



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

## Sarcomas sinoviales

Manuel Bravo-Pérez<sup>a</sup>, Susana López-López<sup>b</sup> y Carlos García-Porrúa<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España

<sup>b</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España

<sup>c</sup>Sección de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2008

Aceptado el 26 de noviembre de 2008

#### Palabras clave:

Sarcoma sinovial

Manifestaciones clínicas

Pronóstico

### RESUMEN

Los sarcomas sinoviales representan entre un 5 y un 10% de los sarcomas de partes blandas. No obstante, son muy agresivos y el 10% de los pacientes fallece en el primer año tras el diagnóstico. Suelen afectar a adolescentes y adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 40 años. La presentación clínica habitual es la de una masa yuxtaarticular palpable, generalmente dolorosa. No obstante, debido al bajo índice de sospecha, se puede confundir con tumoraciones benignas de partes blandas, bursitis o artritis, lo que favorece el retraso del diagnóstico, y no son raras demoras en el diagnóstico de más de un año. Puede localizarse en cualquier parte del organismo. Sin embargo, la localización más habitual en las extremidades. La supervivencia varía según el tamaño y la localización tumoral, la afectación profunda, el grado histológico y la presencia de afectación ganglionar o metástasis. En prácticamente todos los casos contienen una translocación característica entre los cromosomas X y 18. Esta translocación fusiona el gen SYT del cromosoma 18 a uno de sus genes homólogos (SSX1, SSX2 y SSX4) localizados en el cromosoma X. La cirugía es el tratamiento de base, acompañada, en ocasiones, de radioterapia y quimioterapia.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Synovial sarcomas

#### ABSTRACT

Synovial sarcomas represent 5-10% of all soft tissue sarcomas. Nevertheless, these tumors are highly aggressive, causing death in 10% of affected individuals in the first year after diagnosis. Synovial sarcomas are more prevalent in adolescents and young adults aged between 15 and 40 years old. The most common clinical presentation is a generally painful, juxta-articular, palpable mass. Due to the low index of suspicion, synovial sarcoma is often misdiagnosed as benign soft tissue processes, bursitis or arthritis and diagnosis can be delayed for more than 1 year. These tumors can occur in any site but most arise from deep soft tissues in the lower extremities. Survival rates vary significantly according to tumoral size and location, depth, histologic grade, and the presence of nodal involvement or distant metastasis. In almost all cases, synovial sarcomas contain a characteristic translocation between chromosomes X and 18. This translocation involves the SYT gene on chromosome 18 and one of several highly homologous genes (SSX1, SSX2 and SSX4) on the X chromosome. The cornerstone of treatment is surgery, along with radiation therapy and chemotherapy.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Synovial sarcoma

Clinical features

Prognosis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgporrúa@hotmail.com (C. García Porrúa).

## Introducción

El sarcoma sinovial, aunque recibe su nombre por su similitud histológica con el tejido sinovial normal, es una tumoración mesenquimatosas maligna. Su origen primariamente intraarticular es excepcional (un 10% de los casos), siendo éste secundario a un tumor originado en tejidos blandos extraarticulares con afectación posterior de la articulación<sup>1</sup>. Se localiza, por tanto, preferentemente en regiones paraarticulares de las extremidades, en asociación con vainas tendinosas, bolsas serosas y cápsulas articulares. No obstante, también puede afectar a cualquier parte del cuerpo, incluyendo la cabeza o el cuello<sup>2-4</sup>.

Representan entre un 7 y un 10% de los sarcomas de partes blandas. Habitualmente afectan a adolescentes y adultos jóvenes (15-35 años), sin una clara predilección por sexos<sup>4-6</sup>.

La presentación clínica habitual es la de una masa yuxtaarticular palpable, generalmente dolorosa. No obstante, debido al bajo índice de sospecha clínica, se puede confundir con tumoraciones benignas de partes blandas, bursitis o artritis, lo que favorece el retraso del diagnóstico, y no son raras demoras en el diagnóstico de más de un año<sup>7-9</sup>.

La supervivencia varía según el tamaño y la localización tumoral, el grado histológico, las características citogenéticas y la presencia de afectación ganglionar o metástasis, y oscila entre un 36 y un 76% a los 5 años<sup>3,5-10</sup>.

Recientemente nuestro grupo ha estudiado las características epidemiológicas de todos los pacientes adultos diagnosticados de sarcoma sinovial vistos durante el período 2002-2006 en nuestra área sanitaria<sup>11</sup>. Es importante que el personal que se dedica a la atención médica del aparato locomotor tenga en cuenta esta entidad, especialmente cuando se trata de personas jóvenes que consultan por una tumoración a veces dolorosa. Su diagnóstico tardío implica un estadio más avanzado y una mayor morbimortalidad. Durante este capítulo, además de presentar una revisión actual del tema, iremos describiendo de forma comparativa alguno de nuestros hallazgos.

## Etiología

Al igual que en los sarcomas de partes blandas, la etiología del sarcoma sinovial es desconocida<sup>2,4-6</sup>.

La radioterapia se ha relacionado con el desarrollo de sarcomas de partes blandas. Los histiocitomas fibrosos malignos, osteosarcomas, fibrosarcomas y tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos son los más frecuentemente relacionados. El desarrollo de los sarcomas sinoviales después de radioterapia externa sobre una zona es excepcional<sup>12</sup>. Mullah-Ali et al<sup>13</sup> describe recientemente un caso de sarcoma sinovial paraespinal en una adolescente después de haber recibido radioterapia para un neuroblastoma.

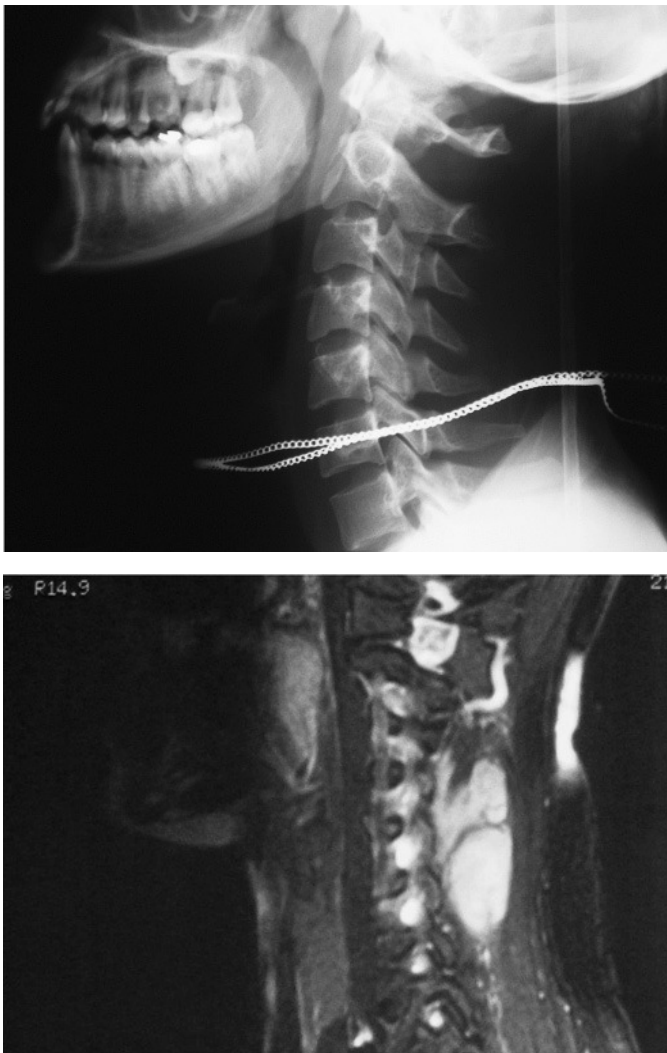
La presencia de un traumatismo previo como factor desencadenante de sarcoma sinovial es un hecho muy controvertido. La presencia de traumatismos es especialmente frecuente en gente joven, lo que puede originar cierta confusión en el manejo y una inaceptable demora en el diagnóstico<sup>14</sup>.

Finalmente, ciertas alteraciones genéticas como algunas traslocaciones (entre los cromosomas 8 y X), algunos genes supresores de tumores (p. ej., p53) y la sobreexpresión del anticuerpo monoclonal Ki67 están asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de sarcomas sinoviales<sup>3,15,16</sup>.

## Frecuencia

Los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo infrecuente de neoplasias mesenquimatosas malignas<sup>17</sup>. Su incidencia es de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes/año, y es menos del 1% de todos los tumores del adulto y el 10-15% de los tumores en edad pediátrica<sup>17,18</sup>. Los sarcomas sinoviales representan entre un 5 y un 10% de todos los sarcomas de partes blandas, y constituye el cuarto en frecuencia después del histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el rabdomiosarcoma<sup>17</sup>. En nuestro estudio durante 5 años, en pacientes mayores de 18 años, hemos encontrado 4 casos de sarcoma sinovial, lo que refleja un promedio de incidencia mínima estimada anual en adultos de 0,32/100.000 habitantes<sup>11</sup>. El sarcoma sinovial es más prevalente en adolescentes y adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 40 años. Esta edad es notablemente inferior a la media de edad de los sarcomas de partes blandas, que típicamente acontece a los 50 años. Aunque ciertos autores relatan un ligero predominio en varones<sup>7</sup>, al igual que en nuestro estudio<sup>11</sup> (predominio en mujeres) esta predilección no se confirma en las diferentes series, por lo que actualmente se cree que no existe predilección por el sexo. Tampoco se observa especial predilección por ninguna etnia<sup>2,4-6</sup>.

Los sarcomas sinoviales, generalmente, se desarrollan en regiones paraarticulares de las extremidades, en asociación con vainas tendinosas, bolsas serosas y cápsulas articulares siendo poco común el origen primariamente intraarticular. No obstante, y de forma característica suelen localizarse en zonas muy distales, tanto en miembros superiores (mano y muñeca) como en inferiores (pies y tobillos). El origen en un lugar distinto a las extremidades sólo ocurre en un 20% de los casos, generalmente el tronco (8%), retroperitoneal/abdominal (7%), y cabeza y cuello (5%)<sup>2-4</sup>. En el estudio llevado a cabo en nuestra área sanitaria una mujer presentó un sarcoma sinovial en localización cervical (fig. 1).



**Figura 1.** Sarcoma sinovial en el cuello.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcoma sinovial desarrollan enfermedad metastásica<sup>19</sup>. El patrón metastásico depende de su localización primaria. Teniendo en cuenta que en la mayor parte, su localización es en las extremidades inferiores, la mayoría de casos presentan metástasis a escala pulmonar. Las metástasis intra-abdominales/hepáticas son raras<sup>2-6</sup>. Aunque no se conoce con exactitud la incidencia de metástasis ganglionares, su frecuencia se estima en torno a un 10-12% mucho mayor que el 3-5% estimado para los sarcomas de tejidos blandos<sup>4,20</sup>.

El aumento progresivo de la incidencia de los sarcomas de partes blandas en edades más jóvenes y una presentación del tumor en estadios más avanzados requiere una mayor vigilancia en clínica.

## Anatomía patológica

### Histología

Como ya hemos comentado anteriormente, la mayor parte de los sarcomas sinoviales se localizan a escala extraarticular y no presentan ninguna semejanza respecto a la sinovial, ni en su ultraestructura ni en su inmunohistoquímica. Se cree que los sarcoma sinoviales se desarrollan del mesénquima pluripotencial primitivo y a menudo se hallan firmemente conectados a vainas tendinosas, bolsas serosas o cápsulas. El sarcoma sinovial está compuesto por 2 tipos morfológicamente diferentes de células que forman un característico modelo bifásico el de células epiteliales, parecidas a las células del carcinoma, y el de células fusiformes, a veces incorrectamente designado como células estromales, lo que permite una clasificación en cuatro grupos: bifásico, monofásico fibroso, monofásico epitelial y pobremente diferenciado<sup>7</sup> (tabla 1). Las formas menos diferenciadas a menudo crecen más rápidamente y tienden a estar mal delimitadas, con múltiples áreas de hemorragia, necrosis y formaciones quísticas<sup>7,21</sup>.

### Inmunohistoquímica y citogenética

Las técnicas de inmunohistoquímica son de gran ayuda en el diagnóstico de sarcoma sinovial. Los marcadores epiteliales, incluidos la pankeratina, el CAM 5.2 y el antígeno de membrana epitelial, son los más importantes. La variante epitelial presenta tinción fuertemente positiva para al menos uno de estos marcadores en prácticamente todos los casos. En la variante fibrosa (célula de fusiformes) del sarcoma sinovial, estos marcadores presentan menor positividad y característicamente muestran un patrón parcheado, hecho problemático en el caso de analizar biopsias de pequeño tamaño<sup>4,22</sup>.

Los sarcomas sinoviales también pueden presentar positividad para otros anticuerpos como el CD99 y la proteína S100, aunque en un menor porcentaje<sup>4,22</sup>.

En este tipo de tumoraciones también intervienen, aunque de forma no específica, ciertos genes supresores de tumores, como es el caso del *p53*, así como la sobreexpresión del anticuerpo monoclonal Ki67<sup>4,15,16</sup>.

Más del 90% de los sarcomas sinoviales contiene una translocación característica entre los cromosomas X y 18, que en aproximadamente un tercio de los casos es la única anormalidad citogenética. Como la translocación X;18 es única para el sarcoma sinovial, su presencia permite el diagnóstico definitivo, incluso en los casos con manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos atípicos<sup>23</sup>.

Esta translocación, t(X; 18) (p11.2;q11.2), fusiona el gen *SYT* del cromosoma 18 a uno de sus genes homólogos (*SSX1*, *SSX2* y *SSX4*), localizados en el cromosoma X. Aproximadamente dos tercios de los casos tiene la fusión *SYT-SSX1* y un tercio la *SYT-SSX2*, sólo en casos excepcionales se produce la fusión *SYT-SSX4*<sup>15,16,23</sup>. Yang et al<sup>24</sup> describen que hasta un 10% de los casos de sarcoma sinovial puede contener las translocaciones *SYT-SSX1* y *SYT-SSX2* en el mismo tumor. Generalmente, los sarcomas sinoviales bifásicos muestran la translo-

**Tabla 1**

Clasificación histológica de los sarcomas sinoviales

<b>Bifásico</b>
Es el tipo histológico más frecuente
Coexistencia de células epiteliales y células fusiformes (fibroblastos-like)
<b>Monofásico fibroso</b>
Predominio de células de fusiformes (fibroblastos-like)
<b>Monofásico epitelial</b>
Predominio de células epiteliales
<b>Pobremente diferenciado</b>
Hasta un 20% de los sarcomas sinoviales pueden contener áreas pobremente diferenciadas
Células de pequeño tamaño que parecen ser intermedias, entre células epiteliales y células fusiformes, a menudo con pequeños focos de células diferenciadas, simulando un carcinoma de célula pequeña o angiosarcoma
Pudiera implicar una evolución más rápida, agresiva y con peor pronóstico

cación *SYT-SSX1* mientras que los sarcomas sinoviales monofásicos y los pobremente diferenciados pueden contener tanto la translocación *SYT-SSX1* como la *SYT-SSX2*. Estos hallazgos sugieren que *SSX1* puede promover la diferenciación epitelial o que *SSX2* puede inactivarla<sup>4,16,25,26</sup>. En este sentido, se cree que las proteínas de fusión *SYT-SSX* están involucradas en la desrepresión aberrante de E-cadherina necesaria para la diferenciación epitelial<sup>27</sup>. Las proteínas de fusión *SYT-SSX* están presentes tanto en las células epiteliales como fusiformes y la porción *SSX* está presente tanto en tumores primarios como en metástasis<sup>26</sup>.

## Manifestaciones clínicas

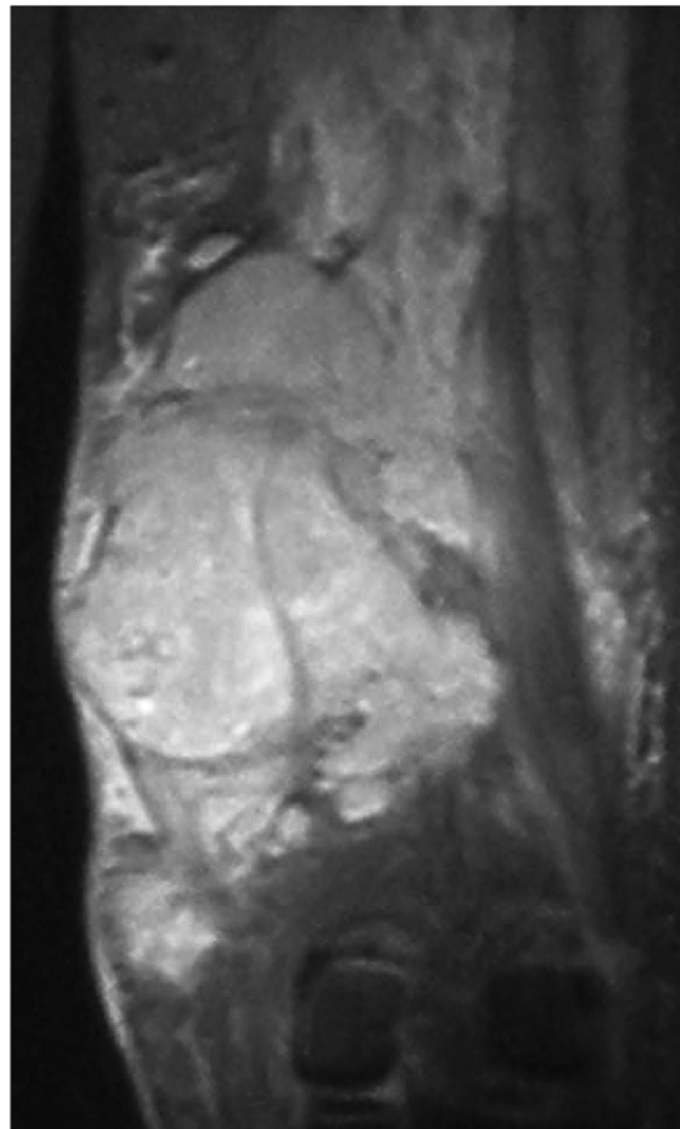
### Clínica

La sospecha diagnóstica de los sarcomas sinoviales viene determinada fundamentalmente por la clínica. La presentación clínica habitual es la de una masa yuxtaarticular palpable indolora o que provoca dolor poco intenso, rara vez acompañada de alteraciones funcionales graves. Generalmente, el tumor crece de forma lenta e insidiosa, y se demora con frecuencia el diagnóstico y el tratamiento. El paciente puede referir molestias desde varios años antes del diagnóstico y no es raro que se confunda con sinovitis, tendinitis, bursitis o artritis<sup>8,9,28,29</sup>. Chou y Malawer<sup>30</sup> describieron 2 casos de sarcoma sinovial cuya forma de presentación fue la disfunción del tendón tibial posterior, con una demora al diagnóstico en un caso de 2 años y en el otro, 5 años. Kirby et al<sup>31</sup> analizan 83 pacientes que consultan por presentar una masa palpable en el pie o el tobillo. El 87% de las lesiones fueron benignas, y las más frecuentes fueron el ganglión y la fibromatosis plantar. El 13% restante fueron lesiones malignas y el 45% eran sarcomas sinoviales. La edad del paciente y la localización de las lesiones fueron los factores más importantes que tener en cuenta en la presunción diagnóstica del sarcoma sinovial. En nuestra área sanitaria, entre 2002 y 2006, 4 pacientes cumplían las características de sarcoma sinovial requeridas en el estudio. El motivo de la consulta fue tumoración y dolor con una clara mayor frecuencia en las extremidades inferiores. No hemos encontrado ningún caso con afectación articular<sup>1</sup>. Aunque su tamaño en el momento del diagnóstico puede superar los 15 cm, generalmente no suelen superar los 5 cm<sup>18</sup>. En nuestra área, el tamaño de la tumoración en el momento del diagnóstico osciló entre 1 y 16 cm (media de 6-7 cm). El retraso en el diagnóstico de la enfermedad desde que aparecieron los síntomas fue de 17 meses, aunque en un caso se llegó a los 2,5 años. Este hecho se correlacionó con el tamaño del tumor y su estadio en el diagnóstico<sup>11</sup>.

Respecto a su forma metastásica de presentación, el pulmón representa el órgano que con mayor frecuencia se ve afectado<sup>4</sup>. Sin embargo, los ganglios linfáticos representan hasta un 15-27% de las metástasis<sup>4,20</sup>.



**Figura 2A.** Radiografía simple de tercio distal de fémur y rodilla que muestra engrosamiento perióstico compatible con periostitis.



**Figura 2B.** Resonancia magnética que muestra una enorme masa sólida hipercaptante de características malignas compatible con sarcoma sinovial.

### Estudios de imagen

En el manejo de todo paciente con sospecha clínica de sarcoma sinovial debe incluirse la realización de radiografías simples<sup>7</sup>. Mediante su realización, podemos descartar otro tipo de patología y en aproximadamente el 25% de los casos puede apreciarse calcificaciones en el interior de la tumoración<sup>7,32</sup>. El hueso no suele estar infiltrado y la mayor parte de cambios a nivel óseo son causados por la atrofia de presión y la reacción perióstica (fig. 2A). Entre un 15 y un 20% de los casos hay reacción perióstica, erosiones superficiales del hueso, o invasión de éste<sup>33</sup>. La destrucción masiva del hueso es rara, y sólo causada por los sarcomas mal diferenciados de gran tamaño y larga evolución<sup>7</sup>.

La tomografía computarizada evidencia una masa de tejido blando con o sin calcificaciones y la invasión de hueso. Nosotros encontramos que la resonancia magnética (RM) fue la técnica de elección, tanto para el diagnóstico como para decidir el tratamiento quirúrgico de la lesión (fig. 2B)<sup>11</sup>. La imagen más esperada es la de una masa con septos, no homogénea, de baja a intensidad intermedia con márgenes infiltrados sobre secuencias T<sub>1</sub>, mostrando una alta señal sobre T<sub>2</sub><sup>34</sup>. La

RM también puede mostrar imágenes de alta densidad intralesionales compatibles con una hemorragia intratumoral.

En cualquier caso los estudios de imagen son inespecíficos, y en todos los casos es necesaria la obtención de tejido mediante biopsia para confirmar el diagnóstico. De hecho, en ocasiones, procesos benignos, llegan a confundirse con tumoraciones malignas llegando a practicarse cirugías con amplios márgenes de resección, y viceversa<sup>7,28</sup>.

### Pronóstico

El sarcoma sinovial presenta mal pronóstico. Se ha descrito una supervivencia a los 5 años entre el 36 y el 76%<sup>3</sup>. En nuestra serie la supervivencia fue del 75%<sup>11</sup>. Son factores de buen pronóstico una edad menor a 15 años en el momento del diagnóstico, un tamaño del tumor menor a 5 cm y una localización discal en las extremidades<sup>19,35</sup>. No hay una clara correlación entre el subtipo histológico y la supervivencia. Se postula que los tumores altamente calcificados presentan un mejor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años de hasta un 80%. Sin embargo, los tumores portadores de al menos un 20% de

un patrón histológico pobremente diferenciado presentan un peor pronóstico<sup>7,21</sup>.

Diferentes estudios han analizado la tasa de supervivencia y los pacientes libres de enfermedad a los 5 años en función de las alteraciones citogenéticas. Los tumores con cariotipos simples y proteínas de fusión SYT-SSX2 tenían menos metástasis que los tumores con cariotipos complejos y proteínas de fusión SYT-SSX1<sup>36</sup>. A pesar de esta correlación con metástasis, Guillou et al<sup>26</sup> no encuentran que el subtipo SYT-SSX sea un importante factor de predicción de supervivencia. No obstante, la presencia y el tipo de fusión SYT-SSX es importante para el diagnóstico y el pronóstico de los sarcomas sinoviales<sup>35</sup>.

El uso de quimioterapia y radioterapia mejoran la supervivencia, en particular en pacientes de alto riesgo<sup>3-7</sup>. Los factores que determinan alto riesgo incluyen: a) un tamaño mayor de 5 cm; b) la afectación profunda, y c) una resección quirúrgica inadecuada. Otros factores de riesgo de mal pronóstico son: edad del paciente mayor de 20 años, subtipo monofásico, la localización en tronco y abdomen<sup>2-4</sup> y una actividad mitótica mayor de 10 por campo de alta resolución<sup>37</sup>.

La posibilidad de una estadificación del tumor nos permite evaluar su pronóstico y unificar su tratamiento. En 1999, Cheng y Thompson<sup>38</sup>, basados en el sistema clásico de estadificación tumoral propuesto por la Comisión Americana del Cáncer, proponen una modificación incluyendo tanto factores clínicos en el momento del diagnóstico (tamaño tumoral, localización anatómica, y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica, como criterios histológicos de biopsia (número de mitosis, atipias y extensión de la necrosis) (tabla 2). La mitad de los pacientes estudiados en nuestra área sanitaria presentaron un patrón histológico bifásico, y se corresponde con un mayor estadio (estadio III y IV). El seguimiento medio de los pacientes fue de 25,5 meses. Durante el seguimiento el paciente con la tumoración en el muslo y un estadio avanzado (estadio III) falleció al año y medio de su diagnóstico, lo que representa una mortalidad del 25%<sup>11</sup>.

## Tratamiento

La piedra angular para el tratamiento del sarcoma sinovial se basa en la completa resección quirúrgica con unos márgenes quirúrgicos óptimos siempre conservando la máxima función y minimizando la morbilidad. La cirugía consiste, por ello, en la extirpación del tumor con tejido sano circundante. La disección siguiendo la pseudocápsula tumoral a menudo crea una falsa sensación de que se ha resecado toda la tumoración<sup>7,28</sup>. No es raro encontrar casos de resección macroscópica completa de la tumoración, que posteriormente se comprueba que mantienen infiltración neoplásica microscópica. Por ello, y al igual que en nuestro centro, muchos hospitales establecen un protocolo donde se incluye la ampliación de márgenes quirúrgicos dentro del tratamiento habitual de esta afección.

El tratamiento de las recidivas locales también se fundamenta en la cirugía. Y, aunque en estos casos aumenta la incidencia de amputaciones, siempre se intenta preservar el miembro y la función<sup>45</sup>. Sólo los pacientes con posibilidad de una cirugía de resección completa serían posibles candidatos a la cirugía en la enfermedad metastásica<sup>4,39</sup>.

Dos agentes quimioterápicos, doxorubicina e ifosfamida, han demostrado eficacia en el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos<sup>40</sup>. El sarcoma sinovial presenta un comportamiento muy agresivo y por tanto altamente quimiosensible. Por ello, la terapia combinada con doxorubicina e ifosfamida ha mostrado respuestas favorables hasta en un 58% de los casos, resultado notablemente más alto que en otros sarcomas de tejidos blandos<sup>19,41</sup>. Ferrari et al<sup>3</sup> publican un estudio retrospectivo de 271 pacientes con sarcoma sinovial, de ellos 215 sin enfermedad metastásica y demuestran que el grupo al que se le añadió quimioterapia presentan mayor supervivencia libre de metástasis, y especialmente en pacientes adultos y con tumores mayores de 5 cm. Eilber y Dry<sup>4</sup> han evaluado el papel de la quimioterapia en la supervivencia en pacientes de alto riesgo con

**Tabla 2**

Sistema de estadificación modificado de los sarcomas, incluidos los factores clínicos e histológicos

<i>Estadio I:</i> tumores bien o moderadamente diferenciados con un tamaño $\leq 5$ cm, con afectación superficial o profunda de la fascia, o tumores mayores de 5 cm sin afectación profunda de la fascia; sin afectación de ganglios ni metástasis a distancia
<i>Estadio II:</i> tumores bien o moderadamente diferenciados de cualquier tamaño y con afectación superficial o profunda de la fascia, y tumores poco diferenciados o indiferenciados igual o menor que 5 cm, con afectación superficial o profunda de la fascia, o tumores poco diferenciados o indiferenciados mayores de 5 cm sin afectación profunda de la fascia; sin afectación de ganglios ni metástasis a distancia
<i>Estadio III:</i> tumores poco diferenciados o indiferenciados mayores de 5 cm con afectación profunda de la fascia, sin afectación de ganglios ni metástasis a distancia
<i>Estadio IV:</i> cualquier tipo de tumor con afectación de ganglios o metástasis a distancia

afectación en extremidades. Igualmente, el grupo que recibió quimioterapia presentó una mayor supervivencia.

La perfusión preoperatoria de quimioterapia puede disminuir el tamaño tumoral y facilitar, por tanto, la cirugía, sobre todo en aquellos casos de difícil abordaje anatómico<sup>3,4,7</sup>.

El uso de radioterapia en el manejo de los sarcomas sinoviales sigue las líneas generales del tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Teniendo en cuenta que los sarcomas sinoviales son considerados sarcomas de alto grado, en los tumores con un tamaño mayor o igual a 5 cm la radioterapia adyuvante es de primera elección<sup>4</sup>. La radioterapia adyuvante puede administrarse de forma externa, en forma de braquiterapia o mediante radioterapia de intensidad modulada. Hasta la actualidad ninguna modalidad ha demostrado específicamente ser mejor<sup>4,35</sup>. Okcu et al<sup>42</sup> realizaron un metaanálisis incluyendo a 219 pacientes tratados en 4 centros de oncología y llegaron a la conclusión de que la ausencia de radioterapia en el tratamiento era un importante factor pronóstico de mala evolución. Además, en los pacientes en los que no se llevó a cabo una cirugía de ampliación de márgenes de resección y tampoco se le administró radioterapia adyuvante, existía de forma significativa un mayor número de recidivas locales<sup>42</sup>.

La radiación recomendada depende de la localización y el tamaño del tumor, su histología, la edad paciente, y la extensión de la enfermedad antes y después de la resección quirúrgica. En general, con el fraccionamiento convencional ( $1 \times 1,8$  a  $2$  Gy/día) las dosis de radioterapia que deberían administrarse son de entre 50 y 70 Gy. En la mayoría de los casos, el campo de radiación incluye el tumor inicial más de 2-3 cm de margen<sup>43,44</sup>.

El uso de radioterapia en los casos de sarcoma sinovial en edad pediátrica es controvertido, especialmente en aquellos casos con unos adecuados márgenes de resección quirúrgica y características de mejor pronóstico (pequeño tamaño, márgenes negativos o respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante). Los posibles efectos secundarios de la radioterapia en estas edades presentan un gran inconveniente<sup>35</sup>.

En lo referente a nuestra área sanitaria en el período 2002-2006, todos nuestros pacientes han sido sometidos a cirugía con amplios márgenes libres de enfermedad (6-8 cm) o la amputación del miembro afectado a diferentes niveles. Dos pacientes recibieron además radioterapia y quimioterapia. Todos los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad se incluyeron en un protocolo con quimioterapia adyuvante<sup>11</sup>.

## Terapias emergentes

El sarcoma sinovial, al albergar una traslocación diagnóstica, t(X;18), lo que conlleva una proteína de fusión SYT-SSX, presenta una

potencial diana terapéutica. Las proteínas de fusión SSX1 y SSX2 están presentes en el 90% de los casos de sarcoma sinovial. La proteína de fusión SYT-SSX pudiera ser útil como diana terapéutica específica del tumor o bien como diana en inmunoterapia<sup>45</sup>. La supresión de estas dianas pudiera inhibir el crecimiento de las células del sarcoma sinovial.

En el sarcoma sinovial también encontramos sobreexpresión de Bcl-2. La Bcl-2 es una proteína antiapoptótica localizada en el cromosoma 18p21, que previene o demora el programa de muerte celular y es sobreexpresada entre un 79 y un 94% de los sarcomas sinoviales, y raramente se sobreexpresa en otras neoplasias de estirpe celular fusiforme (fibrosa)<sup>46</sup>. El bloqueo de esta proteína mediante oligonucleótidos sin sentido (p. ej., G3139) pudiera mejorar la respuesta a la terapia estándar<sup>45,47</sup>.

Finalmente, Thomas et al<sup>48</sup> también encuentran sobreexpresión de los receptores de factores de crecimiento epidérmico en un 53% de los sarcomas sinoviales. Los factores de crecimiento epidérmico que intervienen en el crecimiento celular y su división serían por tanto otras potenciales dianas terapéuticas<sup>4,48</sup>.

## Bibliografía

- McKinney CD, Mills SE, Fechner RE. Intraarticular synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:1017-20.
- Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Terrier 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;19:525-34.
- 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;101:627-34.
- Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J Surg Oncol*. 2008;97:314-20.
- Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, Blumberg D, Healey 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;18:2087-94.
- Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000;18:3794-803.
- 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;30:1020-7.
- Gómez-Rodríguez N, Pintado-García A, Ibáñez-Ruán J, González-Pérez M. Varón de 63 años con dolor y tumefacción retrocalcánea derecha. *Reumatol Clin*. 2006;2:107-9.
- Armstrong AV Jr, Aedo A, Phelps S. Synovial sarcoma: a case report. *Clin Podiatr Med Surg*. 2008;25:167-81.
- Baptista AM, De Camargo OP, Croci AT, De Oliveira CR, De Azevedo Neto RS, Giannotti MA, et al. Synovial sarcoma of the extremities: prognostic factors for 20 non-metastatic cases and a new histologic grading system with prognostic significance. *Clinics*. 2006;61:381-6.
- Bravo-Pérez M, López-López S, Miranda-Filloy A, Ibáñez-Martin L, Quevedo-García L, García-Porrúa C. Sarcomas sinoviales en el Área Sanitaria de Lugo en el período 2002-2006. *Reumatol Clin* [aceptado para publicación].
- Egger JF, Coindre JM, Benhattar J, Coucke P, Guillou L. Radiation-associated synovial sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of two cases. *Mod Pathol*. 2002;15:998-1004.
- Mullah-Ali A, Ramsay JA, Bourgeois JM, Hodson I, Macdonald P, Midia M, et al. Paraspinal synovial sarcoma as an unusual postradiation complication in pediatric abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:553-7.
- Romero P, Günther P, Schenk JR, Holland-Cunz S. Tumor or trauma: a case report of synovial soft tissue sarcoma in childhood. *Unfallchirurg*. 2008;111:559-62.
- Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma. A multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res*. 2002;62:135-40.
- Antonescu CR, Leung DH, Dudas M, Ladanyi M, Brennan M, Woodruff JM, et al. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma. *Am J Pathol*. 2000;156:977-83.
- Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1409-32.
- Adigun IA, Rahman GA. A review of soft tissue sarcoma. *Niger J Med*. 2007;16:94-101.
- Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: An analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol*. 2005;16:437-44.
- Skinner KA, Eilber FR. Soft tissue sarcoma nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am*. 1996;5:121-7.
- Machen SK, Easley KA, Goldblum JR. Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semiquantitative analysis of spindle, epithelial, and poorly differentiated areas. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:268-75.
- Pelmus M, Guillou L, Hostein I, Sierankowski G, Lussan C, Coindre JM. Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immuno-histochemical reassessment of 60 t(x;18) (SSY-SSX)-positive cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1434-40.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens B. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer; 2006.
- Yang K, Lui WO, Xie Y, Zhang A, Skytting B, Mandahl N, et al. Co-existence of SSY-SSX1 and SYT-SSX2 fusions in synovial sarcomas. *Oncogene*. 2002;21:4181-90.
- Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med*. 1998;338:153-60.
- 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;22:4040-50.
- Saito T, Nagai M, Landay M. SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: A potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma. *Cancer Res*. 2006;66:6919-27.
- Andrassy RJ, Okcu MF, Despa S, Raney RB. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2001;192:305-13.
- Scully SP, Temple HT, Harrelson JM. Synovial sarcoma of the foot and ankle. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;364:220-6.
- Chou L, Malawer M. Synovial sarcoma presenting as posterior tibial tendon dysfunction: a report of two cases and review of the literature. *Foot Ankle Int*. 2004;11:810-4.
- Kirby K, Shereff M, Lewis M. Soft-tissue tumors and tumor-like lesions of the foot. An analysis of eighty-three cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:621-6.
- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer*. 2003;97:2530-43.
- Inagaki H, Nagasaka T, Otsuka T, Sugiura E, Nakashima N, Eimoto T. Association of SYT-SSX fusion types with proliferative activity and prognosis in synovial sarcoma. *Mod Pathol*. 2000;13:482-8.
- Morton MJ, Berquist TH, McLeod RA, Unni KK, Sim FH. MR imaging of synovial sarcoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;156:337-40.
- Randall RL, Schabel KL, Hitchcock Y, Joyner DE, Albritton KH. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6:449-59.
- Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Limon J, Gustafson P, Skytting B, et al. Clinical impact of molecular and cytogenetic findings in synovial sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;31:362-72.
- Singer S, Baldini EH, Demetri GD, Fletcher JA, Corson JM. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol*. 1996;14:1201-8.
- Cheng E, Thompson R. New developments in the staging and imaging of soft-tissue sarcomas. *Instr Course Lect*. 2000;49:443-51.
- Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, McCormack PM, Brennan MF. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1993;218:705-12.
- O'Byrne K, Steward WP. The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Oncology*. 1999;56:13-23.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997;350:1647-54.
- 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;37:90-6.
- Mullen JR, Zagars GK. Synovial sarcoma outcome following conservation surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1994;33:23-30.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:859-68.
- Kawaguchi S, Wada T, Ida K, Sato Y, Nagoya S, Tsukahara T, et al. Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. *J Transl Med*. 2005;3:1.
- Mancuso T, Mezzelani A, Riva C, Fabbri A, Dal Bo L, Sampietro G, et al. Analysis of SYT-SSX fusion transcripts and bcl-2 expression and phosphorylation status in synovial sarcoma. *Lab Invest*. 2000;80:805-13.
- Randall RL, Bruckner JD, Papenhausen MD, et al. Errors in diagnosis and margin determination of soft-tissue sarcomas initially treated at non-tertiary centers. *Orthopedics*. 2004;27:209-12.
- Thomas DG, Giordano TJ, Sanders D, Biermann S, Sondak VK, Trent JC, et al. Expression of receptor tyrosine kinases epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in synovial sarcoma. *Cancer*. 2005;103:830-8.