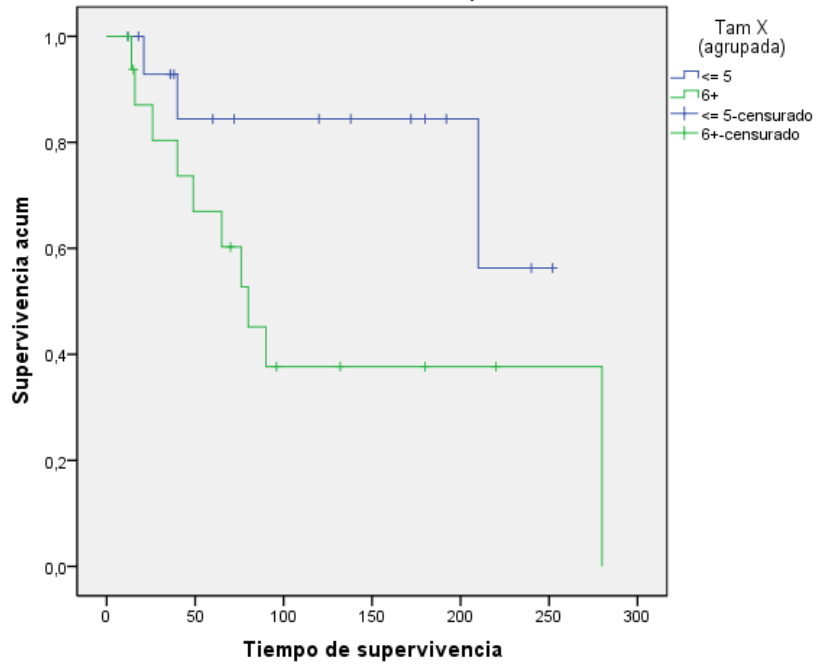


Figura 53. Asociación tamaño (agrupado) – supervivencia

VI. DISCUSIÓN

El sarcoma sinovial es un tumor de alto grado y a pesar de un tratamiento óptimo, la recurrencia local, el desarrollo de metástasis a distancia, así como una baja supervivencia es frecuente, por lo que creemos importante realizar estudios y revisiones que ayuden a mejorar su pronóstico, valorando la mejoría de las técnicas quirúrgicas, los resultados de las nuevas terapias complementarias, así como su mejor diagnóstico gracias al avance de las exploraciones complementarias.

Respecto a la epidemiología, el Sarcoma Sinovial presentó una incidencia en la Región de Murcia, en los últimos 30 años, de 1,09 casos/ año, lo que se corresponde con el 5% de los sarcomas de partes blandas diagnosticados en dicho intervalo en el HCUVA, siendo similar a las registradas en otras series en las que varían entre el 5 -10 % ^[8, 9, 14]. Por lo que aunque es una tumoración de poca frecuencia, se debe tener en cuenta como posibilidad diagnóstica.

En la literatura se recoge un aumento de la incidencia, que no se conoce si es real o por un infradiagnóstico previo, y que tal ascenso sea debido a las novedosas técnicas complementarias y a la superespecialización de las Unidades ^[6, 7]. Nosotros no hemos encontrado esto en nuestra serie, siendo similar el número de casos antes y después del año 2000.

La distribución por sexos en nuestra muestra fue de 0,75 varones por cada mujer, lo cual aparece recogido de forma parecida en algunas publicaciones ^[14, 122], aunque en otras es el varón el sexo predominante ^[9, 15], no presentando este factor relevancia en ninguna de ellas, en lo cual

coincidimos, dado que tampoco hemos observado diferencias significativas, ni asociación alguna como factor pronóstico.

La edad media fue de 37, 11 años, con un rango de los 9 a los 73 años, similar a la recogida en la literatura [9, 14, 166].

No se ha descrito su asociación con antecedentes personales o familiares de interés, sólo hay casos relacionados con la reacción a los metales, en el caso de artroplastias de cadera o post-radiación, aunque nosotros no lo hemos encontrado en ningún paciente [61, 62, 63, 64]. Presentaban antecedentes oncológicos personales o familiares, una minoría de la muestra, por lo que coincidimos con lo anteriormente descrito.

Referente a la presentación clínica, fue similar a la recogida en las publicaciones, aunque con ciertas puntualizaciones. El hallazgo más frecuente fue el de una tumoración en miembro inferior de meses de evolución, situada alrededor de la articulación de la rodilla. Como rasgo distintivo de nuestra muestra, se observaron menores porcentajes de afectación en cabeza y cuello, así como en el tronco [8, 9, 14, 135, 149, 166]. Este fenómeno podríamos explicarlo debido a que la búsqueda de casuística se realizó en el Servicio Central de Anatomía Patológica, en el apartado de tumoraciones de partes blandas, siguiendo la recomendación de dicho Servicio, pudiendo ocurrir que antiguamente pudieran almacenarse en otros apartados, aunque esto es una mera hipótesis que habría que confirmar (Tabla 82). Respecto a este punto, en la literatura se informa de un peor pronóstico en los tumores localizados en tronco, respecto a los de las extremidades [28, 122, 173], lo cual no podemos

discutir con nuestros datos, ya que sólo encontramos un caso que afectaba al tronco.

La afectación intraarticular se dio en el 8,7% de los casos, de forma similar a lo descrito ^[12, 13], por lo que podemos corroborar que esta entidad no es frecuente en dicha localización, y su nombre no es más que un error histórico ^[5]. No encontramos una relación pronóstica asociada a este respecto.

	Sultan ^[9]	AFIP ^[8]	Palmerini ^[14]	Brennan ^[15]	HCUVA
Miembro superior	883 (70%)*	206 (59,7%)	40 (16%)	43 (57%)	6 (17,1%)
Miembro inferior	883 (70%)*	80 (23,2%)	177 (70,8%)	10 (13%)	27 (77,1%)
Tronco	146(19,1%)	28(8,1%)	33 (13,2%)	12(15%)	1 (2,9%)
Cabeza y cuello	91 (7%)	31(9%)		12(15%)	1 (2,9%)
N	1268	345	250	77	35

Tabla 82. Distribución según localización en distintas series:

[AFIP: Tomada por Weiss del Armed Forces Institute os Patohology (AFIP) ^[8]]

[*No diferencia entre extremidad superior e inferior]

En cuanto al diagnóstico mediante pruebas complementarias, debemos resaltar que los resultados de la radiografía simple, en proyecciones anteroposterior y lateral o axial, sobre la región afecta por la tumoración, hallaron lesiones óseas (desde calcificaciones, reacciones periósticas o incluso

destrucción ósea), en el 14% de los casos, lo cual es similar a lo encontrado en la literatura ^[65, 67, 70], por lo que la radiografía simple se debe tener en cuenta como herramienta inicial, dado su escaso coste, alta accesibilidad, rapidez y aportar gran información. Por las mismas razones, la radiografía simple de tórax debe ser realizada sistemáticamente como primer paso en el estudio de extensión ^[61, 65, 72].

Se realizó ecografía diagnóstica en casi la mitad de los casos, esto debemos resaltarlo, ya que aunque sea una prueba que no aporta actualmente hallazgos específicos, es importante por la información que da en las lesiones superficiales de partes blandas, el bajo coste, su accesibilidad y capacidad para descartar otros múltiples diagnósticos, si bien es cierto que precisa de radiólogos especialistas en patología musculoesquelética con formación y experiencia en la materia. También nos permite la valoración de recidivas locales, aunque con menor fiabilidad que la RM ^[68, 71]. Es reconocida su utilidad para guiar las biopsias, ya que ha disminuido la tasa de punciones “blancas”, aumentado la obtención de muestras de alta calidad, así como la disminución del número de complicaciones, por lo que en las últimas décadas se ha incrementado el uso de dicha técnica ^[91, 92, 93]. De la misma manera lo hemos encontrado en nuestra serie, ya que al analizar los datos de forma agrupada, de pacientes diagnosticados antes del año 2000 y a posteriori, no encontramos una diferencia significativa, pero si una tendencia ($p= 0,064$) en la relación con el tipo de biopsia, percutánea mediante trucut, o abierta, que podríamos confirmar con mayor número de casos en los próximos años, resaltando que el 95,45% de las biopsias cerradas se realizaron guiadas ecográficamente.

La RM es la prueba “de oro” en el diagnóstico del sarcoma sinovial actualmente. Además de aportar gran información en la planificación quirúrgica sobre el tamaño, permite confirmar la localización anatómica exacta, así como establecer con fiabilidad la afectación de estructuras nobles, por lo que su uso aparece generalizado en la mayoría de las publicaciones actuales [70, 81]. De la misma forma es recogido en nuestro estudio, donde aparecen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,020$) en el uso de la RMN, respecto al año de diagnóstico agrupado. En cuanto a los resultados de ésta, recogen un 86,4% de captación tumoral heterogénea, lo cual coincide con la literatura [77, 78, 80, 81, 82].

Por último, en este apartado de pruebas complementarias, nos quedan las realizadas para el estudio de extensión. Tradicionalmente se usaba la TC, y de esa forma se recoge en nuestra muestra, donde se realizó en el 77,14% de los casos, pero actualmente aunque la TC de tórax continúa siendo la prueba más eficaz para la detección de metástasis pulmonares (localización más frecuente), la combinación con la PET con FDG es especialmente útil para la detección de las metástasis no sospechadas en las partes blandas y óseas [84, 87]. En nuestra serie, se han realizado en 7 casos, todos a partir del año 2000, por lo que aparece una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$), según el análisis de datos agrupados por año de diagnóstico.

Además la PET- TC también contribuye al estudio local, mejorando la caracterización tumoral, la estratificación de la agresividad, la guía de biopsia, la estadificación y reestadificación, la detección de la recidiva local y la monitorización del tratamiento [85, 86]. El valor SUV_{max} preoperatorio ha sido ampliamente estudiado como factor pronóstico en distintos sarcomas, como el

liposarcoma, condrosarcoma o el sarcoma de Ewing, en cambio en el caso del sarcoma sinovial son escasos los artículos ^[174, 175, 176]. Lisle en 2009 ^[90], en un estudio de nivel I de evidencia, analiza el SUV_{max} preterapéutico, concluyendo que aquellos paciente con SUV_{max} mayor a 4,35 presentan tumoraciones más agresivas con un peor pronóstico asociado. En nuestra muestra el SUV_{max} medio fue de 4,5, pero con tan sólo 7 casos, por lo que consideramos que no es suficiente casuística para realizar una consideración pronóstica al respecto.

Tras la realización de todas las pruebas de imagen necesarias, se realizará el diagnóstico definitivo anatomopatológico. Debe realizarse mediante biopsia, no por PAAF, ya que aunque ésta puede ser efectiva en otras afecciones como metástasis, es ampliamente reconocida su alta tasa de falsos negativos en el caso de sarcomas de partes blandas, al contrario que la biopsia que muestra gran fiabilidad ^[57, 93, 94]. En nuestra serie lo encontramos de tal forma, ya que de los 9 casos que se realizó PAAF, sólo fue diagnóstico en un caso y en cambio de las 30 biopsias realizadas, 29 fueron diagnósticas. Por lo que creemos que la biopsia debe ser un proceso estandarizado que concluya el periodo diagnóstico, antes de plantear las distintas posibilidades terapéuticas. Respecto al subtipo histológico, encontramos resultados comparables a la literatura con alguna puntualización, siendo el monofásico el más frecuente, seguido del bifásico y pobremente diferenciado (Tabla 83). Debemos tener en cuenta que algunos autores no diferencian en sus estudios entre monofásico fusiforme y epitelioide, así como que algunas publicaciones no consideran un subtipo pobremente diferenciado, sino que cada tumoración presenta sectores que están más o menos diferenciados, por lo que estos factores pueden alterar los resultados de cara a compararlos ^[30, 31, 32, 38].

	HCUVA	Sultan ^[9] #	Wisanuyoti n ^[166] *#	Palmerini [14] *	Takenaka [35] *	Ren ^[52] *#
Monofásico Fusiforme	21(60%)	342 (54,6%)	25 (60,9%)	155 (62%)	125 (62,8%)	50 (56,8%)
Monofásico Epiteloides	1(3%)	11 (1,7%)	25 (60,9%)	155 (62%)	125 (62,8%)	50 (56,8%)
Bifásico	7 (20%)	273 (43,6%)	16 (39%)	84(33,6%)	62 (31,1%)	38 (43,1%)
Pobrememente diferenciado Subtipo no especificado	6(17%)			11 (4,4%)	12 (6%)	
		642 ##				
N	35	1268	41	250	199	88

Tabla 83. Distribución según subtipos histológicos en distintas series.

* No diferencia entre monofásico epiteloides y fusiforme.

No diferencia el subtipo pobrememente diferenciado.

No se cuenta para los porcentajes.

En cuanto al tamaño de la tumoración, obtuvimos medidas parecidas a las informadas por otros autores, aunque si bien es cierto que hablamos de un rango elevado, que oscila del 17% al 53% por ejemplo, en las tumoraciones pequeñas (Tabla 84). Adoptamos como límite diferencial, 5 cm, que es el escogido en la mayoría de las publicaciones ^[14, 15, 35, 90, 166], aunque otros lo llevan hasta 7 cm ^[169] o incluso 8 cm ^[177].

	HCUVA	Lisle ^[90]	Wisnuyotin ^[166]	Palmerini ^[14]	Takenaka ^[35]	Brennan ^[15]
< 5cm	16(49,4%)	13(29,5%)	7(17,1%)	121(55%)	68 (37,3%)	41(53,2%)
Recid enfer	25 %			35 %	21 %	21 %
> 5 cm	17 (51,5%)	31(70,4%)	34 (82,9%)	99 (45%)	125 (62,6%)	36 (46,7%)
Recid enfer	47 %			55 %	44 %	71 %

Tabla 84. Distribución según tumoraciones grandes y pequeñas (límite de 5 cm).

El tratamiento de los sarcomas de partes blandas debe realizarse en instituciones superespecializadas, y es importante enseñar al resto de profesionales que trabajen en su área de influencia, el circuito de derivación, y así remitan los pacientes de forma precoz y sin realizar ningún gesto diagnóstico-terapéutico que pueda influir en el manejo posterior óptimo ^[60]. Spetch et al en 2011 ^[122] describen que el 61,5% de sus pacientes había sido tratado en otro centro previamente (ya sea mediante biopsia o cirugía), Wiyantotin et al ^[166] en 2013, un 51% de casos y Brennan et al ^[15] en 2010 un 16,88%. Nosotros recogimos un 11,4%, por lo que creemos que nuestro sistema de derivación está adecuado a las necesidades. Respecto a los tiempos diagnósticos, son similares a los descritos en la literatura ^[8, 60].

Gracias a la aplicación de la terapia multimodal, la realización de un tratamiento de salvamiento de la extremidad es una realidad hoy día, describiéndose en las series bajas tasas de amputación que va del 7 al 29% ^[122, 160]. Por tanto la cirugía de resección local con conservación del miembro, siempre que se cumplan los criterios oncológicos, es el tratamiento

actual ^[125, 147]. Las publicaciones actuales discriminan el tipo de cirugía según la calidad de la resección, en amplia, marginal o incisional, aunque en nuestro caso no fue posible debido a que no venía descrito de dicha manera ni en la historia clínica, ni en informes quirúrgicos ^[14, 35, 62, 70, 122, 166] (Tabla 85). Los resultados de nuestra serie, no están en concordancia con dicho tratamiento, ya que obtenemos mejor tasa supervivencia global con la amputación y/o desarticulación, si bien es cierto que éstos son sólo 3 casos, por lo que creemos que es un dato fruto de la poca potencia estadística.

		HCUVA	Palmerini ^[14]	Spetch ^[122]	Wisanyotin ^[166]	Stanelle ^[149]	Lisle ^[90]
R. local	<u>Amplia</u>	163 (88%)	5(38,5%)	9 (37,5%)	62(75 %)	20(45%)	
	<u>Marginal</u>	23 (12 %)*	4 (30,7%)	15 (62,25%)	21 (25%)*	24(55%)*	
	<u>Incisional</u>	23 (12 %)*	3 (23%)		21 (25%)*	24(55%)*	
	Global	29(88%)	186 (76%)	12(92,3%)	24 (70,58%)	83 (75 %)	
Amput	4 (12%)	59 (24 %)	1 (7,6%)	10 (29,41%)	28 (25%)		
Márgen libre	72,7%	88 %	46,1 %	44,11%	75%	55 %	
Recid local	39,4 %	18 %	39 %	17%	20%	16 %	

Tabla 85. Distribución según tipo de tratamiento quirúrgico y márgenes libres.

* No diferencia marginal e incisional.

La obtención de márgenes libres tras la cirugía será el punto de inflexión que diferencie una cirugía exitosa o no, ya que este factor es contemplado en la mayoría de los estudios como clave para el control de la recidiva local ^[134, 166]. Obtuvimos márgenes libres en concordancia con los porcentajes que se describen en la literatura ^[14, 90, 149] (Tabla 85) y encontramos una asociación estadísticamente significativas ($p=0,049$) entre la presencia de

márgenes afectos y la recidiva local, así como con la SG ($p = 0,036$) y SLE ($p=0,026$). Por tanto, establecemos la calidad de la cirugía como valor pronóstico del control local de la enfermedad, así como de la supervivencia.

El papel de las terapias complementarias es un tema controvertido, ya que los estudios no coinciden en las indicaciones, ni en los resultados obtenidos, por lo que las tasas de utilización no coinciden entre si (Tabla 86). Además debido a que son estudios en la mayoría retrospectivos, recogidos a lo largo de mucho tiempo, dificulta el estudio y validez de dichos datos. Se recoge en las publicaciones, la administración adyuvante o neoadyuvante de ambas terapias, pero en nuestra serie todos casos recibieron adyuvante ^[122, 166].

Respecto a la quimioterapia en concreto, su uso y beneficio es muy discutido en la literatura ^[15, 127, 147, 178]. Encontramos artículos como el de Canter y cols ^[179], en el que exponían una mayor supervivencia libre de enfermedad a corto plazo en los pacientes tratados con antraciclina-ifosfamida, que se perdía con el tiempo de seguimiento mayor a 3 años o Okcu y cols ^[38], que describían buena respuesta en grupos de alto grado en los que se trataba con quimioterapia adyuvante. Por el contrario son muchas las publicaciones recientes que no encuentran diferencias entre ambos grupos de tratamiento ^[14, 131, 134, 145]. En nuestra muestra no hemos observado datos que la asocien al pronóstico.

		HCUVA	Takenaka ^[135]	Spetch ^[122]	Brennan ^[15]
RDT		65,7 %	21,3 %	69,2 %	40,2 %
QMT		45,7 %	76,85 %	53,8 %	64,9 %
Combinación de tratamientos	Qx	8 (23%)	23 (21,3%)	1 (8 %)	25 (32,5 %)
	RDT	1 (3%)			
	QMT	1 (3%)	3 (2,7 %)		2 (3 %)
	Qx + QMT	3 (8%)	59 (54,6 %)	3 (23 %)	19 (24 %)
	Qx+ RDT	10 (29%)	2 (1,8%)		2 (3 %)
	Qx + RDT + QMT	12 (34%)	20 (18,5%)	9 (69%)	24 (31 %)
	QMT + RDT		2 (1,8%)		5 (6 %)

Tabla 86. Distribución según el tanto por ciento de administración de terapias coadyuvantes, y la combinación de tratamiento en distintas series.

Hay series como la de Brentch y cols en 2006^[125], o Ferrari y cols^[141], en las que observaban mejor respuesta en el grupo de niños y adolescentes, aunque referían que esto podía deberse también a la mayor incidencia de factores pronósticos favorables. Con nuestra serie no somos capaces de comentar este aspecto, dado que es escasa en cuanto a casos pediátricos.

En los últimos años se han realizado trabajos que asocien una mejor respuesta de la quimioterapia en subtipos de sarcoma sinovial con características biológicas específicas (SYT-SSX1/SYT-SSX2)^[52, 135]. En este

sentido Des Guetz y cols ^[136], comunicaron mayor quimiosensibilidad de subtipo SYT-SSX1. Nuestra serie no tiene datos sobre esta diferenciación de subtipos.

Por tanto la indicación de quimioterapia en el sarcoma sinovial sigue siendo una incógnita a resolver, precisando la realización de estudios multicéntricos randomizados con fin de esclarecer ciertos grupos que se pudieran beneficiar.

La indicación de uso de la radioterapia para el control local parece más clara, así está respaldado ampliamente en los casos de grandes tumoraciones, o en los que tras la resección inicial no se consiguen márgenes libres, si bien es cierto que no se asocia a una mejoría de la supervivencia ^[38]. En los casos de márgenes positivos, distintos autores defienden realizar una nueva resección primaria, para posteriormente administrar la radioterapia sobre el lecho tumoral ^[149, 180, 181]. Aún así los porcentajes de administración varían mucho entre unas series y otras (Tabla 82), desde el 95 % al 20 % ^[35, 181]. Este fenómeno se debe a que no queda claro, si en los casos con márgenes negativos se debe administrar. Okcu y cols ^[182], realizaron un meta-análisis que incluía pacientes de 4 centros oncológicos, y observaron que la no administración de radioterapia era un factor de mal pronóstico para el control local, pero de igual manera también encontraron que esta diferencia significativa persistía cuando los márgenes estaban afectos, y no cuando se había realizado una resección amplia. Spinalle y cols ^[183], lo recogieron de igual forma. Por tanto, en estos casos se debe personalizar el tratamiento, adecuarlo a los factores de riesgo. En nuestra serie, no hallamos diferencias significativas entre el uso de radioterapia y el control local, así como con la supervivencia ($p>0,05$), lo asociamos a la baja potencia del estudio.

Referente al pronóstico, dado que nos enfrentamos a una tumoración de alta agresividad, es relativamente frecuente la recidiva de la enfermedad local o a distancia, en forma de metástasis. Gracias a la mejoría del tratamiento multidisciplinar, se ha observado una disminución en la tasa de recidiva local, como en la serie de Palmerini y cols ^[14], en la que los pacientes tratados antes de 1986 tuvieron una recidiva local del 32 % (12 de 38 pacientes), mientras que posterior a este año fue del 15 % (25 sobre 166 pacientes). Hoy día, los estudios se siguen moviendo en tasas del 17% al 40 %, y suelen aparecer durante los dos primeros años tras el tratamiento inicial ^[166, 167]. En nuestra muestra encontramos datos similares a los ya referidos (Tabla 87).

	HCUVA	Lisle ^[90]	Wisayunotin ^[166]	Stanelle ^[149]	Spetch ^[122]
% Recid local	39,14 %	16 %	17%	26,5 %	39 %
Tº medio (m)	27,5	21,3	10	15	38,4
Rango (m)	[0-168]		[2-60]		[8,4-122]
% Metástasis	37,1 %	41 %	22%	61,8 %	31,9 %
Tº medio (m)	34,7	20,4	12	21	25,2
Rango (m)	[0-175]		[3-60]		[9,6-57,6]

Tabla 87. Distribución según el tanto por ciento y tiempo medio de aparición de recidiva local y metástasis en distintas series.

En cuanto a la aparición de metástasis tras el tratamiento inicial, las tasas varían entre el 9% y el 54 %.El tiempo medio de aparición va desde los

20 meses a los 60 meses ^[167, 184]. De igual forma, nuestra serie entra dentro de estos parámetros (Tabla 83). Se recoge en la literatura, que la presencia de metástasis se produce de forma más precoz en los más jóvenes (menores de 20 años) que los adultos, y sin embargo en términos globales presentan mejor pronóstico. Nosotros no lo encontramos en nuestra muestra, ya que no existen diferencias en el tiempo de aparición, ni en el pronóstico como comentaremos posteriormente.

El tiempo medio de seguimiento recogido en las series es bastante dispar, en algunas es de tan sólo 19 meses ^[166], mientras que en otras llega a los 166 meses ^[122]. Obtuvimos un valor medio de 91,5 meses, con un rango que va de los 12 a los 280 meses, acorde con lo descrito (Tabla 88).

De igual forma el tiempo medio de supervivencia, varía mucho de unos estudios a otros, rondando los valores entre el 36% al 76,9% a 5 años, y entre el 56% y el 65% a 10 años. La supervivencia media en el grupo de pacientes con enfermedad localizada ascendía hasta el 81,1% y 69% a 5 años y 10 años respectivamente, mientras que en el subgrupo que presentaban enfermedad metastásica al inicio descendía hasta al 46% y 8,9% a 5 y 10 años (Tabla 84). En nuestra muestra obtuvimos datos comparables a los publicados.

Dentro del análisis de factores pronósticos, en la literatura se recogen algunos ampliamente respaldados y otros en los que las publicaciones no terminan de coincidir. En cuanto a los primeros, tenemos la presencia de márgenes libres tras la resección quirúrgica, que ya hemos comentado previamente, el tamaño tumoral, estableciéndose 5 cm en la mayoría de las publicaciones, para diferenciar los pequeños de los grandes, el cual se asocia con mayor tasa de metástasis, recidiva local y menor supervivencia ^{[14, 38, 148,}

^{177]}. A pesar de lo establecido que parece, hay artículos que no lo han objetivado como Ladanyi y cols ^[53] o Wisanuyotin y cols ^[166], el primero explica que puede ser debido a que el unir en un mismo grupo pacientes que presentan enfermedad localizada y con metastásis, puede afectar al resultado, y en el segundo no observa diferencias significativas, pero sí una gran tendencia ($p=0,06$). En nuestra muestra también lo recogemos como factor de mal pronóstico. Así observamos una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y la aparición de metástasis ($p=0,045$). Y al analizarla por datos agrupados (tamaño menor o mayor de 5 cm), observamos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente ($p=0,019$), y una tendencia ($p= [0,06-0,09]$) respecto a la localización tumoral, la aparición de metástasis y la valoración funcional. Esta tendencia podría confirmarse con mayor casuística. Con estos resultados, coincidimos con la mayoría de las publicaciones de tomar el tamaño como factor pronóstico independiente.

	HCUVA	Takenaka [135]	Stanelle [149]	Spetch [122]	Wisanuyotin [166]
Seguimiento (m)	91,51	64	63,6	170,4	19
Rango (m)	[12-280]	[4-216]	[9,6-441,6]	[31,2-331]	[3-111]
SPV global a 5 años	77,1 %	69,8 %	61 %	76,9 %	36 %
SPV enf local a 5 años.	81,5 %	81,1 %	75 %		64 %
SPV metast a 5 años	0 %	67,9 %	46 %		0%

Tabla 88. Distribución según el tanto por ciento y tiempo medio de aparición de recidiva local y metástasis en distintas series.

Por último dentro de los factores extensamente estudiados, encontramos la edad, pero no está claro la edad límite, mientras que algunos estudios como los de Palmerini y cols ^[9] establece los 18 años, Siegel y cols ^[12] llegan a los 20, Stanelle y cols ^[149] a los 22 y Guillou y cols ^[169] a los 40. En lo que sí coinciden todas estas series es que conforme avanza la edad, los pacientes presentan peor pronóstico, con tumoraciones más grandes, mayores tasas de recidiva local, metástasis y menor supervivencia. En nuestros datos no lo hemos observado de tal forma, ya que no se presentan diferencias estadísticamente significativas en el análisis de factores pronósticos al asociar la edad con la recidiva local, metástasis y supervivencia. Al igual que al analizar por datos agrupados, menores o mayores de 25 años al diagnóstico (estableciéndose este límite debido a las características de nuestra muestra) no observamos diferencias significativas para ninguno de los valores comparados.

El subtipo anatomopatológico o su diferenciación histológica son parámetros actualmente en entredicho como factores pronósticos. Mientras ciertos autores defienden que el subtipo bifásico presenta mejores tasas de supervivencia ^[14, 53, 149, 169], por el contrario otros no encuentran tales diferencias ^[122,167] o incluso invierten la asociación ^[166]. Por otro lado, según el grado de diferenciación, se establece un peor pronóstico para los que presentan alto componente pobremente diferenciado ^[122, 169, 185].

En nuestra muestra no encontramos diferencias entre los subtipos monofásico y bifásico, pero en cambio si se observó una asociación estadísticamente significativa entre las tumoraciones bien diferenciadas y pobremente diferenciadas respecto a la aparición de metástasis ($p=0,036$), estando en concordancia con la literatura actual. Por otro lado en el análisis de

datos agrupados (según diferenciación), no se observaron diferencias para ningún otro parámetro, sólo una tendencia respecto a la combinación de tratamiento aplicado ($p=0,09$), lo cual podría ser debido a que al presentar una supuesta mayor agresividad, se aplicaban distintos tratamientos, aunque habría que confirmarlo con más casuística.

Desde que Ladanyi y cols ^[53] en 2002, publicara que el subtipo SYT-SSX2 presentaba un mejor pronóstico, en términos de aparición de metástasis y supervivencia, que el SYT-SSX1, distintos autores lo han visto como un camino en busca de la confirmación. Así Sun y cols ^[186] en 2009, y Ren y cols ^[52] en 2013 advierten que las células del subtipo SYT-SSX2, presentan mayor agresividad, ya que tienen mayor capacidad de proliferación, migración e invasión. Además de confirmar un mejor pronóstico con una mayor tasa de supervivencia, se asociaban al subtipo monofásico o bifásico, así como al tamaño de la tumoración. Nosotros no tenemos datos al respecto, por lo que vemos necesario consensuar un estudio con el Servicio de Anatomía patológica, de cara a tener en cuenta este emergente factor pronóstico.

En cuanto a los resultados funcionales según la Escala E.F.C.O.M. del comité de Aparato Locomotor del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca pone de manifiesto un mayor porcentaje de resultados excelentes, pero al asociarlo a otros factores sólo presentan una asociación significativa respecto al estadiaje previo al comienzo del tratamiento ($p= 0,027$). Aunque, si bien ésta es una escala propia de nuestra institución, tampoco hemos encontrado esta asociación en la literatura, pero creemos que este hallazgo entra dentro del marco pronóstico, ya que también encontramos una asociación estadísticamente significativa entre estadiaje y recidiva local, por lo que le

encontramos sentido a que los pacientes puedan tener mayor o menor satisfacción y funcionalidad post-tratamiento, según los factores de riesgo previos. Debemos resaltar que no hallamos diferencias significativas en cuanto al tipo de cirugía realizada, a pesar de lo que se podía pensar de inicio, ni respecto a la edad diagnóstica, localización tumoral o combinación terapéutica.

Para la valoración del tratamiento del Sarcoma Sinovial, a lo largo de los años, realizamos un análisis por datos agrupados, entre los pacientes previos al año 2000, y posteriores. Pudimos observar diferencias significativas en el uso de las pruebas complementarias más novedosas del nuevo siglo, RMN y PET, así como una tendencia que se podría comprobar con mayor casuística respecto al tipo de biopsia, como ya hemos comentado previamente. Por otro lado encontramos una asociación con la aparición de metástasis, para la cual nos planteamos dos hipótesis, que sea debido a un cambio en el manejo diagnóstico-terapéutico o que sea debido al tiempo transcurrido, por lo que creemos que para responder dicha pregunta debemos realizar nuevos estudios de seguimiento en los próximos años. Así, también encontramos diferencias significativas en el tiempo de supervivencia, pero aquí si creemos que es debido simplemente a la diferencia de generación entre los pacientes.

También observamos una tendencia asociativa con el tipo de cirugía realizada, en relación con la tendencia actual de apostar por las técnicas no mutilantes, siempre y cuando no se ponga en peligro el pronóstico del paciente [12, 149, 132, 166]. Por otro parte observamos una tendencia también respecto al tamaño tumoral en el momento diagnóstico, que podríamos entenderlo como una mejoría en los tiempos diagnóstico-terapéuticos, pero respecto a esto no

encontramos diferencias significativas, e incluso al observarlo, vemos que son ligeramente menores antes del 2000. Esto es debido a un estudio local y de extensión más exhaustivo que si bien aumenta el tiempo diagnóstico, también nos aporta más datos para un tratamiento adecuado.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dado que es una serie de casos, estamos ante un estudio observacional, descriptivo y transversal, pero debido a las características del sarcoma sinovial de poca incidencia y difícil diagnóstico, su análisis es muy difícil de realizar mediante otro tipo de estudios. Presenta un nivel de evidencia grado III.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los cursos de formación continuada en patología tumoral, dirigidos a los médicos de Atención Primaria son de gran importancia para optimizar los tiempos diagnóstico-terapéuticos.
2. Se debe sospechar el diagnóstico de sarcoma sinovial ante tumoraciones de partes blandas localizadas periarticularmente que presenten calcificaciones, independientemente de la edad.
3. A pesar de no mostrar un patrón característico en la RM, ésta es actualmente la prueba de referencia.
4. La biopsia ecoguiada debe ser un proceso estandarizado que concluya el periodo diagnóstico, antes de plantear las distintas posibilidades terapéuticas.
5. Establecemos como principales factores pronósticos la obtención de márgenes libres y el tamaño tumoral.
6. El uso de la radioterapia debe personalizarse según los factores de riesgo y los resultados quirúrgicos.
7. La indicación de la administración de quimioterapia en el sarcoma sinovial continúa siendo controvertida, precisando la realización de

estudios multicéntricos con fin de esclarecer los subgrupos que se pudieran beneficiar.

8. El futuro del tratamiento del sarcoma sinovial creemos que se basará en los avances de la terapia biológica.
9. En base a este estudio retrospectivo, establecemos este algoritmo de diagnóstico y tratamiento en el manejo del sarcoma sinovial (Anexo IV).

IX. ANEXOS

1.	Fecha	Fecha de nacimiento	Numérico (año)
2.	Sexo	Sexo	1: Varón; 2: Mujer
3.	Edad	Edad al diagnóstico	Numérico (años)
4.	Año	Año de diagnóstico	Numérico (año)
5.		Población	1.- Área I: Murcia Oeste; 2.- Área II: Cartagena; 3.- Área III: Lorca; 4.- Área IV: Noroeste; 5.- Área V: Altiplano; 6.- Área VI: Vega media del Segura; 7.- Área VII: Murcia/Este; 8.- Área VIII: Mar menor; 9.- Área IX: Vega alta del Segura. 10.- Extranjero
6.	AF	Antecedentes Familiares	1: Si; 2: No
7.	AP	Antecedentes Personales	1: Si; 2: No
8.	Clínica	Forma de presentación	1: Dolor; 2: Tumor; 3: Alteración funcional.
9.	EF	Exploración física	1: Inflamación; 2: Tumor; 3: Alteración funcional; 4: Circulación colateral; 5: Anodina
10.		Localización tumoral	1: Cintura escapular; 2: Hombro; 3: Codo; 4: Brazo 5: Antebrazo; 6: Cintura pélvica; 7: Muslo; 8: Rodilla; 9: Pierna; 10: Glúteo; 11: Suelo pélvico, intraabdominal; 12: Cabeza y cuello; 13: Mano
11.		Localización intraarticular	1: Si ; 2: No.
12.		Segmento de la zona afecta	1: Tercio proximal; 2: Tercio medio; 3: Tercio distal; 4: No aplicable
13.		Región afecta	1: Lateral; 2: Medial; 3: Anterior; 4: Posterior; 5: No aplicable
14.	Lado	Hemicuerpo afecto	1: Derecho; 2: izquierdo; 3: no aplicable
15.	Eco	Diagnóstico(Dx) por ecografía	1: Si ; 2: No
16.	RMN	Dx por RMN	1: Si; 2: No
17.		Extensión en eje X en la RMN	Numérico (cm)
18.		Extensión en eje Y en la RMN	Numérico(cm)
19.		Aspecto en la RMN	1: Homogéneo; 2: Heterogéneo; 3 : No aplicable
20.		Afectación ósea en RMN	1: Si; 2: No; 3 : No aplicable

21.		Afectación NV en la RMN	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
22.	PAAF	PAAF	1: Si; 2:No
23.		Dx sarcoma en PAAF	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
24.	Biopsia	Biopsia pre-qx	1: Si; 2:No
25.	Biopsia	Tipo de biopsia	1: Trucut; 2: Abierta; 3:No aplicable
26.	Biopsia	Control ecográfico	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
27.	Biopsia	Dx sarcoma en biopsia	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
28.	Rx	Radiografía (Rx) tórax	1: Si; 2:No
29.		Resultado Rx	1: Normal; 2: Metástasis
30.	Rx	Radiografía local	1:Si; 2: No
31.		Resultados Rx	1: Normal; 2: Hallazgos (afectación ósea/calcificaciones)
32.	TC	TC	1: Si; 2:No
33.		Resultado TC	1: Normal; 2: Metástasis; 3: No aplicable
34.	Gamma	Gammagrafía	1: Si; 2:No
35.		Resultado Gamma	1: Normal; 2: Metástasis; 3: No aplicable
36.	PET	PET	1: Si; 2:No
37.		Resultado PET	1: Normal; 2: Metástasis; 3: No aplicable
38.		SUV _{MAX}	Numérico
39.	Qx	Cirugías (QX) previas no definitivas en otro Centro	1: Si; 2:No
40.	Qx	Meses desde Qx previa en otro centro	Numérico (meses)
41.	Qx	Márgenes tras Qx en otro centro	1: Libres; 2: No libres; 3:No aplicable
42.	Qx	Cirugía en HUVA	1: Resección local; 2: Amputación; 3: Desarticulación; 4: No tto qx
43.	Qx	Bordes libres tras cirugía en HUVA	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
44.	QMT	Quimioterapia	1: Si; 2:No
45.		Tipo QMT	1: Neoadyuvante; 2: adyuvante; 3:neo + ady; 4:no aplicable

46.		Protocolo de QMT	1: Ifosfamida-Doxorrubicina. 2: Doxorrubicina. 3: Ifosfamida + Epirubicina; 4: Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dacarbazina; 6: No aplicable
47.		Tolerancia a la QMT	1: Buena; 2: Mala; 3: No aplicable
48.		Complicaciones QMT	1: Náuseas y vómitos; 2: Alopecia; 3: Toxicidad sanguínea; 4: Mucositis; 5: Insuf renal; 6: Cardiotoxicidad; 7: Ototoxicidad; 8: Nauseas, vómitos y alopecia; 9 : No aplicable.
49.		Días de ingreso por complicaciones de la QMT	Numérico(días)
50.		Respuesta tumoral a la QMT neoadyuvante	1: Si; 2: No; 3 : No aplicable
51.	RT	Radioterapia	1: Si; 2: No
52.		Tipo RT	1: Neoadyuvante; 2: Adyuvante; 3: Neo + ady; 4: Braquiterapia; 5: No aplicable
53.		Tolerancia a la RT	1: Buena; 2: Mala; 3: No aplicable
54.		Complicaciones por RT	1: Radiodermatitis; 2: Rigidez; 3: Astenia o dolor muscular; 4: No aplicable.
55.		Días de ingreso por complicaciones de la RT	Numérico (días)
56.	Retard o Dx	Tiempo (meses) desde síntomas hasta consulta	Numérico (meses)
57.	Retard o Dx	Tiempo (meses) desde consulta hasta dx	Numérico (meses)
58.	Retard	Tiempo (meses) desde dx hasta tratamiento (tto) considerado como definitivo	Numérico (meses)

	o		
59.	Infec	Infección herida qx	1: Si; 2:No
60.		Tipo infección	1: Precoz; 2:Tardia; 3:Dehiscencia herida; 4:Necrosis piel; 5:No aplicable
61.		Tto infección	1: ATB vo; 2: ATB im; 3: ATB iv; 4:no aplicable
62.		Precisó ingreso por infección	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
63.		Precisó cobertura cutánea	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
64.		Precisó desbridamiento	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
65.		Cobertura plástica tras qx	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
66.		Afectación NV en qx	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
67.	AP	Infiltración ósea	1: Si; 2:No
68.		Grado de necrosis tumoral	1: Bajo (0-50%); 2: Medio (30-90%); 3: Alto (90-99%); 4: Completo (100%)
69.		Variante histológica	1:Monofasico fusiforme; 2: Bifásico; 3:Monofasico epiteliode; 4: Pobremente diferenciado
70.		Grado de diferenciación	1: Gx; 2: G1; 3: G2; 4: G3; 5:G4
71.		Estadaje al diagnóstico (Enneking)	1: IA; 2: IB; 3: IIA; 4:IIB; 5:IIC; 6:III; 7:IVA; 8:IVB
72.		Tamaño tras resección eje X	Numérico(cm)
73.		Tamaño tras resección eje Y	Numérico(cm)
74.		Tamaño tras resección eje Z	Numérico(cm)
75.	IHQ	Inmunohistoquímica	1: Si; 2:No
76.		Dx IHQ	Marcadores
77.		Bordes libres en la pieza	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
78.		Recidiva local	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
79.	Recidiv	Tiempo desde tto qx hasta recidiva	Numérico (meses)
80.		Forma de presentación de la recidiva	1: Dolor; 2: Tumor; 3: Alteracion funcional;4: No aplicable

81.		EF recidiva	1: Inflamacion; 2:Tumor; 3:Alteracion funcional; 5: Anodina; 6: No aplicable
82.		Dx recidiva	1: RMN; 2: biopsia; 3: ECO; 4:TC; 5:Gammagrafia; 6:PET; 7:RMN + biopsia; 8:TC + TRUCUT; 9:no aplicable
83.		Tto recidiva	1: Resección local; 2: Amputación; 3: Desarticulación; 4: Paliativo; 5: Amputacion abdomino-perineal; 6: no aplicable
84.	Reci 2º	2ª recidiva local	1: si; 2:no; 3 : no aplicable
85.		Tiempo hasta 2ª	Numérico (meses)
86.		Forma de presentación de la recidiva	1: Dolor; 2: Tumor; 3: Alteración funcional; 4: No aplicable
87.		EF recidiva	1: Inflamacion; 2:Tumor; 3:Alteracion funcional; 5: Anodina; 6: No aplicable
88.		Dx recidiva	1: RMN; 2: Biopsia; 3: ECO; 4:TC; 5:Gammagrafia; 6:PET; 7:RMN + biopsia; 8:TC + PAAF; 9:RMN + TC + Gammagrafia ; 10.- PET + TC; 11: no aplicable
89.		Tto recidiva	1: Resección local; 2: Amputación; 3: Desarticulación; 4:Paliativo; 5: No aplicable
90.	Metast	Metástasis	1: Si; 2:No
91.		Tiempo hasta metástasis	Numérico(meses)
92.		Dx de la metástasis	1: Rx Torax; 2:TC; 3: RMN; 4:PET; 5:PAAF; 6:TC + ECO + PAAF; 7:Gammagrafia; 8.- PET-TC; 9: no aplicable
93.		Localización	1: Linfática; 2:Pulmón; 3:Higado; 4:Hueso; 5:Retroperitoneo; 6: Pulmón + higado; 7 Cerebrales. ; 8: no aplicable
94.		Tto metástasis	1: Exéresis; 2: Paliativo; 3:No aplicable
95.	Re Met	Recidiva de la metastasis	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
96.		Tratamiento recidiva	1: Exéresis; 2: Paliativo; 3:No aplicable
97.	E.Func	Escala EFCOM-HUVA	1: Excelente; 2: Bueno; 3: Moderado; 4: Malo
98.		Tiempo desde qx hasta deambulaci3n	Numérico(semanas)
99.	Ort3sis	Ort3sis en amputados	1: Si; 2:No; 3 : No aplicable
100	Vivo	Supervivencia	1: Si; 2:No
101		Enfermo	1: Si; 2:No
102	TLE	Tiempo libre de enfermedad	Numérico(meses)

103	TS	Tiempo de supervivencia	Numérico (meses)
104	Segui	Meses de seguimiento	Numérico (meses)

Anexo I. Formulario de recogida de datos.

	Año de diagnóstico	Rx	Result Rx tórax	Ecografía	RMN	RMN Eje "X" (cm)	RMN Eje "Y" (cm)	RMN (H) / (h)	TC	Result TC	PET-TC	Result PET	Biopsia	Tipo biopsia
1	2008	Si	SH	No	Si	4	12	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
2	2006	Si	SH	Si	No			NA	Si	SH	Si	SH	No	NA
3	2004	Si	SH	No	Si	2,1	1,8	H	No	NA	No	NA	Si	Abierta
4	1999	Si	SH	No	Si	9	5	H	No	NA	No	NA	Si	Trucut
5	2001	Si	SH	No	Si	3	4	H	No	NA	No	NA	Si	Trucut
6	1997	Si	SH	No	Si	4	2	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
7	1986	Si	SH	No	Si	4	3	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
8	2002	Si	SH	Si	No			NA	Si	NA	No	NA	No	NA
9	1990	Si	SH	Si	No			NA	No	NA	No	NA	Si	Abierta
10	1993	Si	SH	No	No			NA	No	NA	No	NA	Si	Trucut
11	1993	Si	SH	No	No			NA	Si	Metástasis	No	NA	Si	Trucut
12	2010	Si	SH	Si	Si	5,9	4,8	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
13	2007	Si	SH	No	Si	15	18	H	No	NA	No	NA	No	NA
14	2006	Si	SH	No	Si	3	2	H	No	NA	No	NA	No	NA

	Año de diagnóstico	Rx	Result Rx tórax	Ecografía	RMN	RMN Eje "X" (cm)	RMN Eje "Y" (cm)	RMN (H) / (h)	TC	Result TC	PET-TC	Result PET	Biopsia	Tipo biopsia
15	2009	Si	SH	Si	Si	1,5	0,8	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
16	2008	Si	SH	No	Si	6	3	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
17	2005	Si	SH	No	Si	16	9	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
18	1985	Si	SH	No	No			NA	No	NA	No	NA	Si	Abierta
19	1994	Si	Metástasis	No	No			NA	Si	Metástasis	No	NA	Si	Trucut
20	1989	Si	SH	Si	No			NA	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
21	1983	Si	SH	No	No			NA	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
22	1995	Si	SH	Si	No			NA	Si	SH	No	NA	Si	Abierta
23	2009	Si	SH	Si	Si	5	6	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
24	2002	Si	SH	Si	Si	12	11	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
25	1995	Si	SH	Si	Si	13	9	H	Si	SH	No	NA	Si	Abierta
26	2003	Si	SH	Si	No			NA	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
27	1993	Si	SH	Si	Si	8	6	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
28	1992	Si	SH	Si	Si	7	5	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut

	Año de diagnóstico	Rx	Result Rx tórax	Ecografía	RMN	RMN Eje "X" (cm)	RMN Eje "Y" (cm)	RMN (H) / (h)	TC	Result TC	PET-TC	Result PET	Biopsia	Tipo biopsia
29	2011	Si	SH	Si	Si	2	1,5	H	Si	SH	Si	SH	Si	Trucut
30	1993	Si	SH	No	Si	2	2	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
31	2011	Si	SH	No	Si	1,8	1,5	H	Si	SH	No	NA	No	NA
32	2012	Si	SH	Si	Si	9,7	10	H	Si	SH	No	NA	Si	Trucut
33	1994	Si	SH	No	No			NA	Si	SH	No	NA	Si	Abierta
34	1991	Si	Metástasis	No	No			NA	Si	Metástasis	No	NA	Si	Abierta
35	1983	Si	SH	Si	Si	14	8	H	Si	SH	No	NA	Si	Abierta

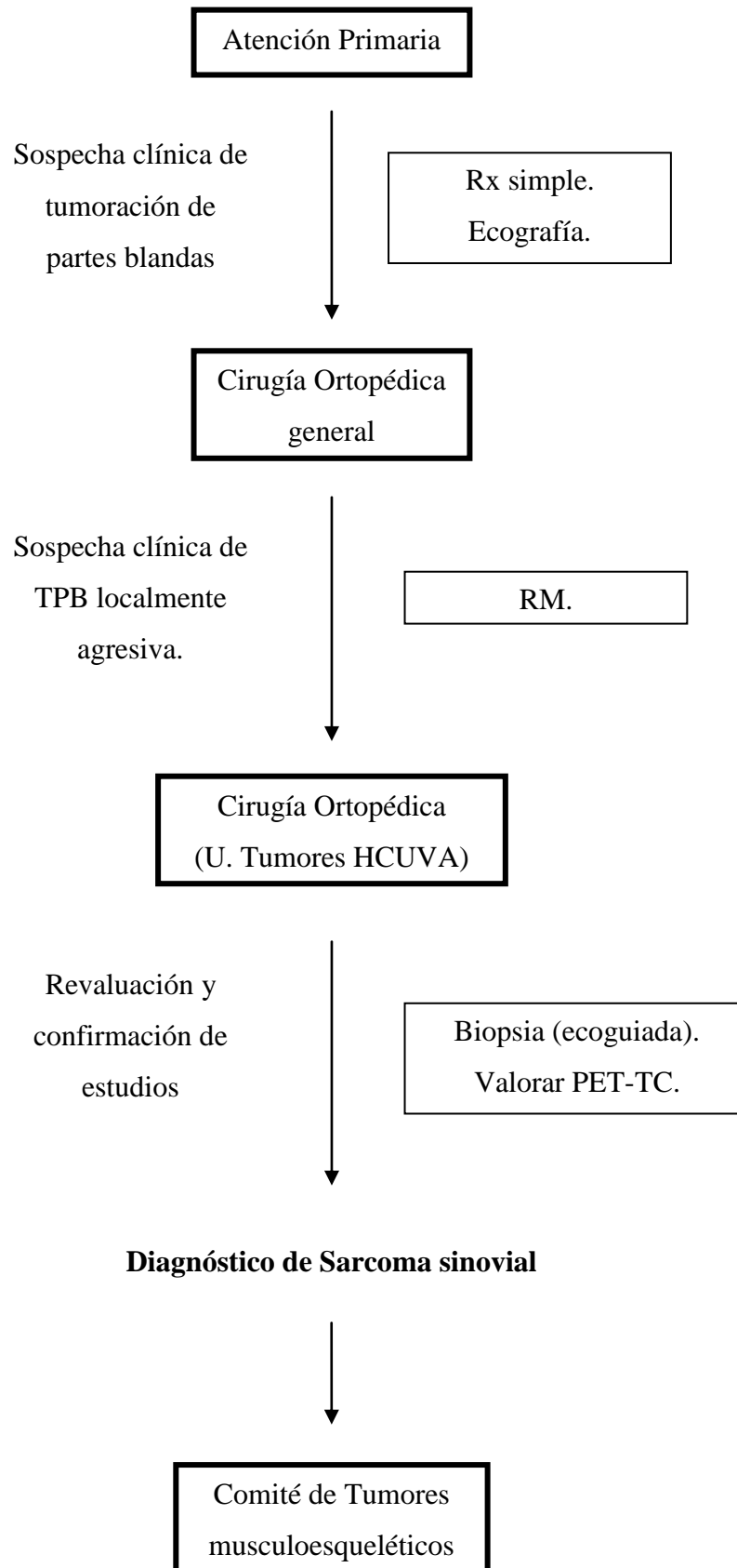
Anexo III. Tabla resumen pruebas diagnósticas.

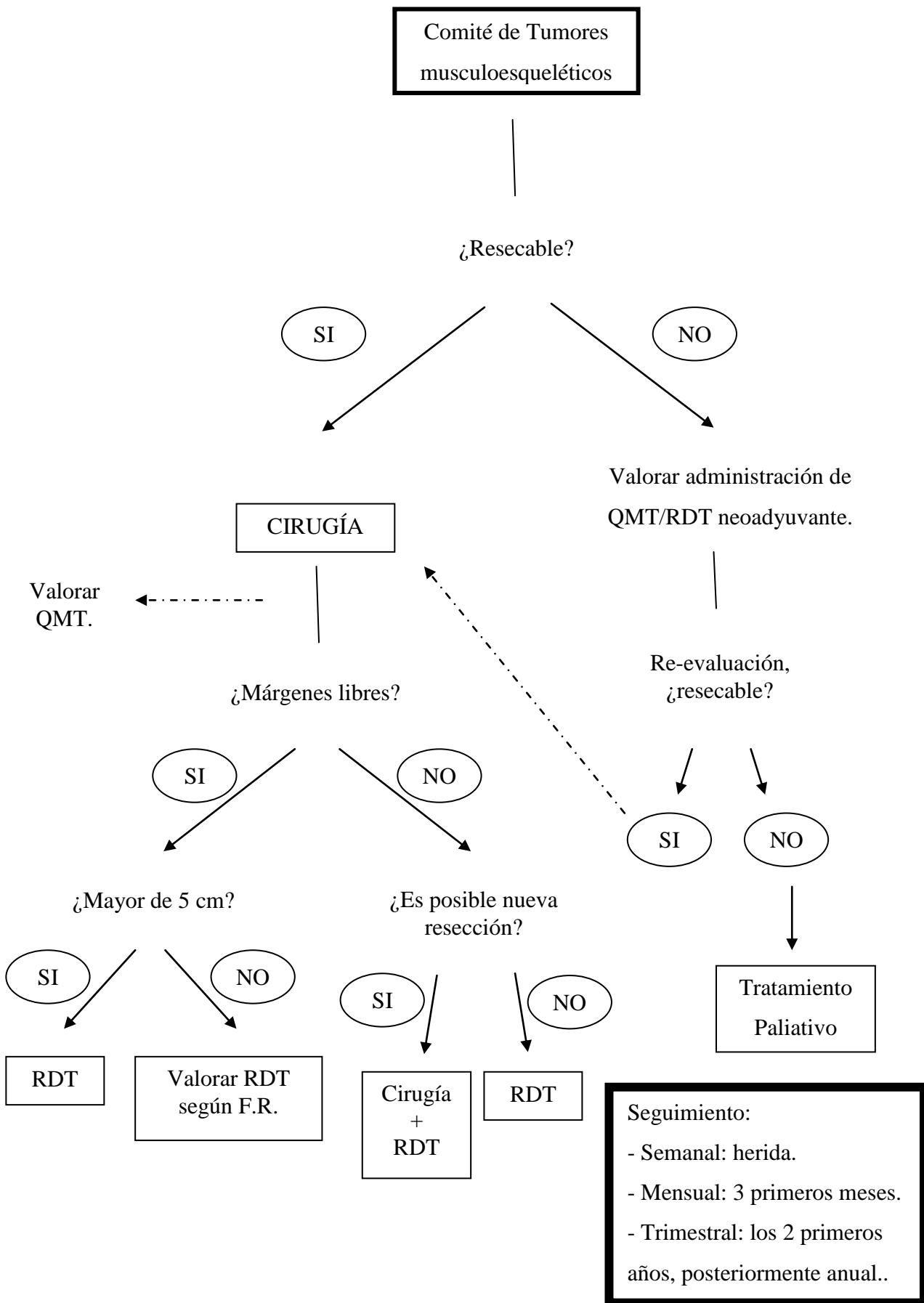
[SH: sin hallazgos; NA: no aplicable]

	Edad	Tamaño (cm)	Cirugía	Bordes libres	RDT	QMT	Metástasis	Recidiva Local
1	53	12	R.L.	No	No	No	No	Si
2	41	1,7	R.L.	No	No	No	No	Si
3	47	2,5	R.L.	No	Si	Si		No
4	34	12	R.L.	Si	Si	Si	No	Si
5	41	4	R.L.	No	Si	Si		No
6	48	4	Desarticulación	Si	No	No	No	No
7	11	5	R.L.	Si	Si	No	No	Si
8	18	7	R.L.	Si	Si	Si		No
9	52	5	Amputación	Si	No	No		No
10	16	12	R.L.	Si	Si	No		No
11	25	20	R.L.	No	No	Si	Si	Si
12	12	5,5	R.L.	Si	No	Si	No	No
13	20	16	R.L.	Si	No	Si		No
14	20	3	R.L.	Si	Si	No		No
15	50	2,1	R.L.	No	Si	No	No	Si
16	33	3,5	R.L.	No	Si	No	No	No
17	52	22	R.L.	Si	Si	No	No	No
18	51	17	Amputación	Si	No	No		No

19	65		No cirugía	NA	No	No	Si	NA
20	26	3	R.L.	Si	Si	Si	No	No
21	73	25	R.L.	No	No	No	No	Si
22	34	20	R.L.	Si	Si	No	No	Si
23	50	5	R.L.	No	Si	Si	No	Si
24	9	12	R.L.	Si	No	No	No	Si
25	24	10	R.L.	No	Si	Si	No	Si
26	45	4	R.L.	Si	No	No	No	No
27	57	11	R.L.	Si	Si	Si	No	No
28	73	8	R.L.	Si	Si	No	No	No
29	11	3	R.L.	Si	Si	Si	NO	No
30	30	2	R.L.	No	Si	No	No	Si
31	53	2	R.L.	Si	Si	Si	No	No
32	17	9,1	R.L.	Si	Si	Si	No	No
33	16	3	Amputación	Si	Si	No	No	No
34	64		No cirugía	NA	No	Si	Si	NA
35	28	11	R.L.	Si	Si	No	No	Si

Anexo III. Tabla resumen de tratamiento y resultados. [R.L.: resección local].





X. BIBLIOGRAFÍA

1. 50 years ago in CORR: Synovial sarcoma. Kirk J. Anderson, MD and Orliiss Wildermuth, MD CORR 1961; 29: 55-70. Brand RA. Clin Orthop Relat Res 2013 Mar; 471(3):1064-1066.
2. Fossdick Jones S, Whitman RC. Primary sarcoma of the lower end of the femur involving the synovial membrane. With a critical review of the literature of synovial sarcoma report of one case with complete pathological and radiographic examination. Ann Surg 1914 October 60(4): 440-450.
3. Coley WB. Sarcoma of the long bones: the diagnosis, treatment and prognosis, with a report of sixty-nine cases. Ann Surg. 1907; 45:321–368.
4. Haagensen CD, Stout AP. Synovial sarcoma. Ann Surg. 1944; 120(6):826–842.
5. Anderson KJ, Wildermuth O. Synovial sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1961; 19:55–70.
6. Limon J, Mrozek K, Nedoszytko B, Babinska M, Jaskiewicz J, Kopacz A, et al. Cytogenetic findings in two synovial sarcomas. Cancer Genet Cytogenet. 1989; 38(2): 215–222.
7. Weiss SW, Goldblum JR. General considerations. En: Weiss S, Goldblum J (eds). Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis, Missouri: CV Mosby; 2001. p 1-19.
8. Weiss SW, Goldblum JR. Malignant soft tissue tumor of uncertain type. En: Weiss SW, Goldblum JR (eds). Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis, Missouri: CV Mosby; 2001. p 1161-1182.
9. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Saab R, Yasir S, Casanova M, Ferrari A. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance,

- Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer* 2009; 115(15):3537-3547.
10. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4):215-218.
 11. Raney RB. Synovial sarcoma in young people: background, prognostic, factors and a therapeutic questions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4):207-211.
 12. Siegel HJ, Sessions W, Casillas MA Jr, Said- AL- Naief N, Lander PH, Lopez-Ben R. Synovial sarcoma: clinicopathologic features, treatment, and prognosis. *Orthopedics* 2007; 30(12):1020-1025
 13. Namba Y, Kawai A, Naito N, Morimoto Y, Hanakawa S, Inoue H. Intraarticular sinovial sarcoma confirmed by SYT-SSX fusion transcript. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; (395):221-226.
 14. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, Zanella L, Ferrari C, Benassi MS et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2009 Jul 1; 115(13):2988-2998.
 15. Brennan B, Stevens M, Kelsey A, Stiller CA. 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 Jul 15; 55(1):85-90.
 16. Michal M, Fanburg-Smith JC, Lasota J, Fetsch JF, Lichy J, Miettinen M. Minute synovial sarcomas of the hands and feet: a clinicopathologic study of 21 tumors less than 1 cm. *Am J Surg Pathol* 2006 Jun; 30(6):721-726.

17. Galli GL, Sciubba DM, Hann CL, Raman SP, Westra WH, Tufaro AP et al. Synovial sarcoma of the frontal sinus. Case report. *J Neurosurg* 2005; 103(6):1077-1080.
18. Tilakaratne WM. Synovial sarcoma of the mandible. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(1):61-63.
19. Barkan GA, El-Naggar AK. Primary sinovial sarcoma of the parotid gland. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8(4):233-236.
20. Fetsch JF, Meis JM. Synovial sarcoma of the abdominal wall. *Cancer* 1993; 72(2):469-477.
21. Frazier AA, Franks TJ, Pugatach RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pleuropulmonary synovial sarcoma. *Radiographics* 2006; 26(3):923-940.
22. Taylor SM, Ha D, Ellurum R, El-Mofty S, Haughey B, Wallace M. Synovial sarcoma of the pericricoidal soft tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126 (4): 428-429.
23. Pan CC, Chang YH. Primary synovial sarcoma of the prostate. *Histopathology* 2006; 48 (3): 321-323.
24. Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, Rosenberg AE. Monophasic sinovial sarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(8):1047-1049.
25. Suster S, Moran CA. Primary synovial sarcoma of the mediastinum: a clinipathologic, inmunohistochemical, and ultrastructural study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(5):569-578.
26. Ulasan S, Kizilkilic O, Yildirim T, Hurcan C, Bal N, Nursal TZ. Radiological findings of primary retroperitoneal synovial sarcoma. *Br J Radiol* 2005; 78(926):166-169.

27. Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, Tejada E. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X;18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 2000; 13(1):68-76.
28. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, et al. Synovial sarcoma: report of a series of 25 consecutive children from a single institution. *Med Pediatr Oncol* 32:32-37, 1999.
29. Folpe AL, Schmidt RA, Chapman D, Gown AM. Poorly differentiated synovial sarcoma primitive neuroectodermal tumors and high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(6):673-682.
30. Amary MF, Diss TC, Flanagan AM. Molecular characterization of a novel variant of a SYT-SSX1 fusion transcript in synovial sarcoma. *Histopathology* 2007;51(4):559-561.
31. de Silva MV, McMahon AD, Paterson L, Reid R. Identification of poorly differentiated synovial sarcoma: a comparison of clinicopathological and cytogenetic features with those of typical synovial sarcoma. *Histopathology* 2003; 43(3):220-230.
32. Machen SK, Easley KA, Goldblum JR. Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindle, epithelial, and poorly differentiated areas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3):268-275.
33. Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13(3):213-241.
34. Wen P, Prasad ML. Synovial sarcoma with rhabdoid features. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(10): 1391-1392.

35. Ladenstein R, Treuner J, Koscielniak E, d'Oleire F, Keim M, Gadner H. Synovial sarcoma of childhood and adolescence. Report of the German CWS- 81 study. *Cancer*. 1993; 71(11): 3647- 3655.
36. Ulmer C, Kettelhack C, Tunn PU, Reichardt P, Hohenberger P, Schlag PM. Synovial sarcoma of the extremities. Result of surgical and multimodal therapy. *Chirurg*. 2003; 74(4):370-374.
37. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, Blumberg D, Healy JH, Woodruff JM et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol*. 2000; 18(10): 2087-2094.
38. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, Mattke A, Pappo A, Cain A et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcomes. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1602-1611.
39. Guillou L, Wadden C, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CDM. S-100 protein reactivity in sinovial sarcomas: a potentially frequent diagnostic pitfall; immunohistochemical analysis of 100 cases. *Appl Immunohistochem* 1996; 4:167-175.
40. Mandujano-Álvarez GJ, Ortiz- Hidalgo C. Sarcoma sinovial. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 21 casos con énfasis en el TLE-1, p16 y ciclina D1. *Patología Rev Latinoam* 2011;49(1):1-10
41. Fisher C, de Bruijn DRH, Geurts van Kessel A. Synovial sarcoma. En Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2002: p 200-204.

42. Smith TA, Maschen SK, Fisher C, Goldblum JR. Usefulness of cytokeratin subsets for distinguishing monophasic synovial sarcoma from malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Clin Pathol* 1999; 112(5): 641-648.
43. van de Rijn M, Barr FG, Xiong QB, Hedges M, Shipley J, Fisher C. Poorly differentiated synovial sarcoma: an analysis of clinical, pathologic, and molecular genetic features. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(1):106-112.
44. Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J. Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic synovial sarcoma, and poorly differentiated synovial sarcoma. *Virchows Arch* 2000; 437(3):275-283.
45. Pelmus M, Guillou L, Hostein I, Sierankowski G, Lussan C, Coindre JM. Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 t(X; 18)(SYT-SSX)-positive cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(11):1434-1440.
46. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing's sarcoma. *Mod Pathol* 2006; 19(5): 659-668.
47. Suster S, Fisher C, Moran CA. Expression of bcl-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(7):863-872.
48. Fischer C, Montgomery E, Healy V. Calponin and h-caldesmon expression in synovial sarcoma; the use of calponin in diagnosis. *Histopathology* 2003; 42(6):588-593.
49. Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum JR, Downs-Kelly E. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for

- synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(2):240-246.
50. Kosemehmetoglu K, Vrana JA, Folpe AL. TLE1 expression is not specific for synovial sarcoma: a whole section study of 163 soft tissue and bone neoplasms. *Mod Pathol* 2009; 22(7): 872-878.
51. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133(1):1-23.
52. Ren T, Lu Q, Guo W, Lou Z, Peng X, Jiao G et al. The clinical implication of SS18-SSX fusion gene in synovial sarcoma. *Br J Cancer* 2013; 109(8):2279-2285
53. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kaway A, Healey JH. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 2002; 62(1):135-140.
54. Xie Y, Skytting B, Nilsson G, Gasbarri A, Haslam K, Bartolazzi A. SYT-SSX is critical for cyclin D1 expression in synovial sarcoma cells: A gain of function of the t (X;18)(p11.2;q11.2) translocation. *Cancer Res* 2002; 62(13):3861-3867.
55. Subramaniam MM, Noguera R, Piqueras M, Navarro S, Lopez-Guerrero JA, Llombart-Bosch A. P16^{INK4A} (CDKM2A) Gene deletion is a frequent genetic event in synovial sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(6):866-874.
56. Horvai AE, Kramer MJ, O'Donnell R. B-catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 expression in primary and metastatic synovial

- sarcoma. A tissue microarray study. Arch Pathol Lab Med 2006; 130(6): 792-798.
57. Bonvalot S, Vanel D, Terrier P, Le Pechoux C, Le Cesne A. Principios del tratamiento de los sarcomas de los tejidos blando del adulto. Técnicas quirúrgicas en ortopedia y traumatología . Elsevier.2009. 371-384
58. Blanco A. Actualización en el diagnóstico y manejo de los tumores del aparato locomotor.Introducción.Radiología.2012; 54(1):1-2.
59. Ramos-Pascua L.R., Sánchez-Herráez S, Casas-Ramos P, Izquierdo-García F.J., Maderuelo-Fernández J.A. Circuito de asistencia a pacientes con sarcomas de partes blandas de las extremidades: un tortuoso y lento camino hasta las unidades de referencia. Rev Esp Cir Traumatol. 2014; 58(3):160-170.
60. Kransdorf MJ. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors- invited commentary. AJR AM J Roentgenol 2006; 187(1):16-17
61. Aquerreta Beola JD, Idoate Saralegui F. Diagnóstico por imagen de los tumores óseos y de partes blandas. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la SECOT. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. p 417-424.
62. Majó Buigas J, Gracia Alegría I. Sarcomas de partes blandas. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la SECOT. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. p 425-428.
63. Castañeda-Galindo LG, Castañeda-Leeder P, Lira-Puerto V. Sarcoma sinovial en un paciente con reemplazo total de cadera metal-plástico. Informe de un caso. Acta Ortop Mex 2011; 25(4):242-245.

64. Deraedt K, Debiec-Rychter M, Sciort R. Radiation-associated synovial sarcoma of the lung following radiotherapy for pulmonary metastasis of Wilm's tumour. *Histopathology* 2006; 48(4): 473-475.
65. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. En: Kransdorf M, Murphey M (Eds). *Imaging of Soft Tissue Tumors*, 2º ed. Philadelphia, PA: Lipponcott Williams & Wilkins; 2006: p38-79.
66. Arena F, O Johnston J, Lang P . Magnetic Resonance in musculoskeletal tumors: state of the art and recent advances.. *Radiologia* 2000; 42: 1-11.
67. O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL. Radiological features of synovial cell sarcoma. *Br J Radiol.* 2008; 81(964):346-356.
68. Marco A, Verdugo P. Ultrasonidos en el estudio de tumores de partes blandas. *Revista Chilena de Radiología* 2009; 15(1):5-18.
69. Jacobson J. Musculoskeletal ultrasound and MRI: which do i choose? *Semin in musculoskelet Radiol* 2005; 9(2):135-149.
70. Fedors NH, Demos TC, Lomasney LM, Mehta V, Horvath LE. Radiologic case study: your diagnosis? Synovial sarcoma. *Orthopedics.* 2010; 33(12): 861 (p931-936).
71. Glorioso M, Di Brino M, Giovagnorio F. Ultrasonographic detection os sinovial sarcoma of the knee. *Clin Ter* 2013; 164(6):505-507.
72. Marzano L, Failoni S, Gallazi M, Garbagna P. The role of diagnostic imaging in sinovial sarcoma. Our experience. *Radiol Med.* 2004; 107 (5-6):533-540.
73. Vilanova JC, Luna A, Baleato S, Barceló J, Romero MJ. Aplicaciones de la técnica de de difusión por resonancia magnetica en el manejo de la patología osteomuscular. *Radiologia.*2012; 54(1):14-26.

74. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol.* 2011; 40(6):665-681.
75. Morales Perez JM, Cano Rodriguez A, Sobrino Guijarro B, Martínez Moya M, Encinas Tobajas VM. Resonancia magnética dinámica en el diagnóstico de las lesiones tumorales y pseudotumorales del sistema musculoesquelético. *Radiología.* 2012; 54(1):38-49.
76. Kawakami Y, Kunisada T, Sugihara S, Ono A, Nishida K, Abe N et al. New approach for assessing vascular distribution within bone tumors using dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(10):697-703.
77. Galant J, Martí-Bonmatí L, Lafuente J, Soler R, Sáez F, Hernández L. Sarcoma sinovial: evaluación con RM en 23 pacientes. *Radiología* 1997; 39(1):13-18.
78. Jones BC, Sundaram M, Kransdorf MJ. Synovial sarcoma: MR imaging. Findings in 34 patients. *AJR.* 1993; 161(4):827-830.
79. Murphey MD, Gibson MS, Jennings BT, Crespo-Rodriguez AM, Fanburg-Smith J, Gajewski DA. From the archives of the AFIP: Imaging of synovial sarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2006; 26(5):1543-1565.
80. Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J Surg Oncol.* 2008; 97(4):314-320.
81. Rodríguez Pan A, Martínez Calvo A, Ríos Reboredo A, Méndez Díaz C, Soler Fernández R. Tumores articulares y periarticulares: diagnóstico diferencial con resonancia magnética. *Radiología.* 2012; 54(1):21-44.

82. Bui- Mansfield LT, O'Brien SD. Magnetic resonance appearance of intra-articular synovial sarcoma: case reports and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr.* 2008; 32(4): 640-644.
83. Lerner A, Antman KH. Primary and metastatic malignant bone lesions. In: Goldman L, Schafer AI, (eds). *Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap 208.
84. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O, FDG-PET for detection os osseus metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27(9): 1305-1311.
85. Gamez Cenzano C, Sabaté Llobera A, Narváez García JA, Rodriguez Bel L, García del Muro FJ. La tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada en tumores del aparato locomotor. *Radiología.* 2012; 54(1):3-13.
86. Ionnadis JP, Lau J. ¹⁸-FDF PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2003; 44(5):717-724.
87. McCarville MB, Christie R, Daw NC, Spunt SL, Kaste SC. PET/TC in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR.* 2005; 184(4):1293-1304.
88. Teteishi U, Kawai A, Chuman H, Nakatani F, Beppu Y, Seki K et al. PET/TC allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study. *Clin Nucl Med* 2011; 36(7): 526-532.
89. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, et al. ¹⁸F-FDG PET/TC Imaging as an early survival predictor in patients with

- primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. Clin Cancer Res. 2012; 18(7): 2024-2031.
90. Lisle JW, Eary JF, O'Sullivan J, Conrad EU. Risk assessment based on FDG-PET imaging in patients with synovial sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2009. 467(6): 1605-1611.
91. Weiss S, Goldblum J. Approach of the diagnosis of soft tissue tumors En: Weiss S, Goldblum J, eds. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis, Missouri: CV Mosby; 2001:p119-127.
92. Heslin MJ, Lewis JJ, Wooddruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 1997; 4(5):425-431.
93. Bueno Horcajadas A, Martel Villagrán J. Biopsia percutánea guiada por técnicas de imagen en patología tumoral del aparato locomotor. Radiología. 2012; 54(1): 27-37.
94. Anderson MW, Temple HT, Dussault RG, Kaplan PA. Compartmental anatomy: relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. AJR Am J Roentgenol. 1999; 173(6):1663-1671.
95. Wu JS, Godsmith JD, Horwich PJ, Shetty SK, Hochman MG. Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy? Radiology. 2008; 248(3):962-970.
96. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited: for the members of Musculokeletal Tumor Society. J. Bone Joint Surg. 1996; 78(5):656-663.

97. Huang L, Espinoza C, Welsh R. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. Arch Pathol Lab Med 2003; 127(3): 147-150.
98. Nagasaka T, Lai R, Sone M, et al. Glandular malignant peripheral nerve sheath tumor: an unusual case showing histologically malignant glands. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(9):1364-1368.
99. Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Nakashima T, Nakashima N. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 2001; 25-610
100. Rosai J. Soft Tissues. En: Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9ª Ed. China: Mosby 2004; Cap 25. p.2309-2313.
101. Chu PG, Benhattar J, Weiss LM, Meagher-Villemure K. Intraneural synovial sarcoma: two cases. Mod Pathol.2004; 17(2):258-263.
102. Coindre JM, Hostein I, Benhattar J et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors are t(x;18) – negative sarcomas. Molecular analysis of 25 cases occurring in neurofibromatosis type 1 patients, using two different RT-PCR-based methods of detection. Mod Pathol 2002; 15(6):589-592.
103. Tamborini E, Agus V, Perrone F, Papini D, Romano R, Pasini B. Lack of SYT-SSX fusion transcripts in malignant peripheral nerve sheath tumor: an RT-PCR analysis of 34 archival cases. Lab Invest 2002; 82(5):609-618.
104. Junuzović D, Kulovac B, Aganović D, Prcić A, Babić M, Bajramović S. Hemangiopericytoma malignum pelvis. Med Arh. 2006;60(6):50-53.

105. Sanders ME, van de Rijn M, Barr FG. Detection of a variant SYT-SSX1 fusion in a case of predominantly epithelioid synovial sarcoma. *Mol Diagn* 1999; 4(1):65-70.
106. Machen SK, Fisher C, Gautam RS, Tubbs RR, Goldblum JR. Utility of cytokeratin subsets for distinguishing poorly differentiated synovial sarcoma from peripheral primitive neuroectodermal tumour. *Histopathology*. 1998; 33(6):501-507.
107. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of HSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(11):1485-1491.
108. Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998; 80(8): 1204-1218.
109. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual* . 6^o ed . New York: Springer-Verlag; 2002.
110. Enneking WF. *Musculoskeletal tumor surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1983.
111. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.
112. Rosenberg SA, Tepper JE, Glatstein EJ, Costa J, Baker A, Brennan M. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196(3):305-315

113. Williard WC, Collin CF, Casper ES, Hajdu SI, Brennan MF. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175(5):389-396.
114. Brennan MF, Casper ES, Harrinson LB, Shiu MH, Gaynor J, Hajdu SI. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991; 214(3):328-336.
115. Yang JC, Rosenberg SA. Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1989; 16(4):289-296.
116. Campannacci M. Bone and soft tissue sarcoma tumors. Wien-New York-London: Churchill Livingstone, 1983.
117. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL et al. A randomized prospective study for the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):197-203.
118. Karakousis CP, Proimakis C, Walsh DL. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults. *Br J Surg* 1995; 82(9):1208-1212.
119. Steinstraesser L, Agarwal R, Stricker I, Steinau HU, Al-Benna S. Biphasic synovial sarcoma of the extremity: quadruple approach of asolated limb perfusion, surgical ablation, adipofascial perforator flap and radiation to avoid amputation. *Case rep Oncol* 2011 Apr 6; 4(1):222-228.
120. Al-Benna S, Steintrasser L. Postablative reconstruction is better terminology than oncoplastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(6):463-464.
121. Ohno Y, Tanaka K, Kanematsu T, Noguchi M, Okada M, Kamitamari A et al. Reconstruction of a pelvic floor defect using a pedicled tensor fascia lata

- flap: a new technique to prevent radiation injury for pediatric patients with advanced pelvic tumors. *J Pediatr Surg* 2008; 43(5): 947-950.
122. Spetch BM, Krieg AH, Kaelin A, Exner GU, Guillou L, Von Hockstetter A et al. 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(5):335-342.
123. Ferrari A, Bisogno G, Alaggio R, Cecchetto G, Collini P, Rosolen A et al. Synovial sarcoma of children and adolescents: the prognostic role of axial sites. *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1202-1209.
124. Manderhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, Zlotecki RA, Gibbs CP, Mendeerhall NP et al. *Am J Clin Oncol* 2009 32(4): 436-442.
125. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, Schuck A, Mattke AC, Casanova M et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr Blood Cancer* 2006 46(1): 11-17.
126. Adjuvant chemotherapy for localize resectable soft-tissuesarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis collaboration. *Lancet* 1997 Dec 6; 350(9092): 1647-1654.
127. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azarelli A, Comandone A et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1238–1247.
128. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Maura N, Berretta M, Buonadonna A et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65(2):80–84.

129. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P et al. EORTC Soft Tissue & Bone Sarcoma Group. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2007 (Suppl 18S): 25 (Abstr 10008).
130. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(9): 1096–1103.
131. ESMO/ European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7):92-99.
132. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Woll PJ et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 2008 : 26 (Abstr 10525).
133. Albritton KH, Randall RL. Prospects for targeted therapy of synovial sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4):219-222.
134. Italiano A, Penel N, Robin YM, Bui B, Le Cesne A, Piperno-Neumann S et al. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2009 Mar; 20(3): 425-30
135. Takenaka S, Ueda T, Naka N, Araki N, Hashimoto N, Myoui A et al. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncology reports* 2008; 19(2): 467-476.

136. Des Guetz G. 40th Congress of the American Society of Clinical Oncology- New Orleans, June 5-8, 2004. *J Chir(Paris)*, 2004; 141(5):329-31.
137. Bilbao P, Guix B, Prada P, Martínez-Monje R. Aspectos generales de la braquiterapia en sarcomas de partes blandas. En: Gunot JL, Lanzós E, Muñoz V, Polo A, Ramos A (eds). *Guía de braquiterapia*. 1º Ed. Madrid. Medical Practice Group. p: 457-464.
138. Suit H, Sapiro I. Radiation as a therapeutic modality in sarcomas of the soft tissue. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 97(4):733-746.
139. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limb: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2235-2241.
140. Zagars GK, Ballo MT, Significance of dose in postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2):473-481.
141. Habrand JL, Le Pechoux C. Radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004; 15(4):187-191.
142. González C, Santos JA, Álvarez A. Braquiterapia en sarcomas de extremidades y superficiales de tronco. En: Gunot JL, Lanzós E, Muñoz V, Polo A, Ramos A (eds). *Guía de braquiterapia*. 1º Ed. Madrid. Medical Practice Group. p 465-474.
143. Laskar S, Bahl G, Puri A, Agarwal MG, Muckaden M, Patil N et al. Perioperative interstitial Brachytherapy for Soft tissue sarcomas: prognostic factors and long-term result of 155 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 560-567.

144. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, Healey JH, Brennan MF. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(1):48-56.
145. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol*. 2008; 26(20):3440-3444.
146. Cahlon O, Spierer M, Brennan MF, Singer S, Alektiar KM. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer*. 2008; 112(12):2774-2779.
147. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Pisters PW et al. Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(4):1173-1180.
148. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, Meazza C, Gandola L, Collini P et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 101(3):627-634.
149. 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. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(1) 73-9.
150. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(19):3133-40.
151. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9829):1879-1886.
152. Santoro A, Comandone A, Basso U, Soto Parra H, De Sanctis R, Stroppa E et al. A Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013; 24(4):1093-1098.
153. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Whelan JS, Schoffski P, Bui BN, Verweii J et al. A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1 expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin-containing regimens. *Oncologist* 2008; 13(4):467-473.
154. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schöffski P et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009; 27(19):3126-3132.
155. Ha HT, Griffith KA, Zalupski MM, Schuetze SM, Thomas DG, Lucas DR et al. Phase II trial of cetuximab in patients with metastatic or locally advanced soft tissue or bone sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2013; 36(1):77-82.
156. Schöffski P, Adkins D, Blay JY, Gil T, Elias AD, Rutkowski P et al. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or Ewing family of tumours. *Eur J Cancer* 2013; 49(15): 3219-28.

157. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(19):2485-2492.
158. Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, Livingston MB, Undevia SD, Chmielowski B et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4):371-82.
159. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 2011; 29(7):917-24.
160. Maki RG, Jungbluth AA, Gnjatic S, Schwartz GK, D'Adamo DR, Keohan ML et al. A pilot study of anti-CTLA4 antibody ipilimumab in patients with synovial sarcoma. *Sarcoma* 2013; 2013:168145.
161. Palmerini E, Paioli A, Ferrari S. Emerging Therapeutic targets for sinovial sarcoma. *Exper Rev Anticancer Ther.* 2014; 14(7):791-806.
162. Lai JP, Robbins PF, Raffeld M, Aung PP, Tsokos M, Rosenberg SA et al. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: significance for NY-ESO-1-based targeted therapy and differential diagnosis. *Mod Pathol* 2012; 25(6):854-858.
163. Basso U, Brunello A, Bertuzzi A, Santoro A. Sorafenib is active on lung metastases from synovial sarcoma. *Ann Oncol.* 2009; 20(2): 386-387.

164. Martín-Liberal J, López-Pousa A, Broto JM, Cubedo R, Gallego O, Brendel E et al. Phase I trial of sorafenib in combination with ifosfamide in patients with advanced sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Invest New Drugs* 2014; 32(2):287-294.
165. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307(5706):58-62.
166. Wisanuyotin T, Radapat K, Sirichativapee W, Paholpak P, Kosuwon W, Sumnanoont C et al. Prognostic factors and clinical outcomes in synovial sarcoma of the extremities. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2013; 9(1): 80-85.
167. Krieg AH, Hefti F, Speth BM, Jundt G, Guillou L, Exner UG et al. Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Ann Oncol* 2011; 22: 458–67.
168. Thunold J, Bang G. Synovial sarcoma: a case report. *Acta Orthop Scand* 1976; 47(2):231-235.
169. 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; 22(20):4040-4050.
170. Varela-Duran J, Enzinger FM. Calcifying sinovial sarcoma. *Cancer* 1982; 50(2):345-352.
171. Marti-Climent JM, García Velloso MJ, Serra P, Boán JF, Richter JA. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Rev Esp Med Nucl*, 2005; 24(1):60-79.

172. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Procedimientos en Medicina Nuclear: Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TC) con 18 F- fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl*, 2009; 28(2):85-89.
173. Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, Zlotecki RA, Gibbs CP, Mendenhall NP et al. The management of adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2009; 32 (4):436-442.
174. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2):189-195.
175. Brenner W, Eary JF, Hwang W, Vernon C, Conrad EU. Risk assessment in liposarcoma patients based on FDG PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11):1290-1295.
176. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU, Eary JF. [18F] Flurodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8828-8834.
177. Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, Terrie P, Ranchère D, Guillou L et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19(2):525-534.
178. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Eckardt JJ, Grobmyer SR, Riedel E. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg* 2007; 246(1):105-13.
179. Canter RJ, Qin LX, Maki RG, Brennan MF, Ladanyi M, Singer S. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit

- to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(24): 8191-8197.
180. Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2007; 25(8): 1003-1008.
181. Casali PG, Jost L, Sliefer S, Verweij J, Blay JY. ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2008; 19(2):89-93.
182. Okcu MF, Despa S, Choroszy M, Berrak SG, Cangir A, Jaffe N et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 37(2): 90-96.
183. Spinalle AJ, A' Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinipathologic staging and prognostic assessment. *J Clin Oncol.* 2000; 18(22):3794-3803.
184. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, Bastiannet E, Suurmeijer AJ. The classic prognostic factors tumor stage, tumor size and tumor grade are the strongest predictors of outcome in sinovial sarcoma:no role for SSX fusio type or ezrin expression. *Appl Inmunohistochem Mol Morphol* 2009; 17(3):189-195.
185. Pappo AS, Fontanesi J, Luo X, Rao BN, Parham DM, Hurwitz C. Synovial sarcoma in children and adolescent: the St Jude Children's Research Hospital experience. *J Clin Oncol* 1994; 12(11): 2360-2366.
186. Sun Y, Sun B, Wang J, Cai W, Zhao X, Zhang S et al. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type and clinicopathological parameters for tumor-related death, recurrence and metastasis in synovial sarcoma. *Cancer Sci* 2009; 100(6):1018-1025.

