



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una cohorte de 102 casos consecutivos de sarcoma sinovial tratados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de Sant Pau entre los años 1983 y 2016 (35 años)**

**Memoria que presenta D. ISIDRO ANGEL GRACIA ALEGRIA, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.**

**TESIS DOCTORAL**

**DIRECTOR-TUTOR: Dra CLAUDIA MARIANA LAMAS GOMEZ**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIRUGIA Y CIENCIAS MORFOLÓGICAS**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Año 2021**



## INDICE

• <b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
• <b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>7</b>
• <b>ABREVIATURAS</b>	<b>8</b>
• <b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
• <b>INTRODUCCION</b>	<b>14</b>
○ <b>1. Introducción Histórica</b>	<b>14</b>
○ <b>2. Epidemiología y factores de riesgo</b>	<b>19</b>
○ <b>3. Localización</b>	<b>21</b>
○ <b>4. Anatomía Patológica</b>	<b>26</b>
○ <b>5. Diagnóstico</b>	<b>42</b>
○ <b>6. Diagnóstico diferencial</b>	<b>69</b>
○ <b>7. Estadiaje</b>	<b>74</b>
○ <b>8. Tratamiento</b>	<b>84</b>
○ <b>9. Recidiva, metástasis y factores pronósticos</b>	<b>110</b>
• <b>HIPÓTESIS</b>	<b>115</b>
• <b>OBJETIVOS</b>	<b>116</b>
• <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>118</b>
○ <b>1. Pacientes</b>	<b>118</b>
○ <b>2. Características epidemiológicas y formas de presentación clínica</b>	<b>120</b>
○ <b>3. Técnicas diagnósticas empleadas</b>	<b>127</b>
▪ <b>3.1. Radiología convencional (RX)</b>	<b>127</b>
▪ <b>3.2. Ecografía (ECO)</b>	<b>128</b>
▪ <b>3.3. Tomografía computerizada (TC)</b>	<b>129</b>
▪ <b>3.4. Resonancia Magnética (RM)</b>	<b>131</b>
▪ <b>3.5. Gammagrafía ósea (GGO)</b>	<b>135</b>
▪ <b>3.6. Tomografía de emisión de positrones (PET-TC)</b>	<b>136</b>
▪ <b>3.7. Estudio analítico</b>	<b>139</b>
▪ <b>3.8. Estudio Histológico</b>	<b>139</b>
• <b>3.8.1. Técnica de obtención de muestras</b>	<b>139</b>
• <b>3.8.2. Estudio histológico de la muestra</b>	<b>145</b>
○ <b>4. Tratamiento</b>	<b>148</b>
▪ <b>4.1 Cirugía</b>	<b>151</b>

▪ 4.2. Radioterapia	158
▪ 4.3. Quimioterapia	161
○ 5. Escalas de valoración (ISOLS)	163
○ 6. Método estadístico	171
● <b>RESULTADOS</b>	<b>172</b>
○ 1. Análisis descriptivo	172
▪ 1.1. Tratamientos empleados	172
• 1.1.1. Tratamiento quirúrgico	173
• 1.1.2. Tratamiento radioterápico y Quimioterápico	179
▪ 1.2. Recidiva local	183
▪ 1.3. Metástasis a distancia	190
▪ 1.4 Supervivencia	193
▪ 1.5 Tiempos diagnósticos y terapéuticos	196
▪ 1.6 Anatomía patológica	198
▪ 1.7 Valoración funcional	209
○ 2. Análisis de factores de riesgo	214
▪ 2.1. Factores analizados para la supervivencia global	214
▪ 2.2. Factores analizados para la supervivencia libre de enfermedad	231
▪ 2.3 Factores analizados para la presencia de recidiva local	248
▪ 2.4 Factores analizados para la presencia de diseminación a distancia	269
▪ 2.5 Factores analizados para valoración de los resultados funcionales	292
○ 3. Análisis por grupos	312
▪ 3.1 Análisis por grupos temporales (casos diagnosticados antes del año 2000 respecto a los casos diagnosticados después del año 2000)	312
▪ 3.2. Análisis por grupos de edad al diagnóstico (menores e igual a 25 años: niños, adolescentes y adultos jóvenes y mayores	

de 25 años: adultos y edades avanzadas) 337

▪ 3.3. Análisis por tamaño máximo del tumor (mayor de 5 cm y menor de 5 cm)	359
○ 4. Análisis de la supervivencia global con respecto al total de casos con diseminación a distancia	382
○ 5. Análisis de la supervivencia global con respecto a los casos con diseminación a distancia (metástasis) al diagnóstico	384
• <b>DISCUSION</b>	<b>388</b>
○ 1. Epidemiología y clínica	388
○ 2. Anatomía Patológica	396
○ 3. Diagnóstico radiológico	401
○ 4. Biopsia	409
○ 5. Diagnostico diferencial anatomopatológico	412
○ 6. Estadificación	414
○ 7. Tratamiento	415
▪ 7.1 Tratamiento quirúrgico	418
▪ 7.2 Tratamiento quimioterápico	424
▪ 7.3 Tratamiento radioterápico	431
▪ 7.4 Tratamiento complementario (combinación de tratamientos)	434
▪ 7.5 Tratamiento dirigido: terapias diana mediante biológicos	437
○ 8. Recidiva, metástasis y factores pronósticos	439
○ 9. Seguimiento	446
○ 10. Supervivencia global	446
○ 11. Supervivencia libre de enfermedad	450
○ 12. Nomogramas	452
○ 13. Resultados funcionales	453
○ 14. Estudio de grupos según período de tiempo (antes y después del año 2000)	458
• <b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>462</b>
• <b>CONCLUSIONES</b>	<b>463</b>
• <b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>464</b>

- **INDICE DE ANEXOS** **491**
- **ANEXO I. Formulario de recogida de datos** **492**
- **ANEXO II. Tabla resumen pruebas diagnósticas** **499**
- **ANEXO III. Tabla resumen de tratamiento y resultados** **502**
- **ANEXO IV: ALGORITMO de manejo de SPB Localizado y clínicamente resecable** **505**
- **ANEXO V: ALGORITMO de manejo de SPB Localizado y clínicamente irresecables** **505**
- **ANEXO VI: ALGORITMO de manejo de SPB Avanzado o metastásico, clínicamente resecable** **506**
- **ANEXO VII: ALGORITMO de manejo de SPB avanzado o metastásico, clínicamente irresecable** **506**
- **ANEXO VIII: DIAGRAMA DE FLUJO: Derivación y línea de entrada de pacientes** **507**
- **ANEXO IX: DIAGRAMA DE FLUJO: PROTOCOLO TERAPÉUTICO** **507**

## **RESUMEN**

La historia del sarcoma sinovial, como la mayoría de los tumores malignos, es compleja: conceptos, terminología, criterios y herramientas diagnósticas han cambiado radicalmente con el tiempo. El problema se agrava por la baja frecuencia de tumores musculoesqueléticos y la necesidad de incluir series de casos durante largos períodos de tiempo para llegar a un número suficiente de casos para su análisis.

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona cuenta con una Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica especializada en el diagnóstico y tratamiento de tumores musculoesqueléticos. Esta unidad comienza gracias a la dedicación del profesor Joan Majó en 1983, en el momento en que comenzamos a tratar los sarcomas de partes blandas en el hospital y también comienza la colaboración con otras especialidades como pequeño grupo multidisciplinar.

Es a partir de 1996 cuando se establece un comité multidisciplinar formado por unidades de superespecialización de diferentes servicios: Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General, Cirugía Ortopédica, Cirugía Plástica, Medicina Nuclear, etc., con el fin de optimizar y mantenerse a la vanguardia del tratamiento de esta patología. Un hecho y su continuidad ha hecho que actualmente la Unidad haya sido nombrada CSUR a nivel nacional (agosto de 2017).

El objetivo del estudio sería el análisis retrospectivo (estudio observacional, descriptivo y transversal), de los casos registrados en la Unidad de 1983 a 2016 (35 años) y observar la evolución en el diagnóstico y tratamiento en términos de mejora de la supervivencia global. Dicho análisis tiene el valor de un estudio retrospectivo de los casos tratados durante más de tres décadas, tratados por la misma Unidad y en el mismo Hospital de una forma continua.

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, me ha llevado a realizar este trabajo para obtener el Grado de Doctor.

## **AGRADECIMIENTOS**

*En primer lugar, quiero agradecer la ayuda en la realización de este trabajo a todos los componentes históricos y actuales de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital de Sant Pau de Barcelona, que, actualmente dirijo y, en especial, al principal impulsor y pionero en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología, al profesor Joan Majó, mi más sentido agradecimiento por haberme iniciado y formado en el diagnóstico y tratamiento de los sarcomas de partes blandas (“in memoriam”).*

*En segundo lugar a los miembros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología y del Hospital de Sant Pau en general donde he tenido la suerte de trabajar durante los últimos 30 años. y en especial a la Dra Claudia Lamas por su esfuerzo como directora y tutora de este trabajo.*

*También quisiera hacer mención a todos los miembros del Comité de Sarcomas y de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales del Hospital de Sant Pau, por su ayuda en la revisión de algunos apartados de este trabajo de tesis.*

*Finalmente, este trabajo sería imposible sin el apoyo diario incondicional de mi familia: mis padres (Isidro y Maria Jesus), mi pareja (Marilo) y mi hijo (Pau).*

*Muchas gracias a todos.*



## **ABREVIATURAS**

- Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT)
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (HSCSP)
- Centro, Servicio o Unidad de Referencia (CSUR)
- Cataluña UEC (Unitats d'Expertesa Clínica)
- Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales (UFTME)
- Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica (UCOO)
- Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma (UPS)
- Histiocitoma fibroso maligno (MFH)
- Tumor maligno de vainas de nervio periférico (TMVNP)
- Sarcoma sinovial (SS)
- Extremidades inferiores (EEII)
- Extremidades superiores (EESS)
- Sarcomas de partes blandas (SPB)
- Adolescentes y Adultos jóvenes (AYA)
- Epidemiología de Vigilancia y Resultados finales. "Surveillance, Epidemiology, and End Results program" (SEER)
- Armed Institute of Pathology (AFIP)
- Campo de gran aumento (CGA)
- Tumor fibroso solitario (TFS)
- Citoqueratinas (CK)
- Antígeno epitelial de membrana (EMA)
- Hibridación fluorescente in situ (FISH)
- Polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
- Cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4)
- Proteína del retinoblastoma (Rb)
- Proteína supresora de tumores p53 (p53)
- Vía de señalización celular (Wnt/ $\beta$ -catenina)
- Resonancia magnética (RM o RMN)
- Radiología simple (RX)
- Ecografía (US o ECO)
- Tomografía computerizada (TC)
- Tomografía computerizada toraco abdominopélvica (TC TAP)
- Tomografía computerizada torácica (TC tórax)
- Gammagrafía ósea convencional (GGO)
- Tomografía de emisión de positrones fusionada con tomografía computerizada (PET-TC)
- Prótesis total de cadera (PTC)
- Reconstrucciones bidimensionales (2D)
- Reconstrucciones tridimensionales (3D)
- Resonancia magnética: secuencias potenciadas en T1 (T1)
- Resonancia magnética: secuencias potenciadas en T2 (T2)
- Resonancia magnética: secuencias de supresión (STIR)

- Resonancia de difusión (RM-D)
- Resonancia magnética contrastada dinámica (RMD)
- Curva de intensidad de señal-tiempo (TIC)
- 18F-fluordesoxiglucosa (FDG)
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)
- Standardized Uptake Value (SUV)
- Maximun standarized uptake valur (SUV MAX)
- Punción aspiración con aguja fina (PAAF)
- Sociedad Americana de Tumores Musculoesqueléticos: “Musculoskeletal Tumor Society” (MSTS)
- Tomografía por emisión de positrones fusionada con resonancia magnética (PET-RM)
- Sistema TNM (tumor-nódulo-metástasis) (TNM):
  - La extensión del tumor (T):
  - La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N)
  - La propagación (metástasis) a sitios distantes (M)
  - El grado (G) del cáncer
- Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer: “American Joint Committee on Cancer” (AJCC)
- Base Nacional de Datos sobre el Cáncer de los Estados Unidos (NCDB)
- Hazard ratio (HR)
- Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC)
- Sistema de clasificación de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Radioterapia (RDT o RT):
  - Volumen tumoral (GTV)
  - Volumen clínico (CTV)
  - Volumen objetivo de planificación (PTV)
  - Organos en riesgo (OR)
  - Radioterapia externa (RTE):
    - 3D- RT tridimensional:
    - Radioterapia modulada por intensidad (IMRT)
    - Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT):
    - Protonterapia (PT)
  - Radioterapia intraoperatoria (IORT)
  - Braquiterapia (BT)
  - Escala de Terminología Común para Efectos Adversos “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE)
  - Escala de Morbilidad aguda por Radiación “ACUTE Radiation Morbidity Tissue” (RTOG)
- Sociedad Europea de Oncología Médica: “European Society of Medical Oncology” (ESMO)
- Supervivencia global: “Overall Survival” (SG o OS)

- Supervivencia libre de enfermedad: “Disease free survival” (SLE o PFS)
- Supervivencia libre de recaídas: “Relapse free survival” (SLR o RFS)
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA)
- Leiomioma (LMS)
- Daño del ADN (DDR)
- Gray (Gy)
- Quimioterapia (QDT o QT)
  - Ifosfamida (IFO)
  - Epirubicina (EPI)
  - Quimioradioterapia (QT-RT)
  - Performance estatus (PS)
  - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos (ECOG PS)
  - Fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVi)
- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) “Vascular endothelial growth factor”: (VEGF)
- Factor de crecimiento de los fibroblastos “Fibroblast growth factor”: (FGF)
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas “Platelet derived growth factor”: (PDGF)
- Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular “Receptor of Vascular endothelial growth factor”: (VEGFR)
- Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas “Receptor of platelet derived growth factor”: (PDGFR)
- Factor de crecimiento de la insulina “Insulin growth factor”: (IGF)
- Receptores HER-2 “HER-2 receptors”: (HER-2)
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)
- Succinil glicerol dipalmitoyl “Dipalmitoyl-succinylglycerol” (DPGS)
- Gadolinio (Gd)
- Megabecquerel (SI) (Mbq)
- Neurovascular (NV)
- Diagnóstico (Dx)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Unidad de grosor de las agujas de biopsia “Gauge” (G)
- Colgajo anterolateral de muslo “Anterolateral thigh flap” (ALTF)
- Litro (L), decilitro (dl), UI (Unidades Internacionales), miligramo (mg)
- Metro cuadrado (m<sup>2</sup> o m<sup>2</sup>), centímetro (cm), milímetro (mm)
- Área de superficie mayor (ASC)
- Sociedad Internacional de Salvamento de Extremidad “International Society of Limb Salvage Surgery”: (ISOLS).
- Primero (1º), segundo (2º), tercero (3º), cuarto (4º)
- Análisis de varianza (ANOVA)
- Protocolo 6 de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCCP6)
- Recidiva local (RL)
- Exploración Física (EF)

- Forma de presentación (FP)
- Recidiva local secundaria (RL 2ª)
- Tratamiento (Tto)
- Numero (Num)
- Metástasis (MX)
- Supervivencia libre de recidiva primaria (SLRP)
- Supervivencia libre de metástasis (SLM)
- Grado de necrosis tumoral (Gr necrosis tumoral)
- Centímetros cúbicos (cc)
- No se pudo reconocer el grado tumoral (Gx)
- Inmunohistoquímica (IHQ)
- Cirugía (CIR)
- Tamaño (TAM\_5)
- Volumen (VOLUM)
- Tratamiento combinado (TTO\_COMBI)
- Edad de los pacientes (EDAD\_25)
- Pacientes mayores de 25 años (EdadDx>25)
- Pacientes menores de 25 años (EdadDx<=25 años)
- Índice de proliferación (PCNA, Ki-67)
- Escala de Toronto en salvamento de extremidad "Toronto Extremity Salvage Score" (TESS)
- Cuestionario de Salud (SF 36)
- Calidad de vida (QOL)

## **JUSTIFICACION**

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (HSCSP) cuenta con una Unidad de Referencia en Cataluña denominada Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica y, actualmente, también cuenta con el reconocimiento como Centro, Servicio o Unidad de Referencia (CSUR) a nivel nacional.

Se trata de una Unidad de Referencia para el tratamiento de los tumores musculoesqueléticos y mesenquimales tanto benignos como malignos, entre los que podríamos incluir el sarcoma sinovial.

Dicha Unidad es creada en el año 1983 por el profesor Joan Majó dentro del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, se inicia la etapa de la cirugía ortopédica oncológica entendida como una subespecialidad dentro de la Traumatología y la Ortopedia comenzando a tratar los tumores óseos (primarios y secundarios) y los tumores de partes blandas. Gracias a la colaboración con el Servicio de Oncología Médica y Radioterápica del Hospital, se convierte en una pequeña Unidad multidisciplinar llegando a realizar el primer trasplante óseo masivo de fémur en España en el año 1988.

Con una actividad creciente la Unidad evoluciona y en el año 1992 comienzan las reuniones semanales de un incipiente Comité de Sarcomas que se realizan en la Biblioteca Dr Vilardell ubicada en el Servicio de COT. Dicho Comité de Sarcomas evoluciona hasta la época actual donde están representadas las diferentes especialidades implicadas en el tratamiento de los sarcomas con reuniones de periodicidad semanal, dicho Comité cuenta con representantes de los servicios de Epidemiología y Salud Pública, Diagnóstico por la Imagen, Anatomía Patológica, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Oncología Médica en Pediatría, Medicina Nuclear, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Plástica y Reparadora, Cirugía Vascolar,

Cirugía Torácica, Urología, Cirugía Raquídea y Cirugía Ortopédica Oncológica. Destacando además la implicación de un “data mánager” y una enfermera especializada en gestión de casos. El Comité de Sarcomas funciona de forma ininterrumpida desde el año 1992 hasta la actualidad levantando acta de todas sus reuniones y decisiones terapéuticas.

Desde el mismo año 1992 y hasta la actualidad se celebra un Comité paralelo de Diagnóstico de periodicidad quincenal con reuniones en el Servicio de Anatomía Patológica y participación de los Servicios de Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico y Cirugía Ortopédica Oncológica, centrado en la resolución de problemas diagnósticos y la planificación de las biopsias. Cabe destacar asimismo la creación de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales (UFTME) en el año 2013 para la evaluación conjunta de los casos complejos en la que participan, con visita presencial de los pacientes y periodicidad semanal, los servicios y unidades de Oncología Médica, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Plástica y Reparadora y Cirugía Ortopédica Oncológica.

Esta larga trayectoria en el diagnóstico y tratamiento de los tumores del sistema musculoesquelético, así como la evolución de las técnicas diagnósticas y terapéuticas en los sarcomas de partes blandas, me llevó a la elección del sarcoma sinovial como ejemplo y paradigma de los sarcomas de partes blandas para realizar una Memoria para obtener el Grado de Doctor.

## **INTRODUCCIÓN**

El sarcoma sinovial es una de las variantes de tumor mesenquimal maligno de partes blandas que presenta una gran complejidad en términos de diagnóstico y tratamiento. Dicho sarcoma constituye un ejemplo claro de la agresividad asociada a los sarcomas de partes blandas.

Su historia es compleja debido a que la terminología, los criterios y los métodos diagnósticos y los avances en el tratamiento han ido variando durante el transcurso del tiempo. Estos cambios han hecho que el análisis de los resultados en términos de tasas de recaída y de supervivencia presenten diferencias en cuanto a la esperada mejoría en el tiempo. Si, además, tenemos en cuenta la baja incidencia de los sarcomas de partes blandas en general y del sarcoma sinovial en particular, se hace difícil el estudio de series de casos largas y durante un período de tiempo suficiente para su análisis correcto y poder extraer conclusiones significativas.

### **1. Introducción Histórica**

Los sarcomas de partes blandas son tumores malignos poco frecuentes, con una incidencia que representa menos del 1% de todos los tumores malignos [1]. Hay más de 110 tipos y subtipos histológicos [1] y pueden aparecer en diferentes localizaciones anatómicas, incluyendo las extremidades, cabeza y cuello, mediastino, cavidad abdominal, retroperitoneo y cavidad pélvica [1]. A raíz de estas características generales, existen dificultades para llegar al diagnóstico histológico definitivo por parte de los anatomopatólogos especialistas quirúrgicos generalistas. En la mayoría de las series estudiadas, alrededor de dos tercios de los sarcomas de partes blandas se clasifican histológicamente como liposarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS: Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: anteriormente conocido como histiocitoma fibroso maligno (MFH)),

rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, mixofibrosarcoma y tumor maligno de vainas de nervio periférico (TMVNP). Además, el 8% de los sarcomas no se ajustan a ninguna de las entidades tumorales establecidas y, por lo tanto, se clasifican como sarcomas no clasificados [1].

El término o la denominación de este tipo de sarcoma de partes blandas como sarcoma sinovial (SS) procede de cuando fue descrito y definido, pero dicha denominación es errónea o, al menos, confusa. En realidad, no existen pruebas fehacientes de que el sarcoma se origine del tejido sinovial ni de que presente una diferenciación similar a la sinovial. Son tantas las diferencias inmunohistoquímicas, estructurales y ultraestructurales respecto a la membrana sinovial, que la denominación es respetada actualmente como una mera consideración histórica.

Los tumores derivados de cápsulas articulares, vainas de tendones y bursas serosas se describieron ya en 1852, cuando Chassignac notificó por primera vez un tumor de la vaina del tendón. La publicación a la que, históricamente, se le atribuye el primer caso descrito de sarcoma sinovial fue una lesión de la cápsula articular, descrita por Simon en 1865, pero debido a la ubicación intraarticular y las características histológicas de esta lesión, sin embargo, se puede suponer que realmente fue un caso de sinovitis villonodular. Stürer en 1893 describió un tumor de la articulación del codo que fue diagnosticado como un adenosarcoma, con probable origen en la membrana sinovial, este caso descrito sí que podría ser definido como el primer caso publicado de un verdadero sarcoma sinovial de la cápsula articular. Un caso similar en la articulación de la rodilla también fue reportado por Hardie y Salter en 1894, y fue diagnosticado como sarcoma de células fusiformes, casos similares también fueron descritos a posteriori en 1902 por Lockwood y Turner.

Según Brand [2], las primeras descripciones datan de mediados del siglo XIX, en 1865, cuando Jones y Whitman [3] describieron un sarcoma que surgía del interior de la rodilla como una



hipertrofia sinovial y, además, fueron los primeros autores en utilizar la denominación "sarcoma sinovial" como tal, en la revisión que realizaron reportaron 17 casos que consideraban "auténticos casos de sarcoma sinovial primario".

En 1906, V. Ruediger publica una serie de 10 casos con un seguimiento de 18 años, como sarcomas primarios procedentes de la capsula articular de la rodilla, sin embargo, en la actualidad mediante una revisión estricta no todos serían considerados como sarcomas sinoviales. Coley, en 1907 [4], detalla 71 casos de tumores de los huesos largos, uno de los cuales parecía surgir de la articulación de la rodilla y, junto con V Ruediger, señalaba el carácter poco común de estos tumores. Pack y Ariel [5] presentan el informe de Lejars y Rubens-Duval en 1910 como la primera presentación adecuada de estos tumores. Estos autores describieron espacios característicos cubiertos por el tejido que denominaron "endothelium synoviale" en el tejido tumoral y por lo tanto adoptaron el término endotelioma sinovial. Tourneux (1913) revisó y describió sarcomas de vainas de tendones y cápsulas articulares como una entidad distinta y reconoció que la presencia de células gigantes indicaba un curso benigno. También observó dos tipos de tumores, fusiformes y "pseudoepiteliales", designados ambos como endoteliomas.

Otros autores en la misma época histórica publicaron casos de sarcomas con origen en la sinovial, con lo que en dicha época histórica (primeras décadas del siglo XX) queda establecido definitivamente el diagnóstico.

En 1927, Smith sugirió el nombre "synovioma" para tales tumores y describió sus aspectos clínicos y patológicos. Knox en 1936 y Berger en 1938 revisaron los casos reportados en la literatura y describieron nuevos casos propios. Ambos escritores destacaron la histopatología de los sinoviomas. Excelentes artículos de Bennett en 1947 y de Pack y Ariel en 1950 [5] describieron estas neoplasias en detalle.

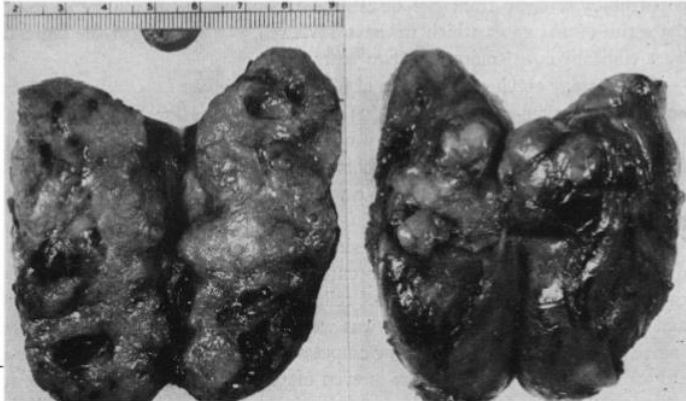
Durante el transcurso del siglo XX el problema siguió siendo la dificultad para el diagnóstico, y así lo publicaron Haagensen y Stout [6], en 1944, indicaron que los resultados dispares en el curso clínico de la enfermedad y en el tratamiento que se recogían en la literatura eran debidos a que gran parte de las lesiones 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, podían ser tratados y curados mediante simple cirugía escisional. Por lo tanto, los buenos resultados no se ajustaban a la realidad, de acuerdo con la revisión que practicaron de la literatura y al análisis de sus propios 104 casos, de los que solamente 3 casos se encontraban libres de recidiva y metástasis tras cinco años de tratamiento. Es la primera vez en que se cuestiona el origen de los sarcomas sinoviales en la propia membrana sinovial, tal como se indica textualmente en su propio trabajo: *"...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 ellas..."*

**(FIGURA 1).**

a)



b)



**FIGURA 1. Imágenes macroscópicas de SS originales de Haagensen y Stout [6]:**

**a) Sarcoma sinovial en fosa antecubital derecha. Detalle de su relación próxima con el nervio radial.**

**b) Sarcoma sinovial correspondiente a región poplítea.**

Anderson y Wildermuth publicaron su revisión compuesta por una serie de 27 pacientes en 1961 [7] y usaron criterios histológicos similares a los descritos por Haagensen y Stout.

Indicaron que 20 de los casos eran de localización para articular, 4 intraarticulares y 3 no tenían relación con la articulación, también concluyeron que eran mucho más frecuentes en las extremidades inferiores (EEII). En cuanto a los resultados, referían un mejor pronóstico en comparación con los resultados de Haagensen [6], con una supervivencia global, tras 6 años de seguimiento, de 14 de los 27 pacientes, y 13 de ellos se encontraban libres de enfermedad. Con lo que se comenzaban a poner las bases de la definición del sarcoma sinovial, como un tumor maligno que se origina en las partes blandas pero que, en la mayoría de los casos, no tiene ninguna relación con la cavidad articular.

La evidencia científica durante las últimas décadas sugiere que el sarcoma sinovial tiene una base genética, en relación con proteínas de fusión específicas [8] y existen escasas dudas de que el concepto de sarcoma sinovial seguirá evolucionando a medida que avancen los nuevos métodos diagnósticos disponibles [9].

## 2. Epidemiología y factores de riesgo

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores poco frecuentes. Constituyen aproximadamente un 1% del total de tumores malignos, y son responsables del 2% de la mortalidad debida a cáncer. Su incidencia estimada en la Unión Europea es de unos 5 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes. Los SPB son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres, y pueden observarse en todas las edades, incluso en niños y adolescentes. Sin embargo, la edad de máxima incidencia en adultos se encuentra entre los 40 y 60 años [10].

La gran mayoría de casos diagnosticados no están asociados a ningún factor de riesgo conocido. No obstante, en un pequeño número de casos, pueden reconocerse factores predisponentes: la presencia de algunas raras enfermedades hereditarias, entre las que destaca la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen (que se asocia al desarrollo de algunos tipos de sarcomas) y la administración previa de radioterapia varios años antes (que se asocia al desarrollo de sarcomas radio inducidos o postirradiación) particularmente resistentes al tratamiento [11].

Los datos publicados sobre la frecuencia del sarcoma sinovial son variables, entre el 5-10% de los sarcomas de los tejidos blandos en la mayoría de los estudios publicados. 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% [11].

El sarcoma sinovial puede presentarse a cualquier edad, aunque tiene cierta predisposición sobre la tercera década la vida. En uno de los estudios con mayor número de casos recogidos hasta la fecha, Sultan et al [12], 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 acumula un 23%. El porcentaje de casos en niños y adolescentes (por debajo de 20 años) era de 17%. **(FIGURA 2).**

**Table 1.** Patient Characteristics, Local Control, and Outcome: Data on 1268 Patients Diagnosed From 1983 to 2005

Variable	Total		Children/ Adolescents		Adults		P
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Total	1268		213		1055		
<b>Age, y</b>							
0 to 9	32	(2.5)	32	(15)			
10 to 18	181	(14)	181	(85)			
19 to 29	292	(23)			292	(28)	
30 to 39	269	(21)			269	(26)	
40 to 49	208	(16)			208	(20)	
≥50	286	(23)			286	(27)	

**FIGURA 2. Distribución por edades de los 1268 casos recogidos por Sultan et al [12].**  
**Tabla original del trabajo.**

El sarcoma sinovial tiene un comportamiento agresivo, y es frecuente su presentación en adolescentes y adultos jóvenes (AYA). Existen escasos estudios (análisis epidemiológicos y retrospectivos) que comparen directamente el resultado de los niños, adolescentes y adultos con sarcoma sinovial, en estos estudios se sugiere un empeoramiento progresivo de los resultados con la edad [13].

Es destacable en el estudio del SEER que los resultados en adultos fueron peores incluso después de ajustar los resultados según los diferentes factores pronósticos (las variables adversas son más frecuentes en adultos) [12]. Las razones precisas de las diferencias en los resultados según la edad de los pacientes son controvertidos; podría ser que los peores resultados en adultos dependan de las diferencias en el acceso a instituciones de referencia o ensayos clínicos, o bien, por el tratamiento diverso adoptado por los oncólogos pediátricos en comparación con los oncólogos médicos de adultos, o, a lo mejor, a un devenir biológico específico y diferente en los casos de sarcoma sinovial de adultos frente a los niños y adolescentes [14,15,16]. Debido a estas consideraciones, en este trabajo de tesis, hemos incluido un estudio comparativo por edades

entre mayores y menores de 25 años, para establecer factores pronósticos y supervivencia relativa en dos diferentes grupos de edad: niños y adolescentes y adultos jóvenes respecto a adultos mayores.

Existen casos recogidos en la literatura en recién nacidos [17] e incluso en recién nacidos prematuros [18].

El sarcoma sinovial tiene cierta incidencia mayor para los varones respecto a las mujeres, con una relación media de 1,2/1 [12]. No existe aparentemente predilección por una raza concreta [12].

### **3. Localización**

La localización periférica en las extremidades es la preferida por los sarcomas sinoviales y suelen estar localizados en lugares cercanos a las grandes articulaciones. Se presentan con mayor frecuencia en extremidades inferiores con respecto a las superiores (como la mayoría de los SPB) y, según los estudios publicados, la rodilla es la localización más frecuente seguido del tobillo, codo y hombro [19]. Pueden presentarse en localización intraarticular en un porcentaje menor al 5% de los casos [20], siendo, para dicha localización, muy importante un correcto diagnóstico diferencial con otras enfermedades de la sinovial como, por ejemplo, los casos de sinovitis villonodular pigmentada [21]. Los sarcomas sinoviales suelen presentar una íntima relación, sin embargo, con las vainas tendinosas, tendones y otras estructuras próximas. Una presentación característica del sarcoma sinovial es su aparición en un lugar cercano a los límites de la cápsula articular, pero respetando la misma. Con menor frecuencia están unidos o fijados a aponeurosis, ligamentos, fascias o membranas interóseas. En la mayor parte de las series el 70 -80% de todos los SS afectan a las extremidades, con predilección por las inferiores [12] (**FIGURA 3. TABLA 1**). En las extremidades inferiores, la mayoría se encuentran en la vecindad de la rodilla (**FIGURA 3a**).

**Table 1.** Patient Characteristics, Local Control, and Outcome: Data on 1268 Patients Diagnosed From 1983 to 2005

Variable	Total		Children/ Adolescents		Adults		P
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Total	1268		213		1055		
<b>Age, y</b>							
0 to 9	32	(2.5)	32	(15)			
10 to 18	181	(14)	181	(85)			
19 to 29	292	(23)			292	(28)	
30 to 39	269	(21)			269	(26)	
40 to 49	208	(16)			208	(20)	
≥50	286	(23)			286	(27)	
<b>Sex</b>							
Female	593	(47)	95	(45)	498	(47)	.54
Male	675	(53)	118	(55)	557	(53)	
<b>Race</b>							
White	1038	(82)	172	(81)	866	(82)	.21
Black	144	(11)	21	(9.9)	123	(12)	
Others	86	(6.8)	20	(9.4)	66	(6.3)	
<b>Histology</b>							
NOS	642	(51)	89	(41)	553	(52)	<.001
Spindle cell	342	(28)	50	(24)	292	(28)	
Epithelioid cell	11	(.9)	0	(.0)	11	(1.0)	
Biphasic	273	(22)	74	(35)	199	(19)	
<b>Location</b>							
Head and neck	91	(7)	12	(5.6)	79	(7.5)	.027
Extremity	883	(70)	161	(76)	722	(68)	
Lungs and pleura	52	(4.1)	2	(.9)	50	(4.7)	
Trunk	194	(15)	34	(16)	160	(15)	
Others*	48	(3.8)	4	(1.9)	44	(4.2)	
<b>SEER stage</b>							
Localized	724	(57)	138	(65)	586	(56)	.12
Regional	297	(23)	43	(20)	254	(24)	
Distant	158	(13)	23	(11)	135	(13)	
Unknown/unstaged	89	(7.0)	9	(4.2)	80	(7.6)	
<b>Size</b>							
<5 cm	358	(28)	75	(35)	283	(27)	.068
≥5 cm	592	(47)	95	(45)	497	(47)	
unknown	318	(25)	43	(20)	275	(26)	
<b>Local therapy</b>							
Surgery performed	1142	(90)	209	(98)	933	(88)	<.001
EBRT given	632	(50)	101	(47)	531	(50)	.41
No Local therapy	73	(5.8)	2	(.9)	71	(6.7)	.0016
<b>Status</b>							
Alive	836	(66)	175	(82)	661	(63)	
Dead	432	(34)	38	(18)	394	(37)	<.001
Cancer-related mortality	394	(31)	35	(16)	359	(34)	<.001

NOS indicates not otherwise specified; EBRT, external beam radiotherapy.

\* Other locations include retroperitoneum, kidney, adrenal gland, liver, ileum, thymus, heart, unknown, and NOS.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA		NUMERO DE CASOS
<b>Cabeza y cuello</b>		31 (9 %)
Cuello	12	
Faringe	7	
Laringe	7	
Otras	5	
<b>TRONCO</b>		28 (8.1 %)
Torax	10	
Pared abdominal	9	
Otras	9	
<b>EXTREMIDADES SUPERIORES</b>		80 (23.2 %)
Antebrazo y muñeca	24	
Hombro	22	
Codo	22	
Mano	14	
<b>EXTREMIDADES INFERIORES</b>		206 (59.7 %)
Muslo-rodilla	102	
Pie	45	
Pierna-tobillo	33	
Cadera-ingle	22	
Otras	4	
<b>TOTAL</b>		345 (100 %)

**FIGURA 3. TABLA 1. Distribución de la serie de “Armed Institute of Pathology (AFIP)”, recogida por Weiss [11].**





**FIGURA 3a. Imagen clínica de una tumoración correspondiente a sarcoma sinovial en región anterointerna de la pierna-rodilla.**

Las localizaciones siguientes a la rodilla en extremidades inferiores son las que afectan a las regiones del pie, del tobillo, tercio inferior de la pierna y la región inguinal [12,22,23].

En la extremidad superior representan del 10% al 20% según las series, localizándose con mayor frecuencia en antebrazo y alrededor de la muñeca, seguidos por el hombro, codo y brazo (**FIGURA 3 b**).



**FIGURA 3b) Imagen clínica de una tumoración correspondiente a sarcoma sinovial en región distal de brazo (codo).**

La localización acra o distal es menos frecuente, los tumores suelen tener un tamaño menor (habitualmente infracentimétricos) y parecen tener mejor pronóstico [12,24,25]. Han sido descritos tumores, incluso afectando a nervios periféricos en zonas acras [26].

Sultan y cols. [12], presentan 1268 casos, en la **FIGURA 4 TABLA 2** podemos observar la tabla de distribución por localizaciones.

Primary site							
Head and neckt	357	13.7	257	16.8	100	9.3	< .0001
Orbital	125	4.8	117	7.7	8	0.7	
Parameningeal	254	9.8	159	10.4	95	8.9	
Chest/abdomen/pelvis	563	21.7	318	20.8	245	22.9	
Retroperitoneum	87	3.3	44	2.9	43	4.0	
Genitourinary (nonbladder/prostate)	394	15.2	216	14.1	178	16.6	
Bladder/prostate	147	5.7	117	7.7	30	2.8	
Extremities	495	19.0	214	14.0	281	26.2	
Other/unknown	178	6.8	87	5.7	91	8.5	
Site category							
Favorable	887	34.1	599	39.2	288	26.9	< .0001
Unfavorable	1,535	59.0	843	55.1	692	64.6	
Unknown	178	6.8	87	5.7	91	8.5	

**FIGURA 4. TABLA 2. Distribución por localización de los 1268 casos recogidos por Sultan et al [13].**

En las extremidades, la presentación habitual suele ser en localización subfascial o profunda, aunque hay descritos casos aislados afectando tejido subcutáneo [27].

Tras las extremidades, otra de las localizaciones frecuentes es la región de la cabeza y cuello, donde encontramos del 7% al 15% de los casos [28,29,30,31]. La mayor parte de estos tumores parecen originarse en el tejido conjuntivo de los espacios paravertebrales y se manifiestan como masas retrofaríngeas o parafaríngeas 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 dificultoso o erróneo [31,32].

Entre el 8% y el 19%, de los sarcomas sinoviales se originan en el tronco, incluidas las paredes torácica y abdominal [12,33,34,35]. Festch y Meis, revisaron 27 casos procedentes del material de la Armed Institute of Pathology (AFIP), encontraron un gran número de tumores

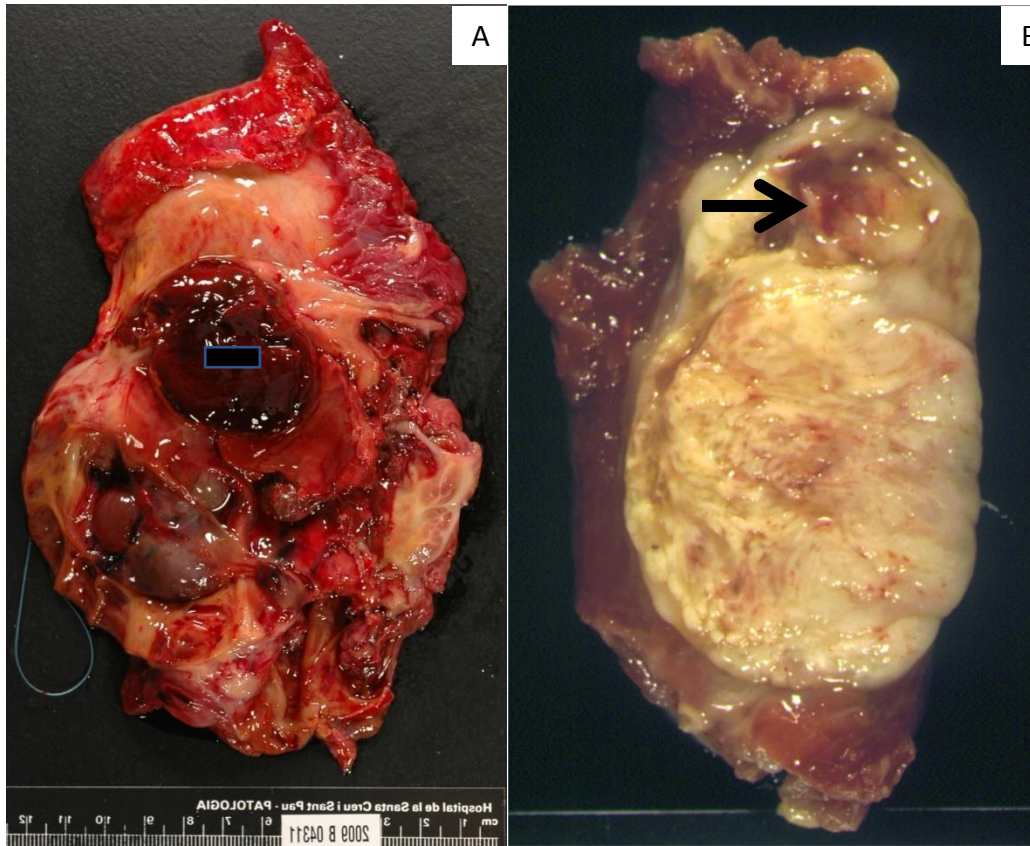
quísticos entre estos casos [36]. La presentación, evolución y tratamiento son similares a los sarcomas sinoviales de otras localizaciones.

Por último, respecto a localizaciones anómala, raras o muy poco frecuentes, hay descritos en la literatura casos en otras localizaciones anatómicas como, por ejemplo, el corazón [37], la región pleuropulmonar [38,39], el riñón [40], la próstata [41], el hígado [42], el mediastino [43], el retroperitoneo [44], el aparato gastrointestinal [45,46] y los nervios periféricos [26,27,47] 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 [48,49,50].

#### **4. Anatomía Patológica**

##### MACROSCOPIA

A la exploración macroscópica la apariencia del tumor es variable (**FIGURA 5**). En ocasiones, si el crecimiento es lento, las lesiones tienden a presentar un aspecto lobulado o multilobulado y presentan límites bien definidos. Además, 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 poliquísticas. La mayoría de los sarcomas sinoviales 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 [1,51,52]



**FIGURA 5: Sarcoma sinovial (aspecto macroscópico) A) Tumor de muslo derecho (compartimento adductor) de 15 cm con múltiples cavidades quísticas con contenido hemático B) Sarcoma sinovial de muslo izquierdo con áreas de necrosis (flecha).**

A la palpación presentan mayor o menor consistencia dependiendo de la cantidad de tejido conectivo 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 cirugía [1,51,52]. Las calcificaciones son relativamente frecuentes, pero no suelen detectarse macroscópicamente: existen áreas de estroma hialinizado entre el componente de células fusiformes que pueden formar calcificaciones punteadas en hasta el 30% de los casos [53,54].

Los SS menos diferenciados y de crecimiento más rápido tienden a estar mal delimitados y suelen mostrar un aspecto muy heterogéneo, a menudo con consistencia friable, con

múltiples áreas de hemorragia, necrosis y formación de quistes [55]. Los tumores muy hemorrágicos pueden confundirse con angiosarcomas o incluso hematomas organizados: la hemorragia y la necrosis pueden ser prominentes en los SS poco diferenciados, aunque son menos prominentes que en los sarcomas pleomórficos de alto grado [56].

### MICROSCOPIA

Desde el punto de vista morfológico, el SS se caracteriza por una gran variabilidad histológica. Existen distintas variantes histológicas pueden ser identificadas, entre las que se encuentran: SS monofásico fusiforme, SS monofásico epitelial, SS bifásico, y pobremente diferenciado. A diferencia de otros tipos de sarcomas, estos tumores están formados por dos tipos de células de distinta morfología: células epiteliales, similares a los de los carcinomas, 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 las fusiformes apuntan a una clara relación entre ellas, hecho que también es apoyado por los cultivos de tejidos y los estudios ultraestructurales, inmunohistoquímicos y de genética molecular. Dependiendo de la proporción relativa de estos dos componentes celulares (epitelial y fusiforme) y del grado de diferenciación, los sarcomas sinoviales forman un espectro morfológico continuo y pueden clasificarse de manera general en tres subtipos principales que son: (1) monofásico fusocelular, que contiene predominantemente células fusiformes, (2) monofásico epitelial, que contiene casi exclusivamente un componente epitelial, (3) bifásico, que contiene células fusiformes y epiteliales, con áreas presentes de formación glandular y (4) pobremente diferenciados, que puede caracterizarse por alta celularidad y atipia nuclear, necrosis, mitosis atípicas, sin embargo, lo más frecuente es que están formados por una proliferación de células pequeñas y redondas. La clasificación o separación en subtipos se basa en criterios morfológicos con un cierto grado de subjetividad, y existe cierto grado de

superposición [12,57]. Gracias a la capacidad para analizar las alteraciones genéticas (translocaciones), es posible diagnosticar el sarcoma sinovial monofásico epitelial y distinguirlo de otros que podrían ser diagnosticados erróneamente como neoplasias epiteliales malignas (adenocarcinomas) [58,59].

### *Sarcoma sinovial bifásico*

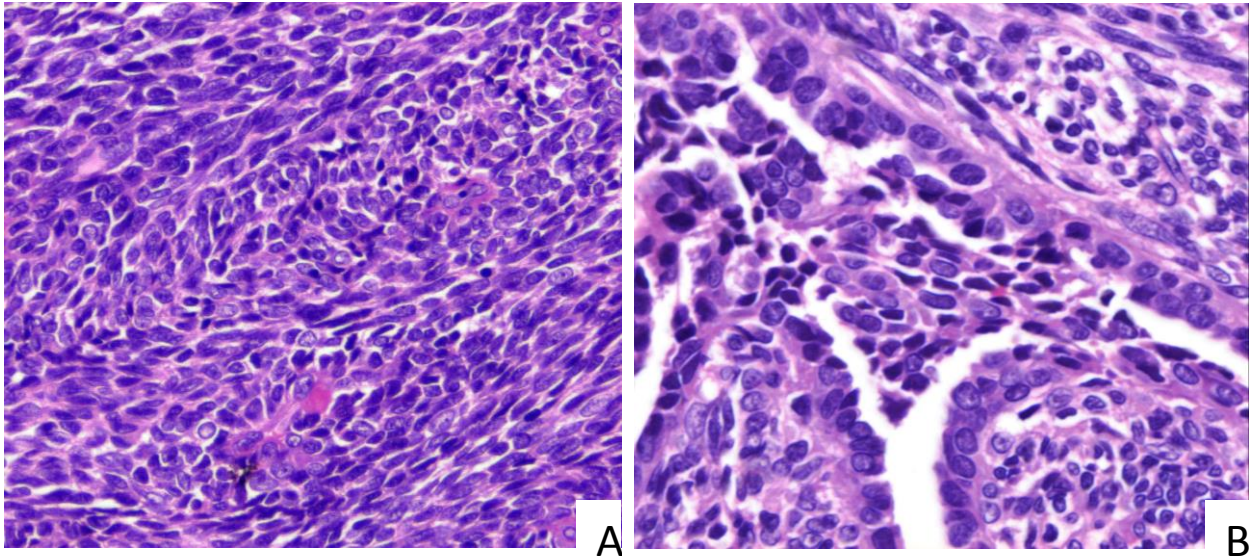
Presenta una celularidad mixta con células epiteliales y células fusiformes de tipo fibroblástico. Las células epiteliales tienen núcleos grandes, vesiculares, de forma redonda u ovalada con citoplasma abundante y pálido con bordes celulares bien definidos. Las células tienen forma cilíndrica o cúbica y se disponen en cordones sólidos, nidos o estructuras glandulares que contienen secreciones granulares o eosinófilas homogéneas. Los espacios glandulares están revestidos por células epiteliales que han de diferenciarse de los artefactos de hendidura que se producen por retracción del tejido. Las evaginaciones de los espacios quísticos del tejido adyacente pueden hacer pensar erróneamente en un origen articular debido a la apariencia similar de la sinovial y los espacios revestidos por una sola capa de células epiteliales (**FIGURA 6**). En algunas circunstancias no es raro encontrar células cúbicas o aplanadas que revisten vellosidades o estructuras papilares cuyo centro está ocupado a menudo por células fusiformes y no por tejido conjuntivo. El componente de células fusiformes que rodea a las células epiteliales está formado por células alargadas, globulosas y bien orientadas, con un aspecto uniforme, citoplasma inaparente o escaso y núcleos ovalados hipercromáticos. En general estas células forman sábanas sólidas y compactas que recuerdan, en muchos aspectos, al fibrosarcoma. Las mitosis se hallan tanto en las células epiteliales como en las células fusiformes, pero en general sólo las formas más indiferenciadas del tumor muestran más de 2 mitosis por campo de gran aumento (CGA). En ocasiones se pueden ver núcleos en empalizada, pero, a diferencia de los leiomiomas y los tumores malignos de

vaina periférica, esta imagen se limita a unas zonas pequeñas dentro del tumor. Junto a las áreas más celulares se encuentran áreas menos celulares que muestran hialinización, degeneración mixoide y calcificación. Las áreas mixoides suelen ser menos evidentes y tienden a ocupar una pequeña porción del tumor, aunque en algunos casos puntuales estas zonas pueden ser predominantes [57,60,61].

La calcificación (asociada o no a osificación) es otra característica importante para el diagnóstico histológico y se encuentra, en diferentes grados, en el 20% de los SS. Puede ser poco evidente y limitarse a nódulos esféricos de distribución irregular o bien, puede ser extensa y ocupar una gran parte del tumor. En general, la calcificación va precedida de hialinización y es más pronunciada en la periferia que en el centro del tumor. En raras ocasiones se encuentran áreas condroides frecuentemente localizadas junto a las áreas de hialinización o calcificación [57].

La presencia de mastocitos es otra característica típica en el sarcoma sinovial. No se disponen de una forma concreta, pero son más numerosos siempre en las zonas de células fusiformes que en las zonas de células epiteliales. La presencia de elementos inflamatorios y células gigantes multinucleadas es rara [62].

El grado de vascularización es muy variable. En algunas ocasiones es un dato predominante, con numerosos vasos dilatados con patrón hemangiopericitoides, mientras que en otras ocasiones la vascularización es escasa y dispersa. La presencia de hemorragia es mayor en las formas menos diferenciadas de SS. Pueden encontrarse también otros tipos celulares como macrófagos con lípidos, células gigantes multinucleadas, siderófagos y depósitos de colesterol, pero en mucha menor cantidad en comparación a las sinovitis inflamatorias [12,62].



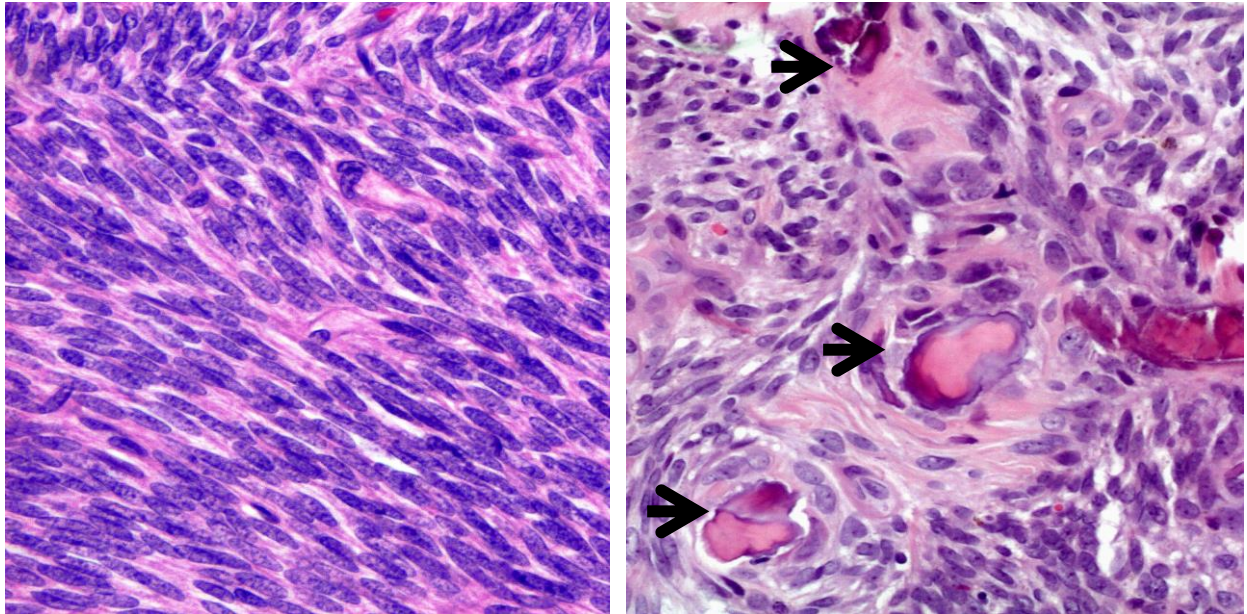
**FIGURA 6. Sarcoma sinovial bifásico: Se observan células de morfología fusiforme (A) y un componente epitelial con hendiduras y espacios trabeculares revestidos por células de aspecto cuboideo (B) (HE x 400).**

*Sarcoma sinovial monofásico fibroso / fusocelular*

Este subtipo es el más frecuente. Se caracteriza por la positividad de algunas o de la mayoría de las células fusiformes con las tinciones inmunohistoquímicas para antígenos epiteliales y por las características ultraestructurales que revelan diferenciación epitelial [63]. Las características morfológicas son idénticas a las descritas en las zonas fusocelulares 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 [12,60,62,63,64].

**(FIGURA 7).**





**FIGURA 7. Sarcoma sinovial monofásico fusocelular. Izquierda: tumor fusocelular denso integrado por células con núcleos ovalados relativamente uniformes, citoplasma escaso mal definido y escasa actividad mitótica (HE x 400). Derecha: sarcoma sinovial de tipo “calcificante”. Múltiples focos de calcificación estromal (flechas) (HE x 400).**

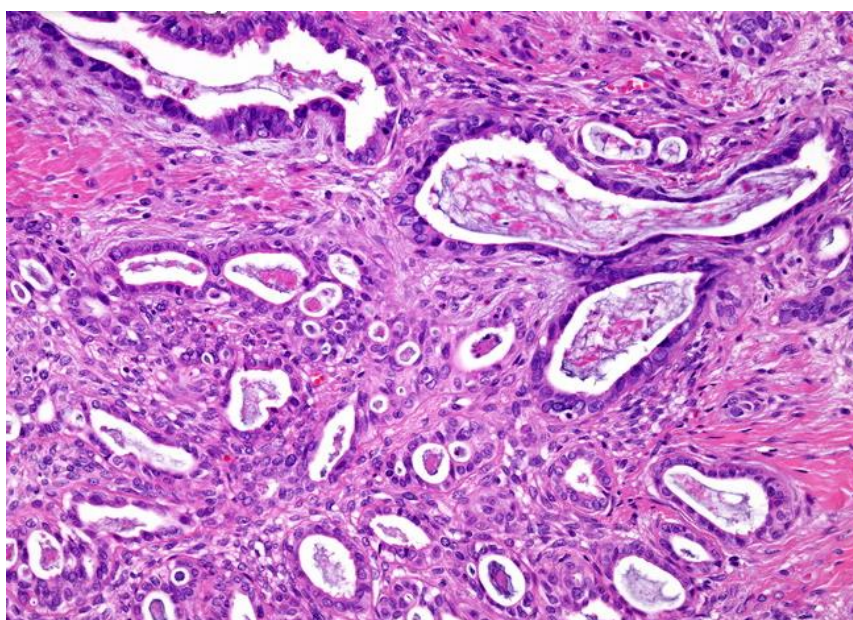
En algunos casos, si se hace un muestreo exhaustivo, es posible identificar un componente epitelial, con lo que la designación más adecuada es la de sarcoma sinovial bifásico. Sin embargo, incluso en tumores sin clara diferenciación epitelial, muchas veces es posible identificar focos en los que las células tienen un aspecto más epitelioide 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 [63,64].

*Sarcoma sinovial monofásico epitelial*

Es el subtipo menos frecuente. Debido a la similitud con un tumor epitelial es difícil establecer este diagnóstico con cierto grado de certeza si no se recurren a estudios inmunohistoquímicos

o de genética molecular. Gracias a la capacidad para analizar las translocaciones y los genes de fusión característicos, es posible distinguir un sarcoma sinovial monofásico epitelial de otros tumores que podrían ser diagnosticados erróneamente como neoplasias epiteliales (benignas o malignas) [58,59].

Las consideraciones más importantes del 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 epitelioides y el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica [12,58,63,65]. **(FIGURA 8).**



**FIGURA 8. Sarcoma sinovial monofásico epitelial. Se observan numerosas estructuras glandulares con material eosinofílico denso. El diagnóstico diferencial en estos casos es con un tumor epitelial, principalmente adenocarcinoma (HE x 200).**

#### *Sarcoma sinovial pobremente diferenciado*

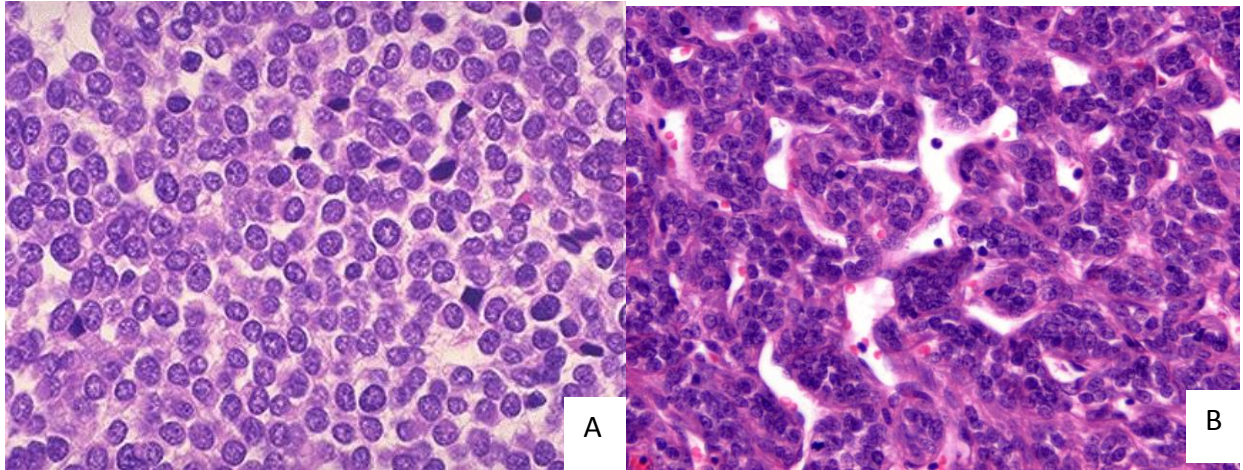
Puede ser interpretado como una forma de progresión de cualquiera de los otros subtipos. El reconocimiento de este subtipo es importante, no sólo porque plantea un problema diagnóstico específico, sino porque se comporta de manera más agresiva y metastatiza en un porcentaje de casos significativamente más alto. La incidencia del tipo poco diferenciado con

respecto al conjunto de sarcoma sinoviales es difícil de determinar. En el estudio de Machen y cols. 21 de 34 casos (62%) tenían focos mal diferenciados que, en algunos casos, representaban hasta el 90% de la neoplasia [57]. Sin embargo, este patrón es el predominante en menos del 20% de los casos de sarcoma sinovial [59,61,65].

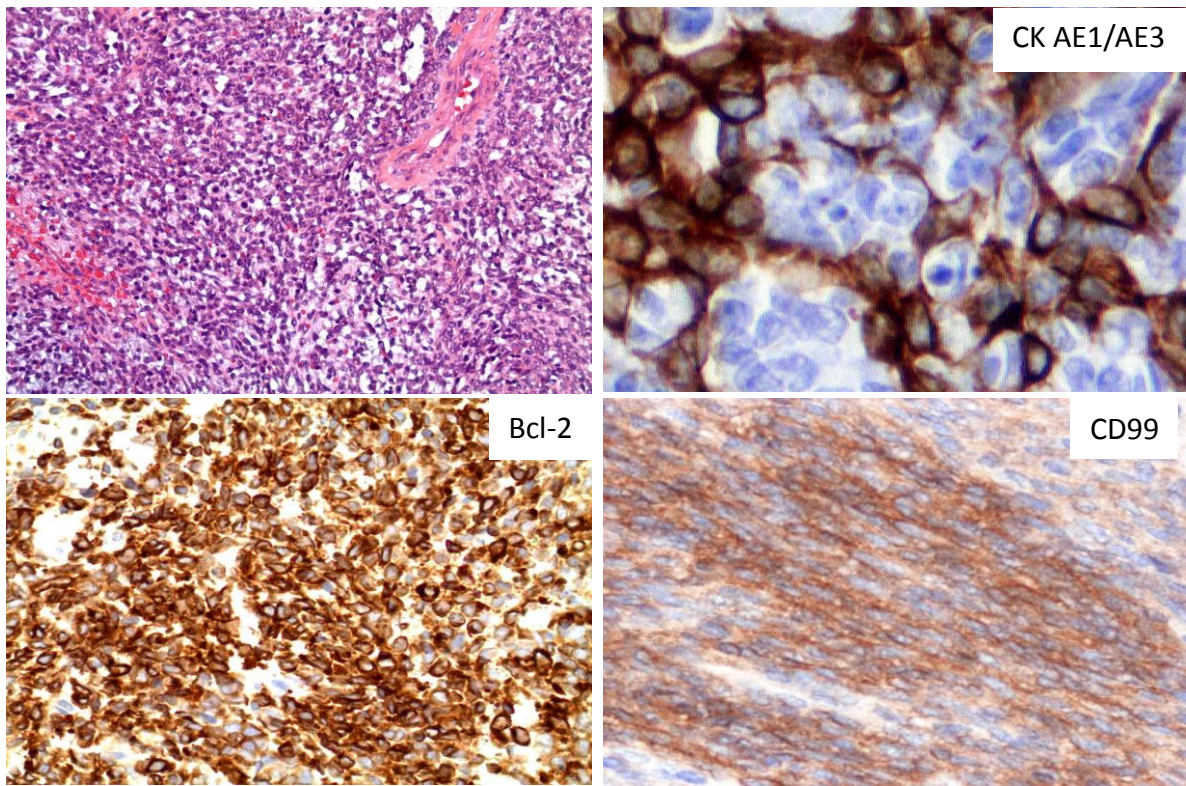
El estudio histológico del sarcoma sinovial poco diferenciado puede revelar tres tipos de patrones (**FIGURAS 9 y 10**):

- Un patrón epitelioide o de células grandes, con núcleos redondeados y nucléolos prominentes.
- Un patrón de células pequeñas de características nucleares similares a las de otros tumores de células pequeñas y redondas.
- 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 tumor fibroso solitario (TFS). Podría ser que un alto porcentaje de sarcomas interpretados como tumor fibroso solitario (TFS) son, en realidad, ejemplos de sarcoma sinovial poco diferenciados. A veces, en las zonas poco diferenciadas pueden 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 puede ser extraordinariamente difícil y a menudo hay que recurrir a técnicas complementarias de inmunohistoquímica y/o de genética molecular [12,62,63].



**FIGURA 9. Sarcoma sinovial pobremente diferenciado A) Neoplasia compuesta por células discohesivas con núcleos redondeados - algunos apoptóticos -, escaso citoplasma y aspecto muy indiferenciado (HE x 200). B) Sarcoma sinovial mal diferenciado que muestra una arquitectura vascular de tipo hemangiopericitoide, con presencia de vasos con morfología “en asta de ciervo” (HE x 400).**



**FIGURA 10. Sarcoma sinovial pobremente diferenciado (HE x 100). El tumor muestra tinción inmunohistoquímica para queratinas AE1/AE3, bcl-2 y CD99.**

## INMUNOHISTOQUIMICA

Para profundizar en el diagnóstico de los sarcomas sinoviales se hacen necesarios el uso de técnicas adicionales como las técnicas inmunohistoquímicas.

Un gran número de sarcomas sinoviales (SS) son positivos para citoqueratinas (CK) y antígeno epitelial de membrana (EMA). En diversos estudios como el realizado por Guillou y cols se ha encontrado 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 [66].

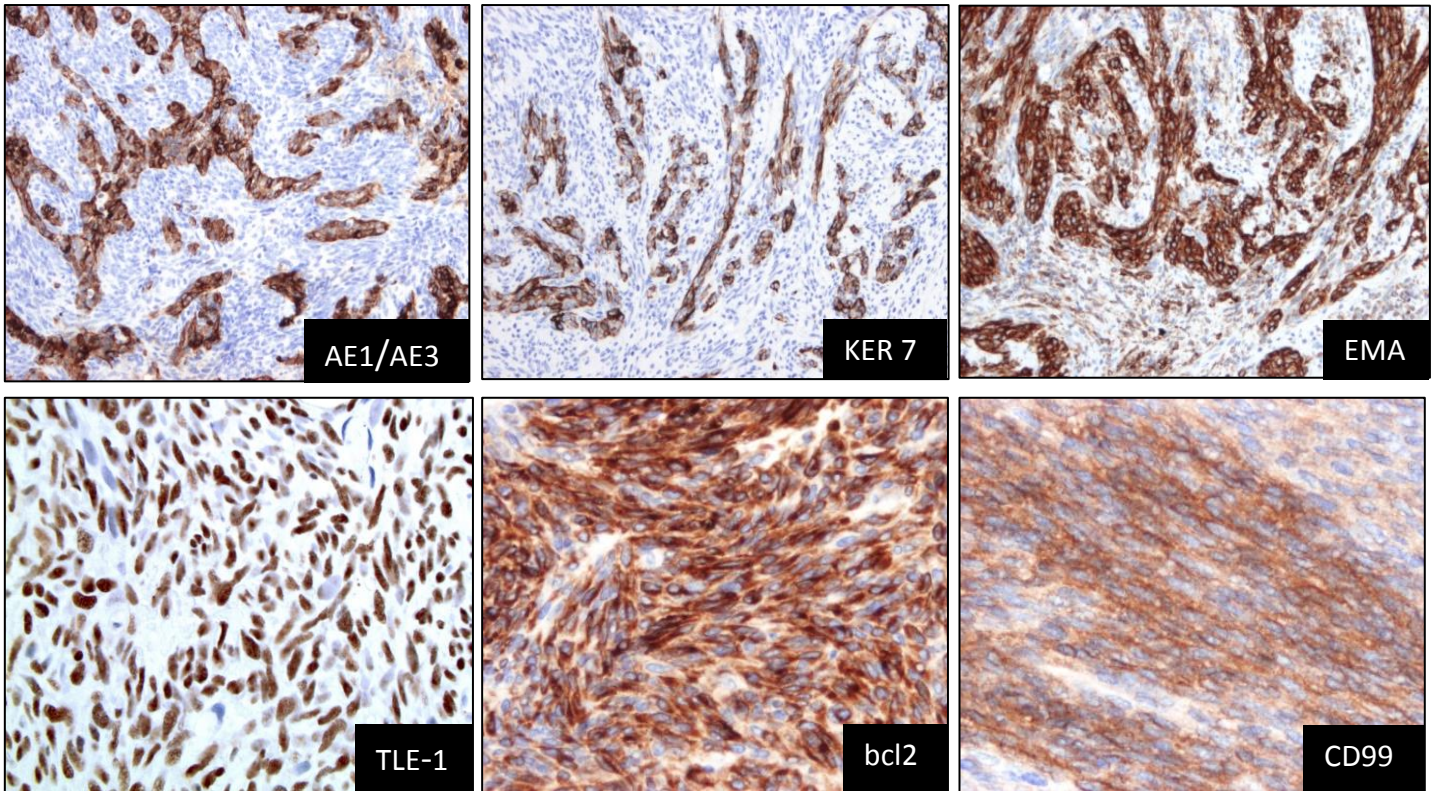
Aproximadamente un 90% de los sarcomas sinoviales bifásicos expresan varias citoqueratinas (predominantemente CK7 y CK3) tanto en el componente epitelial como focalmente en el fusiforme (para el diagnóstico, es necesaria la positividad de por lo menos un marcador epitelial). Sin embargo, esta cifra disminuye hasta 60-70% en los sarcomas sinoviales monofásicos fusocelulares o fibrosos, donde las células positivas a citoqueratinas están dispersas o en cordones o nidos focales, lo que obliga al estudio de múltiples cortes de distintas partes del tumor. Pueden expresarse varios subtipos de citoqueratinas, incluidas la CK7 y CK19, las cuales se expresan muy raramente en tumores malignos de la vaina del nervio periférico y en el sarcoma de Ewing, por lo que son útiles en el diagnóstico diferencial además de otras determinaciones como, por ejemplo, los marcadores nucleares NKX2.2, TLE-1, p16 y ciclina D1 [1,67,68,69].

El sarcoma sinovial poco diferenciado suele expresar estos marcadores epiteliales, aunque no de forma sistemática [70,71,72,73]. Miettinen y cols [74] estudiaron los patrones de expresión de citoqueratinas en 110 casos de sarcoma sinovial incluyendo todos los subtipos y encontraron una expresión bastante constante de citoqueratinas 7, 8, 14, 18 y 19 en las

células epiteliales de los tumores bifásicos. Sin embargo, la positividad de queratinas en el SS monofásico fue 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 11**).

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 y CK negativos o viceversa y por ello ambos marcadores deben ser utilizados. Algunos autores han observado que el EMA (antígeno epitelial de membrana) es un marcador más sensible [75,76].

En el SS fusiforme o fusocelular, la proteína S-100 puede ser positiva hasta en un 30% de los casos (en núcleo y citoplasma), predominantemente de forma focal, al igual que ocurre en los tumores malignos de vaina nerviosa periférica, por lo que no es útil para el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias y es necesario utilizar anticuerpos epiteliales (AE1-3, CK7, CK19), junto con EMA. El tumor maligno de la vaina del nervio periférico con componente glandular es raro, y representa un posible diagnóstico diferencial con el 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 heterólogos de rhabdomyosarcoma (tumor tritón) y puede asociarse con neurofibromatosis tipo 1 [69,75,77,78,79,80].



**FIGURA 11. Perfil inmunohistoquímico del sarcoma sinovial bifásico. La tinción de EMA (antígeno epitelial de membrana) muestra positividad tanto para el componente fusocelular como para el componente epitelial.**

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 es poco específica y otros muchos tumores también lo expresan [81], aunque podría tener implicaciones en el tratamiento con la inhibición de dicha proteína [82]. Es importante destacar que el CD34 es habitualmente negativo en el sarcoma sinovial siendo muy poco frecuente su expresión en el SS monofásico [76]. El CD34 se expresa en otros tumores como el tumor fibroso solitario y el tumor del estroma gastrointestinal, los cuales también expresan Bcl-2, lo que, en ocasiones, plantea el diagnóstico diferencial con el sarcoma sinovial [83]. 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 de forma similar al sarcoma de Ewing [69,77,84,85].

Los marcadores musculares tienen expresión variable en el sarcoma sinovial [86]: 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, resultando no útil para el diagnóstico la determinación de h-caldesmon [87].

Recientemente se ha utilizado el TLE-1 en el diagnóstico del sarcoma sinovial. La tinción nuclear moderada o fuerte para el correpresor transcripcional TLE-1 se encuentra en el 80% de los tumores bifásicos, monofásicos y mal diferenciados [86]. Tle-1 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) [88]. La proteína TLE es temporalmente expresada durante la vida embrionaria en el proceso de desarrollo de la neurogénesis y hematopoyesis. 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 [89] 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. Sin embargo, recientemente Kosemehmetoglu y cols [90] 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, este hecho parece constituir la tendencia actual aceptando una baja especificidad para el sarcoma sinovial. La tinción del TLE-1



no es específica para el SS, ya que puede ocurrir en los tumores simuladores de SS, en particular los tumores malignos de vaina nerviosa periférica y el tumor fibroso solitario [71,89]. Por tanto, TLE-1 debe considerarse útil junto con otros marcadores (como el EMA, diversas citoqueratinas y el Bcl2), en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias mesenquimales sobre todo cuando es negativo [91].

### ULTRAESTRUCTURA

El componente epitelial muestra microvellosidades, tonofilamentos, uniones celulares y está rodeado por una membrana basal similar a la de muchos adenocarcinomas [92]. Los tumores monofásicos muestran características menos específicas, pero pueden contener diferenciación epitelial focal como se describió anteriormente.

### GENETICA MOLECULAR

El sarcoma sinovial se caracteriza por presentar una translocación específica y constante, t (X; 18) (p11; q11), que en la mayoría de los casos es equilibrada y recíproca [93]. Esta translocación o variantes complejas de las mismas están presentes en el 95% de todos los casos, a menudo como la única alteración [94]. Como resultado de la translocación t(X:18), el gen SS18 (también conocido como SYT o SSXT), situado en el cromosoma 18, y uno de los genes SSX (SSX1, SSX2 o SSX4) localizado en el cromosoma X se fusionan [94]. Las técnicas empleadas para la detección de esta alteración molecular son FISH y RT-PCR y son muy útiles para establecer un diagnóstico preciso [95,96].

Esta translocación 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 [97].

Aproximadamente dos tercios de los casos muestran la fusión SS18-SSX1, un tercio la fusión SS18-SSX2 y una minoría han sido descritos con la fusión SS18-SSX4 [94,98]. La mayoría de los SS bifásicos presentan la fusión SS18-SSX1, mientras que los tumores monofásicos pueden albergar cualquier tipo de fusión [93].

Varios estudios, como el de Ren y cols. [99] en 2013, indican que los sarcomas sinoviales con la fusión SYT-SSX1 tendrían peor pronóstico, cuando se comparan con los casos que presentan SYT-SSX2. En el estudio retrospectivo multicéntrico de 243 casos de sarcoma sinovial realizado por Ladanyi y cols [93], el SYT-SSX1 fue el único factor independiente de supervivencia global en pacientes con enfermedad localizada en el 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 [100] informaron la asociación de la fusión SYT-SSX1 con el 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, con un resultado variable entre 59-65% de positividad nuclear. La ciclina D1 participa con otros componentes del ciclo celular regulando diferentes conductas biológicas en diferentes tumores, como es el caso de su asociación con la vía Wnt-B/catenina [101], en donde la expresión inmunohistoquímica 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%) [101,102].

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 se ha descrito la eliminación del gen p16 INK4A (CDKN2A), como un evento genético frecuente en el sarcoma sinovial [69,102,103].

## **5. Diagnóstico**

El sarcoma sinovial es un tumor maligno de baja incidencia, se calcula que se diagnostican 2-4 sarcomas de partes blandas de las extremidades cada 100.000 habitantes y año, y, que un médico de atención primaria verá uno cada 24 años y un especialista general pocos más durante su práctica habitual. El conocimiento de la existencia y la importancia de la repercusión de una enfermedad tan poco frecuente, muchas veces ignorada también por el paciente, son fundamentales para una asistencia de calidad en tiempo y forma, factores de los que depende el pronóstico de la enfermedad. La aproximación diagnóstica y terapéutica adecuada se refiere, en primer lugar, al lugar 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 y el posterior tratamiento en relación con los resultados terapéuticos oncológicos y funcionales. Respecto al tiempo, cuanto antes comience el tratamiento de un sarcoma, mejor. El incumplimiento de 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 medicolegales. 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 [104,105,106].

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 precisa y exhaustiva exploración física y distintas pruebas complementarias.

Los estudios analíticos no presentan valores anormales que puedan contribuir directamente al diagnóstico [107]. No existen, por lo tanto, marcadores tumorales con valores elevados específicos para el sarcoma sinovial en analíticas convencionales [108].

Si nos enfrentamos a una tumoración persistente o en crecimiento de los tejidos blandos por protocolo debe realizarse un estudio de imagen adecuado antes de proceder a cualquier intervención diagnóstica o terapéutica (biopsia o cirugía), ya que dichos procedimientos pueden alterar los futuros estudios radiológicos del tumor.

Recordemos que el hematoma persistente “per se” no existe, sobre todo, sin la existencia de algunos factores de riesgo o causas de persistencia de los hematomas, por ejemplo, el tratamiento anticoagulante o la hemofilia. Un error relativamente frecuente es el de intervenir de forma no planeada un sarcoma con un diagnóstico previo de hematoma o absceso. La rotura del tumor relacionada con el drenaje quirúrgico contaminará todo el campo operatorio y dificulta de forma crucial las reintervenciones [109].

Una exploración rentable y sencilla suele ser la ecografía, pero es una exploración que adolece de ser explorador-dependiente, y, en los casos de sarcoma sinovial, puede inducir a errores debidos a la presencia de necrosis tumoral que puede llevar a diagnosticarlos como hematomas u otras lesiones de partes blandas, ya que, en muchas ocasiones, también se asocia a la presencia de posibles antecedentes de traumatismo en pacientes que desarrollan un sarcoma [110,111].

No existe ninguna técnica de imagen que permita diferenciar con certeza las lesiones benignas de las malignas, si bien la resonancia magnética (RM) ha mejorado considerablemente el rendimiento de los estudios radiológicos [112].

Con tal de poder ofrecer al paciente un enfoque y tratamiento adecuado, es imprescindible realizar una correcta estadificación del tumor, siendo crucial el papel y los avances en las técnicas de imagen, no sólo para 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 a un diagnóstico de probabilidad en base a los datos clínicos, para posteriormente realizar un estudio local mediante técnicas como la radiología simple (RX), ecografía (US), tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) (de preferencia ecografía y resonancia magnética que muestran un mayor rendimiento diagnóstico para los sarcomas de partes blandas) y un estudio de extensión mediante tomografía computerizada toracoabdominopélvica (TC TAP) para las localizaciones en extremidades inferiores y tomografía computerizada torácica (TC tórax) para las localizaciones en extremidades superiores y/o técnicas de Medicina Nuclear como la gammagrafía ósea convencional (GGO) y la tomografía de emisión de positrones (PET-TC). El conjunto de exploraciones complementarias no es excluyente sino sumatorio respecto al proceso diagnóstico y al seguimiento de los pacientes afectos por sarcomas sinoviales. El último de los pasos a seguir en el diagnóstico es la planificación y realización de una biopsia guiada [113,114].

El protocolo de diagnóstico debe estar dirigido y supervisado por un Comité de Tumores Musculoesqueléticos, que reúna a los distintos especialistas (Oncología Médica y Radioterápica, Cirugía Ortopédica Oncológica, Cirugía General, Cirugía Plástica, Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica, entre otros) especialmente formados y expertos en esta especialidad específica [48,104,105,106,107,115].

## CLINICA Y EXPLORACION FISICA

Respecto a las manifestaciones clínicas, el tiempo entre la presentación del primer síntoma y la primera consulta con el médico es variable, pero es uno de los factores de vital importancia para establecer el diagnóstico y el tratamiento de la forma más rápida que sea posible, con tal de mejorar el pronóstico de los pacientes con sarcoma sinovial [116,117]. Asimismo, múltiples publicaciones destacan la importancia del tiempo, el flujo de pacientes y la vía de consulta con Centros Especializados de Referencia [104,105,106].

Entre los signos y síntomas clínicos destaca el crecimiento lento del tumor en general, a menudo produciendo una impresión falsa sobre su malignidad y pudiendo inducir a errores y retrasos en su diagnóstico y tratamiento. Según Lawrence y cols., aproximadamente el 50% de todos los sarcomas de tejidos blandos se diagnostican dentro de los 4 primeros meses de su aparición [118]. En la mayoría de los casos, sin embargo, la presentación clínica previa antecede al diagnóstico alrededor de los 24-48 meses, pero existen casos descritos en los que el paciente refiere dolor o tumoración incluso 20 años antes de la consulta [110,119,120]. Es habitual que en estos casos se llegue a diagnósticos iniciales erróneos de artritis, sinovitis o bursitis, incluso tras la realización de los estudios complementarios pertinentes [121,122,123]. En algunos estudios publicados se establece una teoría de las diversas fases en la presentación clínica del sarcoma sinovial, un trabajo de revisión de la literatura revela 4 patrones ocultos: fase pre-tumoral caracterizada sólo por dolor o sensibilidad; la lesión inflamatoria aguda que se presenta como una artritis "caliente" o bursitis; la contractura crónica y el tumor postraumático [124].

La presentación clínica más frecuente es la de una tumoración o una tumefacción palpable y profunda, asociada a dolor espontáneo o dolor a la palpación en algo más de la mitad de los casos [69]. Con menos frecuencia, la única manifestación de la enfermedad es el dolor. El tumor

puede producir limitación de movimiento, pero rara vez se evidencia un trastorno funcional importante y cuando esto ocurre casi siempre se asocia a tumores de gran tamaño, larga evolución y poco diferenciados [125]. El mecanismo causante del dolor y la sensibilidad a la palpación es desconocido, pero presente de forma premonitoria en algunos de los casos [126]. Otros síntomas clínicos dependen de la localización del tumor y la afectación primaria o secundaria de los nervios puede provocar dolor irradiado, parálisis o síntomas sensitivos (hipoestesia, disestesia, parestesia) [127,128]. En los casos de tumoraciones de mayor tamaño existe la evidencia clínica de la presencia de circulación colateral [129].

Aunque en ningún caso el antecedente traumático se ha asociado como factor etiológico en los sarcomas de partes blandas, lo que si es cierto que en algunos sarcomas sinoviales el paciente refiere algún traumatismo previo de escasa intensidad ocasionado por actividades de recreo o deportivas [130]. El intervalo entre el traumatismo previo y la aparición del tumor es muy variable, oscilando desde pocas semanas a, incluso, más de 30 años [131]. Lo más probable es que el traumatismo sea una mera coincidencia o bien, un aviso premonitorio de la aparición del tumor, ya que esta entidad predomina en las extremidades, región corporal más propensa a sufrir lesiones traumáticas [48,124].

En algunos estudios la aparición del sarcoma sinovial se ha asociado a un implante metálico como una prótesis total de cadera (PTC), pero tampoco se ha podido establecer una relación directa entre la presencia de implantes metálicos y la aparición de procesos malignos en la zona [132].

También hay descritos casos de sarcomas de partes blandas en el campo de radiación terapéutica previa por otros motivos (sarcomas radio inducidos) [133].

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

### Radiografía simple

La aparición de estudios radiológicos de tecnología avanzada como la ecografía, la tomografía o la resonancia ha conducido a un menor uso de la radiología simple convencional para el estudio de los tumores o masas de partes blandas y, entre ellas, el sarcoma sinovial. Las radiografías simples realizadas en estos casos no suelen aportar información adicional, aunque en ciertas ocasiones permiten detectar calcificaciones sutiles u otras 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 resonancia magnética (RM). Como no nos es posible determinar si va a ser de ayuda o no, su uso para el diagnóstico, se considera que al ser un medio diagnóstico económico y accesible debe ser una exploración de rutina a realizar en el momento inicial para el estudio local [110,134,135].

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 asociadas a la tumoración de partes blandas (presentes aproximadamente en un 30% de los casos). Suelen aparecer en las radiografías simples como tumoraciones redondeadas u ovaladas, más o menos lobuladas o definidas, de pequeño tamaño y densidad variable, localizadas generalmente alrededor de una articulación [136]. El sarcoma sinovial no suele invadir directamente el hueso, aunque en un 15-20% de los casos puede producir desde una reacción perióstica, una erosión ósea superficial o incluso una invasión clara [135,137]. Si que parece bastante lógico que la afectación ósea predomine en algunas localizaciones determinadas, como, por ejemplo, la escapula (por el pequeño diámetro anteroposterior del hueso) y el pie o la mano (por proximidad de las partes blandas al hueso en profundidad) [85,138,139,140].



En el caso de la aparición de una destrucción masiva del hueso u osificación prominente, que es una eventualidad poco frecuente, se suele asociar a SS escasamente diferenciados, de larga evolución o de gran tamaño [141]. Por lo tanto, la característica radiológica más llamativa, presente en el 15-30% 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 [142]. 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 extraesquelético, un tumor que tiende a ocurrir en pacientes de mayor edad [138,143] **(FIGURA 12)**.

**FIGURA 12.a**



**FIGURA 12.b**



**FIGURA 12: Radiografía simple. a) Proyección anteroposterior (AP) de pelvis: Masa de partes blandas, parcialmente calcificada, en la cara posterior del muslo y que no parece afectar al hueso. Compatible con tumoración de partes blandas, miositis osificante o un hematoma calcificado. b) Proyección radiológica de radiología simple anteroposterior y lateral de rodilla. Se observa una masa de partes blandas con pequeñas calcificaciones dispersas en la región poplítea correspondiente a un sarcoma sinovial de dicha localización.**

La radiografía simple de tórax también es importante para el despistaje de diseminación a distancia del tumor, pero sólo detecta nódulos cuando su diámetro es superior a 1 centímetro, por lo que puede no detectar nódulos malignos subcentimétricos [115,144].

## Ecografía

La ecografía es una técnica indicada cuando se trata de valorar lesiones superficiales (palpables) de partes blandas. Entre sus ventajas destacaríamos su rentabilidad económica y su fácil realización mediante aparataje portátil en la actualidad. En su aplicación clínica en lesiones de partes blandas buscaríamos el cumplimiento de los siguientes objetivos:

- Diferenciar tumor de pseudotumor.
- Diferenciar las tumoraciones sólidas de las quísticas.
- Determinar la localización y la profundidad exacta.
- Precisar número, tamaño y contornos del tumor o tumores.
- Relación con las estructuras adyacentes (neurovasculares).
- Determinar la vascularización (Eco-Doppler).
- Formular una primera hipótesis diagnóstica.
- Guía y marcaje de biopsias y/o resecciones quirúrgicas.
- Planificación y exploración prequirúrgica
- Seguimiento.

Todo ello se consigue con buena calidad y, en ocasiones, con una alta especificidad, aunque adolece de menor sensibilidad respecto a otras técnicas. Aunque con menos fiabilidad que la RM, también la ecografía es capaz de detectar las recurrencias de los tumores superficiales, tras su exéresis quirúrgica. 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 [117,138,144,145].

El examen inicial debe determinar la existencia real del tumor, ya que en muchas ocasiones se trata de lesiones pseudotumorales originadas en: irregularidades del tejido graso subcutáneo,

cicatrices, variantes anatómicas (músculos supernumerarios) o incluso, subjetividades de los pacientes [115,146].

La diferenciación entre una lesión quística, sólida-quística y sólida mediante ecografía es de vital importancia en el diagnóstico, por ejemplo, en el estudio de lesiones quísticas no complicadas a nivel de muñeca, tobillo o rodilla (especialmente en zona poplítea) que sugieren con alta probabilidad el diagnóstico de ganglión o quiste sinovial. Para un correcto diagnóstico radiológico se hace 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 vascular anómalo ya que estas formaciones son habitualmente “avasculares”. Cualquier alteración en dichos criterios como engrosamiento parietal, tabicación o aumento de flujo sanguíneo deberá hacer sospechar de una patología de mayor trascendencia, como, por ejemplo, el sarcoma sinovial que puede tener apariencia quística, simulando quistes sinoviales, en especial en paciente jóvenes con lesiones alrededor de la articulación de la rodilla [111,147,148].

Caracterizando en particular con la ecografía el sarcoma sinovial, se describen como lesiones habitualmente redondeadas y bien definidas, homogéneas, evocando pocas sospechas de su naturaleza agresiva. Puede contener en su interior regiones de degeneración quística, hemorragia o necrosis, además de presentar patrones anómalos de vascularización en el estudio Doppler [117,135,139,144,149,150]. La ecografía diagnóstica podría tener indicación en los escasos casos reportados de sarcoma sinovial de aparición durante el embarazo o parto [151].

### Tomografía computerizada (TC)

La TC basa su semiología en los mismos principios que la radiología, permitiendo una mejor valoración del tumor y su extensión, al aportar una mayor resolución espacial. La capacidad de realizar cortes finos para obtener reconstrucciones bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D) de calidad, no sólo de las estructuras óseas, sino de las estructuras vasculares, con excelente resolución, hacen que sea considerada una técnica atractiva en algunos casos [144,152]. Una de estas utilidades concretas es la guía para las biopsias percutáneas, aportando seguridad y fiabilidad durante su realización [138,153,154], cuando no se pueda acceder mediante ecografía (en el caso concreto de nuestra Unidad, constituye la forma mayoritaria de guía para las biopsias). Sin embargo, sigue teniendo una menor resolución que la resonancia magnética (RM), por lo que su utilización es limitada en el campo de los sarcomas de partes blandas, ya que pequeñas lesiones pueden no ser detectadas en esta prueba [152,155].

Cuando son visibles al TC, estas lesiones son tumoraciones heterogéneas, de contornos polilobulados, con densidad similar o 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 [134,152,156].

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) [13,110,113,117,145,154,157].

### 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 convencional no computerizada. En los últimos años, tanto la TC computerizada como la RM se han convertido en una importante herramienta diagnóstica para la valoración de los sarcomas de partes blandas y tumores del sistema musculoesquelético. La RM presenta una serie de características ventajosas [158,159,160,161] para el diagnóstico, que la hacen superior o “de elección” al resto de pruebas complementarias como:

- mayor contraste de los tejidos blandos.
- capacidad multiplanar.
- ausencia de artefactos de “endurecimiento del haz” de la cortical ósea.
- mejor caracterización tisular debida a la diferente señal de la intensidad obtenida con diferentes secuencias de pulsos y parámetros de relajación.

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 una determinación más exacta de los márgenes de seguridad quirúrgicos [162,163]. La resonancia magnética también es útil para la monitorización de la respuesta a las terapias adyuvantes o neoadyuvantes como la quimioterapia y para el seguimiento postratamiento sobre todo en la detección de la recidiva tumoral [163,164,165]

En los últimos años se ha popularizado el uso de la imagen de resonancia 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 cualitativa 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 tumorales o neoformativas, 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. En trabajos recientes parece ser que la RMD puede ser útil en la mejor determinación del margen del tumor para el tratamiento radioterápico [166,167,168].

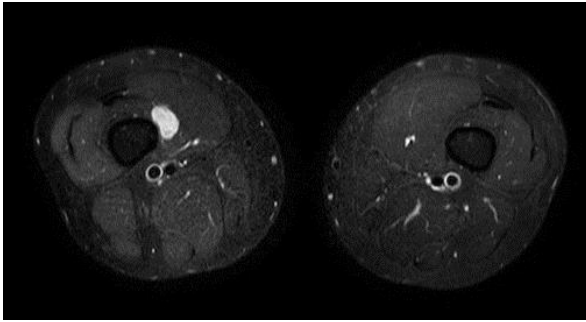
Históricamente, en diferentes trabajos de finales de siglo XX los sarcomas sinoviales se caracterizaban como lesiones que no presentan señal específica, mostrando una señal intermedia en T1 y una alta intensidad en T2 y STIR. Mostraban en el 78% de los casos lesiones heterogéneas que se atribuían a los distintos componentes de estos tumores [169].

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

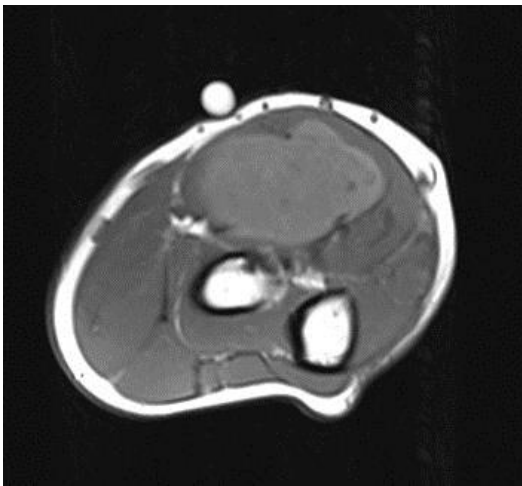
más actuales se sigue manteniendo que no presentan una señal específica distinta a la de otras tumoraciones. La imagen de RM no consigue diferenciar u orientar hoy día entre los subtipos histológicos, siendo este papel del patólogo. Los tumores por debajo de 5 cm son a menudo homogéneos en todas las secuencias y simulan procesos indolentes que con frecuencia presentan un crecimiento lento de hasta años de evolución pese a su carácter maligno con lo que el diagnóstico debe ser complementado con la clínica, otras técnicas y la biopsia para evitar confusión con lesiones benignas. Mientras que las lesiones de mayor tamaño son generalmente lobuladas, bien definidas y en secuencia T1 tienen una intensidad ligeramente inferior a la del músculo. En las imágenes potenciadas en T2, la mayoría son heterogéneas y con alta intensidad. Hay áreas del tumor que muestran alta señal en T1 y T2, provocadas por hemorragias o material proteico que han sido descritas hasta en un 73% de casos, contrastando con otros sarcomas de partes blandas donde la hemorragia es muy poco común. 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 sarcoma pleomórfico indiferenciado (antiguo 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, múltiples lóbulos 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 multilobulada, habitualmente bien definida que puede ser infiltrante, de señal intermedia, heterogénea en secuencias potenciadas en T1, e hiperintensa en las potenciadas en T2 [21,110,113,120,124,135,153,155,167,169,170]. **(FIGURAS 13 y 14)**



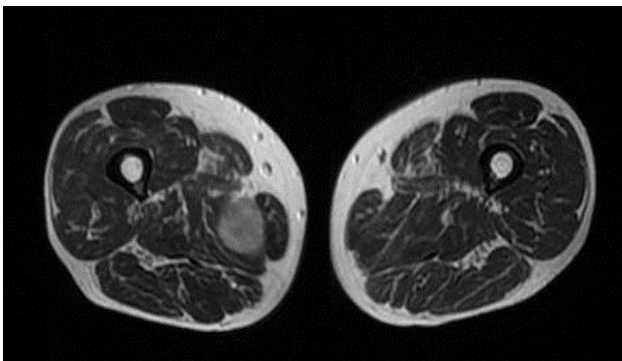
**FIGURA 13. Diversas imágenes de Resonancia Magnética en diferentes secuencias para sarcoma sinovial**



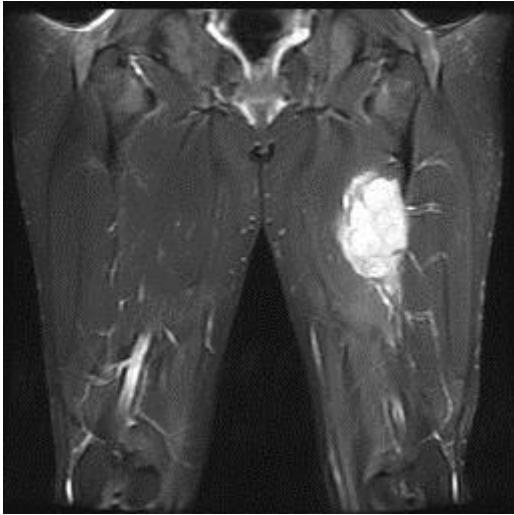
**a) Imagen axial de secuencias con contraste tipo STIR (secuencia empleada en resonancia magnética que permite suprimir la señal de determinados elementos o tejidos de forma específica) de sarcoma sinovial de muslo de pequeño tamaño,**



**b) Imagen axial en secuencia T1 (el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperarse se llama tiempo de relajación longitudinal, llamado también T1) de un sarcoma sinovial situado en el compartimento anterior del antebrazo.**



**c) Imagen axial en secuencia T2 (el tiempo que emplea en perder el 63% de su magnetización transversal) de un sarcoma sinovial situado en región adductora de muslo (compartimento medial).**



d) Imagen coronal en T1, donde se observa sarcoma sinovial de muslo con un aspecto heterogéneo, identificándose zonas de disminución de la intensidad de señal y otras de aumento de esta.

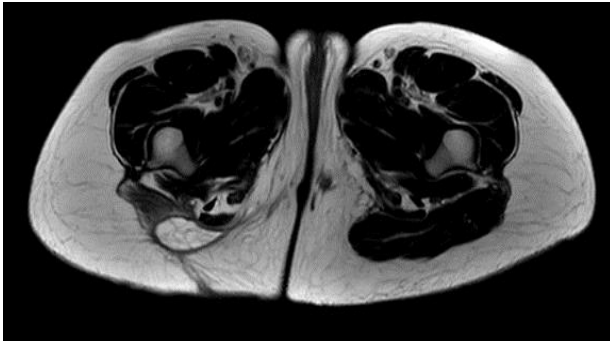


e) Imagen sagital en T1, de una caso de la serie de sarcoma sinovial localizado en pie

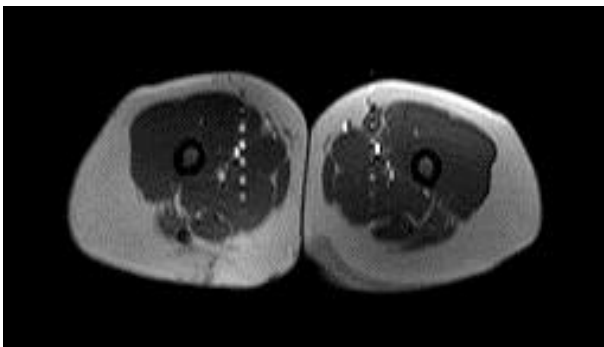
**FIGURA 14.** Estudio de seguimiento en sarcoma sinovial glúteo y muslo posterior que ponen de manifiesto el edema y los cambios inflamatorios secundarios a la cirugía en un caso de sarcoma sinovial



a) Imagen coronal T2



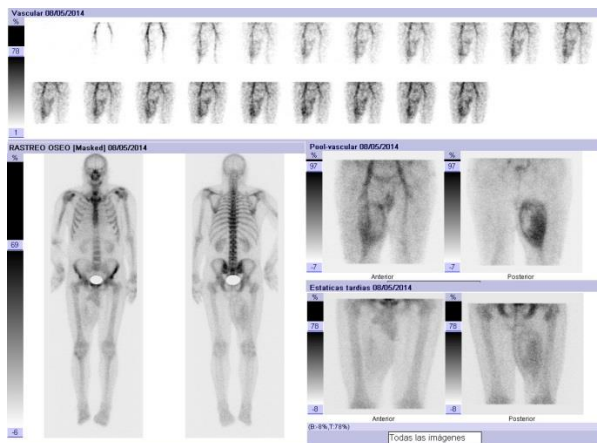
b) Imagen axial T2



c) imagen axial T1

### Gammagrafía

La gammagrafía ósea ha sido una prueba complementaria de ayuda en el pasado para el estudio de extensión a nivel óseo [110,171,172], pero hoy día se ha visto superado por la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), 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 [173,174]. **(FIGURA 15).**



**FIGURA 15. Gammagrafía ósea en la que se detecta hipercaptación a nivel de muslo derecho en un caso de sarcoma sinovial de compartimento adductor.**

### Tomografía por emisión de positrones (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 funcional o metabólica tras la administración de radiofármacos específicos, de los cuales el más usado es la 18F-fluordesoxiglucosa (FDG). La mayor captación del FDG de las lesiones malignas es la base de la aplicación de la técnica en oncología [174,175]. En el aparato locomotor existen captaciones óseas y en partes blandas que son fisiológicas o benignas y que se deben diferenciar de las malignas, de origen secundario o primario. 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 (negativas en PET). La PET/TC en el aparato locomotor permite especialmente la detección de metástasis, la estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento [174,176,177].

En el caso específico de los sarcomas de partes blandas el PET-TC puede contribuir o ser útil para:

- caracterización tumoral y estratificación de la agresividad.

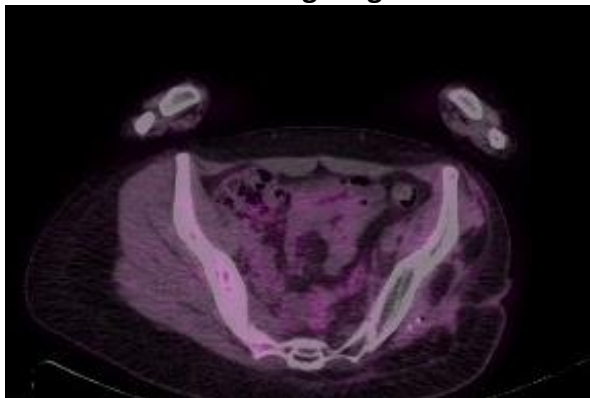
- guía de biopsia.
- estadificación y reestadificación.
- detección de la recidiva local y la monitorización del tratamiento.

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, dicha característica 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 o presentar mayor captación [176,178,179,180].

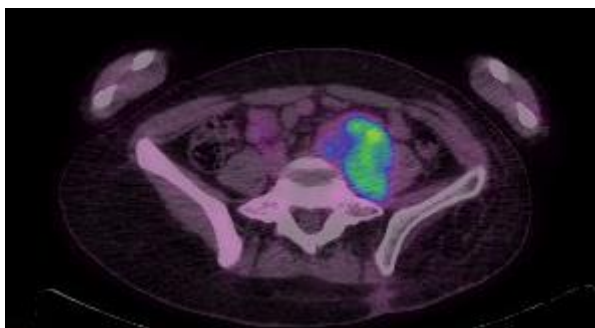
En la estadificación, la TC de tórax es muy eficaz para la detección de metástasis pulmonares (localización más frecuente de las metástasis). Sin embargo, la PET/TC con FDG es especialmente útil para la detección de las metástasis no sospechadas en las partes blandas y óseas, con mejor rendimiento global que la gammagrafía ósea [174,180,181].

En la detección de la recidiva local, la PET/TC con FDG puede ayudar a diferenciarla de los cambios postratamiento 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 [176,182,183]. **(FIGURA 16)**

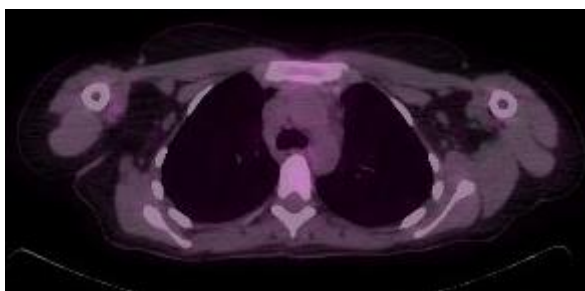
**FIGURA 16. Caso clínico con seguimiento mediante PET-TC. Paciente intervenida por sarcoma sinovial en región glútea. En el control PET-TC:**



**a) control local sin captación que indica ausencia de recidiva local: cambios postratamiento en el glúteo izqdo. Sin aumento significativo del metabolismo glucídico que sugiera la persistencia/recidiva tumoral.**



**b) En la cavidad pélvica se observa la presencia de una tumoración sólida retroperitoneal izquierda adyacente al psoas que presenta un comportamiento heterogéneamente hipermetabólico (SUVmáx 6,90; 52,5x63x76mm) altamente sugestiva de malignidad**



**c) En parénquima pulmonar se observan nódulos metabólicos no caracterizarles metabólicamente, pero sugestivos de metástasis.**

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) o Choi para la evaluación de la respuesta al tratamiento no son aplicables [164,183,184]. 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 [178,185].

La reducción de la captación de FDG puede utilizarse para identificar los pacientes respondedores y diferenciarlos de los pacientes no respondedores incluso de forma precoz (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 un incremento en la supervivencia global y en el intervalo libre de enfermedad que los no respondedores. Por lo tanto, es importante remarcar que la diferenciación en la detección de los respondedores y de los que no lo son implica 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 pacientes respondedores podrían ser incluidos en protocolos terapéuticos menos tóxicos [176,178,185,186,187,188]. También hay trabajos, en los que se indica la utilidad del SUV en el manejo terapéutico del sarcoma sinovial en concreto. En estos trabajos se concluye que aquellos pacientes un SUV mayor a 4,35, tuvieron un intervalo tiempo libre de enfermedad y una supervivencia menor, y, por tanto, tenían un alto riesgo de tener enfermedad recurrente o metastásica [180,189].

En resumen, la realización del PET-TC permite [189]:

- El PET/CT es un importante contribuyente a la clasificación del sarcoma, el pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

- El PET/CT proporciona una capacidad discriminadora del SUV tumoral para diferenciar los sarcomas de bajo grado en subtipos adecuados.
- El PET/TC facilita la identificación temprana de los pacientes que responderán al tratamiento.
- El PET/CT aumenta el rendimiento al limitar su uso a pacientes que están en mayor riesgo de metástasis.
- Ensayos prospectivos más grandes serán útiles para establecer aún más el valor clínico de PET/CT en los sarcomas.

### Biopsia

La biopsia se define como el “examen microscópico de una porción de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo” y permite “diagnosticar con exactitud ciertas enfermedades”, normalmente es empleada con motivos diagnósticos. Las razones o motivos que justifican la necesidad de la biopsia en la inmensa mayoría de los casos en oncología son las siguientes [190]:

- Diferenciación diagnóstica entre tumor benigno y maligno.
- Confirmación que se trata de un tumor proveniente del tejido conjuntivo y diferenciarlo de tumores hematológicos, tumores germinales o metástasis de carcinoma, en los que como primera medida no estaría justificado un tratamiento quirúrgico sistemático.
- Definición desde el diagnóstico del tipo de cirugía que debe realizarse (la mayoría de los tumores conjuntivos benignos pueden enuclearse, mientras que un sarcoma exige una cirugía ampliada con márgenes, hecho que constituye uno de los factores pronósticos más importantes). Todo ello es de vital importancia para evitar los



posibles problemas derivados de una inadecuada cirugía inicial (por márgenes inadecuados o por rotura tumoral).

- Planteamiento de un tratamiento neoadyuvante cuando se trata de un tumor localmente avanzado.

Anteriormente, la elección de la técnica de biopsia para las tumoraciones de partes blandas dependía del tamaño y la localización de la lesión. La técnica considerada de referencia era la biopsia incisional para las masas grandes y profundas, contando entre sus ventajas la posibilidad de conseguir abundante material para el diagnóstico histológico. Sin embargo, dicha técnica presentaba algunos inconvenientes como la posible diseminación local del tumor hacia los compartimentos adyacentes, los riesgos de hematoma, las complicaciones de la herida por infección y la necesidad de hospitalización del paciente [11,191,192]. La alternativa más correcta, en la actualidad, es realizar la biopsia de forma percutánea guiada por técnicas de imagen, por lo que será fundamental contar con un Servicio de Radiodiagnóstico 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 90% en la actualidad [117,191,192,193,194,195].

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 locoregional en el estudio de RM, bajo el concepto de esta anatomía compartimental [196,197].

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

- Atravesar un solo compartimento anatómico.
- El trayecto debe coincidir con la vía de abordaje quirúrgico prevista para evitar comprometer el abordaje quirúrgico definitivo.

Junto a estos dos principios básicos, se debe evitar la contaminación del eje vasculonervioso principal y las articulaciones (por ello, no son apropiadas las biopsias guiadas mediante técnica artroscópica, tan solo indicadas en los casos de alta seguridad de diagnóstico de benignidad) [198]. Es importante planificar la localización de la biopsia, en definitiva, la parte de la lesión 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 otras 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 (en la actualidad parece aconsejable la obtención de más de 4 muestras para realizar mayor número de estudios diagnósticos). Parece establecido que las agujas deben ser de al menos 16 G, con cilindros de 10-20 mm. A la hora de la gradación de las muestras de aguja gruesa, se debe aceptar que la presencia de áreas de alto grado en varios de los cilindros permite el diagnóstico de sarcoma de alto grado (porque es poco probable que contando con mayor material en la muestra podamos determinar 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 pudiera corresponder a focos solitarios o limitados de necrosis. Sin embargo, los patólogos deben distinguir y estar seguros de que se trata de necrosis coagulativa y no hialina, por un tratamiento o cirugía previa. [13,194,197,199,200]

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 [147,201,202].

En determinadas circunstancias, podría ser preferible la realización con control de TC, técnica actual con una eficacia entre el 70-90 % en estudios comparativos con el espécimen resecado y dependiendo de las series [196,199,200,203,204] indicada cuando la visualización ecográfica no sea óptima o en el caso particular de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales en el Hospital de Sant Pau, dentro de la serie que nos ocupa, por preferencia explícita de los especialistas en radiodiagnóstico con una amplia experiencia y dominio de la técnica diagnóstica de biopsia guiada por TC en el caso concreto del sarcoma sinovial y el resto de tumores musculoesqueléticos (actualmente, en la Unidad el 95% de las biopsias realizadas son guiadas por tomografía computerizada) [205]. **(FIGURA 17)**.

**FIGURA 17.**



**a) Aguja Trucut para biopsia de tumoraciones de partes blandas**



**b) Detalle de la aguja con la lanceta y el depósito en ella de la muestra**



**c) Visión tomográfica de seguimiento de aguja de biopsia, hasta llegar a la tumoración correspondiente a sarcoma sinovial paravertebral.**

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 [206], 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%. 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.

Dicho estudio fue realizado bajo los auspicios de la MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) y repetido con diez años de diferencia con los mismos resultados [191]. Estos amplios estudios fueron realizados sobre biopsia abiertas o quirúrgicas, motivo por el cual se pasó a realizar las biopsias en Oncología Musculoesquelética de forma percutánea dirigida para evitar los problemas y complicaciones secundarias a las biopsias quirúrgicas [153,207,208].

Las perspectivas de futuro en el proceso de la biopsia de partes blandas quizás estén en la guía de biopsias por resonancia magnética, por PET-TC o por PET-RM como nuevas técnicas de guiado radiológico quirúrgicas [195,209,210,211] y en la investigación y el progreso en la interpretación de la biopsia líquida [212].

## 6. Diagnóstico diferencial

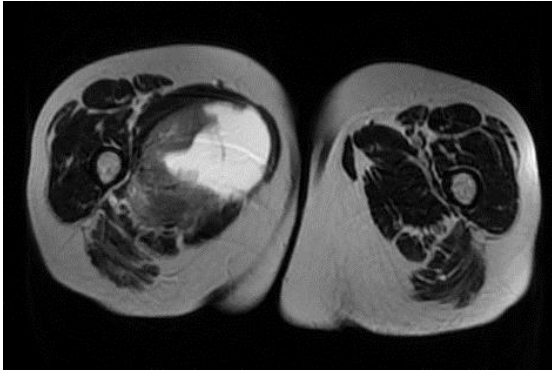
### RADIOLÓGICO (PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN)

Como ya hemos señalado previamente uno de los pasos fundamentales para el diagnóstico de los tumores de partes blandas y, en concreto del sarcoma sinovial, son las pruebas complementarias de imagen. El sarcoma sinovial no muestra un patrón de imagen específico, por tanto, el pilar fundamental para el diagnóstico se basará en los resultados de la biopsia y su estudio anatomopatológico, siendo de extraordinaria importancia e interés la presunción diagnóstica por clínica, exploración física y pruebas de imagen.

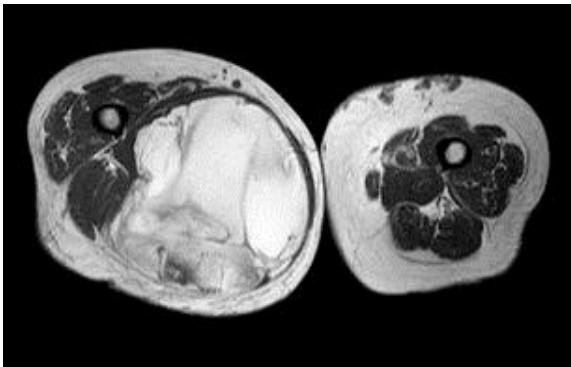
El diagnóstico diferencial radiológico, lo deberíamos establecer con las siguientes entidades [54,135,153,213]:

- Sarcoma pleomórfico indiferenciado o UPS (“undifferentiated pleomorphic sarcoma” que corresponde al antiguo fibrohistiocitoma maligno) **(FIGURA 18)**.
- Liposarcoma **(FIGURA 19)**.
- Angiosarcoma.
- Fibrosarcoma.
- Sinovitis villonodular.
- Calcinosis tumoral.
- Condrosarcoma.
- Osteosarcoma.
- Hemangioma.

Pero como ya hemos comentado el diagnóstico final se basa en la coordinación entre la clínica, la radiología y la histología y en muchas ocasiones sólo es posible esclarecerlo mediante el informe anatomopatológico.



**FIGURA 18.** Imágenes de RM axial en secuencia T2 correspondientes a un sarcoma pleomórfico indiferenciado o fibrohistiocitoma maligno.



**FIGURA 19.** Imágenes de RM axial en secuencia T2 correspondientes a un liposarcoma de bajo grado.

HISTOLÓGICO/MORFOLÓGICO (ANATOMOPATOLÓGICO)

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico depende del subtipo de sarcoma sinovial [114,214].

*Sarcoma sinovial bifásico*

El subtipo bifásico es el que menos problemas de diagnóstico diferencial ocasiona, sobre todo cuando los tumores se localizan cerca de las articulaciones. El diagnóstico diferencial fundamental, en estos casos, se debe establecer con:

- Carcinosarcoma: el elemento glandular suele mostrar un grado significativamente mayor de pleomorfismo nuclear que el que se observa en el componente epitelial del subtipo bifásico [12].
- 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 [215].
- 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, el mesotelioma maligno es típico de 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 [216].

#### *Sarcoma sinovial monofásico fibroso*

El subtipo monofásico fibroso presenta gran dificultad para la diferenciación de otros tumores con predominio de células fusiformes como el fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, tumor maligno de vaina de nervio periférico (TMVNP), tumor fibroso solitario o carcinoma fusocelular. En ocasiones se necesita recurrir a técnicas de inmunohistoquímica y, en los casos más difíciles, a estudios de citogenética o de genética molecular [12,58,217]. El diagnóstico diferencial fundamental, en estos casos, se debe establecer con:



- 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 “hemangiopericitoide” y, lo que es más importante, la demostración de diferenciación epitelial (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 [89,97,185,218].
- Leiomiosarcoma: 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 queratina 8/18, el leiomiosarcoma se tiñe intensamente con actina de músculo liso y muchos expresan actina muscular específica, desmina y caldesmon [118,219].
- Tumor maligno de vaina de nervio periférico (TMVNP): dada la supuesta sensibilidad del sarcoma sinovial a la quimioterapia 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 [26,27,34,49]. Con respecto de las técnicas inmunohistoquímicas dos tercios de los TMVNP se tiñen de manera focal con la proteína S-100 [68,220,221]. Como la proteína S-100 se expresa también hasta en el 30% de los sarcomas sinoviales, no permite

distinguir estas dos entidades [72,75]. Además, aunque hasta un 90% de los sarcomas sinoviales expresan EMA o AE1/AE3, estos antígenos pueden encontrarse también en algunos TMVNP [72,75]. En estos casos, la tinción con queratinas 7 y 19 puede ser útil ya que las expresan la práctica totalidad de los sarcomas sinoviales. Si bien el estudio de Coindre y cols [221] indicaba que hasta el 75% de los TMVNP tienen una translocación t (X;18), otras publicaciones realizadas por distintos grupos han observado que esta translocación es exclusiva del sarcoma sinovial [94,95,96,97,98,99,100,222].

- Tumor fibroso solitario: es un tumor raro. A diferencia del sarcoma sinovial, el patrón vascular característico se observa en la totalidad del tumor y el 80% de casos muestra positividad para CD34 (marcador que suele ser negativo en el sarcoma sinovial). Los análisis moleculares han descubierto que casi todos los TFS albergan un gen de fusión NAB2-STAT6, que se considera específico de este tipo de tumor [223].

#### *Sarcoma sinovial monofásico epitelial*

La diferenciación respecto a los adenocarcinomas 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 [224].

#### *Sarcoma sinovial pobremente diferenciado*

Su apariencia histológica es semejante a los sarcomas de células pequeñas y redondeadas formada por tumores de la familia Ewing, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor fibroso solitario, condrosarcoma mesenquimal o linfoma. La identificación de un componente más característico del 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 inmunohistoquímicas y moleculares [12,57,58,60,62,66,68,69,89,92,225,226].

## **7. Estadíaaje**

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 localización compartimental del tumor o la presencia o ausencia de metástasis [227].

### *¿Cómo se determina la etapa o estadio?*

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para sarcomas de tejidos blandos es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), el cual se basa en cuatro piezas clave de información:

- La extensión del tumor (T): ¿De qué tamaño es el cáncer?
- La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N): ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos adyacentes?
- La propagación (metástasis) a sitios distantes (M): ¿Se ha propagado el cáncer a órganos distantes tal como a los pulmones?
- El grado (G) del cáncer: ¿En qué tanto las células del sarcoma se parecen a las células normales?

### Sistema de estadificación AJCC

La clasificación más útil desde el punto de vista pronóstico es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [109], como ya se ha indicado con anterioridad. La clasificación ha sufrido diferentes modificaciones o cambios en las últimas tres décadas (precisamente, como detalle, en el año 2019 se celebra el sesenta aniversario American Joint Committee on Cancer, AJCC) [228,229,230,231].

Sigue siendo la clasificación de estadiaje más utilizada en nuestro medio permitiendo una buena correlación entre la clínica y el pronóstico, además de una buena discusión terapéutica de los casos. Dicha clasificación valora el grado histológico, el volumen tumoral y la presencia o no de enfermedad ganglionar o metástasis. Como inconvenientes podríamos indicar que este sistema fue diseñado para aplicar a los sarcomas de partes blandas de cualquier localización sin establecer distinciones entre ellas, ya que localizaciones como pueden ser las extremidades, el retroperitoneo o cabeza y cuello presentan características diferenciales entre ellas, especialmente importantes para el abordaje quirúrgico. Por otro lado, utiliza como dimensión discriminativa, 5 cm, lo cual no deja de ser un valor tomado de manera arbitraria [49].

El sistema de estadiaje AJCC para sarcoma óseo y de tejidos blandos (SPB) ha sido revisado a la 8a edición en 2017 [232]. Los siguientes son los principales cambios en la 8a edición del sistema de ensayo AJCC para los SPB:

- Hasta la 7a edición (**FIGURA 20. TABLA 3a**), se utilizó la misma clasificación en estadios independientemente de las localizaciones anatómicas de los SPB [231]. En la 8a edición (**FIGURA 21. TABLA 3b**), se adoptan diferentes sistemas de ensayo en función de los sitios anatómicos de SPB. En la estadificación de los SPB, las

localizaciones tumorales se dividen en cuatro categorías: (i) tronco y extremidades; (ii) retroperitoneo; (iii) cabeza y cuello; y (iv) abdomen y órganos viscerales torácicos. Sin embargo, los grupos de estadiaje respecto al pronóstico de los SPB en las dos últimas categorías no están definidos; con respecto a los SPB del tronco y las extremidades, un tumor con metástasis de ganglios linfáticos regionales sin metástasis a distancia (cualquier T N1 M0 cualquier G) se clasifica como estadio IV en la 8a edición. En la 7a edición, cualquier T N1 M0 cualquier G se definió como estadio III.

- En la 7a edición, el factor T se dividió en dos categorías: T1, 5 cm y T2, >5 cm. Sin embargo, en la 8a edición, el factor T se clasifica en cuatro categorías: T1 > 5 cm; T2 de 5 a 10 cm; T3 de 10 a 15 cm y T4 >15 cm.

Como resultado, los estadios IA y IB no han cambiado, el estadio IIA en la 7a edición se ha mantenido como estadio II en la 8a edición, y el estadio IIB en la 7a edición ha cambiado a estadio IIIA en la 8a edición. El estadio III de la 7a edición se ha dividido en estadio IIIA para tumor T2 y IIIB para tumores T3 y T4 en la 8a edición dependiendo del tamaño del tumor. Además, cualquier T N1 M0 cualquier G ha cambiado de estadio III en la 7a edición a estadio IV en la 8a edición. Los SPB con metástasis a distancia no han cambiado de pertenencia al estadio IV en ambas ediciones. **(FIGURA 22)**

Para validar si la puesta en escena del sistema AJCC para SPB del tronco y las extremidades supone una mejor escenificación que la 7a edición mediante revisión y paso a la 8a edición, la importancia de la clasificación de cualquier T N1 M0 cualquier G como estadio IV y la división del tamaño del tumor en cuatro categorías debe ser evaluada. El estudio reciente de Fisher y cols. ha intentado responder a esas preguntas [232]. Fisher y cols. han utilizado los datos de registro de más de 1.500 centros acreditados por la Comisión sobre el Cáncer obtenidos de la Base Nacional de Datos sobre el Cáncer (NCDB) de los Estados Unidos. Los datos de la NCDB

cubren el 70% de los pacientes con cáncer recién desarrollado, en los que se han registrado 24 millones de datos de pacientes con cáncer desde 1985. Obtuvieron un gran número de datos sobre 26.144 pacientes de 18 años o más con SPB del tronco y las extremidades de la base de datos, y los pacientes fueron clasificados utilizando las ediciones 7 a 8 para examinar la validez de la puesta en escena de la 8a edición y analizar el pronóstico de cada estadio. El "hazard ratio" (HR) del riesgo de muerte basadas en cada estadio de la 7a edición fueron de 1,2 para la estadio IB, 1,4 para IIA, 1,6 para el IIB, 3,6 para III y 14,1 para IV con la estadio IA como referencia. En cambio, los datos para la 8a edición fueron 1,2 para el estadio IB, 1,4 para II, 2,6 para IIIA, 4,0 para IIIB y 14,1 para IV con el estadio IA como referencia. En el estadio IV, los HR fueron 6.2 para M1 y 15.3 para N1 M0. El riesgo de muerte aumentó a medida que aumentaba el estadio, lo que indica que ambas ediciones del sistema de estadiaje son efectivas.

Sin embargo, en la 7a edición se observó un gran aumento en la HR en los estadios IIB y III, mientras que dicho aumento se observó entre las etapas IIIA y IIIB en la 8ª edición. En la 8a edición, cuando se evalúa de acuerdo con la supervivencia global de 5 años (OS), las tasas de supervivencia global a 5 años fueron las siguientes: estadio IIIA, 62,4%; IIIB, 50,1%; estadio IV N1M0, 33,1%; y M1, 12,4%. La supervivencia a 5 años de N1M0 fue significativamente mejor que el de M1 ( $P < 0.001$ ) y significativamente peor que la enfermedad localizada ( $p < 0.01$ ). Al evaluar el factor T, las tasas de supervivencia a 5 años de T1 y T2 en la 7a edición fueron del 78,8% y 58,8%, respectivamente, y el tumor T2 tuvo un pronóstico significativamente más pobre ( $P < 0.01$ ). En la 8a edición, la tasa de supervivencia a 5 años de T2 fue del 62,6%, lo que indica un pronóstico significativamente peor que T1 ( $P < 0.01$ ). Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años de T3 y T4 fueron del 53,5% y del 56,1%, respectivamente, y no se observó ninguna diferencia significativa ( $p = 0,52$ ).

Dado que cualquier T N1M0 se clasifica como estadio IV en los sistemas de estadificación de la mayoría de los cánceres, su clasificación como estadio III en la 7a edición del sistema de estadiaje AJCC para SPB puede haber causado confusión. En la 8a edición, cualquier T N1M0 se restablece al estadio IV como en la 6a edición [230]. Sin embargo, el estudio de Fisher y cols. ha sugerido que el pronóstico de cualquier T N1M0 era similar al estadio IIIB que M1 en términos de riesgo de muerte (HR) y casi entre IIIB y M1 en términos de la tasa de supervivencia de 5 años. Dada la diferencia significativa entre N1M0 y M1 en términos de riesgo de muerte (HR), es difícil concluir si era razonable reclasificar N1M0 a estadio IV en la 8a edición. Teniendo en cuenta la similitud con otros tipos de cáncer, N1M0 es más fácil de entender como estadio IV. Sin embargo, puede ser más apropiado establecer N1M0 como estadio IVA y M1 como IVB.

En cambio, en lo que respecta al factor T, que se divide en cuatro categorías, la validez de T3 y T4 no pudo confirmarse sobre la base de los resultados del estudio de Fisher y cols.; más bien, podría ser mejor clasificar el factor T en tres categorías definiendo a los tumores mayores de 10 cm como T3.

En otro estudio similar al de Fisher y cols. Cates también ha presentado los datos sobre 21.396 pacientes de 18 años o más con SPB del tronco y las extremidades obtenidos de la base de datos Epidemiología de Vigilancia y Resultados finales (SEER) [233]. A diferencia del estudio de Fisher y cols., el de Cates ha utilizado la supervivencia específica de la enfermedad en lugar del sistema de estadificación; por lo tanto, es difícil comparar directamente los resultados de ambos estudios. Sin embargo, se plantearon de nuevo las preocupaciones sobre la reclasificación de N1M0 y M1 en los factores de estadio IV y T en cuatro categorías. Cates también ha llegado a la conclusión de que la 8a edición no supera a la 7a edición. **(Figura 22)**

Fisher y cols. [234] también han examinado la validez de la 8a edición del sistema de estadiaje AJCC para SPB retroperitoneal utilizando los datos NCDB. Aunque el factor T se divide en cuatro categorías como en el caso de los SPB del tronco y la extremidades, no se observó ninguna diferencia significativa en términos de pronóstico de T1 a T4, lo que indica que el pronóstico de los SPB retroperitoneales no se podía predecir solo con factor T. Además, las curvas de supervivencia del SPB retroperitoneal no se dividieron claramente en función de cada estadio como las del tronco y las extremidades. Estas observaciones sugieren que sería significativo separar el sistema de estadiaje de los SPB de acuerdo con los sitios anatómicos. En el futuro, se debe optimizar el sistema de estadiaje correspondiente a cada localización anatómica.

Junto con la puesta en escena del sistema de la AJCC, el sistema de estadificación del cáncer más ampliamente utilizado es la clasificación TNM de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC). Para el SPB del tronco y la extremidades, cualquier T N1M0 cualquier G se clasifica como estadio IIIB en la 8a edición de la UICC, que es similar a la 7a edición y se define como estadio IV en la 8a edición de AJCC [235]. Por el contrario, para el SPB retroperitoneal, cualquier T N1M0 cualquier G se conserva como estadio IIIB tanto en la 8a edición de la UICC como en la AJCC. Por lo tanto, es necesario prestar mucha atención a cómo se resolverá dicha disociación entre los sistemas de ensayo UICC y AJCC para SPB del tronco y las extremidades.

El pronóstico de los SPB cambiará con el tiempo a medida que avance la tecnología de tratamiento y diagnóstico. Sobre la base del estudio de Fisher y cols. [234], se considera un método extremadamente importante y útil para verificar la validez del sistema de estadiaje ajustando los casos anteriores a la clasificación de etapa actual. Al mismo tiempo, los datos deben obtenerse y utilizarse de forma prospectiva como base para planificar la puesta en



escena futura, y se necesitan esfuerzos constantes para el desarrollo de un mejor sistema de ensayo para los SPB.

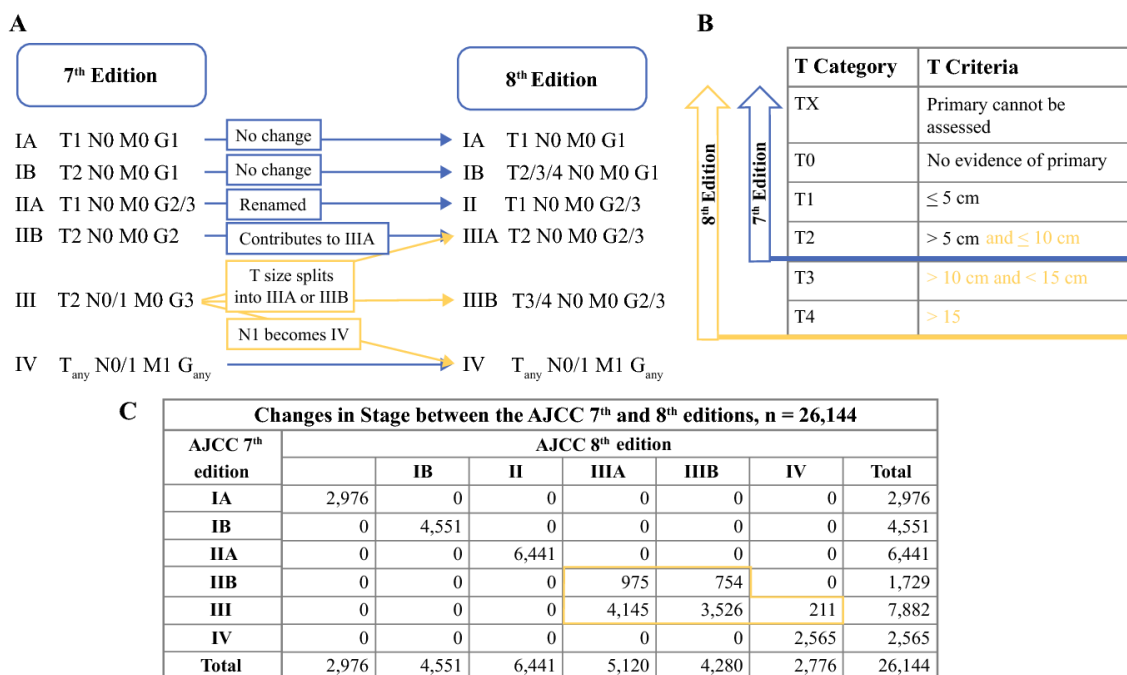
**FIGURA 20. TABLA 3a Estadiaje AJCC (Clasificación UICC/AJCC 7ª Ed)**

Staging System	Description
<b>AJCC 7th edition<sup>a</sup></b>	
T1a	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, superficial
T1b	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, deep
T2a	Tumor >5 cm in greatest dimension, superficial
T2b	Tumor >5 cm in greatest dimension, deep
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
<b>Stage groups</b>	
Stage IA	T1a/b; N0; M0; G1
Stage IB	T2a/b; N0; M0; G1
Stage IIA	T1a/b; N0; M0; G2/3
Stage IIB	T2a/b; N0; M0; G2
Stage III	T2a/b; N0; M0; G3
	Any T; N1; M0; any G
Stage IV	Any T; Any N; M1; any G

**FIGURA 21. TABLA 3b Estadiaje AJCC (Clasificación UICC/AJCC 8ª Ed)**

<b>AJCC 8th edition<sup>b</sup></b>	
T1	Tumor ≤5 cm in greatest dimension
T2	Tumor >5 cm and ≤10 cm in greatest dimension
T3	Tumor >10 cm and ≤15 cm in greatest dimension
T4	Tumor >15 cm in greatest dimension
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
<b>Stage groups</b>	
Stage IA	T1; N0; M0; G1
Stage IB	T2, T3, T4; N0; M0; G1
Stage II	T1; N0; M0; G2/3
Stage IIIA	T2; N0; M0; G2/3
Stage IIIB	T3, T4; N0; M0; G2/3
Stage IV	Any T; N1; M0; any G
	Any T; any N; M1; any G

**FIGURA 22. Imagen comparativa entre la 7ª Edición y la 8ª edición del Sistema AJCC**



**Sistema de estadificación MSTS (Musculoskeletal Tumor Society)**

A efectos de clasificar los tipos de tratamiento quirúrgico, Enneking estableció un sistema de estadiaje 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. **(FIGURA 23. TABLA 4)**

**FIGURA 23. TABLA 4 Estadiaje MSTS (Enneking)**

Enneking sarcoma staging			
Stage	Grade (G)	Site (T)	Regional or Distant Metastasis (M)
IA	Low (G1)	Intracompartmental (T1)	No
IB	Low (G1)	Extracompartmental (T2)	No
IIA	High (G2)	Intracompartmental (T1)	No
IIB	High (G2)	Extracompartmental (T2)	No
III	Any	Any	Yes

*Adapted from Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res 1980;153:111; with*

Además de la situación intra o extracompartmental, la clasificación contempla el grado histológico bajo o alto y la presencia o ausencia de metástasis. Este sistema que pone más énfasis en 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 [48,236].

*Sistema de clasificación de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC). Gradación tumoral*

El grado histológico es parte importante, además, de la información que se utiliza para determinar el estadio de un sarcoma. El sistema de estadificación divide a los sarcomas en tres grados (del 1 al 3). El grado de un sarcoma ayuda a predecir cuán rápidamente crecerá y se propagará. Asimismo, resulta útil para predecir el pronóstico de un paciente y ayuda a determinar las opciones de tratamiento. **(FIGURA 24. TABLA 5)**

El grado de un sarcoma se determina utilizando un sistema conocido como el sistema francés o FNCLCC [237,238,239], y se basa en tres factores:

- **Diferenciación:** a las células cancerosas se les asigna un puntaje entre 1 y 3; el 1 se asigna cuando se asemejan a las células normales y el 3 cuando las células tumorales presentan muchas anomalías. A ciertos tipos de sarcoma se les asigna automáticamente una puntuación más alta.
- **Recuento mitótico:** para saber cuántas células tumorales se están dividiendo al observarse con el microscopio; se asigna un puntaje de entre 1 y 3 (un valor menor significa que se observaron menos células dividiéndose).
- **Necrosis tumoral:** para ver qué tanto el tumor está compuesto de áreas necróticas; con un puntaje entre 0 y 2 (un valor menor significa que había menos tejido necrótico).

A cada factor se le asigna una puntuación, y luego se suman las puntuaciones para determinar el grado del tumor. Los sarcomas que tienen células que se parecen más a las normales y que tienen menos células dividiéndose son generalmente clasificados en una categoría de bajo grado. Los tumores de bajo grado suelen crecer lentamente, se propagan con más lentitud y a menudo tienen un pronóstico más favorable que los tumores de grados más elevados. A ciertos tipos de sarcoma, como es el caso del sarcoma sinovial, se les asigna automáticamente puntuaciones mayores para la diferenciación. Esto afecta tanto la puntuación general ya que raramente son considerados como de bajo grado.

El significado numérico de la gradación es el siguiente:

GX: no se puede evaluar el grado (debido a que la información está incompleta).

Grado 1 (G1): puntaje total de 2 o 3.

Grado 2 (G2): puntaje total de 4 o 5.

Grado 3 (G3): Puntaje total de 6, 7 o 8

**FIGURA 24. TABLA 5 Sistema de clasificación de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC).**

**Tumor differentiation**

Score 1 Sarcomas that closely resemble normal adult mesenchymal tissues

Score 2 Sarcomas for which histologic typing is certain

Score 3 Embryonal and undifferentiated sarcomas, synovial sarcoma, and sarcomas of uncertain differentiation

**Mitotic count**

Score 1 0–9 mitoses/10 hpf

Score 2 10–19 mitoses/10 hpf

Score 3  $\geq 20$  mitoses/10 hpf

**Tumor necrosis**

Score 0 No necrosis

Score 1 <50% tumor necrosis

Score 2  $\geq 50\%$  tumor necrosis

Histologic grade (tumor differentiation + mitotic count + tumor necrosis)

Grade 1 (low grade) Total score: 2 or 3

Grade 2 (intermediate grade) Total score: 4 or 5

Grade 3 (high grade) Total score: 6, 7, or 8

*FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; hpf, high-power field.*

## 8. Tratamiento

En líneas generales, el esquema de tratamiento del sarcoma sinovial sigue las características terapéuticas generales de los sarcomas de partes blandas, grupo al que pertenece y según la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) se encuentra dentro del grupo de los tumores de diferenciación incierta [51].

Históricamente, la amputación o desarticulación de extremidades era considerada como el tratamiento estándar de los sarcomas de partes blandas localizados en los miembros. Sin embargo, en las últimas décadas y debido a la aplicación del tratamiento multimodal, la mayoría de los sarcomas de partes blandas pueden ser tratados mediante conservación de la extremidad afecta y progresivamente se ha observado una disminución del tratamiento mediante amputación o desarticulación hasta llegar a tasas actuales de cirugía ablativa con sacrificio de extremidad menores al 10% de los casos [240].

El uso general de cirugía conservadora de extremidad se impuso gracias al estudio de los resultados de un trabajo realizado por Rosenberg y cols [241] en el año 1982 y dentro del ámbito del National Cancer Institute en Bethesda, Maryland (EE. UU.), se trataba de un ensayo que aleatorizaba a los pacientes para realizar o amputación o cirugía conservadora más radioterapia (RDT) postoperatoria. En ambos grupos se estableció tratamiento sistémico mediante quimioterapia postoperatoria o adyuvante con metrotexato, doxorubicina y ciclofosfamida. Los resultados del estudio indicaron que era posible realizar cirugía conservadora combinada con radioterapia y quimioterapia en régimen postoperatorio, consiguiendo tasas de supervivencia similares al grupo de pacientes tratados mediante amputación de extremidad. Esta modalidad de tratamiento conservador permitía, además, mantener la funcionalidad de la extremidad y la amputación reduciría la indicación a aquellos casos en los que la anatomía local del tumor no permitiese la cirugía conservadora (p. ej. afectación de estructuras neurovasculares principales de la extremidad). Por tanto, en las últimas décadas, se debe establecer una clara relación entre un planteamiento conservador de la extremidad y los tratamientos coadyuvantes, sobre todo la radioterapia y la cirugía en relación con el control local del tumor [242,243,244].

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el gran pilar de la terapia multimodal para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas en general y del sarcoma sinovial en particular. El objetivo principal de la cirugía sería el de obtener márgenes quirúrgicos libres o adecuados sin que el paciente sufra menoscabo funcional o secuelas a corto y/o largo plazo.

Por lo tanto, los principios básicos a seguir para el salvamento de extremidades serían:

- Obtención de margen oncológico seguro

- La resección prima sobre reconstrucción
- Adecuada cobertura de partes blandas

La cirugía será conservadora siempre que sea posible la resección o exéresis local del tumor [48]. Enneking [238,245] y Campanacci [246], clasificaron los tipos de cirugía con relación a los márgenes quirúrgicos conseguidos:

- **Cirugía intralesional:** cirugía practicada a través del borde macroscópico de la lesión con penetración por disección del tumor. Es una maniobra quirúrgica que puede producir siembra y progresión local del tumor, así como diseminación a distancia por angiogénesis y embolización tumoral.
- **Cirugía marginal:** el tumor se extirpa entero, incidiendo a lo largo de la cápsula o pseudocápsula, algunas islas de células tumorales pueden permanecer en la pseudocápsula (satélites) o más lejos en el mismo compartimiento. No se considera una cirugía correcta para los sarcomas de partes blandas, salvo en aquellas zonas en que la resección incluiría estructuras vasculares o nerviosas principales de las extremidades, en dichas zonas es aconsejable que el cirujano implante hemoclips metálicos con tal de poder guiar a la radioterapia postoperatoria, aunque las actuales técnicas de guía y la intensidad modulada aplicada a la radioterapia, permitirían ahorrar la implantación de hemoclips en el lecho quirúrgico [247].
- **Cirugía amplia:** la disección es extracompartimental, pero el tumor se extirpa en bloque con una capa de tejido sano en cada parte de los bordes; pero podrían permanecer metástasis “saltatorias” locales a cierta distancia.
- **Cirugía radical:** la disección es extracompartimental, el tumor se extirpa en bloque con todo el compartimiento que lo contiene.

Las amputaciones o desarticulaciones consideradas como cirugías radicales siguen siendo adecuadas en determinados pacientes que presenten tumores de gran tamaño, muy infiltrativos o con afectación de estructuras vasculares, óseas o nerviosas mayores o principales, de tal forma que la cirugía conservadora se traduciría en una pérdida completa o casi completa de función de la extremidad afecta. Esta alternativa terapéutica ofrece para dichos pacientes un buen control local del tumor y una rehabilitación precoz.

En la actualidad la definición de los márgenes quirúrgicos ha variado con los trabajos publicados por Gerand [247] en 2001 y Stoeckle [248] en 2009, entre otros, en que se pone en entredicho la definición de márgenes de Campanacci y Enneking, llegando a la conclusión adoptada por la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC) en que los márgenes se definen como:

- Enfermedad residual en sarcoma de partes blandas por la UICC [248], mediante correlación entre examen quirúrgico y examen anatomopatológico.
  - **R0**: en sano
  - **R1**: enfermedad residual microscópica
  - **R2**: enfermedad residual macroscópica

Para realizar un tratamiento quirúrgico correcto en el sarcoma sinovial necesitaremos una cirugía lo suficientemente amplia con márgenes correctos manteniendo un equilibrio con el respeto por la función de la extremidad afecta. Existen estudios, en que se evalúa el tratamiento quirúrgico aislado en los que las cirugías marginales se asocian a un mayor número de casos de recidiva local (30% a 60%), mientras que, comparativamente, los márgenes amplios se asocian a tasas de recidiva local menores incluso en dos terceras partes (10% a 30%) [249,250]. Es extraordinariamente difícil definir que podemos considerar márgenes correctos ya que, por ejemplo, la inclusión de una barrera anatómica en un margen se considera más



correcta y aceptable que un margen mucho más amplio sin incluirla y, además, la valoración del margen circundante al tumor es muy imprecisa debido a diferentes factores como son la anatomía con diferente complejidad dependiendo de la localización y la tendencia del tejido circundante al colapso al realizar la resección quirúrgica y desaparecer la tensión continua sobre estos márgenes, con la dificultades y la disparidad entre la valoración del margen intraoperatorio por el cirujano y la valoración a posteriori por parte del patólogo al respecto de los márgenes macroscópicos.

Los avances de la cirugía oncológica y, sobre todo, en los métodos de reconstrucción permiten un aumento de las indicaciones y del éxito en la cirugía de conservación de extremidad. En las últimas décadas, la evolución del tratamiento quirúrgico ha permitido realizar cirugías de salvamento de extremidad con éxito (permitiendo la función de la extremidad y evitando la aparición de recidivas locales) incluso en situaciones límite en las que, con anterioridad se practicaba amputación [251].

Respecto al tratamiento quirúrgico debe ser destacada e incentivada la multidisciplinariedad y la transversalidad en el tratamiento con la colaboración de diferentes equipos quirúrgicos de diferentes especialidades. A destacar la colaboración y los avances en la Cirugía Plástica y Reconstructiva en el campo de los defectos y su cobertura después de una adecuada resección tumoral (**FIGURAS 25 y 26**). Sin menospreciar la colaboración de otras especialidades en el tratamiento como son la Cirugía General, Cirugía Torácica y Cirugía Vasculor o bien, dentro de la misma especialidad de Cirugía Ortopédica los especialistas en Cirugía Vertebral y otras localizaciones como son la cirugía reconstructiva de extremidad superior y/o inferior.

**FIGURA 25. Resección quirúrgica de recidiva de sarcoma sinovial pre-tibial (tercio proximal).**



**a) Aspecto clínico**



**b) Resección quirúrgica incluyendo cicatriz previa y aspecto del lecho tumoral tras plastia muscular**



**c) Foto detallada de b)**



- d) Cobertura de defecto con colgajo sural invertido, con resultado satisfactorio a 3 semanas.



- e) Aspecto final del colgajo al cabo de 12 meses

**FIGURA 26. Resección quirúrgica de Sarcoma Sinovial en antebrazo distal (muñeca)**



- a) Fotos clínicas con planificación de la reconstrucción por parte de cirugía plástica



**b) Pieza quirúrgica de resección tumoral.**



**c) Resección quirúrgica de sarcoma sinovial en bloque, donde se aprecia el lecho tumoral restante, así como las estructuras periarticulares que lo forman.**



**d) Reconstrucción quirúrgica mediante colgajo radial, aspecto inmediatamente postoperatorio.**

La evaluación de los resultados quirúrgicos ha llevado a establecer diferenciación, tanto en la clasificación, pronóstico y resultados entre la localización axial en tronco respecto a las extremidades [252]. Existen estudios que demuestran superioridad en el control de la enfermedad local y en la supervivencia si los SS se localizaban en las extremidades con respecto al tronco [252] posiblemente debido a que son diagnosticados con mayor tiempo de evolución porque la clínica puede aparecer de forma tardía, es más difícil al resección quirúrgica y parece ser más frecuente la aparición de metástasis pulmonares, por lo tanto la estrategia y la planificación quirúrgica se dirige y decide según la localización [13,252].

#### Tratamiento quimioterápico

El papel de la quimioterapia coadyuvante (adyuvante o neoadyuvante) en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es y ha sido un tema muy debatido y controvertido desde la instauración de dicho tratamiento en la década de los 80 del siglo pasado. En 1997 se publicó un metaanálisis que recogía los datos de la quimioterapia adyuvante o en régimen postoperatorio de un total de 1568 pacientes evaluando el valor de dicho tratamiento respecto a la supervivencia, la recidiva local y las metástasis y concluyendo que existían diferencias significativas a favor del uso de la quimioterapia en lo que se respecta a la mejoría de la supervivencia [253]. En 2001 se publica un estudio de 104 pacientes con sarcomas de partes blandas de alto grado y resecables que indica una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre un grupo tratado con una combinación de antraciclinas e ifosfamida con un grupo control (16% y 13% respectivamente) con un seguimiento medio de 4 años [254]; a continuación, en el año 2003 el mismo grupo de autores publican un trabajo que demuestra que dicho beneficio del tratamiento quimioterápico se perdía con un mayor tiempo de seguimiento [255]. La ausencia de beneficio clínico es reportada también en otro estudio realizado sobre 351 pacientes que eran randomizados a recibir quimioterapia con

doxorubicina, ifosfamida y lenograstim o al grupo control tras la resección del tumor. Se obtuvieron resultados similares en cuanto a la supervivencia y recidiva de la enfermedad en ambos grupos [256].

Respecto a quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria en sarcomas de partes blandas un estudio aleatorizado publicado en el año 2001 no demostró ventajas en supervivencia o control local en pacientes tratados con un régimen de ifosfamida/doxorubicina [257], que es la terapia establecida en las guías de ESMO de 2012 (European Sarcoma Network Working Group) [258]. En 2008 se publicó un artículo en el cual se estudiaron diferentes factores pronósticos respecto al uso de quimioterapia, concluyendo que el tamaño del tumor, el grado o el subtipo histológico no tenían valor predictivo para el beneficio de la quimioterapia [259].

En la última guía de ESMO (European Sarcoma Network Working Group) [259], no existe consenso sobre el papel actual de la quimioterapia adyuvante en sarcomas de partes blandas. Los resultados del estudio son contradictorios, frente a los resultados negativos en cuanto a efectividad de la quimioterapia de los estudios más grandes, se dispone de estudios menores que sugieren que la quimioterapia adyuvante podría mejorar o al menos, retrasar, la diseminación a distancia y la recidiva local en pacientes de alto riesgo [255,257]. Un metaanálisis de los datos publicados encontró un beneficio limitado pero estadísticamente significativo en términos de supervivencia libre de recaídas (SLR) y supervivencia global (SG) [260]. La ganancia en supervivencia global no fue significativa en el único metaanálisis publicado utilizando datos de origen [254]. Dados los resultados contradictorios de los ensayos incluidos en los metaanálisis, la quimioterapia adyuvante no debe ser considerada como tratamiento estándar en los sarcomas de tejidos blandos en el adulto, pudiendo ser propuesta como una opción a tener en cuenta para el paciente individual de alto riesgo (alto grado, profundo, tumor>5cm) en una toma de decisión compartida con el paciente.

La quimioterapia fue utilizada en forma de neoadyuvancia con el objetivo de lograr un beneficio local mediante un intento de facilitar el tratamiento local mediante cirugía, además de los otros objetivos de tratamiento sistémico. Un ensayo aleatorizado no mostró ninguna diferencia entre tres ciclos (preoperatorios) y cinco (pre y postoperatorios) de quimioterapia a dosis plenas en pacientes con SPB de alto riesgo [261]. Un ensayo posterior comparó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o en régimen preoperatorio con la epirrubicina a dosis completas más ifosfamida frente a una quimioterapia dirigida por histotipos, este ensayo se cerró de forma prematura porque tres análisis realizados al mismo tiempo mostraron un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE y OS en favor de la terapia neoadyuvante con epirrubicina e ifosfamida. Dado que no existen evidencias de que la quimioterapia dirigida a histotipos pudiera ser perjudicial, esto puede considerarse como una evidencia aleatoria de la eficacia de la terapia neoadyuvante con antraciclinas a dosis completas más ifosfamida en tumores de extremidades de alto riesgo y superficiales de tronco, es decir, tumores mayores de 5cm, profundos, de alto grado histológico incluyendo el sarcoma pleomórfico indiferenciado, liposarcoma, leiomiomasarcoma, tumor maligno de vaina de nervio periférico y sarcoma sinovial. Sin embargo, esta evidencia corresponde actualmente a un análisis planificado dentro de un ensayo estadísticamente concebido para poner a prueba la superioridad de la quimioterapia guiada por histología [262]. El ensayo ha sido modificado para probar la superioridad de la epirrubicina más ifosfamida sobre la terapia dirigida a histotipos en el momento del análisis final. A la espera de estos resultados, la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas más ifosfamida durante al menos tres ciclos puede considerarse como una opción en el paciente individual de alto riesgo, mediante una toma de decisión compartida. La evolución de la lesión tumoral durante la quimioterapia

preoperatoria o neoadyuvante debe monitorizarse estrechamente para excluir la progresión, teniendo en cuenta al mismo tiempo posibles patrones de respuesta tumoral no dimensional.

Si el paciente tuviese indicación de tratamiento mediante radioterapia preoperatoria, dicho tratamiento no debe retrasar el inicio de la quimioterapia. Se han proporcionado pruebas sobre su tolerabilidad cuando se combina con quimioterapia preoperatoria con epirrubicina a dosis completas más ifosfamida.

En un gran estudio aleatorizado de fase III (en pacientes con tumores de grados 2–3, profundos, mayores de 5cm), la hipertermia regional asociada a la quimioterapia sistémica aportó beneficios estadísticos en supervivencia libre de progresión local y en supervivencia libre de enfermedad [263].

Existen diversos estudios que han indicado que el sarcoma sinovial podría ser más sensible al tratamiento sistémico con quimioterapia respecto a otros subtipos de sarcomas de tejidos blandos [58]. En estos mismos estudios se argumenta que la falta de beneficios clínicos para los pacientes respecto a la 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. Los estudios realizados con respecto a sarcoma sinovial reflejan la dificultad, dada su escasa incidencia, en realizar ensayos aleatorizados con quimioterapia coadyuvante en régimen tanto neoadyuvante como adyuvante, por lo que, en general, hemos de basarnos en la limitación de la variabilidad en los estudios retrospectivos que pueden aportar alguna información útil. Existen estudios que no apoyan la hipótesis respecto al beneficio de la quimioterapia, es decir, no encuentran diferencias significativas en cuanto a supervivencia, recidiva local o extensión de la enfermedad. [13,264,265].



La diferente estrategia de tratamiento y resultados en los sarcomas sinoviales en edad infantil con respecto a los adultos en el uso de la quimioterapia quedan reflejadas en la literatura, dado que en los niños se han observado tasas de respuesta a la quimioterapia más satisfactorias, por lo que, dentro del campo de la Oncología Pediátrica es considerado como un tumor tan quimiosensible como el rhabdomyosarcoma [13,14,15,16,266]. De igual manera que con los tumores pediátricos sí que existen estudios en los que se demuestran beneficios en subgrupos de pacientes que presentan tumores con características biológicas específicas, como la diferenciación entre SYT-SSX1 o SYT-SSX2, lo cual es actual objeto de investigación [93,99].

En líneas generales, la quimioterapia adyuvante nunca debe ser indicada para rescates de cirugías inadecuada. En cualquier caso, la quimioterapia adyuvante no se utiliza en subtipos histológicos conocidos con escasa o nula respuesta.

El enfoque estándar de las recaídas locales es paralelo al enfoque de la enfermedad local primaria, a excepción de una planificación más amplia con radioterapia preoperatoria o postoperatoria y/o quimioterapia, si no se llevó a cabo previamente.

En enfermedad diseminada pulmonar, la quimioterapia puede añadirse a la cirugía como una opción, teniendo en cuenta los factores de pronóstico (un breve intervalo de tiempo libre de enfermedad y un alto número de lesiones son factores adversos, fomentando la adición de quimioterapia), aunque hay una falta de evidencia formal de que mejora el resultado. La quimioterapia es administrada preferentemente antes de la cirugía para evaluar la respuesta tumoral y, por lo tanto, modular el tratamiento. En los casos en que las metástasis pulmonares son sincrónicas, en ausencia de enfermedad extrapulmonar, el tratamiento estándar es quimioterapia. La cirugía de metástasis pulmonares residuales completamente

resecables puede ofrecerse como una opción, especialmente cuando se logra una respuesta tumoral [267].

La enfermedad metastásica extrapulmonar se trata con quimioterapia como tratamiento estándar [267]. En casos altamente seleccionados, la cirugía de metástasis que responde puede ofrecerse como una opción después de una evaluación multidisciplinaria, teniendo en cuenta la localización y la historia natural de la enfermedad en el paciente individual. La cirugía, las ablaciones por radiofrecuencia o la radioterapia de metástasis extrapulmonares pueden ser una opción sin quimioterapia en casos altamente seleccionados (por ejemplo, algunos pacientes con liposarcoma mixoide, tumor fibroso solitario).

La quimioterapia estándar se basa en las antraciclinas como tratamiento de primera línea. No hay ninguna demostración formal de que la poliquimioterapia multiagente sea superior a la monoterapia con doxorubicina solo en términos de supervivencia global. Sin embargo, se puede esperar una tasa de respuesta más alta, en particular, en una serie de tipos histológicos sensibles, según varios ensayos clínicos aleatorizados, aunque no todos [267,268,269]. Por lo tanto, poliquimioterapia con antraciclinas en dosis adecuadas más ifosfamida puede ser el tratamiento de elección, particularmente en subtipos sensibles a la ifosfamida, cuando se considera que una respuesta tumoral es potencialmente ventajosa en pacientes con una buena calidad de vida (performance estatus, PS). Recientemente, un estudio de fase II relativamente pequeño probó la combinación de doxorubicina con un anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA), olaratumab, y mostró una supervivencia global superior respecto a tratamiento con doxorubicina sola, aunque con un beneficio menor y no estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta [269]. Los mecanismos para el valor añadido de la combinación de doxorubicina con un inhibidor PDGFRA no se entienden completamente y, además, los

resultados notificados recientemente de ANNOUNCE, el estudio de fase III de olaratumab en combinación con doxorubicina en pacientes con sarcomas de tejido blando avanzados o metastásicos, no confirmaron el beneficio clínico de olaratumab en combinación con doxorubicina en comparación con la doxorubicina sola. Específicamente, el estudio no cumplió con la variable primaria de la supervivencia global en la población del estudio completo o en el leiomiomasarcoma (LMS) como subgrupo (A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE)). El brazo estándar en los estudios de fase II y III fue solo doxorubicina, por lo que debe aclararse si la combinación es superior a doxorubicina e ifosfamida.

Un estudio de fase III comparó doxorubicina sola con la combinación de gemcitabina y docetaxel como tratamiento inicial en pacientes avanzados con SPB. La combinación no mostró ninguna mejora en la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva (ORR) y no se recomienda generalmente como una terapia de primera línea para pacientes avanzados con SPB [270].

Respecto a sarcoma sinovial en enfermedad avanzada o diseminada, diferentes estudios inciden en que los casos de sarcomas sinoviales avanzados son un subgrupo distinto de SPB, con una mejor respuesta a la quimioterapia sistémica y mayores valores de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En enfermedad metastásica de primera línea, el tratamiento combinado con doxorubicina e ifosfamida es una opción preferida en pacientes aptos, mientras que en otros pacientes se puede considerar la doxorubicina secuencial y la ifosfamida. En segundas líneas y posteriores, pazopanib y trabectedina han mostrado actividad. Existen nuevos enfoques para tratar la SS metastásicos están bajo investigación, tanto preclínicos como clínicos, incluyendo otros inhibidores del receptor de la tirosina

quinasa, moduladores epigenéticos, compuestos que interfieren con la respuesta al daño del ADN (DDR) e inmunoterapia [271,272,273,274,275,276].

### Tratamiento radioterápico

La radioterapia utiliza rayos de alta energía (como rayos X- menos utilizada) o partículas (electrones, fotones, protones etc.) para destruir las células tumorales.

En perspectiva histórica, los sarcomas de partes blandas (SPB) fueron considerados como tumores poco sensibles a la radioterapia, por lo que, para conseguir unos buenos resultados eran necesarias altas dosis de radiación. Además, la radiorresistencia era debida a que se trataba, en muchos casos, de tumores de crecimiento lento y bien diferenciados. Todas estas apreciaciones o conclusiones eran previas a la llegada de la maquinaria de megavoltaje [277].

Las ideas expuestas con anterioridad han sido revisadas respecto a los conceptos modernos de la radiobiología y se ha demostrado que son erróneas en diversos aspectos, según la experiencia del Memorial Hospital de New York y del Massachussets General Hospital de Boston, se demostró, in vitro, que la fracción de supervivencia con dosis de 2 Gy (rango 13 a 54%) se encuentra en el mismo rango que el adenocarcinoma de mama (44%) y son levemente inferiores a los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (26%) [278].

El tratamiento local de los sarcomas de partes blandas se basa en la combinación de cirugía y radioterapia. El uso de la radioterapia en formato pre o postoperatorio sigue constituyendo una cuestión debatida en la actualidad, y la elección de tratamiento, al no existir consenso en esta cuestión, debe ser necesariamente individualizada dentro del ámbito de Comités de Tumores Musculoqueléticos de referencia y con experiencia contrastada. Uno de los trabajos publicados más importantes en este ámbito es el de

O'Sullivan y cols [279], se trata de un estudio aleatorizado comparando el uso de radioterapia en régimen preoperatorio y postoperatorio, existiendo un beneficio en la supervivencia para los casos tratados mediante radioterapia preoperatoria, pero asociado a un incremento del riesgo de morbilidad relacionada, sobre todo, con un aumento de complicaciones de herida quirúrgica que se incrementaba del 17% con la postoperatoria al 35% con la preoperatoria. Es necesario evaluar cada caso individualmente, ya que la radioterapia postoperatoria aumenta riesgo de fibrosis > grado 2 en comparación con la radioterapia preoperatoria (48.2% vs 31.5%), aumento de edema (23.2% vs 15.5%) y aumento de rigidez articular (23.2% vs 17.8%).

Las formas de administración de la RT puede ser:

1. Preoperatoria (neoadyuvante) . El objetivo es disminución tumoral y aumentar las posibilidades de reseccabilidad con márgenes libres. La dosis recomendada es de 50 Gy con fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy por fracción) La sobreimpresión postoperatoria en el rango de 10-20 Gy (hasta llegar a una dosis total de 60-70 Gy) sobre el lecho tumoral, que previamente fue aconsejado, actualmente se considera indicado solo en casos muy puntuales, ya que este esquema no demostró aumento de control local [280,281,282].
2. Postoperatoria (adyuvante) Se realiza para eliminar las células tumorales que pueden quedar atrás después de la cirugía. Los factores de riesgo de recaída local son tumores  $\geq 5$ cm, alto grado histológico, tumores profundos y márgenes de resección próximos o afectados. Según los márgenes de resección varia la dosis a administrar, 50 Gy en R0, 50Gy+boost 10-16 Gy en R1 y 50 Gy+boost 16-22 Gy en R2. Si los márgenes quirúrgicos son negativos, la radioterapia adyuvante se recomienda en base a la presencia de factores de riesgo como pueden ser según

localización, tamaño o proximidad a estructuras críticas, siempre en el ámbito de comités con experiencia en el tratamiento del SS. 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% [239,288]. La RT postoperatoria causa problemas de cicatrización, por lo que no se recomienda iniciar este tratamiento hasta la cicatrización de la herida (aproximadamente 1 mes después de la cirugía).

3. Radical en casos cuando la cirugía no es posible. La dosis a administrar es de 50 Gy+boost 20-24 Gy, según histología.
4. Paliativa: para control de síntomas, como dolor, sangrado, etc.

Respecto a la indicación y el uso de la radioterapia preoperatoria hay consenso en la recomendación de una dosis preoperatoria de 50 Gy con fraccionamiento convencional, y sobreimpresión en el rango de 10-15 Gy sobre el lecho tumoral, parece demostrado que la dosis total de 64-68 Gy mejoraba el control local en localizaciones desfavorables, márgenes próximos o positivos y en casos de recidivas previamente no irradiadas [280]. Existen también trabajos que inciden en que la tasa reportada de complicaciones locales secundarias al tratamiento preoperatorio con radioterapia no sería tan elevada y sería asumible dentro del tratamiento general de los sarcomas de partes blandas, incluso valorando la necesidad de realizar la ampliación o “boost” postoperatorio [281,282].

La radioterapia es un tratamiento localizado. La definición de los tumores y los volúmenes diana a tratar a través de la radioterapia es vital para su correcta ejecución. Esto requiere la mejor caracterización posible de la ubicación y la extensión del tumor. Por lo tanto, el diagnóstico por imágenes, incluida la ayuda y el asesoramiento de especialistas en diagnóstico, es esencial para la planificación de la radioterapia. Hay tres

volúmenes principales en la planificación de la radioterapia: el primero es la localización y la extensión del tumor macroscópico, es decir, lo que se puede ver o palpar; esto se conoce como el volumen tumoral (GTV). Los avances en el procesado y la creación de imágenes han contribuido a la definición del GTV. El segundo volumen contiene la GTV, más un margen para cubrir la posible diseminación de la enfermedad subclínica (microscópica) que, por lo tanto, no se puede obtener en imágenes completas; esto se conoce como el volumen clínico (CTV). Está basado en las publicaciones quirúrgicas sobre la extensión local del tumor y es, por lo tanto, un volumen individualizado. El CTV es importante porque este volumen debe ser tratado adecuadamente para lograr la cura del tumor. El tercer volumen, el volumen objetivo de planificación (PTV), permite incertidumbres en la planificación, movilización del paciente o administración del tratamiento. Es un concepto geométrico diseñado para garantizar que la dosis de radioterapia se administra realmente en el CTV. La planificación de la radioterapia siempre debe tener en cuenta las estructuras críticas sanas, conocidas como órganos de riesgo (OR). En algunas circunstancias específicas, es necesario añadir un margen análogo al margen PTV respecto a los órganos en riesgo (OR) para garantizar que el órgano no pueda recibir una dosis superior a la segura; esto da una planificación de riesgo según el volumen del órgano. Este margen se añade habitualmente a la médula espinal y OR neurológicos, donde una pequeña elevación de dosis podría producir unos efectos clínicos graves. Los conceptos de GTV, CTV y PTV han sido enormemente útiles en el desarrollo de la radioterapia moderna. La atención al detalle en la planificación de la radioterapia es vital, y afecta a los resultados. La planificación de la radioterapia también depende de imágenes de alta calidad (resonancia magnética preoperatoria es

de elección) , y cuanto mejores sean las imágenes, mejores serán los resultados de la radioterapia [283].

#### *Tipos de tratamiento radioterápico*

- **Radioterapia externa (RTE):** Este es el tipo de radioterapia que se utiliza con mayor frecuencia para tratar los sarcomas. Los tratamientos a menudo se administran diariamente, 5 días a la semana, generalmente durante varias semanas. Las técnicas utilizadas son:
  - 3D- RT tridimensional: utiliza varios campos de RT, pero menos que en una IMRT
  - Radioterapia modulada por intensidad (IMRT): utiliza múltiples campos de irradiación, que permite enfocar el tratamiento en el tumor y disminuir la irradiación sobre los tejidos sanos, ha conseguido tasas de control local del 94% [284]
  - Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT): parecida a IMRT, pero para administrar el tratamiento utiliza varios arcos
  - Protonterapia (PT): Este sistema utiliza haces de protones en lugar de electrones o fotones para tratar el cáncer. Aunque esto tiene algunas ventajas sobre la IMRT en teoría, no se ha demostrado que sea un mejor tratamiento para el sarcoma de tejidos blandos. La terapia con haz de protones no está ampliamente disponible [285] y tiene indicaciones específicas en sarcomas- por ejemplo condrosarcoma de base de cráneo



- **Radioterapia intraoperatoria (IORT):** Para este tratamiento, se administra irradiación en el quirófano después de extirpar el tumor, de forma previa al cierre la herida. De esta forma, se evita la irradiación del tejido sano para llegar a la zona que precisa tratamiento, lo que permite la protección de las áreas sanas respecto a la irradiación. En ocasiones, IORT es sólo una parte de la radioterapia, y el paciente puede recibir algún otro tipo de radiación después de la cirugía [286].
- **Braquiterapia (BT):** A veces llamada radioterapia interna, es un tratamiento que coloca pequeñas semillas (BT de próstata) o material radiactivo utilizando catéteres directamente dentro o cerca del tumor. Para el sarcoma de tejidos blandos, estos catéteres (tubos muy delgados y blandos) se colocan durante la cirugía. 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 [287]. 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.

Ya que la RT es localizada, los efectos secundarios de la radioterapia dependen de la parte del cuerpo tratada y de la dosis que se administra. Algunos efectos secundarios comunes son:

- Generales: fatiga

- Transtornos cutáneos, que pueden variar desde enrojecimiento hasta ampollas y descamación.
- RT cerebral: alopecia local permanente, cefalea e, incluso, alteraciones de la atención (dependiendo del volumen irradiado)
- RT cuello: Odinofagia, Disfagia, Xerostomía
- RT torax: Problemas respiratorios (de la radiación en tórax)
- RT abdominal Náuseas y vómitos , diarrea
- RT pélvica Diarrea, meteorismo
- Extremidades: Fragilidad ósea, que puede provocar fracturas y debilidad en las extremidades (muy raro) problemas de cicatrización, edema, fibrosis

La mayoría de los efectos secundarios desaparecen o mejoran unas semanas después de finalizar la RT. Algunos, sin embargo, como la debilidad ósea y o fibrosis, pueden ser permanentes.

Respecto al sarcoma sinovial en particular, en la literatura recomienda incluir radioterapia en el tratamiento, igual que para el resto de sarcomas de partes blandas. Si los márgenes quirúrgicos son negativos, la radioterapia adyuvante se recomienda en base a la presencia de factores de riesgo como pueden ser según localización, tamaño o proximidad a estructuras críticas, siempre en el ámbito de comités con experiencia en el tratamiento del SS. 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% [239,288]. En las últimas dos décadas, diferentes estudios en 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, presentando tasas

de control local cercanas al 80% en casos tratados con radioterapia adyuvante en comparación con series exclusivamente quirúrgicas que conseguían tasas, en tumores grandes (mayores de 5 cm), de alrededor del 60% [13,289,290]. En estos estudios se destacan tasas de recidiva local tras cirugía marginal que pueden variar entre la administración de radioterapia o no entre el 7% al 57%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas si la resección era R0 [290]. Dichos estudios concluyeron que los márgenes positivos afectaban sólo al control local, que la radioterapia adyuvante es importante en tumoraciones grandes y si no se consiguen márgenes quirúrgicos libres y que no es necesaria la irradiación de las cadenas ganglionares [289,290,291], ya que solo algunos tipos de sarcomas tienen diseminación ganglionar. Si los márgenes no son libres, se debe valorar una nueva cirugía de revisión que tendría como objetivo conseguir márgenes negativos para posteriormente administrar radioterapia [291].

Por tanto, los resultados actuales indican que hoy día la resección quirúrgica, asociada a la radioterapia cuando existan factores de riesgo locales es el tratamiento estándar considerado en el tratamiento del sarcoma sinovial [117,291,292], y son necesarios más estudios para tomar en cuenta subgrupos que se puedan beneficiar de asociación de la quimioterapia.

#### *Tratamiento combinado por Quimiorradiación*

La quimiorradioterapia (QT-RT) es combinación del tratamiento con quimioterapia y con radioterapia para algunos sarcomas de alto grado. También se podría plantear en regímenes neoadyuvantes o prequirúrgicos para permitir o mejorar una resección tumoral compleja cuando se prevé difícil. La QT-RT puede causar efectos secundarios importantes (por ejemplo considerable toxicidad hematológica) y no todos los expertos

están de acuerdo en su valor en el tratamiento del sarcoma. La radiación sola después de la cirugía funciona, pero en algunos casos asociación de quimioterapia, puede ser una opción de tratamiento a considerar, tras valoración en el Comité multidisciplinar [260,263,293].

### *Tratamiento dirigido: terapias diana mediante biológicos*

El sarcoma sinovial (tanto en su forma localizada como en los casos de recidiva local o extensión a distancia) tiene un tratamiento estándar controvertido debido al análisis de los regulares resultados obtenidos con combinaciones de quimioterapia coadyuvante asociada a cirugía y radioterapia.

Debido a lo anteriormente expuesto se ha intentado buscar nuevos enfoques terapéuticos mediante estudios y ensayos de biología molecular y terapias dirigidas mediante “dianas terapéuticas”.

En oncología y en la última década, el objetivo ideal es conseguir moléculas que actúen específicamente sobre las células tumorales. Así, disponemos de múltiples estudios sobre nuevos fármacos dirigidos al tratamiento de los sarcomas de partes blandas, y entre ellos el sarcoma sinovial (**TABLA 6**)

**TABLA 6. Publicaciones de estudios de fármacos biológicos para tratamiento de sarcoma sinovial**

Estudio(año)	Fármaco	Objetivo diana	Fase del estudio	n SPB/ n SS
Maki (2009) [294]	Sorafenib	Raf-1; PDGFR-b; VEGFR-2; FLT3; KIT	II	122/12
Van der Graaf (2012) [295]	Pazopanib	VEGFR-1,2,3; PDGFR- a, b; c-KIT	III	369/no conocido
Santoro (2012) [296]	Sorafenib	Raf-1; PDGFR-b; VEGFR-2; FLT3; KIT	II	100/7
Ray- Coquard (2008) [297]	Gefitinib	EGFR	I-II	46/46
Sleijfer (2009) [298]	Pazopanib	VEGFR-1,2,3; PDGFR- a, b; c-KIT	II	142/37
Ha HT (2013) [299]	Cetuximab	EGFR	II	21/7
Schöffski (2013) [300]	Cituxumab	IGF1R	II	29/5
Demetri (2010) [301]	Ridaforolimus	Mtor	III	60
Schwartz (2013) [302]	Temsirolim vs Cituxumab	Mtor IGF1R	II	388/18
Robbins FA (2011) [303]	Genetically engineered lymphocyte reactive with NYESO-1	NY-ESO-1 cancer/ testis antigen	II	17/6
Maki (2013) [304]	Ipilimumab	Anti-CTLA-4 (NYESO-1)	II	6/6
George S (2009) [305]	Sunitinib	(VEGFRs) 1, 2, 3, PDGFR, KIT, FLT3, RET, and CSF- 1.7	II	48/4
Fox E (2010) [306]	Cediranib	(VEGFR-1;Flt-1),VEGFR-2 (KDR), and VEGFR-3 (Flt- 4),	I	16/1
Yoon SS (2011) [307]	Bevaziumab radioterapia	VEGF	II	20/ no conocido
Martin-Liberal (2014) [308]	Sorafenib Ifosfamida	VEGFR, PDGFR and RAF	I-II	12/no conocido

En recientes estudios se demuestra una relación cerrada entre el microambiente y las células tumorales, que interaccionan a través de receptores celulares de superficie 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 directamente relacionado con la supervivencia. Actualmente tenemos la posibilidad de actuar sobre este sistema mediante el plerixafor (AMD3100), que es un inhibidor del CXCR4 [309].

Otra de las dianas terapéuticas de actualidad para el sarcoma sinovial es la expresión frecuente y homogénea de NY-ESO, en estudios recientes prospectivos de muestran que la inmunoterapia modulada puede formar parte del tratamiento del sarcoma sinovial [303,310].

Derivado del estudio de los mecanismos moleculares que regulan la angiogénesis, se muestra que ésta juega un papel crucial en el crecimiento tumoral, en la invasión y el desarrollo de metástasis. Algunos factores como VEGF, FGF, PDGF se han estudiado ampliamente y esto ha llevado al uso clínico de inhibidores de factores asociados a la angiogénesis. Aunque no son estudios dirigidos al sarcoma sinovial se pueden recuperar datos de eficacia terapéutica de estudios realizados sobre los sarcomas de partes blandas.

Sorafenib 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 [295,296,297,299,306,307,308,309]. Otros fármacos en estudio actual son el Sunitinib [305], Cediranib [306] y Bevacizumab [309,311].

En los últimos tiempos se han establecido estrategias terapéuticas para aumentar la efectividad de los antiangiogénicos al combinarlos con quimioterápicos de conocida eficacia

en el tratamiento del sarcoma sinovial y todos los sarcomas de partes blandas tales como ifosfamida. Sin embargo, según dichos estudios la combinación es factible, pero con reducción de dosis quedando por estudiar si dicha reducción disminuye la actividad antitumoral y la efectividad para el tratamiento [272,312]. También se ha postulado que dado que el objetivo de la terapia antiangiogénica es la de reducir a niveles óptimos la vascularización del tumor, pero no inhibirla por completo, su administración de forma previa a la quimioterapia podría tener mayor eficacia y mejores resultados finales que la administración conjunta, sin embargo, no hay pruebas de que su administración como monoterapia (agente único) sea eficaz para el tratamiento del sarcoma sinovial [296,310,313].

En la actualidad se estudian nuevas vías y abordajes en el estudio del tratamiento y la actividad antitumoral mediante fármacos que actúan sobre el sistema IGF, Mtor y la familia de receptores HER-2, con resultados prometedores [265,310,313].

La terapia molecular debe ir dirigida a la biología de la mutación, en el caso del sarcoma sinovial, la investigación se centra en agentes que actúen sobre las proteínas de fusión derivadas de la mutación de SS18/SSX [95,99,100].

### **9. Recidiva, metástasis y factores pronósticos**

El sarcoma sinovial es un tumor de partes blandas agresivo y a pesar de una planificación y estrategia terapéutica adecuada: la recidiva local, la diseminación a distancia y la baja supervivencia es presente y común. La tasa general de recidiva local en estudios con alto número de pacientes puede oscilar entre 15-40 %, mientras que la tasa de metástasis a distancia oscila entre 10-55%.

El pronóstico empeora para aquellos casos tratados sólo con resección local, márgenes inapropiados y sin tratamiento coadyuvante, presentando recidivas hasta en el 80%. Las

metástasis se localizan principalmente en el pulmón, seguido de los ganglios linfáticos y los huesos. Aunque normalmente se dan en los primeros 5 años tras el diagnóstico inicial, existen casos de metástasis tardías [314], de hasta incluso tras más de 20 años de intervalo temporal libre de enfermedad y también se observan casos de metástasis al diagnóstico inicial con una tasa menor al 10% [315]. En la mayoría de los casos las recidivas se manifiestan en los 2 primeros años después del tratamiento inicial [315,316].

La supervivencia a los 5 años de los sarcomas sinoviales oscila entre el 35% y el 75%, mientras que a los 10 años oscila entre el 20 y el 60%, esta diferencia refleja la incidencia de casos con metástasis tardías que superan los 5 años. En general, la supervivencia global media es del 60% a 5 años, aunque esta supervivencia está influenciada por la edad (en términos generales la supervivencia en pacientes menores de 25 años es del 75% a 5 años, mientras que para los pacientes mayores de 25 años es del 50% a 5 años) y la localización (en extremidades es de alrededor del 65% a 5 años y en el tronco baja al 40%) [317,318].

Respecto al sarcoma sinovial han sido descritos 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 y la edad del paciente [12,13,290].

En el caso del tamaño tumoral existen trabajos publicados con series largas que concluyen, de forma estadísticamente significativa, que los tumores de mayor tamaño (situando el límite en los 5 centímetros y en las últimas guías y trabajos en los 8 centímetros) van asociados a peor pronóstico e incluso se asocian a tasas mayores de diseminación a distancia [13,58,117,252,289].



En el caso de la edad, existen datos de una mejor supervivencia en pacientes dentro del grupo de edad de los adolescentes/jóvenes respecto a los adultos (tasas de supervivencia en pacientes adolescentes/jóvenes a 5 y 10 años de 83% y 75% respecto a las tasa de supervivencia en adultos que desciende al 62% y 52% a 5 y 10 años respectivamente en el estudio de Sultan y cols) [12]. Dentro del grupo de niños/adolescentes, encontraron una mejor tendencia en resultados favorables en los niños menores de 10 años, posiblemente estas diferencias sean debidas a diferentes factores, entre ellos destaca el uso de quimioterapia coadyuvante de forma sistemática o bien, el menor tamaño al diagnóstico de estos tumores a esta edad debido a la mayor presencia de clínica comparativamente a la masa corporal. Este mejor pronóstico es recogido de la misma forma en diferentes estudios actuales [13, 290,319].

Respecto a los subtipos histológicos, no existe un consenso definitivo sobre el significado pronóstico de los diferentes subtipos histológicos, algunos autores consideran que los sarcomas sinoviales bifásicos presentan una menor agresividad y, por lo tanto, un mejor pronóstico respecto a los tumores monofásicos [13,290,318], otros estudios no observan diferencias [316,319] e incluso existen estudios que concluyen que los sarcomas sinoviales bifásicos tendrían peor pronóstico que los tumores monofásicos [320]. Existen algunos patrones histológicos de sarcoma sinovial a tener en cuenta por su especial significación clínica:

- Las zonas de calcificación intratumoral parecen estar asociadas a un mejor pronóstico [321], aunque en estudios más recientes no es indicado como un factor importante [54,155].
- Las áreas del tumor con escasa diferenciación 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 diagnóstica es fundamental para la toma de decisiones y, por lo tanto, realizar un muestreo completo del tumor sería fundamental para determinar la presencia y amplitud de las zonas de desdiferenciación para poder planificar una terapéutica más agresiva [57,318,319].

- Otros rasgos histológicos que se han asociado a un pronóstico adverso son: la detección de células rabdoideas, áreas extensas de necrosis tumoral, un alto índice mitótico y un grado nuclear alto [61,322].
- 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 [323,324].
- La expresión aberrante de p53 y de beta-catenina, la expresión de disdherina y de factor de crecimiento de tipo insulina 1 o 2 [12,58,264,318].
- El tipo de fusión SYT-SSX2 se ha asociado en algunos estudios a una media de supervivencia global mayor del doble respecto al grupo en que estaba presente el grupo de fusión SYT-SSX1 (13,7 SYT-SSX2 frente a los 6,1 años SYT-SSX1) y un aumento de la supervivencia a 5 años (73% SYT-SSX2 y 53% SYT-SSX1) [93]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos datos y no demuestran esta asociación entre la presencia de fusión SYT-SSX2 y una mejoría en el pronóstico [264,318].

### Nomogramas

Un nomograma, ábaco o nomografo es un instrumento gráfico de cálculo, un diagrama bidimensional que permite el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables.

El sarcoma sinovial representa aproximadamente el 6% de todos los casos de STS. Se pueden dividir en variantes monofásicas o bifásicas, respectivamente, basadas en la presencia de células fusiformes o células fusiformes en asociación a células glandulares epiteliales. Además, el 95% de los sarcomas sinoviales se caracterizan por una translocación cromosómica que da como resultado la proteína de fusión SS18-SSX1 o SS18-SSX2. El comportamiento clínico varía de tumores indolentes superficiales a tumores altamente agresivos que son capaces de presentar recurrencias locales o diseminación a distancia incluso años después de la resección quirúrgica del tumor primario. Algunos factores pronósticos estudiados han sido: presentación en estadios avanzados, márgenes de resección quirúrgica positivos, tamaño del tumor (>5 cm), sexo masculino, edad avanzada y localizaciones axiales son factores de pronóstico negativos para algunos trabajos. Sin embargo, la correlación entre el subtipo histológico, el estado de las proteínas de fusión y la supervivencia presenta serias dudas [276].

Un nomograma para predecir supervivencia a 3 años y 5 años en pacientes con sarcoma sinovial fue desarrollado por el grupo MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) en 2008. Destaca en este nomograma que todas las covariables están disponibles antes de la resección quirúrgica. La aplicación de este nomograma a una cohorte de pacientes que recibieron quimioterapia basada en ifosfamida demostró que los SS en los pacientes que recibieron quimioterapia eran mejores de los valores de predicción del nomograma en los primeros 3 años después del diagnóstico, apoyando un posible papel de la quimioterapia en la supervivencia en este subconjunto de pacientes [325]

## **HIPÓTESIS**

**H0:** En este estudio observacional y descriptivo sobre una serie histórica de 102 casos de sarcoma sinovial tratados por la misma unidad quirúrgica (Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica) entre los años 1983 y 2016 no evidencia una mejora de los resultados en condiciones de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

**H1:** En este estudio observacional y descriptivo sobre una serie histórica de 102 casos de sarcoma sinovial tratados por la misma unidad quirúrgica (Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica) entre los años 1983 y 2016 evidencia una mejora de los resultados en condiciones de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

## **OBJETIVOS**

El objetivo del estudio sería el análisis retrospectivo (estudio observacional, descriptivo y transversal) de los casos registrados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona desde el año 1983 hasta el 2016 (35 años) y observar la evolución en el diagnóstico y tratamiento en términos de reducción de recaída local y a distancia, evaluando asimismo una eventual mejora de la supervivencia global.

### OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Analizar de forma exhaustiva los casos de sarcoma sinovial (como ejemplo de un subtipo clásico de sarcoma de partes blandas)
2. Evaluar las pruebas complementarias realizadas y su evolución a lo largo del tiempo
3. Analizar los resultados del tratamiento quirúrgico y las terapias adyuvantes en el sarcoma sinovial y su evolución a lo largo del tiempo.
4. Estudiar los factores pronóstico-dependientes del paciente y de las terapias aplicadas.
5. Establecer un algoritmo de tratamiento y monitorización, basado en resultados, para pacientes diagnosticados con sarcoma sinovial.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características epidemiológicas del grupo de pacientes.
2. Evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, así como la mortalidad de la enfermedad.

3. Evaluar la tasa de recurrencia local y diseminación a distancia de los sarcomas sinoviales de la serie.
4. Demostrar la influencia de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del tumor.
5. Realizar un estudio por grupo de edad y su influencia en la supervivencia de los pacientes.
6. Realizar un estudio por grupo sobre el tamaño del tumor y su influencia en la supervivencia de los pacientes.
7. Realizar un estudio cronológico y la influencia de los avances en el tratamiento relacionado con la supervivencia de los enfermos.
8. Comparar los resultados obtenidos con la literatura publicada.

## **MATERIAL Y METODO**

### **1. Pacientes**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una cohorte de 102 casos consecutivos de sarcoma sinovial tratados en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de Sant Pau entre los años 1983 y 2016 (35 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio han sido tratados por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

El diagnóstico de sarcoma sinovial fue establecido mediante la toma de biopsia preoperatoria o tras el estudio de la pieza postquirúrgica, por parte de especialistas expertos en sarcomas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital, para aquellos casos remitidos de otros Hospitales por circuito de Centro de Referencia siempre se ha realizado una revisión de la biopsia remitida por parte del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital, para aquellos casos en que el material remitido de biopsia se ha considerado insuficiente se ha repetido el procedimiento de biopsia en el Hospital

El número inicial de casos de la serie fue de 120 pacientes, pero tuvieron que desestimarse 18 casos por diferentes causas:

- Falta total de más información que el informe de Anatomía Patológica (10 casos).
- Historia Clínica, aunque presente, incompleta por falta de: documento de primera visita, valoración clínica inicial, protocolos quirúrgicos, curso clínico o pruebas de imagen (7 casos).

- Falta de seguimiento clínico como, por ejemplo, un paciente derivado a otro Centro en otra Comunidad Autónoma por desplazamiento solicitado por el paciente.

Por tanto, el número final de pacientes de la serie se redujo a 102, para todos ellos se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico final de sarcoma sinovial por el Servicio de Anatomía Patológica y tratamiento por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Hospital de Sant Pau de Barcelona, aunque inicialmente fueran remitidos de otros centros ya intervenidos y/o biopsiados (52 casos, 57% de la serie).
- Historia clínica completa y disponible para su uso y análisis, en formato papel, electrónico y/o digitalizado.
- Seguimiento mínimo de 36 meses.

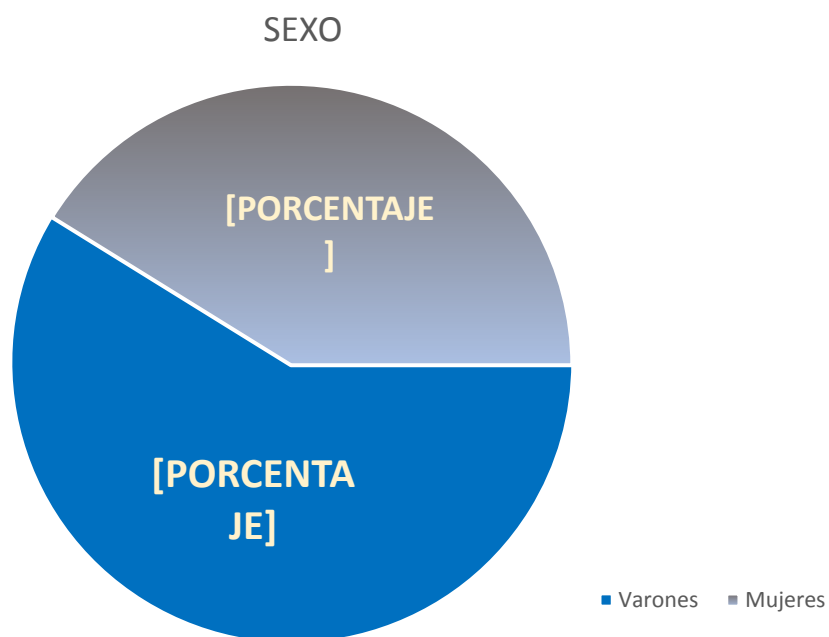
Todas las Historias Clínicas de los pacientes fueron revisadas recogiendo sobre ellos un total de 110 ítems (Anexo I), entre estos ítems seleccionados se incluyó una recogida de datos en cuanto a: epidemiología, clínica (antecedentes personales y familiares, exploración física), exploraciones complementarias para el diagnóstico local y de extensión, tiempos diagnósticos y terapéuticos, diagnóstico anatomopatológico, técnica quirúrgica, tratamiento coadyuvante, complicaciones del tratamiento, estadiaje, evolución clínica, recidivas y o metástasis, valoración funcional y, finalmente, supervivencia y seguimiento.



## 2. Características epidemiológicas y formas de presentación clínica

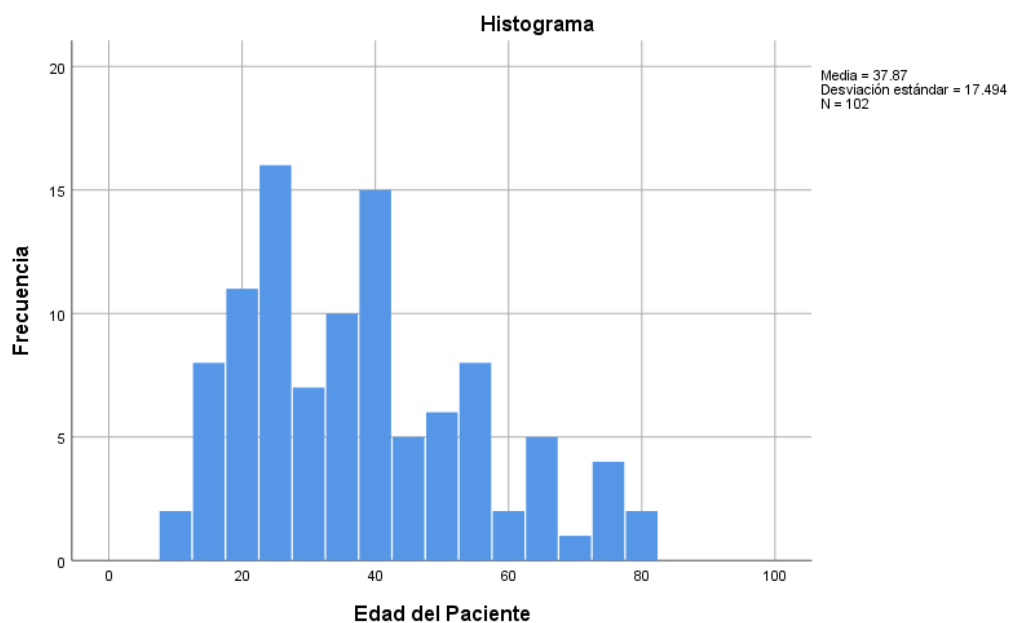
La serie se compone de 102 casos, de los que 60 eran varones (58.8 %) y 42 mujeres (41.2 %) (**FIGURA 27**).

**FIGURA 27. Distribución por sexos.**



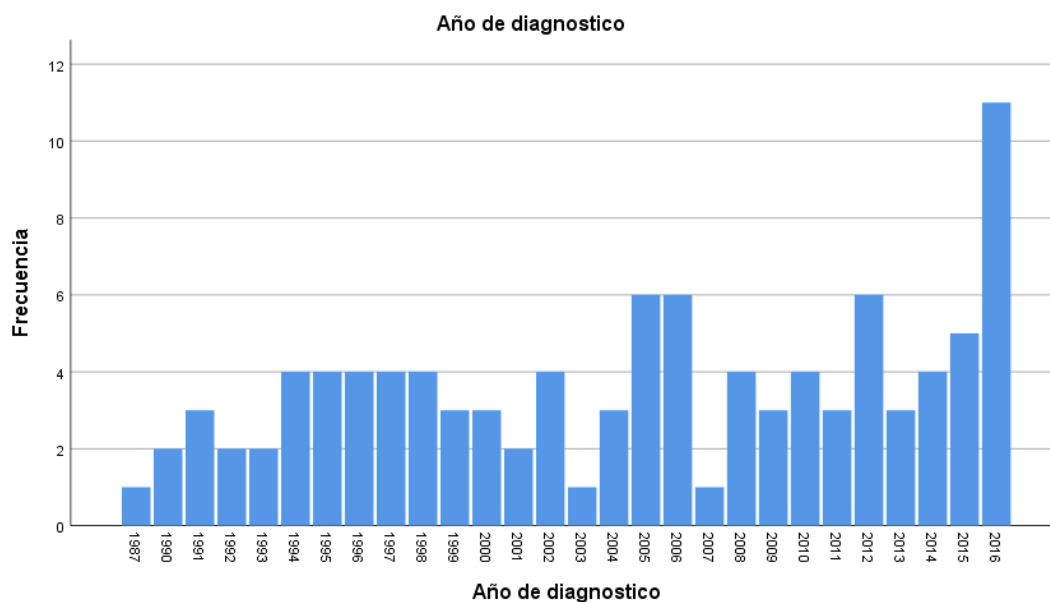
La muestra presentó una edad media de  $37.87 \pm 17.494$  años con un rango entre 10 y 80 años [rango: 10-80]. La década de la vida con mayor número de casos incidentes fue la tercera (20-30 años) seguida por la quinta (40-50 años) (**FIGURA 28**).

**FIGURA 28. Gráfico de barras mostrando la distribución por edades**



La incidencia fue de 2,91 casos/año, siendo la distribución la siguiente (FIGURA 29)

**FIGURA 29. Gráfico de barras mostrando la distribución de casos por año.**



Al estudio de los antecedentes familiares tan sólo encontramos un caso, registrado en la historia clínica del paciente, con un antecedente familiar en primera generación de mixofibrosarcoma en uno de los progenitores. Respecto a los antecedentes personales,

ocho pacientes de la serie presentaron antecedentes oncológicos (7.8 %), dos casos presentaron un melanoma maligno, dos casos de adenocarcinoma de tiroides, dos casos de carcinoma renal, un ependimoma maligno y un carcinoma de pulmón.

La forma de presentación clínica más frecuente fue como tumoración (54 casos; 52.9%), seguidos por dolor (44 casos; 43.1%) y, además, tan sólo se registraron 2 casos de alteración funcional como síntoma inicial de la tumoración (2%). La combinación de dolor y alteración funcional de los pacientes se presentó en un total de 34 casos (33.3 %). Por lo tanto, aplicando frecuencias la tumoración correspondería a un 31,9 %, el dolor a un 60,1 % y la impotencia o alteración funcional un 8% **(TABLA 7)**

**TABLA 7. Tabla de frecuencias relativas respecto a la forma de presentación clínica del sarcoma sinovial**

FORMA DE PRESENTACIÓN		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
FORMA DE PRESENTACIÓN	TUMORACION	44	31.9%	43.1%
	DOLOR	83	60.1%	81.4%
	ALT FUNCIONAL	11	8.0%	10.8%
Total		138	100.0%	135.3%

Respecto a la exploración física, donde destaca que en 49 casos los pacientes presentaban una región inflamatoria asociada al tumor (48 %) y en 45 ocasiones (44,1%) se palpaba una tumoración y se pudo observar, asimismo, que los pacientes presentaban limitación funcional en 6 casos (5,9 %), circulación colateral en 2 casos (2%) y la exploración resultaba anodina en 2 casos (2%). Por lo tanto, aplicando frecuencias la tumoración correspondería a un 48.4%, la inflamación un 31.2%, el dolor a un 60,1 %, la

alteración funcional 17.2%, la circulación colateral 1,9% y resultó anodina en un 1,3%

**(TABLA 8)**

**TABLA 8. Tabla de frecuencias relativas respecto a la exploración física inicial en los pacientes con sarcoma sinovial**

		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	TUMORACION	76	48.4%	48.4%
	INFLAMACION	49	31.2%	74.5%
	ALTERACION FUNCIONAL	27	17.2%	26.5%
	CIRCULACION COLATERAL	3	1.9%	2.9%
	ANODINA	2	1.3%	2.0%
Total		157	100.0%	153.9%

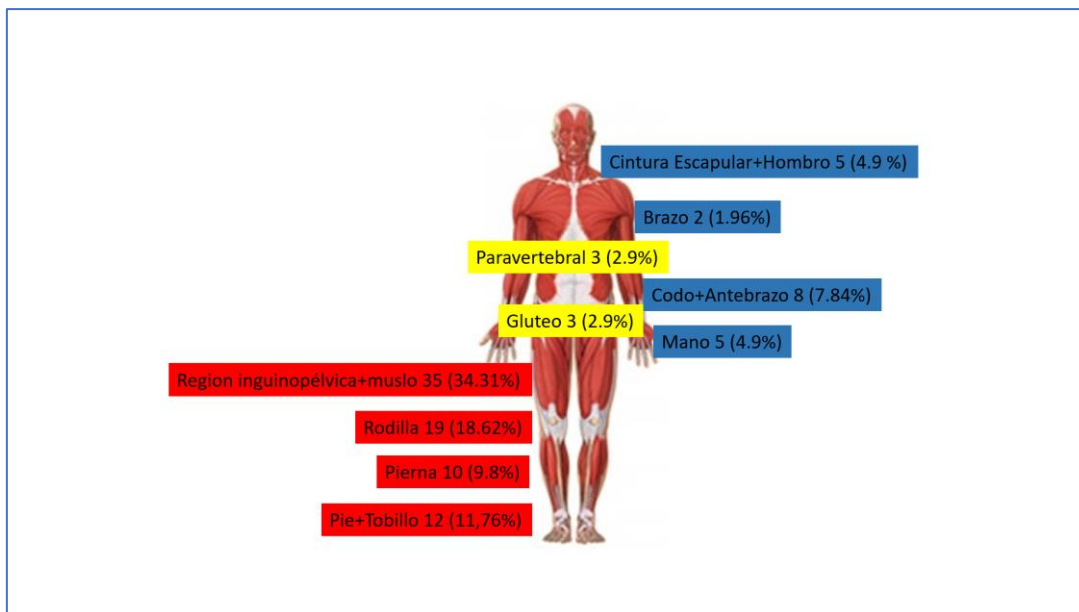
La distribución por localización indica que en el 77,45 % de los casos (n= 79) lo encontramos en las extremidades inferiores (incluyendo región glútea, region inguinal y distalmente hasta el pie), en el 19,6 % (n=20) en las extremidades superiores (incluyendo desde cintura escapular a nivel proximal hasta mano a nivel distal), mientras que en otras localizaciones (p. ej. paravertebral) fueron un total de 3 casos (2,9 %)

La zona más frecuentemente afecta fue la región del muslo (incluyendo región proximal de la rodilla y region inguinal con 45 casos (44,11%)), seguido de la región distal a rodilla (incluidas las zonas próximas a rodilla), tobillo y pie con 31 casos (33,62%) **(FIGURA 30)**.

La distribución segmentaria de los casos se muestra en la misma **FIGURA 30**, como resumen, en la extremidad superior: cintura escapular más región del hombro son 5 casos recogidos en la serie (4.9%), región del brazo son 2 casos (1.96%), región de codo y antebrazo 8 casos (7.84%) y 5 casos en la mano (4.9%). Respecto a la extremidad

inferior, con exclusión de los casos de localización paravertebral (3 casos o un 2.9%) e incluyendo los casos de localización glútea serían: 3 casos en glúteos (2.9%), 35 casos región inguinocrural y muslo (siendo con un 34,31%, más de un tercio de los casos, la localización más frecuentes), 19 casos en región de la rodilla que es la segunda localización en frecuencia con una cuarta parte de los casos (18.62%), 10 casos se localizaron en la región de la pierna (9.8%) y se recogieron 12 casos en pie y tobillo (11.76%).

**FIGURA 30. Distribución segmentaria de la localización de los casos de sarcoma sinovial**



Referente a la distribución en las extremidades y por segmentos, considerando los segmentos como tercios de los segmentos largos (muslo, pierna, brazo y antebrazo) el segmento más afecto fue el tercio proximal con 20 casos (19.6 %) seguido del tercio distal con 15 casos (14.7 %) y en el tercio medio se localizaron 11 casos (10.8 %). Un caso afectaba tercio proximal, medio y distal. Un total de 55 casos (53.9 %) eran inclasificables por segmentos (localizaciones paravertebrales, codo, rodilla y glútea).

**(TABLA 9)**

**TABLA 9. Tabla de frecuencias relativas respecto a la localización por segmentos en los pacientes con sarcoma sinovial**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>SEGMENTO</b>	TERCIO DISTAL	15	14.7	14.7	14.7
	TERCIO PROXIMAL	20	19.6	19.6	34.3
	TERCIO MEDIO	11	10.8	10.8	45.1
	NO CLASIFICABLES	55	53.9	53.9	99.0
	TERCIOS PROXIMAL, MEDIO Y DISTAL	1	1.0	1.0	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Respecto a la región más afectada en cada segmento fue la región lateral con 21 casos (20.6 %), seguida por la región medial con 20 casos (19.6 %), la región anterior con 20 casos (19.6 %) y por último la región posterior con 31 casos (30.4 %). En 10 casos (9.8 %) no se pudo aplicar la clasificación de región afectada (cintura escapular, cintura pélvica, glútea y paravertebral) (**TABLA 10**). En 5 casos afectaba a dos regiones a la vez, con presentación anterolateral con 2 casos, anteromedial con 2 casos y posterolateral con 1 caso.

**TABLA 10. Tabla de frecuencias relativas respecto a la localización por regiones dentro de los segmentos en los pacientes con sarcoma sinovial**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>REGIÓN</b>	LATERAL	21	20.6	20.6	20.6
	MEDIAL	20	19.6	19.6	40.2
	ANTERIOR	20	19.6	19.6	59.8
	POSTERIOR	31	30.4	30.4	90.2
	NO CLASIFICABLE	10	9.8	9.8	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

En 14 ocasiones (13.72 %) el sarcoma sinovial se localizó a nivel intraarticular, de predominio en rodilla. **(TABLA 11)**

**TABLA 11. Localización intraarticular**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>LOCALIZACIÓN INTRAARTICULAR</b>	Si	14	13.7	13.7	13.7
	No	88	86.3	86.3	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Respecto a la lateralidad de los tumores: 44 casos (43.13 %) se localizaron en hemicuerpo derecho y 58 casos (56.86 %) en hemicuerpo izquierdo.

**TABLA 12. Lateralidad en la serie**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>LATERALIDAD</b>	HEMICUERPO DERECHO	44	43.1	43.0	43.0
	HEMICUERPO IZQUIERDO	58	56.8	57.0	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

### **3. Técnicas diagnósticas empleadas**

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

#### **3.1. Radiología convencional (RX)**

Se realizan actualmente con el equipo Philips Digital Diagnostic Dual (Philips Healthcare).

Se estudiaron un total de 88 casos por radiología simple convencional con dos proyecciones (normalmente anteroposterior y lateral), los casos que presentaron hallazgos radiológicos significativos locales como reacción perióstica local, calcificaciones intralesionales e, incluso, destrucción ósea fueron un total de 12 (11.8 %). **(TABLA 13).**



**TABLA 13. Afectación ósea reportada por radiología simple****Afectación ósea**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RADIOLOGIA SIMPLE</b>	POSITIVA	12	11.8	11.8	11.8
	NEGATIVA	76	74.5	74.5	86.3
	NO REALIZADA	14	13.7	13.7	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Respecto a la radiografía de tórax, pudo ser estudiada en 101 casos, siendo informada de lesiones compatibles con metástasis en 4 casos (3.9 %), el resto fueron informadas sin hallazgos significativos. **(TABLA 14)**

**TABLA 14. Resultados de la radiología simple de tórax****Resultado Rx**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RADIOLOGIA TORACICA</b>	NORMAL	97	95.0	95.0	95.0
	METASTASIS	4	3.9	3.9	98.9
	Perdidos	1	1	1.0	1.0
	Total	102	100.0	100.0	100.0

**3.2. Ecografía (ECO)**

El ecógrafo utilizado en el hospital 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.

Teniendo en cuenta que en nuestra Unidad Funcional de Diagnóstico la ecografía no es la primera prueba por realizar como elección, pudimos recoger un total de 33 pacientes (32.4 %) a los que se había practicado ecografía previa al diagnóstico o como método de guiado de biopsia (tan sólo uno de los casos fue diagnosticado por biopsia guiada por ecografía en el hospital, los 32 casos restantes con ecografía realizada para estudio del tumor eran externos pero siempre cumplían los criterios que se expondrán a a continuación).

En todos los casos se realizó exploración transversal y longitudinal, para valorar:

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

Actualmente se añade el uso de la ecografía con contraste, para valorar

tanto el comportamiento vascular como el lavado de la lesión.

### **3.3. Tomografía computerizada (TC)**

Los estudios de tomografía computerizada (TC) para estudio local se realizaron en el siguiente equipo:

- TC: equipo multidetector (Brilliance 16C, Philips Healthcare).

En ciertos casos se precisa realizar TC con contraste intravenoso (i.v.) para estudio local de la tumoración con el fin de valorar la vascularización tumoral y la relación del tumor con los vasos principales, 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, mediante exploración tomográfica toraco-abdomino-pélvica.

De los 94 pacientes (92.2 %) sobre los que se practicó un TC se informó sin hallazgos significativos en 81 ocasiones (79.4 %), y sólo en 13 casos (12,7%) 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. **(TABLA 15)**

**TABLA 15. Estudios de tomografía computerizada toracoabdominal**

**Resultado TC**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TC TAB</b>	NORMAL	81	79.4	79.4	79.4
	METASTASIS	13	12.7	12.7	92.2
	NO REALIZADO	8	7.8	7.8	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Respecto a las biopsias realizadas bajo control de tomografía computerizada local en nuestra Unidad y en esta serie de tumores de partes blandas de sarcoma sinovial se realizó un total de 25 procedimientos (24.5 %). Sobre todo, en los casos más recientes de la serie (a partir del año 2010) donde fue instaurado el nuevo protocolo de

diagnóstico, en época previa las biopsias se realizaban en el quirófano siendo programadas como intervenciones quirúrgicas y, o bien eran incisionales (en el período comprendido entre el año 1984 y 1992) o bien por punción mediante método “trucut” (período comprendido entre 1992 y 2010). En períodos anteriores al año 2010 se realizaron algunas biopsias guiadas mediante tomografía computerizada en casos seleccionados de localización profunda o con implicación neurovascular mediante decisión tomada en Comité de Diagnóstico de forma conjunta con los especialistas en radiodiagnóstico musculoesquelético. Para ello se empleó el TC Siemens Somaton Volume Access Dual de 2 coronas, con cortes de 15 mm.

### **3.4. Resonancia Magnética (RM)**

Para las exploraciones realizadas a partir del año 2007 se empleó el siguiente equipo: equipo 1.5-T (Achieva, Philips Healthcare). Diferentes versiones de software entre los años 2007 y 2020.

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.

Teniendo en cuenta el período comprendido de la serie, en un total de 35 años, la RM que es la prueba diagnóstica principal por excelencia para los tumores de partes blandas en la actualidad fue realizada para el diagnóstico en un total de 87 casos (85.3%) **(TABLA 16)**.

**TABLA 16. Resonancia Magnética**

**Dx por RM**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RM</b>	REALIZADA	87	85.3	85.3	85.3
	NO REALIZADA	15	14.7	14.7	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

En el estudio por resonancia de los casos presentaban un aspecto heterogéneo en la mayor parte del tumor un total de 52 casos (51%) resultando la imagen por RM mayormente homogénea en 35 casos (34.3%). **(TABLA 17)**.

**TABLA 17. Aspecto por Resonancia Magnética****Aspecto RMN**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>ASPECTO POR RM</b>	HOMOGENEO	35	34.3	34.3	34.3
	HETEROGENEO	52	51.0	51.0	85.3
	NO REALIZADA	15	14.7	14.7	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Se informó de afectación neurovascular significativa visualizada en RM (por proximidad a estructuras neurovasculares de importancia en un total de 22 casos (21.6%). Existieron 13 casos en los que no fue recogida en el informe y que fueron considerados como negativos. **(TABLA 18)**

**TABLA 18. Afectación neurovascular estudiada por RM****Afectación NV por RM**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>AFECCION NEURO VASCULAR</b>	Si	22	21.6	21.6	21.6
	No	67	65.7	65.7	87.3
	NO INFORMADA	13	12.7	12.7	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Se estudió, asimismo, la afectación ósea por RM, siendo informada en 12 casos (11.8 %), siendo coincidente al revisar la radiología simple en estos casos. **(TABLA 13)**

Se realizó un estudio de las dimensiones de la tumoración recogidas por RM en dos ejes (siendo el eje X diámetro máximo transverso y el eje Y diámetro máximo craneocaudal).

Los resultados fueron los siguientes (TABLA 19 y FIGURAS 31-32):

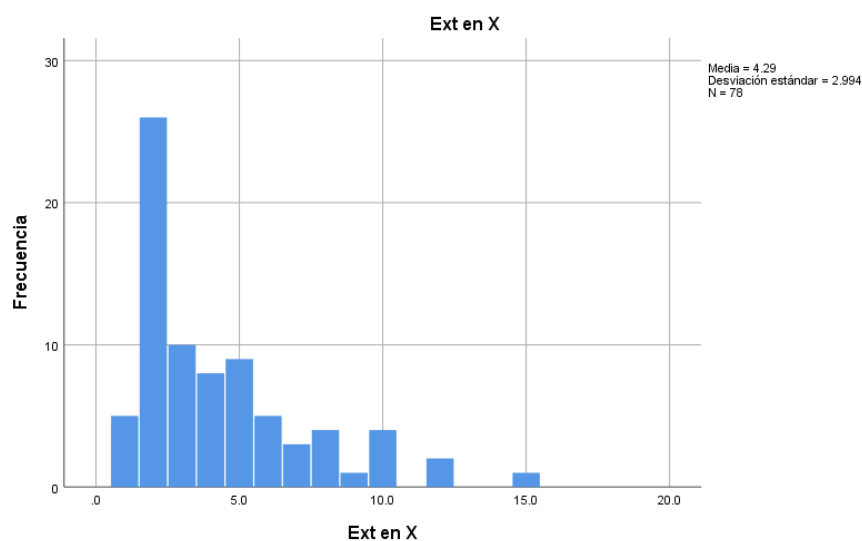
- Eje "X": Media:  $4.3 \pm 2.9$  cm [rango: 1-15].
- Eje "Y": Media:  $6.2 \pm 4,2$  cm [rango: 1-22].

**TABLA 19. Valores de la dimensión en ejes X e Y (tabla de frecuencias estadísticas)**

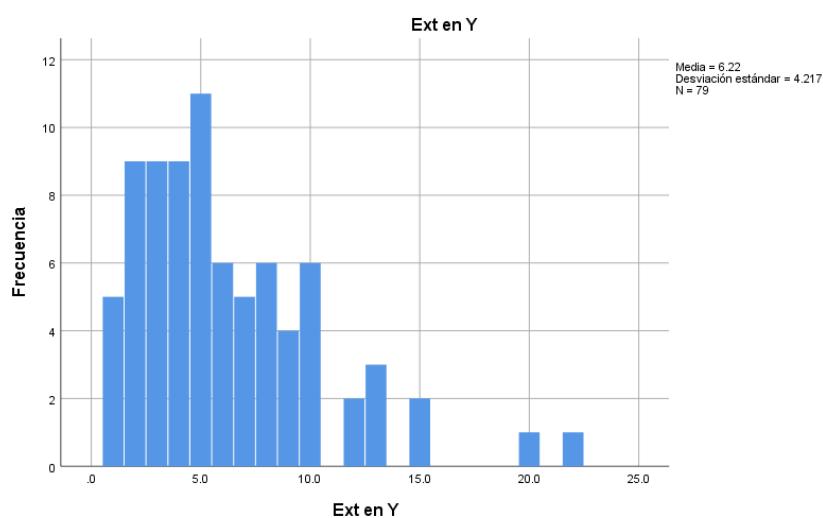
**Extensión en ejes transversal (X) y craneocaudal (Y) por RM**

		Ext en X	Ext en Y
N	Válido	78	79
	Perdidos	24	23
Media		4.295	6.215
Mediana		3.000	5.000
Desv. Desviación		2.9940	4.2174
Mínimo		1.0	1.0
Máximo		15.0	22.0

**FIGURA 31. Diagrama de histograma de los valores numéricos de la dimensión en centímetros de los tumores en el eje transversal X**



**FIGURA 32. Diagrama de histograma de los valores numéricos de la dimensión en centímetros de los tumores en el eje craneocaudal Y**



### 3.5 Gammagrafía ósea (GGO)

El estudio de gammagrafía ósea se realiza para valoración de la posible extensión ósea a distancia de la enfermedad (metástasis óseas), pero, en la actualidad, se ha visto superada 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.

En nuestra serie, que ocupa un amplio período de tiempo, se han realizado gammagrafías óseas a 61 pacientes (59.8 %), con resultados positivos para metástasis óseas en 4 casos (3.9%). **(TABLAS 20 y 21)**

**TABLA 20. Gammagrafías óseas realizadas**

Gammagrafía		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>GGO</b>	Si	61	59.8	59.8	59.8
	No	41	40.1	40.1	99.8
	Total	102	100.0	100.0	100.0



**TABLA 21. Resultados de las gammagrafías óseas practicadas****Resultados Gammagrafía**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>GGO</b>	Negativas	57	55.9	55.9	55.9
	Mx óseas	4	3.9	3.9	59.8
	No GGO	41	40.1	40.1	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**3.6. Tomografía de emisión de positrones (PET-TC)**

En la actualidad, la tomografía de emisión de positrones (PET-TC con 18 F-fluorodesoxiglucosa (F18-FDG)) es la prueba complementaria de elección para realizar el estudio de extensión a distancia de los sarcomas. En el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital San Pau se dispone de dos equipos 2 equipos híbridos PET/TC modelos Philips Gemini TF 64 (analógico) y Philips Vereos (digital). Los dos equipos disponen de tomografía computerizada (TC) de 64 coronas. En nuestra serie se realizaron en el estudio de extensión mediante PET-TC en 23 pacientes (22.5%), todos ellos a partir del año 2005, en los que en ningún caso se identificó enfermedad a distancia (**TABLAS 22 y 23**). El SUV MAX medio de las tumoraciones a estudio fue de 6.44 con un rango entre 3 y 11.2.

**TABLA 22. PET-TC realizados****PET-TC**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>PET-TC</b>	Si	23	22.5	22.5	23.5
	No	79	77.4	77.4	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Durante el seguimiento resultaron positivos 4 casos (3.9 %), uno como recidiva local, dos con diseminación pulmonar y otro con recidiva local y diseminación pulmonar (TABLA 23), presentando un SUV MAX medio de 5 con rango entre 2.97 y 7.

**TABLA 23. Resultados de los PET-TC realizados**

**Resultados PET-TC**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>PET-TC</b>	Negativos	19	18.6	18.6	18.6
	Positivos	4	3.9	3.9	22.5
	No PET-TC	79	77.4	77.4	100.0
<b>Total</b>		<b>102</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

El protocolo PET/ TC de los pacientes de la serie, fue el siguiente:

- 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.
- El radiofármaco se debe administrar entre 45 y 60 minutos antes de la realización del estudio con una dosis a administrar de F18-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.

- 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.
- 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.
- Se han realizado los estudios basales y postratamiento con el mismo aparataje para cada paciente para evitar errores en los estudios comparativos.

### 3.7. Estudio analítico

En todos los pacientes se realizó una analítica sanguínea estándar que incluyó: hemograma completo, estudio bioquímico, estudio de la coagulación sanguínea y velocidad de sedimentación globular (VSG).

### 3.8. Estudio Histológico

Para los pacientes de la serie se realizó diagnóstico anatómico-patológico mediante estudio de espécimen de la biopsia o la pieza de resección quirúrgica. En el caso de las biopsias de diagnóstico previas al tratamiento, fueron practicadas en 55 pacientes (53.9 %), para el resto de los pacientes se realizó el diagnóstico, o bien, en los casos más antiguos por biopsia abierta, o bien, ya venían diagnosticados por cirugías previas practicadas en otros centros que fueron revisadas en todos los casos por patólogos expertos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital. **(TABLA 24)**

**TABLA 24. Biopsias preoperatorias globales**

#### Biopsia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>BIOPSIAS PRACTICADAS</b>	Si	55	53.9	53.9	53.9
	No	47	46.1	46.1	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

#### 3.8.1. Técnica de obtención de muestras

**a) PAAF (Punción aspiración aguja fina).** Se realizó en 17 pacientes (16,7%), siendo diagnóstica sólo en 3 casos (17.6%). La práctica de la PAAF corresponde a los casos más antiguos o a aquellos en que, por sospecha de recidiva local superficial fue considerada

indicada por el Comité de Diagnóstico o casos biopsiados por este método en otro centro y que fueron revisados por patólogos expertos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital. Si la la tumoración era superficial y accesible las punciones PAAF las realizaban los patólogos, si la tumoración era más profunda del subcutáneo o no accesible la PAAF era guiada por ecografía (**TABLA 25 y 26**)

**TABLA 25. Punciones aspiración por aguja fina (PAAF) realizadas**

**PAAF**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>PAAF</b>	REALIZADAS	17	16.7	16.7	16.7
	NO REALIZADAS	85	83.3	83.3	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**TABLA 26. Fiabilidad diagnóstica de las PAAF realizadas**

**Dx por PAAF**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>DIAGNOSTICO POR PAAF</b>	POSITIVO	3	17.6	17.6	17.6
	NO DIAGNOSTICA	14	82.3	82.3	100.0
	Total	17	100.0	100.0	

Fueron utilizadas 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 la punción PAAF, sólo se indica en casos seleccionados por la elevada tasa de falsos negativos, al ser una técnica que se basa en el diagnóstico citológico y no

obtiene muestra con respeto de la arquitectura tisular. En nuestra serie sólo un 17.3 % de las biopsias PAAF mostró fiabilidad diagnóstica (**TABLA 26**)

b) **Biopsia por puncion mediante Trucut.** El Trucut es una aguja especial para biopsias dotada de una lanceta canulada donde se deposita el tejido y por un método de empuje y arrastre similar a un émbolo nos permite obtener muestras del tejido a estudiar que permiten una gran rentabilidad diagnóstica, porque, mediante esta técnica, se respeta la arquitectura tisular. Este tipo de procedimiento tiene la ventaja de que se puede realizar bajo anestesia local y en forma ambulatoria, la técnica es sencilla, tiene bajo coste económico, pero nos podemos encontrar con el peligro de realizar en forma involuntaria diseminación tumoral hacia compartimientos sanos. En algunas oportunidades, el material obtenido puede no ser representativo del tumor (como tomas de tejido necrótico), la muestra puede ser escasa o insuficiente y se pueden lesionar estructuras y órganos nobles. Con esta técnica se toman muestras con mayor cantidad de tejido y no solo extensiones citológicas como sucede en la punción aspiración con aguja fina. Para obtener material para estudio histológico usaremos agujas tipo tru-cut o core-biopsia, que tienen un calibre entre 18 y 14 G. También está indicada para lesiones óseas con componente de partes blandas Entre los inconvenientes podemos encontrar: la disponibilidad para su evaluación por un patólogo experto, los errores en la toma de la muestra, la obtención de material insuficiente (aunque menor que con la punción aspiración con aguja fina), la necesidad de que el trayecto de biopsia debe ser reseado en la cirugía definitiva (a diferencia de la punción aspiración con aguja fina), y que presenta un mayor potencial de producir un hematoma. Pero también es un procedimiento ambulatorio que consigue mayor

cantidad de tejido con menor probabilidad de obtener muestras insuficientes y con mejor acceso a las áreas de difícil abordaje quirúrgico, como es la columna o la pelvis. Hemos realizado esta técnica en un total de 41 casos (40.2%) siendo diagnóstica en 36 casos (88 %) (**TABLA 27**). También denominada “biopsia con aguja gruesa” o “core-biopsy”, se basa en el uso, en nuestra serie, en condiciones de asepsia y como indicaremos más adelante, guiadas por Tomografía Computerizada (TC) en una sala específica de radiodiagnóstico equipada con tal aparataje (entre los años 2012 a 2016) o bien, en condiciones quirúrgicas de asepsia y antisepsia en quirófanos programados en los casos más antiguos de la serie (período comprendido entre los años 1993 y 2012).

c) **Biopsia incisional o “a cielo abierto”**. Realizadas en el quirófano bajo condiciones de asepsia y antisepsia siguiendo la metodología de la biopsia incisional. Fue realizada, principalmente, en los casos más antiguos de la serie (período comprendido entre los años 1983 y 1993) o bien, para aquellos casos en que no se consiguió el diagnóstico después de realizar al menos dos procedimientos de biopsia por punción tipo trucut.

Mediante la biopsia incisional se extrae solo un fragmento del tumor. Se realiza mediante mediante una mínima incisión en sentido longitudinal del eje de la extremidad o región afecta, tomando una muestra cuyo tamaño sea suficiente para el diagnóstico, evitando la disección por planos, practicando una hemostasia muy cuidadosa, con cierre de la herida quirúrgica por planos y con material irreabsorbible y siempre asociando un vendaje compresivo para evitar la formación de hematomas que pueden empeorar el pronóstico por diseminación local, por lo tanto, no se deben utilizar drenajes quirúrgicos. Existe discusión en los trabajos publicados sobre si se puede realizar el procedimiento con isquemia controlada de la extremidad. Como inconvenientes presenta un mayor

riesgo de la presencia de implantes tumorales en el trayecto de la biopsia y el trayecto debe ser resecado de forma sistemática en la incisión de la cirugía definitiva (siendo más laboriosa la resección del trayecto de una incisión que el trayecto de un trucut) y también la técnica tiene un mayor coste económico.

Siempre era realizado por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica, bajo sedación o anestesia locorregional.

De las 62 biopsias, que se realizaron, se utilizó esta técnica en 21 casos (33.8 %). En el 100 % de los casos se consiguió el diagnóstico (**TABLA 27**).

**TABLA 27. Tabla comparativa entre las biopsias trucut, las biopsias incisionales y los casos diagnosticados por cirugías previas o métodos tipo PAAF.**

**Tipo de biopsia**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>METODOS DE BIOPSIA</b>	TRUCUT	41	40.2	40.2	40.2
	INCISIONAL	21	20.6	20.6	60.8
	No BIOPSIA	40	39.2	39.2	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**d) Biopsia guiada.** Se realizó en 25 ocasiones (24.5 %) de las que el 96 % se realizaron con la ayuda de la Tomografía computerizada. Siendo diagnóstica en 23 casos (92%) (**TABLA 28**).

**TABLA 28. Metodos de guiado de biopsias**

**Biopsias guiadas**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>BIOPSIAS GUIADAS</b>	CONTROL TC	25	24.5	24.5	24.5
	CONTROL ECO	1	0.98	0.98	25.5
	SIN CONTROL	76	74.5	74.5	100.0
	Total	102	100.0	100.0	



Esta modalidad corresponde a la técnica actualmente en uso, gracias a la colaboración con el Servicio de Radiodiagnóstico y los especialistas en radiología musculoesquelética pertenecientes al Comité de Sarcomas y la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales del Hospital de Sant Pau, dicha técnica asistida es de elección para el diagnóstico de una forma sistemática desde el año 2012. De forma reglada el paciente es informado del proceso mediante consentimiento informado. Previa toda biopsia se realiza un estudio exhaustivo de la localización de la tumoración, teniendo muy en cuenta la anatomía compartimental mediante el análisis de las diversas técnicas complementarias anteriormente expuestas, sobre todo, en el caso específico de los sarcomas sinoviales, la Resonancia Magnética. La biopsia se realiza en salas de radiodiagnóstico 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 de TC en tiempo real de la tumoración. Se realiza una leve infiltración de la zona con anestésico local (mepivacaina). En los casos en los que el paciente presente mucha ansiedad debida al proceso, usamos previamente un ansiolítico de rápido efecto como el alprazolam o diazepam. Sólo en casos en los que las tumoraciones se encontraron en planos profundos o por circunstancias especiales del paciente, fue necesario el apoyo del Servicio de Anestesiología y Reanimación para realizar una sedación profunda con monitorización del paciente. Para la toma de la muestra se usaron agujas de 15-16 G, dando los pases necesarios con la aguja, evitando al máximo la diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia y minimizando el número de intentos en la medida de lo posible balanceandolos con la obtención de muestras correctas (**Figura 17**). Se toman al menos 4 cilindros, de 1.3, 2.3 o 3.3 cm de longitud, en

función del tamaño del tumor e intentando que pertenezcan a diferentes áreas de la tumoración valorando siempre las zonas más hipoe lásticas, con mayor vascularización o de mayor actividad en la resonancia (**Figura 13**). La muestra se envía en formol para iniciar su estudio histológico y en algunos tumores seleccionados también se envía alguna muestra en fresco (no siendo el caso del sarcoma sinovial). 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 y vendaje compresivo.

### **3.8.2. Estudio histológico de la muestra**

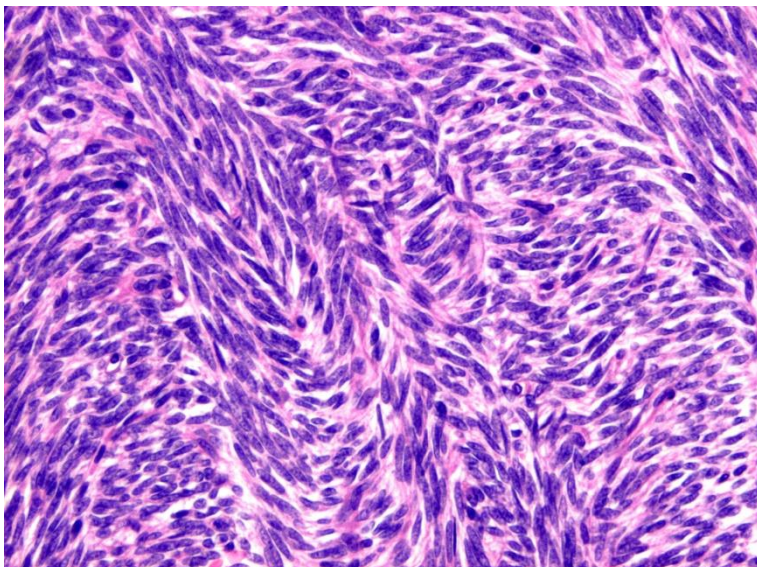
Para cursar el estudio histológico de la muestra el cirujano informa al patólogo con datos de filiación o generales del paciente (edad, sexo, antecedentes personales de interés, tratamientos previos...), de las características macroscópicas (localización de la lesión, las dimensiones, valoración del cirujano del margen de seguridad, encapsulación, la relación con las estructuras vitales, marcaje quirúrgico del espécimen en el caso de resección quirúrgica) así como de su sospecha diagnóstica.

Las muestras tumorales (biopsias y/o piezas quirúrgicas) se remitieron al servicio de Patología con unos requerimientos mínimos que incluían nombre y servicio del cirujano solicitante, datos de filiación del paciente como son: edad, sexo, antecedentes patológicos de interés y tratamientos previos (de especial relevancia en los tumores tratados con neoadyuvancia), así como datos clínicos y radiológicos (tamaño y localización de la neoplasia), con diagnóstico diferencial cuando fue posible. En las piezas quirúrgicas, el cirujano realizó previamente el marcaje quirúrgico con grapas o hilos de sutura para valorar los márgenes de resección.

Las muestras se sometieron a fijación en formaldehído tamponado al 10%, cuya duración dependió del tamaño de la muestra. Tras la fijación se realizaron diferentes cortes del tumor (aproximadamente una sección por centímetro de tumor en el caso de piezas quirúrgicas). De forma adicional se realizaron cortes de forma estandarizada para el estudio de los bordes quirúrgicos, así como para descartar la afectación de estructuras vitales. Siempre que hubo material sobrante, y antes de fijar en formol, se congeló un fragmento de tumor para eventuales estudios ulteriores.

Para el estudio histológico convencional (microscopía óptica), se cortaron secciones del tumor con un grosor de 3-5 micras y se tiñeron con la tinción convencional de hematoxilina-eosina (**FIGURAS 6 y 33**).

**FIGURA 33. Sarcoma sinovial monofásico fusocelular. Tinción de hematoxilina-eosina (HE) x 200.**



Se realizó un panel inmunohistoquímico para cubrir un diagnóstico diferencial amplio entre tumores fusocelulares y/o epitelioides según la morfología de cada caso que incluyó: marcadores epiteliales (citoqueratinas CK AE1/AE1, CK7, CK19, CK 8/18, CK 14), antígeno epitelial de membrana (EMA), TLE-1, proteína S-100, BCL2, CD99, CD34, CD3, CD20 y marcadores musculares (alfa-actina, desmina, caldesmon, y miogenina)

**(FIGURAS 10 y 11).** En los casos dudosos se realizó estudio molecular adicional (hibridación in situ inmunofluorescente o FISH) con el fin de detectar el reordenamiento del gen SYT, hallazgo específico del sarcoma sinovial.

Dependiendo de la proporción relativa de los componente “epitelial” , fusiforme y de la presencia o no de un componente de células redondas, los sarcomas sinoviales se clasificaron en:

1. Bifásico (componentes fusiforme y glandular claros).
2. Monofásico fusocelular.
3. Monofásico epitelial.

4. Pobremente diferenciado (morfología de células redondas).

En el informe patológico se informó sobre el tipo y subtipo histológico, el grado histológico y, en las piezas quirúrgicas, el estado de los márgenes de resección, que se clasificaron en negativos (R0) o positivos (R1-R2). También se especifica el grado de necrosis tumoral con la siguiente clasificación: bajo (0-30%); medio (30-90%); alto (90-99%) (**sistema Huvos, FIGURA 48**), o bien, más recientemente a través del estadiaje histológico mediante el Sistema de clasificación de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC) para la valoración de la gradación tumoral (**FIGURA 24.**

**TABLA 5).**

En los casos tratados con quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante se valoró el porcentaje de tumor residual viable y de la respuesta al tratamiento (necrosis) según los estándares actuales.

#### **4. Tratamiento**

La práctica totalidad de pacientes de la presente serie fueron debatidos y presentados en el Comité de Sarcomas del Hospital formado por especialistas en Epidemiología y Medicina Preventiva, Radiodiagnóstico y Medicina por Imagen, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Plástica y Reparadora, Angiología y Cirugía Vascular, Cirugía Torácica, y Cirugía Ortopédica y Traumatología (Unidades de Cirugía Ortopédica Oncológica y Cirugía Vertebral) Formado por unos cuarenta especialistas y que cuenta con el soporte de un “data-manager” y una enfermera especialista en gestión de casos. Dicho Comité comenzó a funcionar con la presencia de un menor número de especialistas entre los

años 1992-2002 y ya de forma ininterrumpida con actas de las sesiones e incorporación progresiva de un mayor número de especialidades a partir del año 2003.

En todos los pacientes discutidos se analizó la historia clínica, las pruebas complementarias, el diagnóstico y se estableció un plan terapéutico individualizado.

El esquema terapéutico seguido en los casos diagnosticados de sarcoma sinovial sin extensión metastásica comenzaría, en su versión más reciente, por iniciar el tratamiento por la aplicación de quimioterapia neoadyuvante. En casos más antiguos tras el diagnóstico preciso de sarcoma sinovial el tratamiento inicial era la cirugía seguido por la aplicación de terapias coadyuvantes.

En casos que presenten afectación metastásica comenzaría con la aplicación de terapias coadyuvantes para valorar después la cirugía para conseguir el control local tras reestadificación de los pacientes.

Dejando a parte la estadificación de los pacientes y la detección de enfermedad a distancia, uno de los factores clave que condiciona la planificación y el desarrollo del plan terapéutico es la evaluación de los resultados de la cirugía, que podemos clasificar en cuatro grupos (según la clasificación de la Unión Internacional de Control del Cáncer UICC [249]):

- El grupo I incluye tumores completamente resecaos (R0).
- El grupo II indica tumores resecaos 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 la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales auspiciada por el Comité de Sarcomas es el siguiente:

- **Resección inicial completa (R0):**

- Tumor menor de 5 cm: Cirugía.
- Tumor mayor de 5 cm:
  - ✓ Cirugía
  - ✓ +/- RDT (según características del paciente).
  - ✓ QMT adyuvante (3 ciclos, Ifosfamida (IFO) + Epirrubicina).

- **Resección inicial incompleta microscópica (R1):**

- Tumor menor de 5 cm:
  - ✓ Cirugía (ampliación de márgenes).
  - ✓ QMT adyuvante: 3 ciclos (IFO-EPI).
  - ✓ RDT: 50,5 Gy (1,8 Gy/día). Inicio en 9º semana tras finalización de QMT.
- Tumor mayor de 5 cm
  - ✓ Cirugía.
  - ✓ QMT adyuvante: 3 ciclos, (IFO-EPI) seguido de 2 ciclos (IFO) concomitante con la RDT.
  - ✓ RDT: 50,5 Gy (1,8 Gy/día) Inicio en 9º semana, concomitante a los ciclos 4º y 5º.

- **Resección inicial incompleta macroscópica (R2).**

- ✓ QMT neoadyuvante: 3 ciclos (IFO-EPI), valoración de la respuesta

tumoral y planteamiento de nuevas opciones terapéuticas:

- Cirugía completa retardada, sin RDT.
- RDT preoperatoria - 50.4 Gy, luego cirugía.
- Cirugía completa retardada, luego RDT postoperatoria:  
50.5 Gy.
- Cirugía incompleta retardada, luego RDT 54-59.4 Gy
- RDT 59.4 Gy
- **Metástasis al inicio (estadio IV).**
  - Valoración de QMT de inducción en función de las características de cada paciente y del tipo de extensión tumoral (si existen posibilidades de resección quirúrgica de todas las lesiones).
  - Valoración de cirugía paliativa del tumor primario y posteriormente de las metástasis, en función del tipo de diseminación y de cada paciente.

#### **4.1 Cirugía**

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

**1. Resección tumoral en bloque, amplia o “wide”.** Realizada a través del tejido normal, más allá de la zona reactiva, se extirpa el tumor con pseudocápsula y un margen de tejido sano (músculo, tejido subcutáneo, fascia o septum intermuscular) en todos los puntos de la tumoración. Si en el margen se incluye en la resección una barrera anatómica como el periostio, adventicia vascular, perineuro o fascia muscular, el margen quirúrgico debe ser considerado correcto.



**2. Cirugía compartimental.** En otros casos cuando la tumoración ocupa un compartimento anatómico o muscular, se decidió realizar una resección compartimental completa, 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, hueso, vasos o nervios), realizando posteriormente cirugía reconstructiva variable según el tejido afecto y con apoyo de la especialidad quirúrgica indicada (respectivamente Traumatología y Ortopedia, Angiología y Cirugía Vascul y Cirugía Plástica y Reparadora)

**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). Los criterios actuales de amputación serían los siguientes:

- ✓ No existencia de diseminación sistémica
- ✓ Amplia afectación de partes blandas (irreconstruible o recidiva local)
- ✓ Sarcoma de alto grado extracompartimental (dos o más compartimentos).
- ✓ No posibilidades de reconstrucción:
  - Vascul y
  - Nerviosa
  - Cutánea

En la actualidad el porcentaje de la necesidad de cirugía ablativa en sarcomas de partes blandas y del sarcoma sinovial en la Unidad oscila entre el 5 y el 10% de los casos.

**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 (p. ej. ulceración) o afectación neurovascular en el eje principal de la extremidad.

Ocasionalmente se puede producir una apertura accidental de la pseudocápsula del tumor al realizar la cirugía con exposición del tumor y contaminación del campo operatorio. Dicho hecho convierte a la cirugía en cirugía contaminada y pasa a ser de gran importancia el control de dicho campo quirúrgico mediante lavados abundantes y ampliación de los márgenes. Cuando se produce este hecho accidental y, a pesar de que el informe patológico indique márgenes libres, los márgenes son considerados siempre como R1 (microscópicamente afectados, según la clasificación de la Union Internacional de Control del Cáncer - UICC [249]), ello es debido a que se demuestra aumento en la tasas de recidiva local. En algunas ocasiones nos podemos ver obligados a una apertura o disección controlada del tumor ante la afectación de estructuras principales neurovasculares y/o nerviosas (p. ej. nervio ciático común) o bien porque la superficie tumoral emerja a la superficie de resección (p. ej. plano quirúrgico a través de la zona reactiva o pseudocapsula), quedando, por lo tanto, 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 en régimen postoperatorio.

El protocolo quirúrgico en Cirugía Oncológica Ortopédica presenta ciertas características que deben ser remarcadas:

- a) La cirugía es planeada y planificada en base a la última prueba de imagen practicada antes de la eventual aplicación terapéutica de quimioterapia neoadyuvante o radioterapia preoperatoria o ambas. Habitualmente es la última prueba de Resonancia Magnética en el caso de los sarcomas sinoviales.
- b) Ocasionalmente, en el caso de tumores superficiales o no excesivamente profundos o grandes, tenemos la posibilidad de realizar marcaje preoperatorio del tumor mediante el uso de técnica de ecografía musculoesquelética intraoperatoria realizada por personal médico especializado dentro de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica.
- c) La incisión, siempre que sea posible, será realizada en sentido longitudinal de la extremidad, cualquier incisión transversal en las extremidades dificulta extraordinariamente una eventual segunda cirugía de resección tumoral ante una recidiva local o una cirugía insuficiente o incorrecta. Si se ha realizado una biopsia preoperatoria, como es habitual, incluimos en la incisión el tejido que hay alrededor del trayecto de ésta, para evitar los posibles implantes o recidivas locales en el trayecto de biopsia.
- d) En los casos en que optemos realizar la cirugía con isquemia local se hará mediante elevación de 10 minutos en extremidad inferior y 8 minutos en extremidad superior, no mediante la habitual técnica con “venda de Smarch” o compresión, ya que su uso asociado al manguito neumático de isquemia podría provocar diseminación tumoral, aunque hay cierto debate en los trabajos publicados y entre diferentes cirujanos oncológicos ortopédicos sobre el uso de

manguito neumático. Respecto a la postura de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de Sant Pau, no utilizamos venda de Smarch ni manguito neumático en las resecciones quirúrgicas de sarcoma sinovial.

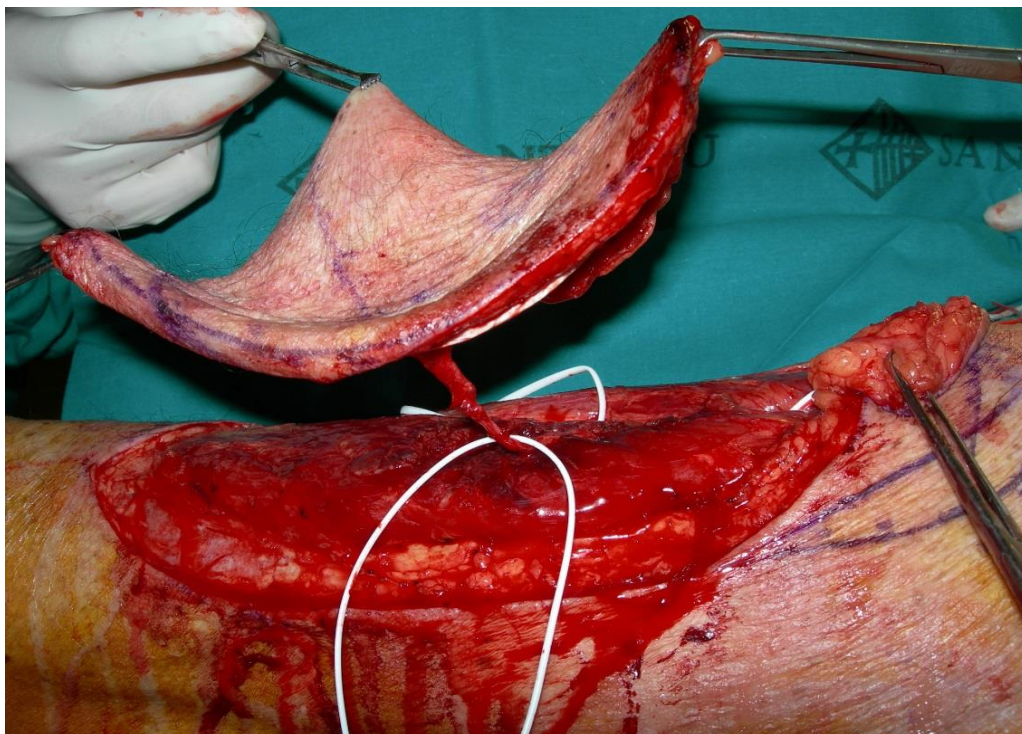
- e) La hemostasia deberá ser muy cuidadosa, mediante un estricto control intraoperatorio del sangrado. Se suele utilizar drenaje en aquellos casos de tumores de gran tamaño con un lecho quirúrgico amplio (habitualmente por encima de 10 centímetros). El uso cada vez más extendido del ácido tranexámico para el control de la hemostasia, nos ha llevado a poner en marcha un estudio sobre su uso en Cirugía Ortopédica Oncológica en forma de ensayo clínico que está pendiente de resultados [327,328].

En los casos en que la resección quirúrgica planeada dejaba como secuela defectos de cobertura, se planearon, junto con el Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora que aporta un equipo quirúrgico fijo adscrito a la Unidad de Tumores mesenquimales del Hospital con más de 10 años de experiencia y que realiza las coberturas primarias, diferentes métodos de cobertura como son los colgajos de diferentes características: de gemelo interno, ALTF (anterolateral de muslo), dorsal ancho o sural invertido (**FIGURAS 25,26 y 34**):

**FIGURA 34. Resección quirúrgica de Sarcoma Sinovial pretibial con persistencia tumoral tras cirugía inadecuada utilizando colgajo de dorsal ancho libre+autoinjerto de fascia lata para reconstrucción de tendón rotuliano resecaado.**



**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) Aspecto clínico a las 3 semanas de la intervención.



**e) Aspecto clínico a las 6 semanas**



**f) Aspecto clínico a los 12 meses.**

#### **4.2. Radioterapia**

Después de la cirugía, la radioterapia es el segundo pilar fundamental en el tratamiento y el control local de los sarcomas sinoviales. Antes de su aplicación debemos balancear la mejoría del pronóstico local de la enfermedad respecto a las complicaciones y potenciales efectos secundarios del tratamiento.

En adultos, es indicada en tumores grandes ( $\geq 5$  centímetros), de grado histológico intermedio y alto, tumores profundos o márgenes próximos o afectados tras la cirugía En

R0 está indicada en presencia de factores de mal pronóstico. En cambio, en niños y adolescentes, se selecciona de manera exhaustiva los casos, dado que la morbilidad es claramente mayor, debido a que los pacientes se encuentran en pleno desarrollo físico.

Para su aplicación contamos con aceleradores lineales (Varian Clinac 2100 CD (Varian, Inc., Palo Alto, CA) con diferentes energías para administrar el tratamiento con haces de fotones de 4, 6, 15 y 25 MV, y de electrones en el rango de 6-21 MeV, según la profundidad a tratar

Para la planificación se utiliza un tomógrafo (TC) axial helicoidal de planificación (Siemens®, en el Hospital de Sant Pau). En el TC de planificación se inmoviliza la parte de cuerpo a tratar, con inmovilizadores especiales. La inmovilización es importante, ya que es un tratamiento muy local. Posteriormente se realiza delineación de los volúmenes GTV, CTV y PTV. Para esta delineación se necesitan imágenes preoperatorias (RM de elección o TC o PET-CT).

Volúmenes empleados:

- GTV: tumor macroscópico
- CTV: GTV+enfermedad microscópica, que en el caso de sarcomas tiene que ser ampliado 4-5cm craneocaudal y 1.5-2cm lateral, medial y anteroposterior, excluyendo los OR (órganos de riesgo) y respetando el hueso y articulaciones.
- PTV: GTV+CTV+márgenes de posibles incertidumbres (en cada centro individuales) entre 0.5-1cm

Volúmenes para el boost:



- CTV : GTV + 1.5-2 cm, según localización.PTV: GTV+CTV+márgenes de posibles incertidumbres (en cada centro individuales) entre 0.5-1 cm

Al terminar la delineación, se realiza el plan de tratamiento, que está revisado por el médico. El tratamiento se aplica en fraccionamiento convencional con 1,8 Gy-2 Gy al día, 5 días por semana. En adultos usamos una dosis total entre 50-70 Gy, según los márgenes. Para niños y adolescentes, usamos una dosis total menor, de 50 Gy o menor, con el mismo fraccionamiento, excepto en niños menores de 3 años en los que se usan 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. En los casos que se administra como única terapia adyuvante sin QMT, la terapia debe iniciarse cuando la herida este cicatrizada aproximadamente 1 mes de la cirugía, excepto si existen complicaciones postoperatorias. El tratamiento no debería retrasarse a más de 3 meses después de la cirugía.En el caso de la braquiterapia (técnica no aplicada en la Unidad en ninguno de los casos de sarcoma sinovial, aunque si en otros casos de sarcomas de partes blandas en la década comprendida entre 1984 y 1994), 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 5 º día post-quirúrgico, con fin de disminuir el riesgo de dehiscencia de la herida.

### 4.3. Quimioterapia

Durante los últimos años han cambiado los esquemas de quimioterapia utilizados en los sarcomas de partes blandas, tanto para el tratamiento neoadyuvante o adyuvante, como en la enfermedad recurrente o metastásica. Los fármacos más activos pertenecen al grupo de las antraciclinas (Doxorrubicina y Epirrubicina), asociados o no a oxazofosforinas (Ciclofosfamida e Ifosfamida). La Doxorrubicina a dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas es el fármaco de elección como monoterapia en la enfermedad avanzada (con límite de dosis por riesgo de toxicidad cardíaca que limita su uso a 6 ciclos (dosis total administrada de  $450 \text{ mg/m}^2$ ). A diferencia de otros subtipos histológicos de sarcomas de partes blandas, los pacientes con sarcoma sinovial avanzado se pueden beneficiar de tratamiento con Ifosfamida en “dosis altas” ( $9\text{-}14 \text{ gr/m}^2$ ), fármaco habitualmente usado en esquemas de segunda línea.

La combinación de Epirrubicina ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 2 \text{ días}$ ) e Ifosfamida ( $3 \text{ gr/m}^2/\text{día} \times 3 \text{ días}$ ) cada 3 semanas, es el tratamiento de elección en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante, administrándose entre 3 y 5 ciclos en función de la indicación terapéutica y las condiciones del paciente (edad, índice de estado general, comorbilidades, etc.). En el tratamiento neoadyuvante se administran 3 ciclos de quimioterapia, que puede ser asociada a Radioterapia si la situación clínica lo requiere. Tras los 3 primeros ciclos se realizará una reevaluación con nueva estadificación tumoral, previo a la cirugía.

Como tratamiento adyuvante postquirúrgico, en los últimos años el número de ciclos administrado se ha reducido de 5 a 3, con el fin de evitar toxicidad acumulada por los fármacos, y dados los resultados de ensayos clínicos que demuestran igual eficacia. En el caso de necesitar tratamiento adyuvante con Radioterapia, usualmente esta se retrasa al fin del tratamiento con quimioterapia, si bien, ocasionalmente, se realiza de forma

concomitante con quimioterapia con Ifosfamida exclusivamente (para evitar la toxicidad sinérgica de la asociación de antraciclinas y radioterapia).

La administración de quimioterapia es controvertida en pacientes de edad avanzada (> 65-70 años), o que presenten patología asociada que implique riesgo (cardiopatía, hepatopatía, neumopatía, etc.). Es fundamental que el estado general sea correcto (ECOG PS 0-1) y requiere parámetros analíticos sanguíneos normales (hemograma, función hepática y renal normales), función cardíaca adecuada (fracción eyección ventrículo izquierdo FEVi > 50%). Durante el tratamiento con quimioterapia se monitorizan los parámetros analíticos de forma previa a cada ciclo de tratamiento, que sólo se efectuará si se cumplen estas condiciones:

- Leucocitos > 2000 y neutrofilos > 1000 x 10<sup>9</sup>/L, Hemoglobina > 10 g/dL, Plaquetas > 80.000 x 10<sup>9</sup>/L
- Función renal adecuada (creatinina < 1.3 mg%).
- Función hepática adecuada (bilirrubina < 1,5 mg%, transaminasas <25 UI/l en mujeres y <35 UI/l en hombres, valores en sangre).

La función cardíaca se monitoriza cada 3 ciclos mediante determinación de la FEVi (> 45-50%)

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

- En los pacientes con área de superficie mayor (ASC) de 2m<sup>2</sup>, la dosis de quimioterapia se calcula para un ASC de 2 m<sup>2</sup>.
- Si por alguna circunstancia se retrasase 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, previa discusión en Comité multidisciplinar se puede considerar la administración de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, asociada habitualmente a radioterapia. Tras la valoración de respuesta, si se considera resecable se realizará la intervención (con un intervalo de 4 a 6 semanas); en caso de enfermedad irresecable estable o progresiva se considerarán opciones tratamiento paliativo con quimioterapia de segunda línea.

### **5. Escalas de valoración (ISOLS)**

La escala de valoración funcional utilizada para la evaluación de los casos es la escala internacionalmente reconocida para tumores del aparato locomotor publicada en 1981 por Enneking [246] y aceptada por la International Society of Limb Salvage Surgery (ISOLS).

El primer Simposio Internacional sobre Salvamento de Extremidades (ISOLS) en 1981 identificó la necesidad de un sistema estandarizado para unificar los resultados del tratamiento de tumores musculoesqueléticos con el fin de poder establecer comparaciones entre técnicas y grupos diferentes. La Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos de EE. UU. (MSTS, Musculoskeletal Tumor Society) y la sociedad mundial ISOLS (ISOLS, International Society of Limb Salvage Surgery) adoptaron posteriormente este sistema de evaluación funcional para la investigación y presentación de resultados. En resumen, el sistema asigna valores numéricos (0-5) a cada una de las seis categorías. Para la extremidad superior estos son dolor, función, aceptación emocional, capacidad de elevación, posicionamiento de la mano y destreza. Para la extremidad inferior estos son dolor, función, aceptación emocional, apoyos,

caminar y la marcha. Se incluye información demográfica y un componente de satisfacción del paciente. El sistema obtiene una puntuación numérica y una calificación porcentual. El MSTS recomendó el uso del sistema para facilitar los estudios comparativos de los resultados finales de diferentes reconstrucciones tumorales musculoesqueléticas.

Históricamente el proceso fue el siguiente: en 1982, se propuso a la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos un sistema para la evaluación funcional del manejo quirúrgico de tumores musculoesqueléticos para un ensayo clínico. Después de la modificación por este ensayo, en la Segunda Reunión Internacional de Salvamento de Extremidades en Oncología Musculoesquelética en Viena en 1983 fue adoptada para la realización de un ensayo internacional, que fue presentado durante el Tercer Simposio Internacional sobre Salvamento de Extremidades en Oncología Musculoesquelética celebrado en Orlando en 1985. Este sistema es publicado en los procedimientos de ambos simposios. Como resultado de la experiencia internacional de 1985, fueron introducidas las siguientes modificaciones para su uso en el Cuarto Simposio Internacional sobre Salvamento de Extremidades en Oncología Musculoesquelética que se celebrará en Kioto, Japón, en 1987. En el sistema original, había seis factores principales: 1) Movimiento, 2) Dolor, 3) Estabilidad / Deformidad, 4) Fuerza, 5) Actividades Funcionales / Aceptación Emocional, y 6) Complicaciones. En la modificación, la estabilidad y la deformidad se han separado en dos factores principales, al igual que la actividad funcional y la aceptación emocional. Las complicaciones se han eliminado como factor primario y se han convertido en parte de la base de datos quirúrgica.

El Sistema actual incluye siete factores principales: 1) Movimiento, 2) Dolor, 3) Estabilidad, 4) Deformidad, 5) Fuerza, 6) Actividad Funcional, 7) Aceptación de Emociones. Los criterios para las calificaciones son EXCELENTE, BUENO, INTERMEDIO O POBRE. Los criterios para calificar los factores primarios varían dependiendo de la región anatómica involucrada. El sistema musculoesquelético apendicular se divide en las seis regiones anatómicas funcionales principales: 1) pie-tobillo-pierna distal, 2) pierna proximal-rodilla-muslo distal, 3) muslo proximal-cadera-pelvis, 4) mano-muñeca-antebrazo distal, 5) antebrazo proximal-brazo distal, y 6) brazo proximal- hombro. A medida que varían los criterios de Movimiento, Estabilidad, Deformidad y Fuerza; de la región a región, se utilizan hojas de calificación separadas de forma similar al sistema anterior y para cada región anatómica.

Una adición importante es el registro de datos específicos adicionales para cada factor primario. Esto permitirá al análisis de los datos determinar si los criterios arbitrarios establecidos para EXCELENTE, BUENA, INTERMEDIA y POBRE deben ser alterados en el futuro.

El sistema de clasificación:

Para iniciar la evaluación, se selecciona la región anatómica adecuada. Se selecciona en función de dónde se encuentran las lesiones.

Los factores primarios:

1) MOVILIDAD: Movimiento funcional activo. En algunas articulaciones, el movimiento se mide en un solo plano, mientras que, en otras, el movimiento se mide en más de un plano y la clasificación es la suma total de estos movimientos.

2) DOLOR: El dolor se clasifica bajo el concepto básico de la utilización de medicamentos, la gravedad y la constancia.

A continuación, se realiza la calificación adecuada en los siguientes conceptos básicos:

- EXCELENTE: No dolor, no precisa medicación
- BUENA: Dolor leve o intermitente que no es incapacitante y sólo se utilizan intermitentemente analgésicos antiinflamatorios o no narcóticos.
- INTERMEDIO: Dolor moderado que no es continuo, pero es incapacitante cuando se utiliza un medicamento narcótico (o equivalente) ocasional o intermitente.
- POBRE: Se utiliza dolor intenso, continuo y incapacitante y medicamentos narcóticos continuos (o equivalentes).

3) ESTABILIDAD: Cada región tiene sus propios criterios. Se introducen los apoyos que el paciente utiliza debido a la inestabilidad. Los criterios varían según la región anatómica implicada. En el hombro, la estabilidad se deriva a la subluxación e inestabilidad de la articulación glenohumeral. En el codo, la estabilidad implica el grado de inestabilidad varo y valgo. En el antebrazo, muñeca y mano, la estabilidad implica inestabilidad radioulnar y pinzas. En la cadera, la estabilidad implica la presencia o ausencia del signo de Trendelenburg y si se compensa o no con soportes externos. En la rodilla, la estabilidad implica inestabilidad varo y valgo, y la capacidad de caminar en carga. En el tobillo y pie, la estabilidad implica la inestabilidad varo y valgo en el valor y la capacidad de caminar en carga.

Para los pacientes amputados la clasificación es pobre, excepto en reconstrucciones por debajo de la rodilla (tras amputación infracondílea).

4) DEFORMIDAD: La deformidad se determina independientemente para cada región anatómica. Se examina al paciente y se introducen los datos específicos en grados de deformación o centímetros de acortamiento como se indica. Se clasifica en 4 grados, en la extremidad inferior con respecto al grado de cojera:

- 1º Cojera ocasional y leve sólo con fatiga.
- 2º Cojera intermitente y moderada con actividad específica.
- 3º Habitual, cojera moderada con sólo actividad.
- 4º Cojera habitual en la actividad.

Si el paciente ha tenido una amputación y lleva una prótesis, los criterios adecuados se seleccionan con la prótesis en su lugar. Si el paciente ha tenido una amputación y no lleva una prótesis, la calificación es POBRE debido a la amputación.

5) FUERZA: La fuerza se mide para cada región en rangos específicos de movimiento y se utiliza la escala internacional de Daniels (**FIGURA 35. TABLA 29**)

**FIGURA 35. TABLA 29. Escala de Daniels de la fuerza de contracción muscular**

0. Ausencia de contracción
1. Contracción sin movimientos
2. Movimiento que no vence la gravedad
3. Movimiento completo que vence la gravedad
4. Movimiento con resistencia parcial
5. Movimiento con resistencia máxima

6) ACTIVIDAD FUNCIONAL: Las actividades funcionales se clasifican de forma independiente para cada región anatómica. Las restricciones en las actividades de



recreo se refieren a aquellas que no afectan seriamente al estilo de vida u ocupación de los pacientes. Las restricciones que afectan significativamente al paciente con alteración importante en el estilo de vida o impiden la reanudación de la ocupación laboral se clasifican como POBRES con discapacidad total.

7) ACEPTACION EMOCIONAL: El paciente recibe un formulario de respuestas cerradas:

1. Estoy entusiasmado con el resultado y si me enfrento a la misma situación, inmediatamente seleccionaría el mismo tratamiento.
2. Estoy satisfecho con el resultado y si me enfrento a la misma situación, después de una deliberación previa, seleccionaría el mismo tratamiento.
3. Acepto el resultado, aunque no me gusta, sin embargo, si existiera otra alternativa útil para mejorar el resultado, no la elegiría.
4. No me gusta el resultado y si hubiera otra operación disponible para mejorar el resultado, la elegiría.
5. La razón por la que estoy menos que entusiasmado con los resultados es debido a:
  - a) la apariencia
  - b) la incomodidad
  - c) la restricción de las actividades que me gusta hacer
  - d) Simplemente no lo puedo exponer en palabras
  - e) Una razón psicológica por la que preferiría no discutir
  - f) Otros

### Clasificación (**FIGURAS 36 y 37. TABLAS 30 Y 31**):

La calificación final se calcula mediante la siguiente formulación:

- **EXCELENTE:** Seis de los siete factores primarios se notifican como EXCELENTE. El séptimo puede ser BUENO, INTERMEDIO o POBRE.
- **BUENA:** Seis de los siete factores primarios son BUENOS o superiores. El séptimo puede ser INTERMEDIO o POBRE.
- **INTERMEDIO:** Seis de los siete factores primarios califican como INTERMEDIO o mejor. El séptimo puede ser POBRE.
- **POBRE:** Dos o más de los factores primarios son POBRES.

### Puntuación:

La puntuación se calcula sobre la base de 5 puntos o EXCELENTE, 3 o 4 puntos BUENO, 1 o 2 puntos INTERMEDIO y 0 puntos POBRE para cada factor primario. La calificación máxima es 35.

En la presentación de resultados para grupos de pacientes, pueden expresarse como las proporciones de EXCELENTE, BUENA, INTERMEDIA o POBRE, o como la media y los porcentajes de la puntuación.

**FIGURA 36. TABLA 30. Escala score MSTS-ISOLS para extremidad superior**

SCORE	PAIN	FUNCTION	EMOTIONAL	HAND POSITIONING	MANULA DEXTERITY	LIFTING ABILITY
5	No pain	No restriction	Enthused	Unlimited	Unlimited	Normal load
4	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate
3	Modest/Non-disabling	Recreational restriction	Satisfied	Not above shoulder or no/Prosupination	Loss of fine movements	Limited
2	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate
1	Moderate/Disabling	Partial restriction	Accepts	Not above waist	Cannot pinch	Helping only
0	Severe disabling	Total restriction	Dislikes	None	Cannot grasp	Cannot help

**FIGURA 37. TABLA 31. Escala score MSTS-ISOLS para extremidad inferior**

SCORE	PAIN	FUNCTION	EMOTIONAL	SUPPORTS	WALKING	GAIT	Final Patient Score of FUNCTIONAL EVALUATION
5	No pain	No restriction	Enthused	None	Unlimited	Normal	
4	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	
3	Modest/Non-disabling	Recreational restriction	Satisfied	Brace	Limited	Minor cosmetic	
2	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	
1	Moderate/Disabling	Partial restriction	Accepts	One cane or crutch	Inside only	Major cosmetic	
0	Severe disabling	Total restriction	Dislikes	Two canes or crutches	Not independent	Major handicap	
Patient score							

## **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-

Smirnov, usamos test paramétricos ANOVA y T-Student. Para las variables

cualitativas utilizamos el test de la Chi-cuadrado de Pearson, o el test exacto de Fisher.

## **RESULTADOS**

### **1. Análisis descriptivo**

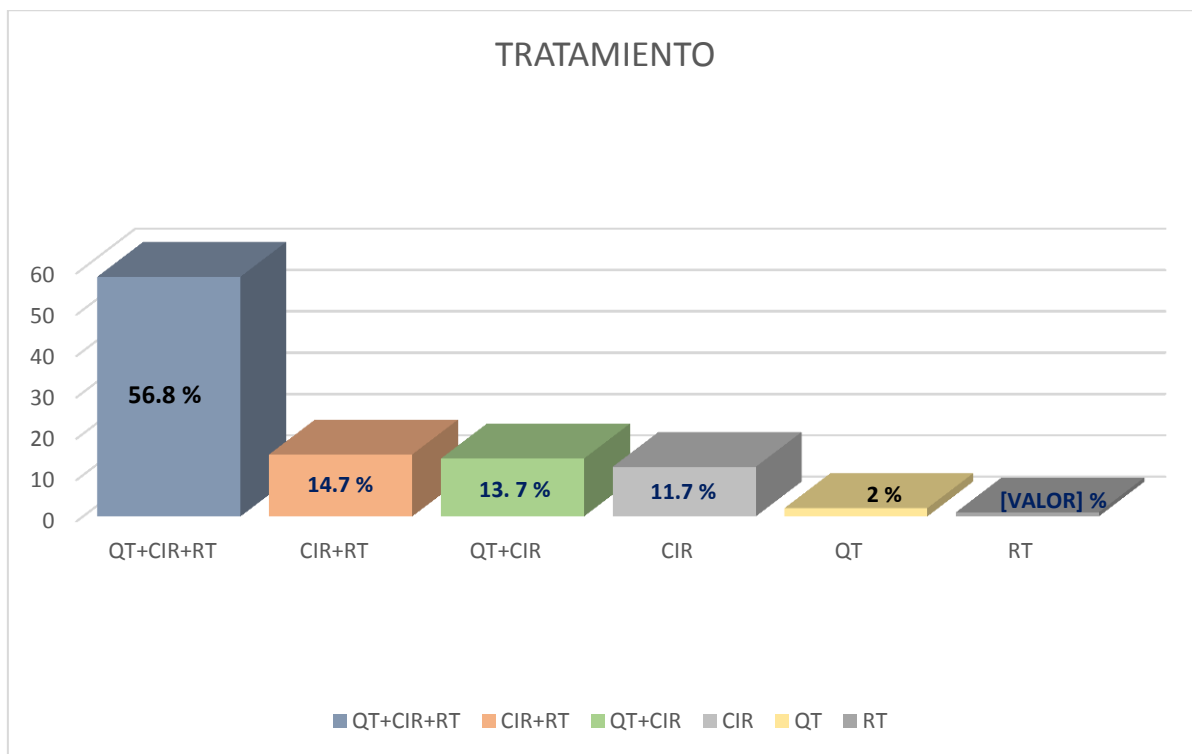
El número inicial de casos de la serie fue de 120 pacientes, pero tuvieron que desestimarse 18 casos por no cumplir los criterios de inclusión, quedando válidos para su estudio 102 pacientes (**en el anexo III se resumen los tratamientos aplicados**).

#### **1.1. Tratamientos empleados**

La mayoría de los sarcomas sinoviales son tratados mediante combinación de diferentes tratamientos, en orden de frecuencia serían los siguientes (**FIGURA 38**):

1. La combinación más utilizada fue la que incluyó cirugía, radioterapia y quimioterapia con un total de 58 casos (56.8 %)
2. La combinación de radioterapia y cirugía con 15 casos (14.7 %).
3. La combinación de cirugía y quimioterapia con 14 casos (13.7 %).
4. Cirugía como tratamiento único en 12 casos (11.7 %),
5. Quimioterapia se aplicó como único tratamiento en 2 casos (2 %)
6. Radioterapia sólo en 1 caso (1 %).

**FIGURA 38. Distribución según combinación de terapias.**



### 1.1.1. Tratamiento quirúrgico

Respecto a los 102 pacientes totales de la serie, un total de 56 presenta una cirugía previa en otro Centro externo (54.9%), siendo un total de 46 casos (45.1 %) los que fueron tratados de forma inicial por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital Sant Pau. En 4 de los 56 casos presentaban dos o más cirugías previas en otro Centro, correspondiendo, por lo tanto, a un 7.14 % de los casos operados previamente fuera de nuestra Unidad. Respecto a los casos que precisaron dos o más cirugías en nuestra Unidad fueron un total de 3 casos sobre 46 (6.5 %) (**TABLA 32**).

**TABLA 32. Intervenciones previas externas a la unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital Sant Pau y número de casos a los que se practicó dos o más intervenciones quirúrgicas.**

Tabla cruzada

		Cirugías previas otro centro		Total	
		Si	No		
CIR	.00	Recuento 2 o más	4	3	7
		% dentro de CIR	57.1%	42.9%	100.0%
	1.00	Recuento casos	52	43	95
		% dentro de CIR	54.7%	45.3%	100.0%
Total		Recuento	56	46	102
		% dentro de CIR	54.9%	45.1%	100.0%

La mayoría de estas cirugías previas fueron realizadas sin planificación y sin impresión previa por el cirujano de la posibilidad de sarcoma siendo el diagnóstico fue una sorpresa (en terminología anglosajona “whoops surgery”) y, en algunos casos, fueron biopsias incisionales. Después los pacientes eran remitidos a nuestra Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica como Centro de Referencia. De la totalidad de los casos un 57.14 % (32/56) eran casos diagnosticados con anterioridad al año 2004, no presentándose diferencias entre los casos anteriores a dicha fecha y posteriores. Los márgenes de las cirugías previas de otros centros solo fueron considerados libres en 4 casos (7.14 %), contaminados en 52 casos (92.8 %). **(TABLA 33)**

**TABLA 33. Estudio de márgenes sobre los casos operados en otros centros**

		Margen libre	Margen contaminado	TOTAL CASOS
MARGENES DE CIRUGIAS EXTERNAS	Recuento	4	52	56
	%	7.1%	92.8%	100.0%

Respecto a los casos intervenidos por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica, la técnica quirúrgica más utilizada fue la resección local con un total de 79 casos (77.5 %),

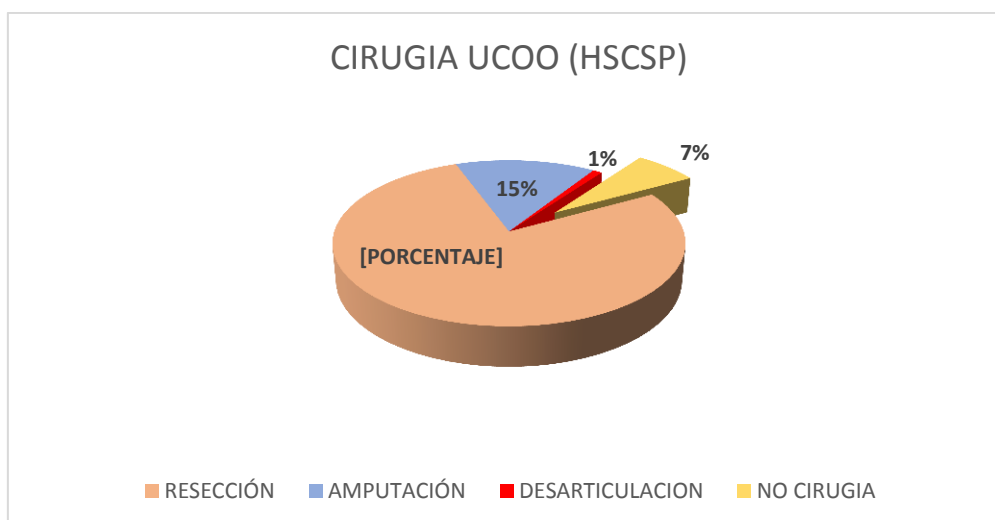
se practicó amputación sobre huesos largos en un total de 15 casos (14.7 %) tanto en extremidades inferiores (supracondíleas o transfemorales e infracondíleas o transtibiales ) como en extremidad superior (braquiales o antebraquiales) y desarticulación a través de articulaciones en 1 caso (1 %), en el caso que nos ocupa una desarticulación escapulotorácica de extremidad superior. Tan sólo en 7 casos no se practicó cirugía (6.9 %) (TABLA 34. FIGURA 39)

**TABLA 34. Tratamientos quirúrgicos en la Unidad de Cirugía Ortopédica oncológica del Hospital Sant Pau**

**Cirugía HSCSP**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tratamiento QUIRURGICO	Resección	79	77.5	77.5	77.5
	Amputación	15	14.7	14.7	92.2
	Desarticulación	1	1.0	1.0	93.1
	No Cirugía	7	6.9	6.9	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**FIGURA 39. Distribución de las cirugías practicadas en UCOO (HSCSP)**



Tras el análisis de márgenes quirúrgicos realizado por los anatomopatólogos se consiguió obtener los siguientes márgenes según la clasificación UICC (Union Internacional de Control del Cancer) [248,249,250,251] (TABLA 35):



- Márgenes R0 en un total de 66 casos (66.6 %),
- Márgenes R1 en un total de 28 casos (28.2 %)
- Márgenes R2 o con infiltración de estructuras nobles (hueso) o estructuras neurovasculares principales en extremidades en 5 casos (5 %)

**TABLA 35. Evaluación de los márgenes en la cirugía practicada en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital Sant Pau**

**Margenes quirúrgicos (según UICC)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>MARGENES QUIRURGICOS EN CIRUGIA UCOO (HSC)</b>	R0	66	66.6	66.6	64.7
	R1	28	28.2	28.2	94.8
	R2	5	5.2	5.2	100.0
	Total	99	100.0	100.0	

Respecto al total de cirugías practicadas, fue necesaria la colaboración de un equipo quirúrgico con experiencia mayor de 10 años del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora del Hospital para practicar cobertura de partes blandas mediante diferentes técnicas en 8 casos (8 %). Para la cobertura de dichos casos se emplearon 8 colgajos e injertos microvascularizados: 4 casos de dorsal ancho dorsi microvascular, 2 ATLF (Anterolateral Thigh Flap), 1 sural invertido y 1 radial. **(TABLA 36)**

**TABLA 36. Participación multidisciplinar y transversalidad quirúrgica con Cirugía Plástica y Reparadora**

**Cobertura plastica**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>COBERTURA CIRUGIA PLASTICA</b>	Si	8	8	8	8
	No	91	91.9	88.2	96.2
	Total	99	100.0	100.0	

En 13 casos (13.2 %) se produjo una infección quirúrgica, definiéndose el tipo de infección, como infección precoz aquellos casos que fueron diagnosticados antes de 3 meses e infección tardía los casos diagnosticados después de tres meses de intervalo libre. Según datos recogidos, se produjo una infección precoz en un total de 8 casos (61.5 % de las infecciones): con un total de 5 casos con dehiscencia de herida, 2 casos por necrosis cutáneas y 1 caso que presentó necrosis y dehiscencia y se presentó una infección tardía en 5 casos (38.4 % de las infecciones): con 2 casos de necrosis cutáneas, 2 casos de dehiscencia y 1 caso que presentó necrosis y dehiscencia. **(TABLAS 37 y 38)**

**TABLA 37. Casos de infección postoperatoria**

Infección		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>INFECCION POSTOPERATORIA</b>	Si	13	13.2	13.2	13.2
	No	86	86.8	86.8	100.0
	Total	99	100.0	100.0	

**TABLA 38. Tipos de infección postoperatoria**

Tipo de infección		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TIPOS DE INFECCIÓN</b>	Precoz	8	61.5	61.5	61.5
	Tardía	5	38.4	38.4	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

Precisaron ingreso hospitalario debido a la infección 10 casos (76.9 %), se instauró un tratamiento antibiótico tras cultivo y antibiograma en régimen endovenoso en estos 10 casos y tratamiento vía oral después de cultivo y antibiograma en los 3 casos restantes. Respecto al tratamiento quirúrgico de los casos infectados precisaron desbridamiento quirúrgico 3 de los casos (2 de repetición en 2 ocasiones) consiguiendo cierre directo

con drenajes y cobertura por cirugía plástica por dehiscencia y necrosis en 4 casos con diferentes técnicas de cobertura. (TABLAS 39 y 40).

**TABLA 39. Resumen tratamientos médicos por infección**

**Tto médico infección**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRATAMIENTO MÉDICO POR INFECCIÓN</b>	Antibióterpia endovenosa	10	76.9	76.9	76.9
	Antibióterpia oral	3	23.1	423.1	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

**TABLA 40. Resumen tratamientos quirúrgicos practicados por infección**

**Tto quirúrgico infección**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRATAMIENTO QUIRURGICO POR INFECCIÓN</b>	Desbridamientos	3	23.1	23.1	23.1
	Cobertura Cirugia Plastica	4	30.7	30.7	53,8
	No cirugia	6	46.1	46.1	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

Se produjeron lesiones neurovasculares (desde parestesias hasta axonotmesis o lesiones vasculares) en 23 de los casos (23.2 %), todos fueron cuadros de disestesias o parestesias resueltos en el tiempo, sin complicaciones intra o postoperatorias graves que precisasen cirugías de rescate por lesión nerviosa (injertos nerviosos y/o artrodesis articulares o transposiciones tendinosas) o cirugías de pontaje vascular (by-pass) por lesiones arteriovenosas vasculares mayores.

### 1.1.2. Tratamiento radioterápico y quimioterápico.

#### *Radioterapia*

La radioterapia se aplicó en un total de 75 pacientes de la serie (73.52 %), aproximadamente 3/4 partes de los casos. En 5 casos se aplicó en régimen preoperatorio de 45 Gy (6.7 % del total de casos irradiados), en 66 casos en régimen postoperatorio llegando a 65 Gy (88 % del total de radioterapia practicada) y el tratamiento completo preoperatorio y postoperatorio fue indicado y realizado en 4 casos (5.3 %) Por lo tanto, el total de casos tratados con radioterapia preoperatoria es de 9 casos (12 %). **(TABLAS 41 y 42)**

**TABLA 41. Casos tratados con radioterapia en la serie**

RT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RADIOTERAPIA</b>	Si	75	73.5	73.5	73.5
	No	27	26.4	26.4	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**TABLA 42. Tipos de tratamiento con radioterapia: preoperatorio, postoperatorio, pre y postoperatorio**

TipoRT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TIPOS DE RADIOTERAPIA</b>	Preop	5	4.9	6.7	6.7
	Postop	66	64.7	88.0	94.7
	Pre+post	4	3.9	5.3	100.0
	Total	75	73.5	100.0	
	No RDT	27	26.5		
<b>Total</b>		102	100.0		

La tolerancia al tratamiento fue buena en 69 casos (92 %), presentando mala tolerancia franca en 6 casos (8 %) con graves problema de cicatrización de partes blandas y/ o

infección, siendo las complicaciones menores de la serie de pacientes irradiados tales como 26 casos de radiodermatitis o epitelitis (34.6 %) en menor y mayor grado, astenia o dolor muscular presente de forma clínica clara en 11 casos (14.6 %) y rigidez clínica y funcionalmente limitante en 11 casos (14.6 %). **(TABLA 43)**

**TABLA 43. Complicaciones sintomáticas del tratamiento radioterápico**

**Complicaciones RT**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>COMPLICACIONES MENORES RADIOTERAPIA</b>	Epitelitis	26	34.6	34.6	34.6
	Astenia	11	14.6	14.6	49.2
	Rigidez	11	14.6	14.6	63,8
	No complicaciones	27	36	36	100.0
	Total	75	100.0	100.0	

La media de días de ingreso por complicaciones relacionada con la radioterapia (RDT) fue de  $0.79 \pm 2.66$  días [rango: 0-15].

*Quimioterapia*

Recibieron quimioterapia coadyuvante un total de 72 pacientes (70.6 %), siendo en 13 casos de forma neoadyuvante o preoperatoria (18 % de los tratados con quimioterapia), 32 casos en forma adyuvante o postoperatoria (44.4 %) y 27 casos (37.5 %) en régimen neoadyuvante y adyuvante (de forma pre y postoperatoria). **(TABLA 44)**

**TABLA 44. Formas de administración de quimioterapia****Tipo QMT**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>QUIMIOTERAPIA (REGIMEN)</b>	Neoadyuvante	13	18	18	18
	Adyuvante	32	44.4	44.4	62.4
	Neo+adyuvante	27	37.5	37.5	100.0
	Total	72	70.5	70.5	
	No QT	30	29.4		
	Total	102	100.0		
<b>Total</b>		102	100.0		

En los 40 casos en que se utilizó quimioterapia en régimen neoadyuvante o preoperatorio se objetivó respuesta patológica y /o radiológica en 32 casos (80%)

Los regímenes y los fármacos empleados en el tratamiento oncológico de quimioterapia han ido variando con el paso del tiempo y los nuevos ensayos clínicos. La distribución de fármacos en la serie abarca, por lo tanto, un amplio abanico de posibilidades, en orden de mayor a menor número de casos (**TABLA 45**):

- Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dacarbazina 18 casos (25%).
- Ifosfamida + Epirrubicina 14 casos (19.4 %).
- Adriamicina + Ifosfamida 13 casos (18.1 %).
- Adriamicina 12 casos (16.6 %)
- Ifosfamida a altas dosis 6 casos (8.3 %)
- Ifosfamida y doxorubicina 3 casos (4.1%)
- Olaratumab y doxorubicina 2 casos (2.8 %)
- Protocolo MSKCCP6 2 casos (2.8 %)
- Doxorubicina lisosomal única 2 casos (2.8 %)

**TABLA 45. Protocolos de quimioterapia aplicados****Protocolo QMT**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>PROTOCOLO QUIMIOTERAPIA</b>	Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dacarbazina	18	25	25	25
	Ifosfamida + Epirrubicina	14	19.4	19.4	44.4
	Adriamicina + Ifosfamida	13	18.1	18.1	62.5
	Adriamicina	12	16.6	16.6	79.1
	IFOS HD	6	8.3	8.3	87.4
	Ifosfamida + doxorubicina	3	4.1	4.1	91.5
	Olaratumab+Doxrrubicina	2	2.8	2.8	94.2
	HSJDD MSKCCP6	2	2.8	2.8	96.9
	Doxo liposomal only	2	2.8	2.8	100.0
	Total	72	100.0	100.0	

Un 75% de pacientes tuvo una buena tolerancia al tratamiento con quimioterapia (n=54) y el 25 % restante presentó una intolerancia moderada o discreta (n=18), siendo las complicaciones más frecuentes del total de casos tratados con quimioterapia (**TABLA 46**):

- 18 casos con náuseas y vómitos (25 %).
- 13 casos de toxicidad hematológica leve-moderada (18%) de los que solamente se requirió ingreso hospitalario para tratamiento en 4 casos.
- 6 alopecias aisladas (8.3%).
- 5 casos de nauseas, vómitos y alopecia (7 %).
- 5 casos de mucositis asociada o no a otras complicaciones (7 %).
- 3 casos de neuropatía periférica (4.2 %).
- 2 casos de cardiotoxicidad (2.7 %).
- 1 caso de insuficiencia renal grave por nefrototoxicidad (1.38 %).
- 1 caso de ototoxicidad (1.38 %).

**TABLA 46. Complicaciones por quimioterapia**

Complicaciones QMT		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>COMPLICACIONES QUIMIOTERAPIA</b>	Nauseas y vomitos	18	25	25	25
	Toxicidad hematologica	13	18	18	43
	Alopecia	6	8.3	8.3	51.3
	Nauseas, vomitos y alopecia	5	7	7	58.3
	Mucositis	5	7	7	65.3
	Neuropatia	3	4.2	4.2	69.5
	Cardiotoxicidad	2	2.7	2.7	72.2
	Nefrotoxicidad	1	1.4	1.4	73.6
	Ototoxicidad	1	1.4	1.4	75
	Total	54	75	75	
	NO COMPLICADOS	18	25		
Total	72	100.0			

La media de días de ingreso por complicaciones relacionadas con la quimioterapia fue de  $10.35 \pm 11.84$  días [rango: 0-45].

## 1.2. Recidiva local

### *Recidiva local primaria*

La recidiva local primaria se observó en 33 pacientes (32.4 %). **(TABLA 47)**



**TABLA 47. Recidiva local primaria****Recidiva local**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RECIDIVA LOCAL</b>	Si	33	32.4	32.4	32.4
	No	69	67.6	67.6	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

La forma de presentación que llevó a la sospecha clínica y al diagnóstico fue la presencia de tumoración en un total de 22 casos (66.6 %), inflamación local en 8 casos (24.2 %) y el dolor más la alteración funcional se presentó en 3 casos (9 %). En algunos de los casos se sospechó la presencia de una probable recurrencia de la enfermedad en base a la presentación de diversas manifestaciones clínicas o formas iniciales de presentación, pero se escogió la de mayor relevancia clínica (**TABLA 48**).

**TABLA 48. Formas de presentación clínica de los casos de recidiva local primaria****F. presentación recidiva**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>FORMA PRESENTACIÓN CLÍNICA EN RECIDIVA LOCAL PRIMARIA</b>	Tumoración	25	66.6	66.6	66.6
	Inflamación	8	24.2	24.2	90.8
	Dolor-alteración funcional	3	9	33.3	100.0
	Total	33	32.4	100.0	

A la exploración física, lo más frecuente también fue la palpación de tumoración en 17 casos (51.5%), se presentó una impotencia funcional leve o moderada en 14 casos (42.4 %) y en 2 casos no se encontraron hallazgos físicos en la exploración que fue considerada como anodina (6.1 %) por lo que la recidiva local fue diagnosticada mediante las exploraciones complementarias de seguimiento (**TABLA 49**)

**TABLA 49. Exploración física en sospecha de recidiva local primaria****E.F. recidiva**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>EXPLORACION FISICA EN RECIDIVA LOCAL PRIMARIA</b>	Inflamación-tumoración	17	51.5	51.5	51.5
	Dolor-Impotencia funcional	14	42.4	42.4	93.9
	Presentación anodina	2	6.1	6.1	100.0
	Total	33	32.4	100.0	

Desde que se realizó el tratamiento primario de la tumoración hasta la aparición de la recidiva pasaron una media de  $45.6 \pm 56.51$  meses [rango: 2-240].

El diagnóstico de los casos de recidiva local se estableció de forma más frecuente mediante RMN (n=21, 63.6%), seguido de la biopsia (n=5, 15.1%) y PET-TC (n=1, 3%). En 6 casos fue necesario proceder a biopsia de la lesión sospechosa por dudas para el diagnóstico y en todos estos casos fue confirmada la recidiva local, en 5 de los casos se practicó biopsia guiada por TC tras la RM local (15.1 %) y, en el caso restante se practicó una biopsia PAAF guiada por ECOGRAFIA (3%) **(TABLA 50)**

**TABLA 50. Diagnóstico en recidiva local primaria****Dx recidiva**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>DIAGNOSTICO EN RECIDIVA LOCAL PRIMARIA</b>	RM	21	63.6	63.6	63.6
	Biopsia	5	15.1	15.1	78.7
	RM+Biopsia	5	15.1	15.1	93.8
	PET-TC	1	3.0	3.0	96.8
	ECO+PAAF	1	3.0	3.0	100.0
	Total	33	100.0	100.0	

Los tratamientos indicados y practicados para los 33 casos con recidiva local fueron (**TABLA 51**):

- Cirugía practicada en 30 casos (90.9 %)
  - 22 resecciones locales (66.6 %)
  - 8 amputaciones (24.2 %)
- Tratamiento de soporte o paliativo en 3 casos (9 %)

**TABLA 51. Tratamiento en recidiva local primaria**

Tto recidiva

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRATAMIENTO EN RECIDIVA LOCAL PRIMARIA</b>	Resección	22	66.6	66.6	66.6
	Amputación	8	24.2	24.2	90.9
	Paliativo (No quirurgico)	3	9.1	9.1	100.0
	Total	33	100.0	100.0	

*Recidiva local secundaria*

Respecto a la recidiva local secundaria, en pacientes que habrían sufrido una recidiva local primaria fue observada en 13 pacientes, por lo tanto, la tasa de pacientes que presentaron recidiva local secundaria tras una recidiva primaria fue de 39.3 %. (**TABLA 52**)

**TABLA 52. Recidiva local secundaria**

Recidiva Local 2ª

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>RECIDIVA LOCAL SECUNDARIA</b>	Si	13	39.3	39.3	39.3
	No	20	60.6	60.6	100.0
	Total	33	100.0	100.0	

En la forma de presentación clínica de la recidiva local secundaria destacaba la presencia de tumoración en 10 de los casos (76.9 %), inflamación como único síntoma en 2 casos (15.38 %) y dolor más alteración funcional en 1 caso (7.7 %) (TABLA 53)

**TABLA 53. Forma de presentación clínica de los casos de recidiva local secundaria**

**F. Presentación RL 2ª**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>FORMA DE PRESENTACION CLINICA EN RECIDIVA LOCAL SECUNDARIA</b>	Tumoración	10	76.9	76.9	76.9
	Inflamación	2	15.4	15.4	92.3
	Dolor-Impotencia funcional	1	7.6	7.6	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

A la exploración física practicada, el hallazgo más frecuente fue la palpación de tumoración en un total de 6 casos (46.1 %) seguido por la inflamación como signo principal en 4 casos (30.7 %), el dolor más alteración funcional en 1 caso (7.6 %) y la exploración resultó anodina en 2 casos (15.4 %) (TABLA 54)

**TABLA 54. Exploración física en sospecha de recidiva local secundaria**

**E.F. RL 2ª**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA EN RECIDIVA LOCAL SECUNDARIA</b>	Inflamación-Tumoración	76.9	76.9	76.9	76.9
	Dolor-impotencia funcional	1	7.6	7.6	84.5
	Anodina	2	15.4	15.4	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

El tiempo medio de aparición de la recidiva secundaria fue de  $22.92 \pm 14.43$  meses [rango: 3-55].

El diagnóstico de los casos de recidiva local secundaria se estableció de forma más frecuente mediante RM (n=10, 76.9%), seguido de la biopsia (n=1, 7.7 %). En 2 de los casos se practicó biopsia guiada por TC tras la RM local (15.4 %) **(TABLA 55)**

**TABLA 55. Diagnóstico en recidiva local secundaria**

Dx RL 2ª

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>DIAGNOSTICO EN RECIDIVA LOCAL SECUNDARIA</b>	RM	10	76.9	76.9	76.9
	Biopsia	1	7.7	7.7	84.6
	RM+Biopsia	2	15.4	15.4	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

El tratamiento más frecuentemente empleado en los casos de recidiva local secundaria fue el tratamiento quirúrgico en un total de 11 casos (84.6 %):

- 5 casos de resecciones locales (38.46 %)
- 5 amputaciones (38.46 %)
- 1 desarticulación escapulotorácica (7.7 %)

Los 2 casos restantes recibieron tratamiento paliativo (15.4 %) **(TABLA 56)**

Se observa, por lo tanto, un incremento al duplicarse la tasa de amputaciones y desarticulaciones al realizar la comparación del tratamiento quirúrgico de la recidiva local primaria respecto a la recidiva local secundaria (24.2 % a 46.1 % respectivamente)

**TABLA 56. Tratamiento en recidiva local secundaria**

Tto RL 2ª

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRATAMIENTO EN RECIDIVA LOCAL SECUNDARIA</b>	Resección	5	38.4	38.4	38.4
	Amputación	5	38.4	38.4	76.8
	Desarticulación	1	7.7	7.7	84.5
	Paliativo	2	15.4	15.4	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

*Recidivas múltiples*

Según el número de recidivas, se clasificó a los pacientes: una recidiva fueron 33 casos, dos recidivas locales fueron 13 casos, 3 o más recidivas locales 9 casos (3 casos 3 episodios de RL, 1 caso 4 episodios, 3 casos 5 episodios y un caso 7 recidivas locales).

**(TABLA 57)****TABLA 57. Numero de recidivas locales en sarcoma sinovial.**

Num recidivas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>NUMERO DE EPISODIOS DE RECIDIVA LOCAL</b>	No RL	66	64.7	64.7	64.7
	1RL	15	14.7	14.7	79.4
	2RL	13	12.7	12.7	92.1
	3RL	3	2.9	2.9	95.1
	4RL	1	1.0	1.0	96.1
	5RL	3	2.9	2.9	99.0
	7RL	1	1.0	1.0	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

### 1.3. Metástasis a distancia

Observamos la presencia de metástasis a distancia en un total de 40 casos (39.2 %), 9 de ellos en el momento del diagnóstico inicial (22.5 % del total de casos metastásicos)

(TABLA 58)

**TABLA 58. Presencia de metástasis a distancia**

#### Metastasis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>METASTASIS A DISTANCIA</b>	Si	40	39.2	39.2	39.2
	No	62	60.7	60.7	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

La localización más frecuente fue pulmonar, con 32 casos (80 %), seguida por las metástasis ganglionares con 7 casos (17.5 %) y las metástasis hepáticas con 1 caso (2.5 %). (TABLA 59)

**TABLA 59. Localización de las metástasis a distancia**

#### Localización MX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA (localizaciones principales)</b>	Pulmón	32	80	80	80
	Ganglios	7	17.5	17.5	87.5
	Hígado	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

En algunos casos particulares (30%) se asociaron metástasis pulmonares con otras localizaciones metastásicas (n=12):

- ganglionares (n=4),
- óseas (n=5)
- mama (n=1),
- mama y cerebrales (n=1)

- hepáticas y retroperitoneales (n=1)

El tiempo medio desde que se produjo el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta la metástasis fue de  $17.6 \pm 38.5$  meses [rango: 0-216].

El diagnóstico se estableció con las siguientes pruebas complementarias, como método principal: TC en 22 de los casos (55 %), Rx tórax en 12 casos (30 %), PET-TC en 4 casos (10 %) y PAAF en 2 casos con guiado por ecografía y TC (5 %) (TABLA 60).

**TABLA 60. Métodos de diagnóstico para los casos con diseminación a distancia**

**Dx MX**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA LAS METASTASIS</b>	Tomografía toracoabdominal (TC)	22	55	55	55
	Radiología torax	12	30	30.	85
	PET-TC	4	10	10	95
	PAAF+ECO/TC	2	5	5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

En 13 de los casos en que aparecían dudas diagnósticas el diagnóstico fue establecido mediante la asociación entre diversas técnicas complementarias de diagnóstico como fueron:

- La radiología torácica no fue suficiente para diagnóstico y se asoció a TC toracoabdominal (n=7)
- Asociación de TC toracoabdominal y RM (n=3)
- TC y PET-TC por dudas diagnósticas (n=2)



- Radiología torácica, TC y RM (n=1)
- Radiología torácica, TC y PET-TC (n=1)

El tratamiento empleado fue la cirugía en una tercera parte de los casos (n=13, 32.5 %), mediante procedimientos de resección pulmonar por cirugía torácica en 8 casos sobre 32 totales de diseminación pulmonar (25 %) y se llevaron a cabo 5 linfadenectomías sobre 7 casos de metástasis ganglionares (71.5 %). En el resto de los casos (n=27) el tratamiento realizado no fue quirúrgico (67.5 %): quimioterapia en un total de 20 casos (74 %) y en 7 de los casos restantes de tratamiento no quirúrgico se aplicaron medidas paliativas (26 %). **(TABLA 61)**

**TABLA 61. Tratamientos realizados sobre metástasis a distancia**

Tto MX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS</b>	QUIRURGICO	8	20	20	20
	Metastasectomias pulmonares				
	QUIRURGICO	5	12.5	12.5	32.5
	Linfadenectomías				
	QUIMIOTERAPIA	20	50	50	82.5
	PALIATIVO	7	17.5	17.5	100.0
Total	40	100.0	100.0		

Respecto a los que se operaron, recidivaron un total de 4 casos con metástasis pulmonares (50 % de las toracotomías practicadas), antes de los 12 meses. En 3 de los

casos se practicó nueva cirugía de resección. No encontramos recidivas locales o regionales tras las linfadenectomías practicadas. Este enfoque más agresivo sobre los casos que presentaron metástasis a distancia corresponde a la época más reciente en los casos estudiados, lo que evidencia el cambio de tendencia en el tratamiento cada vez más agresivo y de índole quirúrgica en casos seleccionados.

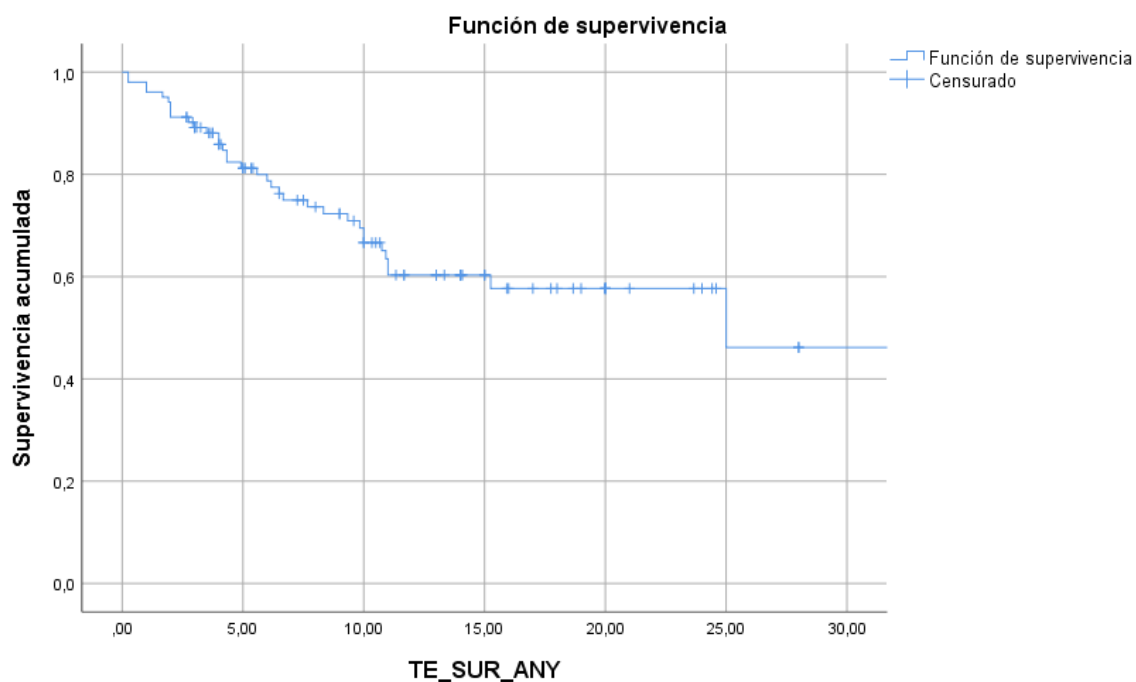
#### 1.4. Supervivencia

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes de la serie fue de  $92.77 \pm 68.15$  meses [rango: 2-300]. Por lo tanto, un seguimiento medio entre 7-8 años.

##### *Supervivencia global*

El tiempo medio de supervivencia global (SG) de los enfermos de la serie fue de  $128.6 \pm 107.2$  meses [rango: 3-440]. Lo que supone un tiempo medio de supervivencia global fue de 10.7 años. La SG a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 98 %, 89.2 %, 80 % y 66.6 % respectivamente (**FIGURA 40. TABLA 62**)

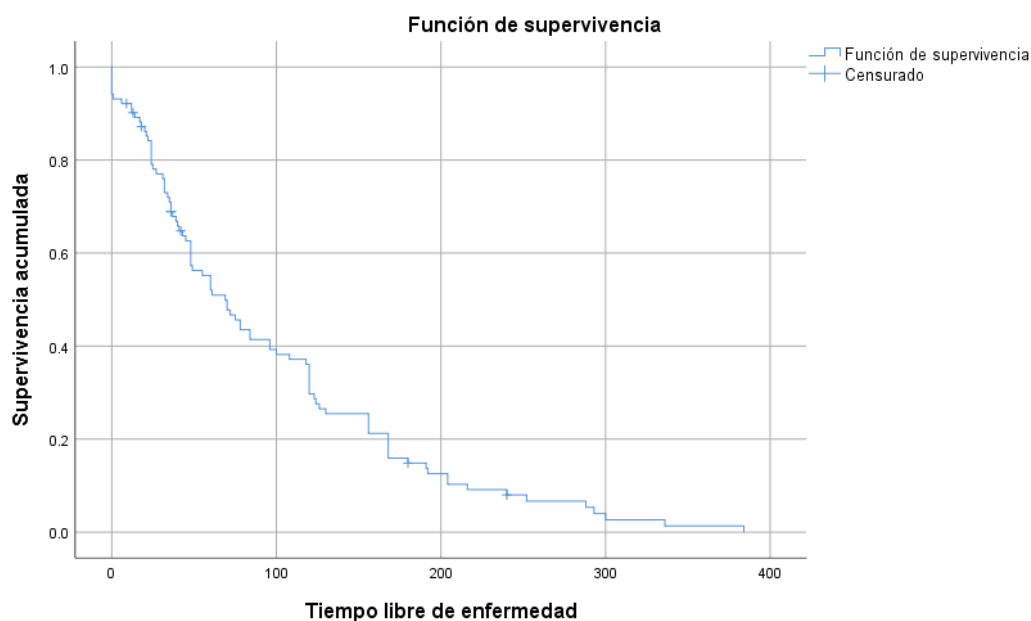
**FIGURA 40. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de la serie.**



### Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de  $96.8 \pm 8.95$  meses. La SLE a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 90.2 %, 68.9 %, 52.0 % y 36.1 % respectivamente (**FIGURA 41. TABLA 62**)

**FIGURA 41. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie.**

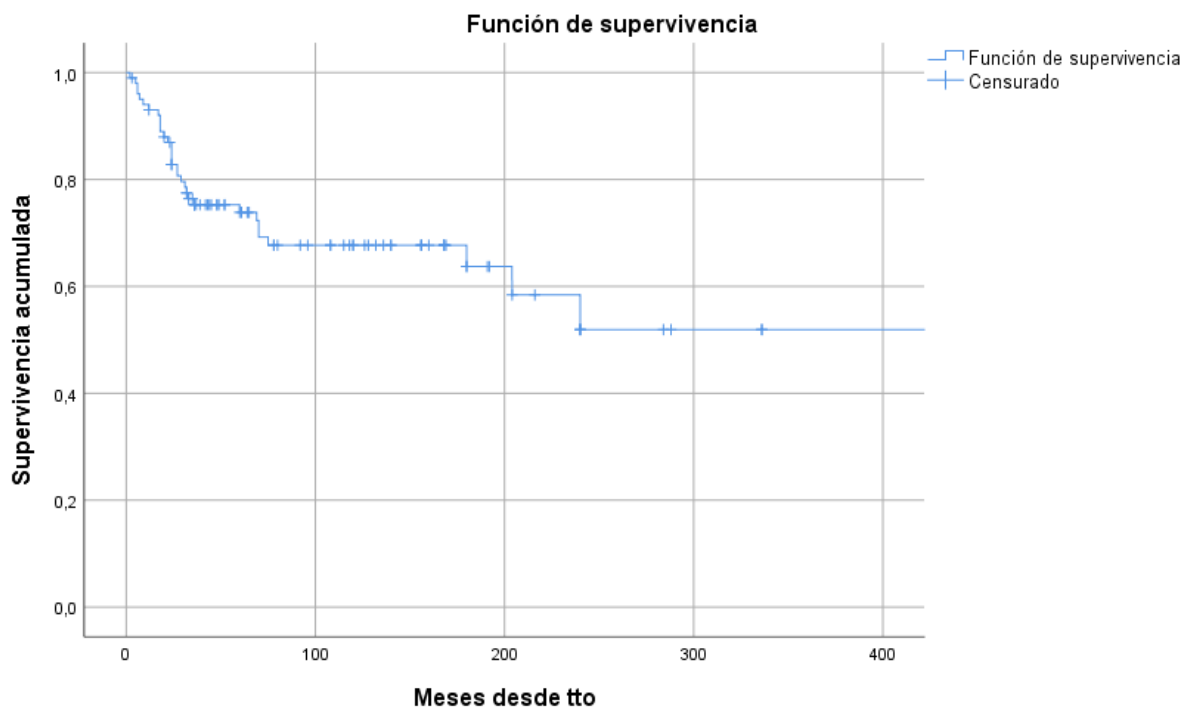


**TABLA 62. Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento.**

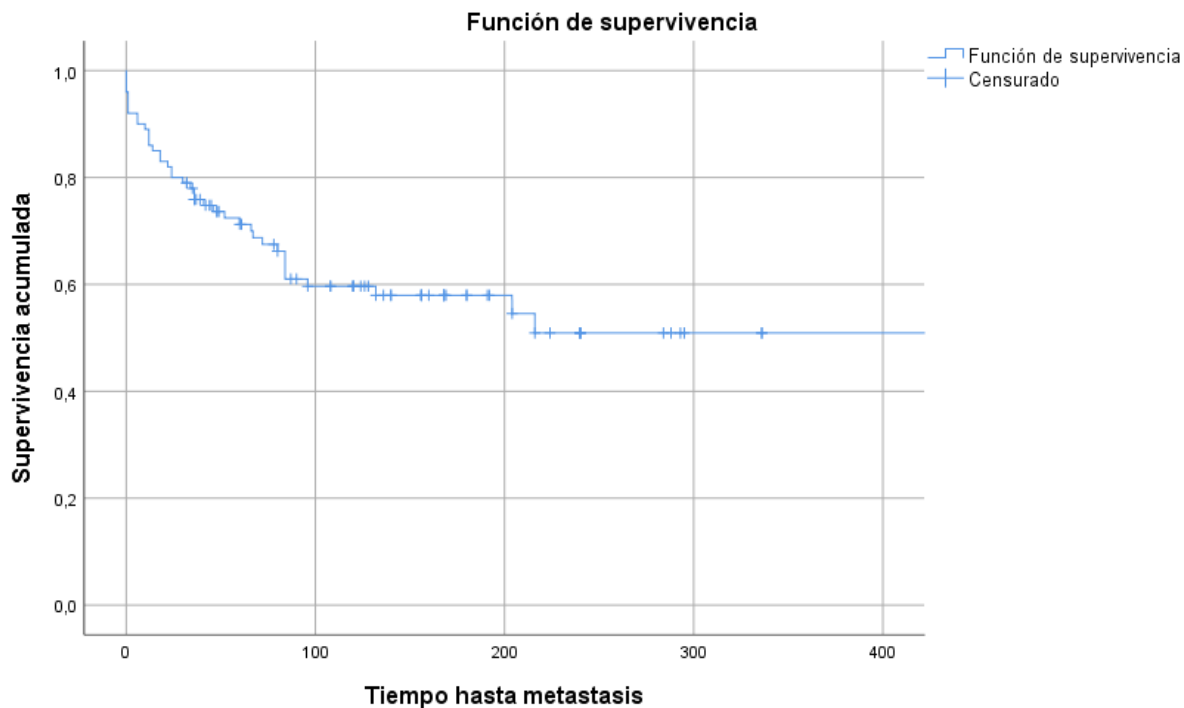
	1 año	3 años	5 años	10 años
<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)</b>	96 %	89.2 %	80 %	66.6 %
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)</b>	90.2 %	68.9 %	52 %	36.1 %

La supervivencia libre de recidiva primaria (SLRP) a 1,3 ,5 y 10 años es de 93 %, 75.3 %, 73.8 % y 67.7%, respectivamente y la supervivencia libre de metástasis (SLM) a 1, 3, 5 y 10 años es de 86 %, 75.9 %, 71.2 % y 59.7 %, respectivamente (**FIGURAS 42 y 43. TABLA 63**).

**FIGURA 42. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva local**



**FIGURA 43. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis**



**TABLA 63. Tabla de supervivencia libre de recidiva primaria y de supervivencia libre de metástasis**

	1 año	3 años	5 años	10 años
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA PRIMARIA (SLRP)</b>	93 %	75.3 %	73.8 %	67.7%
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE METASTASIS (SLM)</b>	86 %	75.9 %	71.2 %	59.7 %

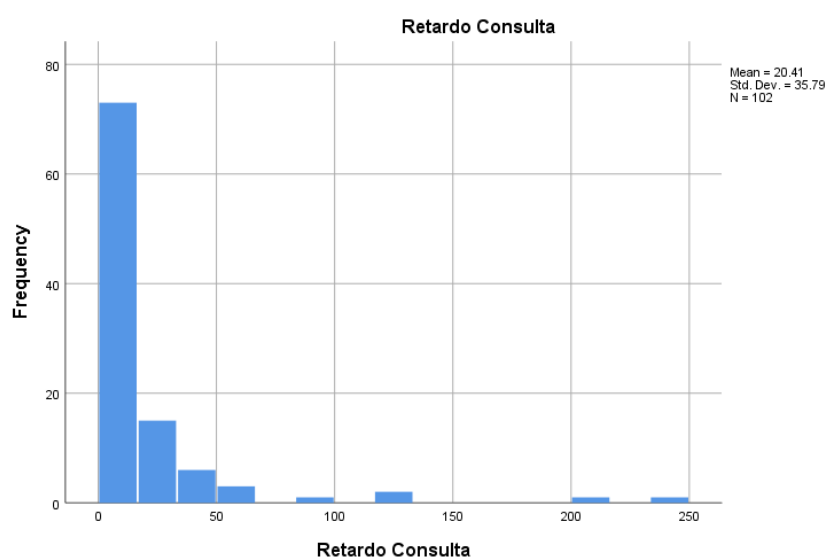
### 1.5. Tiempos diagnósticos y terapéuticos

El tiempo medio desde que el paciente presentó los primeros síntomas hasta que consultó fue de  $20.41 \pm 35.7$  meses [rango: 0-240].

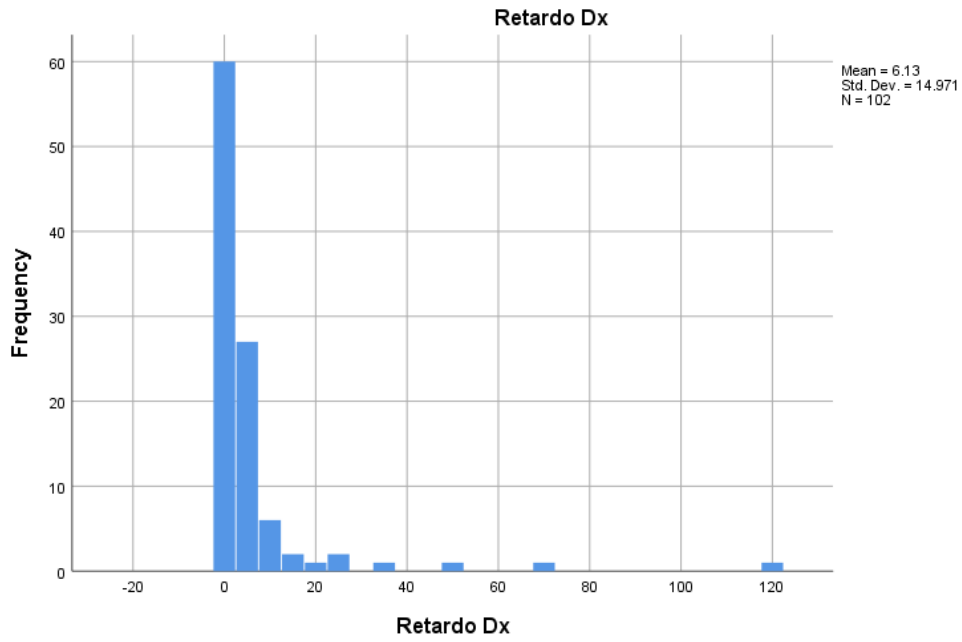
El tiempo medio desde que el paciente consultó hasta que fue diagnosticado fue de  $6.13 \pm 14.9$  meses [rango: 0-120].

El tiempo medio desde que el paciente fue diagnosticado hasta que fue tratado fue de  $1.24 \pm 1.58$  meses [rango: 0-15]. **(FIGURAS 44,45 Y 46. TABLA 64)**

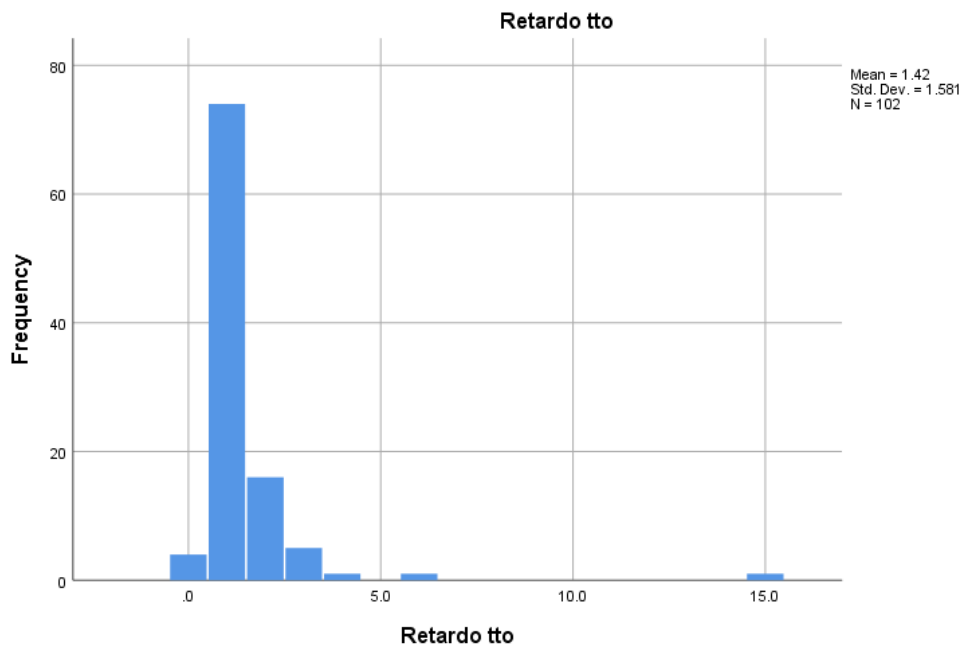
**FIGURA 44. Histograma del tiempo de retardo a la consulta**



**FIGURA 45. Histograma del tiempo de retardo en el diagnóstico**



**FIGURA 46. Histograma del tiempo de retardo desde el diagnóstico al tratamiento**



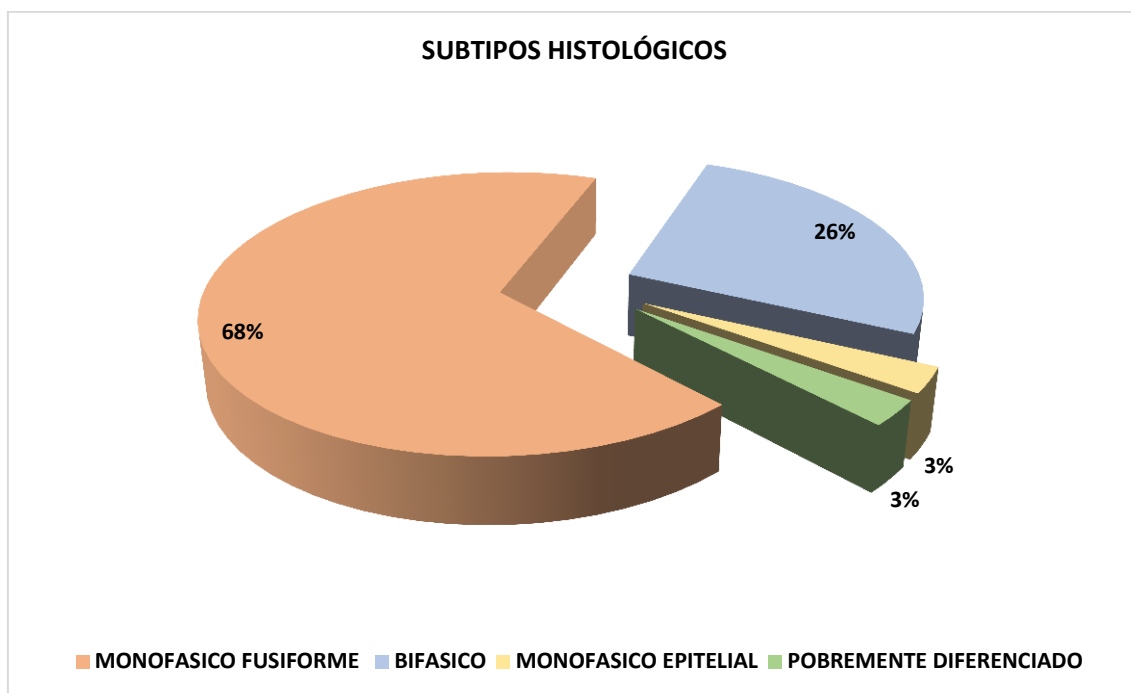
**TABLA 64. Tiempos de retardo en consulta, de diagnóstico y de inicio de tratamiento****Estadísticos**

		Retardo Consulta	Retardo Dx	Retardo tto
N	Valido	102	102	102
	Perdido	0	0	0
Media		20.41	6.13	1.422
Mediana		11.00	2.00	1.000
Desviación estándar		35.790	14.971	1.5807
Mínimo		0	0	.0
Máximo		240	120	15.0

**1.6 Anatomía patológica***Subtipos histológicos*

El estudio anátomo-patológico de la pieza quirúrgica y/ o de las biopsias practicadas, así como la revisión histológica de las biopsias practicadas en otros centros reveló que la variante de sarcoma sinovial más frecuente fue el monofásico fusiforme con 69 casos (67.6 %), seguido de la variante bifásica con 27 casos (26.5 %), sigue con 3 casos el tipo pobremente diferenciado (2.9 %) y, finalmente, con 3 casos el monofásico tipo epitelioide (2.9 %) (**FIGURA 47. TABLA 65**).

**FIGURA 47. Diagrama de los subtipos o variantes del sarcoma sinovial en la serie y sus frecuencias**



**TABLA 65. Tabla por subtipos histológicos.**

**Variante histológica**

VARIANTE HISTOLÓGICA		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Monofásico epitelial		69	67.6	67.6	67.6
Bifásico		27	26.5	26.5	94.1
Monofásico epitelial		3	2.9	2.9	97.1
Pobrementemente diferenciado		3	2.9	2.9	100.0
Total		102	100.0	100.0	

*Grado de necrosis tumoral*

El grado de necrosis tumoral, se clasificó de la siguiente forma (**Huvos grading System. FIGURA 48**):

- bajo (0-50%)



- medio (50-90%)
- alto (90-99%)
- completo (100%)

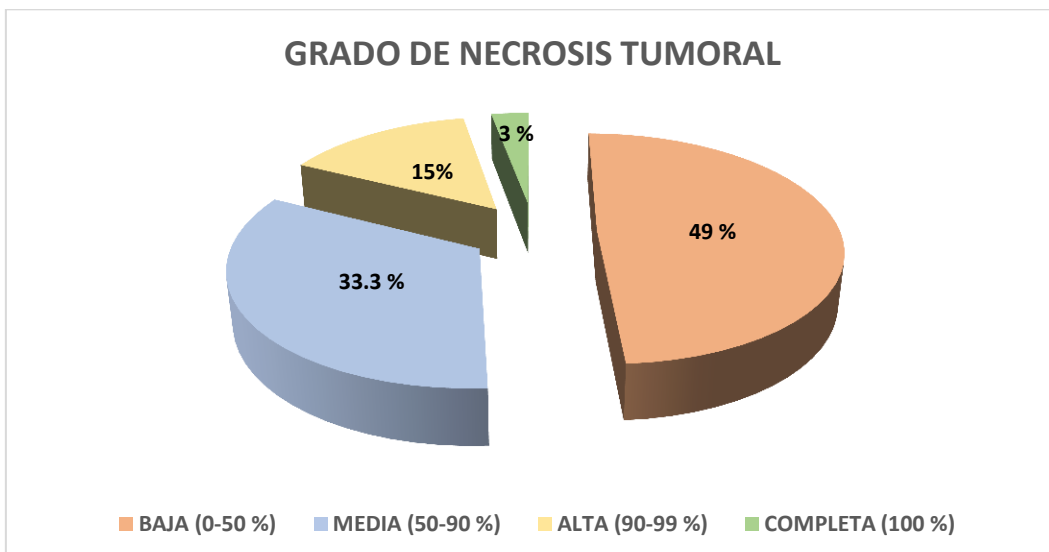
**FIGURA 48. Sistema de gradación histológica de Huvos**

## Assessment of histologic response to CT *Huvos grading system*

Grade	Percentage Necrosis	Histologic Appearance
I	0-49	Little or no necrosis
II	50-89	Areas of acellular tumor osteoid and/or fibrotic material attributable to the effect of chemotherapy, with other areas of viable tumor
III	90-99	Predominant areas of acellular tumor osteoid and/or fibrotic material attributable to the effect of chemotherapy, with only scattered foci of viable tumor cells
IV	100	No pathologic evidence of viable tumor within the specimen

Obtuvimos un grado de necrosis en el análisis anatomopatológico con los siguientes resultados: bajo en 50 casos (49 %), medio en 34 casos (33.3 %), alto grado de necrosis en 15 casos (14.7 %) y necrosis total o completa en 3 casos (2.9 %). **(FIGURA 49. TABLA 66).**

**FIGURA 49. Diagrama de las frecuencias de gradación tumoral de la serie**



**TABLA 66. Grado de necrosis tumoral****Gr. necrosis tumoral**

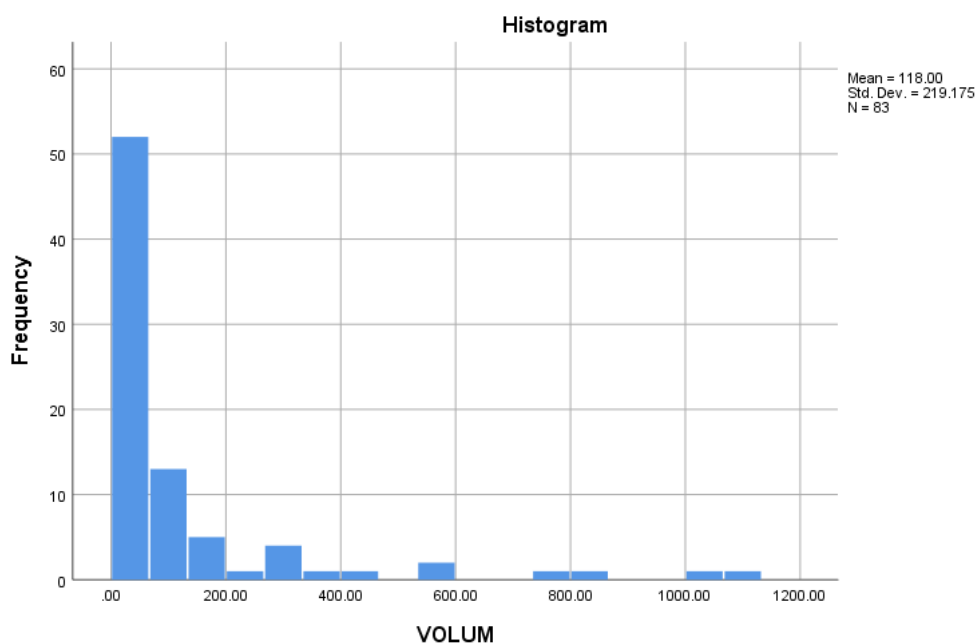
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<b>NECROSIS TUMORAL</b>	Baja (0-50 %)	50	49.0	49.0	49.0
	Media (50-90 %)	34	33.3	33.3	82.4
	Alta (90-99 %)	15	14.7	14.7	97.1
	Completa (100 %)	3	2.9	2.9	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

Por lo tanto, el grado de necrosis era satisfactorio en los casos tratados con quimioterapia en aproximadamente un 20 % de los casos totales de la serie y en la totalidad de los casos tratados con quimioterapia neoadyuvante (n=13), sumando los resultados de alto y completo.

*Volumen tumoral*

Se tomaron las medidas de las piezas en los 3 ejes, por parte de los especialistas anatomopatólogos y así fue posible obtener el volumen tumoral en 83 de los casos: el volumen medio era de  $118 \pm 219$  centímetros cúbicos (cc) [rango: 1-1080] **(FIGURA 50. TABLA 67)**.

**FIGURA 50. Histograma de los volúmenes tumorales**



**TABLA 67. Tabla de datos de volumen tumoral.**

VOLUMEN

N	Válido	83
	Perdido	19
Media		118.0000
Mediana		30.0000
Desviación estándar		219.17545
Mínimo		1.00
Máximo		1080.00

#### *Grado de diferenciación*

**Sistema clásico (TNM):** Se estudió el grado de diferenciación tumoral, según la clasificación de grado perteneciente al sistema TNM, que describe las diferencias entre las células tumorales y las células sanas, si las células son similares al tejido sano se habla de tumor “diferenciado” o “de bajo grado”, en caso contrario, si las células

tumorales difieren de las células sanas se habla de tumor “poco diferenciado” o “de alto grado”. En general, a menor grado mejor pronóstico

Existen 4 grados de sarcoma: GX (no se puede evaluar el grado), G1, G2, y G3. Los grados se determinan según los siguientes factores:

- Cuánto difieren las células cancerosas de las células de tejido normal
- Cuántas células tumorales se están dividiendo (mitosis)
- Qué cantidad de tumor tiene células que estén muriendo (necrosis)

Cuanto más baja sea la puntuación combinada de estos 3 factores, más bajo es el grado.

Un grado más bajo significa que el tumor es menos agresivo y que el pronóstico del paciente es mejor. Este es el sistema recomendado para la determinación de grados, pero pueden usarse otros sistemas también. Por ejemplo, algunos médicos determinan que los sarcomas son de “grado bajo” o “grado alto”, en particular, si el tumor se trató antes de la cirugía.

En el análisis de los datos recogidos sobre los casos, destacó que en un total de 17 casos (16.7 %) no se pudo reconocer el grado (Gx), se contabilizaron 8 casos (7.8 %) de grado 1 o bajo grado (G1), 38 casos (37.3 %) grado 2 o intermedio y 39 casos (38.2 %) grado 3 o alto grado. Por lo tanto, la gran mayoría de sarcomas sinoviales eran de alto grado (2 y 3), se trata de 77 casos (75.4 %). **(TABLA 68)**

**TABLA 68. Estudio del grado de diferenciación (sistema TNM)**

**Grado diferenciación**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<b>GRADO DE DIFERENCIACIÓN (TNM)</b>	GX	17	16.7	16.7	16.7
	Grado 1	8	7.8	7.8	24.5
	Grado 2	38	37.3	37.3	61.8
	Grado 3	39	38.2	38.2	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

**Sistema de clasificación de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC):** El grado se determinó en algunos de los casos, según el sistema de la FNCLCC, que ha sido aplicado en los últimos años y adoptado de forma internacional. **(FIGURA 24. TABLA 5)**

Los casos analizados por este sistema han sido 29 casos (28.4 %), por su reciente aplicación clínica. Los resultados han sido los siguientes **(TABLA 69):**

- 1 caso grado 1 (3.5 %)
- 18 casos grado 2 (62 %)
- 10 casos grado 3 (34.5 %)

**TABLA 69. Gradación por sistema FNCLCC**

**FNCLCC**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>GRADO FNCLCC</b>	Grado 1	1	3.5	3.5	3.5
	Grado 2	18	62	62	65.5
	Grado 3	10	34.5	34.5	100.0
	Total	29	100.0	100.0	

*Estadíaje al diagnóstico*

La clasificación más útil desde el punto de vista pronóstico es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Para realizar el estadíaje de los tumores hemos utilizado el sistema de la AJCC en su 8ª edición (**FIGURA 21**)

Los resultados obtenidos fueron (**TABLA 70**):

- Estadio IA (T1, N0, M0, G1): 2 casos (2 %)
- Estadio IB (T2, T3, T4, N0, M0, G1): 17 casos (16.7 %)
- Estadio II (T1, N0, M0, G2/3): 17 casos (16.7 %)
- Estadio IIIA (T2, N0, M0, G2/3): 19 casos (18.6 %)
- Estadio IIIB (T3, T4, N0, M0, G2/3): 37 casos (36.2 %)
- Estadio IV (Cualquier T, N1, M0, cualquier G + Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G): 10 casos (8.8 %)

**TABLA 70. Clasificación de los sarcomas sinoviales en función de la clasificación AJCC (8ª edición).**

**Estadaje**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>ESTADIAJE AJCC</b>	IA	2	2.0	2.0	2.0
	IB	17	16.7	16.7	18.6
	II	17	16.7	16.7	35.3
	IIIA	19	18.6	18.6	53.9
	IIIB	37	36.3	36.3	90.2
	IV	10	8.8	8.8	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

*Inmunohistoquímica*

Se valoró numéricamente los diagnósticos que fueron confirmados por inmunohistoquímica o los casos en que estas pruebas fueron realizadas por tratarse de técnicas de implementación en época reciente. Aunque se solicitaron también algunas determinaciones en algunos casos de la década de los 90 del siglo XX y la primera década del siglo XXI (1990-2010).

Los resultados indicaron que se había indicado e interpretado por parte de los especialistas en patología la realización de pruebas de inmunohistoquímica para un total de 79 casos (77.5 %). **(TABLA 71)**

**TABLA 71. Pruebas de inmunohistoquímica realizadas**

IHQ

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>INMUNOHISTOQUÍMICA</b>	Si	79	77.5	77.5	77.5
	No	23	22.5	22.5	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

*Genética molecular*

El sarcoma sinovial se caracteriza por presentar una translocación específica y constante, t (X; 18) (p11; q11), que en la mayoría de los casos es equilibrada y recíproca. Esta translocación o variantes complejas de la misma están presentes en el 95% de todos los casos, a menudo como la única anomalía.

De la misma manera que para las determinaciones de inmunohistoquímica se han valorado las determinaciones de la translocación t (X; 18) (p11; q11) sobre el total de casos, obteniéndose determinación realizada y positiva en 45 casos (44.1 %) (**TABLA 72**)

**TABLA 72. Estudios de genética molecular**

Genética molecular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TRANSLOCACIÓN</b> <b>t (X; 18) (p11; q11)</b>	Presente	45	44.1	44.1	44.1
	No realizada	57	55.9	55.9	100.0
	Total	102	100.0	100.0	



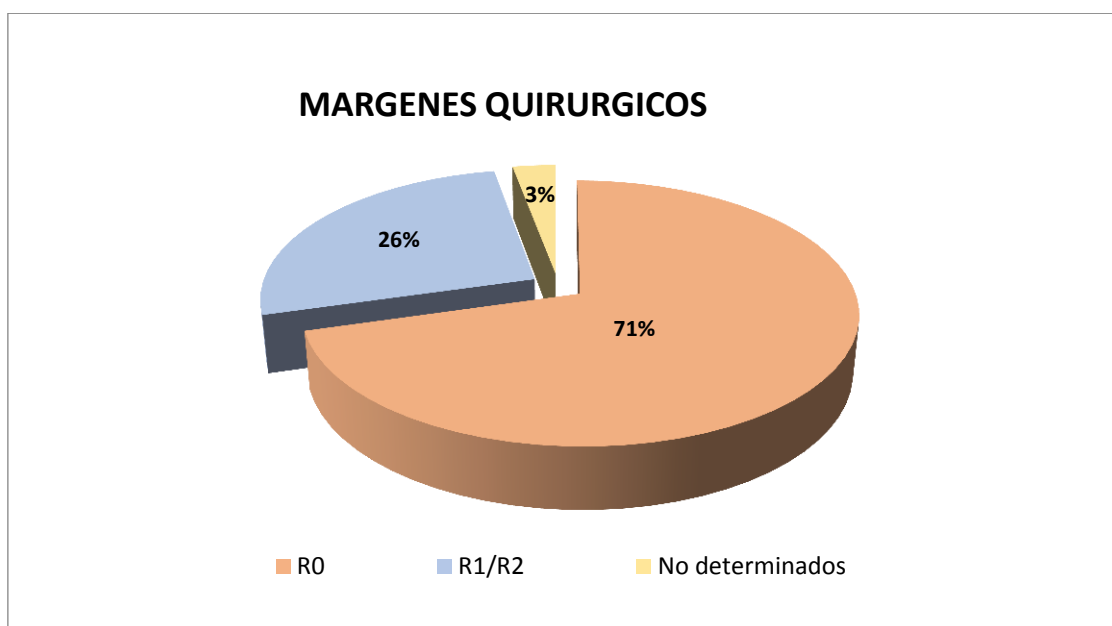
### Márgenes quirúrgicos

La definición de los márgenes quirúrgicos para estudio de la enfermedad residual en sarcoma de partes blandas por la UICC (Union Internacional de Control del Cáncer), se realiza mediante correlación entre el examen quirúrgico y el examen anatomopatológico.

- R0: en sano
- R1: enfermedad residual microscópica
- R2: enfermedad residual macroscópica

Se determinaron los márgenes quirúrgicos en patología (quizás la determinación de mayor importancia desde el punto de vista quirúrgico). Se obtuvieron márgenes libres o R0 (UICC) en 72 casos (70.6 %) y márgenes afectados o R1/R2 (UICC) en 27 casos (26.5 %). En 3 de los casos no se pudieron determinar los márgenes por fragmentación de la pieza o errores en la fijación, por lo que se consideraron afectados (2.9 %). Por lo tanto, el total de márgenes no libres asciende a 29.4 %. **(FIGURA 51. TABLA 73)**

**FIGURA 51. Diagrama de los resultados en margenes quirúrgicos conseguidos**



**TABLA 73. Estudio anatomopatológico de los márgenes quirúrgicos**

**Márgenes quirúrgicos**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>MARGENES QUIRÚRGICOS</b> R0	72	70.6	70.6	70.6
R1/R2	27	26.5	26.5	97.1
No determinables	3	2.9	2.9	100.0
Total	102	100.0	100.0	

**1.7. Valoración funcional**

Se llevó a cabo una valoración funcional postoperatoria de los pacientes según la Escala score MSTS-ISOLS para extremidades (**Figuras 36 y 37**).

Los resultados funcionales, incluyendo procedimientos quirúrgicos de amputación fueron los siguientes (**TABLA 74**):

- Para extremidades superiores (n=20):
  - 4 excelente (20%)
  - 5 bueno (25%)
  - 5 moderado (25 %)
  - 6 pobre (30 %)

Los resultados fueron excelentes o buenos en 9 casos (45 %) y moderados o pobres en 11 casos (55 %)

- Para extremidades inferiores (n=76):
  - 25 excelente (32.8 %)
  - 20 bueno (26.3 %)
  - 12 moderado (15.8 %)
  - 19 pobre (25 %)

Los resultados fueron excelentes o buenos en 45 casos (59.2 %) y moderados o pobres en 27 casos (40.8 %)

- En otras localizaciones, que en la serie corresponderían a las localizaciones axiales (glúteos y paravertebrales) los resultados han sido (n=6)
  - 3 excelentes (50 %)
  - 3 buenos (50 %)

Los resultados fueron excelentes o buenos en todos los casos.

Por lo tanto, se obtuvieron mejores puntuaciones en los casos axiales y de extremidades inferiores con respecto a los casos localizados en extremidad superior.

**TABLA 74 Valoración funcional por la Escala ISOLS/MSTS por localizaciones**

**Escala funcional ISOLS/MSTS**

<b>ESCALA FUNCIONAL</b>		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
EE SS	EXCELENTE	4	20.0	20.0	20.0
	BUENO	5	25.0	25.0	45.0
	MODERADO	5	25.0	25.0	70.0
	POBRE	6	30.0	30.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	
EE II	EXCELENTE	25	32.8	32.8	32.8
	BUENO	20	26.3	26.3	59.2
	MODERADO	12	15.8	15.8	75.0
	POBRE	19	25.0	25.0	100.0
	Total	76	100.0	100.0	
Otros	EXCELENTE	3	50.0	50.0	50.0
	BUENO	3	50.0	50.0	100.0
	Total	6	100.0	100.0	

Si estudiamos los resultados funcionales en el global de la serie, vemos que **(FIGURA 52. TABLA 75):**

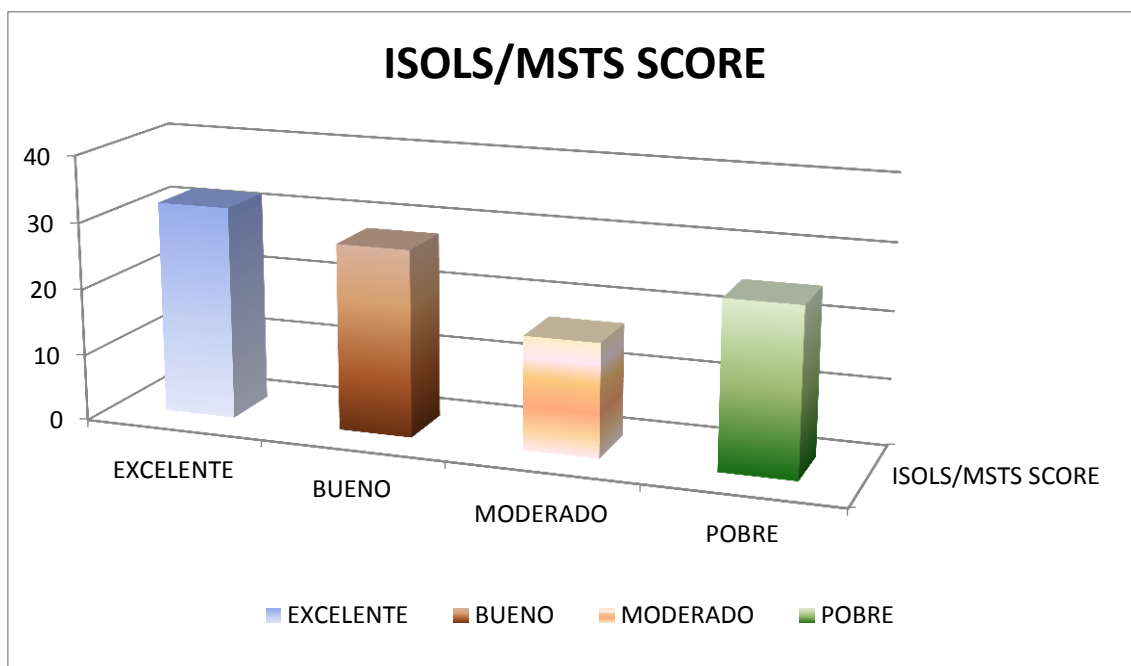
- Los resultados son excelentes en 32 casos (31.4 %)
- Los resultados son buenos en 28 casos (27.4 %)

El total de resultados excelentes o buenos es de 60 casos (58.8 %)

- Los resultados son moderados en 17 casos (16.6 %)
- Los resultados son pobres en 25 casos (24.5 %)

El total de resultados moderados o pobres es de 42 casos (41.2 %)

**FIGURA 52. Histograma de los resultados funcionales de la serie**



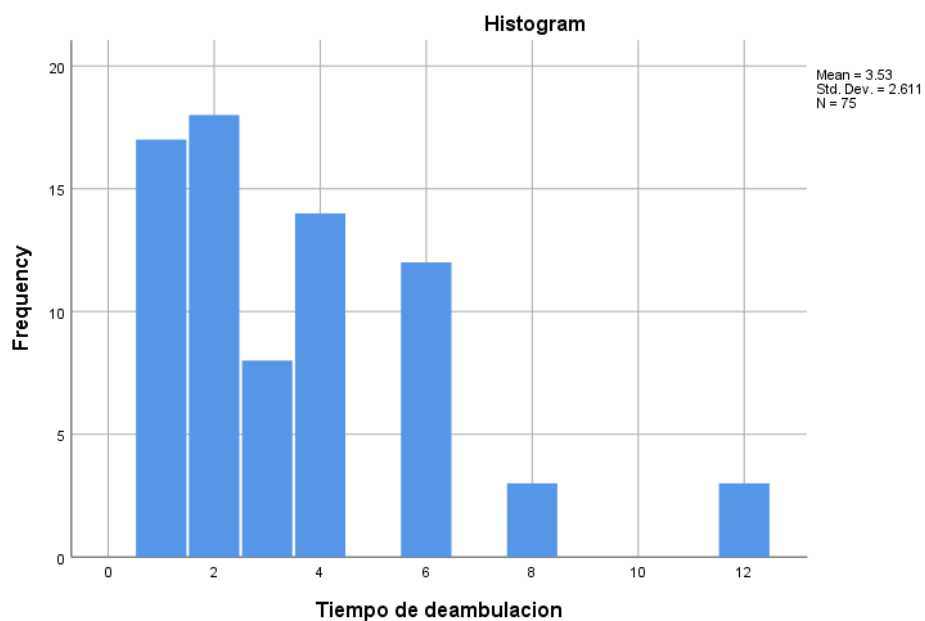
**TABLA 75. Valoración funcional por la Escala ISOLS/MSTS (serie global)**

**Escala funcional ISOLS/MSTS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>ESCALA FUNCIONAL</b>	EXCELENTE	32	31.4	31.4	31.4
	BUENO	28	27.4	27.4	58.8
	MODERADO	17	16.6	16.6	75.5
	POBRE	25	24.5	24.5	100.0
	Total	102	100.0	100.0	

El tiempo medio desde el inicio del tratamiento quirúrgico sin asistencia externa hasta la deambulaci3n se pudo estudiar en 75 casos y los resultados fueron de una media de 3.53 ±2.6 semanas [rango: 1-12] (**FIGURA 53. TABLA 76**)

**FIGURA 53. Histograma del estudio sobre el tiempo hasta deambulaci3n.**



**TABLA 76. Datos estadísticos sobre el tiempo de deambulaci3n**

Tiempo de deambulacion		
N	Válidos	75
	Perdidos	27
Media		3.53
Mediana		3.00
Desviaci3n estandar		2.611
Mínimo		1
Máximo		12

## **2. Análisis de factores de riesgo**

Para analizar los posibles factores de riesgo o factores pronósticos se relacionaron múltiples variables con la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (SLE), recidiva local, metástasis y escala funcional de valoración.

### **2.1. Factores analizados para la supervivencia global**

Se incluyeron en el estudio los siguientes factores de riesgo asociados:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (Extremidad superior- EESS/Extremidad inferior-EEII)
- c) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- d) Márgenes libres según UICC (si-R0/ no-R1/R2).
- e) Variante histológica (Monofásico fusiforme/ Bifásico /Monofásico epiteloide / Pobremente diferenciado).
- f) Estadiaje AJCC (IA/ IB/II/ IIIA/ IIIB/ IV).
- g) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía).

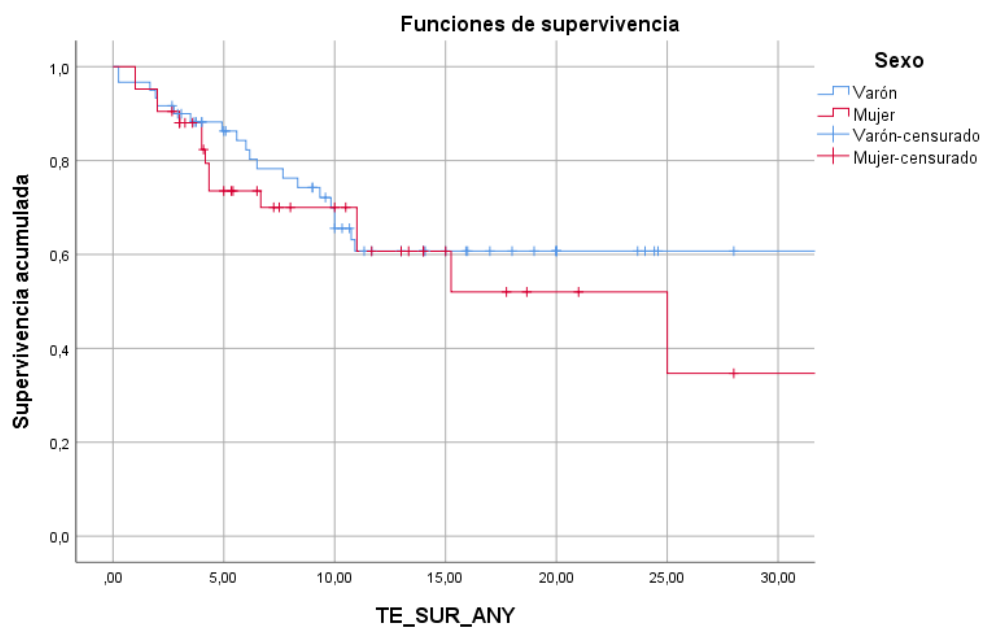
Obteniéndose los siguientes resultados:

**a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres

(FIGURA 54).

**FIGURA 54. Curva de Kaplan-Meier en el estudio de la relación entre el sexo de los pacientes y la supervivencia global (SG)**



Así, la supervivencia media para los varones fue de  $39.5 \pm 3.8$  años [rango 32-47],

mientras que para las mujeres fue de  $20.5 \pm 3.1$  años [rango 14.4-26.7](TABLAS 77 -78)



**TABLA 77. Estudio del factor de riesgo sexo, con respecto a la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
Sexo	Media <sup>a</sup>				Mediana		95% Intervalo de confianza	
	Estimada	Error estándar	95% Intervalo de Confianza		Estimada	Error estándar	Limite inferior	Límite superior
			Límite inferior	Límite superior				
Varón	39.522	3.811	32.053	46.992	.	.	.	.
Mujer	20.570	3.136	14.424	26.716	25.000	8.613	8.119	41.881
Total	33.787	4.611	24.750	42.824	25.000	.	.	.

**TABLA 78. Valor de significación estadística para la relación entre el sexo y la supervivencia global (SG).**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.359	1	.549

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en el varón y la mujer quedan reflejadas en la **TABLA 79**.

**TABLA 79. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años por sexos.**

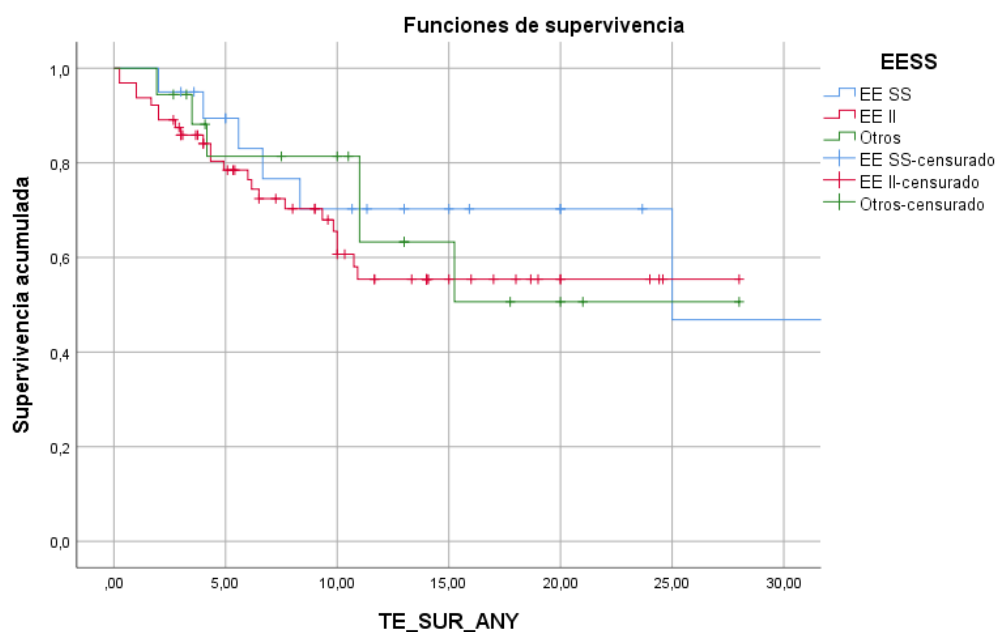
SEXO	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
Varon	96.7 %	90 %	86.3 %	70 %	<b>p = 0.55</b>
Mujer	95.2 %	88 %	73.5 %	70%	

Siendo valores no estadísticamente significativos, pero se observa una tendencia a una menor supervivencia global al cabo de 5 años para las mujeres.

### b) Localización:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las localizaciones estudiadas respecto a la supervivencia global en extremidades superiores e inferiores (**FIGURA 55**).

**FIGURA 55. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre la localización tumoral y la supervivencia global (SG)**



Respecto a las extremidades inferiores se consideraron los casos localizados en muslo y cercanos a rodilla, cadera y tobillo-pie, excluyéndose los inguino-cruales por tratarse de cirugías más limitadas y dificultosas (cirugías "a la carta"). No se estudiaron otras localizaciones porque los resultados fueron buenos y/o excelentes desde el punto de vista de control local como para la evaluación funcional.

La supervivencia media para los pacientes con tumores localizados en la extremidad superior (EES) fue de  $36 \pm 8.4$  años [rango 19.5-52.6], mientras que para las extremidades inferiores (EEII) fue de  $18 \pm 1.5$  años [rango 15-21.2]. (**TABLAS 80-81-82**)

**TABLA 80. Estudio de factor de riesgo de localización, según la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

EESS	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
EE SS	20	6	14	70.0%
EE II	64	23	41	64.1%
Otros	18	6	12	66.7%
Total	102	35	67	65.7%

**TABLA 81. Estudio de factor de riesgo de localización, según la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimado	Error Std.	95% Intervalo de Confianza		Estimado	Error Std.	95% Intervalo de Confianza	
			Límite Inferior	Límite Superior			Límite Inferior	Límite Superior
EE SS	36.062	8.445	19.509	52.614	25.000	.	.	.
EE II	18.109	1.585	15.001	21.216	.	.	.	.
Otros	18.705	2.856	13.106	24.303	.	.	.	.
Total	33.787	4.611	24.750	42.824	25.000	.	.	.

**TABLA 82. Valor de significación estadística para la relación entre la localización y la supervivencia global (SG)**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.987	2	.610

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la localización en EESS o EEII (**TABLA 83**).

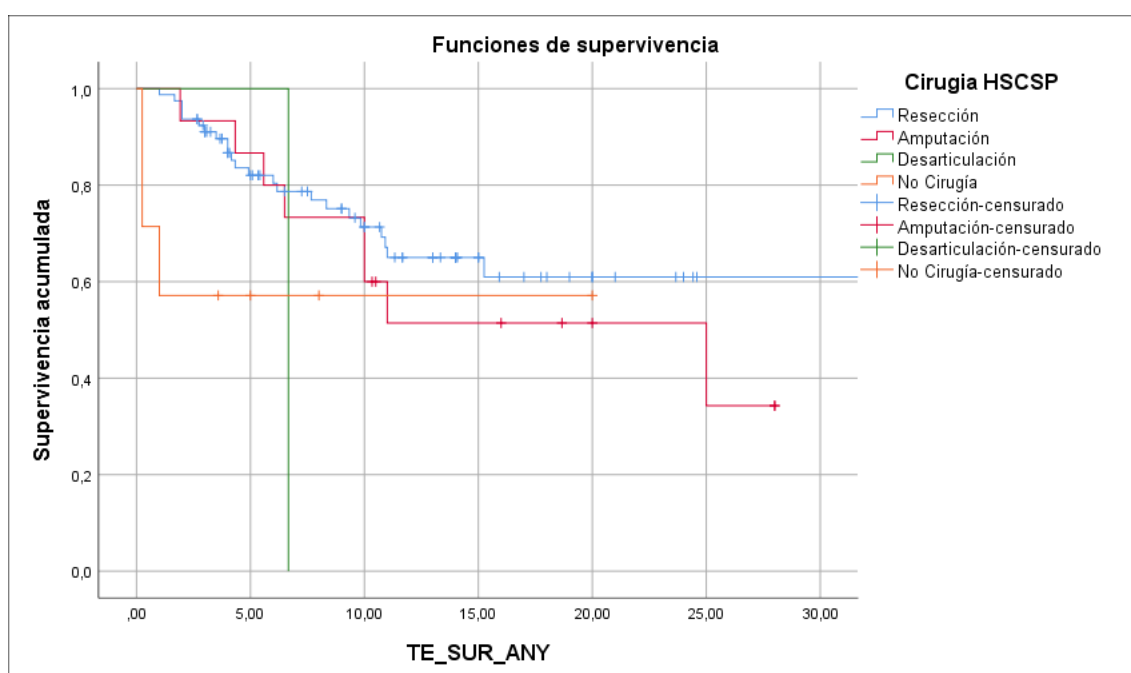
**TABLA 83. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años por localización.**

LOCALIZACIÓN	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
EESS	95 %	95 %	89.4 %	70.3 %	<b>p = 0.61</b>
EEII	96.9 %	85.9 %	78.5 %	65.5 %	

**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 56**).

**FIGURA 56. Curva de Kaplan-Meier para el estudio de factor de riesgo de la técnica quirúrgica, según la supervivencia global (SG)**



Así, la supervivencia media para los pacientes tratados mediante resección local fue de  $39.9 \pm 3.6$  años [rango 32.6-47.1], para los tratados con amputación fue de  $17.3 \pm 2.7$  años [rango 12-22.7], y para los que se realizó desarticulación fue de 6.6 años ( $p=0.1$ ). (**TABLAS 84-85-86**).

**TABLA 84. Estudio de factor de riesgo de la técnica quirúrgica aplicada, para la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

Cirugía HSCSP	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Resección	79	23	56	70.9%
Amputación	15	8	7	46.7%
Desarticulación	1	1	0	0.0%
No Cirugía	7	3	4	57.1%
Total	102	35	67	65.7%

**TABLA 85. Estudio de factor de riesgo de la técnica quirúrgica aplicada, para la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para el Tiempo de Supervivencia								
	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95% Intervalo de Confianza				95% Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior
Resección	39.904	3.690	32.671	47.136	.	.	.	.
Amputación	17.384	2.718	12.057	22.712	25.000	9.694	6000	44000
Desarticulación	6.667	.000	6.667	6.667	6.667	.	.	.
No Cirugía	11.643	3.648	4.492	18.794	.	.	.	.
Total	33.787	4.611	24.750	42.824	25.000	.	.	.

**TABLA 86. Valor de significación estadística para la relación entre la técnica quirúrgica aplicada y la supervivencia global (SG)**

**Comparaciones generales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.043	3	.169

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la técnica quirúrgica utilizada queda reflejada en la **TABLA 87**.

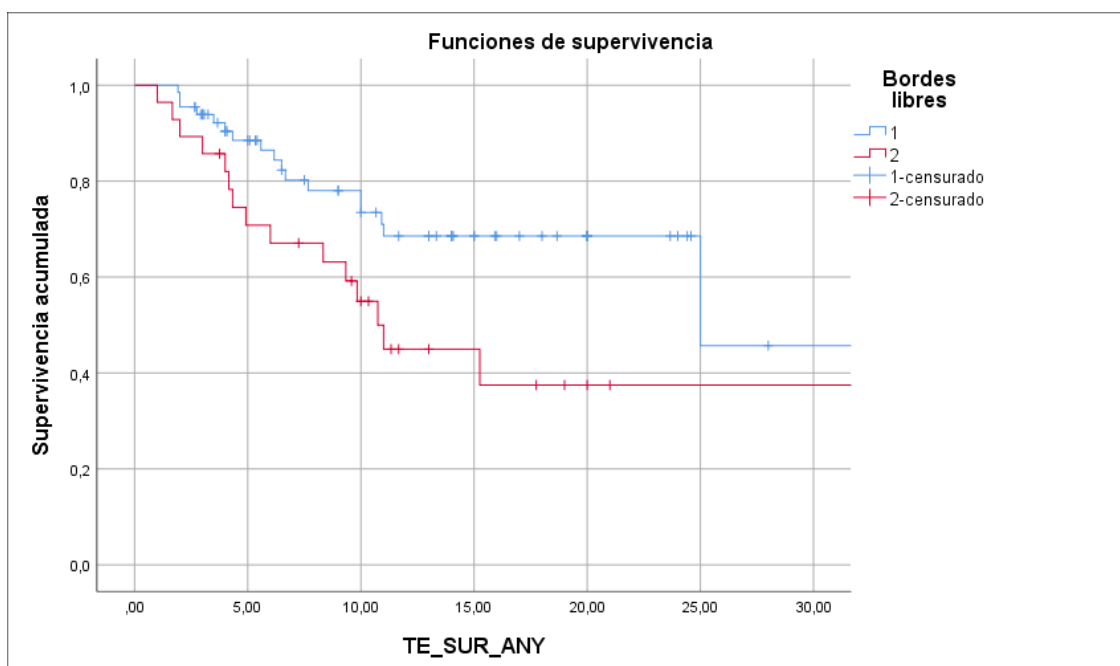
**TABLA 87. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según técnica quirúrgica.**

	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
<b>RESECCIÓN</b>	98 %	91.1 %	82 %	71.3 %	<b>p = 0.169</b>
<b>AMPUTACION</b>	93.3 %	86.7 %	80 %	60%	
<b>DESARTICULACION</b>	100%	100%	100%	0%	

**d) Márgenes quirúrgicos:**

La presencia de márgenes libres tras cirugía fue estadísticamente significativa para la supervivencia media de los pacientes (p=0,027). **(FIGURA 57).**

**FIGURA 57. Curva de Kaplan-Meier para el estudio de los márgenes quirúrgicos respecto a la supervivencia global (SG)**



La supervivencia media para los pacientes que presentaron márgenes libres tras la cirugía fue de  $35.6 \pm 7,2$  años [rango 21.3-49.9], mientras que para los que no era de  $18.3 \pm 3.1$  años [rango 12.1-24-.5] **(TABLAS 88-89-90).**

**TABLA 88. Estudio de márgenes quirúrgicos como factor de riesgo para la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

Bordes libres	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Si	66	17	49	74.2%
No	28	15	13	46.4%
Total	94	32	62	66.0%

**TABLA 89. Estudio de factor de riesgo de los márgenes quirúrgicos conseguidos para la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
Bordes libres	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	95% Intervalo de Confianza				95% Intervalo de Confianza			
	Estimado	Error Std	Limite Inferior	Limite Superior	Estimado	Error Std	Limite Superior	Limite Inferior
Si	35.616	7.287	21.333	49.900	25.000	.	.	.
No	18.354	3.149	12.183	24.525	10.750	1.178	8.441	13.059
Total	33.066	5.267	22.743	43.390	25.000	8.990	7.379	42.621

**TABLA 90. Valor de significación estadística para la relación entre los márgenes quirúrgicos conseguidos y la supervivencia global (SG)**

**Comparaciones generales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.862	1	.027

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de los márgenes libres queda reflejada en la **TABLA 91**.

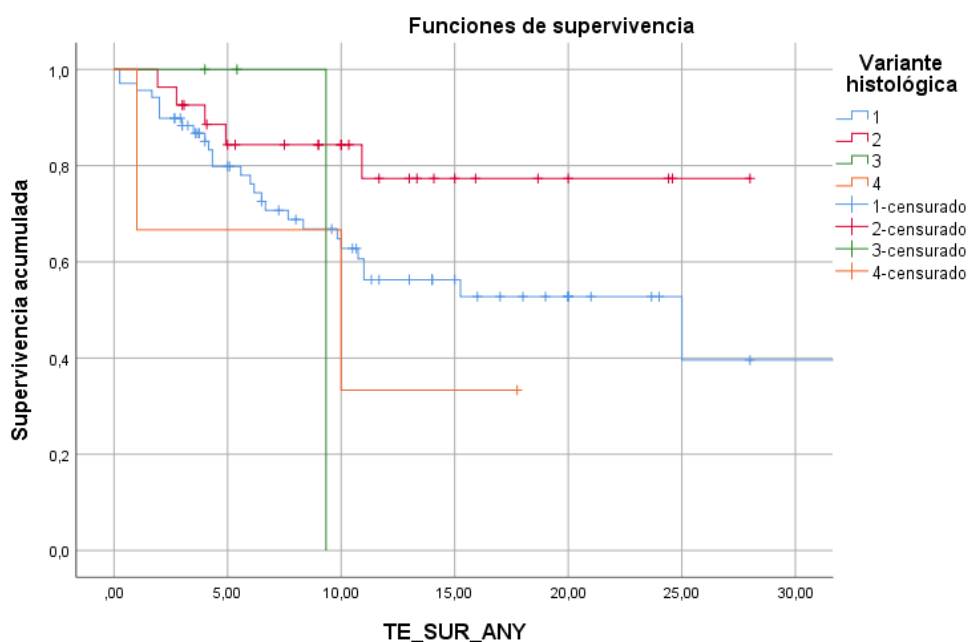
**TABLA 91. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según márgenes quirúrgicos.**

MARGENES QUIRURGICOS	1 año	3 años	5 años	10 años	S
LIBRES	98.5 %	93.9 %	88.5 %	73.5 %	<b>p = 0.027</b>
NO LIBRES	96.4 %	85.7 %	67 %	55 %	

**e) Variante histológica:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a las distintas variantes histológicas (FIGURA 58).

**FIGURA 58. Curva de Kaplan-Meier en el estudio de la variante histológica y la supervivencia global (SG)**



La supervivencia media para el subtipo monofásico fusiforme fue de  $30.4 \pm 5.2$  años [rango 20.2-40.7], para el bifásico de  $22.9 \pm 2$  años [rango 2-18.9], para el monofásico epiteloide fue de 9.3 años [rango 0-9.3] y para el pobremente diferenciado fue de  $9.6 \pm 3.9$  años [rango 1.8-17.3]. (TABLAS 92-93-94).



**TABLA 92. Estudio de subtipo histológico como factor de riesgo para la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

Variante histológica	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Monofásico fusiforme	69	27	42	60.9%
Bifásico	27	5	22	81.5%
Monofásico epitelioide	3	1	2	66.7%
Pobremente diferenciado	3	2	1	33.3%
Total	102	35	67	65.7%

**TABLA 93. Estudio de factor de riesgo de la variante histológica para la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
Variante histológica	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimado	Error Std.	95% Intervalo de Confianza		Estimado	Error Std.	95% Intervalo de Confianza	
			Límite Inferior	Límite Superior			Límite Inferior	Límite Superior
Monofásico fusiforme	30.484	5.214	20.264	40.704	25.000	10.588	4.248	45.752
Bifásico	22.958	2.024	18.991	26.925	.	.	.	.
Monofásico epitelioide	9.333	.000	9.333	9.333	9.333	.	.	.
Pobremente diferenciado	9.583	3.952	1.838	17.329	10.000	7.348	.000	24.403
Total	33.787	4.611	24.750	42.824	25.000	.	.	.

**TABLA 94. Valor de significación estadística para la relación entre los márgenes quirúrgicos conseguidos y la supervivencia global (SG)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.130	3	.248

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según la variante histológica queda reflejada en la **TABLA 95**.

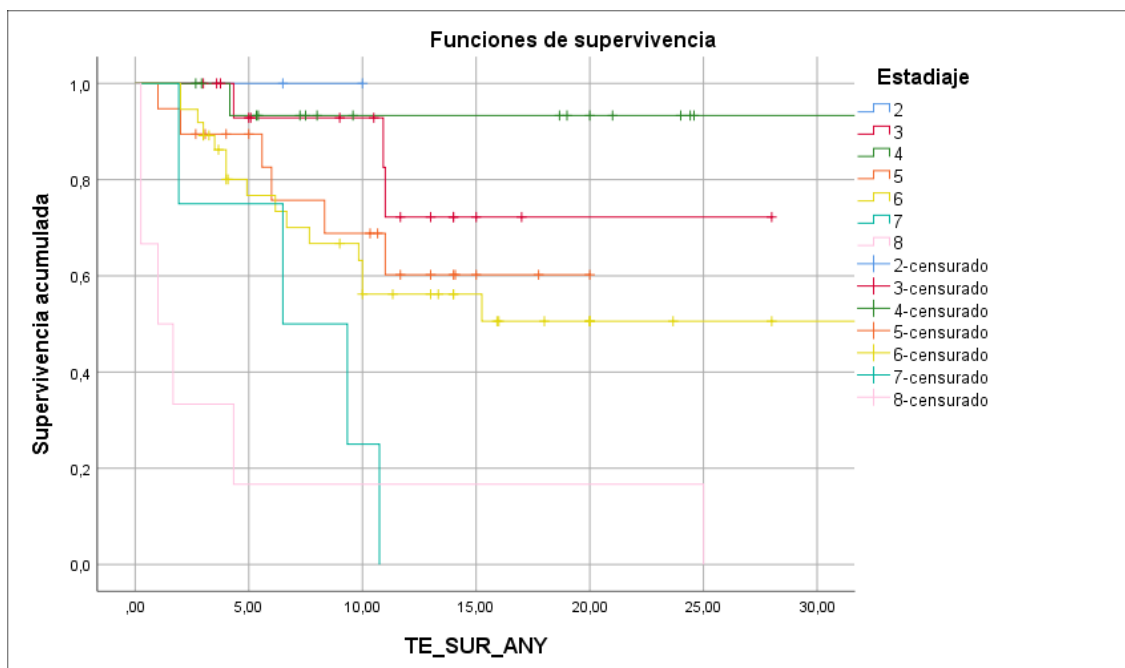
**TABLA 95. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según variante histológica**

VARIANTE HISTOLÓGICA	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
Monofásico fusiforme	95.7 %	88.3 %	79.8 %	62.8 %	<b>p = 0.248</b>
Bifásico	96.3 %	92.6 %	84.3 %	77.3 %	
Monofásico epiteliode	100 %	100 %	66 %	33 %	
Pobremente diferenciado	66 %	66 %	66 %	33 %	

**f) Estadíaje:**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia según el estadíaje ( $p < 0,001$ ) (FIGURA 59 y TABLAS 96-97)

**FIGURA 59. Curva de Kaplan-Meier de la relación entre el Estadíaje AJCC y la supervivencia global (SG)**



**TABLA 96. Estudio de los grupos de estadiaje AJCC como factor de riesgo para la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

Estadiaje AJCC	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
IA	2	0	2	100.0%
IB	17	3	14	82.4%
II	17	1	16	94.1%
IIIA	19	6	13	68.4%
IIIB	37	15	22	59.5%
IV	10	10	0	0.0%
Total	102	35	67	65.7%

**TABLA 97. Valor de significación estadística para la relación entre los estadios de la AJCC y la supervivencia global (SG)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	39.135	6	.000

Si bien la supervivencia a 1 año, todos los pacientes estaban vivos, a 3 años sólo los estadios IA, IB, II presentaron SG del 100%, frente al 89 % del estadio IIIA, el 86% en el IIIB y el 35 % para el estadio IV. Al completar el estudio a 5 y 10 años se observa un descenso paulatino de la SG, excepto en el estadio IA (**TABLA 98**).

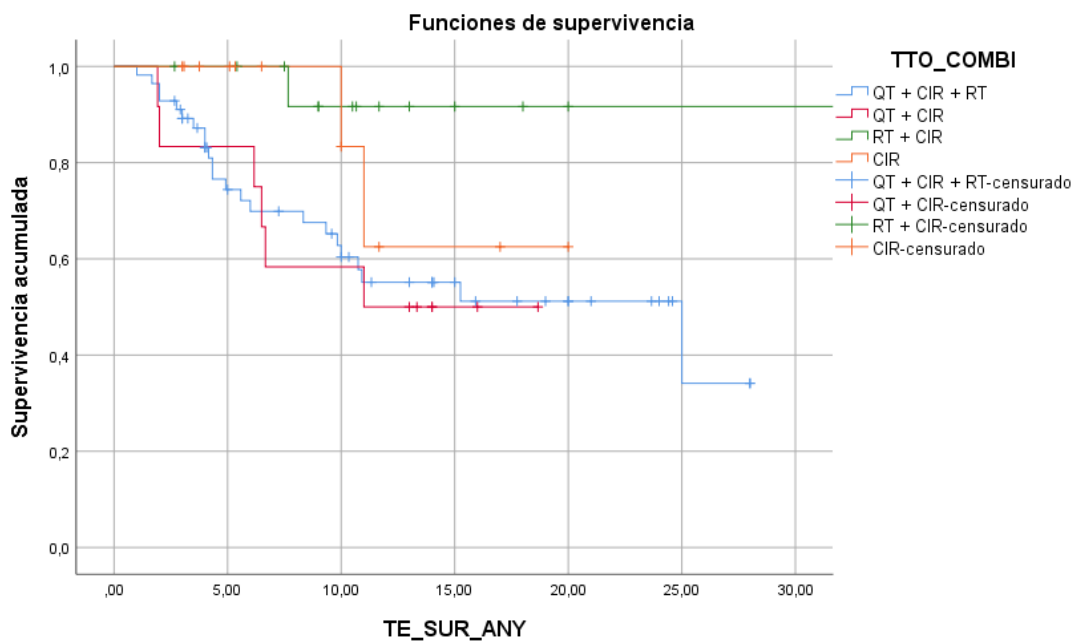
**TABLA 98. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según estadiaje AJCC**

ESTADIAJE AJCC	1 año	3 años	5 años	10 años	S
Estadio IA	100%	100%	100%	100%	<b>p &lt; 0.001</b>
Estadio IB	100%	100%	92.9 %	82.5 %	
Estadio II	100%	100%	93.3 %	93.3 %	
Estadio IIIA	94.7 %	89.5 %	82.6 %	68.8 %	
Estadio IIIB	94.6 %	89.2 %	76.7 %	56.2 %	
Estadio IV	63 %	35 %	18 %	0%	

**g) Combinación de tratamientos:**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0042$ ) de la supervivencia según la combinación terapéutica, mediante estudio de aquellos casos en que se había instaurado un protocolo terapéutico activo (un total de 95 casos) ya que en los 7 casos restantes de la serie el tratamiento fue instaurado en un sentido paliativo. **(FIGURA 60)**

**FIGURA 60. Curva de Kaplan-Meier de la relación entre los tratamientos en combinación y la supervivencia global (SG)**



La supervivencia media para la terapia con cirugía más quimioterapia y radioterapia fue de  $16.9 \pm 1.6$  años [rango 13.7-20.2], para cirugía más quimioterapia fue de  $12.1 \pm 1.9$  años [rango 8.3-16], para la cirugía y radioterapia fue de  $56.5 \pm 4.2$  años [rango 48.2-64.8] y, finalmente, para la cirugía aislada fue de  $16.4 \pm 2$  años [rango 12.5-20.3]. **(TABLAS 99-100-101)**

**TABLA 99. Estudio del tratamiento activo y la supervivencia global (SG). Datos generales**

**Resumen**

TTO_COMBI	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
QT + CIR + RT	56	23	33	58.9%
QT + CIR	12	6	6	50.0%
RT + CIR	15	1	14	93.3%
CIR	12	2	10	83.3%
Total	95	32	63	66.3%

**TABLA 100. Estudio del tratamiento activo y la supervivencia global (SG). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
TTO_COMBI	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95 % Intervalo de Confianza				95 % Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior
QT + CIR + RT	16.990	1.643	13.770	20.210	25.000	9.989	5.421	44.579
QT + CIR	12.188	1.975	8.317	16.058	11.000	.	.	.
RT + CIR	56.556	4.255	48.215	64.896	.	.	.	.
CIR	16.458	2.007	12.525	20.392	.	.	.	.
Total	34.288	4.686	25.103	43.474	25.000	.	.	.

**TABLA 101. Valor de significación estadística para la relación entre los tratamientos aplicados y la supervivencia global (SG)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7.335	3	.004

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según el tratamiento activo queda reflejada en la **TABLA 102**.

**TABLA 102. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según tratamiento activo**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>1 año</b>	<b>3 años</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>S</b>
<b>QT+CIR+RT</b>	98.2 %	89.2 %	77.4 %	60.4 %	<b>p = 0.004</b>
<b>QT+CIR</b>	91.7 %	83.3 %	75 %	58.3 %	
<b>RT+CIR</b>	91.7 %	91.7 %	91.7 %	91.7 %	
<b>CIRUGIA</b>	100 %	100 %	100 %	83.3 %	

Podemos resumir los resultados globales del estudio de factores de riesgo respecto a la

**SUPERVIVENCIA GLOBAL** en el **ESQUEMA-RESUMEN numero 1**

## ESQUEMA-RESUMEN 1

### FACTORES DE RIESGO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

- **Con respecto a la supervivencia global, resultaron estadísticamente significativos:**
  - Los márgenes quirúrgicos
  - El Estadiaje AJCC
  - La modalidad de tratamiento combinado
  
- **No mostraron significación estadística:**
  - Sexo (con una tendencia a una menor supervivencia global a 5 años en sexo femenino)
  - Localización
  - La resección quirúrgica respecto a la cirugía radical ablativa de extremidad (con una tendencia favorable a la resección local respecto a la amputación)
  - Variante histológica

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

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (Extremidad superior- EESS/Extremidad inferior- EEII).
- c) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- d) Márgenes libres según UICC (si-R0/ no-R1/R2).
- e) Variante histológica (Monofásico fusiforme/ Bifásico /Monofásico epitelioide / Pobremente diferenciado).
- g) Estadía AJCC (IA/ IB/II/ IIIA/ IIIB/ IV).
- h) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía).

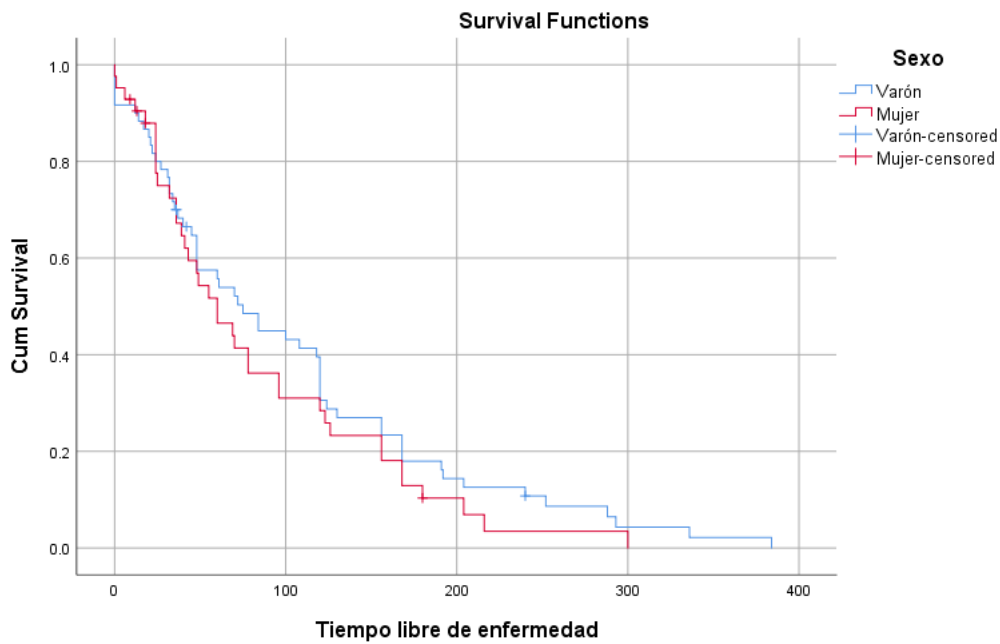
Obtuvimos los siguientes resultados:

### **a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el hombre y la mujer (**FIGURA 61**).



**FIGURA 61. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre el sexo de los pacientes y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



La estimación de la SLE para los varones fue de  $104.28 \pm 12,5$  meses [rango 79.6-128.9], mientras que para las mujeres  $85,2 \pm 11.9$  meses [rango 61.9-108.6], ( $p=0.328$  / ns).

**(TABLAS 103-104-105)**

**TABLA 103. Estudio del sexo como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

Sexo	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Varón	60	56	4	6.7%
Mujer	42	38	4	9.5%
Total	102	94	8	7.8%

**TABLA 104. Estudio del sexo como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
Sexo	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimado	Error Std	95 % Intervalo de Confianza		Estimado	Error Std	95 % Intervalo de Confianza	
			Límite Inferior	Límite Superior			Límite Inferior	Límite Superior
Varón	104.284	12.564	79.659	128.908	75.000	14.677	46.233	103.767
Mujer	85.298	11.914	61.946	108.650	60.000	12.980	34.558	85.442
Total	96.792	8.953	79.245	114.338	69.000	10.018	49.364	88.636

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado.

**TABLA 105. Valor de significación estadística para la relación entre el sexo y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.957	1	.328

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según sexo queda reflejada en la **TABLA 106**.

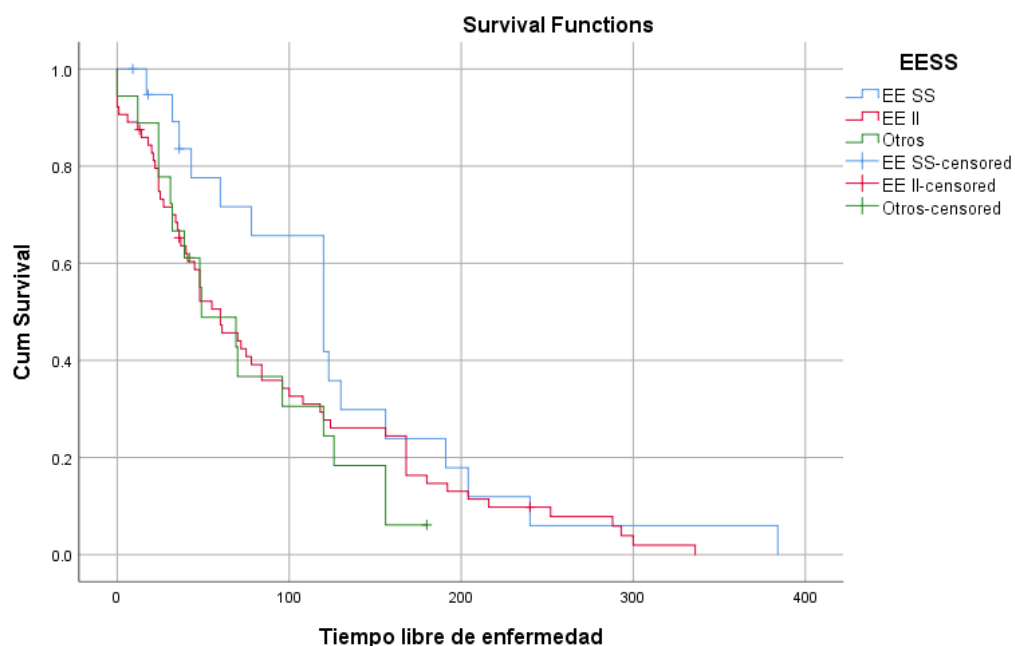
**TABLA 106. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años por sexos.**

SEXO	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
Varon	90 %	70 %	55.7 %	39.5 %	<b>p = 0.32</b>
Mujer	90%	67%	46%	31 %	

**b) Localización:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en extremidades superiores (EES) o extremidades inferiores (EII) (**FIGURA 62**).

**FIGURA 62. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre la localización tumoral y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



Respecto a las extremidades inferiores se consideraron los casos localizados en muslo y cercanos a rodilla, cadera y tobillo-pie, excluyéndose los inguino-crurales por tratarse de cirugías más limitadas y dificultosas (cirugías “a la carta”). No se estudiaron otras localizaciones porque los resultados fueron buenos y/o excelentes desde el punto de vista de control local como para la evaluación funcional.

La SLE para los pacientes con tumoraciones localizadas en EESS fue de  $129.4 \pm 21.9$  meses [rango 86.3-172.5], mientras que para los que se encontraban en EEII era  $91.9 \pm 11.2$  [rango 11.2-100.1], ( $p = 0.229 / ns$ ). (TABLAS 107-108-109)

**TABLA 107. Estudio de la localización como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

EESS	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
EE SS	20	17	3	15.0%
EE II	64	61	3	4.7%
Otros	18	16	2	11.1%
Total	102	94	8	7.8%

**TABLA 108. Estudio de la localización como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
EESS	Media <sup>a</sup>				Mediana		95 % Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std	95 % Intervalo de Confianza		Estimado	Error Std	Limite Inferior	Limite Superior
			Límite Inferior	Límite Superior				
EE SS	129.414	21.995	86.304	172.525	120.000	21.072	78.698	161.302
EE II	91.910	11.298	69.766	114.055	60.000	10.785	38.862	81.138
Otros	74.389	13.131	48.652	100.126	49.000	20.636	8.553	89.447
Total	96.792	8.953	79.245	114.338	69.000	10.018	49.364	88.636

**TABLA 109. Valor de significación estadística para la relación entre la localización y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.947	2	.229

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según localización queda reflejada en la **TABLA 110**

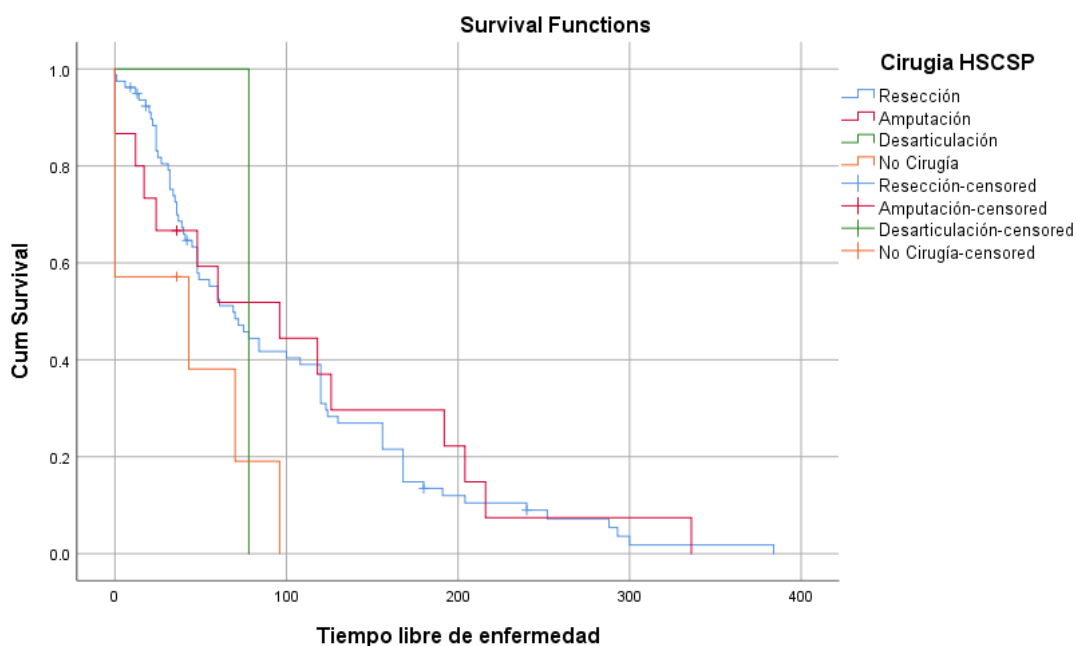
**TABLA 110. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años por localizaciones.**

LOCALIZACIÓN	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
EES	94.7 %	83.6 %	71.6 %	65.7 %	<b>p = 0.22</b>
EII	87.5 %	65.2 %	50.6 %	27.7 %	

**c) Técnica quirúrgica:**

El análisis estadístico efectuado infiere una tendencia, sin que exista relación estadísticamente significativa, entre el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la técnica quirúrgica empleada (**FIGURA 63**).

**FIGURA 63. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre la técnica quirúrgica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



Así la SLE media para los pacientes tratados mediante resección local fue de  $99.6 \pm 10$  meses [rango 79.8-119.4], para los tratados con amputación fue de  $106.9 \pm 26.9$  meses [rango 54-159.8] y para los que se realizó desarticulación fue de 78 meses ( $p=0.187$  / ns). (TABLAS 111-112-113)

**TABLA 111. Estudio de la técnica quirúrgica como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

Cirugía HSCSP	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Resección	79	73	6	7.6%
Amputación	15	14	1	6.7%
Desarticulación	1	1	0	0.0%
No Cirugía	7	6	1	14.3%
Total	102	94	8	7.8%

**TABLA 112. Estudio de la técnica quirúrgica como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95 % Intervalo de Confianza				95 % Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std	Limite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std	Limite Inferior	Limite Superior
Cirugía HSCSP								
Resección	99.670	10.095	79.884	119.457	69.000	12.305	44.881	93.119
Amputación	106.941	26.977	54.065	159.817	96.000	42.933	11.852	180.148
Desarticulación	78.000	.000	78.000	78.000	78.000	.	.	.
No Cirugía	39.810	16.276	7.908	71.711	43.000	45.001	.000	131.202
Total	96.792	8.953	79.245	114.338	69.000	10.018	49.364	88.636

a.La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado

**TABLA 113. Valor de significación estadística para la relación entre la técnica quirúrgica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

Comparaciones globales

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.806	3	.187

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según la técnica quirúrgica queda reflejada en la **TABLA 114**

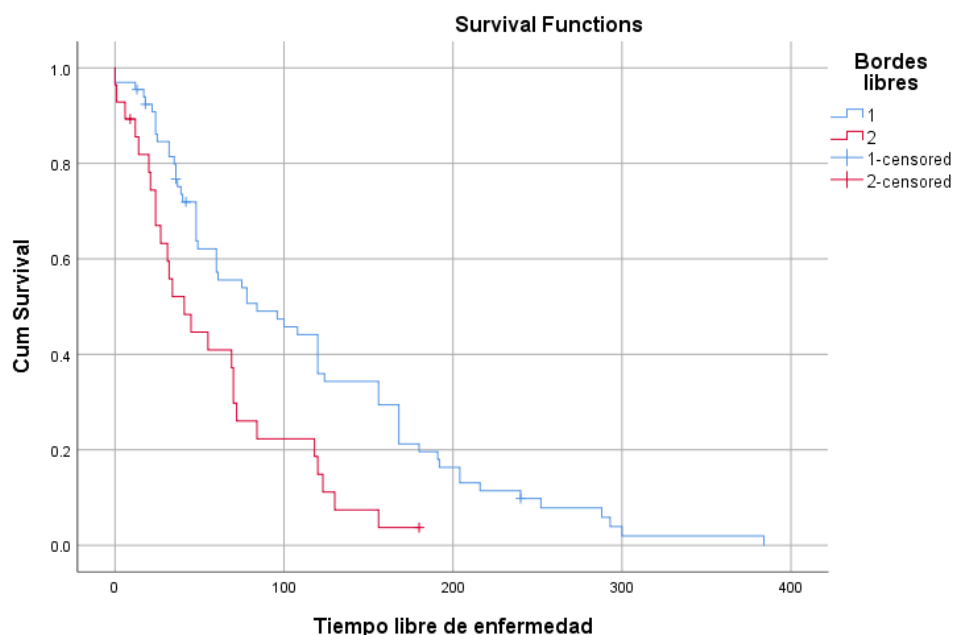
**TABLA 114. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según técnica quirúrgica**

	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
RESECCIÓN	94.9 %	72.5 %	55.2 %	39 %	<b>p = 0.187</b>
AMPUTACION	80 %	66.7 %	51.9 %	37 %	
DESARTICULACION	100 %	100 %	100 %	0 %	

**d) Márgenes quirúrgicos:**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre obtener márgenes libres en la cirugía y el hecho de no obtenerlos (**FIGURA 64**).

**FIGURA 64. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre los márgenes conseguidos y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



La SLE media para los pacientes que presentaron márgenes libres tras la cirugía fue de  $112.2 \pm 11.4$  meses [rango 89.8-134.5], mientras que para los márgenes afectados era de  $58.7 \pm 9.4$  meses [rango 40.3-77.1]. ( $p=0.002/s$ ). (TABLAS 115-116-117).

**TABLA 115. Estudio de los márgenes quirúrgicos como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

Bordes libres	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Si	66	61	5	7.6%
No	28	26	2	7.1%
Total	94	87	7	7.4%

**TABLA 116. Estudio de los márgenes quirúrgicos como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
Bordes libres	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95% Intervalo de Confianza				95 % Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior
Si	112.196	11.417	89.819	134.573	84.000	26.041	32.961	135.039
No	58.732	9.391	40.325	77.139	41.000	11.202	19.044	62.956
Total	96.998	9.020	79.318	114.678	70.000	9.699	50.990	89.010

a.La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado

**TABLA 117. Valor de significación estadística para la relación entre los márgenes quirúrgicos y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

Comparaciones globales

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.014	1	.002

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de los márgenes libres queda reflejada en la **TABLA 118**

**TABLA 118. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de márgenes libres**

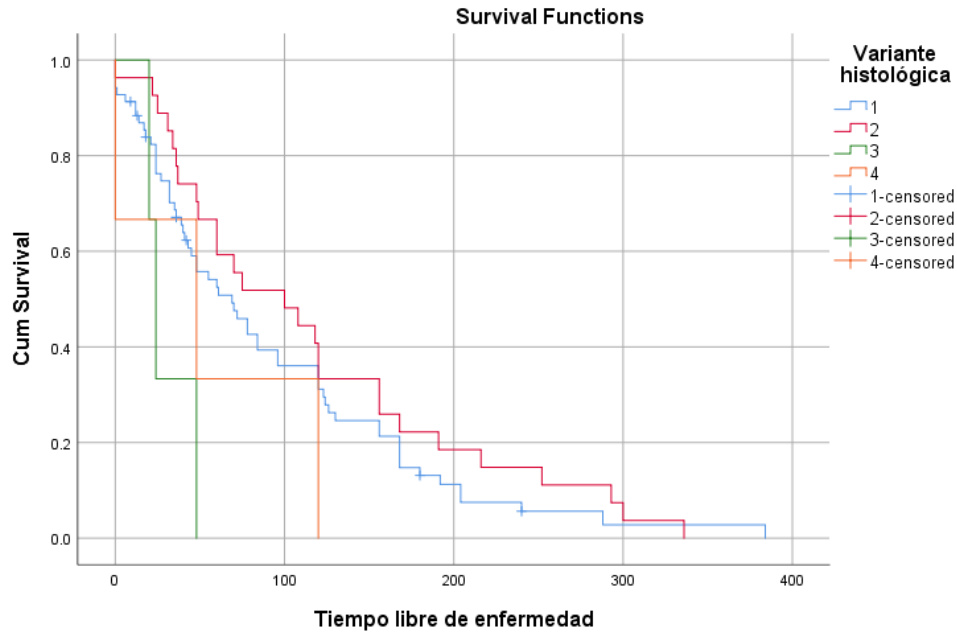
MARGENES QUIRURGICOS	1 año	3 años	5 años	10 años	S
LIBRES	95.5 %	79.8 %	62.1 %	36 %	<b>p = 0.002</b>
NO LIBRES	85.6 %	52.1 %	40.9 %	14.9 %	



**e) Variante histológica:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las variantes histológicas, pero se observa una tendencia a una mejor SLE a favor del subtipo bifásico (FIGURA 65).

**FIGURA 65. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre la variante histológica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



La SLE media para el subtipo monofásico fusiforme fue de  $93.5 \pm 11.1$  meses [rango 71.7-115.3], para el bifásico fue  $117.8 \pm 18.1$  meses [rango 82.3-153.3], para el monofásico epitelioides de  $30.6 \pm 8.7$  meses [rango 13.5-47.8] y para el pobremente diferenciado  $56 \pm 34.8$  meses [rango 0-124.3] ( $p=0.074$  / ns). (TABLAS 119-120-121).

**TABLA 119. Estudio de las variantes histológicas como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

Variante histológica	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Monofásico fusiforme	69	61	8	11.6%
Bifásico	27	27	0	0.0%
Monofásico epiteliode	3	3	0	0.0%
Pobremente diferenciado	3	3	0	0.0%
Total	102	94	8	7.8%

**TABLA 120. Estudio de las variantes histológicas como factor para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para el Tiempo de Supervivencia								
Variante histológica	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95 % Intervalo de Confianza				95 % Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std	Límite Inferior	Límite Superior
Monofásico fusiforme	93.528	11.112	71.748	115.307	69.000	14.328	40.917	97.083
Bifásico	117.815	18.109	82.320	153.309	100.000	32.886	35.543	164.457
Monofásico epiteliode	30.667	8.743	13.530	47.803	24.000	3.266	17.599	30.401
Pobremente diferenciado	56.000	34.871	.000	124.348	48.000	39.192	.000	124.816
Total	96.792	8.953	79.245	114.338	69.000	10.018	49.364	88.636

a.La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado

**TABLA 121. Valor de significación estadística para la relación entre la variante histológica y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

Comparaciones globales

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.949	3	.074

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años según la consecución de márgenes libres queda reflejada en la **TABLA 122.**

**TABLA 122. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según las diferentes variantes histológicas**

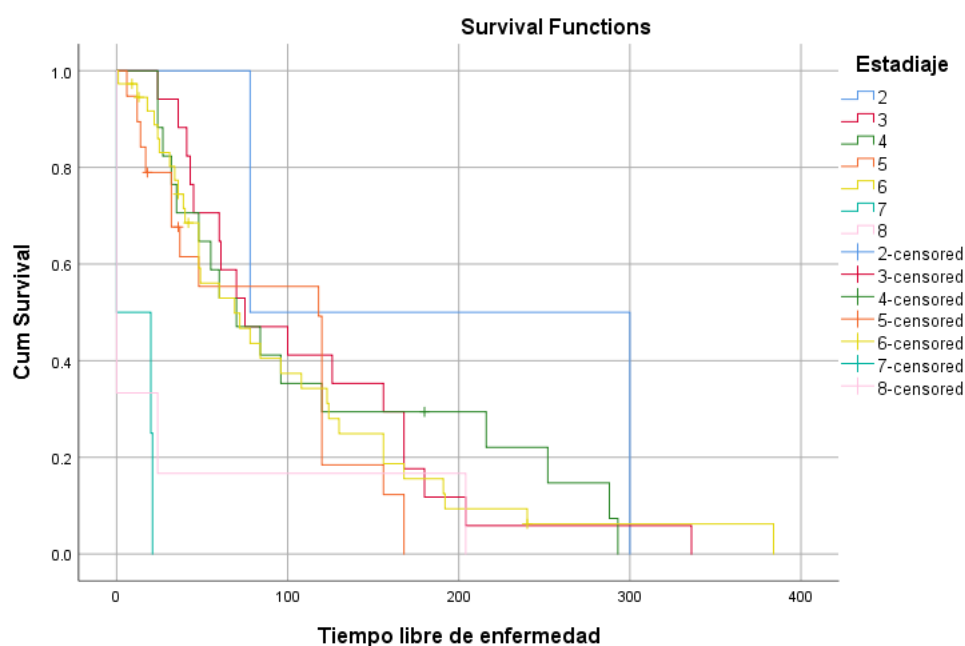
VARIANTE HISTOLÓGICA	1 año	3 años	5 años	10 años	NS
Monofásico fusiforme	88.4 %	67.1 %	52.5 %	31.2 %	<b>p = 0.074</b>
Bifásico	96.3 %	77.8 %	59.3 %	33.3 %	
Monofásico epiteliode	100%	33.3 %	0%	0%	
Pobrememente diferenciado	66.7 %	66.7 %	33.3 %	0%	

**f) Estadíaaje:**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia

libre de enfermedad según el estadíaaje ( $p=0,001$ ) (**FIGURA 66 y TABLAS 123-124-125**)

**FIGURA 66. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre el estadio AJCC y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



**TABLA 123. Estudio de Estadaje AJCC y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).  
Datos generales**

**Resumen**

Estadaje AJCC	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
IA	2	2	0	0.0%
IB	17	17	0	0.0%
II	17	16	1	5.9%
IIIA	19	17	2	10.5%
IIIB	37	32	5	13.5%
IV	10	10	0	0.0%
Total	102	94	8	7.8%

**TABLA 124. Estudio de Estadaje AJCC y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).  
Medias y medianas**

Medias y Medianas para el Tiempo de Supervivencia								
Estadaje	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95 % Intervalo de Confianza				95% Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior
IA	189.000	111.000	.000	406.560	78.000	.	.	.
IB	111.353	19.931	72.288	150.418	75.000	26.754	22.563	127.437
II	116.838	24.787	68.257	165.420	70.000	19.894	31.008	108.992
IIIA	85.853	13.986	58.440	113.266	118.000	23.521	71.899	164.101
IIIB	101.829	16.597	69.299	134.358	69.000	20.183	29.441	108.559
IV	48.250	14.874	.000	103.524	.000	.	.	.
Total	96.792	8.953	79.245	114.338	69.000	10.018	49.364	88.636

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado

**TABLA 125. Valor de significación estadística para la relación entre el estadio de la AJCC y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

**Comparaciones globales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	40.004	6	.001

Si bien al estudiar la supervivencia libre de enfermedad a 1 año, todos los pacientes estaban vivos y sin enfermedad, a 3 años sólo el estadio IA presentó SLE del 100%, frente al 70 % del estadio II, el 74 % en el IIIA, el 70 % para el IIIB y el 16 % para el estadio IV. Al completar el estudio a 5 y 10 años se observa un descenso paulatino de la SLE (TABLA 126).

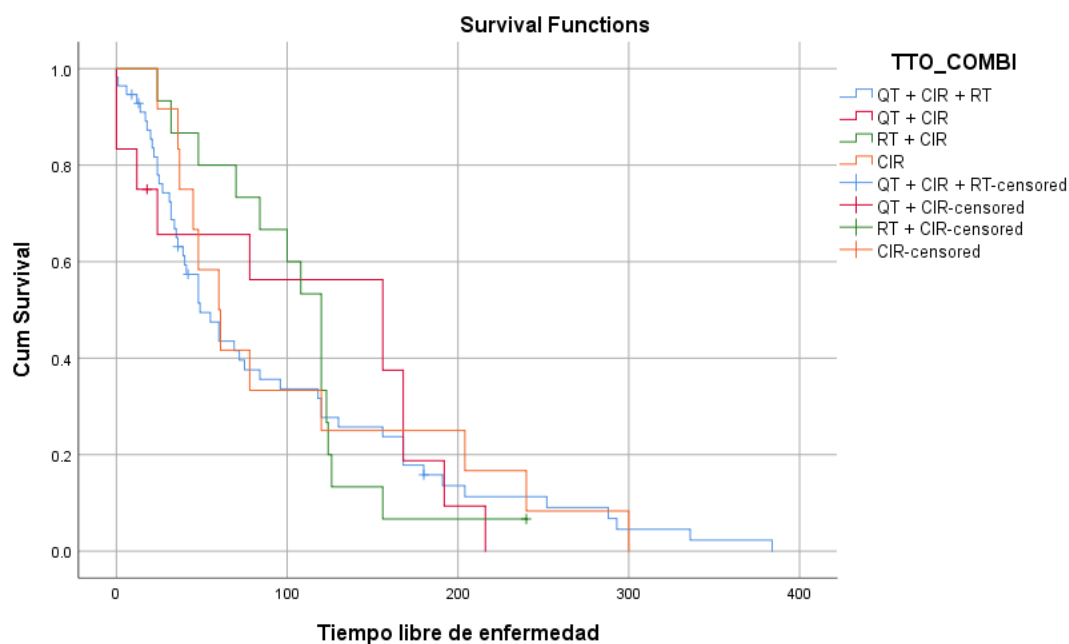
**TABLA 126. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según estadiaje AJCC**

ESTADIAJE AJCC	1 año	3 años	5 años	10 años	S
Estadio IA	100 %	100 %	100 %	50 %	<b>p = 0.001</b>
Estadio IB	100 %	88.2 %	64.7 %	41.2 %	
Estadio II	100 %	70.6 %	52.9 %	29.4 %	
Estadio IIIA	89.5 %	67.7 %	55.4 %	18.5 %	
Estadio IIIB	94.5 %	74.5 %	52.9 %	34.3 %	
Estadio IV	40 %	0 %	0%	0%	

**g) Combinación de tratamientos:**

Al realizar el estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas según la combinación terapéutica respecto a la SLE (FIGURA 67).

**FIGURA 67. Curva de Kaplan-Meier para la relación entre los tratamientos en combinación y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**



La SLE media para la terapia con cirugía más QMT y RDT fue de  $95.7 \pm 13.3$  meses [rango 69.4-121.9], para cirugía más RDT fue de  $106.3 \pm 13.2$  meses [rango 80.3-132.2], para la QT y cirugía fue de  $109.5 \pm 24.6$  [rango 61.2-157.9] y para cirugía aislada de  $104.4 \pm 26.6$  meses [rango 52.1-156.6]. ( $p=0.96$  / ns). **(TABLAS 127-128-129)**

**TABLA 127. Estudio de relación entre tratamiento combinado y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Datos generales**

**Resumen**

TTO_COMBI	Total N	N de Eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
QT + CIR + RT	56	51	5	8.9%
QT + CIR	12	11	1	8.3%
RT + CIR	15	14	1	6.7%
CIR	12	12	0	0.0%
Total	95	88	7	7.4%

**TABLA 128. Estudio de relación entre tratamiento combinado y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Medias y medianas**

Medias y Medianas para Tiempo de Supervivencia								
TTO_COMBI	Media <sup>a</sup>				Mediana			
			95% Intervalo de Confianza				95% Intervalo de Confianza	
	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior	Estimado	Error Std.	Límite Inferior	Límite Superior
QT + CIR + RT	95.732	13.397	69.474	121.990	49.000	9.439	30.500	67.500
QT + CIR	109.563	24.675	61.200	157.925	156.000	60.975	36.488	275.512
RT + CIR	106.333	13.240	80.384	132.283	120.000	9.129	102.108	137.892
CIR	104.417	26.651	52.181	156.653	60.000	11.258	37.934	82.066
Total	100.440	9.338	82.138	118.742	70.000	11.281	47.889	92.111

a.La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si está censurado

**TABLA 129. Valor de significación estadística para la relación entre el tratamiento en combinación y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

Comparaciones globales

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.299	3	.960

En la **TABLA 130** se refleja la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años según las diferentes combinaciones de tratamiento activo.

**TABLA 130. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3, 5 y 10 años según tratamiento activo**

TRATAMIENTO	1 año	3 años	5 años	10 años	S
QT+CIR+RDT	92.8 %	63.1 %	43.5 %	27.7 %	<b>p = 0.96</b>
QT+CIR	75 %	65.5 %	56.3 %	37.5 %	
RT+CIR	93.3 %	86.7 %	73.3 %	33 %	
CIRUGIA	91.7 %	75 %	50 %	25%	

Podemos resumir los resultados globales del estudio de factores de riesgo respecto a la **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD** en el **ESQUEMA-RESUMEN numero 2**

## **ESQUEMA-RESUMEN 2**

### **FACTORES DE RIESGO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD**

- **Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, resultaron estadísticamente significativos:**
  - **Los márgenes quirúrgicos**
  - **El Estadiaje AJCC**
- **No mostraron significación estadística:**
  - **Sexo**
  - **Localización**
  - **La resección quirúrgica respecto a la cirugía radical ablativa de extremidad (con una tendencia favorable a la resección local respecto a la amputación)**
  - **Variante histológica (con una tendencia a mejor SLE a favor del subtipo bifásico)**
  - **La modalidad de tratamiento combinado**



### 2.3 Factores analizados para la presencia de 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 (Extremidad superior- EESS/Extremidad inferior EEII/segmentos anatómicos).
- d) Tipo de biopsia (punción/abierta).
- e) Cirugía previa en otro centro (si/ no).
- f) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- g) Márgenes libres según UICC (si-R0/ no-R1/R2).
- h) Estadiaje AJCC (IA/ IB/II/ IIIA/ IIIB/ IV).
- i) Datos anatomía patológica: Variante histológica (Monofásico fusiforme/ Bifásico /Monofásico epiteliode / Pobremente diferenciado). Grado de diferenciación. Otros datos histología: volumen y tamaño mayor o menor de 5 cm. Volumen tumoral.
- j) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía). Quimioterapia y radioterapia.
- 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 con respecto a la presencia de recidiva local (**TABLAS 131-132**).

**TABLA 131. Estudio de la relación entre sexo y recidiva local****Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Sexo	Varón	Recuento	18	42	60
		% dentro de Sexo	30.0%	70.0%	100.0%
	Mujer	Recuento	15	27	42
		% dentro de Sexo	35.7%	64.3%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Sexo	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 132. Valores estadísticos de la relación entre sexo y recidiva local****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.369 <sup>a</sup>	1	.544		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.154	1	.695		
Razón de verosimilitud	.367	1	.545		
Prueba exacta de Fisher				.668	.346
Asociación lineal por lineal	.365	1	.546		
N de Casos Validos	102				

**b) Edad al diagnóstico:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad y entre mayores de 25 años y los menores (**TABLAS 133-134**).

**TABLA 133. Estudio de la relación entre edad al diagnóstico y recidiva local**

**Estadísticas de grupo**

	Recidiva local	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Edad del Paciente	Sí	33	39,76	18,717	3,258
	No	69	36,97	16,945	2,040

**TABLA 134. Valores estadísticos de la relación entre edad y recidiva local**

**Prueba de muestras independientes**

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad Se asumen varianzas iguales	1.045	,309	,751	100	,454	2,787	3,711	-4,575	10.148	
No se asumen varianzas iguales			,725	57,825	,471	2,787	3,844	-4,909	10.482	

**c) Localización**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en extremidades superiores (EES) o en extremidades inferiores (EEII) respecto a la recidiva local (**TABLAS 135-136**).

**TABLA 135. Estudio de la relación entre localización en extremidades superiores o inferiores y recidiva local.**

Tabla cruzada

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
LOCALIZACION	EE SS	Recuento	7	13	20
		% dentro de Localización tumoral	35.0%	65.0%	100.0%
	EE II	Recuento	18	46	64
		% dentro de Localización tumoral	28.1%	71.9%	100.0%
	Otros	Recuento	8	10	18
		% dentro de Localización tumoral	44.4%	55.6%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Localización tumoral	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 136. Valores estadísticos de la relación entre la localización en extremidades y recidiva local**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	1.789 <sup>a</sup>	2	.409
Razón de verosimilitud	1.741	2	.419
Asociación lineal por lineal	.323	1	.570
N de casos válidos	102		

Se estudió a continuación la relación entre la localización tumoral por segmentos anatómicos: cintura escapular, hombro, codo, brazo, antebrazo, cintura pélvica, muslo, rodilla, pierna, glúteo, suelo pélvico, intraabdominal, cabeza y cuello, mano, pie-tobillo y paravertebral (**TABLAS 137-138**).

**TABLA 137. Estudio de la relación entre segmento anatómico afectado y recidiva local**

Tabla cruzada

		Recidiva local			
		Sí	No	Total	
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	2	0	2
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	HOMBRO	Recuento	0	3	3
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	CODO	Recuento	2	4	6
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	BRAZO	Recuento	0	2	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	ANTEBRAZO Y MANO	Recuento	3	4	7
		% dentro de Localización tumoral	42,9%	57,1%	100,0%
	REGION INGUINAL	Recuento	7	12	19
		% dentro de Localización tumoral	36,8%	63,2%	100,0%
	MUSLO	Recuento	3	13	16
		% dentro de Localización tumoral	18,8%	81,3%	100,0%
	RODILLA	Recuento	6	13	19
		% dentro de Localización tumoral	31,6%	68,4%	100,0%
	PIERNA	Recuento	2	8	10
		% dentro de Localización tumoral	20,0%	80,0%	100,0%
	GLUTEO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
TOBILLO Y PIE	Recuento	6	7	13	
	% dentro de Localización tumoral	46,2%	53,8%	100,0%	
PARAVERTEBRAL	Recuento	1	1	2	
	% dentro de Localización tumoral	50,0%	50,0%	100,0%	

Total	Recuento	33	69	102
	% dentro de Localización tumoral	32,4%	67,6%	100,0%

**TABLA 138. Valores estadísticos de la relación entre la localización por segmentos anatómicos y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,576 <sup>a</sup>	11	,479
Razón de verosimilitud	12,525	11	,325
Asociación lineal por lineal	,158	1	,691
N de casos válidos	102		

a. 16 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,65.

No se observaron diferencias estadísticas entre las localizaciones por segmentos y la aparición de recidivas locales.

**d) Tipo de biopsia**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según técnica de biopsia abierta o mediante “trucut” respecto a la aparición de recidiva local, pero si una tendencia a favor de la aparición de recidiva local relacionada con la biopsia por técnica abierta o incisional (**TABLAS 139-140**).

**TABLA 139. Estudio de la relación entre la técnica de biopsia y recidiva local.****Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Tipo de biopsia	TRUCUT	Recuento	12	29	41
		% dentro de Tipo de biopsia	29.3%	70.7%	100.0%
	ABIERTA	Recuento	11	10	21
		% dentro de Tipo de biopsia	52.4%	47.6%	100.0%
	NO APLICABLE	Recuento	10	30	40
		% dentro de Tipo de biopsia	25.0%	75.0%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Tipo de biopsia	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 140. Valores estadísticos de la relación entre la técnica de biopsia y recidiva local****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	5.015 <sup>a</sup>	2	.081
Razón de verosimilitud	4.795	2	.091
Asociación lineal por lineal	.157	1	.692
N de casos validos	102		

**e) Cirugía previa en otro centro**

Las cirugías previas realizadas sin planificación en otros centros fueron estudiadas en su relación con su recidiva local sin observar diferencias estadísticamente significativas (**TABLAS 141-142**), pero si una tendencia al aumento en las recidivas respecto a cirugías practicadas en otros centros sin planificación.

**TABLA 141. Estudio de la relación entre las cirugías previas practicadas en otros centros y recidiva local.**

Tabla cruzada

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Cirugías previas otro centro	Si	Recuento	22	34	56
		% dentro de Cirugías previas otro centro	39.3%	60.7%	100.0%
	No	Recuento	11	35	46
		% dentro de Cirugías previas otro centro	23.9%	76.1%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Cirugías previas otro centro	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 142. Valores estadísticos de la relación entre las cirugías previas practicadas en otros centros y recidiva local**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	2.727 <sup>a</sup>	1	.099		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2.070	1	.150		
Razón de verosimilitud	2.770	1	.096		
Prueba exacta de Fisher				.136	.074
Asociación lineal por lineal	2.700	1	.100		
N de casos válidos	102				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 14,88.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**f) Cirugía en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica (UCOO) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP)**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la técnica quirúrgica realizada (TABLAS 143-144).



**TABLA 143. Estudio de la relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico en Unidad Especializada del HSCSP y recidiva local.**

Tabla cruzada

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	24	55	79
		% dentro de Cirugía HSCSP	30.4%	69.6%	100.0%
	Amputación	Recuento	6	9	15
		% dentro de Cirugía HSCSP	40.0%	60.0%	100.0%
	Desarticulación	Recuento	0	1	1
		% within Cirugía HSCSP	0.0%	100.0%	100.0%
	No Cirugía	Recuento	3	4	7
		% dentro de Cirugía HSCSP	42.9%	57.1%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Cirugía HSCSP	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 144. Valores estadísticos de la relación entre la técnica quirúrgica practicada en HSCSP y recidiva local**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	1.373 <sup>a</sup>	3	.712
Razón de verosimilitud	1.648	3	.649
Asociación lineal por lineal	.488	1	.485
N de casos válidos	102		

a. 5 células (62,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .32.

### **g) Márgenes libres**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de márgenes libres y los casos que presentaron recidiva local (**TABLAS 145-146**).

**TABLA 145. Estudio de la relación entre la presencia de márgenes quirúrgicos libres y recidiva local.**

**Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Márgenes libres	Si	Recuento	13	53	66
		% dentro de márgenes libres	19.7%	80.3%	100.0%
	No	Recuento	18	10	28
		% dentro de márgenes libres	64.3%	35.7%	100.0%
Total		Recuento	31	63	94
		% dentro de márgenes libres	33.0%	67.0%	100.0%

**TABLA 146. Valores estadísticos de la relación entre los márgenes quirúrgicos libres y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación Asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	17.684 <sup>a</sup>	1	.000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	15.724	1	.000		
Razón de verosimilitud	17.204	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	17.496	1	.000		
N de casos válidos	94				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 9,23.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**h) Estadíaje AJCC**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la recidiva local respecto

según al estadíaje según AJCC (**TABLAS 147-148**) (p=0.023)

**TABLA 147. Estudio de la relación entre el estadio AJCC y recidiva local.**

**Tabla cruzada**

			Recidiva local		Total
			Sí	No	
Estadía AJCC	iA	Recuento	0	2	2
		% dentro de Estadía	0.0%	100.0%	100.0%
	IB	Recuento	1	16	17
		% dentro de Estadía	5.9%	94.1%	100.0%
	II	Recuento	9	8	17
		% dentro de Estadía	52.9%	47.1%	100.0%
	IIIA	Recuento	9	10	19
		% dentro de Estadía	47.4%	52.6%	100.0%
	IIIB	Recuento	10	27	37
		% dentro de Estadía	27.0%	73.0%	100.0%
	IV	Recuento	4	6	10
		% dentro de Estadía	40.0%	60.0%	100.0%
	Total	Recuento	33	69	102
		% dentro de Estadía	32.4%	67.6%	100.0%

**TABLA 148. Valores estadísticos de la relación entre el estadía AJCC y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	12.700 <sup>a</sup>	6	.048
Razón de verosimilitud	14.652	6	.023
Asociación lineal por lineal	1.075	1	.300
N de Casos Válidos	102		

a. 6 celdas (42,9%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .65.

**i) Anatomía patológica**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según:

- la variante histológica (**TABLAS 149-150**)

**TABLA 149. Estudio de la relación entre la variante histológica y recidiva local.**

**Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Variante histológica	Monofásico fusiforme	Recuento	22	47	69
		% dentro de Variante histológica	31.9%	68.1%	100.0%
	Bifásico	Recuento	9	18	27
		% dentro de Variante histológica	33.3%	66.7%	100.0%
	Monofásico epiteliode	Recuento	1	2	3
		% dentro de Variante histológica	33.3%	66.7%	100.0%
	Pobremente diferenciado	Recuento	1	2	3
		% dentro de Variante histológica	33.3%	66.7%	100.0%
Total		Recuento	33	69	102
		% dentro de Variante histológica	32.4%	67.6%	100.0%

**TABLA 150. Valores estadísticos de la relación entre variante histológica y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	.021 <sup>a</sup>	3	.999
Razón de verosimilitud	.021	3	.999
Asociación lineal por lineal	.016	1	.900
N de casos válidos	102		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .97.

- grado de diferenciación (**TABLAS 151-152**)

**TABLA 151. Estudio de la relación entre el grado de diferenciación y recidiva local.**

**Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
Grado diferenciación TNM	GX	Recuento	2	6	8
		% dentro de Grado diferenciación	25.0%	75.0%	100.0%
	GRADO 1	Recuento	16	22	38
		% dentro de Grado diferenciación	42.1%	57.9%	100.0%
	GRADO 2	Recuento	12	27	39
		% dentro de Grado diferenciación	30.8%	69.2%	100.0%
	GRADO 3	Recuento	3	13	16
		% dentro de Grado diferenciación	18.8%	81.3%	100.0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Grado diferenciación	32.4%	67.6%	100.0%	

**TABLA 152. Valores estadísticos de la relación entre grado de diferenciación TNM y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	3.725 <sup>a</sup>	4	.445
Razón de verosimilitud	4.106	4	.392
Asociación lineal por lineal	1.677	1	.195
N de casos válidos	102		

a. 3 celdas (30,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .32.

- según el tamaño del tumor (diámetro mayor a punto de corte de 5 cm)

**(TABLAS 153-154).**

**TABLA 153. Estudio de la relación entre el tamaño tumoral y recidiva local.**

**Tabla cruzada**

		Recidiva local		Total	
		Sí	No		
TAMAÑO	NO > 5	Recuento	14	38	52
		% dentro de TAM_5	26.9%	73.1%	100.0%
	SI > 5	Recuento	11	24	35
		% dentro de TAM_5	31.4%	68.6%	100.0%
Total	Recuento	25	62	87	
	% dentro de TAM_5	28.7%	71.3%	100.0%	

**TABLA 154. Valores estadísticos de la relación entre tamaño tumoral y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)	Sig. Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	.207 <sup>a</sup>	1	.649		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.046	1	.831		
Razón de verosimilitud	.206	1	.650		
Prueba exacta de Fisher				.809	.413
Asociación lineal por lineal	.205	1	.651		
N de Casos Validos	87				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 10,06.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

- volumen del tumor calculado en base a la dimensión en los tres ejes

**(TABLAS 155-156)**

No se observaron diferencias respecto al volumen tumoral en su relación con la presencia de recidiva local

**TABLA 155. Estudio de la relación entre volumen tumoral con respecto a recidiva local**

**Estadísticos**

	Recidiva local	N	Media	Desviación estándar	Error Medio estándar
VOLUMEN	Sí	24	157.8750	262.89249	53.66271
	No	60	222.4833	955.54962	123.36092

**TABLA 156. Valores estadísticos de la relación entre volumen tumoral y recidiva local**

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
VOLUM	Se asumen varianzas iguales	,509	,477	-,325	82	,746	-64,60833	198,63025	-459,74717	330,53050
	No se asumen varianzas iguales			-,480	76,422	,632	-64,60833	134,52733	-332,51881	203,30215

***j) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamiento combinado con quimiorradioterapia***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento (tabla 157) con quimioterapia ( $p=0.005$ ) (**TABLAS 158-159**) y radioterapia ( $p=0.046$ ) (**TABLAS 160-161**) y, también, respecto al tratamiento combinado cirugía, radioterapia (RDT) y quimioterapia (QT) ( $p=0.006$ ) (**TABLAS 162-163-164**). A favor de la asociación con radioterapia y también para la asociación con quimioterapia, asimismo la relación es estadísticamente significativa para los tratamientos en combinación.

**TABLA 157. Datos de los casos tratados mediante quimioterapia o radioterapia de forma aislada respecto a la recidiva local (incluye también datos de los casos con diseminación a distancia).**

**Resumen**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
QMT * Metastasis	100	98,0%	2	2,0%	102	100,0%
QMT * Recidiva local	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
RT * Metastasis	100	98,0%	2	2,0%	102	100,0%
RT * Recidiva local	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

**TABLA 158. Relación entre casos tratados con quimioterapia y presencia de recidiva local**

**Tabla cruzada**

			Recidiva local		Total
			Sí	No	
QMT	Sí	Recuento	29	43	72
		% dentro de QMT	40,3%	59,7%	100,0%
	No	Recuento	4	26	30
		% dentro de QMT	13,3%	86,7%	100,0%
Total	Recuento		33	69	102
	% dentro de QMT		32,4%	67,6%	100,0%



**TABLA 159. Valores estadísticos en la relación de los pacientes tratados con quimioterapia y la recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,025 <sup>a</sup>	1	,008		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	5,848	1	,016		
Razón de verosimilitud	7,784	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,010	,006
Asociación lineal por lineal	6,956	1	,008		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,71.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**TABLA 160. Relación entre tratamiento con radioterapia y presencia de recidiva local**

**Tabla cruzada**

			Recidiva local		Total
			Sí	No	
RT	Sí	Recuento	28	46	74
		% dentro de RT	37,8%	62,2%	100,0%
	No	Recuento	5	23	28
		% dentro de RT	17,9%	82,1%	100,0%
Total	Recuento		33	69	102
	% dentro de RT		32,4%	67,6%	100,0%

**TABLA 161. Valores estadísticos de la relación entre tratamiento con radioterapia y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,706 <sup>a</sup>	1	,054		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,849	1	,091		
Razón de verosimilitud	3,979	1	,046		
Prueba exacta de Fisher				,061	,043
Asociación lineal por lineal	3,669	1	,055		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,06.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**TABLA 162. Casos tratados mediante tratamiento combinado y recidivas locales**

**Resumen**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TTO_COMBI * Recidiva local	95	93.1%	7	6.9%	102	100.0%

**TABLA 163. Estudio de la relación entre el tratamiento combinado con respecto a recidiva local**

**Tabla Cruzada**

		Recidiva local			
		Sí	No	Total	
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	23	33	56
		% dentro de TTO_COMBI	41.1%	58.9%	100.0%
	QT + CIR	Recuento	4	8	12
		% dentro de TTO_COMBI	33.3%	66.7%	100.0%
	RT + CIR	Recuento	3	12	15
		% dentro de TTO_COMBI	20.0%	80.0%	100.0%
CIR	Recuento	0	12	12	
	% dentro de TTO_COMBI	0.0%	100.0%	100.0%	
Total	Recuento	30	65	95	
	% dentro de TTO_COMBI	31.6%	68.4%	100.0%	

**TABLA 164. Valores estadísticos de la relación entre los tratamientos combinados y recidiva local**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	8.822 <sup>a</sup>	3	.032
Razón de verosimilitud	12.369	3	.006
Asociación lineal por lineal	8.607	1	.003
N de casos válidos	95		

a. 3 células (37,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 3,79.

**k) Tiempos diagnóstico-terapéuticos**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según los distintos tiempos medidos (**TABLAS 165-166**):

- Tiempo en meses desde la aparición de síntomas hasta la primera consulta médica (tiempo de consulta)
- Tiempo en meses desde la primera consulta al diagnóstico de sarcoma sinovial (tiempo de diagnóstico)
- Tiempo en meses desde el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta le comienzo del primer tratamiento

**TABLA 165. Estudio de la relación entre los diversos tiempos diagnóstico-terapéuticos respecto a recidiva local**

Estadísticos			Retardo Consulta	Retardo Dx	Retardo tto
Recidiva local					
Sí	N	Válido	33	33	33
		Perdidos	0	0	0
	Media		18,39	8,64	1,394
	Mediana		10,00	2,00	1,000
	Desv. Desviación		34,782	21,983	1,0589
No	N	Válido	69	69	69
		Perdidos	0	0	0
	Media		21,38	4,93	1,435
	Mediana		12,00	2,00	1,000
	Desv. Desviación		36,473	10,049	1,7841

**TABLA 166. Valores estadísticos de la relación entre los tiempos diagnóstico-terapéuticos y recidiva local**

Pruebas estadísticas<sup>a</sup>

	Retardo Consulta	Retardo Dx	Retardo tto
Mann-Whitney U	1088.500	1065.000	1121.500
Wilcoxon W	3503.500	3480.000	3536.500
Z	-.361	-.540	-.151
Significación asintótica (bilateral)	.718	.589	.880

a. Variable de agrupación: Recidiva local

Podemos resumir los resultados globales del estudio de factores de riesgo respecto a la

**RECIDIVA LOCAL** en el **ESQUEMA-RESUMEN numero 3**

### ESQUEMA-RESUMEN 3

#### FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL

- **Con respecto a la recidiva local, resultaron estadísticamente significativos:**
  - Los márgenes quirúrgicos
  - El Estadiaje AJCC
  - La modalidad de tratamiento combinado y también para los tratamientos con quimioterapia y radioterapia de forma aislada.
- **Con una tendencia hacia un aumento de la tasa de recidivas locales en:**
  - La práctica de biopsia previa abierta o incisional-escisional
  - Cirugía practicada en otro centro sin planificación
- **No mostraron significación estadística:**
  - Sexo
  - Edad al diagnóstico
  - Localización
  - Cirugía en Unidad Especializada
  - Variante histológica
  - Grado de diferenciación anatomopatológico
  - Tamaño mayor o menor de 5 cm
  - Volumen del tumor
  - Tiempo diagnóstico y terapéutico

## 2.4 Factores analizados para la presencia de diseminación a distancia (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 (Extremidad superior- EESS/Extremidad inferior- EEII/segmentos anatómicos).
- d) Tipo de biopsia (punción/abierta)
- e) Cirugía previa en otro centro (si/ no)
- f) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- g) Márgenes libres según UICC (si-R0/ no-R1/R2).
- h) Estadíaje AJCC (IA/ IB/II/ IIIA/ IIIB/ IV).
- i) Datos anatomía patológica: Variante histológica (Monofásico fusiforme/ Bifásico /Monofásico epiteliode / Pobremente diferenciado). Grado de diferenciación. Otros datos histología: volumen y tamaño mayor o menor de 5 cm. Volumen tumoral.
- j) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía). Quimioterapia y radioterapia.
- k) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempo retardo consulta; tiempo retardo diagnóstico; tiempo retardo terapéutico).
- l) Recidiva local (si/no)

A continuación, se expresan los resultados obtenidos:

### **a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres respecto a la presencia de metástasis a distancia (**TABLAS 167-168**).

**TABLA 167. Estudio de la relación entre sexo y metástasis**

**Tabla cruzada**

			Metastasis		Total
			Si	No	
Sexo	Varón	Recuento	23	37	60
		% dentro de Sexo	38.3%	61.7%	100.0%
	Mujer	Recuento	17	23	40
		% dentro de Sexo	42.5%	57.5%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Sexo	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 168. Valores estadísticos de la relación entre sexo y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	.174 <sup>a</sup>	1	.677		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.043	1	.835		
Razón de verosimilitud	.173	1	.677		
Prueba Exacta de Fisher				.683	.417
Asociación lineal por lineal	.172	1	.678		
N de casos válidos	100				

**b) Edad al diagnóstico**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad (**TABLAS 169-170**). Y tampoco al estudio de grupos de edad comparativamente entre mayores de 25 años y los menores de 25 años respecto a la diseminación a distancia (**TABLAS 171-172**)

**TABLA 169. Estudio de la relación entre edad al diagnóstico y metástasis**

**Estadísticos**

	Metastasis	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Edad del Paciente	Si	40	39,00	17,562	2,777
	No	60	37,62	17,643	2,278

**TABLA 170. Valores estadísticos de la relación entre edad al diagnóstico y metástasis**

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	,013	,911	,385	98	,701	1,383	3,595	-5,750	8,517
	No se asumen varianzas iguales			,385	84,003	,701	1,383	3,591	-5,759	8,525



**TABLA 171. Estudio de la presencia de metástasis y el grupo de edad (mayores y menores de 25 años)**

**Tabla cruzada**

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
Metastasis	Si	Recuento	9	31	40
		% dentro de EDAD25	31,0%	43,7%	40,0%
	No	Recuento	20	40	60
		% dentro de EDAD25	69,0%	56,3%	60,0%
Total	Recuento	29	71	100	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 172. Valores estadísticos de la relación entre metástasis y los grupos de edad (mayores y menores de 25 años)**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación Asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Square de Pearson	1,368 <sup>a</sup>	1	,242		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,892	1	,345		
Razón de verosimilitud	1,396	1	,237		
Prueba exacta de Fishert				,269	,173
Asociación lineal por lineal	1,354	1	,245		
N de casos válidos	100				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 11,60.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**c) Localización tumoral**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en extremidades superiores (EES) o en extremidades inferiores (EEI) respecto a la presencia de metástasis a distancia (**TABLAS 173-174**).

**TABLA 173. Estudio de la relación entre localización en extremidades superiores o inferiores y metástasis.**

**Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
LOCALIZACION	EE SS	Recuento	6	13	19
		% dentro de Localización tumoral	31.6%	68.4%	100.0%
	EE II	Recuento	28	35	63
		% dentro de Localización tumoral	44.4%	55.6%	100.0%
	Otros	Recuento	6	12	18
		% dentro de Localización tumoral	33.3%	66.7%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Localización tumoral	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 174. Valores estadísticos de la relación entre la localización en extremidades y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación Asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	1.413 <sup>a</sup>	2	.493
Razón de verosimilitud	1.432	2	.489
Asociación lineal por lineal	.018	1	.894
N de casos válidos	100		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 7,20.

Se estudió a continuación la relación entre la localización tumoral por segmentos anatómicos: cintura escapular, hombro, codo, brazo, antebrazo, cintura pélvica, muslo,

rodilla, pierna, glúteo, suelo pélvico, intraabdominal, cabeza y cuello, mano, pie-tobillo y paravertebral (TABLAS 175-176)

**TABLA 175. Relación entre la localización por segmentos anatómicos y la presencia de metástasis**

Tabla cruzada

			Metastasis		
			Si	No	Total
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	2	0	2
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	HOMBRO	Recuento	0	3	3
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	CODO	Recuento	2	4	6
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	BRAZO	Recuento	0	2	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	ANTEBRAZO Y MANO	Recuento	2	4	6
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	REGION INGUINAL	Recuento	9	10	19
		% dentro de Localización tumoral	47,4%	52,6%	100,0%
	MUSLO	Recuento	5	11	16
		% dentro de Localización tumoral	31,3%	68,8%	100,0%
	RODILLA	Recuento	7	11	18
		% dentro de Localización tumoral	38,9%	61,1%	100,0%
	PIERNA	Recuento	7	3	10
		% dentro de Localización tumoral	70,0%	30,0%	100,0%
	GLUTEO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
TOBILLO Y PIE	Recuento	4	9	13	

		% dentro de Localización tumoral	30,8%	69,2%	100,0%
	PARAVERTEBRAL	Recuento	1	1	2
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Recuento	40	60	100
		% dentro de Localización tumoral	40,0%	60,0%	100,0%

**TABLA 176. Valores estadísticos de la relación entre la localización por segmentos anatómicos y la diseminación a distancia**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,855 <sup>a</sup>	11	,375
Razón de verosimilitud	14,250	11	,219
Asociación lineal por lineal	,045	1	,832
N de casos válidos	100		

a. 15 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,80.

No se estableció relación estadísticamente significativa entre la localización por segmentos y la diseminación metastásica a distancia

**d) Tipo de biopsia**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según técnica de biopsia abierta o por punción mediante “trucut” respecto a la aparición de metástasis (**TABLAS 177-178**).

**TABLA 177. Estudio de la relación entre técnica de biopsia y metástasis.****Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Tipo de biopsia	TRUCUT	Recuento	17	24	41
		% dentro de Tipo de biopsia	41.5%	58.5%	100.0%
	ABIERTA	Recuento	12	9	21
		% dentro de Tipo de biopsia	57.1%	42.9%	100.0%
	NO APLICABLE	Recuento	11	27	38
		% dentro de Tipo de biopsia	28.9%	71.1%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Tipo de biopsia	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 178. Valores estadísticos de la relación entre técnica de biopsia y metástasis****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	4.542 <sup>a</sup>	2	.103
Razón de verosimilitud	4.555	2	.103
Asociación lineal por lineal	1.204	1	.272
N de casos válidos	100		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 8,40.

**e) Cirugía previa en otro centro**

Las cirugías previas realizadas sin planificación en otros centros fueron estudiadas en su relación con la diseminación sin observar diferencias estadísticamente significativas (**TABLAS 179-180**).

**TABLA 179. Estudio de la relación entre cirugías previas en otro centro y metástasis.**

**Tabla cruzada**

			Metastasis		Total
			Si	No	
Cirugías previas otro centro	Si	Recuento	24	30	54
		% dentro de Cirugías previas otro centro	44.4%	55.6%	100.0%
	No	Recuento	16	30	46
		% dentro de Cirugías previas otro centro	34.8%	65.2%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Cirugías previas otro centro	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 180. Valores estadísticos de la relación entre cirugías previas en otro centro y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	.966 <sup>a</sup>	1	.326		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.606	1	.436		
Razón de verosimilitud	.970	1	.325		
Prueba exacta de Fisher				.413	.218
Asociación lineal por lineal	.957	1	.328		
N de casos válidos	100				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 18,40.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**f) Técnica quirúrgica**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según la técnica quirúrgica respecto a la diseminación a distancia (**TABLAS 181-182**).

**TABLA 181. Estudio de la relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico en Unidad Especializada del HSCSP y metástasis.**

Tabla cruzada

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	28	50	78
		% dentro de Cirugia HSCSP	35.9%	64.1%	100.0%
	Amputación	Recuento	8	7	15
		% dentro de Cirugia HSCSP	53.3%	46.7%	100.0%
	Desarticulación	Recuento	0	1	1
		% dentro de Cirugia HSCSP	0.0%	100.0%	100.0%
	No Cirugía	Recuento	4	2	6
		% dentro de Cirugia HSCSP	66.7%	33.3%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Cirugia HSCSP	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 182. Valores estadísticos de la relación entre la técnica quirúrgica practicada en HSCSP y metástasis**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	4.103 <sup>a</sup>	3	.251
Razón de verosimilitud	4.396	3	.222
Asociación lineal por lineal	2.444	1	.118
N de casos válidos	100		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .40.

**g) Márgenes libres**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ) en cuanto a la presencia de márgenes libres y los casos que presentaron recidiva local (**TABLAS 183-184**).

**TABLA 183. Estudio de la relación entre la consecución de márgenes quirúrgicos libres y metástasis.**

Tabla cruzada

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Márgenes libres	Si	Recuento	18	47	65
		% dentro de márgenes libres	27.7%	72.3%	100.0%
	No	Recuento	18	10	28
		% dentro de márgenes libres	64.3%	35.7%	100.0%
Total	Recuento		36	57	93
	% dentro de márgenes libres		38.7%	61.3%	100.0%

**TABLA 184. Valores estadísticos de la relación entre márgenes quirúrgicos libres y metástasis**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	11.045 <sup>a</sup>	1	.001		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	9.557	1	.002		
Razón de verosimilitud	10.941	1	.001		
Prueba exacta de Fisher				.001	.001
Asociación lineal por lineal	10.927	1	.001		
N de casos validos	93				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 10,84.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

#### ***h) Estadíaje AJCC***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) para la diseminación

a distancia respecto según al estadíaje según AJCC (**TABLAS 185-186**).



**TABLA 185. Estudio de la relación entre el estadiaje tumoral y metástasis.**

**Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Estadiaje	IA	Recuento	0	2	2
		% dentro de Estadiaje	0.0%	100.0%	100.0%
	IB	Recuento	2	14	16
		% dentro de Estadiaje	12.5%	87.5%	100.0%
	II	Recuento	5	11	16
		% dentro de Estadiaje	31.3%	68.8%	100.0%
	IIIA	Recuento	8	11	19
		% dentro de Estadiaje	42.1%	57.9%	100.0%
	IIIB	Recuento	15	22	37
		% dentro de Estadiaje	40.5%	59.5%	100.0%
	IV	Recuento	10	0	10
		% dentro de Estadiaje	100.0%	0.0%	100.0%
	Total	Recuento	40	60	100
		% dentro de Estadiaje	40.0%	60.0%	100.0%

**TABLA 186. Valores estadísticos de la relación entre estadiaje AJCC y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	21.925 <sup>a</sup>	6	.001
Razón de verosimilitud	26.846	6	.000
Asociación lineal por lineal	16.294	1	.000
N de casos válidos	100		

a. 6 celdas (42,9%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .80.

***i) Anatomía patológica:***

Respecto a las diferentes variables estudiadas según resultados

anatomopatológicos:

- la variante histológica (**TABLAS 187-188**) no resultó estadísticamente significativa, pero existe una tendencia a favor de los bifásicos (p=0.051)

**TABLA 187. Estudio de la relación entre la variante histológica y metástasis**

**Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Variante histológica	Monofásico fibroso	Recuento	31	37	68
		% dentro de Variante histológica	45.6%	54.4%	100.0%
	Bifásico	Recuento	5	21	26
		% dentro de Variante histológica	19.2%	80.8%	100.0%
	Monofásico epiteliode	Recuento	2	1	3
		% dentro de Variante histológica	66.7%	33.3%	100.0%
	Pobrementemente diferenciado	Recuento	2	1	3
		% dentro de Variante histológica	66.7%	33.3%	100.0%
Total		Recuento	40	60	100
		% dentro de Variante histológica	40.0%	60.0%	100.0%

**TABLA 188. Valores estadísticos de la relación entre variante histológica y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	7.336 <sup>a</sup>	3	.062
Razón de verosimilitud	7.770	3	.051
Asociación lineal por lineal	.168	1	.682
N de casos válidos	100		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 1,20.

- grado de diferenciación (**TABLAS 189-190**) no resultó estadísticamente significativo, pero existe una tendencia favorable a la menor aparición de metástasis en los tumores de menor grado (p=0.099).

**TABLA 189. Estudio de la relación entre el grado de diferenciación y metástasis.**

**Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
Grado diferenciación TNM	GX	Recuento	2	6	8
		% dentro de Grado diferenciación	25.0%	75.0%	100.0%
	GRADO 1	Recuento	10	27	37
		% dentro de Grado diferenciación	27.0%	73.0%	100.0%
	GRADO 2	Recuento	19	19	38
		% dentro de Grado diferenciación	50.0%	50.0%	100.0%
	GRADO 3	Recuento	9	7	16
		% dentro de Grado diferenciación	56.3%	43.8%	100.0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Grado diferenciación	40.0%	60.0%	100.0%	

**TABLA 190. Valores estadísticos de la relación entre grado de diferenciación y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Pearson Chi-Cuadrado de Pearson	7.355 <sup>a</sup>	4	.118
Razón de verosimilitud	7.815	4	.099
Asociación lineal por lineal	4.353	1	.037
N de casos válidos	100		

a. 4 celdas (40,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es .40.

- según el tamaño del diámetro mayor a punto de corte de 5 cm (**TABLAS 191-192**). Resultó estadísticamente significativo ( $p=0.046$ )

**TABLA 191. Estudio de la relación entre el tamaño tumoral y metástasis.**

**Tabla cruzada**

		Metastasis		Total	
		Si	No		
TAM_5	NO > 5	Recuento	15	35	50
		% dentro de TAM_5	30.0%	70.0%	100.0%
	SI > 5	Recuento	18	17	35
		% dentro de TAM_5	51.4%	48.6%	100.0%
Total	Recuento	33	52	85	
	% dentro de TAM_5	38.8%	61.2%	100.0%	

**TABLA 192. Valores estadísticos de la relación entre tamaño tumoral y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	3.980 <sup>a</sup>	1	.046		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3.129	1	.077		
Razón de verosimilitud	3.974	1	.046		
Prueba exacta de Fisher				.070	.039
Asociación lineal por lineal	3.934	1	.047		
N de casos válidos	85				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 13,59.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

- volumen del tumor calculado en base a la dimensión en los tres ejes

**(TABLAS 193-194).** El estudio de la diseminación metastásica respecto al volumen tumoral resultó en una tendencia a una menor diseminación en los tumores de menor volumen (a pesar de que no hay diferencias significativas en el tamaño del tumor, la diferencia entre ambos grupos es considerable)

**TABLA 193. Estudio de la relación entre el volumen tumoral con respecto a metástasis**

**Estadísticos**

	Metastasis	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
VOLUM	SI	30	186,1000	269,57122	49,21675
	NO	51	82,0980	179,12825	25,08297

**TABLA 194. Valores estadísticos de la relación entre volumen tumoral y metástasis**

		Prueba de muestras independientes								
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
VOLUM	Se asumen varianzas iguales	7,660	,007	2,085	79	,040	104,00196	49,87373	4,73078	203,27314
	No se asumen varianzas iguales			1,883	44,288	,066	104,00196	55,23987	-7,30623	215,31015

***j) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamiento combinado con quimiorradioterapia***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento (tabla 195) con quimioterapia ( $p < 0.001$ ) (**TABLAS 196-197**) y respecto al tratamiento combinado mediante cirugía, radioterapia (RDT) y quimioterapia (QT) ( $p < 0.001$ ) (**TABLAS 200-201-202**) a favor de la asociación al tratamiento de la quimioterapia. No se obtuvieron, sin embargo, diferencias significativas entre la aparición de metástasis y la asociación de radioterapia al tratamiento (**TABLAS 198-199**)

**TABLA 195. Datos de los casos tratados mediante quimioterapia o radioterapia de forma aislada respecto a las metástasis (incluye también datos de los casos con recidiva local).**

**Resumen**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
QMT * Metastasis	100	98,0%	2	2,0%	102	100,0%
QMT * Recidiva local	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
RT * Metastasis	100	98,0%	2	2,0%	102	100,0%
RT * Recidiva local	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

**TABLA 196. Relación entre casos tratados con quimioterapia y presencia de metástasis**

**Tabla cruzada**

			Metastasis		Total
			Si	No	
QMT	SI	Recuento	37	35	72
		% dentro de QMT	51,4%	48,6%	100,0%
	NO	Recuento	3	25	28
		% dentro de QMT	10,7%	89,3%	100,0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de QMT	40,0%	60,0%	100,0%	

**TABLA 197. Valores estadísticos en la relación de los pacientes tratados con quimioterapia y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,897 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	12,254	1	,000		
Razón de verosimilitud	15,777	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	13,758	1	,000		
N de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,71.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**TABLA 198. Relación entre tratamiento con radioterapia y presencia de metástasis**

**Tabla cruzada**

			Metastasis		Total
			Si	No	
RT	SI	Recuento	32	42	74
		% dentro de RT	43,2%	56,8%	100,0%
	NO	Recuento	8	18	26
		% dentro de RT	30,8%	69,2%	100,0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de RT	40,0%	60,0%	100,0%	

**TABLA 199. Valores estadísticos de la relación entre tratamiento con radioterapia y metástasis**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,247 <sup>a</sup>	1	,264		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,782	1	,377		
Razón de verosimilitud	1,275	1	,259		
Prueba exacta de Fisher				,353	,189
Asociación lineal por lineal	1,235	1	,266		
N de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,40.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**TABLA 200. Casos tratados mediante tratamiento combinado y metástasis**

**Resumen**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TTO_COMBI * Metastasis	94	92.2%	8	7.8%	102	100.0%

**TABLA 201. Estudio de la relación entre el tratamiento combinado con respecto a metástasis**

**Tabla cruzada**

		Metastasis			
		Si	No	Total	
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	29	27	56
		% dentro de TTO_COMBI	51.8%	48.2%	100.0%
QT + CIR	RT + CIR	Recuento	5	7	12
		% dentro de TTO_COMBI	41.7%	58.3%	100.0%
RT + CIR	CIR	Recuento	2	13	15
		% dentro de TTO_COMBI	13.3%	86.7%	100.0%
CIR	Total	recuento	0	11	11
		% dentro de TTO_COMBI	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Count	36	58	94
		% dentro de TTO_COMBI	38.3%	61.7%	100.0%



**TABLA 202. Valores estadísticos de la relación entre tratamiento combinado y metástasis****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	15.152 <sup>a</sup>	3	.002
Razón de verosimilitud	19.473	3	.000
Asociación lineal por lineal	13.436	1	.000
N de casos válidos	94		

a. 2 celdas (25,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 4,21.

**k) Tiempos diagnóstico-terapéuticos**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según los distintos tiempos medidos y los casos diseminados a distancia (**TABLAS 203-204**):

- Tiempo en meses desde la aparición de síntomas hasta la primera consulta médica (tiempo de consulta)
- Tiempo en meses desde la primera consulta al diagnóstico de sarcoma sinovial (tiempo de diagnóstico)
- Tiempo en meses desde el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta el comienzo del primer tratamiento

**TABLA 203. Estudio de la relación entre los diversos tiempos diagnóstico-terapéuticos respecto a metástasis****Estadísticos**

Metastasis			Retardo Consulta	Retardo Dx	Retardo tto
Si	N	Válido	40	40	40
		Perdidos	0	0	0
	Media	16,30	7,28	1,275	
	Mediana	7,00	2,00	1,000	
	Desv. Desviación	32,034	20,139	,9868	
No	N	Válido	60	60	60
		Perdidos	0	0	0
	Media	22,98	5,50	1,533	
	Mediana	12,00	2,00	1,000	
	Desv. Desviación	38,447	10,662	1,8886	

**TABLA 204. Valores estadísticos de la relación entre los tiempos diagnóstico-terapéuticos y metástasis**

**Pruebas estadísticas<sup>a</sup>**

	Retardo Consulta	Retardo Dx	Retardo tto
Mann-Whitney U	1058.000	1029.500	1103.500
Wilcoxon W	1878.000	1849.500	1923.500
Z	-1.010	-1.233	-.860
Asymp. Sig. (2-tailed)	.313	.218	.390

a. Variable de agrupación: Metastasis

**h) Recidiva local**

Existe una relación de dependencia estadísticamente significativa respecto si hubo recidiva local ( $p < 0.001$ ) (TABLAS 205-206).

**TABLA 205. Relación entre recidiva local y metástasis**

**Resumen**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Metastasis * Recidiva local	100	98,0%	2	2,0%	102	100,0%

**Tabla cruzada**

			Recidiva local		Total
			Sí	No	
Metastasis	Si	Recuento	23	17	40
		% dentro de Metastasis	57,5%	42,5%	100,0%
	No	Recuento	10	50	60
		% dentro de Metastasis	16,7%	83,3%	100,0%
Total	Recuento		33	67	100
	% dentro de Metastasis		33,0%	67,0%	100,0%

**TABLA 206. Valores estadísticos de la relación entre recidiva local y la diseminación a distancia**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,099 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	16,299	1	,000		
Razón de verosimilitud	18,220	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	17,918	1	,000		
N de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,20.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Podemos resumir los resultados globales del estudio de factores de rieso respecto a la

**DISEMINACION A DISTANCIA** en el **ESQUEMA-RESUMEN numero 4**

#### FACTORES DE RIESGO DE DISEMINACIÓN A DISTANCIA

- **Con respecto a la presencia de metástasis, resultaron estadísticamente significativos:**
  - Los márgenes quirúrgicos.
  - El Estadiaje AJCC.
  - Tamaño mayor o menor de 5 cm.
  - La modalidad de tratamiento combinado, a favor de la presencia en la combinación de tratamiento de la quimioterapia y respecto a la quimioterapia por sí sola.
  - La recidiva local.
  
- **Con una tendencia hacia variaciones en la tasa de metástasis a distancia en:**
  - Variante histológica: tendencia favorable a la variante bifásica (menor presencia de diseminación a distancia).
  - Grado de diferenciación anatomopatológico: tendencia favorable a los tumores de menor grado (menor presencia de diseminación a distancia).
  - Volumen del tumor: tendencia favorable a los tumores de menor volumen (menor presencia de diseminación a distancia).
  
- **No mostraron significación estadística:**
  - Sexo
  - Edad al diagnóstico
  - Localización
  - Cirugía practicada en otro centro sin planificación
  - Tipo de biopsia (punción/abierta)
  - Cirugía en Unidad Especializada
  - Uso de radioterapia
  - Tiempo diagnóstico y terapéutico

## 2.5 Factores analizados para valoración de los resultados funcionales

En relación con los resultados funcionales (valorados según la Escala ISOLS-MSTS) se estudiaron los siguientes factores:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad al diagnóstico (media).
- c) Localización (Extremidad superior- EESS/Extremidad inferior- EEII/segmentos anatómicos).
- d) Estadaje AJCC (IA/ IB/II/ IIIA/ IIIB/ IV).
- e) Técnica quirúrgica
- f) Datos anatomía patológica: Variante histológica (Monofásico fusiforme/ Bifásico /Monofásico epitelioides / Pobremente diferenciado). Grado de diferenciación. Otros datos histología: volumen y tamaño mayor o menor de 5 cm.
- g) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía). Quimioterapia y radioterapia.
- h) Recidiva local (si/no).
- i) Metástasis a distancia (si/no)
- j) Tiempos diagnósticos y terapéuticos

A continuación, se expresan los resultados obtenidos:

**a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres respecto a los resultados funcionales obtenidos (**TABLAS 207-208**).

**TABLA 207. Estudio de la relación entre sexo y resultados funcionales**

Tabla cruzada

		Escala funcional				Total	
		EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE		
Sexo	Varón	Recuento	17	17	11	15	60
		% dentro de Sexo	28,3%	28,3%	18,3%	25,0%	100,0%
	Mujer	Recuento	15	10	7	10	42
		% dentro de Sexo	35,7%	23,8%	16,7%	23,8%	100,0%
Total		Recuento	32	27	18	25	102
		% dentro de Sexo	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100,0%

**TABLA 208. Valores estadísticos de la relación entre sexo y resultados funcionales**

Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	,287
Df	1
Significación asintótica	,592

a. Prueba Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Sexo

**b) Edad al diagnóstico**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad de los pacientes con mejoría en los más jóvenes ( $p=0.036$ ) (**TABLA 209**). El estudio se amplió, como veremos más adelante en el estudio por grupos de edad comparativo entre mayores y menores de 25 años, resultando estadísticamente

significativo para los menores de 25 años (mejores resultados funcionales en este grupo).

**TABLA 209. Valores estadísticos de la correlación entre la edad del paciente y los resultados funcionales**

**Correlaciones**

		Escalafuncional	
Spearman's rho	Edad del Paciente	Coeficiente de correlación	,208*
		Significación (bimodal)	,036
		N	102

**c) Localización tumoral**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en extremidades superiores (EES) o en extremidades inferiores (EEII) respecto a la evaluación de los resultados funcionales (**TABLAS 210-211**).

**TABLA 210. Estudio de la relación entre localización en extremidades superiores o inferiores y resultados funcionales.**

**Tabla cruzada**

			Escala funcional				Total
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	
LOCALIZACIÓN	EE SS	Recuento	4	5	5	6	20
		% dentro de localización tumoral	20,0%	25,0%	25,0%	30,0%	100,0%
	EE II	Recuento	21	18	9	16	64
		% dentro de localización tumoral	32,8%	28,1%	14,1%	25,0%	100,0%
	Otros	Recuento	7	4	4	3	18
		% dentro de localización tumoral	38,9%	22,2%	22,2%	16,7%	100,0%
Total	Count	32	27	18	25	102	
	% within EESS	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100,0%	

**TABLA 211. Valores estadísticos de la relación entre localización tumoral y resultados funcionales**

Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	1,910
df	2
Significación asintótica	,385

a. Prueba Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación:Localización

Se estudió a continuación la relación entre la localización tumoral por segmentos

anatómicos: cintura escapular, hombro, codo, brazo, antebrazo, cintura pélvica, muslo,

rodilla, pierna, glúteo, suelo pélvico, intraabdominal, cabeza y cuello, mano, pie-tobillo y

paravertebral sin encontrar significación estadística (TABLAS 212-213).

**TABLA 212. Relación entre la localización por segmentos anatómicos y los resultados funcionales**

Tabla cruzada			Escala funcional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	0	0	1	1	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100%
	HOMBRO	Recuento	0	1	1	1	3
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	33,3%	33,3%	33,3%	100%
	CODO	Recuento	2	0	2	2	6
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	100%
	BRAZO	Recuento	1	0	1	0	2
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100%
	ANTEBRAZO Y	Recuento	1	4	0	2	7



	MANO	% dentro de Localización tumoral	14,3%	57,1%	0,0%	28,6%	100%
	REGION INGUINAL	Recuento	7	4	3	5	19
		% dentro de Localización tumoral	36,8%	21,1%	15,8%	26,3%	100%
	MUSLO	Recuento	7	5	0	4	16
		% dentro de Localización tumoral	43,8%	31,3%	0,0%	25,0%	
	RODILLA	Recuento	6	4	5	4	19
		% dentro de Localización tumoral	31,6%	21,1%	26,3%	21,1%	100%
	PIERNA	Recuento	1	5	1	3	10
		% dentro de Localización tumoral	10,0%	50,0%	10,0%	30,0%	100%
	GLUTEO	Recuento	1	2	0	0	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	100%
	TOBILLO Y PIE	Recuento	5	2	3	3	13
		% dentro de Localización tumoral	38,5%	15,4%	23,1%	23,1%	100%
	PARAVERTEBRAL	Recuento	1	0	1	0	2
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100%
	Total	Recuento	32	27	18	25	102
		% dentro de Localización tumoral	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100%

**TABLA 213. Valores estadísticos de la relación entre la localización por segmentos anatómicos y los resultados funcionales**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29,733 <sup>a</sup>	33	,631
Razón de verosimilitud	38,142	33	,247
Asociación lineal por lineal	1,329	1	,249
N de casos válidos	102		

a. 43 casillas (89,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,35.

**d) Estadiaje AJCC**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para los resultados de la escala funcional ( $p < 0.001$ ) según al estadiaje según AJCC (**TABLAS 214-215**).

**TABLA 214. Estudio de la relación entre el estadiaje tumoral y resultados funcionales.**

**Tabla cruzada**

		EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
Estadiaje IA	Recuento	2	0	0	0	2
	% dentro de Estadiaje	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
IB	Recuento	11	6	0	0	17
	% dentro de Estadiaje	64,7%	35,3%	0,0%	0,0%	100,0%
II	Recuento	3	7	2	5	17
	% dentro de Estadiaje	17,6%	41,2%	11,8%	29,4%	100,0%
IIIA	Recuento	5	6	4	4	19
	% dentro de Estadiaje	26,3%	31,6%	21,1%	21,1%	100,0%
IIIB	Recuento	10	8	10	9	37
	% dentro de Estadiaje	27,0%	21,6%	27,0%	24,3%	100,0%
IV	Recuento	1	0	2	7	4
	% dentro de Estadiaje	25,0%	0,0%	33,0%	77,7%	100,0%
Total	Recuento	32	27	18	25	102
	% dentro de Estadiaje	31.4 %	26.5 %	17.6%	24.5 %	100 %

**TABLA 215. Valores estadísticos de la relación entre estadiaje AJCC y resultados funcionales.**

**Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>**

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	26,681
df	6
Significación asintótica	,000

a. Prueba Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Estadiaje

***e) Técnica quirúrgica***

Comparativamente y además en forma estadísticamente significativa la técnica quirúrgica implica los resultados funcionales ( $p < 0.001$ ), hay que esperar peores resultados funcionales en amputaciones respecto a salvamento de extremidad (**TABLAS 216-217**).

**TABLA 216. Estudio de la relación entre la técnica quirúrgica y resultados funcionales.**

**Resumen**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cirugía HSCSP * Escalafuncional	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

**Tabla cruzada**

			Escala funcional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	28	27	15	9	79
		% dentro de Cirugía HSCSP	35,4%	34,2%	19,0%	11.4 %	100 %
	Amputación	Recuento	2	0	2	11	15
		% dentro de Cirugía HSCSP	13,3%	0,0%	13,3%	63.3 %	100 %
	Desarticulación	Recuento	0	0	0	1	1
		% dentro de Cirugía HSCSP	0,0%	0,0%	0,0%	100 %	100 %
	No Cirugía	Recuento	2	0	1	4	7
		% dentro de Cirugía HSCSP	28,6%	0,0%	14,3%	57.1 %	100 %
Total		Recuento	32	27	18	25	102
		% dentro de Cirugía HSCSP	31,4%	26,5%	17,6%	24.5 %	100%

**TABLA 217. Valores estadísticos de la relación entre técnica quirúrgica y resultados funcionales.**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,126 <sup>a</sup>	9	,000
Razón de verosimilitud	37,390	9	,000
Asociación lineal por lineal	12,233	1	,000
N de casos válidos	102		

a. 12 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.

**f) Anatomía patológica:**

Respecto a las diferentes variables estudiadas según resultados anatomopatológicos:

- la variante histológica (**TABLAS 218-219**) no resultó estadísticamente significativa.

**TABLA 218. Estudio de la relación entre la variante histológica y resultados funcionales**

Tabla cruzada			Escala funcional					
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total	
Variante histológica	Monofásico fibroso	Recuento	22	16	12	19	69	
		% dentro de Variante histológica	31,9%	23,2%	17,4%	27.5 %	100,0 %	
	Bifásico	Recuento	9	9	5	4	27	
		% dentro de Variante histológica	33,3%	33,3%	18,5%	14.8 %	100,0 %	
	Monofásico epiteliode	Recuento	1	2	0	0	3	
		% dentro de Variante histológica	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	100,0 %	
	Pobremente diferenciado	Recuento	0	0	3	2	3	
		% dentro de Variante histológica	0,0%	0,0%	100%	67.7 %	100,0 %	
	Total		Recuento	32	27	18	25	102
			% dentro de Variante histológica	31,4%	26,5%	17,6%	25.4 %	100 %

**TABLA 219. Valores estadísticos de la relación entre variante histológica y resultados funcionales.**

**Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>**

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	5,304
df	3
Significación asintótica	,151

a. Prueba Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Variante histológica

- grado de diferenciación (**TABLAS 220-221**) no resultó estadísticamente significativo.

**TABLA 220. Estudio de la relación entre el grado de diferenciación y resultados funcionales.**

Tabla cruzada			Escala funcional					
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total	
Grado diferenciación	GX	Recuento	4	1	2	1	8	
		% dentro de Grado diferenciación	50,0%	12,5%	25,0%	12,5 %	100,0 %	
	GRADO 1	Recuento	12	13	7	6	38	
		% dentro de Grado diferenciación	31,6%	34,2%	18,4%	15,8 %	100,0 %	
	GRADO 2	Recuento	12	11	6	10	39	
		% dentro de Grado diferenciación	30,8%	28,2%	15,4%	25,6 %	100,0 %	
	GRADO 3	Recuento	Rec	2	3	8	17	
		% dentro de Grado diferenciación	25,0%	12,5%	18,8%	47 %	100,0 %	
	Total		Recuento	32	27	18	25	102
			% dentro de Grado diferenciación	31,4%	26,5%	17,6%	24,5 %	100,0 %

**TABLA 221. Valores estadísticos de la relación entre grado de diferenciación y resultados funcionales**

**Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>**

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	5,490
df	4
Significación asintótica	,241

a. Prueba Kruskal Wallis b. Variable de agrupación: Grado diferenciación

- según el tamaño del diámetro mayor a punto de corte de 5 cm (**TABLAS 222-223**). Resultó estadísticamente significativo (p= 0.014)

**TABLA 222. Estudio de la relación entre el tamaño tumoral y resultados funcionales.**

**Tabla cruzada**

			Escala funcional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
TAM_5	NO > 5	Recuento	23	13	5	11	52
		% dentro de TAM_5	44,2%	25,0%	9,6%	21,2%	100,0%
TAM_5	SI > 5	Recuento	6	9	10	10	35
		% dentro de TAM_5	17,1%	25,7%	28,6%	28,6%	100,0%
Total	Recuento		29	22	15	21	87
	% dentro de TAM_5		33,3%	25,3%	17,2%	24,1%	100,0%

**TABLA 223. Valores estadísticos de la relación entre tamaño tumoral y resultados funcionales.**

**Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>**

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	6,085
df	1
Significación asintótica	,014

a. Prueba de Kruskal Wallis b. Variable de agrupación: TAM\_5

- el volumen tumoral (calculado en centímetros cúbicos), resultó estadísticamente significativo respecto a los resultados funcionales ( $p=0.03$ ) (TABLAS 224-225).



**TABLA 224. Estudio de la relación entre el volumen tumoral y resultados funcionales.**

**Descriptivos**

VOLUM

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
EXCELENTE	29	83,0345	211,15219	39,20998	2,7165	163,3525	1,00	1080,00
BUENO	19	103,8421	206,56241	47,38867	4,2822	203,4020	1,00	756,00
MODERADO	15	590,1333	1871,55844	483,23431	-446,3012	1626,5678	6,00	7344,00
POBRE	21	185,9524	284,57485	62,09932	56,4155	315,4893	4,00	1001,00
Total	84	204,0238	817,96525	89,24733	26,5145	381,5332	1,00	7344,00

**TABLA 225. Valores estadísticos de la relación entre volumen tumoral y resultados funcionales.**

**Correlaciones**

		Escalafuncional	
Rho de Spearman	VOLUM	Coeficiente de correlación	,326**
		Sig. (bilateral)	,003
		N	83

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**g) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamientos combinados con quimiorradioterapia**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento **(TABLAS 226-227)** con quimioterapia ( $p < 0.001$ ) y respecto al tratamiento combinado mediante cirugía, radioterapia (RDT) y quimioterapia (QT) ( $p < 0.001$ ) **(TABLAS 228-229)** a favor de la asociación al tratamiento de la quimioterapia. No se obtuvieron, sin embargo, diferencias significativas respecto a los resultados funcionales y la asociación de radioterapia al tratamiento **(TABLAS 230-231)**.

**TABLA 226. Estudio de la relación entre el tratamiento con quimioterapia y los resultados funcionales**

**Tabla cruzada**

			Escalafuncional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
QMT	SI	Recuento	14	19	17	22	72
		% dentro de QMT	19,4%	26,4%	23,6%	30,6%	100,0%
	NO	Recuento	18	8	1	3	30
		% dentro de QMT	60,0%	26,7%	3,3%	10,0%	100,0%
Total	Recuento	32	27	18	25	102	
	% dentro de QMT	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100,0%	

**TABLA 227. Valores estadísticos de la relación entre tratamiento con quimioterapia y los resultados funcionales**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,688 <sup>a</sup>	3	,000
Razón de verosimilitud	20,837	3	,000
Asociación lineal por lineal	16,190	1	,000
N de casos válidos	102		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,29.

**TABLA 228. Estudio entre la combinación de tratamientos y resultados funcionales**

Tabla cruzada			Escala funcional					
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total	
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	11	18	13	14	56	
		% dentro de TTO_COMBI	19,6%	32,1%	23,2%	25,0%	100%	
	QT + CIR	Recuento	2	1	4	5	12	
		% dentro de TTO_COMBI	16,7%	8,3%	33,3%	41,7%	100%	
	RT + CIR	Recuento	9	5	0	1	15	
		% dentro de TTO_COMBI	60,0%	33,3%	0,0%	6,7%	100%	
	CIR	Recuento	8	3	0	1	12	
		% dentro de TTO_COMBI	66,7%	25,0%	0,0%	8,3%	100%	
	Total		Recuento	30	27	17	21	95
			% dentro de TTO_COMBI	31,6%	28,4%	17,9%	22,1%	100%

**TABLA 229. Valores estadísticos de la relación entre el tratamiento combinado y los resultados funcionales.**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-Cuadrado de Pearson	26,292 <sup>a</sup>	9	,002
Razón de verosimilitud	30,488	9	,000
Asociación lineal por lineal	11,687	1	,001
N de casos válidos	95		

a. 12 celdas (75,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 2,15.

**TABLA 230. Estudio de la relación entre el tratamiento con radioterapia y los resultados funcionales**

Tabla cruzada

			Escalafuncional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
RT	1	Recuento	21	23	14	16	74
		% dentro de RT	28,4%	31,1%	18,9%	21,6%	100,0%
	2	Recuento	11	4	4	9	28
		% dentro de RT	39,3%	14,3%	14,3%	32,1%	100,0%
Total	Recuento	32	27	18	25	102	
	% dentro de RT	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100,0%	

**TABLA 231. Valores estadísticos de la relación entre tratamiento con radioterapia y los resultados funcionales**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,100 <sup>a</sup>	3	,251
Razón de verosimilitud	4,313	3	,230
Asociación lineal por lineal	,045	1	,832
N de casos válidos	102		

a. 1 casillas (12,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,94.

#### ***h) Recidiva local***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos que no presentaron recidiva local ( $p < 0.001$ ) (**TABLAS 232-233**).

**TABLA 232. Estudio entre recidiva local y resultados funcionales**

Tabla cruzada

			Escala funcional				
			EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE	Total
Recidiva local	Sí	Recuento	3	8	9	13	33
		% dentro de Recidiva local	9,1%	24,2%	27,3%	39,4%	100%
Recidiva local	No	Recuento	29	19	9	12	69
		% dentro de Recidiva local	42,0%	27,5%	13,0%	17,4%	100%
Total		Recuento	32	27	18	25	102
		% dentro de Recidiva local	31,4%	26,5%	17,6%	24,5%	100%

**TABLA 233. Valores estadísticos de la relación entre casos en recidiva local y los resultados funcionales.**

Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	13,996
df	1
Asymp. Sig.	,000

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Recidiva local

***i) Metástasis a distancia***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos que no presentaron metástasis a distancia ( $p < 0.001$ ) (**TABLAS 234-235**)

**TABLA 234. Estudio de la relación entre metástasis a distancia y resultados funcionales.**

Tabla cruzada

		Escala funcional				Total	
		EXCELENTE	BUENO	MODERADO	POBRE		
Metastasis	Si	Recuento	2	10	13	15	40
		% dentro de Metastasis	5,0%	25,0%	32,5%	37,5%	100,0%
	No	Recuento	28	17	5	10	60
		% dentro de Metastasis	46,7%	28,3%	8,3%	16,7%	100,0%
Total		Recuento	30	27	18	25	100
		% dentro de Metastasis	30,0%	27,0%	18,0%	25,0%	100,0%

**TABLA 235. Valores estadísticos de la relación entre casos con diseminación a distancia y los resultados funcionales.**

Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>

	Escala funcional
Kruskal-Wallis H	21,453
df	1
Asymp. Sig.	,000

a. Prueba Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Metastasis

### ***j) Tiempos diagnóstico-terapéuticos***

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según los distintos tiempos medidos (**TABLA 236**):

- Tiempo en meses desde la aparición de síntomas hasta la primera consulta médica (tiempo de consulta)

- Tiempo en meses desde la primera consulta al diagnóstico de sarcoma sinovial (tiempo de diagnóstico)
- Tiempo en meses desde el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta el comienzo del primer tratamiento (tiempo de tratamiento)

**TABLA 236. Valores estadísticos de la correlación entre los tiempos diagnóstico-terapéuticos y resultados funcionales**

**Correlaciones**

			Escalafuncional
Rho de Spearman	Retardo Consulta	Coeficiente de correlación	-,027
		Sig. (bilateral)	,788
		N	102
	Retardo Dx	Coeficiente de correlación	-,086
		Sig. (bilateral)	,392
		N	102
	Retardo tto	Coeficiente de correlación	-,015
		Sig. (bilateral)	,879
		N	102

Podemos resumir los resultados globales del estudio de factores de riesgo respecto a los

**RESULTADOS FUNCIONALES** en el **ESQUEMA-RESUMEN numero 5**

## ESQUEMA-RESUMEN 5

### FACTORES DE RIESGO AL RESPECTO DE LOS RESULTADOS FUNCIONALES OBTENIDOS

- **Con respecto a los resultados funcionales, resultaron estadísticamente significativos:**
  - **La edad del paciente.**
  - **La técnica quirúrgica.**
  - **El Estadiaje AJCC.**
  - **Tamaño mayor o menor de 5 cm.**
  - **Volumen del tumor**
  - **Tratamiento con quimioterapia**
  - **La modalidad de tratamiento combinado.**
  - **La ausencia de recidiva local.**
  - **La ausencia de metástasis a distancia**
  
- **No mostraron significación estadística:**
  - **Sexo**
  - **Localización**
  - **Variante histológica**
  - **Grado de diferenciación anatomopatológico**
  - **Tiempos diagnósticos y terapéuticos**
  - **Tratamiento con radioterapia**



### **3. Análisis por grupos**

Se analizaron de forma especial diversas variables con respecto a los siguientes grupos de forma comparativa:

#### **3.1 Análisis por grupos temporales (casos diagnosticados antes del año 2000 respecto a los casos diagnosticados después del año 2000)**

El grupo de casos diagnosticados en el período comprendido entre los años 1983 y 1999 incluye a 33 pacientes y los diagnosticados en el período comprendido entre los años 2000 a 2016 incluye 69 pacientes.

Se estudiaron las diferencias existentes entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Edad media al diagnóstico.
- c) Localización (EES/EEII/por segmentos anatómicos).
- d) Pruebas diagnósticas realizadas (RMN; PET).
- e) Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
- f) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- g) Combinación de tratamientos (cirugía + QMT + RDT/ cirugía + RDT/ cirugía + QMT/cirugía). Quimioterapia y radioterapia.
- h) Anatomía patológica (variante histológica, volumen 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 ISOLS-MSTS).

Después del estudio estadístico, que mostraremos a continuación, se obtuvieron los siguientes resultados:

**a) Sexo**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres respecto a los pacientes diagnosticados y tratados antes del año 2000 y después del año 2000 (**TABLAS 237-238**), posiblemente debido a las diferencias numéricas entre ambos grupos ( $p=0.045$ ).

**TABLA 237. Estudio de la relación entre sexo y año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
Sexo	Varón	Recuento	24	36	60
		% dentro de Año Dx	72,7%	52,2%	58,8%
	Mujer	Recuento	9	33	42
		% dentro de Año Dx	27,3%	47,8%	41,2%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 238. Valores estadísticos de la relación entre sexo y año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,893 <sup>a</sup>	1	,048		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3,091	1	,079		
Razón de verosimilitud	4,012	1	,045		
Prueba exacta de Fisher				,056	,038
Asociación lineal por lineal	3,855	1	,050		
N de casos validos	102				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 13,59.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**b) Edad media al diagnóstico:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los pacientes al diagnóstico con respecto al año de diagnóstico (**TABLAS 239-240**)

**TABLA 239. Estudio de la edad media de los pacientes respecto al año de diagnóstico**

**Estadísticas de grupo**

	Año Dx	N	Media	Desviación estándar	Error medio estandar
Edad del Paciente	< 2000	33	37,82	17,515	3,049
	=> 2000	69	37,90	17,612	2,120

**TABLA 240. Valores estadísticos de la relación entre edad media y año de diagnóstico**

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad del Paciente	Se asumen varianzas iguales	,166	,685	-,022	100	,983	-,080	3,721	-7,463	7,302
	No se asumen varianzas iguales			-,022	63,449	,983	-,080	3,714	-7,501	7,340

**c) Localización:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en EESS o EEII (**TABLAS 241-242**).

**TABLA 241. Estudio de relación entre localización y año de diagnóstico****Tabla cruzada**

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
LOCALIZACIÓN	EE SS	Recuento	7	13	20
		% dentro de Año Dx	21,2%	18,8%	19,6%
	EE II	Recuento	20	44	64
		% dentro de Año Dx	60,6%	63,8%	62,7%
	Otros	Recuento	6	12	18
		% dentro de Año Dx	18,2%	17,4%	17,6%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 242. Valores estadísticos de la localización del tumor y el año de diagnóstico****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,108 <sup>a</sup>	2	,948
Razón de verosimilitud	,107	2	,948
Asociación lineal por lineal	,015	1	,903
N de casos validos	102		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 5,82.

El estudio fue completado realizando un análisis de las localizaciones por segmentos anatómicos respecto al año de diagnóstico, que no fue estadísticamente significativo

**(TABLAS 243-244)**

**TABLA 243. Estudio de relación entre localización por segmentos anatómicos y año de diagnóstico**

Tabla cruzada					
			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	0	2	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	HOMBRO	Recuento	2	1	3
		% dentro de Localización tumoral	66,7%	33,3%	100,0%
	CODO	Recuento	1	5	6
		% dentro de Localización tumoral	16,7%	83,3%	100,0%
	BRAZO	Recuento	1	1	2
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	50,0%	100,0%
	ANTEBRAZO Y MANO	Recuento	3	4	7
		% dentro de Localización tumoral	42,9%	57,1%	100,0%
	REGION INGUINAL	Recuento	6	13	19
		% dentro de Localización tumoral	31,6%	68,4%	100,0%
	MUSLO	Recuento	6	10	16
		% dentro de Localización tumoral	37,5%	62,5%	100,0%
	RODILLA	Recuento	4	15	19
		% dentro de Localización tumoral	21,1%	78,9%	100,0%
	PIERNA	Recuento	4	6	10
		% dentro de Localización tumoral	40,0%	60,0%	100,0%
	GLUTEO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	TOBILLO Y PIE	Recuento	4	9	13
		% dentro de Localización tumoral	30,8%	69,2%	100,0%
	PARAVERTEBRAL	Recuento	1	1	2
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	50,0%	100,0%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Localización tumoral	32,4%	67,6%	100,0%	

**TABLA 244. Valores estadísticos de la localización por segmentos anatómicos del tumor y el año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,758 <sup>a</sup>	11	,889
Razón de verosimilitud	6,333	11	,850
Asociación lineal por lineal	,010	1	,919
N de casos válidos	102		

a. 16 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,65.

**d) Pruebas diagnósticas:**

Existe una relación estadísticamente significativa entre el hecho de realizar resonancia magnética y el año de diagnóstico, a favor de una mayor realización de resonancias magnéticas a partir del año 2000 (**TABLAS 245-246**) ( $p=0.003$ )

Respecto a la realización de PET-TC todos los estudios fueron realizados después del año 2000.

**TABLA 245. Estudio de relación entre la práctica de resonancia magnética (RM) y el año de diagnóstico**

Tabla cruzada

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Dx por RMN	Si	Recuento	23	64	87
		% dentro de Dx por RMN	26,4%	73,6%	100,0%
	No	Recuento	10	5	15
		% dentro de Dx por RMN	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	33	69	102
		% dentro de Dx por RMN	32,4%	67,6%	100,0%

**TABLA 246. Valores estadísticos de la realización de resonancia magnética (RM) y el año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,461 <sup>a</sup>	1	,002		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	7,712	1	,005		
Razón de verosimilitud	8,825	1	,003		
Prueba exacta de Fisher				,005	,004
Asociación lineal por lineal	9,368	1	,002		
N de casos válidos	102				

a. 1 celdas (25,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 4,85.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**e) Tipo de biopsia:**

Existe una diferencia estadísticamente significativa, entre el tipo de biopsia que se realiza, y el año de diagnóstico ( $p=0.005$ ), a favor de un aumento de las biopsias cerradas por punción a partir del año 2000 (**TABLAS 247-248**).



**TABLA 247. Estudio entre el tipo de biopsia (abierta o cerrada) y año de diagnóstico**

Tabla cruzada

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Tipo de biopsia	Cerrada o por punción en HSCSP	Recuento	10	31	41
		% dentro de Año Dx	30,3%	44,9%	40,2%
	Abierta en HSCSP	Recuento	13	8	21
		% dentro de Año Dx	39,4%	11,6%	20,6%
	No biopsiados HSCSP	Recuento	10	30	40
		% dentro de Año Dx	30,3%	43,5%	39,2%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 248. Valores estadísticos en la comparación de biopsias y el año de diagnóstico**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,556 <sup>a</sup>	2	,005
Razón de verosimilitud	9,967	2	,007
Asociación lineal por lineal	,006	1	,939
N de casos válidos	102		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 6,79.

**f) Técnica quirúrgica:**

Existe una relación estadísticamente significativa, entre la técnica quirúrgica que se realiza y el año diagnóstico ( $p=0.029$ ), a favor de un incremento en el salvamento de extremidad a partir del año 2000 (TABLAS 249-250).

**TABLA 249. Estudio entre la técnica quirúrgica (salvamento de extremidad vs amputación) y el año de diagnóstico**

Tabla cruzada

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	22	57	79
		% dentro de Año Dx	66,7%	82,6%	77,5%
	Amputación	Recuento	9	6	15
		% dentro de Año Dx	27,3%	8,7%	14,7%
	Desarticulación	Recuento	1	0	1
		% dentro de Año Dx	3,0%	0,0%	1,0%
	No Cirugía	Recuento	1	6	7
		% dentro de Año Dx	3,0%	8,7%	6,9%
	Total	Recuento	33	69	102
		% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 250. Valores estadísticos de la relación entre el tipo de cirugía practicada y el año de diagnóstico**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,106 <sup>a</sup>	3	,028
Razón de verosimilitud	9,027	3	,029
Asociación lineal por lineal	,194	1	,660
N de casos válidos	102		

a. 5 celdas (62,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de ,32.

**g) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamientos combinados con quimiorradioterapia**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, según la combinación de tratamientos (TABLAS 251-252).

**TABLA 251. Estudio entre los tratamientos en combinación y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	22	34	56
		% dentro de Año Dx	68,8%	54,0%	58,9%
	QT + CIR	Recuento	5	7	12
		% dentro de Año Dx	15,6%	11,1%	12,6%
	RT + CIR	Recuento	2	13	15
		% dentro de Año Dx	6,3%	20,6%	15,8%
	CIR	Recuento	3	9	12
		% dentro de Año Dx	9,4%	14,3%	12,6%
	Total	Recuento	32	63	95
		% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 252. Valores estadísticos de la relación entre los tratamientos combinados y el año de tratamiento**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,315 <sup>a</sup>	3	,229
Razón de verosimilitud	4,777	3	,189
Asociación lineal por lineal	1,811	1	,178
N de casos válidos	95		

a. 2 celdas (25,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 4,04.

Asimismo, se completó el estudio mediante los resultados del efecto de la quimioterapia **(TABLAS 253-254)** ( $p=0.077$ ), existiendo una tendencia a la disminución del tratamiento con quimioterapia después del año 2000.

**TABLA 253. Estudio entre los casos tratados con quimioterapia y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
QMT	Sí	Recuento	27	45	72
		% dentro de Año Dx	81,8%	65,2%	70,6%
	No	Recuento	6	24	30
		% dentro de Año Dx	18,2%	34,8%	29,4%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 254. Valores estadísticos de la relación entre la quimioterapia y el año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,963 <sup>a</sup>	1	,085		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,218	1	,136		
Razón de verosimilitud	3,129	1	,077		
Prueba exacta de Fisher				,106	,066
Asociación lineal por lineal	2,934	1	,087		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,71.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Se estudió asimismo el efecto de la radioterapia (**TABLAS 255-256**) que no resultó significativo según el año de diagnóstico

**TABLA 255. Estudio entre los casos tratados con radioterapia y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
RT	Si	Recuento	25	49	74
		% dentro de Año Dx	75,8%	71,0%	72,5%
	No	Recuento	8	20	28
		% dentro de Año Dx	24,2%	29,0%	27,5%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 256. Valores estadísticos de la relación entre la radioterapia y el año de diagnóstico****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,252 <sup>a</sup>	1	,616		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,070	1	,791		
Razón de verosimilitud	,256	1	,613		
Prueba exacta de Fisher				,813	,400
Asociación lineal por lineal	,250	1	,617		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,06.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**h) Anatomía patológica:**

Se estudió la variante histológica, sin hallar diferencias significativas respecto al año de diagnóstico (**TABLAS 257-258**) y el volumen tumoral respecto al cual no existen diferencias estadísticamente significativas con el año de diagnóstico (**TABLAS 259-260**), también se incluyó en el estudio la consecución de márgenes quirúrgicos libres (**TABLAS 261-262**) que no resultó estadísticamente significativo en los grupos de año de diagnóstico estudiados.

**TABLA 257. Estudio de la relación entre la variante histológica y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Variante histológica	Monofásico fibroso	Recuento	22	47	69
		% dentro de Año Dx	66,7%	68,1%	67,6%
	Bifásico	Recuento	8	19	27
		% dentro de Año Dx	24,2%	27,5%	26,5%
	Monofásico epitelial	Recuento	1	2	3
		% dentro de Año Dx	3,0%	2,9%	2,9%
	Pobremente diferenciado	Recuento	2	1	3
		% dentro de Año Dx	6,1%	1,4%	2,9%
	Total	Recuento	33	69	102
		% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 258. Valores estadísticos de la relación entre la variante histológica y el año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,714 <sup>a</sup>	3	,634
Razón de verosimilitud	1,578	3	,664
Asociación lineal por lineal	,540	1	,462
N de casos válidos	102		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de ,97.

**TABLA 259. Estudio de la relación entre el volumen del tumor y el año de diagnóstico**

**Estadísticas de grupo**

	Año Dx	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
VOLUM	< 2000	23	110,0870	163,49059	34,09015
	=> 2000	60	121,0333	238,25182	30,75818

**TABLA 260. Valores estadísticos de la relación entre el volumen tumoral y el año de diagnóstico**

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
VOLUM	Se asumen varianzas iguales	,194	,661	-,202	81	,840	-10,94638	54,06871	-118,52614	96,63339
	No se asumen varianzas iguales			-,238	58,053	,812	-10,94638	45,91518	-102,85380	80,96104



**TABLA 261. Estudio de la relación entre márgenes libres y año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Márgenes libres	Si	Recuento	20	46	66
		% dentro de Año Dx	62,5%	74,2%	70,2%
	No	Recuento	12	16	28
		% dentro de Año Dx	37,5%	25,8%	29,8%
Total	Recuento	32	62	94	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 262. Valores estadísticos de la relación entre la consecución de márgenes libres y el año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,380 <sup>a</sup>	1	,240		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,877	1	,349		
Razón de verosimilitud	1,355	1	,244		
Prueba exacta de Fisher				,247	,174
Asociación lineal por lineal	1,365	1	,243		
N de casos válidos	94				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 9,53.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**i) Complicaciones:**

Se realizó un estudio para valorar las complicaciones quirúrgicas, sobre todo, para valoración de la tasa de infección postoperatoria en los dos grupos temporales

(antes y después del año 2000). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo, ni en su forma de tratamiento (TABLAS 263-264).

**TABLA 263. Estudio sobre prevalencia de infección postoperatoria y año de diagnóstico**

Tabla cruzada

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
Infección	Si	Recuento	4	9	13
		% dentro de Año Dx	12,1%	13,2%	12,9%
	No	Recuento	29	59	88
		% dentro de Año Dx	87,9%	86,8%	87,1%
Total	Recuento	33	68	101	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 264. Valores estadísticos de la relación entre infección postoperatoria y año de diagnóstico.**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,025 <sup>a</sup>	1	,875		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,025	1	,875		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,574
Asociación lineal por lineal	,024	1	,876		
N de casos válidos	101				

a. 1 celdas (25,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 4,25.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**j) Recidiva local:**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local ( $p=0.005$ ) (**TABLAS 265-266**), obteniéndose mejores resultados (disminución de recidivas locales) a partir del año 2000.

**TABLA 265. Estudio de la presencia de recidiva local y año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

			Año Dx		Total
			< 2000	=> 2000	
Recidiva local	Si	Recuento	17	16	33
		% dentro de Año Dx	51,5%	23,2%	32,4%
	No	Recuento	16	53	69
		% dentro de Año Dx	48,5%	76,8%	67,6%
Total	Recuento		33	69	102
	% dentro de Año Dx		100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 266. Valores estadísticos en la relación entre recidiva local y año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,185 <sup>a</sup>	1	,004		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6,941	1	,008		
Razón de verosimilitud	7,968	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,006	,005
Asociación lineal por lineal	8,104	1	,004		
N de casos válidos	102				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 10,68.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**k) Metástasis:**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de metástasis y el año diagnóstico (**TABLAS 267-268**).

**TABLA 267. Estudio de la presencia de metástasis y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Metastasis	Sí	Recuento	16	17	33
		% dentro de Año Dx	48,5%	51,5%	100,0%
	No	Recuento	24	43	67
		% dentro de Año Dx	35,8%	64,2%	100,0%
Total	Recuento	40	60	100	
	% dentro de Año Dx	40,0%	60,0%	100,0%	

**TABLA 268. Valores estadísticos de la relación entre metástasis y año de diagnóstico**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,477 <sup>a</sup>	1	,224		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,997	1	,318		
Razón de verosimilitud	1,466	1	,226		
Prueba exacta de Fisher				,279	,159
Asociación lineal por lineal	1,463	1	,227		
N de casos válidos	100				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 13,20.

b. calculado solo para una tabla de 2x2

**l) Supervivencia:**

No existen una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función del año de diagnóstico (**TABLAS 269-270**). Si observamos la supervivencia media en el grupo de diagnóstico anterior al año 2000 ésta es de  $30,6 \pm 6,6$  años [rango 17.6-43.6] respecto al de diagnóstico posterior al año 2000 en que los resultados arrojan una media de  $25 \pm 2,2$  años [rango 20,6-29,2].

Indicamos los valores estadísticos de significación respecto a la supervivencia (**TABLA 271**). Finalmente, mostramos la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada según los grupos de año diagnóstico (**FIGURA 68**)

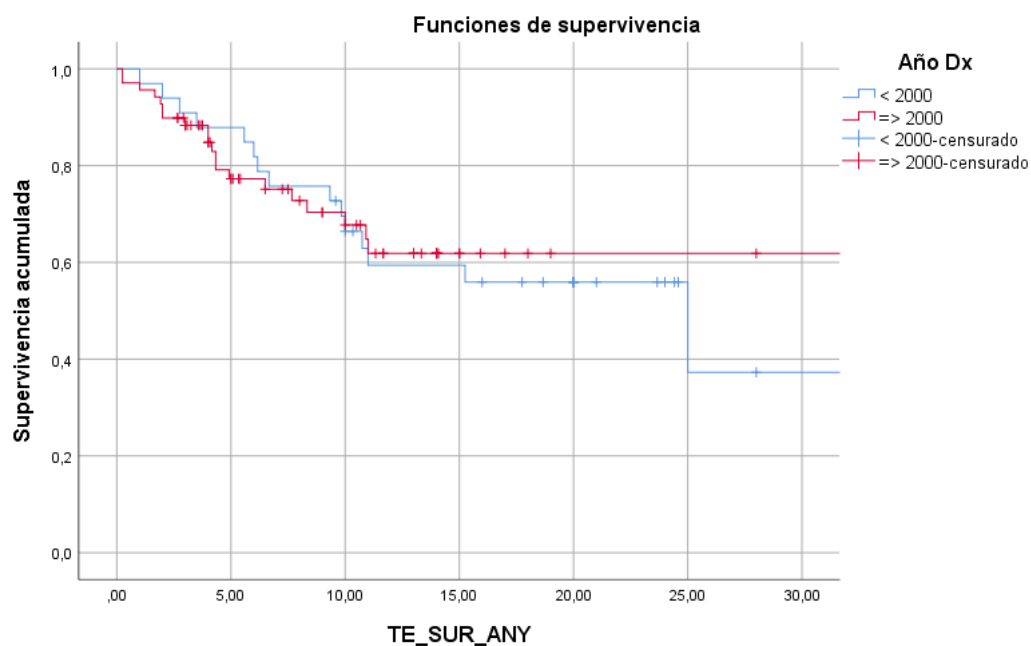
También podemos observar el porcentaje de supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años, en los dos grupos (**TABLA 272**).

**Tabla 269. Estudio de supervivencia respecto a año de diagnóstico**

**Resumen de procesamiento de casos**

Año Dx	Total N	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
< 2000	33	15	18	54,5%
=> 2000	69	20	49	71,0%
Total	102	35	67	65,7%

**FIGURA 68. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia respecto a año de diagnóstico**



**TABLA 270. Medias y medianas de supervivencia respecto a año de diagnóstico**

Means and Medians for Survival Time								
Año Dx	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimado	Error estandar	Intervalo de confianza de 95%		Estimado	Error estandar	Intervalo de confianza de 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
< 2000	30,623	6,622	17,645	43,602	25,000	8,545	8,251	41,749
=> 2000	24,964	2,205	20,642	29,286	.	.	.	.
Global	33,787	4,611	24,750	42,824	25,000	.	.	.

**TABLA 271. Valores estadísticos de la relación entre la supervivencia y el año de diagnóstico**

**Comparaciones generales**

	Chi-Cuadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,050	1	,823

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de Año Dx.

**TABLA 273. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según el año de diagnóstico**

AÑO DE DIAGNÓSTICO	1 año	3 años	5 años	10 años	S
<2000	97 %	90.9%	81.8 %	66.4 %	<b>p=0.823</b>
>2000	95.7 %	88.3 %	77.3 %	67.7 %	

**m) Escala funcional:**

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala funcional ( $p=0.001$ ) (TABLAS 273-274-275). Resultando la mediana en los casos tratados antes del año 2000 con resultados “moderados” y en los casos tratados después del año 2000 se sitúa en el valor “bueno” de la escala ISOLS-MSTS.

**TABLA 273. Estudio de la relación entre los resultados funcionales y el año de diagnóstico**

**Rangos**

	Año Dx	N	Rango medio	Suma de rangos
Escalafuncional	< 2000	33	64,56	2130,50
	=> 2000	69	45,25	3122,50
	Total	102		

**TABLA 274. Resultados cuantitativos de la relación entre los resultados funcionales y el año de diagnóstico**

**Tabla cruzada**

		Año Dx		Total	
		< 2000	=> 2000		
Escala funcional	EXCELENTE	Recuento	4	28	32
		% dentro de Año Dx	12,1%	40,6%	31,4%
	BUENO	Recuento	8	19	27
		% dentro de Año Dx	24,2%	27,5%	26,5%
	MODERADO	Recuento	9	9	18
		% dentro de Año Dx	27,3%	13,0%	17,6%
	POBRE	Recuento	12	13	25
		% dentro de Año Dx	36,4%	18,8%	24,5%
Total	Recuento	33	69	102	
	% dentro de Año Dx	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 275. Valores estadísticos en la relación entre los resultados en la escala funcional (ISOLS-MSTS) respecto al año de diagnóstico**

**Pruebas estadísticas**

	Escala funcional
Mann-Whitney U	707,500
Wilcoxon W	3122,500
Z	-3,196
Significación asintótica (bilateral)	,001

Podemos resumir los resultados globales del análisis de grupos respecto al año de diagnóstico (anteriores y posteriores al año 2000) en el ESQUEMA-RESUMEN numero 6



**RESULTADOS DE LOS FACTORES DE ESTUDIO RESPECTO A LOS PACIENTES AGRUPADOS POR AÑO DE DIAGNÓSTICO (PREVIOS AL AÑO 2000 VS POSTERIORES)**

- **Con respecto a los pacientes agrupados por año de diagnóstico, resultaron estadísticamente significativos:**
  - Sexo (varón/mujer).
  - Pruebas diagnósticas realizadas (RMN; PET).
  - Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
  - Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
  - Recidiva local (si/ no).
  - Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS).
- **Con respecto a la agrupación de pacientes respecto al año de diagnóstico existen una tendencia a:**
  - Menor uso de quimioterapia en los casos tratados después del año 2000
- **Con respecto a los pacientes agrupados por año de diagnóstico, NO resultaron estadísticamente significativos:**
  - Edad media al diagnóstico.
  - Localización
  - Tratamiento radioterápico
  - Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía).
  - Anatomía patológica (variante histológica, volumen medio, existencia de márgenes libres).
  - Complicaciones (infección quirúrgica).
  - Metástasis (si/ no).
  - Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

### **3.2. Análisis por grupos de edad al diagnóstico (menores e igual a 25 años: niños, adolescentes y adultos jóvenes y mayores de 25 años: adultos y edades avanzadas)**

Este estudio fue incluido para evaluar las diferencias en comportamiento, respuesta al tratamiento y supervivencia entre pacientes jóvenes (incluyendo niños y adolescentes que presentan menor tasa de incidencia) y pacientes adultos y de edad avanzada.

Recordaremos que la muestra presentó una edad media de  $37.87 \pm 17.494$  años con un rango entre 10 y 80 años [rango: 10-80]. La década de la vida con mayor número de casos incidentes fue la tercera (20-30 años) seguida por la quinta (40-50 años) (**Figura 28**).

Se estudiaron las diferencias existentes entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (EES/EEII/por segmentos).
- c) Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
- d) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- e) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía). Terapias coadyuvantes (quimioterapia y radioterapia)
- f) Anatomía patológica (variante histológica, volumen medio, existencia de márgenes libres).
- g) Complicaciones (infección quirúrgica).
- h) Recidiva local (si/ no).
- i) Metástasis (si/ no).
- j) Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

k) Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS).

Después del estudio estadístico, que mostraremos a continuación, se obtuvieron los siguientes resultados:

**a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres respecto a los pacientes menores de 25 años y los mayores de 25 años

**(TABLAS 276-277).**

**TABLA 276. Estudio de la relación entre sexo y grupos de edad**

**Tabla cruzada**

			EDAD25		Total
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	
Sexo	Varón	Recuento	19	41	60
		% dentro de EDAD25	63,3%	56,9%	58,8%
	Mujer	Recuento	11	31	42
		% dentro de EDAD25	36,7%	43,1%	41,2%
Total	Recuento	30	72	102	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 277. Valores estadísticos de la relación entre el sexo y los grupos de edad****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,357 <sup>a</sup>	1	,550		
Corrección continua <sup>b</sup>	,142	1	,706		
Razón de verosimilitud	,360	1	,549		
Prueba exacta de Fisher				,660	,355
Asociación lineal por lineal	,353	1	,552		
N de casos válidos	102				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 12,35.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**b) Localización:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en EESS o EEII (**TABLAS 278-279**).

**TABLA 278. Estudio de relación entre localización y grupo de edad**

**Tabla cruzada**

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
EES	EE SS	Recuento	9	11	20
		% dentro de EDAD25	30,0%	15,3%	19,6%
	EE II	Recuento	18	46	64
		% dentro de EDAD25	60,0%	63,9%	62,7%
	Otros	Recuento	3	15	18
		% dentro de EDAD25	10,0%	20,8%	17,6%
Total		Recuento	30	72	102
		% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 279. Valores estadísticos de la localización del tumor y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,800 <sup>a</sup>	2	,150
Razón de verosimilitud	3,788	2	,150
Asociación lineal por lineal	3,680	1	,055
N de casos válidos	102		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 5,29.0 cells

El estudio fue completado realizando un análisis de las localizaciones por segmentos anatómicos respecto al año de diagnóstico, que fue estadísticamente significativo ( $p=0.037$ ), creemos que este resultado puede ser debido al escaso número de casos en la mayoría de las localizaciones por segmentos (5 localizaciones por segmentos de 12 totales presentan un total de menos de 3 casos) **(TABLAS 280-281)**

**TABLA 280. Estudio de relación entre localización por segmentos anatómicos y grupo de edad**

Tabla cruzada					
			EDAD25		Total
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	0	2	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	HOMBRO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	CODDO	Recuento	4	2	6
		% dentro de Localización tumoral	66,7%	33,3%	100,0%
	BRAZO	Recuento	2	0	2
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	ANTEBRAZO Y MANO	Recuento	2	5	7
		% dentro de Localización tumoral	28,6%	71,4%	100,0%
	REGION INGUINAL	Recuento	5	14	19
		% dentro de Localización tumoral	26,3%	73,7%	100,0%
	MUSLO	Recuento	6	10	16
		% dentro de Localización tumoral	37,5%	62,5%	100,0%
	RODILLA	Recuento	7	12	19
		% dentro de Localización tumoral	36,8%	63,2%	100,0%
	PIERNA	Recuento	0	10	10
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	GLUTEO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
TOBILLO Y PIE	Recuento	2	11	13	
	% dentro de Localización tumoral	15,4%	84,6%	100,0%	
PARAVERTEBRAL	Recuento	0	2	2	

		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
Total	Recuento		30	72	102
	% dentro de Localización tumoral		29,4%	70,6%	100,0%

**TABLA 281. Valores estadísticos de la localización del tumor por segmentos anatómicos y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,020 <sup>a</sup>	11	,107
Razón de verosimilitud	20,689	11	,037
Asociación lineal por lineal	4,325	1	,038
N de casos válidos	102		

a. 17 casillas (70,8%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,59.

**c) Tipo de biopsia:**

Existe una tendencia no estadísticamente significativa ( $p=0.063$ ), entre el tipo de biopsia que se realiza, y los grupos de edad, a favor de un aumento de las biopsias cerradas por punción en el grupo de pacientes adultos (**TABLAS 282-283**).

**TABLA 282. Estudio entre el tipo de biopsia (abierta o cerrada) y grupo de edad**

Tabla cruzada

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
Tipo de biopsia	Cerrada o por punción HSCSP	Recuento	7	34	41
		% dentro de EDAD25	23,3%	47,2%	40,2%
	Abierta HSCSP	Recuento	7	14	21
		% dentro de EDAD25	23,3%	19,4%	20,6%
	No biopsiados HSCSP	Recuento	16	24	40
		% dentro de EDAD25	53,3%	33,3%	39,2%
Total	Recuento	30	72	102	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 283. Valores estadísticos en la comparación de técnica de biopsia y el grupo de edad**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,322 <sup>a</sup>	2	,070
Razón de verosimilitud	5,531	2	,063
Asociación lineal por lineal	5,087	1	,024
N de casos válidos	102		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 6,18.

**d) Técnica quirúrgica:**

No existe una relación estadísticamente significativa, entre la técnica quirúrgica que se realiza y los grupos de edad (**TABLAS 284-285**).



**TABLA 284. Estudio entre la técnica quirúrgica (salvamento de extremidad vs amputación) y el grupo de edad**

Tabla cruzada

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	24	55	79
		% dentro de EDAD25	80,0%	76,4%	77,5%
	Amputación	Recuento	5	10	15
		% dentro de EDAD25	16,7%	13,9%	14,7%
	Desarticulación	Recuento	0	1	1
		% dentro de EDAD25	0,0%	1,4%	1,0%
	No Cirugía	Recuento	1	6	7
		% dentro de EDAD25	3,3%	8,3%	6,9%
Total		Recuento	30	72	102
		% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 285. Valores estadísticos de la relación entre el tipo de cirugía practicada y los grupos de edad**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,335 <sup>a</sup>	3	,721
Razón de verosimilitud	1,726	3	,631
Asociación lineal por lineal	,709	1	,400
N de casos válidos	102		

a.5 celdas (62,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 29.

**e) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamiento combinado con quimiorradioterapia**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, según la combinación de tratamientos (TABLAS 286-287).

**TABLA 286. Estudio entre los tratamientos en combinación y el grupo de edad**

**Tabla cruzada**

			EDAD25		Total
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	14	42	56
		% dentro de EDAD25	48,3%	63,6%	58,9%
	QT + CIR	Recuento	6	6	12
		% dentro de EDAD25	20,7%	9,1%	12,6%
	RT + CIR	Recuento	4	11	15
		% dentro de EDAD25	13,8%	16,7%	15,8%
	CIR	Recuento	5	7	12
		% dentro de EDAD25	17,2%	10,6%	12,6%
	Total	Recuento	29	66	95
		% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 287. Valores estadísticos de la relación entre los tratamientos combinados y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,760 <sup>a</sup>	3	,289
Razón de verosimilitud	3,584	3	,310
Asociación lineal por lineal	1,099	1	,294
N de casos válidos	95		

a. 3 celdas (37,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 3,66.6.

Se incluyó un estudio sobre la administración de terapias coadyuvantes (quimioterapia y radioterapia) en ambos grupos de edad, sin observar diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de quimioterapia o radioterapia (**TABLAS 288,289,290,291**).

**TABLA 288. Estudio sobre uso de quimioterapia y el grupo de edad**

**Tabla cruzada**

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
QMT	Si	Recuento	21	51	72
		% dentro de QMT	29,2%	70,8%	100,0%
	No	Recuento	9	21	30
		% dentro de QMT	30,0%	70,0%	100,0%
Total		Recuento	30	72	102
		% dentro de QMT	29,4%	70,6%	100,0%

**TABLA 289. Valores estadísticos en la relación entre el uso de quimioterapia y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,007 <sup>a</sup>	1	,933		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,007	1	,933		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,556
Asociación lineal por lineal	,007	1	,933		
N de casos válidos	102				

**TABLA 290. Estudio sobre uso de radioterapia y el grupo de edad**

Tabla cruzada

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
RT	Si	Recuento	19	55	74
		% dentro de RT	25,7%	74,3%	100,0%
	No	Recuento	11	17	28
		% dentro de RT	39,3%	60,7%	100,0%
Total	Recuento	30	72	102	
	% dentro de RT	29,4%	70,6%	100,0%	

**TABLA 291. Valores estadísticos en la relación entre el uso de radioterapia y los grupos de edad**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,812 <sup>a</sup>	1	,178		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,216	1	,270		
Razón de verosimilitud	1,756	1	,185		
Prueba exacta de Fisher				,225	,136
Asociación lineal por lineal	1,795	1	,180		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,24.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**f) Anatomía patológica:**

Se estudió la variante histológica, sin hallar diferencias significativas respecto a los grupos de edad (**TABLAS 292-293**) y el volumen tumoral respecto al cual existe una significación positiva en la relación estadística a favor del grupo de adultos ( $p=0.025$ ) (**TABLAS 294-295**), también se incluyó en el estudio la consecución de márgenes quirúrgicos libres (**TABLAS 296-297**) que no resultó estadísticamente significativa en los grupos de edad estudiados.

**TABLA 292. Estudio de la relación entre la variante histológica y el grupo de edad**

**Tabla cruzada**

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
Variante histológica	Monofásico fibroso	Recuento	23	46	69
		% dentro de EDAD25	76,7%	63,9%	67,6%
	Bifásico	Recuento	7	20	27
		% dentro de EDAD25	23,3%	27,8%	26,5%
	Monofásico epitelial	Recuento	0	3	3
		% dentro de EDAD25	0,0%	4,2%	2,9%
	Pobremente diferenciado	Recuento	0	3	3
		% dentro de EDAD25	0,0%	4,2%	2,9%
Total		Recuento	30	72	102
		% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 293. Valores estadísticos de la relación entre la variante histológica y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,169 <sup>a</sup>	3	,366
Razón de verosimilitud	4,841	3	,184
Asociación lineal por lineal	2,806	1	,094
N de casos válidos	102		

a.4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 88.

**TABLA 294. Estudio de la relación entre el volumen del tumor y el grupo de edad**

**Estadísticas de grupo**

EDAD25		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
VOLUM	Edad Dx <= 25	27	61,6667	146,69880	28,23220
	Edad Dx > 25	56	145,1607	243,18259	32,49664

**TABLA 295. Valores estadísticos de la relación entre el volumen tumoral y los grupos de edad**

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
VOLUM	Se asumen varianzas iguales	5,244	,025	-1,643	81	,104	-83,49405	50,82805	-184,62592	17,63783
	No se asumen varianzas iguales			-1,940	76,803	,056	-83,49405	43,04752	-169,21611	2,22802

**TABLA 296. Estudio de la relación entre márgenes libres y el grupo de edad**

**Tabla cruzada**

		EDAD25		Total	
		Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25		
Margenes libres	Si	Recuento	22	44	66
		% dentro de EDAD25	78,6%	66,7%	70,2%
	No	Recuento	6	22	28
		% dentro de EDAD25	21,4%	33,3%	29,8%
Total	Recuento	28	66	94	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 297. Valores estadísticos de la relación entre la consecución de márgenes libres y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,332 <sup>a</sup>	1	,248		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,824	1	,364		
Razón de verosimilitud	1,385	1	,239		
Prueba exacta de Fisher				,327	,183
Asociación lineal por lineal	1,318	1	,251		
N de casos válidos	94				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 8,34b.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**g) Complicaciones:**

Se realizó un estudio para valorar las complicaciones quirúrgicas, sobre todo, para valoración de la tasa de infección postoperatoria en los dos grupos de edad (menores de 25 años y mayores de 25 años). Se observó diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.039$ ) a favor de una mejoría de las tasas en menores de 25 años (TABLAS 298-299)

**TABLA 298. Estudio sobre prevalencia de infección postoperatoria y grupo de edad**

**Tabla cruzada**

			EDAD25		
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	Total
Infección	Si	Recuento	1	12	13
		% dentro de EDAD25	3,3%	16,9%	12,9%
	No	Recuento	29	59	88
		% dentro de EDAD25	96,7%	83,1%	87,1%
Total	Recuento	30	71	101	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	



**TABLA 299. Valores estadísticos de la relación entre infección postoperatoria y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,462 <sup>a</sup>	1	,063		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,358	1	,125		
Razón de verosimilitud	4,272	1	,039		
Prueba exacta de Fisher				,101	,054
Asociación lineal por lineal	3,428	1	,064		
N de casos válidos	101				

a. 1 celdas (25,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 3,86.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**h) Recidiva local:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (**TABLAS 300-301**).

**TABLA 300. Estudio de la presencia de recidiva local y grupo de edad**

**Tabla cruzada**

			EDAD25		Total
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	
Recidiva local	Sí	Recuento	8	25	33
		% dentro de EDAD25	26,7%	34,7%	32,4%
	No	Recuento	22	47	69
		% dentro de EDAD25	73,3%	65,3%	67,6%
Total	Recuento	30	72	102	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 301. Valores estadísticos en la relación entre recidiva local y los grupos de edad**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,628 <sup>a</sup>	1	,428		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,314	1	,575		
Razón de verosimilitud	,641	1	,423		
Prueba exacta de Fisher				,492	,291
Asociación lineal por lineal	,622	1	,430		
N de casos válidos	102				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 9,71.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**i) Metástasis:**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de metástasis y el grupo de edad (**TABLAS 302-303**).

**TABLA 302. Estudio de la presencia de metástasis y el grupo de edad**

**Tabla cruzada**

			EDAD25		Total
			Edad Dx <= 25	Edad Dx > 25	
Metastasis	Si	Recuento	9	31	40
		% dentro de EDAD25	31,0%	43,7%	40,0%
	No	Recuento	20	40	60
		% dentro de EDAD25	69,0%	56,3%	60,0%
Total	Recuento	29	71	100	
	% dentro de EDAD25	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 303. Valores estadísticos de la relación entre metástasis y los grupos de edad**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,368 <sup>a</sup>	1	,242		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,892	1	,345		
Razón de verosimilitud	1,396	1	,237		
Prueba exacta de Fisher				,269	,173
Asociación lineal por lineal	1,354	1	,245		
N de casos válidos	100				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 11,60.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**j) Supervivencia:**

No existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función del grupo de edad (**TABLA 304**). Si observamos la supervivencia media en el grupo los menores de 25 años ésta es de  $21,4 \pm 2$  años [rango 17,5-25,3] respecto al grupo de adultos en que los resultados arrojan una media de  $33,6 \pm 3,9$  años [rango 25,9-41,3].

Indicamos los valores estadísticos de significación respecto a la supervivencia (**TABLAS 305-306**). Finalmente, mostramos la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada según los grupos de año diagnóstico (**FIGURA 69**)

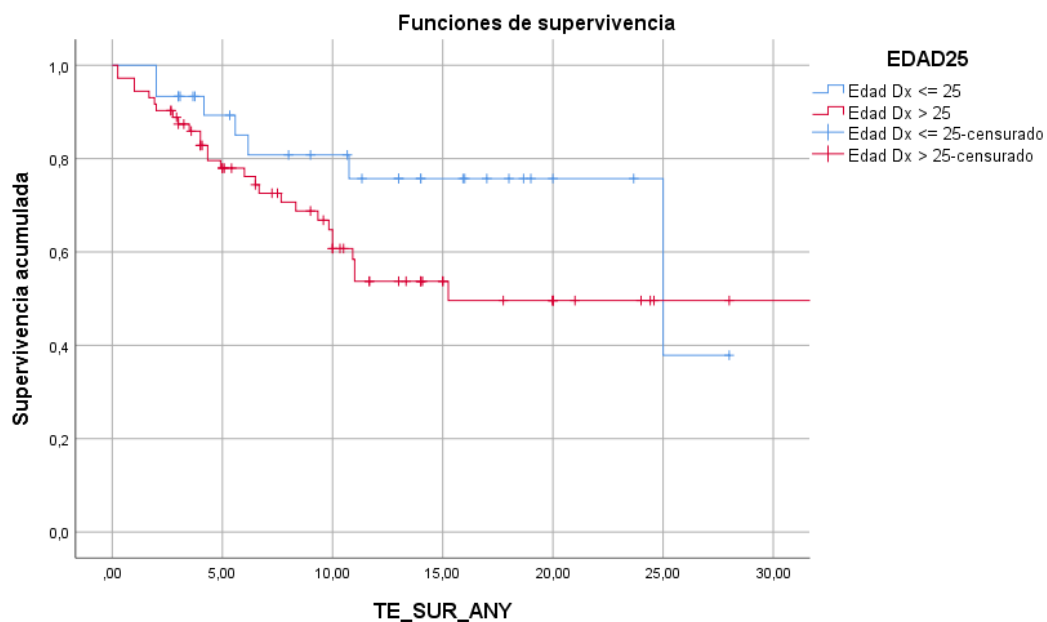
También podemos observar el porcentaje de supervivencia a 1,3,5 y 10 años, en los dos grupos (**TABLA 307**).

**TABLA 304. Estudio de la supervivencia global respecto al grupo de edad**

**Resumen de procesamiento de casos**

EDAD25	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Edad Dx <= 25	30	7	23	76,7%
Edad Dx > 25	72	28	44	61,1%
Global	102	35	67	65,7%

**FIGURA 69. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia respecto a los grupos de edad**



**TABLA 305. Medias y medianas de supervivencia respecto a grupo de edad**

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
EDAD25	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Edad Dx <= 25	21,412	1,999	17,494	25,329	25,000	10,212	4,985	45,015
Edad Dx > 25	33,675	3,927	25,978	41,371	15,250	.	.	.
Global	33,787	4,611	24,750	42,824	25,000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**TABLA 306. Valores estadísticos de la relación entre la supervivencia y el año de diagnóstico**

**Comparaciones generales**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,549	1	,110

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de EDAD25.

**TABLA 307. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según el grupo de edad**

EDAD AL DIAGNÓSTICO	1 año	3 años	5 años	10 años	S
< o =25 años	93 %	92%	89.3 %	75.7 %	<b>p=0.110</b>
>25 años	97.2%	87.4%	77.9%	60.7%	

**k) Escala funcional:**

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala funcional, si parece existir una tendencia (p=0.079) a mejores resultados funcionales en los pacientes jóvenes (**TABLAS 308-309**).

**TABLA 308. Estudio de la relación entre los resultados funcionales y el grupo de edad****Rangos**

	EDAD25	N	Rango medio	Suma de rangos
Escala funcional	Edad Dx <= 25	30	43,80	1314,00
	Edad Dx > 25	72	54,71	3939,00
	Total	102		

**TABLA 309. Valores estadísticos en la relación entre los resultados en la escala funcional (ISOLS-MSTS) respecto a los grupos de edad****Pruebas estadísticas<sup>a</sup>**

	Escala funcional
Mann-Whitney U	849,000
Wilcoxon W	1314,000
Z	-1,759
Significación asintótica (bilateral)	,079

Variable de agrupación: EDAD25

Podemos resumir los resultados globales del análisis de grupos respecto a la edad de los pacientes (mayores y menores de 25 años) en el ESQUEMA-RESUMEN numero 7

## ESQUEMA-RESUMEN 7.

### RESULTADOS DE LOS FACTORES DE ESTUDIO RESPECTO A LOS PACIENTES AGRUPADOS POR EDAD AL DIAGNÓSTICO (MENOR O IGUAL A 25 AÑOS VS MAYORES DE 25 AÑOS)

- Con respecto a los pacientes agrupados por edades, resultaron estadísticamente significativos:
  - Tasas de complicaciones (infección postoperatoria) mayor en pacientes mayores de 25 años.
  - Localización (por segmentos anatómicos afectados).
  - Un volumen tumoral mayor en pacientes de edad superior a 25 años.
- Con respecto a la agrupación de pacientes respecto a la edad al diagnóstico (mayores y menores de 25 años) existe una tendencia a:
  - El tipo de biopsia que se realiza, a favor de un aumento de las biopsias cerradas por punción en el grupo de pacientes adultos.
  - Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS). Mejores resultados funcionales en pacientes jóvenes.
- Con respecto a los pacientes agrupados por edad al diagnóstico (mayores y menores de 25 años), NO resultaron estadísticamente significativos:
  - Sexo (varón/ mujer).
  - Localización (EES/ EEII).
  - Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
  - Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía).
  - Tratamiento quimioterápico.
  - Tratamiento radioterápico.
  - Anatomía patológica (variante histológica, existencia de márgenes libres).
  - Recidiva local (si/ no).
  - Metástasis (si/ no).
  - Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

### **3.3. Análisis por tamaño máximo del tumor (mayor de 5 cm y menor de 5 cm)**

Con tal de poder examinar la influencia del tamaño tumoral la serie fue dividida en 2 grupos según el tamaño: tumores menores de 5 cm de diámetro máximo y tumores mayores de 5 cm de diámetro máximo, valorado en el momento del estudio anatomopatológico del tumor. El grupo de tumores menores a 5 cm incluye a 52 casos y el grupo de tumores mayores a 5 cm incluye 35 casos. Por lo tanto, el total de casos estudiados fue de 87 casos, existen 15 casos en los cuales no se pudo determinar tras el análisis de las historias clínicas el tamaño tumoral.

El objetivo del estudio fue el de identificar las diferencias existentes entre ambos grupos con respecto a las siguientes variables:

- a) Sexo (varón/ mujer).
- b) Localización (EESS/ EEII).
- c) Tipo de biopsia (trucut/ abierta).
- d) Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).
- e) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía). Terapias coadyuvantes (quimioterapia y radioterapia)
- f) Anatomía patológica (variante histológica, volumen medio, existencia de márgenes libres).
- g) Complicaciones (infección quirúrgica).
- h) Recidiva local (si/ no).
- i) Metástasis (si/ no).
- j) Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).



k) Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS).

Después del estudio estadístico, que mostraremos a continuación, se obtuvieron los siguientes resultados:

**a) Sexo**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres respecto a los tumores mayores o menores de 5 cm (**TABLAS 310-311**).

**TABLA 310. Estudio de la relación entre el sexo y el tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Sexo	Varón	Recuento	27	21	48
		% dentro de TAM_5	51,9%	60,0%	55,2%
	Mujer	Recuento	25	14	39
		% dentro de TAM_5	48,1%	40,0%	44,8%
Total		Recuento	52	35	87
		% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 311. Valores estadísticos en la relación entre el sexo respecto al tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,552 <sup>a</sup>	1	,458		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,274	1	,601		
Razón de verosimilitud	,554	1	,457		
Prueba exacta de Fisher				,514	,301
Asociación lineal por lineal	,545	1	,460		

N de casos válidos	87			
--------------------	----	--	--	--

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 15,69.  
b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

**b) Localización:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en EESS o EEII (**TABLAS 312-313**).

**TABLA 312. Estudio de relación entre localización y tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
LOCALIZACIÓN	EE SS	Recuento	11	6	17
		% dentro de TAM_5	21,2%	17,1%	19,5%
	EE II	Recuento	33	24	57
		% dentro de TAM_5	63,5%	68,6%	65,5%
	Otros	Recuento	8	5	13
		% dentro de TAM_5	15,4%	14,3%	14,9%
Total	Recuento	52	35	87	
	% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 313. Valores estadísticos en la relación entre la localización y el tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,273 <sup>a</sup>	2	,873
Razón de verosimilitud	,275	2	,872
Asociación lineal por lineal	,051	1	,821

N de casos válidos	87	
--------------------	----	--

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 5,23.

El estudio fue completado realizando un análisis de las localizaciones por segmentos respecto al tamaño tumoral (clasificado como mayor o menor de 5 centímetros en su diámetro máximo) que resultó ser estadísticamente significativo ( $p > 0.001$ ), creemos que este resultado puede ser debido al escaso número de casos en la mayoría de las localizaciones por segmentos (18 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5). (TABLAS 314-315) o bien, a un menor tamaño para el diagnóstico en localizaciones como antebrazo, tobillo, pie y mano, por tratarse de localizaciones superficiales.

**TABLA 314. Estudio de la relación entre la localización anatómica por segmentos respecto al tamaño del tumor**

Tabla cruzada					
		TAM_5			Total
		NO > 5	SI > 5		
Localización tumoral	CINTURA ESCAPULAR	Recuento	1	0	1
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	HOMBRO	Recuento	1	2	3
		% dentro de Localización tumoral	33,3%	66,7%	100,0%
	CODDO	Recuento	3	3	6
		% dentro de Localización tumoral	50,0%	50,0%	100,0%
	BRAZO	Recuento	2	0	2
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	ANTEBRAZO Y MANO	Recuento	4	1	5
		% dentro de Localización tumoral	80,0%	20,0%	100,0%
	REGION INGUINAL	Recuento	16	3	19
		% dentro de Localización tumoral	84,2%	15,8%	100,0%

	MUSLO	Recuento	5	9	14
		% dentro de Localización tumoral	35,7%	64,3%	100,0%
	RODILLA	Recuento	10	7	17
		% dentro de Localización tumoral	58,8%	41,2%	100,0%
	PIERNA	Recuento	2	5	7
		% dentro de Localización tumoral	28,6%	71,4%	100,0%
	GLUTEO	Recuento	0	3	3
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	TOBILLO Y PIE	Recuento	8	0	8
		% dentro de Localización tumoral	100,0%	0,0%	100,0%
	PARAVERTEBRAL	Recuento	0	2	2
		% dentro de Localización tumoral	0,0%	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	52	35	87
		% dentro de Localización tumoral	59,8%	40,2%	100,0%

**TABLA 315. Valores estadísticos en la relación entre la localización por segmentos anatómicos y el tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,723 <sup>a</sup>	11	,004
Razón de verosimilitud	33,889	11	,000
Asociación lineal por lineal	,456	1	,499
N de casos válidos	87		

a. 18 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,40.

**c) Tipo de biopsia:**

Existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), entre el tipo de biopsia que se realiza, y los grupos según tamaño tumoral, a favor de un aumento de las biopsias abiertas en los tumores de menor tamaño (agrupado menor de 5 cm). Ello es explicable por el alto número de casos remitidos con biopsias abiertas realizadas en otros centros y la tendencia en los casos tratados primeras décadas de la serie a la realización de biopsias escisionales (**TABLAS 316-317**).

**TABLA 316. Estudio entre el tipo de biopsia (abierta o cerrada) y tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Tipo de biopsia	Cerrada o por punción HSCSP	Recuento	12	24	36
		% dentro de TAM_5	23,1%	68,6%	41,4%
	Abierta HSCSP	Recuento	8	7	15
		% dentro de TAM_5	15,4%	20,0%	17,2%
	No biopsiados HSCSP	Recuento	32	4	36
		% dentro de TAM_5	61,5%	11,4%	41,4%
Total		Recuento	52	35	87
		% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 317. Valores estadísticos en la relación entre el tipo de biopsia realizada y el tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	23,417 <sup>a</sup>	2	,000
Razón de verosimilitud	25,592	2	,000
Asociación lineal por lineal	22,839	1	,000
N de casos válidos	87		

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 6,03.

**d) Técnica quirúrgica:**

No existe una relación estadísticamente significativa, entre la técnica quirúrgica que se realiza y el tamaño tumoral (**TABLAS 318-319**).

**TABLA 318. Estudio entre la técnica quirúrgica (salvamento de extremidad vs amputación) y tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			> 5 cm	> 5 cm	Total
Cirugía HSCSP	Resección	Recuento	40	27	67
		% dentro de TAM_5	76,9%	77,1%	77,0%
	Amputación	Recuento	9	5	14
		% dentro de TAM_5	17,3%	14,3%	16,1%
	Desarticulación	Recuento	0	1	1
		% dentro de TAM_5	0,0%	2,9%	1,1%
No Cirugía	Recuento	3	2	5	
	% dentro de TAM_5	5,8%	5,7%	5,7%	
Total	Recuento	52	35	87	
	% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 319. Valores estadísticos de la relación entre el tipo de cirugía practicada y el tamaño tumoral**

**Prueba de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,605 <sup>a</sup>	3	,658
Razón de verosimilitud	1,942	3	,585
Asociación lineal por lineal	,022	1	,882
N de casos válidos	87		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 40.

***e) Tratamientos adyuvantes: quimioterapia, radioterapia y tratamiento combinado con quimiorradioterapia***

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.006$ ), según la combinación de tratamientos, los tumores de mayor tamaño recibieron un tratamiento combinado mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia de una forma significativamente mayor que los de menor tamaño (**TABLAS 320-321**).

**TABLA 320. Estudio entre los tratamientos en combinación y el tamaño del tumor****Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
TTO_COMBI	QT + CIR + RT	Recuento	22	26	48
		% dentro de TAM_5	44,9%	78,8%	58,5%
	QT + CIR	Recuento	7	4	11
		% dentro de TAM_5	14,3%	12,1%	13,4%
	RT + CIR	Recuento	10	2	12
		% dentro de TAM_5	20,4%	6,1%	14,6%
	CIR	Recuento	10	1	11
		% dentro de TAM_5	20,4%	3,0%	13,4%
	Total	Recuento	49	33	82
		% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 321. Valores estadísticos de la relación entre los tratamientos en combinación y el tamaño tumoral****Pruebas de chi-cuadrado**

	Value	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,151 <sup>a</sup>	3	,011
Razón de verosimilitud	12,390	3	,006
Asociación lineal por lineal	9,415	1	,002
N de casos válidos	82		

a. 3 celdas (37,5%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 4,43.

Se incluyó un estudio sobre la administración de terapias coadyuvantes (quimioterapia y radioterapia) en ambos grupos de edad, observando diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral y el uso de quimioterapia (QMT) ( $p=0-001$ ) a favor



de su indicación en tumores de mayor tamaño (**TABLAS 322-323**) y no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de radioterapia (RDT) (**TABLAS 324-325**).

**TABLA 322. Estudio sobre uso de quimioterapia (QMT) y tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

		TAM_5		Total	
		NO > 5	SI > 5		
QMT	1	Recuento	30	31	61
		% dentro de QMT	49,2%	50,8%	100,0%
	2	Recuento	22	4	26
		% dentro de QMT	84,6%	15,4%	100,0%
Total	Recuento	52	35	87	
	% dentro de QMT	59,8%	40,2%	100,0%	

**TABLA 323. Valores estadísticos en la relación entre el uso de quimioterapia (QMT) y el tamaño del tumor**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,520 <sup>a</sup>	1	,002		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	8,103	1	,004		
Razón de verosimilitud	10,392	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,002	,002
Asociación lineal por lineal	9,410	1	,002		
N de casos válidos	87				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,46.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**TABLA 324. Estudio sobre uso de radioterapia (RDT) y tamaño tumoral**

Tabla cruzada

		TAM_5		Total	
		NO > 5	SI > 5		
RDT	SI	Recuento	34	28	62
		% dentro de RT	54,8%	45,2%	100,0%
	NO	Recuento	18	7	25
		% dentro de RT	72,0%	28,0%	100,0%
Total	Recuento	52	35	87	
	% dentro de RT	59,8%	40,2%	100,0%	

**TABLA 325. Valores estadísticos en la relación entre el uso de radioterapia (RDT) y el tamaño tumoral.**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,182 <sup>a</sup>	1	,140		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,527	1	,217		
Razón de verosimilitud	2,248	1	,134		
Prueba exacta de Fisher				,156	,107
Asociación lineal por lineal	2,157	1	,142		
N de casos válidos	87				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,06.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**f) Anatomía patológica:**

Se estudió la variante histológica, sin hallar diferencias significativas respecto a al tamaño tumoral (**TABLAS 326-327**) y el volumen tumoral respecto al cual, existen

diferencias estadísticamente significativas con respecto al tamaño del tumor ( $p < 0.001$ ) ( los tumores de gran tamaño eran mucho mayores en diámetro que la media de 5 cm con respecto a los tumores de pequeño tamaño que también se alejaban de la media) **(TABLAS 328-329)**, también se incluyó en el estudio la consecución de márgenes quirúrgicos libres **(TABLAS 330-331)** que no resultó estadísticamente significativa en los grupos de edad estudiados.

**TABLA 326. Estudio de la relación entre la variante histológica y el tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Variante histológica	Monofásico fibroso	Recuento	34	24	58
		% dentro de TAM_5	65,4%	68,6%	66,7%
	Bifásico	Recuento	16	8	24
		% dentro de TAM_5	30,8%	22,9%	27,6%
	Monofásico epitelial	Recuento	2	1	3
		% dentro de TAM_5	3,8%	2,9%	3,4%
	Pobrementemente diferenciado	Recuento	0	2	2
		% dentro de TAM_5	0,0%	5,7%	2,3%
	Total	Recuento	52	35	87
		% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 327. Valores estadísticos de la relación entre la variante histológica y el tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,537 <sup>a</sup>	3	,316
Razón de verosimilitud	4,220	3	,239
Asociación lineal por lineal	,242	1	,623
N de casos válidos	87		

a. 4 celdas (50,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 80.

**TABLA 328. Estudio de la relación entre el volumen y tamaño tumoral**

**Estadísticas de grupo**

	TAM_5	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
VOLUM	NO > 5	52	20,0962	23,62058	3,27558
	SI > 5	31	282,2258	293,03864	52,63129

**TABLA 329. Valores estadísticos de la relación entre el volumen y el tamaño tumoral**

Prueba de muestras independientes		prueba t para la igualdad de medias							95% de intervalo de confianza de la diferencia	
Prueba de Levene de igualdad de varianzas		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
VOLUMEN	Se asumen varianzas iguales	62,355	,000	-6,442	81	,000	-262,12965	40,68974	-343,08946	-181,16984
	No se asumen varianzas iguales			-4,971	30,233	,000	-262,12965	52,73313	-369,79033	-154,46897

**TABLA 330. Estudio de la relación entre márgenes libres y el tamaño tumoral**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Márgenes libres	Si	Recuento	35	23	58
		% dentro de TAM_5	72,9%	69,7%	71,6%
	No	Recuento	13	10	23
		% dentro de TAM_5	27,1%	30,3%	28,4%
Total		Recuento	48	33	81
		% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 331. Valores estadísticos de la relación entre la consecución de márgenes libres y el tamaño tumoral**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,100 <sup>a</sup>	1	,752		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,004	1	,948		
Razón de verosimilitud	,099	1	,753		
Prueba exacta de Fisher				,805	,471
Asociación lineal por lineal	,098	1	,754		
N de casos válidos	81				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 9,37.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**g) Complicaciones:**

Se realizó un estudio para valorar las complicaciones quirúrgicas, sobre todo, para valoración de la tasa de infección postoperatoria respecto a los tamaños tumorales (menores de 5 cm y mayores de 5 cm). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo de infección, ni en su forma de tratamiento. **(TABLAS 332-333).**

**TABLA 332. Estudio sobre prevalencia de infección postoperatoria y grupo de edad**

**Tabla cruzada**

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Infección	Si	Recuento	5	8	13
		% dentro de TAM_5	9,8%	22,9%	15,1%
	No	Recuento	46	27	73
		% dentro de TAM_5	90,2%	77,1%	84,9%
Total	Recuento	51	35	86	
	% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 333. Valores estadísticos de la relación entre presencia de infección postoperatoria y tamaño tumoral.**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,756 <sup>a</sup>	1	,097		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,833	1	,176		
Razón de verosimilitud	2,707	1	,100		
Prueba exacta de Fisher				,128	,089
Asociación lineal por lineal	2,724	1	,099		
N de casos válidos	86				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 5,29.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**h) Recidiva local:**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (**TABLAS 334-335**).

**TABLA 334. Estudio de la presencia de recidiva local y tamaño tumoral**

Tabla cruzada

			< 5 cm	> 5 cm	Total
Recidiva local	Sí	Recuento	14	11	25
		% dentro de TAM_5	26,9%	31,4%	28,7%
	No	Recuento	38	24	62
		% dentro de TAM_5	73,1%	68,6%	71,3%
Total	Recuento		52	35	87
	% dentro de TAM_5		100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 335. Valores estadísticos resultantes en la relación entre la recidiva local y el tamaño del tumor**

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,207 <sup>a</sup>	1	,649		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,046	1	,831		
Razón de verosimilitud	,206	1	,650		
Prueba exacta de Fisher				,809	,413
Asociación lineal por lineal	,205	1	,651		
N de casos válidos	87				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 5,29.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**i) Metástasis:**

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de metástasis y el tamaño del tumor (**TABLAS 336-337**).



**TABLA 336. Estudio de la presencia de metástasis y el tamaño del tumor****Tabla cruzada**

			NO > 5	SI > 5	Total
Metastasis	Si	Recuento	15	18	33
		% dentro de TAM_5	30,0%	51,4%	38,8%
	No	Recuento	35	17	52
		% dentro de TAM_5	70,0%	48,6%	61,2%
Total	Recuento		50	35	85
	% dentro de TAM_5		100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 337. Valores estadísticos de la relación entre la presencia de metástasis y el tamaño tumoral****Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,980 <sup>a</sup>	1	,046		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3,129	1	,077		
Razón de verosimilitud	3,974	1	,046		
Prueba exacta de Fisher				,070	,039
Asociación lineal por lineal	3,934	1	,047		
N de casos válidos	85				

a. 0 celdas (0,0%) han esperado un recuento inferior a 5. El recuento mínimo esperado es de 13,59.

b. Calculado sólo para una tabla 2x2

**j) Supervivencia:**

Existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función del tamaño tumoral (**TABLA 338**). Si observamos la supervivencia media en el grupo de tumores menores de 5 cm es de  $20,8 \pm 1,6$  años [rango 17,7-24] respecto al grupo de tumores mayores de 5 cm de  $17,4 \pm 2,9$  años [rango 11,5-23,2].

Indicamos los valores estadísticos de significación respecto a la supervivencia ( $p=0.006$ ) (**TABLAS 339-340**). Finalmente, mostramos la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada según los grupos de año diagnóstico (**FIGURA 70**)

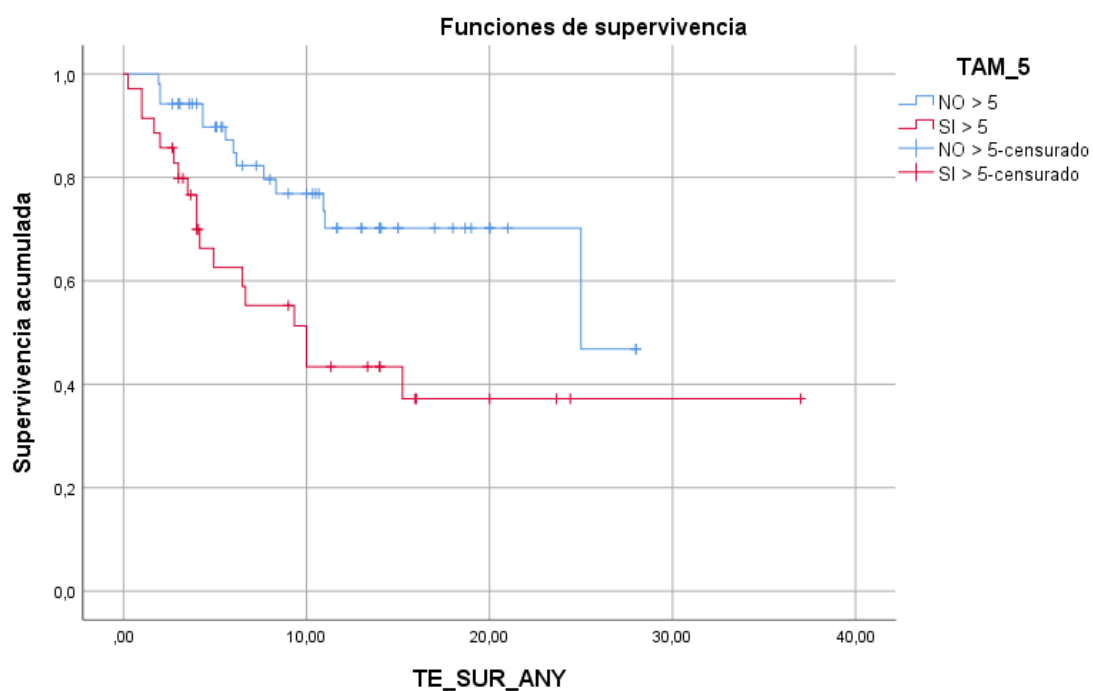
También podemos observar el porcentaje de supervivencia a 1,3,5 y 10 años, en los dos grupos (**TABLA 341**).

**TABLAS 338. Estudio de supervivencia global respecto al tamaño tumoral**

**Resumen de procesamiento de casos**

TAM_5	N total	N de eventos	N	Censurado	Porcentaje
NO > 5	52	13	39		75,0%
SI > 5	35	18	17		48,6%
Global	87	31	56		64,4%

**FIGURA 70. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia respecto al tamaño tumoral**



**TABLA 339. Medias y medianas de supervivencia respecto al tamaño tumoral**

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
TAM_5	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NO > 5	20,865	1,617	17,696	24,033	25,000	.		
SI > 5	17,399	2,990	11,538	23,260	10,000	2,640	4,827	15,173
Global	21,868	2,271	17,417	26,318	25,000	9,096	7,172	42,828

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**TABLA 340. Valores estadísticos de la relación entre la supervivencia y el tamaño tumoral**

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,671	1	,006

**TABLA 341. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según el tamaño tumoral**

TAMAÑO TUMORAL	1 año	3 años	5 años	10 años	S
< 5 cm	98 %	94%	89.7 %	65 %	<b>p=0.006</b>
> 5 cm	97%	79.8%	62.6%	51.3%	

**k) Escala funcional:**

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala funcional ( $p=0.014$ ) (**TABLAS 342-343-344**). Se pudieron estudiar 87 casos y se vió que los tumores de menor tamaño presentan mejores resultados funcionales.

**TABLA 342. Estudio de la relación entre los resultados funcionales y el tamaño del tumor**

**Resumen de procesamiento de casos**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Escala funcional * TAM_5	87	85,3%	15	14,7%	102	100,0%

**TABLA 343. Estudio de la relación entre los resultados funcionales y el tamaño del tumor**

Tabla cruzada

		TAM_5		Total	
		NO > 5	SI > 5		
Escala funcional	EXCELENTE	Recuento	23	6	29
		% dentro de TAM_5	44,2%	17,1%	33,3%
	BUENO	Recuento	13	9	22
		% dentro de TAM_5	25,0%	25,7%	25,3%
	MODERADO	Recuento	5	10	15
		% dentro de TAM_5	9,6%	28,6%	17,2%
	POBRE	Recuento	11	10	21
		% dentro de TAM_5	21,2%	28,6%	24,1%
Total	Recuento	52	35	87	
	% dentro de TAM_5	100,0%	100,0%	100,0%	

**TABLA 344. Valores estadísticos en la relación entre los resultados en la escala funcional (ISOLS-MSTS) respecto al tamaño tumoral**

Pruebas estadísticas<sup>a</sup>

	Escalafuncional
Mann-Whitney U	635,500
Wilcoxon W	2013,500
Z	-2,467
Significación asintótica (bilateral)	,014

Podemos resumir los resultados globales del análisis de grupos respecto al tamaño tumoral (mayores y menores de 5 cm) en el ESQUEMA-RESUMEN numero 8

**RESULTADOS DE LOS FACTORES DE ESTUDIO RESPECTO A LOS PACIENTES AGRUPADOS POR TAMAÑO TUMORAL (MENOR DE 5 cm VS MAYOR DE 5 cm)**

- **Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para las siguientes variables:**
  - **Localización (por segmentos anatómicos afectados).**
  - **Tipo de biopsia**
  - **Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía).**
  - **Terapias coadyuvantes (asociación de quimioterapia)**
  - **Volumen medio tumoral**
  - **Metástasis (si/ no).**
  - **Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).**
  - **Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS).**
  
- **Por lo tanto, no obtuvimos significación estadística en:**
  - **Sexo (varón/ mujer).**
  - **Edad**
  - **Localización (EES/ EEII).**
  - **Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).**
  - **Anatomía patológica (variante histológica, existencia de márgenes libres).**
  - **Complicaciones (infección quirúrgica).**
  - **Terapias coadyuvantes (asociación de radioterapia)**
  - **Recidiva local (si/ no).**

#### 4. Análisis de la supervivencia global con respecto al total de casos con diseminación a distancia (metástasis)

Se analizó, finalmente, la influencia en la supervivencia global comparativamente entre los casos globales con metástasis y los que no presentaban diseminación que resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) como se refleja en las **TABLAS 345,346,347,348**

Existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función de la presencia de diseminación metastásica (**TABLA 346**). Si observamos la supervivencia media en el grupo de tumores no diseminados es de  $56 \pm 2,42$  meses [rango 51,2-60,7] respecto al grupo de tumores diseminados que sería de  $9,2 \pm 1,4$  meses [rango 6,46-11,9]

Indicamos los valores estadísticos de significación respecto a la supervivencia (**TABLA 347**). Finalmente, mostramos la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada según los grupos de año diagnóstico (**FIGURA 71**)

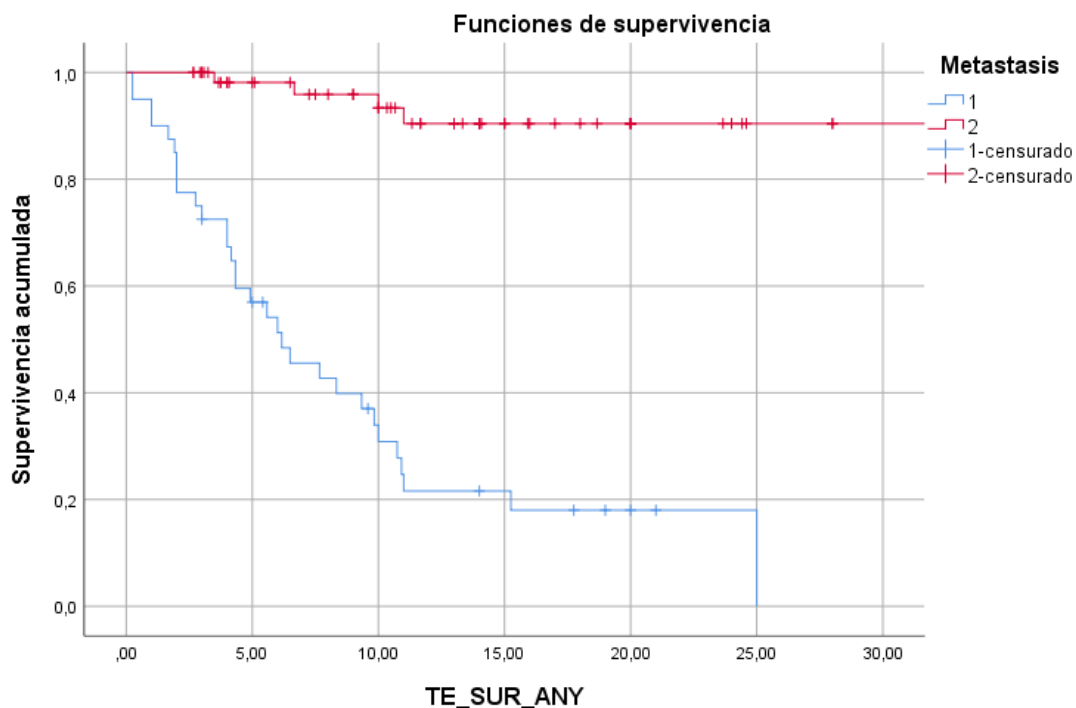
También podemos observar el porcentaje de supervivencia a 1,3,5 y 10 años, en los dos grupos (**TABLA 348**).

**TABLA 345. Estudio de casos en la supervivencia global respecto a la diseminación metastásica**

##### Resumen de procesamiento de casos

Metastasis	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Si	40	31	9	22,5%
No	60	4	56	93,3%
Global	100	35	65	65,0%

**FIGURA 71. Curva de Kaplan-Meier en la supervivencia global respecto a la diseminación metástasica**



**TABLA 346. Datos de medias y medianas para el tiempo de supervivencia global respecto a la diseminación distancia**

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Metastasis	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
SI	9,193	1,391	6,467	11,920	6,167	1,566	3,098	9,236
NO	55,958	2,421	51,212	60,704	.	.	.	.
Global	33,666	4,603	24,645	42,687	25,000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



**TABLA 347. Valores estadísticos resultantes de la correlación entre diseminación metastásica global y supervivencia global.**

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	56,057	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Metastasis.

**TABLA 348. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según diseminación metastásica**

METÁSTASIS	1 año	3 años	5 años	10 años	S
SI	90 %	72.5%	57%	30%	<b>P&lt;0.001</b>
NO	100%	98%	95.9%	93.4%	

**5. Análisis de la supervivencia global con respecto a los casos con diseminación a distancia (metástasis) al diagnóstico (iniciales)**

Se analizó, finalmente, la influencia en la supervivencia global comparativamente entre los casos que presentaron metástasis al diagnóstico (en base a la positividad de la tomografía computerizada torácica al diagnóstico) y los que no presentaban diseminación que resultó estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) como se refleja en las

**TABLAS 349,350,351,352**

Existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia (cualitativa y cuantitativa), en función de la presencia de diseminación metastásica al inicio (**TABLA 350**). Si observamos la supervivencia media en el grupo de tumores no diseminados es de  $41,5 \pm 3,48$  meses [rango 34,67-48,32] respecto al grupo de tumores diseminados que sería de  $9,7 \pm 2,98$  meses [rango 3,86-15,55]

Indicamos los valores estadísticos de significación respecto a la supervivencia (**TABLA 351**). Finalmente, mostramos la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada según los grupos de año diagnóstico (**FIGURA 72**)

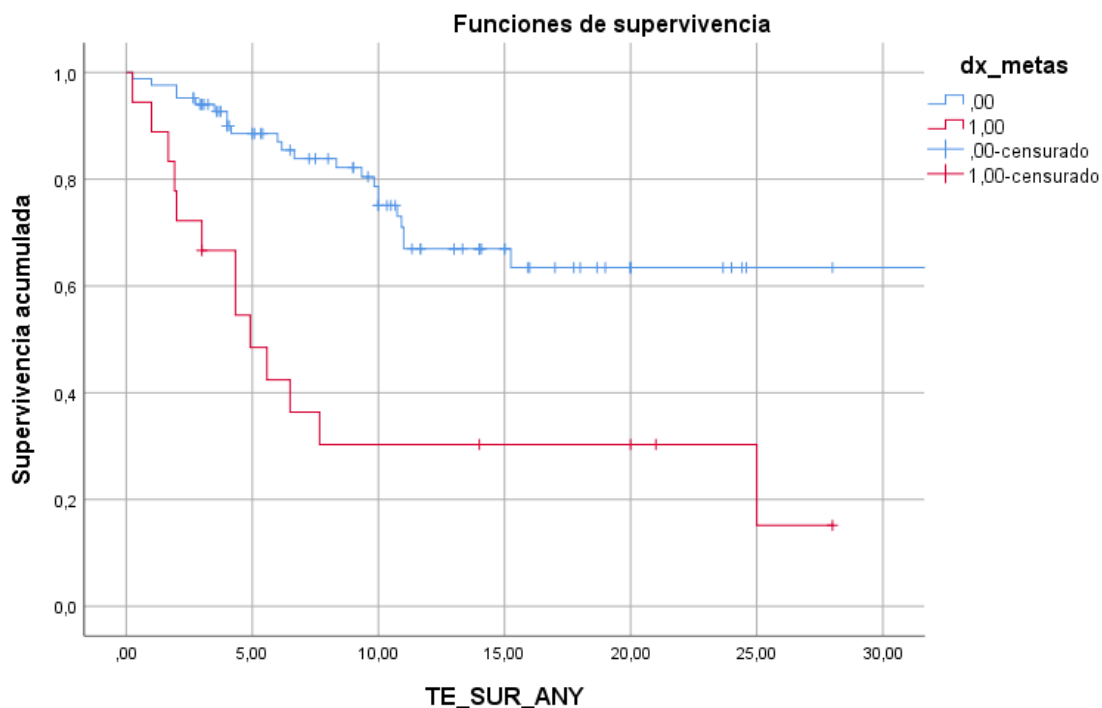
También podemos observar el porcentaje de supervivencia a 1,3,5 y 10 años, en los dos grupos (**TABLA 352**).

**TABLA 349. Estudio de casos en la supervivencia global respecto a la diseminación metastásica al inicio**

**Resumen de procesamiento de casos**

Result TC	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No Metástasis	81	22	59	72,8%
Si Metástasis	13	10	3	23,1%
Global	94	32	62	66,0%

**FIGURA 72. Curva de Kaplan-Meier en la supervivencia global respecto a la diseminación metástasica al inicio**



**TABLA 350. Datos de medias y medianas para el tiempo de supervivencia global respecto a la diseminación a distancia al inicio.**

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Result TC	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NO Metastasis	41,503	3,482	34,679	48,328	.	.	.	.
SI Metastasis	9,709	2,982	3,864	15,554	5,583	2,095	1,477	9,689
Global	33,787	4,611	24,750	42,824	25,000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**TABLA 351. Valores estadísticos resultantes de la correlación entre diseminación metastásica al inicio y supervivencia global.**

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,944	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Result TC.

**TABLA 352. Supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años según diseminación metastásica al inicio**

<b>METÁSTASIS AL INICIO</b>	<b>1 año</b>	<b>3 años</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>S</b>
<b>SI</b>	84.6 %	61.5%	44%	26.4%	<b>P&lt;0.001</b>
<b>NO</b>	98.8%	92.5%	86.7%	50%	

Por lo tanto, tanto la diseminación metastásica general como la diseminación metastásica al inicio resultaron significativas respecto a la supervivencia global de los pacientes con mayor significación o menores cifras de supervivencia en el tiempo para los pacientes con diseminación al inicio.

## **DISCUSION**

El sarcoma sinovial es una de las variantes de tumor mesenquimal maligno de partes blandas, que presenta una gran complejidad en términos de diagnóstico y tratamiento. Su historia es compleja debido a que la terminología, los criterios y las técnicas diagnósticas y los avances en el tratamiento han ido variando durante el transcurso del tiempo. Estos cambios han hecho que el análisis y los resultados en términos de tasas de recaída y de supervivencia presenten resultados variables en cuanto a la esperada mejoría en el tiempo. Si, además, tenemos en cuenta la baja incidencia de los sarcomas de partes blandas en general y del sarcoma sinovial en particular, se hace difícil el estudio de series de casos largas y durante un período de tiempo suficiente para su análisis correcto y poder extraer conclusiones significativas. Es, debido a todas las consideraciones inidicadas previamente, por lo que consideramos importante realizar estudios mediante revisiones amplias y exhaustivas de casos que ayuden a mejorar el pronóstico, con especial énfasis en la mejoría técnico-tecnológica de la cirugía y de la cooperación quirúrgica entre diferentes especialidades, los resultados de las terapias complementarias, así como las mejoras implementadas en el curso de los años respecto al diagnóstico, tanto en el sentido de la evolución y mejoría de las exploraciones complementarias como del diagnóstico patológico.

### **1. Epidemiología y clínica**

#### *Epidemiología*

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen aproximadamente un 1% del total de tumores malignos, y son responsables del 2% de la mortalidad debida a cáncer. Su incidencia estimada en la Unión Europea es de unos 5 casos nuevos al año por cada

100.000 habitantes. Los SPB son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres, y pueden verse en todas las edades, incluso en niños y adolescentes. Sin embargo, la edad de máxima incidencia en adultos se encuentra entre los 40 y 60 años [10].

El sarcoma sinovial, incluido dentro del grupo de los sarcomas de partes blandas, presentó una incidencia en Cataluña (de donde provienen la mayoría de los casos de la serie, cuantificados en 88 casos o un 86.2 % del total de pacientes), en los últimos 30 años, de 0.25 casos por 100.000 habitantes/año, por lo tanto, una incidencia anual en Cataluña aproximada de unos 18.75 casos/año. Si calculamos la media de casos atendida y tratada cada año por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica (UCOO) de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales del Hospital Sant Pau de Barcelona, estudiada en esta serie, el resultado es de unos 3 casos por año con un rango de un mínimo de 1 caso y un máximo de 11 casos, a lo largo de 35 años. Lo que correspondería a un 6% aproximado del total de sarcomas de partes blandas registrados y tratados por la Unidad en dicho período de tiempo (n=1687). 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% [11]. Si comparamos dichos datos con las series generales publicadas veremos que la incidencia oscila entre el 5-10 % del total de sarcomas de partes blandas [11, 12]. Motivo por el cual, a pesar de constituir una tumoración de baja incidencia dentro de un grupo general escasamente incidente, se debe tener en cuenta como posibilidad diagnóstica.

En la literatura se recoge un aumento de la incidencia, quizá este hecho (que también se refleja en la presente serie) sea debido tanto al uso de nuevas técnicas complementarias y avances diagnósticos, así como a una especialización creciente de las Unidades de

diagnóstico y tratamiento [8,12]. En la presente serie, el número de diagnósticos de sarcoma sinovial previo al año 2000 (período 1983-1999) es de 33 casos (una tercera parte) y, posteriores al año 2000 (período 2000-2016) es de 69 casos (dos terceras partes).

Si realizamos un análisis según territorios del 90 % de casos provenientes de la Comunidad Autónoma de Cataluña: un 68.1 % (60/88) provenían de Barcelona ciudad y provincia, un 19.3 % (17/88) eran de la provincia de Girona, un 9 % (8/88) de la provincia de Tarragona y un 3.4 % (3/88) de Lleida. La Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica es oficialmente Centro de Referencia Nacional (CSUR) desde el año 2014 hasta la actualidad, por lo tanto, en la presente serie, se incluyeron casos que provenían de otras Comunidades Autónomas, un total de 13 pacientes con la siguiente distribución: Andalucía (2 casos), Galicia (2 casos), Islas Baleares (2 casos), Comunidad Valenciana (2 casos), Euskadi (2 casos), La Rioja (2 casos) y Castilla-León (1 caso). El caso restante hasta completar la serie de 102 pacientes provenía de Andorra.

Como el resto de sarcomas de partes blandas (SPB) los casos de sarcoma sinovial no están asociados a ningún factor de riesgo conocido.

Al estudiar la distribución por sexos 60 eran varones (58.8 %) y 42 mujeres (41.2 %), lo que correspondería a 1.2 varones por cada mujer. Por lo tanto, el sarcoma sinovial tiene cierta incidencia mayor para los varones respecto a las mujeres, con una relación media de 1,2/1 [12,13]. No existe aparentemente predilección por una raza concreta [12].

El estudio fue completado al estudiar la distribución por sexos, en la que se observó si ésta tenía alguna influencia sobre la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la presencia de recidiva local, la presencia de metástasis y los resultados

funcionales **SIN** hallarse significación estadística respecto a la distribución por sexos de los pacientes, aunque con una **TENDENCIA** a una menor supervivencia global de los pacientes de sexo femenino.

Respecto a la edad de presentación, la muestra presentó una edad media de  $37.87 \pm 17.494$  años con un rango entre 10 y 80 años [rango: 10-80]. La década de la vida con mayor número de casos incidentes fue la tercera (20-30 años) con un 32.35% de casos, seguida por la quinta (40-50 años) contando un 25.49% de casos (**FIGURA 28**). Los casos en niños y adolescentes constituían un 20.58%, datos todos ellos concordantes con la literatura.

Revisando la literatura 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 y cols [12], 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 porcentaje de casos en niños y adolescentes (por debajo de 20 años), era de 17% (**FIGURA 2**).

Existen escasos estudios (análisis epidemiológicos o retrospectivos) que comparen directamente el resultado de los niños, adolescentes y adultos con sarcoma sinovial, en estos estudios se sugiere un empeoramiento progresivo de los resultados con la edad [13,14,15,16]. Aunque en la presente serie no hemos podido recoger ningún caso, existen casos recogidos en la literatura en recién nacidos [17] e incluso en recién nacidos prematuros [18], contando con 10 años el menor de los casos estudiados en la presente serie.



Al completar el estudio de la relación de la edad como factor de riesgo para diferentes variables **NO** se observaron diferencias estadísticamente significativas según la edad de presentación con respecto a la recidiva local y las metástasis; pero, la influencia de la edad resultó estadísticamente significativa para los resultados funcionales ( $p=0.036$ ) que fueron mejores en los pacientes más jóvenes.

Debido a estas consideraciones en este trabajo de tesis, hemos incluido un estudio comparativo por edades entre mayores y menores de 25 años, para establecer factores pronósticos y supervivencia relativa en dos diferentes grupos de edad, niños y adolescentes y adultos jóvenes respecto a adultos mayores que presenta los siguientes resultados (mayores y menores de 25 años): **SI** se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre la edad mayor de 25 años y una mayor presencia de complicaciones postoperatorias infecciosas ( $p=0.039$ ), un mayor volumen tumoral en este grupo de edad (mayores de 25 años) ( $p= 0.025$ ) y se obtuvo también significación estadística con respecto a la localización por segmentos pero de escasa potencia estadística ( $p=0.037$ ) (creemos que este resultado puede ser debido al escaso número de casos en la mayoría de las localizaciones por segmentos: 5 localizaciones por segmentos de 12 totales presentan un total de menos de 3 casos). Se encontró asimismo una **TENDENCIA** hacia el uso mayor de la biopsia incisional en los pacientes menores de 25 años y en la relación con la escala funcional (Escala ISOLS-MSTS) con mejores resultados funcionales en pacientes jóvenes. Respecto al resto de variables estudiadas como el sexo, localización tumoral en extremidades superiores o inferiores, técnica quirúrgica, combinación de tratamientos, administración de terapias coadyuvantes como quimioterapia y radioterapia de forma aislada, variables de anatomía patológica: variante histológica y consecución de márgenes libres, presencia de recidiva local,

presencia de diseminación a distancia y la supervivencia global **NO** obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se estudiaron los casos que presentaban antecedentes oncológicos personales o familiares, con los siguientes resultados: al estudiar los antecedentes familiares tan sólo encontramos un caso, registrado en la historia clínica del paciente, con un antecedente familiar en primera generación de mixofibrosarcoma en uno de los progenitores. Respecto a los antecedentes personales, ocho pacientes de la serie presentaron antecedentes oncológicos (7.8 %).

### Clínica

La forma de presentación clínica más frecuente fue como tumoración, seguidos por dolor y alteración funcional (prácticamente inexistente). Con la aplicación estadística de frecuencias el síntoma predominante fue dolor (60%), tumoración (31%) y la impotencia o alteración funcional (8%). De las publicaciones se infiere que, 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 [69]. Con menor frecuencia, la única manifestación de la enfermedad es el dolor. Puede producir limitación de movimiento, pero rara vez se encuentra un trastorno funcional importante, y cuando esto ocurre casi siempre se asocia a tumores de gran tamaño, larga evolución y poco diferenciados [124]. Respecto a la presencia de traumatismos previos desencadenantes un alto porcentaje de pacientes lo refieren y se recoge en la historia clínica, pero, lo más probable es que el traumatismo sea una mera coincidencia o, bien, un aviso premonitorio de la aparición del tumor, ya que esta entidad predomina en las extremidades, región corporal más propensa a sufrir lesiones traumáticas [48,125].

A la exploración física de los pacientes destacaría la presencia de tumoración palpable con una región inflamatoria asociada y un escaso número de casos con limitación funcional asociada, circulación colateral o exploración anodina.

Por lo tanto, si aplicamos frecuencias de forma general a la presentación clínica y la exploración física evidenciamos los siguientes resultados: dolor (60,1 %), tumoración (48.4%), inflamación (31.2%), la alteración funcional (17.2%), circulación colateral (1,9%) y clínica anodina (1,3%). Datos concordantes con la revisión bibliográfica [126,127,128,129].

La distribución por localización (**TABLA 353**), indica que el 74,5 % se encontró en las extremidades inferiores (incluyendo región glútea, región inguinal y distalmente hasta el pie) con predominio de muslo en primer lugar (44.11%) y en segundo lugar la región de la rodilla que es la segunda localización en frecuencia con una cuarta parte de los casos (18.62%) (**FIGURA 30**), este dato es discordante con respecto a literatura revisada en la que se indica que la localización más frecuente es en las regiones próximas a la rodilla, dato sujeto a cierto error por hallarse en los trabajos publicados diferentes definiciones de la localización “próxima” o “alrededor” de la rodilla [12,19,22,23].

Un 19,6 % se presentó en las extremidades superiores (incluyendo desde cintura escapular a nivel proximal hasta mano) con predominio de región próxima al hombro y mano (ambas 5%) concordante con la literatura [12,24,25] mientras que en otras localizaciones (p. ej. paravertebral y glútea) fueron un total de 6 casos (5.8 %).

Existiendo predominio por la raíz de extremidad o segmentos proximales en las extremidades (muslo proximal y hombro, p. ej.), siendo la distribución por regiones (medial, lateral, anterior y posterior) muy similar en todos los casos.

Sólo en 14 ocasiones (13.72 %) el sarcoma sinovial se localizó a nivel intraarticular, de predominio en rodilla, de forma similar a lo descrito [20,21,129], por lo que se demuestra lo erróneo de su denominación desde el punto de vista histórico [7].

Respecto a la lateralidad de los tumores: 44 casos (43.13 %) se localizaron en hemicuerpo derecho y 58 casos (56.86 %) en hemicuerpo izquierdo, sin repercusión en la evolución clínica.

**TABLA 353. Distribución según la localización en distintas series publicadas**

LOCALIZACIÓN	Lewis*[58] (2000) J Clin Oncol	Weiss**AFIP [11] (2001) CV Mosby	Ferrari*** [289] (2004) Cancer	Brennan**** [13] (2016) Clin Sarcoma Res	UCOO Sant Pau (2021)
<b>EESS</b>	27 (24.1%)	80 (27.9%)	60 (25.8%)	40 (25.4%)	20 (19.6 %)
<b>EELI</b>	85 (75.8 %)	206 (72.1 %)	172 (74.2%)	117 (74.5 %)	76 (74.5 %)
<b>Total</b>	112	286	232	157	102
<b>extremidades</b>					

\*Extremidades, localizados, sin límite de edad

\*\*Cabeza, cuello, tronco y extremidades

\*\*\*Cualquier localización, diseminados y localizados (la gran mayoría)

\*\*\*\*Gran estudio epidemiológico británico, comparativo adultos vs pediátricos

Al completar el estudio de la localización tumoral **NO** obtuvimos significación estadística ni con la supervivencia global, ni con la supervivencia libre de enfermedad, ni tampoco al estudiar la recidiva local, la presencia de metástasis y la escala funcional tanto por extremidades superiores o inferiores como por segmentos afectados.

## 2. Anatomía Patológica

Desde el punto de vista morfológico, SS se caracteriza por una heterogeneidad visible pudiendo identificar distintas variantes histológicas, entre las que se encuentran: SS monofásico (variantes o subtipos fibroso y epiteliode), SS bifásico, y pobremente diferenciado.

Respecto a los resultados del estudio del subtipo histológico en comparación con la literatura publicada hay que tener en cuenta que, algunos autores no diferencian en sus estudios entre monofásico fusiforme o fibroso y epiteliode, 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. Sin embargo, si que se coincide en la mayoría de los trabajos que el subtipo monofásico es el más frecuente seguido por el bifásico y el pobremente diferenciado **(TABLA 354)**

**TABLA 354. Subtipos histológicos según diversas series publicadas**

SUBTIPO HISTOLOGICO	Lewis* [58] (2000) J Clin Oncol	Ocku** [65] (2001) J Clin Oncol	Trassard***[171] (2001) J Clin Oncol	Sultan****[12] (2009) Cancer	Wysanoyotin*****[320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Bianchi*****[318] (2017) Eur J Surg Oncol	UCOO Sant Pau (2021)
Monofásico fibroso	75 (66.9%)	14 (33.3 %)	72 (56.25 %)	342 (54.6 %)	25 (60.9 %)	142 (72.4 %)	69(67.6 %)
Bifásico	34 (30.3 %)	26 (61.9 %)	45 (35.1 %)	273 (43.6 %)	25 (60.95 %)	54 (27.5 %)	27 (26.5 %)
Monofásico epiteliode				11 (1.7 %)	16 (39%)		3 (2.9 %)
Pobremente diferenciado			10 (7.8 %)				3 (2.9 %)
Subtipo no especificado	3 (2.6 %)	2 (4.8 %)	1 (0.78 %)	642 (50.6 %)			
Numerototal	112	42	128	1268	41	196	102

\*Extremidades, localizados, sin limite de edad

\*\*Niños y adolescentes. La gran mayoría extremidades

\*\*\*Multicéntrico, adultos y localizados

\*\*\*\*SEER database

\*\*\*\*\*Pacientes con enfermedad diseminada y localizada, adultos

\*\*\*\*\*IOR Bologna, retrospectivo, extremidades

Respecto a los subtipos histológicos, no existe un consenso definitivo sobre el significado pronóstico de los diferentes subtipos histológicos, algunos autores consideran que los sarcomas sinoviales bifásicos presentan una menor agresividad y, por lo tanto, un mejor pronóstico respecto a los tumores monofásicos [13,290,318], otros estudios no observan diferencias [316,319] e incluso existen estudios que concluyen que los sarcomas sinoviales bifásicos tendrían peor pronóstico que los tumores monofásicos [320].

El subtipo histológico fue estudiado como factor de riesgo para supervivencia global, recidiva local, metastasis y resultados funcionales, por lo tanto, **NO** presentaba

significación estadística con respecto a ninguno de los resultados. Si que presentó una **TENDENCIA** a disminución de la diseminación metástasica y a una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en los tumores bifásicos. Dicho estudio fue realizado a causa de que, en algunas publicaciones se correlacionaba con un mejor pronóstico [13,290,318].

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. Adoptamos como límite diferencial, 5 cm, que es el escogido en la mayoría de las publicaciones [12,13,65,318,320], aunque otros lo llevan hasta 7 cm [317] o incluso 8 cm [171] (**TABLA 355**).

**TABLA 355. Distribución comparativa de diferentes series según tumoraciones grandes y pequeñas (límite de 5 cm), se indica también el porcentaje de recidiva local**

TAMAÑO vs RECIDIVA LOCAL	Ocku* [65] (2001) J Clin Oncol	Sultan** [12] (2009) Cancer	Wysanoyotin***[320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Brennan**** [13] (2016) Clin Sarcoma Res	Bianchi***** [318] (2017) Eur J Surg Oncol	UCOO Sant Pau (2021)
Tamaño< 5cm	17 (41.5)	716 (28%)	7 (17.1 %)	41(53.2 %)	65 (33%)	52 (59.7 %)
Recidiva local	13 (30.9 %)	HR (3.21)		21 %		14 (26.9%)
Tamaño>5 cm	24 (58.5)	1184 (47 %)	34 (82.9 %)	36 (46,7%)	131 (67%)	35 (40.2%)
Recidiva local	13 (30.9 %)	HR (3.21)		71 %		11 (31.4%)
Numero total	42	1268	41	157	196	87

\*Niños y adolescentes. La gran mayoría extremidades

\*\*SEER database

\*\*\*Pacientes con enfermedad diseminada y localizada, adultos

\*\*\*\*Gran estudio epidemiológico británico, comparativo adultos vs pediátricos

\*\*\*\*\*IOR Bologna, retrospectivo, extremidades

En cuanto al tamaño tumoral se hizo un estudio como factor de riesgo respecto a: recidiva local en que resultó **NO** significativo y al completar el estudio mediante valoración del riesgo de metástasis a distancia **SI** que se obtuvo significación estadística ( $p=0.046$ ).

Debido a estas consideraciones en este trabajo de tesis, hemos incluido un estudio comparativo por grupos según el tamaño tumoral, para establecer factores pronósticos y supervivencia relativa en dos diferentes grupos respecto al tamaño (tumores mayores de 5 cm y menores de 5 cm), que presentó los siguientes resultados: **SI** se observó significación estadística en las variables de localización ( $p>0.001$ ) (por segmentos anatómicos afectados) ( con escasa significación estadística puesto que creemos que este resultado puede ser debido al escaso numero de casos en la mayoría de las localizaciones por segmentos (18 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5), tipo de biopsia (los casos menores de 5 cm tienen menor tasa de biopsias por punción,  $p<0.001$ ), los tumores de mayor tamaño recibían en mayor medida tratamientos combinados ( $p=0.006$ ), y asociación de quimioterapia ( $p=0.001$ ), volumen medio tumoral ( $p<0.001$ ), metástasis (a favor de la presencia de metástasis en los casos de mayor tamaño,  $p=0.046$ ), escala funcional (Escala ISOLS-MSTS) (con resultados mejores en los casos de menor tamaño,  $p=0.014$ ) y supervivencia global ( $p=0.006$ ). **NO** existía relación estadística entre el tamaño tumoral por grupos y las siguientes variables: sexo, localización en extremidades, técnica quirúrgica, variables de anatomía patológica (variante histológica y existencia de márgenes libres), complicaciones (infección quirúrgica), asociación de radioterapia y la aparición de recidiva local.

Se estudió asimismo el volumen tumoral como factor de riesgo para la aparición de recidiva siendo por tanto **NO** significativo para recidiva local y también fue estudiado



para la aparición de metástasis, por lo tanto, el volumen tumoral mostró una

**TENDENCIA** respecto a la diseminación del tumor .

Respecto al grado de diferenciación tumoral y el porcentaje de necrosis, existen pocos trabajos al respecto en la literatura, ya que se basan más en el estudio de variables como el tamaño o el subtipo histológico. El grado de diferenciación tumoral anatomopatológico fue valorado para el riesgo de recidiva local, la diseminación a distancia y los resultados funcionales de los pacientes, resultando **NO** significativo

El estudio básico mediante técnicas inmunohistoquímicas incluye un panel con los siguientes resultados en las determinaciones para el sarcoma sinovial: citoqueratinas y EMA positivas; S-100 y CD99 positivos pero no específicos y CD 34 negativo. El estudio mediante técnicas de Inmunohistoquímica se realizó en 79 casos (77.5 % de la serie). En los trabajos publicados se reflejan los resultados obtenidos por Inmunohistoquímica en el diagnóstico del sarcoma sinovial (referencias: 67 a 92).

El sarcoma sinovial se caracteriza por presentar una translocación específica y constante, t (X; 18) (p11; q11), que en la mayoría de los casos es equilibrada y recíproca [94]. Esta translocación o variantes complejas de los mismos están presentes en el 95% de todos los casos, a menudo como la única anormalidad [94].

En la presente serie este estudio se ha realizado siendo positivo para la translocación en un total de 45 casos (44.1%) por tratarse de una técnica de reciente aplicación en el Servicio de Anatomía Patológica.

Otro de los sistemas de clasificación histológica de los tumores estudiado, ha sido el sistema de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC), que debe ser considerado más bien como factor pronóstico y que constituye un sistema de gradación

anatomopatológica que participa en el estadiaje general de la enfermedad. Debe ser considerado, en la actualidad como sistema de referencia superando al sistema TNM. Respecto a los resultados obtenidos en la presente serie (1 caso grado 1 (3.5 %), 18 casos grado 2 (62 %) y 10 casos grado 3 (34.5 %)), los resultados son comparados con los de los trabajos publicados. (TABLA 356).

**TABLA 356. Distribución comparativa de diferentes series según sistema de la Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC)**

FNCLCC	Trassard *[171] (2001) J Clin Oncol	Ren**[99] (2013) British Journal of Cancer	Chakiba***[184] (2014) Annals of Oncology	Ferrari**** [249] (2017) Eur J Cancer	Bianchi *****[318] (2017) Eur J Surg Oncol	UCOO Sant Pau (2021)
Grados 1-2	57 (45 %)	53 (60.2 %)	34 (53 %)	69 (66.3 %)	116 (59.1 %)	19 (65.5 %)
Grado 3	71 (55 %)	35 (39.7 %)	31 (47.5%)	35 (33.6%)	80 (40.8 %)	10 (34.5 %)
Numerototal	128	88	65	104	196	102

\*Multicéntrico, adultos y localizados

\*\*Adultos, extremidades y localizados

\*\*\*Extremidades, tronco y cabeza y cuello, localizados

\*\*\*\*Pediátricos (<21 a) y cirugía única

\*\*\*\*\*Extremidades, adultos y localizados

Respecto al Estadiaje los tumores han sido estadiados mediante el sistema American Joint Committee on Cancer, AJCC en su última edición (8ª) [235]. Se comenta en el apartado de Estadiaje.

### 3. Diagnóstico radiológico

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 [107]. No existen, por lo tanto, marcadores tumorales específicos para sarcoma sinovial en analíticas convencionales [108].

Si nos enfrentamos a una tumoración persistente o en crecimiento de los tejidos blandos, por protocolo, debe realizarse un estudio de imagen adecuado antes de proceder a cualquier intervención diagnóstica o terapéutica (biopsia o cirugía), ya que dichos procedimientos pueden alterar las futuras imágenes.

#### *Estudios complementarios locorregionales*

En cuanto al diagnóstico mediante pruebas complementarias, debemos resaltar la necesidad de comenzar las exploraciones complementarias por la solicitud de un estudio mediante radiología simple (proyecciones anteroposterior y lateral o axial). El sarcoma sinovial no suele invadir directamente el hueso, aunque en un 15-20% de los casos puede producir desde una reacción perióstica, una erosión ósea superficial o incluso una invasión clara [135,137]. La radiografía convencional puede ser muy útil de cara a plantear un diagnóstico preoperatorio, sobre todo en base a la presencia de calcificaciones asociadas a la tumoración de partes blandas (que aparecen aproximadamente en un 30% de los casos). Además, las zonas de calcificación intratumoral parecen estar asociadas a un mejor pronóstico [321], aunque en estudios más recientes no es indicado como un factor importante [54,155]. Se estudiaron un total de 88 casos por radiología simple convencional con dos proyecciones (normalmente anteroposterior y lateral), los casos que presentaron hallazgos radiológicos significativos locales como reacción perióstica local, calcificaciones intralesionales e, incluso, destrucción ósea fueron 12 pacientes (11.8 %).

Por las mismas razones, la radiografía simple de tórax debe ser realizada sistemáticamente como primer paso en el estudio de extensión [115,134,144]. En la presente serie, pudo ser estudiada en 101 casos, siendo informada de lesiones compatibles con metástasis en 4 casos (3.9 %), el resto no presentaron hallazgos significativos tras ser evaluadas por los especialistas en radiología torácica.

La ecografía previa al diagnóstico no es una exploración complementaria sistemática indicada en la Unidad, ya que, consideramos que la interpretación de las imágenes es explorador dependiente y necesita de amplia experiencia en su realización e interpretación de imágenes, sin embargo, como muchos de los casos fueron remitidos de otros centros existía una exploración ultrasonográfica previa en 33 pacientes (32.4 %) a los que se había practicado ecografía previa al diagnóstico o como método de guiado de biopsia (tan solo 1 caso). La ecografía es una técnica diagnóstica indicada cuando se trata de valorar lesiones superficiales (palpables) de partes blandas. Entre sus ventajas destacaríamos su rentabilidad y su fácil realización mediante aparataje portátil, en la actualidad.

Todo ello se consigue con buena calidad y, en ocasiones, con una alta especificidad, aunque adolece de menor sensibilidad respecto a otras técnicas. Aunque con menos fiabilidad que la RM, también la ecografía es capaz de detectar las recurrencias de los tumores superficiales, tras su exéresis quirúrgica. 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 [117,138,144,145].

Otra de las exploraciones complementarias para completar el estudio local es la tomografía computerizada (TC). Cuando son visibles al TC, estas lesiones son tumoraciones heterogéneas, de contornos polilobulados, con densidad similar o 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, contrariamente, 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 [134,152,156]. Una de las utilidades concretas del TC es la guía para las biopsias percutáneas, aportando seguridad y fiabilidad durante su realización [138,153,154], cuando no se puedan acceder mediante ecografía (en el caso concreto de nuestra Unidad, constituye la forma mayoritaria de guía para las biopsias). 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 no ser detectadas en esta prueba [152,155]. En la presente serie un 24.5 % de las biopsias fueron mediante guía de TC, sistema de guiado y técnica que ha sido implementado y de primera elección en la Unidad desde el año 2013.

La Resonancia magnética (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 [162,163]. La resonancia magnética también es útil para la monitorización de la respuesta a las terapias adyuvantes o neoadyuvantes como la quimioterapia y para el seguimiento postratamiento, sobre todo en la detección de la recidiva tumoral [163,164,165]. El avance de la tecnología ha conseguido mejorar las imágenes obtenidas, consiguiendo realizar nuevas secuencias y reconstrucciones que ayudan al estudio. A pesar de ello, 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 con lo que el diagnóstico debe ser complementado con la clínica, otras técnicas y la biopsia para evitar confusión con lesiones benignas. Mientras que las lesiones de mayor tamaño son generalmente lobuladas, bien definidas y en secuencias T1 tienen una intensidad ligeramente inferior a la del músculo. En las imágenes potenciadas en T2, la mayoría son heterogéneas y con alta intensidad. Existen áreas del tumor que muestran alta señal en T1 y T2, provocadas por hemorragias o material proteico hasta en un 73% de casos, contrastando con otros sarcomas de partes blandas donde la hemorragia es muy poco común.

En la presente serie ha sido estudiado tanto el aspecto homogéneo o heterogéneo de la tumoración (aspecto heterogéneo en la mayor parte del tumor se encontró en un total de 52 casos (51%) resultando la imagen por RM mayormente homogénea en 35 casos (34.3%)), los signos de afectación neurovascular significativa visualizada en RM (por proximidad a estructuras neurovasculares de importancia en un total de 22 casos (21.6%)), la afectación ósea por RM (siendo informada en 12 casos (11.8 %) y coincidente al revisar la radiología simple en estos casos) y las dimensiones de la tumoración recogidas por RM en dos ejes (siendo el eje X diámetro máximo transverso- media 4.3 cm- y el eje Y diámetro máximo craneocaudal- media 6.2).

En el estudio de estos datos de la RMN se ha observado concordancia con la literatura [110,113,120,124,138,152,160,165].

De la misma forma es recogido en los resultados de nuestro estudio, apareciendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,020$ ) en el uso de la RM y PET-TC,

respecto al año de diagnóstico agrupado, con mayor indicación de RM y PET-TC, en los casos diagnosticados a partir del año 2000

### *Estudios complementarios de extensión*

El estudio de extensión a distancia de la enfermedad es muy importante y tiene implicación pronóstica para el sarcoma sinovial. En los casos más antiguos de la serie y, creemos que también en la actualidad, debemos comenzar la exploración mediante una exploración sencilla y de bajo coste como es la radiología torácica simple en proyección anteroposterior y lateral, que, en la presente serie fue realizada en 101 casos, siendo informada de lesiones compatibles con metástasis en 4 casos (3.9 %), el resto fueron informadas sin hallazgos significativos. Hay que destacar que, la radiografía simple de tórax también es importante para el despistaje, pero sólo detecta nódulos cuando su diámetro es superior a 1 centímetro, por lo que puede no detectar nódulos malignos subcentimétricos [115,144].

A partir de la radiología simple, la siguiente exploración complementaria a solicitar de forma sistemática es la tomografía computerizada para el estudio de metástasis a distancia, 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) [13,110,113,117,145,154,157]. En el presente estudio, el TC toracoabdominal (TC TAB) fue realizado para 94 pacientes (92.2 %) y se informó sin hallazgos significativos en 81 ocasiones (79.4 %), y sólo en 13 casos (12,7%) 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.

La siguiente prueba de despistaje o de estadificación en el sarcoma sinovial, para el estudio de la posibilidad de diseminación ósea a distancia es la gammagrafía ósea [110,171,172], pero hoy día se ha visto superado por el PET-TC con FDG, el cual es verdaderamente útil para la detección de las metástasis de partes blandas y óseas, con mejor rendimiento global que la gammagrafía [173,174]. En nuestra serie, que ocupa un amplio período de tiempo, se han realizado gammagrafías óseas a 61 pacientes (59.8 %), con resultados positivos para metástasis óseas en 4 casos (3.9%).

#### *Tomografía de emisión de positrones y perspectivas respecto al sarcoma sinovial*

Respecto a la tomografía de emisión de positrones (PET-TC), es una técnica de imagen híbrida que combina la información anatómica de la TC con la funcional o metabólica tras la administración de radiofármacos específicos, de los cuales el más usado es la 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG). 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). La PET/TC en el aparato locomotor permite especialmente la detección de metástasis, la estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento [174,176,177].

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 [176,182,183]

La reducción de la captación de FDG puede utilizarse para identificar los pacientes respondedores y diferenciarlos de los pacientes no respondedores incluso de forma precoz (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 un incremento en la supervivencia global y en el intervalo libre de enfermedad que los no respondedores [177,180,182,183,189].

También hay trabajos, en los que se indica la utilidad del SUV en el manejo terapéutico del sarcoma sinovial en concreto. En estos trabajos se concluye que aquellos pacientes un SUV mayor a 4,35, tuvieron un intervalo de tiempo libre de enfermedad y una supervivencia menor, y por tanto, tenían un alto riesgo de tener enfermedad recurrente o metastásica [180,189].

En el presente trabajo se han estudiado algunos casos recientes mediante PET-TC, destacando sus diferentes utilidades (estudio de extensión, monitorización de tratamiento y detección precoz de recidivas locales o extensión a distancia), tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo (SUV max). Entre los resultados destacamos que en nuestra serie se realizó PET-TC en 23 pacientes (22.5%), todos ellos a partir del año 2005, en los que en ningún caso se identificó enfermedad a distancia **(Figura 16)**. El SUV MAX medio de las tumoraciones a estudio fue de 6.44 con un rango entre 3 y 11.2. Durante el seguimiento resultaron positivos 4 casos (3.9 %), uno como recidiva local, dos con diseminación pulmonar y otro con recidiva local y diseminación pulmonar **(Figura 16)**, presentando un SUV MAX medio de 5 con rango entre 2.97 y 7.

#### Diagnostico diferencial radiológico

El diagnóstico diferencial radiológico, lo deberíamos establecer con las entidades siguientes: sarcoma pleomórfico indiferenciado o UPS (antiguo fibrohistiocitoma maligno), liposarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma o sarcoma fusocelular, sinovitis

villonodular, calcinosis tumoral, condrosarcoma, osteosarcoma y hemangioma, principalmente. [54,135,153,213]. Pero como ya hemos comentado el diagnóstico final se basa en la coordinación entre la clínica, la radiología y la histología y en muchas ocasiones sólo es posible esclarecerlo mediante el informe anatomopatológico.

#### **4. Biopsia**

La biopsia se define como el “examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo” y permite “diagnosticar con exactitud ciertas enfermedades”, normalmente es empleada con motivos diagnósticos.

Anteriormente, la técnica considerada de referencia era la biopsia incisional para las masas grandes y profundas, contando entre sus ventajas la posibilidad de conseguir abundante material para el diagnóstico histológico. La alternativa más correcta, en la actualidad, es realizar la biopsia de forma percutánea guiada por técnicas de imagen, por lo que será fundamental contar con unos especialistas del Servicio de Radiología con formación específica para la realización de estas técnicas. Esta forma menos agresiva de obtención de muestra ha supuesto toda una revolución desde hace más de 20 años, pasando de utilizarse en menos del 10% de los casos a más de 90% en la actualidad [117,191,192,193,194,195]. Respecto al sarcoma sinovial, si bien una punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser efectiva en otras 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, siendo de 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.

En nuestra Unidad la técnica preferible es la realización de la biopsia con control y guiado de TC, técnica actual con una eficacia entre el 70-90 % en estudios comparativos con el espécimen resecado y dependiendo de las series [196,199,200,203,204] estaría indicada cuando la visualización ecográfica no sea óptima o en el caso particular de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales en el Hospital de Sant Pau, dentro de la serie que nos ocupa, por preferencia explícita de los especialistas en radiodiagnóstico con una amplia experiencia y dominio de la técnica diagnóstica de biopsia guiada por TC en el caso concreto del sarcoma sinovial y el resto de tumores musculoesqueléticos (actualmente, en la Unidad el 95% de las biopsias realizadas son guiadas por tomografía computerizada) [205].

En la serie que nos ocupa, constuida por 102 casos de sarcoma sinovial, se dieron los siguientes resultados en relación: las biopsias de diagnóstico previas al tratamiento, fueron practicadas en 55 pacientes (53.9 %), para el resto de los pacientes se realizó el diagnóstico, o bien, en los casos más antiguos por biopsia abierta, o bien ya venían diagnosticados por cirugías previas practicadas en otros centros.

En la presente serie de pacientes se practicaron diferentes técnicas de biopsia:

- PAAF (Punción aspiración aguja fina). Se realizó en 17 pacientes (16,7%), siendo diagnóstica sólo en 3 casos (17.6% del total de PAAF). La práctica de la PAAF corresponde a los casos más antiguos o a aquellos en que, por sospecha de recidiva local superficial fue considerada su indicación por el Comité de Diagnóstico o casos biopsiados por este método en otro centro y que fueron

revisados por patólogos expertos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital. Si la la tumoración era superficial y accesible las punciones PAAF las realizaban los patólogos, si la tumoración era más profunda al tejido subcutáneo o no accesible, la PAAF era guiada por Ecografía

- Biopsia por puncion mediante Trucut (método de elección) . El Trucut es una aguja especial para biopsia dotada de una lanceta canulada donde se deposita el tejido y por un método de empuje y arrastre similar a un émbolo nos permite obtener muestras del tejido a estudiar que permiten una gran rentabilidad diagnóstica porque mediante esta técnica se respeta la arquitectura tisular.Hemos realizado esta técnica en un total de 41 casos (40.2%) También denominada “biopsia con aguja gruesa” o “core-biopsy”, se basa en la realización de la biopsia, en nuestro caso, en condiciones de asepsia, guiada por Tomografía Computerizada (TC) y en una sala específica de radiodiagnóstico equipada con tal aparataje o bien, en condiciones quirúrgicas de asepsia y antisepsia en quirófanos programados en los casos más antiguos de la serie (período comprendido entre los años 1993 y 2012).
- Biopsia a cielo abierto. Realizada en el quirófano bajo condiciones de asepsia y antisepsia mediante el método de la biopsia incisional. Fue realizada, principalmente, en los casos más antiguos de la serie (período comprendido entre los años 1983 y 1993) o bien, aquellos casos en que no se consiguió el diagnóstico después de realizar al menos dos procedimientos de biopsia por punción tipo trucut. De las 62 biopsias, que se realizaron, se utilizó esta técnica en 21 casos (33.8 %). En el 100 % de los casos se consiguió el diagnóstico.

Respecto al estudio de la técnica de biopsia como factor de riesgo tan sólo hemos encontrado una **TENDENCIA** sin significación estadística respecto a la técnica “abierta” o incisional y la aparición de recidiva local, **NO** así para la aparición de metástasis a distancia. Dicha variable no ha sido estudiada para la supervivencia global ni para la supervivencia libre de enfermedad.

De la misma manera los resultados de nuestra serie muestran que, al analizar los datos de forma agrupada, de los pacientes diagnosticados antes del año 2000 y a posteriori, **SI** encontramos una diferencia significativa ( $p=0,005$ ) en la relación con el tipo de biopsia, con mayor número de biopsias percutáneas mediante trucut en los casos tratados a partir del año 2000, en comparación con la biopsia abierta, hecho que podría ser confirmado con mayor número de casos en los próximos años, resaltando que el 95,45% de las biopsias cerradas se realizaron guiadas por TC. Igualmente se ha encontrado una **TENDENCIA** (aunque no estadísticamente significativa) en el estudio agrupado por edad de los pacientes al diagnóstico (mayores y menores de 25 años), posiblemente a favor de un aumento de número de biopsias cerradas por punción en el grupo de pacientes adultos ( $p=0,070$ ).

## **5. Diagnostico diferencial anatomopatológico**

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista anatomopatológico depende del subtipo histológico de sarcoma sinovial [114,214].

### *Sarcoma sinovial bifásico*

El subtipo bifásico es el que menos problemas de diagnóstico diferencial ocasiona, sobre todo cuando se localizan de forma próxima a articulaciones. El diagnóstico diferencial fundamental, en los casos de presentación en extremidades, se debe establecer con:

tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) y , con escasa frecuencia, casos de metástasis de adenocarcinoma en las partes blandas de extremidades.

#### *Sarcoma sinovial monofásico fibroso*

El subtipo monofásico fibroso presenta una gran dificultad para la diferenciación de otras lesiones con predominio de células fusiformes como fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, tumor maligno de vaina de nervio periférico (TMVNP), hemangiopericitoma o carcinoma fusocelular. En ocasiones se necesita recurrir a técnicas de inmunohistoquímica y, en los casos más difíciles a estudios de citogenética o de genética molecular [12,58,217].

#### *Sarcoma sinovial monofásico epitelial*

La diferenciación respecto a 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 [224].

#### *Sarcoma sinovial pobremente diferenciado*

Su apariencia histológica es semejante a los sarcomas de células pequeñas y redondeadas formada por tumores de la familia SE/PNET (Sarcoma de Ewing y Tumores Neuroectodérmicos primitivos), neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, hemangiopericitoma maligno, condrosarcoma mesenquimal o 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

[12,57,58,60,62,66,68,69,89,92,225,226].

## 6. Estadificación

La clasificación más útil desde el punto de vista pronóstico es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [109], dicha clasificación ha sufrido diferentes modificaciones o cambios en las últimas tres décadas

El sistema de estadiaje AJCC para sarcoma óseo y de tejidos blandos (SPB) ha sido revisado a la 8a edición en 2017 [231,232] (**FIGURAS 20 y 21**).

En el caso concreto de nuestra serie, los resultados obtenidos fueron (**TABLA 70**):

- Estadio IA (T1, N0, M0, G1): 2 casos (2 %)
- Estadio IB (T2, T3, T4, N0, M0, G1): 17 casos (16.7 %)
- Estadio II (T1, N0, M0, G2/3): 17 casos (16.7 %)
- Estadio IIIA (T2, N0, M0, G2/3): 19 casos (18.6 %)
- Estadio IIIB (T3, T4, N0, M0, G2/3): 37 casos (36.2 %)
- Estadio IV (Cualquier T, N1, M0, cualquier G + Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G): 10 casos (8.8 %)

No se ha podido establecer una revisión comparativa amplia por tratarse de la última edición del sistema de estadiaje AJCC publicada en 2018, por lo que no disponemos de publicaciones recientes que incluyan el sistema de estadificación, por lo tanto, solo hemos podido comparar nuestra serie (que fue estadificada de forma retrospectiva) con una publicaciones recientes (**TABLA 357**)

**TABLA 357. Comparación de los sarcomas sinoviales clasificados mediante el sistema AJCC en su 8ª edición**

ESTADIAJE AJCC (8ª Edición)	Spillane * [329]	Cates **[233]	UCCO
	2000 J Clin Oncol	2018 J Natl Compr Canc Netw	Sant Pau 2021
Estadío IA	1 (0.7 %)	870 (5.6 %)	2 (2%)
Estadío IB	3 (1.7 %)	2,126 (13.8 %)	17 (16.7 %)
Estadío II	20 (13.6 %)	4,122 (26.7 %)	17 (16.7 %)
Estadío IIIA	24 (16.3 %)	3,849 (25.0 %)	19 (18.6 %)
Estadío IIIB	86 (58.5 %)	3,071 (19.9 %)	37 (36.2 %)
Estadío IV	13 (8.8 %)	1,385 (9.0%)	10 (8.8 %)
Total de casos	147	15423	102

\*Adaptación de AJCC Staging (5th Edition)

\*\*SEER database

Respecto al Estadiaje: **SI** resultó estadísticamente significativo como factor de riesgo para la supervivencia global, para la supervivencia libre de enfermedad, para la recidiva local y para la aparición de diseminación a distancia. Por lo tanto, el estadiaje tumoral es la principal variable respecto al pronóstico global del sarcoma sinovial

## 7. Tratamiento

En líneas generales, el esquema de tratamiento del sarcoma sinovial sigue las características terapéuticas generales de los sarcomas de partes blandas (grupo al que pertenece según su clasificación). Al respecto de la clasificación de la OMS (Organización



Mundial de la Salud) se encuentra dentro del grupo de los Tumores de diferenciación incierta [51].

Históricamente, la amputación o desarticulación de extremidades se consideraba el tratamiento estándar de los sarcomas de partes blandas localizados en los miembros. Sin embargo, en las últimas décadas y debido a la aplicación del tratamiento multimodal, la mayoría de los sarcomas de partes blandas pueden ser tratados mediante conservación de la extremidad afectada y progresivamente se ha observado una disminución de los tratamientos mediante amputación o desarticulación hasta llegar a tasas actuales de cirugía ablativa menores al 10% de los casos [240]. Por tanto, en las últimas décadas, se debe establecer una clara relación entre un planteamiento conservador de la extremidad y los tratamientos coadyuvantes, sobre todo la radioterapia y la cirugía en relación con el control local del tumor [242,243,244].

La primera fase del tratamiento es la derivación apropiada a los Centros que cuentan con experiencia en el tratamiento de los tumores óseos y de partes blandas en general (Unidades de Referencia, en España CSUR y en Cataluña UEC- Unitats d'Expertesa Clínica) y es extraordinariamente importante establecer e informar adecuadamente de los circuitos y las indicaciones de derivación a estos Centros por los profesionales que valoran en otros ámbitos este tipo de tumores dentro del área de influencia de los diferentes hospitales, en la actualidad, con una organización y distribución clara, pero, anteriormente, a lo largo del transcurso de estos 35 años que abarca la serie estudiada, los criterios no eran tan claros y no estaban correctamente estandarizados. Todo ello es muy importante para conseguir una derivación adecuada de los pacientes con sarcomas de forma precoz y sin realizar previamente ningún gesto diagnóstico-terapéutico que

podiera influir sobre su manejo ulterior o sobre el pronóstico de los pacientes

[104,105,106,107].

Si estudiamos los trabajos publicados, en el trabajo de Speth y cols [319] se reporta que el 61,5 % (8 de 13 casos) de sus pacientes había sido tratado en otro centro previamente (ya sea mediante biopsia o cirugía), en el trabajo de Wisanuyotin y cols (2013) [320] muestran un 51,2 % de casos (21 casos de un total de 41), en el trabajo de Ferrari y cols [289] uno sobre 271 y en el artículo publicado por Brennan y cols [328] un total de 16.8 % (13 sobre 77 casos). Si lo comparamos con los resultados obtenidos en nuestra serie, fueron tratados por nuestra Unidad a posteriori tras haber presentado alguna medida diagnóstica (biopsia mal realizada o extemporánea) o terapéutica (cirugías inadecuadas), un numero total de 56 presentaban una cirugía previa en otro Centro externo (54.9%), en 4 de los 56 casos presentaban dos o más cirugías previas en otro Centro, correspondiendo, por lo tanto, a un 7.14 % de los casos operados previamente fuera de nuestra Unidad (**TABLA 32**).

Cuando estudiamos los tiempos de consulta (tiempo desde el inicio de los síntomas a la primera consulta médica), tiempo de diagnóstico (desde la primera consulta al diagnóstico confirmado) y tiempo de tratamiento (desde diagnóstico confirmado a inicio de tratamiento) en la presente serie. Al establecer la comparación con la literatura publicada en este sentido son coincidentes [11,108]. En nuestra serie nos encontramos con los siguientes resultados: el tiempo medio desde que el paciente presentó los primeros síntomas hasta que consultó fue de 20.41 meses (entre 1 y 2 años), el tiempo medio desde que el paciente consultó hasta que fue diagnosticado fue de 6.13 meses y el tiempo medio desde que el paciente fue diagnosticado hasta que fue tratado fue de 1.24 meses (**FIGURAS 44,45 y 46. TABLA 64**). Tras evaluar estos resultados, debe

mejorarse el tiempo de consulta, que creemos muy prolongado, mediante la implementación de métodos de formación específica poblacional sobre los criterios de alarma (sobre todo, crecimiento progresivo y dolor) aunque creemos que el hecho de que este tiempo sea prolongado se debe a que muchos tumores son profundos, indoloros, de pequeño tamaño y con un ritmo de crecimiento lento. Debe ser acortado también el tiempo de diagnóstico, aunque éste ha sido variable al cabo de los 35 años de período estudiado hacia una mejoría progresiva por la realización cada vez más rápida de las exploraciones complementarias y la biopsia (para lo cual, creemos que ha sido de extrema importancia la instauración de forma sistemática en la Unidad de un Comité de Diagnóstico con periodicidad quincenal para mejorar la puesta en común y discusión conjunta de los diferentes casos).

### **7.1 Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico es el gran pilar de la terapia multimodal para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas en general y del sarcoma sinovial en particular. El objetivo principal de la cirugía sería el de obtener márgenes quirúrgicos libres o adecuados sin que el paciente sufra menoscabo funcional importante o secuelas a corto y/o largo plazo.

Por lo tanto, los principios básicos a seguir para el salvamento de extremidades serían:

- Obtención de margen oncológico seguro
- La resección tumoral prima sobre reconstrucción
- Adecuada cobertura de partes blandas

En las últimas décadas y debido a la aplicación del tratamiento multimodal, la mayoría de los sarcomas de partes blandas pueden ser tratados mediante conservación de la extremidad afectada (cirugía de salvamento de extremidad o "limb salvage surgery") [242,243,244,288]. Progresivamente, se ha observado una disminución del tratamiento mediante amputación o desarticulación hasta llegar a tasas actuales de cirugía ablativa menores al 10% de los casos y, en algunas series, oscilando entre 7% a 29 % [240,294,319]. La tasa de amputación y/o desarticulación de nuestra serie es de 15.7 % (16 casos) la gran mayoría en los casos más antiguos de la serie o tras el diagnóstico de recidivas locales.

La técnica quirúrgica será siempre que sea posible la resección o exéresis local del tumor [48]. Enneking [236,245] y Campanacci [246], clasificaron los tipos de cirugía en relación con los márgenes quirúrgicos conseguidos en: cirugía intralesional, cirugía marginal (ambas no contempladas en el tratamiento del sarcoma sinovial salvo en casos especiales), cirugía amplia, cirugía radical y amputación o desarticulación (las tres últimas contempladas como correctas en el caso de los sarcomas sinoviales).

Al estudiar el tipo de cirugía practicada y comparando la resección con la amputación en el estudio de factores de riesgo se determinó que: **NO** existieron diferencias significativas en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, recidiva local ni para la aparición de metástasis. Pero si existieron diferencias estadísticamente significativas al estudiar los resultados funcionales que fueron sensiblemente mejores para la cirugía de salvamento.

Para valorar la calidad de la cirugía como tratamiento principal del sarcoma sinovial, se debe evaluar la calidad de la resección, siendo el factor principal la valoración de los

márgenes quirúrgicos. Según la conclusión adoptada por la Union Internacional de Control del Cancer (UICC), los márgenes quirúrgicos se definen como:

Definición de enfermedad residual en sarcoma de partes blandas por la UICC [248] , mediante correlación entre examen quirúrgico y examen anatomopatológico.

- R0: en sano
- R1: enfermedad residual microscópica
- R2: enfermedad residual macroscópica

En el tratamiento quirúrgico del sarcoma sinovial necesitaremos una cirugía lo suficientemente amplia con márgenes correctos en un equilibrio con el respeto por la función de la extremidad afecta.

En nuestra serie se realizó la valoración de márgenes en base a esta clasificación y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Márgenes R0 en un total de 66 casos (66.6 %),
- Márgenes R1 en un total de 28 casos (28.2 %)
- Márgenes R2 o con infiltración de estructuras nobles (hueso) o estructuras neurovasculares principales en extremidades en 5 casos (5 %).

Se pueden valorar los resultados comparativamente con las series publicadas siguiendo la **TABLA 358**.

**TABLA 358. Valoración comparativa de márgenes quirúrgicos según las series**

MARGENES	Gronchi [332] (2005) J. Clin Oncol	Stoeckle [333] (2006) EJSO	Lisle [331] (2009) CORR	Palmerini [330] (2009) Cancer	Speth [319] (2011) J Child Orthop	Wysanoyotin [320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Stanelle [290] (2013) Ann Surg Oncol	UCCO Sant Pau 2021
R0	556 (87 %)	147 (74%)	20 (45 %)	163 (88%)	5 (38.5 %)	9 (37.5 %)	62 (75 %)	66 (66.6 %)
R1	86 (13 %) *	53 (26%)	24 (55 %)	23 (12%) *	4 (30.7 %)	15 (62.25 %)	21 (25 %) *	28 (28.2 %)
R2	86 (13 %) *		24 (55 %)	23 (12%) *	3 (23 %)		21 (25 %) *	5 (5%)
Numero global	642 (70.4 %)	200		186 (76%)	12 (92.3 %)	24 (70.58%)	83 (75 %)	99 (97 %)
Amputacion	42 (8.3 %)			59 (24 %)	1 (7.6 %)	10 (29.41 %)	28 (25 %)	16 (15.7 %)
Margen libre	748 (82.1 %)	132 (66 %)	55 %	88 %	46.1 %	44.11 %	75 %	72 (71 %)
Recidiva local	76 (8.3 %)	24 (13 %)	16 %	18 %	39 %	17 %	20 %	33 (32.4 %)
Numero total de casos	911 **	200**	44	250**	100	41	111	102

\*No diferencia marginal e incisional o R1/R2

\*\*SPB general

En los estudios realizados y mostrados en el apartado de resultados, respecto a los márgenes quirúrgicos se estableció una asociación estadísticamente significativa a favor de los márgenes quirúrgicos libres respecto a: incremento de la supervivencia global ( $p=0.027$ ), incremento de la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0.002$ ), disminución de recidiva local y disminución de diseminación a distancia.

Por tanto, establecemos la calidad de la cirugía como valor pronóstico del control local de la enfermedad, así como de la supervivencia.

En los casos en que la resección quirúrgica planeada dejaba como secuela defectos de cobertura, se planeó la cobertura de defectos junto con el Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora contando con un equipo quirúrgico fijo adscrito a la Unidad de Tumores mesenquimales del Hospital con más de 10 años de experiencia. Respecto a la cobertura adecuada de partes blandas (que constituye uno de los objetivos básicos de la cirugía), según los resultados se obtuvo que en un total de 8 casos (8 %) fue necesaria dicha colaboración, para la cobertura de dichos casos se emplearon 8 colgajos e injertos microvascularizados: 4 casos de latissimus dorsi microvascular, 2 ATLF (Anterolateral Thigh Flap), 1 sural invertido y 1 radial (**FIGURAS 25,26 y 34**). Sin menospreciar la colaboración de otras especialidades en el tratamiento como son la Cirugía General, Cirugía Torácica y Cirugía Vasculor o bien, dentro de la misma especialidad de Cirugía Ortopédica los especialistas en Cirugía Vertebral y otras localizaciones como son la cirugía reconstructiva de extremidad superior y/o inferior.

Se estudió, asimismo, las complicaciones quirúrgicas, sobre todo, una de las más temibles y con mayor morbilidad, la infección, obteniéndose los siguientes resultados: la tasa de infección era del 13.2 % (el 61.5 % precoces y el 38.4 % tardías, antes y después de 3 meses de intervalo libre, respectivamente) asociadas a necrosis cutánea y dehiscencia de herida. El tratamiento de dichos casos ha sido expuesto con anterioridad, así como la necesidad de ingreso hospitalario para 10 de los casos (76.9 %). Respecto a la comparación con los datos publicados, la mayoría de las series reflejan datos de tasas de infección en grupos de sarcomas de partes blandas en general, sin que existan trabajos publicados que reflejen dichos datos respecto a series exclusivas de sarcoma sinovial, con tasas de infección generales que oscilan entre 8-18 %. [334,335,336]

En algunas publicaciones recientes se valora la posibilidad de que la presencia de infección podía tener un efecto positivo sobre el pronóstico de los pacientes con tumores musculoesqueléticos, pero existen diversas publicaciones que desmienten tal hipótesis [337].

Entre las complicaciones de la cirugía se produjeron lesiones neurovasculares (desde parestesias sensitivas hasta axonotmesis o lesiones vasculares) en 23 de los casos (23.2 %), todos fueron cuadros de disestesias o parestesias resueltos en el tiempo [338], sin complicaciones intra o postoperatorias graves que precisasen cirugías de rescate por lesión nerviosa (injertos nerviosos y/o artrodesis articulares o transposiciones tendinosas) o cirugías de pontaje vascular (by-pass) por lesiones arteriovenosas vasculares mayores.

El conocimiento de la existencia y la importancia de una enfermedad tan poco frecuente, en muchas ocasiones ignorada también por el paciente, son fundamentales para una asistencia de calidad en tiempo y forma, factores de los que depende el pronóstico de la enfermedad. La aproximación terapéutica adecuada se refiere, en primer lugar, al lugar 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 medicolegales. 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 [104,105,106].



Respecto a los 102 pacientes totales de la serie, un total de 56 presenta una cirugía previa en otro Centro externo (54.9%), siendo un total de 46 casos (45.1 %) los que fueron tratados de forma inicial por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital Sant Pau. En 4 de los 56 casos presentaban dos o más cirugías previas en otro Centro, correspondiendo, por lo tanto, a un 7.14 % de los casos operados previamente fuera de nuestra Unidad. Respecto a los casos que precisaron dos o más cirugías en nuestra Unidad fueron un total de 3 casos sobre 46 (6.5 %). La mayoría de estas cirugías previas fueron realizadas sin planificación y sin impresión de la posibilidad de sarcoma y el diagnóstico fue una sorpresa (en terminología anglosajona “whoops surgery”) [109] y en algunos casos fueron simples biopsias incisionales. Después los pacientes eran remitidos a nuestra Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica como Centro de Referencia. De la totalidad de los casos un 57.14 % (32/56) eran casos diagnosticados con anterioridad al año 2004, no presentándose diferencias entre los casos anteriores a dicha fecha y posteriores (se ha elegido esta fecha por volver a entrar en funcionamiento el Comité de Sarcomas tras unos años de interrupción de las reuniones). Los márgenes de las cirugías previas de otros centros solo fueron considerados libres en 4 casos (7.14 %), contaminados en 52 casos (92.8 %).

## **7.2 Tratamiento quimioterápico complementario**

El papel de la quimioterapia coadyuvante (adyuvante o neoadyuvante) en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es y ha sido un tema muy debatido y controvertido desde la instauración de dicho tratamiento en la década de los 80 del siglo pasado. En 1997 se publicó un metaanálisis que recogía los datos de la quimioterapia adyuvante o en régimen postoperatorio de un total de 1568 pacientes evaluando el valor de dicho tratamiento respecto a la supervivencia, la recidiva local y las metástasis y concluyendo

que existían diferencias significativas a favor del uso de la quimioterapia en lo que se respecta a la mejoría de la supervivencia [253].

Dados los resultados contradictorios de los ensayos incluidos en los metaanálisis, la quimioterapia adyuvante no debe ser considerada como tratamiento estándar en los sarcomas de tejidos blandos en el adulto, pudiendo ser propuesta como una opción a tener en cuenta para el paciente individual de alto riesgo (alto grado, profundo, tumor>5cm) en una toma de decisión compartida con el paciente [254,255,256,257,258,259,260].

La quimioterapia fue utilizada en forma de neoadyuvancia con el objetivo de lograr un beneficio local mediante un intento de facilitar el tratamiento local mediante cirugía, además de cumplir con los otros objetivos de tratamiento sistémico [261].

Un ensayo posterior comparó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o en régimen preoperatorio con epirubicina a dosis completas más ifosfamida frente a una quimioterapia dirigida por histotipo, este ensayo se cerró de forma prematura porque tres análisis realizados al mismo tiempo mostraron un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en favor de la terapia neoadyuvante con epirubicina e ifosfamida [262]. El ensayo ha sido modificado para probar la superioridad de la epirubicina más ifosfamida sobre la terapia dirigida a histotipo en el momento del análisis final. A la espera de estos resultados, la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas más ifosfamida durante al menos tres ciclos puede considerarse como una opción en el paciente individual de alto riesgo, mediante una toma de decisión compartida.

Durante los últimos años han cambiado los esquemas de quimioterapia utilizados en los sarcomas de partes blandas, tanto para el tratamiento neoadyuvante o adyuvante, como en la enfermedad recurrente o metastásica. Los fármacos más activos pertenecen al grupo de las antraciclinas (doxorrubicina y epirrubicina), asociados o no a oxazofosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida).

A diferencia de otros subtipos histológicos de sarcomas de partes blandas, los pacientes con sarcoma sinovial avanzado se pueden beneficiar de tratamiento con ifosfamida en “dosis altas”. La combinación de epirrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>/día x 2 días) e ifosfamida (3 gr/m<sup>2</sup>/día x 3 días) cada 3 semanas, es el tratamiento de elección en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante, administrándose entre 3 y 5 ciclos en función de la indicación terapéutica y las condiciones del paciente (edad, índice de estado general, comorbilidades, etc.).

En el tratamiento neoadyuvante se administran 3 ciclos de quimioterapia, que puede ser asociada a radioterapia si la situación clínica lo requiere. Tras los 3 primeros ciclos se realizará una reevaluación con nueva estadificación tumoral, previa a la cirugía.

Como tratamiento adyuvante postquirúrgico, en los últimos años, el número de ciclos administrado se ha reducido de 5 a 3, con el fin de evitar toxicidad acumulada por los fármacos, planificación apoyada por los resultados de ensayos clínicos que demuestran igual eficacia. En el caso de necesitar tratamiento adyuvante con radioterapia, usualmente esta se retrasa al fin del tratamiento con quimioterapia, si bien ocasionalmente se realiza de forma concomitante con la quimioterapia con ifosfamida exclusivamente (para evitar la toxicidad sinérgica de la asociación de antraciclinas y radioterapia).

Si el paciente tuviese indicación de tratamiento mediante radioterapia preoperatoria, dicho tratamiento no debe retrasar el inicio de la quimioterapia. Se han proporcionado pruebas sobre su tolerabilidad cuando se combina con quimioterapia preoperatoria con epirubicina a dosis completas más ifosfamida.

En un gran estudio aleatorizado de fase III (en pacientes con tumores de grados 2–3, profundos, >5cm), la hipertermia regional asociada a la quimioterapia sistémica aportó beneficios estadísticos en supervivencia libre de progresión local y en supervivencia libre de enfermedad [263]. En el caso de nuestra serie no hemos aplicado hipertermia regional ni tampoco la técnica de perfusión aislada de extremidad.

Existen diversos estudios que han indicado que el sarcoma sinovial podría ser más sensible al tratamiento sistémico con quimioterapia respecto a otros subtipos de sarcomas de tejidos blandos [58]. Los estudios realizados con respecto a sarcoma sinovial reflejan la dificultad, dada su escasa incidencia, para realizar ensayos aleatorizados con quimioterapia coadyuvante en régimen tanto neoadyuvante como adyuvante, por lo que, en general, hemos de basarnos en la limitación de la variabilidad en los estudios retrospectivos que pueden aportar alguna información útil. Existen estudios que no apoyan la hipótesis respecto al beneficio de la quimioterapia, es decir, no encuentran diferencias significativas en cuanto a supervivencia, recidiva local o extensión de la enfermedad. [13,264,265].

La diferente estrategia de tratamiento y resultados en los sarcomas sinoviales en edad infantil con respecto a los adultos respecto al uso de la quimioterapia quedan reflejadas en la literatura, dado que en los niños se han observado tasas de respuesta a la quimioterapia más satisfactorias, por lo que, dentro del campo de la Oncología Pediátrica es considerado como un tumor tan quimiosensible como el rhabdomyosarcoma [13,14,15,16,266]. En nuestra serie no han existido diferencias en los tratamientos combinados separando dos grupos por

edad (mayores y menores de 25 años). De igual manera que con los tumores pediátricos si que existen estudios en los que se demuestran beneficios en subgrupos de pacientes que presentan tumores con características biológicas específicas, como la diferenciación entre SYT-SSX1 o SYT-SSX2, lo cual es actual objeto de investigación [93,99].

En líneas generales, la quimioterapia adyuvante nunca debe ser indicada para rescates de cirugías inadecuadas. En cualquier caso, la quimioterapia adyuvante no se utiliza en subtipos histológicos conocidos con escasa o nula respuesta. El enfoque estándar de las recaídas locales es paralelo al enfoque de la enfermedad local primaria, a excepción de una planificación más amplia con radioterapia preoperatoria o postoperatoria y/o quimioterapia, si no se llevó a cabo previamente. En enfermedad diseminada pulmonar, la quimioterapia puede añadirse a la cirugía como una opción, teniendo en cuenta los factores influyentes sobre el pronóstico (un breve intervalo de tiempo libre de enfermedad y un alto número de lesiones son factores adversos, fomentando la adición de quimioterapia), aunque hay una falta de evidencia formal de que mejora el resultado. La quimioterapia es administrada preferentemente antes de la cirugía para evaluar la respuesta tumoral y, por lo tanto, modular el tratamiento. En los casos en que las metástasis pulmonares son sincrónicas, en ausencia de enfermedad extrapulmonar, el tratamiento estándar es quimioterapia. La cirugía de las metástasis pulmonares residuales completamente resecables puede ofrecerse como una opción, especialmente cuando se logra una respuesta tumoral [267].

La enfermedad metastásica extrapulmonar se trata con quimioterapia como tratamiento estándar [267]. En casos altamente seleccionados, la cirugía de metástasis que responde puede ofrecerse como una opción después de una evaluación multidisciplinaria, teniendo en cuenta la localización y la historia natural de la enfermedad en el paciente individual. La

cirugía, las ablaciones por radiofrecuencia o la radioterapia de metástasis extrapulmonares pueden ser una opción sin quimioterapia en casos altamente seleccionados (por ejemplo, algunos pacientes con liposarcoma mixoide, tumor fibroso solitario).

La quimioterapia estándar se basa en las antraciclinas como tratamiento de primera línea. La poliquimioterapia con antraciclinas en dosis adecuadas más ifosfamida puede ser el tratamiento de elección, particularmente en subtipos sensibles a la ifosfamida, cuando se considera que una respuesta tumoral es potencialmente ventajosa en pacientes con una buena calidad de vida (performance estatus, PS). Recientemente, un estudio de fase II relativamente pequeño probó la combinación de doxorubicina con un anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA), olaratumab, y mostró una supervivencia global superior respecto a tratamiento con doxorubicina sola, aunque con un beneficio menor y no estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta [269]. Los mecanismos para el valor añadido de la combinación de doxorubicina con un inhibidor PDGFRA no se entienden completamente y, además, los resultados notificados recientemente de ANNOUNCE, el estudio de fase III de olaratumab en combinación con doxorubicina en pacientes con sarcomas de tejido blando avanzados o metastásicos, no confirmaron el beneficio clínico de olaratumab en combinación con doxorubicina en comparación con la doxorubicina sola.

Un estudio de fase III comparó doxorubicina sólo con la combinación de gemcitabina y docetaxel como tratamiento inicial en pacientes avanzados con SPB. La combinación no mostró ninguna mejora en la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva (ORR) y no se recomienda generalmente como una terapia de primera línea para pacientes avanzados con SPB [270].

Respecto a sarcoma sinovial en enfermedad avanzada o diseminada, diferentes estudios inciden en que los casos de sarcomas sinoviales avanzados son un subgrupo distinto de SPB, con una mejor respuesta a la quimioterapia sistémica y mayores valores de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En enfermedad metastásica de primera línea, el tratamiento combinado con doxorubicina e ifosfamida es una opción preferida en pacientes aptos, mientras que en otros pacientes se puede considerar la doxorubicina secuencial y la ifosfamida. En segundas líneas y posteriores, pazopanib y trabectedina han mostrado actividad. Existen nuevos enfoques para tratar la SS metastásicos bajo investigación, tanto en modelos preclínicos como clínicos, incluyendo otros inhibidores del receptor de la tirosin quinasa, moduladores epigenéticos, compuestos que interfieren con la respuesta al daño del ADN (DDR) e inmunoterapia. [271,272,273,274,275,276].

Respecto a la presente serie, la quimioterapia fue empleada de la siguiente forma: recibieron quimioterapia coadyuvante un 70.6 %, siendo de forma neoadyuvante o preoperatoria el 18%, en forma adyuvante o postoperatoria el 44.4 % y 37.5 % en régimen neoadyuvante y adyuvante (de forma pre y postoperatoria).

Los regímenes empleados fueron (por orden de mayor a menor): ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dacarbazina (25%), ifosfamida más epirrubicina (19.4 %), adriamicina más ifosfamida (18.1 %), adriamicina (16.6 %), ifosfamida a altas dosis (8.3 %), ifosfamida y doxorubicina (4.1%), olaratumab y doxorubicina (2.8 %), protocolo MSKCCP6 (2.8 %) y doxorubicina lisosomal única (2.8 %). Por lo tanto, si hacemos una estimación de las drogas mayormente empleadas se empleó adriamicina en 66.6 % de casos siendo seguida por el uso de ifosfamida en un 52.7 % de los casos.

Un 75% de pacientes tuvo una buena tolerancia al tratamiento con quimioterapia y el 25 % restante presentó una intolerancia moderada o discreta, siendo las complicaciones más

frecuentes del total de casos tratados con quimioterapia: náuseas y vómitos (25 %), toxicidad hematológica leve-moderada (18%), alopecia aislada (8.3%), náuseas, vómitos y alopecia (7 %), mucositis asociada o no a otras complicaciones (7 %), neuropatía periférica (4.2 %), cardiotoxicidad grave (2.7 %), insuficiencia renal grave por nefrotoxicidad (1.38 %) y ototoxicidad (1.38 %). Datos comparables a la serie de Gronchi y cols. del año 2017 [262].

La media de días de ingreso por complicaciones relacionadas con la quimioterapia fue de  $10.35 \pm 11.84$  días [rango: 0-45].

En los 40 casos en que se utilizó quimioterapia en régimen neoadyuvante o preoperatorio se objetivó respuesta patológica y /o radiológica en 32 casos (80%).

La quimioterapia, estudiada de forma aislada resultó estadísticamente significativa de forma positiva para la reducción de recidivas locales ( $p=0,016$ ), para la disminución de diseminación a distancia ( $p<0.001$ ) y demuestra una mejoría en los resultados funcionales ( $p<0.001$ ).

Respecto al análisis por grupos, **NO** se observaron diferencias entre los pacientes menores de 25 años respecto a los adultos, se infiere una **TENDENCIA** a un menor uso de quimioterapia en los casos tratados después del año 2000 y **SI** se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral y el uso de quimioterapia ( $p<0.001$ ) a favor de su indicación en tumores de mayor tamaño (>5 cm)

### **7.3 Tratamiento radioterápico complementario**

El tratamiento local de los sarcomas de partes blandas se basa en la combinación de cirugía y radioterapia, ya que esta aumenta significativamente el control local. La combinación de estos tratamientos se considera como tratamiento estándar. El uso de la radioterapia en formato pre- o postoperatoria sigue constituyendo una cuestión debatida en la actualidad, y la elección de tratamiento, al no existir consenso en esta



cuestión, debe ser necesariamente individualizada dentro del ámbito de Comités de Tumores Musculoesqueléticos de referencia y con experiencia contrastada. Uno de los trabajos publicados más importantes en este ámbito es el de O'Sullivan y cols [279], se trata de un estudio aleatorizado comparando el uso de radioterapia en régimen preoperatorio y postoperatorio, existiendo un beneficio en control local en ambos regímenes. La RT preoperatoria está asociada aun aumento de complicaciones de herida quirúrgica que se incrementaba a 35% en comparación con la preoperatoria con solo 17% de los casos con presencia de problemas de cicatrización. En la RT preoperatoria la dosis recomendada es de 50 Gy a 2 Gy por fracción, sin boost.

Por otro lado, la RT postoperatoria está asociada a más fibrosis y edema. Por lo tanto, la indicación de uso de la radioterapia para el control local está clara, aunque el régimen (neoadyuvante o adyuvante) se tiene que decidir en el Comité multidisciplinar. La RT está indicada en los casos de tumoraciones profundas o grandes (mayores de 5cm), medio o alto grado histológico o en aquellos casos en que tras la resección quirúrgica inicial no se consigan márgenes libres, si bien es cierto que no se asocia a una mejoría de la supervivencia [65]. En los casos de márgenes positivos, distintos autores defienden realizar una nueva resección quirúrgica primaria, para posteriormente administrar la radioterapia sobre el lecho tumoral [194,290]. Aún así los porcentajes de administración varían mucho entre unas series y otras, desde el 86 % al 37 % [194].

Respecto al sarcoma sinovial en particular, en la literatura se recomienda el mismo manejo en el tratamiento respecto al resto de los sarcomas de partes blandas, incluyendo la RT como tratamiento de elección. Si los márgenes quirúrgicos son negativos, la radioterapia adyuvante se recomienda en base a la presencia de factores de riesgo como pueden ser la localización, el tamaño o la proximidad a estructuras

críticas, siempre en el ámbito de comités con experiencia en el tratamiento del SS. 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% [239,288].

En las últimas dos décadas, diferentes estudios en 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 presentaron tasas de control local cercanas al 80% en casos tratados con radioterapia adyuvante en comparación con series exclusivamente quirúrgicas que conseguían tasas, en tumores grandes (mayores de 5 cm) alrededor del 60% [13,289,290]. En estos estudios se destacan tasas de recidiva local tras cirugía marginal que pueden variar entre la administración de radioterapia o no entre el 7% al 57%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas si la resección era R0 [290]. Dichos estudios concluyeron que los márgenes positivos afectaban sólo al control local, que la radioterapia adyuvante es importante en tumoraciones grandes y si no se consiguen márgenes quirúrgicos libres y que no es necesaria la irradiación de las cadenas ganglionares [289,290,291]. Si los márgenes no son libres, se debe valorar una nueva cirugía de revisión que tendría como objetivo conseguir márgenes negativos para posteriormente administrar radioterapia [291,339].

En el presente estudio, se utilizó radioterapia externa (RTE). La radioterapia se aplicó en un 73.52 % de los pacientes de la serie, aproximadamente 3/4 partes. Tan sólo en un 6.7 % de los casos en régimen preoperatorio con dosis de hasta 50 Gy y en régimen postoperatorio llegando a 65 Gy como cálculo de dosis media, siendo irradiado un 88 % del total de casos, tan sólo se llevo a cabo tratamiento completo preoperatorio y postoperatorio en un 5.3 % del total de casos. Por lo tanto, el total de casos tratados

con radioterapia preoperatoria es de un 12 % (mediante inclusión de casos con radioterapia preoperatoria únicamente y casos con tratamiento completo). La tolerancia al tratamiento fue buena en un 92 % de casos, presentando mala tolerancia franca tan sólo en un 8 % con graves problemas de cicatrización de partes blandas y/ o infección, siendo las complicaciones menores de la serie de pacientes irradiados tales como un 34.6 % de casos de radiodermatitis o epitelitis en menor y mayor grado en total sin tener en cuenta gradación según las escalas CTCAE y RTOG (pudiendo ser este estudio sugerencia para futuras evaluaciones), astenia o dolor muscular presente de forma clínica clara en un 14.6 % y rigidez clínica y funcionalmente limitante en un 14.6 %. La media de días de ingreso por complicaciones relacionada con la radioterapia (RDT) fue de  $0.79 \pm 2.66$  días [rango: 0-15].

La radioterapia, estudiada de forma aislada **SI** resultó estadísticamente significativa de forma positiva para la reducción de recidivas locales ( $p=0,046$ ), pero **NO** resultó significativa para la disminución de diseminación a distancia ni para una mejoría en los resultados funcionales.

Respecto al análisis por grupos, **NO** se observaron diferencias entre los pacientes menores de 25 años respecto a los adultos, asimismo **NO** se observaron diferencias en los casos tratados después del año 2000 y **NO** se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral y el uso de radioterapia.

#### **7.4 Tratamiento complementario (combinación de tratamientos)**

El sarcoma sinovial (tanto en su forma localizada como en los casos de recidiva local o extensión a distancia) tiene un tratamiento estándar controvertido debido al análisis de los regulares resultados obtenidos con combinaciones de quimioterapia coadyuvante asociada a cirugía y radioterapia.

El papel de las terapias complementarias (quimioterapia y radioterapia en sus diferentes modalidades) es un tema en discusión y no aclarado actualmente ya que los estudios publicados no coinciden en la indicación, el esquema ni en los resultados obtenidos, por lo que las tasas de utilización no coinciden entre sí. **(TABLA 359)**

**TABLA 359. Valoración comparativa de tratamientos complementarios en diferentes series**

TRATAMIENTOS ADYUVANTES	Spillane[329] (2000) J Clin Oncol	Brennan*[328] (2010) Ped.Blood Can	Speh**[319] (2011) J Child Orthop	Stanelle***[290] (2013) Ann Surg Oncol	Wysanoyotin[320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Vlenterie****[270] (2016) Eur J Can	Vining[265] (2017) J Surg Oncol.	UCCO Sant Pau 2021
RT	137 (86.1 %)	31 (40.1 %)	9 (69.2 %)		15 (37%)	128 (40.8 %)	209 (38.4 %)	75 (73.52 %)
QT	80 (50.3 %)	50 (64.9%)	7 (53.8 %)		32 (78%)	170 (54.3 %)	192 (35.2 %)	72 (70.6 %)
<b>CIR</b>		25 (32.5 %)	1 (8%)	19 (17.1 %)			148 (27.2 %)	12 (11.7 %)
<b>RT</b>					9 (22 %)			1 (1 %)
<b>QT</b>		2 (3%)						2 (2 %)
<b>CIR+QT</b>		19 (24 %)	3 (23 %)	38 (34 %)	9 (22%)	137 (43.7 %)	131 (24.1 %)	14 (13.7 %)
<b>CIR+RT</b>	57 (35.8 %)	2 (3 %)		7 (6 %)	15 (37%)	98 (31.3 %)	204 (37.5 %)	15 (14.7 %)
<b>CIR+RT+QT</b>	80 (50.3 %)	24 (31 %)		47 (43 %)	8 (19.5 %)	78 (24.9 %)	61 (11.2 %)	58 (56.8 %)
<b>QT+RT</b>	22 (13.8 %)	5 (6 %)	9 (69%)					
<b>n</b>	159	77	13	111	41	313/3330	544	102

\* Incluye tronco y cabeza y cuello

\*\* Menores de 20 años

\*\*\* Pediátricos, no demostró superioridad de los tratamientos coadyuvantes, la mayoría de las extremidades

\*\*\*\* Metaanálisis EORTC

En nuestra experiencia los resultados obtenidos fueron:

1. La combinación más utilizada fue la que incluyó cirugía, radioterapia y quimioterapia con un total de 58 casos (56.8 %)
2. La combinación de radioterapia y cirugía con 15 casos (14.7 %).

3. La combinación de cirugía y quimioterapia con 14 casos (13.7 %).
4. Cirugía como tratamiento único en 12 casos (11.7 %),
5. Quimioterapia se aplicó como único tratamiento en 2 casos (2 %)
6. Radioterapia aislada en 1 caso (1 %).

La mayoría de los casos, por lo tanto, fue tratado mediante asociación de quimioterapia, radioterapia y cirugía, existiendo un equilibrio entre los casos tratados mediante quimioterapia más cirugía y radioterapia más cirugía. A destacar los 12 casos tratados mediante cirugía como tratamiento único que correspondían a casos de la serie más antigua (década de los 80) y los casos anecdóticos de tratamiento único mediante quimioterapia o radioterapia.

Si comparamos los resultados con la bibliografía publicada destaca la heterogeneidad de la combinación de tratamientos según las series publicadas, hecho que pudiera ser explicado por la experiencia general de cada grupo estudiado (observese las diferencias continentales y/o nacionales). Sin embargo, la comparación de porcentajes globales entre la adición de quimioterapia y radioterapia al tratamiento según número de casos y porcentajes de las series están correctamente balanceados.

Sin embargo, al estudiar los factores de riesgo en la presente serie la diferente combinación de tratamientos **SI** resultó estadísticamente significativa para una mejoría en el pronóstico con respecto a la combinación de quimioterapia, radioterapia más cirugía cuando se estudió la supervivencia global ( $p=0.004$ ), también respecto a la recidiva local ( $p=0.006$ ), incluso al estudiar de forma aislada la quimioterapia ( $p=0,016$ ) y la radioterapia ( $p=0,046$ ) y la diseminación metastásica disminuyó al aplicar tratamientos combinados ( $p<0.001$ ) o al estudiar la quimioterapia de forma aislada ( $p<0.001$ ). Al estudiar los resultados funcionales de

los pacientes éstos mejoraron al aplicar combinación de tratamientos ( $p < 0.001$ ) y al estudiar los casos tratados con quimioterapia ( $p < 0.001$ ), sin embargo, el efecto de la radioterapia no los mejoró. **NO** se encontró significación estadística con respecto a la supervivencia libre de enfermedad.

Al realizar el estudio por grupos **NO** se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tratamientos realizados por combinación: antes y después del año 2000, al separar grupos según la edad de los pacientes (mayores y menores de 25 años). **SI** que se obtuvo significación estadística ( $p = 0.006$ ) al evaluar el tratamiento combinado y el uso de quimioterapia ( $p = 0.001$ ) con respecto al tamaño de los tumores (a favor de un mayor uso en tumores mayores de 5 cm)

Por tanto, los resultados actuales indican que hoy día la resección quirúrgica, asociada a la radioterapia cuando existan factores de riesgo locales son el “patrón oro” en el tratamiento del sarcoma sinovial [117,291,292], y se precisa de estudios para tomar en cuenta subgrupos que se puedan satisfacer del beneficio asociado de la quimioterapia.

### **7.5 Tratamiento dirigido: terapias diana mediante biológicos**

El sarcoma sinovial (tanto en su forma localizada como en los casos de recidiva local o extensión a distancia) presenta un tratamiento estándar controvertido debido al análisis de los regulares resultados obtenidos con combinaciones de quimioterapia coadyuvante asociada a cirugía y radioterapia.

Debido a lo anteriormente expuesto se ha intentado buscar nuevos enfoques terapéuticos mediante estudios y ensayos de biología molecular y terapias dirigidas mediante “dianas terapéuticas”.

En oncología y en la última década, el objetivo ideal es conseguir moléculas que actúen específicamente sobre las células tumorales. Así, disponemos de múltiples estudios sobre nuevos fármacos dirigidos al tratamiento de los sarcomas de partes blandas, y entre ellos el sarcoma sinovial (**TABLA 6**).

En resumen, tras la valoración del tratamiento del sarcoma sinovial, en la presente serie a lo largo de 35 años con 102 casos evaluados y tratados por la misma Unidad, realizamos un análisis por datos agrupados, entre los pacientes previos al año 2000, y posteriores. **SI** pudimos observar diferencias significativas positivas para los casos tratados después del año 2000 en el sexo de los pacientes (con escasa potencia  $p=0.045$ , debido a la diferencia numérica de los grupos), el uso de las pruebas complementarias más novedosas del nuevo siglo (RMN y PET), así como un resultado significativo que se podría comprobar con mayor casuística respecto al tipo de biopsia (a favor de un aumento de las biopsias por punción a partir del año 2000), la técnica quirúrgica (a favor del salvamento y 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 [12,148,131,165]), menor aparición de recidiva local y mejores resultados funcionales. Asimismo constatamos la existencia de una **TENDENCIA** a un menor uso de quimioterapia en los casos tratados después del año 2000. **NO** encontramos diferencias significativas cuando estudiamos los siguiente factores: edad media al diagnóstico, localización en extremidades y por segmentos, combinación de tratamiento, tratamiento mediante radioterapia, factores anatomopatológicos (variante histológica, volumen medio, existencia de márgenes libres), complicaciones (infección quirúrgica), aparición de metástasis y, finalmente, supervivencia global.

## 8. Recidiva, metástasis y factores pronósticos

El sarcoma sinovial es un tumor de partes blandas agresivo y a pesar de una planificación y estrategia terapéutica adecuada: la recidiva local, la diseminación a distancia y la baja supervivencia es presente y común. La tasa general de recidiva local en estudios con alto número de pacientes puede oscilar entre 15-40 %, mientras que la tasa de metástasis a distancia oscila entre 10-55%.

El pronóstico empeora para aquellos casos tratados sólo con resección local, márgenes inapropiados y sin tratamiento coadyuvante, presentando recidivas hasta en el 80%. Las metástasis se localizan principalmente en el pulmón, seguido de los ganglios linfáticos y los huesos. Aunque normalmente se dan en los primeros 5 años tras el diagnóstico inicial, existen casos de metástasis tardías [314], hasta incluso tras más de 20 años de intervalo temporal libre de enfermedad y también se observan casos de metástasis al diagnóstico inicial con una tasa menor al 10% [315]. En la mayoría de los casos, sin embargo, las recidivas se manifiestan en los 2 primeros años después del tratamiento inicial [315,316].

En nuestra muestra encontramos datos similares a los ya referidos (**TABLA 360**)



**TABLA 360. Datos en tasas y tiempo medio de aparición de recidivas locales y metástasis de las diferentes series**

RECIDIVA LOCAL Y A DISTANCIA	Palmerini* [330] (2009) Cancer	Speh [319]** (2011) J Child Orthop	Wysanoyotin[320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Stanelle ***[290] (2013) Ann Surg Oncol	Scheer**** [315] (2016) Ann Surg Oncol	UCCO Sant Pau 2021
% RECIDIVA LOCAL	16%	39 %	17 %	26.5 %	42 %	32.4 %
Tº medio (meses)		38.4	10	15	38.4	45.6
Rango (meses)		[8.4-122]	[2-60]		[10.8–139.2]	[2-240]
% METASTASIS	22.5 %	31.9 %	22 %	61.8 %	46 %	39.2 %
Tº medio (meses)		25.2	12	21	27.6	17.6
Rango (meses)	250	[9.6-57.6]	[3-60]		[10.8–75.6]	[0-216]
Numero de casos	294	13	41	111	220	102

\*Follow-up 30 años

\*\*Pacientes con enfermedad localizada. Menores de 20 años

\*\*\* Pediatricos, no demostró superioridad de los tratamientos coadyuvantes, la mayoría de las extremidades

\*\*\*\*Jovenes y adultos jóvenes. Estudio de recidivas locales

### Recidiva local primaria

La tasa general de recidiva local en estudios con alto numero de pacientes puede oscilar entre 15-40 %. En la presente serie se han estudiado diversos factores en relación con la presencia de recidivas locales:

- la recidiva local primaria se observó en un 32.4 %,
- la forma de presentación que llevó a la sospecha clínica y al diagnóstico fue la presencia de tumoración (66.6 %), inflamación local (24.2 %) y el dolor más la alteración funcional (9 %), sobre el total de casos recidivados en primer episodio. En algunos de los casos se sospechó la presencia de una probable recurrencia de la enfermedad en base a la

presentación de diversas manifestaciones clínicas o formas iniciales de presentación, pero se escogió la de mayor relevancia clínica

- A la exploración física, lo más frecuente también fue la palpación de tumoración (51.5%), impotencia funcional leve o moderada (42.4 %) y en 2 casos no se encontraron hallazgos físicos en la exploración que fue considerada como anodina (6.1 %) por lo que la recidiva local fue diagnosticada mediante las exploraciones complementarias de seguimiento.

Desde que se realizó el tratamiento primario de la tumoración hasta la aparición de la recidiva pasaron una media de  $45.6 \pm 56.51$  meses [rango: 2-240].

El diagnóstico de los casos de recidiva local se estableció de forma más frecuente mediante RMN (63.6%), seguido de la biopsia (15.1%) y PET (3%). En un 18.1 % fue necesario proceder a biopsia de la lesión sospechosa por dudas para el diagnóstico y en todos estos casos fue confirmada la recidiva local: se practicó biopsia guiada por TC tras la RM local (15.1 %) y se practicó una biopsia PAAF guiada por ECOGRAFIA (3%).

Los tratamientos indicados y practicados para los 33 casos con recidiva local fueron:

- Cirugía practicada (90.9 %)
  - resecciones locales (66.6 %)
  - amputaciones (24.2 %)
- Tratamiento de soporte o paliativo (9 %)

#### *Recidiva local secundaria*

- La tasa de pacientes que presentaron recidiva local secundaria tras una recidiva primaria fue de 39.3 %.
- la forma de presentación clínica de la recidiva local secundaria destacaba la presencia de tumoración (76.9 %), inflamación (15.38 %) y dolor más alteración funcional (7.7 %).

- A la exploración física practicada, el hallazgo más frecuente fue la palpación de tumoración (46.1 %) seguido por la inflamación como signo principal (30.7 %), el dolor más alteración funcional (7.6 %) y la exploración resultó anodina (15.4 %).

Observándose por lo tanto, un leve incremento en la aparición de síntomas y signos en la recidiva local secundaria, respecto a la recidiva local primaria.

El tiempo medio de aparición de la recidiva secundaria fue de  $22.92 \pm 14.43$  meses [rango: 3-55]. Existiendo, por lo tanto, una disminución prácticamente a la mitad del tiempo libre de recidiva local secundaria respecto al tiempo medio de aparición de recidiva local primaria.

El diagnóstico de los casos de recidiva local secundaria se estableció de forma más frecuente mediante RMN (76.9%), seguido de la biopsia (7.7 %). Se practicó biopsia guiada por TC tras la RM local (15.4 %), datos similares a la recidiva local primaria.

El tratamiento más frecuentemente empleado en los casos de recidiva local secundaria fue el tratamiento quirúrgico (84.6 %):

- resecciones locales (38.46 %)
- amputaciones (38.46 %)
- desarticulación escapulotorácica (7.7 %)

Los casos restantes recibieron tratamiento paliativo (15.4 %)

Se observa, por lo tanto, un incremento al duplicarse la tasa de amputaciones y desarticulaciones al realizar la comparación del tratamiento quirúrgico de la recidiva local primaria respecto a la recidiva local secundaria (24.2 % a 46.1 % respectivamente)

### Recidivas múltiples

Los pacientes fueron clasificados según el número de recidivas: con una recidiva fueron 33 casos, dos recidivas locales (39.4 % sobre todos los casos recidivados), 3 o más recidivas locales (69.3 % sobre los casos con recidiva secundaria): 3 casos 3 episodios de RL, 1 caso 4 episodios, 3 casos 5 episodios y un caso 7 recidivas locales.

Con respecto a la recidiva local, **SI** resultaron estadísticamente significativos: los márgenes quirúrgicos correctos ( $p < 0.001$ ), los estadíos menores obteniendo mejores resultados según el sistema de estadiaje AJCC ( $p = 0.023$ ), la modalidad de tratamiento combinado ( $p = 0.006$ ) y también para los tratamientos con quimioterapia ( $p = 0.005$ ) y radioterapia de forma aislada ( $p = 0.046$ ). Con una **TENDENCIA** hacia un aumento de la tasa de recidivas locales en la práctica de biopsia previa abierta o incisional-escisional y la cirugía practicada en otro centro sin planificación. **NO** mostraron significación estadística: sexo, edad al diagnóstico, localización general y por segmentos, cirugía en Unidad Especializada, variante histológica, grado de diferenciación anatomopatológico, tamaño mayor o menor de 5 cm, volumen del tumor y los tiempos diagnósticos y terapéuticos

Al realizar el estudio por grupos **SI** se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.005$ ) respecto a la presencia de recidiva local en el análisis por grupos temporales (casos previos al año 2000 y casos posteriores al año 2000): la probable explicación incluiría 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. **NO** se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de recidivas locales al separar grupos según la edad de los pacientes (mayores y menores de 25 años) y tampoco respecto al tamaño de los tumores (mayores y menores de 5 cm).

### Metastasis a distancia

Observamos la presencia de metástasis a distancia en un 39.2 %, de los cuales un 22.5% de ellos en el momento del diagnóstico inicial

La localización más frecuente fue pulmonar (80 %), seguida por las metástasis ganglionares (17.5 %) y las metástasis hepáticas con (2.5 %). En algunos casos particulares (30%) se asociaron metástasis pulmonares con otras localizaciones metastásicas (n=12): ganglionares (n=4), óseas (n=5), mama (n=1), mama y cerebrales (n=1) y hepáticas y retroperitoneales (n=1)

El tiempo medio desde que se produjo el diagnóstico de sarcoma sinovial hasta la metástasis fue de  $17.6 \pm 38.5$  meses [rango: 0-216].

El diagnóstico se estableció con las siguientes pruebas complementarias, como método principal: TC toracoabdominal (55 %), Rx tórax (30 %), PET-TC (10 %) y PAAF con guiado por ecografía y TC (5 %).

En 13 de los casos en que aparecían dudas diagnósticas el diagnóstico fue establecido mediante la asociación entre diversas técnicas complementarias de diagnóstico como fueron: la radiología torácica no fue suficiente para diagnóstico y se asoció a TC toracoabdominal (n=7), asociación de TC toracoabdominal y RM (n=3), TC y PET-TC por dudas diagnósticas (n=2), radiología torácica, TC y RM (n=1) y radiología torácica, TC y PET-TC (n=1)

El tratamiento empleado fue la cirugía en una tercera parte de los casos (32.5 %), mediante procedimientos de resección pulmonar por cirugía torácica en (25 % de los casos totales de diseminación) y se llevaron a cabo 71.5 % de linfadenectomías sobre el total de casos de metástasis ganglionares En el resto de los casos, el tratamiento realizado no fue quirúrgico (67.5 %): la quimioterapia (74 %) y las medidas paliativas (26 %). Respecto a los que se operaron, en el caso de las metástasis pulmonares recidivaron el 50 % después de las

toracotomías practicadas antes de los 12 meses. En 3 de los casos se practicó nueva cirugía de resección. No encontramos recidivas locales tras las linfadenectomías practicadas. Este enfoque más agresivo sobre los casos que presentaron metástasis a distancia corresponde a la época más reciente en los casos estudiados, lo que evidencia el cambio de tendencia en el tratamiento cada vez más agresivo y de índole quirúrgica en casos seleccionados.

Con respecto a la diseminación a distancia, **SI** resultaron estadísticamente significativos:

los márgenes quirúrgicos correctos ( $p=0.001$ ), los grupos de estadiaje a favor de grupos menores y menor aparición de metástasis ( $p<0.001$ ), el tamaño tumoral con datos más favorables en tumores de menor tamaño ( $p=0.046$ ), la modalidad de tratamiento combinado ( $p<0.001$ ) y la quimioterapia como tratamiento aislado ( $p<0.001$ ) y respecto a una mayor tasa de diseminación en los casos de recidiva local ( $p<0.001$ ). Se demostró una **TENDENCIA** hacia un aumento de la tasa de metástasis a distancia respecto a la variante histológica: tendencia favorable a la variante bifásica (menor presencia de diseminación a distancia), el grado de diferenciación anatomopatológico de forma favorable a los tumores de menor grado (menor presencia de diseminación a distancia) y, por último, respecto al volumen tumoral con resultados favorables a los tumores de menor volumen (menor presencia de diseminación a distancia). **NO** mostraron significación estadística: sexo, edad al diagnóstico, localización general y por segmentos, cirugía practicada en otro centro sin planificación, tipo de biopsia (punción/abierta), cirugía en Unidad Especializada, uso de radioterapia y, finalmente, los tiempos diagnósticos y terapéuticos.

Al realizar el estudio por grupos **SI** se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.046$ ) respecto a la presencia de metástasis a distancia tras dividir los grupos en tumores mayores y menores de 5 cm. **NO** existió, sin embargo, relación

estadísticamente significativa en el análisis por grupos temporales (casos previos al año 2000 y casos posteriores al año 2000) ni respecto a la edad de los pacientes (mayores y menores de 25 años).

## 9. Seguimiento

Los pacientes fueron sometidos a seguimiento clínico y radiológico, mediante visita médica durante la quimioterapia tras cada ciclo con estudio analítico completo y radiología simple de tórax más tomografía computerizada (TC) torácica o toracoabdominal (cada tres meses), en el caso de tratamiento radioterápico control por el oncólogo radioterapeuta mensual y respecto al control local por el cirujano se realizaron visitas quincenales postoperatorias y después trimestrales con resonancia magnética (RM) de control durante los dos primeros años pasando a ser semestrales hasta el quinto año y anuales hasta cumplir una década de seguimiento.

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes de la serie fue de  $92.77 \pm 68.15$  meses [rango: 2-300]. Por lo tanto, un seguimiento medio entre 7-8 años.

Si revisamos los datos publicados vemos que el tiempo medio de seguimiento recogido en las diferentes series es muy irregular oscilando entre tan sólo 19 meses (menor a 2 años) [321] y en otras puede llegar a 166 meses (mayor a 10 años) [320]. **(TABLA 361)**

## 10. Supervivencia global

El tiempo medio de supervivencia global (SG) de los enfermos de la serie fue de  $128.6 \pm 107.2$  meses [rango: 3-440]. Lo que supone un tiempo medio de supervivencia global fue de 10.7 años. La SG a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 98 %, 89.2 %, 80 % y 66.6 % respectivamente **(FIGURA 40. TABLA 62)**

La supervivencia a los 5 años de los sarcomas sinoviales oscila entre el 35% y el 75%, mientras que a los 10 años oscila entre el 20 y el 60%, esta diferencia refleja la incidencia de casos con metástasis tardías que superan los 5 años. En general, la supervivencia global media es del 60% a 5 años, aunque esta supervivencia está influenciada por la edad (en términos generales la supervivencia en pacientes menores de 25 años es del 75% a 5 años, mientras que para los pacientes mayores de 25 años es del 50% a 5 años) y la localización (en extremidades es de alrededor del 65% a 5 años y en el tronco baja al 40%) [317,318].

Al compararlo con los datos publicados, la supervivencia global de las series oscila entre el 36% al 76,9% a 5 años, y entre el 56% y el 65% a 10 años [290,319,320]. **(TABLA 361)**

La supervivencia media en el grupo de pacientes con enfermedad localizada al inicio ascendía hasta el 86.7 % y 50 % a 5 años y 10 años respectivamente, mientras que en el subgrupo que presentaban enfermedad metastásica al inicio descendía hasta al 44 % y 26.4 % a 5 y 10 años.

Respecto al sarcoma sinovial han sido descritos 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 y la edad del paciente [12,13,290].

En el caso del tamaño tumoral existen trabajos publicados con series largas que concluyen, de forma estadísticamente significativa, que los tumores de mayor tamaño (situando el límite en los 5 centímetros y en las últimas guías y trabajos en los 8 centímetros) van asociados a peor pronóstico e incluso se asocian a tasas mayores de diseminación a distancia [13,58,117,252,289]. En nuestra serie **SI** se ha demostrado que el tamaño mayor o menor de 5 cm influye en la supervivencia global ( $p=0.005$ ).



Al estudiar el estadiaje (según el sistema AJCC), el estadio del tumor **SI** resultó estadísticamente significativo para la supervivencia global (SG) ( $p < 0.001$ ), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ( $p = 0.001$ ), la aparición de recidivas locales ( $p = 0.023$ ) y la diseminación metastásica ( $p < 0.001$ ), así como para los resultados funcionales de los pacientes ( $p < 0.001$ ). Constituyendo, por lo tanto, el estadiaje por el sistema AJCC un factor muy relevante para la supervivencia.

En el caso de la edad, existen datos de una mejor supervivencia en pacientes dentro del grupo de edad de los adolescentes/jóvenes respecto a los adultos (tasas de supervivencia en pacientes adolescentes/jóvenes a 5 y 10 años de 83% y 75% respecto a las tasa de supervivencia en adultos que desciende al 62% y 52% a 5 y 10 años respectivamente en el estudio de Sultan y cols) [12].

Dentro del grupo de niños/adolescentes, encontraron una mejor tendencia en resultados favorables en los niños menores de 10 años, posiblemente estas diferencias sean debidas a diferentes factores, entre ellos destaca el uso de quimioterapia coadyuvante de forma sistemática o bien, el menor tamaño al diagnóstico de estos tumores a esta edad debido a la mayor presencia de clínica comparativamente a la masa corporal. Este mejor pronóstico es recogido de la misma forma en diferentes estudios actuales [13,290,319]. En nuestra serie la edad **NO** es estadísticamente significativa como factor de riesgo en términos de supervivencia global. En el estudio comparativo realizado entre pacientes mayores y menores de 25 años **NO** se han establecido diferencias significativas con respecto a la supervivencia global. En la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta que el Hospital de Referencia de la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica (Hospital Sant Pau) cuenta con Unidad de Oncología Pediátrica pero es un hospital que atiende especialmente pacientes mayores de 18 años, ya que, en el ámbito geográfico de la ciudad de Barcelona y Cataluña en general (que es del lugar de donde provienen la mayor parte de pacientes) existen dos Centros de Referencia para pacientes

en edad pediátrica (que en Cataluña se establece en los menores de 18 años) para la atención de dichos pacientes.

Respecto a los subtipos histológicos, no existe un consenso definitivo sobre el significado pronóstico de los diferentes subtipos histológicos, algunos autores consideran que los sarcomas sinoviales bifásicos presentan una menor agresividad (en nuestra serie existe una **TENDENCIA** favorable a la variante bifásica con menor presencia de diseminación a distancia), y, por lo tanto, un mejor pronóstico respecto a los tumores monofásicos [13,290,318], otros estudios no observan diferencias [316,319] e incluso existen estudios que concluyen que los sarcomas sinoviales bifásicos tendrían peor pronóstico que los tumores monofásicos [320]. En nuestra serie **NO** se demostró significación estadística por subtipo histológico para la supervivencia global ni para el resto de variantes estudiadas (supervivencia libre de enfermedad, recidiva local y resultados funcionales) ni para el análisis por grupos (año de diagnóstico, edad de los pacientes y tamaño tumoral). Existen algunos patrones histológicos de sarcoma sinovial a tener en cuenta por su especial significación clínica: las zonas de calcificación intratumoral parecen estar asociadas a un mejor pronóstico [321], aunque en estudios más recientes no es indicado como un factor importante [54,155], las áreas del tumor con escasa diferenciación suelen evolucionar de forma más agresiva, con recidivas y metástasis en una mayor proporción que los que no presentan dichas zonas [57,318,319] y otros rasgos histológicos que se han asociado a un pronóstico adverso son: la detección de células rabdoideas, áreas extensas de necrosis tumoral, un alto índice mitótico, un grado nuclear alto [61,322], 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) [323,324], la expresión aberrante de p53 y de beta-catenina, la expresión de disdherina y de factor de crecimiento de tipo insulina 1 o 2 [12,58,264,318].

El tipo de fusión SYT-SSX2 se ha asociado en algunos estudios a una media de supervivencia global mayor del doble respecto al grupo en que estaba presente el grupo de fusión SYT-SSX1 (13,7 SYT-SSX2 frente a los 6,1 años SYT-SSX1) y un aumento de la supervivencia a 5 años (73% SYT-SSX2 y 53% SYT-SSX1) [94]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos datos y no demuestran esta asociación entre la presencia de fusión SYT-SSX2 y una mejoría en el pronóstico [265,319].

Con respecto a la supervivencia global de la serie de SS, **SI** resultaron significativos estadísticamente: los márgenes quirúrgicos correctos ( $p=0.027$ ) y la modalidad de tratamiento combinado ( $p=0.004$ ), así como el estadiaje AJCC ( $p<0.001$ ) que demostraron una mejoría en la supervivencia. Pero **NO** mostraron significación estadística: el sexo (aunque sí que se observó una **TENDENCIA** a una menor supervivencia global a 5 años en sexo femenino), la localización general y por segmentos, la resección quirúrgica respecto a la cirugía radical ablativa de extremidad (cse observó una **TENDENCIA** favorable a la resección local respecto a la amputación) y, finalmente, la variante histológica

En el estudio por grupos, el tamaño (mayor y menor de 5 cm) **SI** fue estadísticamente significativo ( $p=0.006$ ) para la supervivencia global. **NO** resultaron estadísticamente significativos para la supervivencia global ni el estudio por grupos de edad al diagnóstico (mayores y menores de 25 años) ni el año de diagnóstico (antes o después de 2000).

## **11. Supervivencia libre de enfermedad**

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de  $96.8 \pm 8.95$  meses,

La SLE a 1, 3, 5 y 10 años fue de: 90.2 %, 68.9 %, 52.0 % y 36.1 %

respectivamente (**Figura 41. TABLA 62**).

La supervivencia libre de recidiva primaria (SLRP) a 1,3 ,5 y 10 años es de 93 %, 75.3 %, 73.8 % y 67.7 %, respectivamente y la supervivencia libre de metástasis (SLM) a 1, 3, 5 y 10 años es de 86 %, 75.9 %, 71.2 % y 59.7 %, respectivamente (**TABLA 63**).

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, **SI** resultaron estadísticamente significativos los márgenes quirúrgicos correctos a favor ( $p=0.002$ ) y el sistema de estadiaje AJCC a favor de mejor SLE en estadíos menores ( $p=0.001$ ). Sin embargo, **NO** mostraron significación estadística: el sexo, la localización general y por segmentos, la resección quirúrgica respecto a la cirugía radical ablativa de extremidad, la variante histológica y la modalidad de tratamiento combinado

La principal diferencia con respecto a la supervivencia global es que ésta si que mejora con el tratamiento combinado, pero no así la supervivencia libre de enfermedad.

**TABLA 361. Datos obtenidos en las diferentes series respecto a seguimiento y supervivencia global**

SEGUIMIENTO SUPERVIVENCIA GLOBAL	Palmerini* [330] (2009) Cancer	Speth**[319] (2011) J Child Orthop	Wysanoyotin***[320] (2013) Asia-Pac J Clin Oncol	Stanelle [290] (2013) Ann Surg Oncol	Scheer [315] (2016) Ann Surg Oncol	Vining****[265] (2017) J Surg Oncol	Cates**** [233] (2018) J Natl Compr Canc Netw	UCCO Sant Pau 2021
Seguimiento (meses)	66	170.4	19	63.6	80.4		63	92.77
Rango seguimiento (meses)	[12-360]	[31,2-331]	[31,2-331]	[9.6-441.6]	[38.4- 235.2]		[0.5-287]	[2-300]
Supervivencia global a 5 años	76 %	76,9 %	36 %	73%	40 %	73 %	80 %	73 %
Supervivencia global a 10 años	65 %	61 %		65 %	20 %	65 %	70 %	63 %
Numero de casos	294	13	41	111	220	544	21,396	102

\*Recidivas en pacientes jóvenes

\*\*Pacientes con enfermedad localizada. Menores de 20 años

\*\*\*Pacientes con enfermedad diseminada y localizada, adultos

\*\*\*\*No clasificación histológica. Clasificación AJCC (8ª Ed.)

\*\*\*\*\* Database nacional US. No clasificación por histología. Incluye tronco

Se ha incluido, dentro del estudio general, la valoración de la diseminación metastásica general (casos diseminados de forma global) como la diseminación metastásica al inicio (al diagnóstico) y ambas resultaron significativas ( $p < 0.001$ ) respecto a la supervivencia global de los pacientes con mayor significación o menores cifras de supervivencia en el tiempo para los pacientes con diseminación al inicio (**FIGURAS 71 y 72. TABLAS 347,348,349,350, 351,352,353,354**).

## **12. Nomogramas**

Un nomograma, ábaco o nomografo es un instrumento gráfico de cálculo, un diagrama bidimensional que permite el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables.

El sarcoma sinovial representa aproximadamente el 6% de todos los casos de STS. Se pueden dividir en variantes monofásicas o bifásicas, respectivamente, basadas en la presencia de células fusiformes o células fusiformes en asociación a células glandulares epiteliales. Además, el 95% de los sarcomas sinoviales se caracterizan por una translocación cromosómica que da como resultado la proteína de fusión SS18-SSX1 o SS18-SSX2. El comportamiento clínico varía de tumores indolentes superficiales a tumores altamente agresivos que son capaces de presentar recurrencias locales o diseminación a distancia incluso años después de la resección quirúrgica del tumor primario. Algunos factores pronósticos estudiados han sido: presentación en estadios avanzados, márgenes de resección quirúrgica positivos, tamaño del tumor (>5 cm), sexo masculino, edad avanzada y localizaciones axiales son factores de pronóstico negativos para algunos trabajos. Sin embargo, la correlación entre el subtipo histológico, el estado de las proteínas de fusión y la supervivencia presenta serias dudas [276].

Un nomograma para predecir supervivencia a 3 años y 5 años en pacientes con sarcoma sinovial fue desarrollado por el grupo MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) en 2008. Destaca

en este nomograma que todas las covariables están disponibles antes de la resección quirúrgica. La aplicación de este nomograma a una cohorte de pacientes que recibieron quimioterapia basada en ifosfamida demostró que los SS en los pacientes que recibieron quimioterapia eran mejores de los valores de predicción del nomograma en los primeros 3 años después del diagnóstico, apoyando un posible papel de la quimioterapia en la supervivencia en este subconjunto de pacientes [325].

En nuestra práctica diaria, no hemos usado ni utilizamos actualmente los nomogramas como método predictivo del pronóstico de los pacientes, pero creemos que es una buena estrategia predictiva frente a estos casos y será aplicada de forma sistemática en un futuro.

### **13. Resultados funcionales**

Los resultados funcionales y la calidad de vida es importante en los pacientes recuperados de sarcomas y, a pesar de la escasez de estudios existentes en este sentido, en nuestra serie se han evaluado los resultados funcionales según la escala de valoración funcional ISOLS

#### **Escalas de valoración (ISOLS)**

La escala funcional utilizada es la internacionalmente reconocida para tumores del aparato locomotor publicada en 1981 por Enneking [246] y aceptada por la International Society of Limb Salvage Surgery (ISOLS). En resumen, el sistema asigna valores numéricos (0-5) a cada una de las seis categorías. Para la extremidad superior estos son dolor, función, aceptación emocional, capacidad de elevación, posicionamiento de la mano y destreza. Para la extremidad inferior estos son dolor, función, aceptación emocional, apoyos, caminar y la marcha. Se incluye información demográfica y un componente de satisfacción del paciente. El sistema obtiene una puntuación numérica y una calificación porcentual. El MSTS (Musculoskeletal Tumor Society, USA) recomendó

el uso del sistema para facilitar los estudios comparativos de resultados finales de reconstrucciones tumorales musculoesqueléticas.

El Sistema actual incluye siete factores principales: 1) Movimiento, 2) Dolor, 3) Estabilidad, 4) Deformidad, 5) Fuerza, 6) Actividad Funcional, 7) Aceptación de Emociones.

Los criterios para las calificaciones son EXCELENTE, BUENO, INTERMEDIO O POBRE.

- EXCELENTE: Seis de los siete factores primarios se notifican como EXCELENTE. El séptimo puede ser BUENO, INTERMEDIO o POBRE.
- BUENO: Seis de los siete factores primarios son BUENOS o mejor. El séptimo puede ser INTERMEDIO o POBRE.
- INTERMEDIO: Seis de los siete factores primarios califican como INTERMEDIO o mejor. El séptimo puede ser POBRE.
- POBRE: Dos o más de los factores primarios son POBRES.

Puntuación:

La puntuación se calcula sobre la base de 5 puntos o EXCELENTE, 3 o 4 puntos BUENO, 1 o 2 puntos INTERMEDIO y 0 puntos POBRE para cada factor primario. La calificación máxima es 35.

En la presentación de resultados para grupos de pacientes, pueden expresarse como las proporciones de EXCELENTE, BUENA, INTERMEDIA o POBRE, o como la media y los porcentajes de la puntuación.

En la presente serie los resultados obtenidos para la Escala Funcional MSTS-ISOLS fueron:

Los resultados funcionales, incluyendo procedimientos quirúrgicos de amputación fueron los siguientes en las extremidades superiores (19.6 % de las localizaciones de los tumores): excelente (20%), bueno (25%), moderado (25 %) y pobre (30 %). Los resultados fueron excelentes o buenos en un 45 % y moderados o pobres en 55 %. Por lo tanto, predominan los resultados moderados o pobres.

Los resultados funcionales, incluyendo procedimientos quirúrgicos de amputación fueron los siguientes en las extremidades inferiores (74.5 % de las localizaciones tumorales): excelente (32.8 %), bueno (26.3 %), moderado (15.8 %) y pobre (25 %). Los resultados fueron excelentes o buenos en 59.2 % y moderados o malos en 40.8 %. Por lo tanto, predominan los resultados excelentes y buenos.

En otras localizaciones, que en la serie corresponderían a las localizaciones axiales (glútea y paravertebral) los resultados han sido: excelentes (50 %) y buenos (50 %). Los resultados fueron excelentes o buenos en todos los casos.

Por lo tanto, se obtuvieron mejores puntuaciones en los casos axiales y de extremidades inferiores con respecto a los casos localizados en extremidad superior.

Si estudiamos los resultados funcionales en el global de la serie, vemos que: los resultados son excelentes en 31.4 %, los resultados son buenos en 27.4 %, los resultados son moderados en 16.6 % y los resultados son pobres 24.5 %.

Por lo tanto, en general, el total de resultados excelentes o buenos es de un 58.8 % y el total de resultados moderados o pobres es del 41.2 % con predominio de los resultados buenos o excelentes en la serie en global (**TABLA 362**).



**TABLA 362. Estudios comparativos sobre series de sarcomas y escala MSTS-ISOLS respecto a los resultados funcionales de los pacientes**

ESCALA MSTS-ISOLS	Baptista*[340] (2006) Clinics	Arai ** [343] (2010) COOR	Puhaindran*** [341] (2011) Cancer	Kozawa **** [342] (2012) Oncol Lett	Lukulunga*****[345] (2014) Pan African Med J	Morattel ***** [344] (2020) Eur J. Surg Oncol	UCCO Sant Pau 2020
<b>Excelente</b>							32 (31.4 %)
<b>Bueno</b>	6 (30%)				11 (55%)		28 (27.4 %)
<b>Moderado</b>	7 (35%)						17 (16.6 %)
<b>Pobre</b>	7 (35%)				9 (45 %)		25 (24.5 %)
<b>Media general</b> (score)		80% Planned 82 % Unplanned	29 (rango, 27-30)	18.3		Superficial FPE 27.6 UFPE 23.8 Deep FPE 24.6 UFPE 24.8	32.2 (rango 25-35)
<b>Numero total</b>	20	8/191	8/53	7/24	20	60	102

\*No metástasis, extremidades

\*\* Comparativo resección planificada respecto a no planificada

\*\*\* Localización en mano (única), los pacientes con amputaciones dobles tenían baja puntuación

\*\*\*\* Localizados en pie-tobillo. Peores resultados en retropié y en tumores grandes

\*\*\*\*\* Extremidades, no diferencia excelente de bueno ni moderado de pobre.

\*\*\*\*\* Comparativa entre resección funcional no planificada (UFPE) y resección funcional planificada (FPE), respecto a grupos superficial y profundo.

El tiempo medio desde el inicio del tratamiento quirúrgico hasta la deambulaci3n sin asistencia externa se pudo estudiar en 75 casos y los resultados fueron de una media de 3.53 ±2.6 semanas [rango: 1-12].

Existen estudios que comparan la escala TESS (Toronto Extremity Salvage Score) con la escala MSTS-ISOLS para la valoraci3n funcional y general en sarcomas de partes blandas. Se encontr3 que el TESS y el MSTS daban como resultado diferentes resultados funcionales. Un estudio que compar3 el TESS con el SF-36 y las versiones de 1987 y 1993 del MSTS concluy3 que, al elegir una medici3n funcional del resultado para los pacientes con sarcomas de las extremidades, el TESS tiene propiedades de medici3n superiores en comparaci3n con los otros cuestionarios. Sin embargo, otros han alegado que el TESS mide la capacidad de los pacientes para hacer frente a la patología, mientras que el

MSTS estima el deterioro de la función y, por lo tanto, miden diferentes aspectos del resultado funcional. En consecuencia, el TESS es superior en la medición de la discapacidad física. El MSTS también mide otros aspectos como el dolor y la aceptación del tratamiento y es parcialmente reportado por el paciente y el médico. Por lo tanto, la utilización del TESS no excluye el uso del MSTS. La relación aún más importante entre el TESS y la calidad de vida podría ser posiblemente una expresión de la incapacidad de los pacientes para hacer frente a la enfermedad [346]. En el caso del presente estudio hemos utilizado el MSTS-ISOLS por estar más habituados al uso de esta escala en otras revisiones llevadas a cabo por la Unidad.

Cuando analizamos los trabajos publicados, encontramos que, en los últimos años, se han publicado un número creciente de estudios sobre calidad de vida (QOL) en el grupo general de sarcomas de partes blandas. Respecto al presente estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo durante un largo período de tiempo resulta muy complicado incluir entrevistas para poder realizar este tipo de estudios, que se basan en respuestas a preguntas cerradas o abiertas, por estas razones no se ha considerado realizarlo, ni tampoco se ha considerado poder realizar la parte de aceptación emocional de la escala ISOLS-MSTS.

En el estudio de factores de riesgo respecto a los resultados funcionales **SI** resultaron estadísticamente significativos los siguientes: la edad ( $p=0.036$ ) con mejores resultados en los pacientes más jóvenes, , el estadiaje ( $p<0.001$ ) en el sentido de mejores resultados funcionales frente a estadíos menores, la técnica quirúrgica ( $p<0.001$ ) con mejores resultados en el salvamento de extremidades respecto a la amputación, el tamaño ( $p= 0.014$ ) y el volumen tumoral ( $p= 0.03$ ): a menores dimensiones mejores resultados, el tratamiento con quimioterapia ( $p<0.001$ ) y la modalidad de tratamiento

combinado completo mediante cirugía, radioterapia (RDT) y quimioterapia (QT) ( $p < 0.001$ ) también presentaron mejores resultados funcionales (no así la asociación de radioterapia al tratamiento, la ausencia de recidivas locales ( $p < 0.001$ ) y la ausencia de diseminación ( $p < 0.001$ ). Sin embargo **NO** mostraron significación estadística las siguientes variables: el sexo, localización general y por segmentos, la variante histológica, el grado de diferenciación anatomopatológico, la asociación a tratamiento con radioterapia y los tiempos diagnósticos y terapéuticos.

En el estudio por grupos (agrupado): **SI** que existieron diferencias y significación estadística en el análisis ( $p = 0.001$ ) por período de tiempo (antes y después del año 2000) y para el estudio por tamaño tumoral (mayor o menor de 5 cm) ( $p = 0.014$ ). Por lo tanto, resultados funcionales significativamente mejores para los tumores de menor tamaño y tratados a partir del año 2000. Además de que si existía una **TENDENCIA** a la presencia de unos mejores resultados funcionales en pacientes jóvenes.

#### **14. Estudio de grupos según período de tiempo (antes y después del año 2000)**

Para la valoración de la evolución del diagnóstico y el tratamiento del Sarcoma Sinovial en el tiempo y dado que la serie transcurre durante un período de tiempo de 30 años, se estableció de forma empírica un estudio por grupos de pacientes entre los casos diagnosticados y tratados entre el año 1993 y el año 1999 y los pacientes diagnosticados y tratados entre los años 2000 y 2016, con motivo de disponer de un tiempo aceptable de seguimiento (mayor a 2 años) de los pacientes para poder interpretar los datos (ESQUEMA-RESUMEN 6)

## ESQUEMA-RESUMEN 6

### RESULTADOS DE LOS FACTORES DE ESTUDIO RESPECTO A LOS PACIENTES AGRUPADOS POR AÑO DE DIAGNÓSTICO (PREVIOS AL AÑO 2000 VS POSTERIORES)

- **Con respecto a los pacientes agrupados por año de diagnóstico, resultaron estadísticamente significativos:**
  - **Sexo (varón/ mujer).**
  - **Pruebas diagnósticas realizadas (RMN; PET).**
  - **Tipo de biopsia (trucut/ abierta).**
  - **Técnicas quirúrgicas (resección local/ amputación/ desarticulación).**
  - **Recidiva local (si/ no).**
  - **Escala funcional (Escala ISOLS-MSTS).**
- **Con respecto a la agrupación de pacientes respecto al año de diagnóstico existen una tendencia a:**
  - **Menor uso de quimioterapia en los casos tratados después del año 2000**
- **Con respecto a los pacientes agrupados por año de diagnóstico, NO resultaron estadísticamente significativos:**
  - **Edad media al diagnóstico.**
  - **Localización**
  - **Tratamiento radioterápico**
  - **Combinación de tratamiento (cirugía + QMT+ RDT/ cirugía + RDT/cirugía + QMT/ sólo cirugía).**
  - **Anatomía patológica (variante histológica, volumen medio, existencia de márgenes libres).**
  - **Complicaciones (infección quirúrgica).**
  - **Metástasis (si/ no).**
  - **Supervivencia (si/no; media; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).**

**SI** pudimos observar diferencias significativas respecto al sexo ( $p=0.045$ , posiblemente explicado por la dispersión en la muestra en ambos grupos), en el uso de las pruebas complementarias más novedosas del nuevo siglo ( $p=0.003$ , existiendo diferencias en el uso de la RMN y PET-TC como pruebas complementarias diagnósticas y de seguimiento). También existían cambios respecto al tipo de biopsia practicada ( $p=0.005$ ) y el tipo de cirugía ( $p=0.029$ ), con una clara indicación a partir del año 2000, en la gran mayoría de casos, a realizar biopsias cerradas o por punción guiadas por tomografía y un aumento de las indicaciones de cirugía de salvamento que va acorde a la mejoría de las técnicas quirúrgicas de reconstrucción de partes blandas principalmente, así como reconstrucciones vasculonerviosas. Hemos observado asimismo significación estadística a la disminución de la presencia de recidiva local ( $p=0.005$ ) a partir del año 2000 y una mejoría en los resultados funcionales ( $p=0.001$ )

Se ha observado, asimismo, una **TENDENCIA** a menor uso de quimioterapia en los casos tratados después del año 2000.

Existen, sin embargo, algunos factores que se mantienen estables en el tiempo: **NO** hemos encontrado diferencias en las variables como son la edad media de los pacientes o la localización de los tumores (general y por segmentos), las variables anatomopatológicas (variante histológica, volumen o tamaño y márgenes quirúrgicos) o respecto a la infección posquirúrgica, con lo que no existen diferencias antes y después del año 2000. Tampoco se han hallado diferencias con respecto al uso de tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia, los casos tratados con radioterapia o a la aparición de metástasis a distancia.

Finalmente, **NO** existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad de ambos grupos: sarcomas sinoviales diagnosticados y

tratados en el período comprendido entre los años 1983 y 1999 y sarcomas sinoviales diagnosticados y tratados en el período comprendido entre los años 2000 y 2016 (más reciente).

Por lo tanto, podemos inferir que si que se ha mejorado en técnica diagnóstica (por la mejoría de la RM y la inclusión del PET-TC), en técnica quirúrgica (incluyendo biopsia) y en reconstrucción quirúrgica, hechos que se reflejan en una disminución de la tasa de recidiva local. Sin embargo, los factores estudiados respecto a estudio anatomopatológico y tratamientos complementarios con quimioterapia no reflejan mejoría en la tasa de diseminación a distancia y, por lo tanto, no existe mejoría en la supervivencia global y libre de enfermedad.

De esta forma, por lo tanto, en los pacientes del estudio observacional se evidencia que queda demostrada la hipótesis H0 del trabajo de tesis:

“H0: En este estudio observacional y descriptivo sobre una serie histórica de 102 casos de sarcoma sinovial tratados por la misma unidad quirúrgica (Unidad de Cirugía Oncológica Ortopédica) entre los años 1983 y 2016 no evidencia una mejora de los resultados en condiciones de supervivencia libres de enfermedad y supervivencia global”.

### ***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 científica III.

## **CONCLUSIONES**

- 1.** El sarcoma sinovial es una de las variantes de tumor mesenquimal maligno de partes blandas que presenta una gran complejidad en términos de diagnóstico y tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de sarcoma sinovial ante tumoraciones de partes blandas localizadas periarticularmente y en las extremidades, independientemente de la edad de los pacientes. Respecto al diagnóstico, la prueba de elección es la RNM, y la confirmación mediante la biopsia por punción y guiada por TC o ecografía. En el diagnóstico anatomopatológico es importante indicar que el sarcoma sinovial se caracteriza por presentar una translocación específica y constante, t (X; 18) (p11; q11), que en la mayoría de los casos es equilibrada y recíproca.
- 2.** El estudio de extensión debe practicarse de forma protocolizada mediante tomografía computerizada toracoabdominal y gammagrafía ósea, quedando pendiente de revaloración según la experiencia acumulada el papel que podría jugar la tomografía de emisión de positrones (PET-TC) para el estudio local y de extensión en el sarcoma sinovial.
- 3.** La aproximación diagnóstica y terapéutica adecuada se refiere, a la evaluación del paciente en centros especializados y de referencia, donde el diagnóstico es más seguro en lo relativo a la biopsia y el posterior tratamiento en relación a los resultados terapéuticos oncológicos y funcionales obtenidos en dichos centros. Es de vital importancia, para la obtención de buenos resultados el mantenimiento de una derivación y línea de entrada de pacientes de forma ágil (Anexo VIII), basado en un buen contacto con la Atención Primaria y los Hospitales Generales.
- 4.** Los principales factores pronósticos en términos de supervivencia son los márgenes quirúrgicos y el estadiaje tumoral, la modalidad de combinar tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía también constituye un factor pronóstico a considerar. El uso de la radioterapia debe personalizarse según los factores de riesgo de cada tumor y los resultados quirúrgicos. 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.
- 5.** En base a este estudio retrospectivo, establecemos diversos algoritmos de manejo para sarcoma sinovial, en diferentes circunstancias clínicas (Anexos IV, V, VI y VII).
- 6.** Por lo tanto, como conclusión a este estudio podemos mostrar un Protocolo Diagnóstico, Terapéutico y de Seguimiento de los pacientes afectos de sarcoma sinovial (Anexo IX)



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fletcher CDM, Gronchi A. Epidermiology. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2013; 14.
2. Brand RA. 50 Years Ago in CORR®: Synovial Sarcoma Kirk J. Anderson, MD and Orlliss Wildermuth, MD CORR 1961;29:55–70. Clin Orthop Relat Res 2013 Mar; 471(3):1064-1066.
3. Jones SF, 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.
4. 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.
5. Pack GT and Ariel IM. Synovial sarcoma (Malignant synovioma). Surgery 28: 1047, 1950.
6. Haagensen CD, Stout AP. Synovial sarcoma. Ann Surg. 1944; 120(6):826–842.
7. Anderson KJ, Wildermuth O. Synovial sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1961; 19:55–70.
8. 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.
9. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, and Lin PP. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biologic Targets to Improve Multimodal Therapy. Ann Surg Oncol (2017) 24:2145–2154.
10. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas>. Sarcomas - Partes blandas. Escrito en 22 febrero 2017. AUTOR: Dr. Javier García del Muro.
11. Weiss SW, Goldblum JR. Malignant soft tissue tumor of uncertain type. En: Weiss SW, Goldblum JR (eds). Enzinger and Weiss "Soft Tissue Tumors". St Louis, Missouri: CV Mosby; 2001. p 1161-1182.
12. 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.
13. Brennan B, Stiller C, Grimer R, Dennis N, Broggio J and Francis M. Outcome and the effect of age and socioeconomic status in 1318 patients with synovial sarcoma in the English National Cancer Registry: 1985–2009. Clin Sarcoma Res (2016) 6:18
14. Ferrari A, Bisogno G, Meazza C, et al. The challenge of access to care for soft tissue sarcomas bridging pediatric and adult age: the Italian pediatric oncology view. Exp Review Anticancer Ther. 2012; 12:243–254.36).

15. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, Mary P, Freneaux P and Orbach D. Synovial Sarcoma in Children and Adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Volume 36, Number 4: 257-262.
16. Vlenterie M, Ho VKY, Kaal SEJ, Vlenterie R, Haas R and van der Graaf WTA. Age as an independent prognostic factor for survival of localised synovial sarcoma patients. *British Journal of Cancer* (2015) 113, 1602–1606
17. Radhakrishnan V, Joel A, Sundersingh S and Raja A. Synovial Sarcoma in a Neonate. *Indian Pediatrics*. 2016; Volume 53:345-346.
18. Köse D, Annagür A, Erol C, Uğras S, and Köksal Y. Synovial sarcoma in a premature newborn. *Pediatrics International* 2014; 56, e17–e20.
19. 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.
20. Chebib I, Rosenberg AE, Fletcher CDM, Rosenthal DI, Hornicek FJ and Nielsen GP. Primary intra-articular sarcoma: a clinicopathological study of 15 cases. *Histopathology* 2016: 1-10.
21. Nordemar D, Öberg J, Brosjö O and Skorpil M. Intra-Articular Synovial Sarcomas: Incidence and Differentiating Features from Localized Pigmented Villonodular Synovitis. *Sarcoma* Volume 2015, Article ID 903873, 6 pages: 1-6.
22. Dean BJF, Branford-White H, Giele H, Critchley P, Cogswell L, Athanasou N and Gibbons CLM. Management and outcome of acral soft-tissue sarcomas. *J Bone J Surg*. 2018;100-B:1518–23.
23. Scheer M, Greulich M, Loff S, Vokuhl C, Feuchtgruber S, Von Kalle T, Münter M, Stegmaier S, Sparber-Sauer M, Kazanowska B, Niggli F, Fuchs J, Bielack SS, Klingebiel T, Koscielniak E and the other members of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) Group. Localized synovial sarcoma of the foot or ankle: A series of 32 Cooperative Weichteilsarkom Study Group patients. *J Surg Oncol*. 2019; 119:109-119.
24. 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.
25. Nicholson S, Milner RH, Ragbir M. Soft Tissue Sarcoma of the Hand, and Wrist: Epidemiology and Management Challenges. *J Hand Microsurg* 2018; 10:86–92.
26. Chrisinger JSA., Salem UI, Kindblom L-G, Amini B, Hansson M and Meis JM. Synovial Sarcoma of Peripheral Nerves Analysis of 15 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 00:000–000.
27. Alegría-Landa V, Nájera L, Suárez Massa D, Rouston G, María del Río M, Kutzner H and Requena L. Primary Subcutaneous Synovial Sarcoma: First Reported Subcutaneous Case Showing TLE1 Immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 2018; 00:1–6.
28. St. Clair JM, Arshi A, Abemayor E, St. John M. Factors Associated with Survival in Patients with Synovial Cell Sarcoma of the Head and Neck An Analysis of 167 Cases

- Using the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Database. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online April 21,2016.
29. Wong H-T, Ho C-Y, Nazarina A R, Prepageran N. Synovial sarcoma of the ethmoidal sinus. *The Journal of Laryngology & Otology* (2014), 128, 1022–1023.
  30. Tilakaratne WM. Synovial sarcoma of the mandible. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(1):61-63.
  31. Barkan GA, El-Naggar AK. Primary sinovial sarcoma of the parotid gland. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8(4):233-236.
  32. 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.
  33. Del Arco CD, Fernandez Aceñero MJ. Biphasic axillary synovial sarcoma diagnosed by preoperative fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2017;1–4.
  34. Raveendran S, Kota AA, Stephen E, Pallapati SCR and Thomas BP. Synovial sarcoma of the brachial plexus – a rare tumor in a rare area: a case report. *Journal of Medical Case Reports* (2018) 12:334.
  35. Kritsaneepaiboon S, Sangkhathat S, Mitarnun W. Primary synovial sarcoma of the abdominal wall: a case report and literature review. *Radiology Case*. 2015 Jul; 9(7):47-52.
  36. Fetsch JF, Meis JM. Synovial sarcoma of the abdominal wall. *Cancer* 1993; 72(2):469-477.
  37. Muramatsu T, Takeshita S, Tanaka Y, Morooka H, Higure R, Shiono M. Primary pericardial synovial sarcoma. *J Thorac Dis* 2015;7(10): E496-E498.
  38. Taylor M, Srinivasan L and Abid Q. Primary pulmonary monophasic synovial sarcoma: Evading diagnosis. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2016, Vol. 24(2) 214–217.
  39. Dermawan JKT, Policarpio-Nicolas MLC. Cytological findings of monophasic synovial sarcoma presenting as a lung mass: report of a case and review of the literature. *Diagnostic Cytopathology*. 2019;1–8.
  40. Schoolmeester JK, Cheville JC, Folpe, AL. Synovial Sarcoma of the Kidney: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 16 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*: January 2014 - Volume 38 - Issue 1 - p 60–65.
  41. Jun L, Ke S, Zhaoming W, Linjie X and Xinru Y. Primary synovial sarcoma of the prostate: report of 2 cases and literature review. *International Journal of Surgical Pathology*, vol. 16, no. 3, pp. 329–334, 2008.
  42. Patrono D, Paraluppi G, Romagnoli R. Disease-free survival after radical resection followed by adjuvant chemotherapy for primary hepatic synovial sarcoma. *Updates in Surgery*. Published online 20 March 2018.
  43. Suster S, Moran CA. Primary synovial sarcoma of the mediastinum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(5):569-578.
  44. Raut CP and Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas: combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol* 2006; 94: 81–87.

45. Wong NA, Campbell F, Shepherd NA. Abdominal monophasic synovial sarcoma is a morphological and immunohistochemical mimic of gastrointestinal stromal tumour. *Histopathology*.2015;66:974–81.
46. 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.
47. Lipira AB, Kasukurthi R, Ray WZ, et al. Intraneural sinovial sarcoma of the median nerve. *Rare Tumors*. 2010;2:88–90.
48. 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.
49. Rao UN, Cieply K, Sherer C, Surti U, Gollin SM. Correlation of Classic and Molecular Cytogenetic Alterations in Soft-Tissue Sarcomas: Analysis of 46 Tumors With Emphasis on Adipocytic Tumors and Synovial Sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Mar;25(3):168-177
50. 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.
51. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition, Volume 5. IARCPress Lyon, 2002.
52. Fletcher, CDM., Bridge, JA, Hogendoorn, P, Mertens F. *WHO Classification of Tumours, Volume 5*. IARCPress Lyon 2016
53. Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics* 2006; 26:871-885.
54. Hwang ZA, MD, Suh KJ, Chen D, Chan WP, Wu JS. Imaging Features of Soft-Tissue Calcifications and Related Diseases: A Systematic Approach. *Korean J Radiol* 2018;19(6):1147-1160.
55. Fisher C. Synovial sarcoma. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:401–21.
56. Stacchiotti S and Van Tine BA. Synovial Sarcoma: Current Concepts and Future Perspectives. *J Clin Oncol* 2017;36 (2):180-187.
57. Machen SK, Easley KA, Goldblum JR. Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases,including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial, and poorly differentiated areas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3):268-275.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. Wen P, Prasad ML. Synovial sarcoma with rhabdoid features. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(10): 1391-1392.
63. Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13(3):213-241.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Rooper LM1, Sharma R, Gocke CD, Belchis DA. The Utility of NKX2.2 and TLE1 Immunohistochemistry in the Differentiation of Ewing Sarcoma and Synovial Sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019 Mar;27(3):174-179.
68. 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.
69. Mandujano Álvarez G.J., Ortiz Hidalgo C. Sarcoma sinovial. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 21 casos con énfasis en el TLE-1, p16 y ciclina D1. *Patología* 2011;49(1):1-10.
70. 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):106-12.
71. Fisher C. Immunohistochemistry in Diagnosis of Soft Tissue Tumours. *Histopathology*, Wiley, 2010, 58 (7), pp.1001.
72. Soyung I, Yoo Ch, Jung j, Choi H, Yoo J. Clinical outcomes of undifferentiated sarcomas are similar with that of other spindle cell sarcomas of specific histologic types: an institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(8):8297-8307.
73. Chu, P. G. and L. M. Weiss (2002). Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 40(5): 403-39.
74. 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.
75. 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 Nov;26(11):1434-40.

76. Helliwell TR, King AP, Raraty M, et al. Biphasic synovial sarcoma in the small intestinal mesentery. *Cancer* 1995; 75:2862-6.
77. Olsen SH, Thomas DG and Lucas DL. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Modern Pathology* (2006) 19, 659–668.
78. Luo Y, Kunjie W, Li H, Yan W, Xiang L. The Value of Immunohistochemistry in Diagnosing Primary Renal Synovial Sarcoma: A Case Report and Literature Review.
79. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C , Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol* (2012) 123:295–319.
80. Brooks JS, Freeman M, Enterline HT. Malignant "Triton" tumors. Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review. *Cancer*. 1985 Jun 1;55(11):2543-9.
81. Hirakawa, N., Naka, T., Yamamoto, I., Fukuda, T., & Tsuneyoshi, M. (1996). Overexpression of bcl-2 protein in synovial sarcoma: A comparative study of other soft tissue spindle cell sarcomas and an additional analysis by fluorescence in situ hybridization. *Human Pathology*, 27(10), 1060–1065.
82. Krsková, L., Kalinová, M., Břízová, H., Mrhalová, M., Sumerauer, D., & Kodet, R. (2009). Molecular and immunohistochemical analyses of BCL2, KI-67, and cyclin D1 expression in synovial sarcoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 193(1), 1–8.
83. ShidhamVB, MD, Chivukula M, Gupta D, Rao N, Komorowski R. Immunohistochemical Comparison of Gastrointestinal Stromal Tumor and Solitary Fibrous Tumor. *Arch Pathol Lab Med—Vol 126*, October 2002, 1189-1192.
84. 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.
85. Sbaraglia, M., & Dei Tos, A. (2018). Intermediate Malignant and Malignant Tumors of Soft Tissue Featuring a Spindle Cell Morphology. In A. Dei Tos (Author), *Soft Tissue Sarcomas: A Pattern-Based Approach to Diagnosis* (pp. 71-218). Cambridge: Cambridge University Press.
86. Foo, WC, Cruise MW, Wick, MR and Hornick, JL (2011). Immunohistochemical Staining for TLE1 Distinguishes Synovial Sarcoma From Histologic Mimics. *American Journal of Clinical Pathology*, 135(6), 839–844.
87. Fisher C., Montgomery E., & Healy V. (2003). Calponin and h-caldesmon expression in synovial sarcoma; the use of calponin in diagnosis. *Histopathology*, 42(6), 588–593.
88. Jagdis A, Rubin BP, Tubbs RR, Pacheco M, Nielsen TO. Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1743-51.
89. Terry, J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum, JR, Nielsen, TO (2007). TLE1 as a Diagnostic Immunohistochemical Marker for Synovial Sarcoma Emerging From Gene Expression Profiling Studies. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(2), 240–246.

90. 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 Jul;22(7):872-8.
91. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM. Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update. Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med—Vol 141*, August 2017, 1072-1091.
92. Fisher C. Synovial sarcoma: Ultrastructural and immunohistochemical features of epithelial differentiation in monophasic and biphasic tumors. *Human Pathology* (1986), 17(10), 996–1008.
93. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, 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;62:135-140.
94. Dos Santos, NR, de Bruijn DRH and Van Kessel AG. Molecular mechanisms underlying human synovial sarcoma development. *Genes, Chromosomes and Cancer* (2000), 30(1), 1–14
95. Coindre JM, Pelmus M, Hostein I, Lussan C, Bui B N and Guillou L (2003). Should molecular testing be required for diagnosing synovial sarcoma? *Cancer*, 98(12), 2700–2707.
96. Motoi T, Kumagai A, Tsuji K, Imamura T and Fukusato T (2010). Diagnostic utility of dual-color break-apart chromogenic in situ hybridization for the detection of rearranged SS18 in formalin-fixed, paraffin-embedded synovial sarcoma. *Human Pathology*, 41(10), 1397–1404.
97. 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.
98. Amary MFC, Berisha F, Bernardi FDC, Herbert A, James M, Reis-Filho JS, Flanagan AM (2007). Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma. *Modern Pathology*, 20(4), 482–496.
99. 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.
100. 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.
101. Saito T, Oda Y, Yamamoto H, Kawaguchi K, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Nuclear beta-catenin correlates with cyclin D1 expression in spindle and pleomorphic sarcomas but not in synovial sarcoma. *Hum Pathol*. 2006 Jun;37(6):689-97.
102. 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.

103. Knösel T, Altendorf-Hofmann A, Lindner L, Issels R3, Hermeking H, Schuebbe G, Gibis S, Siemens H, Kampmann E, Kirchner T. Loss of p16(INK4a) is associated with reduced patient survival in soft tissue tumours and indicates a senescence barrier J Clin Pathol. 2014 Jul;67(7):592-8.
104. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? Sarcoma. 2004;8(1):1-6.
105. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management, and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2004; 15: 307–15.
106. Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, Vult von Steyern F, Eriksson S, Johansson I, Sampo M, Laitinen M, Kalén A, Jónsson H, Jebsen N, Eriksson M, Tukiainen E, Wall N, Zaikova O, Sigurdsson H, Lehtinen T, Bjerkehagen B, Skorpil M, Eide GE, Johansson E, Alvegard TA. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. Acta Orthopaedica 2017; 88 (3): 341–347.
107. Kransdorf MJ. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors-invited commentary. AJR AM J Roentgenol 2006; 187(1):16-17.
108. Moberger G, Nilsson U and Friberg Jr. S. (1968) Synovial Sarcoma: Histologic Features and Prognosis, Acta Orthopaedica Scandinavica, 39:sup111, 1-40.
109. Chandrasekar CR, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. Volume 90-B, Issue 2, February 1, 2008, Pages 203-208.
110. Murphey MD, Gibson MS, Jennings BT, Crespo-Rodriguez AM, Fanburg-Smith J, Gajewski DA. Imaging of Synovial Sarcoma with Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics 2006; 26:1543–1565.
111. Nagano S, Yahiro Y, Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, Sasaki H, Shimada H, Kawamura I, Komiya S. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. Radiol Oncol 2015; 49(2): 135-140.
112. 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.
113. Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. Journal of surgical oncology. 2008 Mar 15;97(4):314-20.
114. Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay JY, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. Cancer. 2012 Nov 1;118(21):5339-48.
115. 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.



116. Johnson GD, Smith G, Dramis A & Grimer, R J (2008). Delays in Referral of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma*, 2008, 1–7.
117. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J & Judson I. (2016). UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clinical Sarcoma Research*, 6(1).
118. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas: a pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 205:349–359, 1987
119. Smolle MA, Andreou D, Tunn P-U, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Diagnosis, and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev* 2017; 2:421-431.
120. Weissberg Z and Sebro R. Distinguishing synovial sarcoma from benign and malignant mimics: MR Imaging indicators. *APPLIED RADIOLOGY* June 2018: 15-21.
121. Rodríguez Pan A, Martínez Calvo A, Ríos Reboredo A, Méndez Díaz C, Soler Fernández R. Articular and periarticular tumors: Differential diagnosis using magnetic resonance imaging. *Radiología (English Edition) Volume 54, Issue 1, January–February 2012, Pages 21-44.*
122. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE. Synovial hemangioma: A report of 20 cases with differential diagnostic considerations. *Human Pathology*. Volume 24, Issue 7, July 1993, Pages 737-745.
123. Ichinose H, Wickstrom JK, Hoerner HE, Derbes VL. The early clinical presentation of synovial sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1979 Jul-Aug;(142):185-9.
124. Bakri A, Shinagare AB, Krajewski KM, Howard SA, Jagannathan JP, Hornick JL, Ramaiya NH. Synovial Sarcoma: Imaging Features of Common and Uncommon Primary Sites, Metastatic Patterns, and Treatment Response. *AJR*:199, August 2012, 208-215.
125. Kontogeorgakos VA, Martinez S, Dodd L, Brigman BE. Extremity soft tissue sarcomas presented as hematomas. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010 Oct;130(10):1209-14.
126. De Silva MV, Barrett A, Reid R. Premonitory Pain Preceding Swelling: A Distinctive Clinical Presentation of Synovial Sarcoma which may Prompt Early Detection. *Sarcoma*. 2003;7(3-4):131-5.
127. Burks SS, Puffer RC, Cajigas I, Valdivia D, Rosenberg AE, Spinner RJ, Levi AD. Synovial Sarcoma of the Nerve-Clinical and Pathological Features: Case Series and Systematic Review. *Neurosurgery*. 2019 Dec 1;85(6): E975-E991.
128. Larque AB, Bredella MA, Nielsen GP, Chebib I. Synovial sarcoma mimicking benign peripheral nerve sheath tumor. *Skeletal Radiol*. 2017 Nov;46(11):1463-1468.
129. 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.
130. Krych A, Odland A, Rose P, Dahm D, Levy B, Wenger D, Stuart M, Sim F. Oncologic conditions that simulate common sports injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Apr;22(4):223-34.

131. Kurt H, Mayerson JL, Iwenofu OH. An unusual presentation of a small-size synovial sarcoma with an indolent course of over 30 years: a cautionary tale!  
Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013 Oct;21(5):478-9.
132. Mäkelä KT, Visuri T, Pulkkinen P, Eskelinen A, Remes V, Virolainen P, Junnila M, Pukkala E. Risk of cancer with metal-on-metal hip replacements: population-based study. *BMJ* 2012;345: e4646.
133. Mischler NE, Chuprevich T, Tormey DC, Ramirez G, Mack EA. Synovial sarcoma of the neck associated with previous head and neck radiation therapy. *Arch. Otolaryngol.; (United States)* 1978; 104:8.
134. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. En: Kransdorf M, Murphey M (Eds). *Imaging of Soft Tissue Tumors*, 2<sup>o</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p38-79.
135. Bixby SD, Hettmer S, Taylor GA, Voss SD. Synovial Sarcoma in Children: Imaging Features and Common Benign Mimics. *AJR* 2010; 195:1026–1032.
136. Wilkerson BW, Crim JR, Hung M, Layfield LJ. Characterization of Synovial Sarcoma Calcification. *AJR* 2012; 199: W730–W734.
137. Ferguson PC, Griffin AM, O'Sullivan B, Catton CN, Davis AM, Murji A, Bell RS and Wunder JS. Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma. *CANCER* 2006. Vol 106. Number 12: 2962-2700.
138. Murphey MD, Gibson MS, Jennings BT, Crespo-Rodríguez AM, Fanburg-Smith J, Gajewski DA. From the archives of the AFIP: imaging of synovial sarcoma with radiologic-pathologic. *Radiographics* 2006; 26:1543-1565.
139. Cardoso P, Coelho A, Esteve J and Rodrigues Pinto R. Intraosseous synovial sarcoma of the body of the scapula. *Imaging Med.* (2016) 8(2): 49-51.
140. Mattei J-C, Brouste V, Terrier, Bonvalot S, Lecesne A, Stoeckle E, Italiano A, Ranchere-Vince D, Meeus P, Lae M, Rosset P, Rochwerger A, Coindre JM,MD, Salas S. Distal extremities soft tissue sarcomas: Are they so different from other limb localizations?. *J Surg Oncol.* 2019;1-10.
141. Hara S, Hatori M, Hosaka M, Komatsu T, Tsuchiya T, Kimura N. Synovial Sarcoma with Massive Ossification – A Case Report. *Upsala J Med Sci* 108: 151–158, 2003.
142. O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL. Radiological features of synovial cell sarcoma. *Br J Radiol.* 2008; 81(964):346-356.
143. Kransdorf, MJ and Meis JM (1993). From the archives of the AFIP. Extraskelatal osseous and cartilaginous tumors of the extremities. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 13(4), 853-884.
144. Marzano L, Failoni S, Gallazzi M, Garbagna P. The role of diagnostic imaging in synovial sarcoma. Our experience. *La radiologia medica* May 2004 107(5-6):533-40.
145. Von Mehren M, Lor Randall R, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, Kane III JM, Keedy W, Kim E, Koon H, Mayerson J, McCarter M, McGarry SV, Meyer C, Morris ZS, O'Donnell RJ, Pappo AS, Paz IB, Petersen IA, Pfeifer JD, Riedel RF, Ruo B, Schuetze S, Tap WD, Wayne JD, Bergman MA and Scavone JL. *Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in*

Oncology. Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network.

Volume/Issue: Volume 16: Issue 5

Online Publication Date: May 2018.

146. Chung H-W, Cho K-H. Ultrasonography of soft tissue “oops lesions”. *Ultrasonography* 2015; 34:217-225.
147. Jacobson J. Musculoskeletal ultrasound and MRI: which do i choose? *Semin in musculoskelet Radiol* 2005; 9(2):135-149.
148. Van der Woude K HJ, Verstraete L, Bloem JL. Color Doppler Ultrasonography. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. A. M. De Schepper et al. (eds.), *Imaging of Soft Tissue Tumors* © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997, pp 19-25.
149. Blankstein A. Ultrasound in the diagnosis of clinical orthopedics: The orthopedic stethoscope. *World J Orthop.* 2011 Feb 18; 2(2): 13–24.
150. Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, Jolesz FA. Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. *Radiology.* 2011; 259:39–56.
151. Morrison WA and Slavin L. Synovial sarcoma: An unexpected ultrasound finding in a post-partum patient. *Australasian Radiology* (1996) 40: 452-453.
152. Liang C, Mao H, Tan J, Ji Y, Sun F, Dou W, Wang H, Wang H, Gao J. Synovial sarcoma: Magnetic resonance and computed tomography imaging features and differential diagnostic considerations. *Oncol Lett.* 2015 Feb;9(2):661-666.
153. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The Percutaneous Needle Biopsy Is Safe and Recommended in the Diagnosis of Musculoskeletal Masses Outcomes. Analysis of 155 Patients at a Sarcoma Referral Center. *CANCER* December 15, 2000; Volume 89; Number 12: 2677-2686.
154. Garcia del Muro X, De Alava E, Artigas V, Bague S, Braña A, Cubedo R, Cruz J, Mulet Margalef N, Narvaez JA, Martinez Tirado O, Valverde C, Verges R, Viñals J, Martin Broto J. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 77: 133–146.
155. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Satake M, Moriyama N. Synovial Sarcoma of the Soft Tissues: Prognostic Significance of Imaging Features. *Journal of Computer Assisted Tomography* (2004). 28(1):140-148.
156. Golding SJ and Husband JE. The role of computed tomography in the management of soft tissue sarcomas. *Br J Radiol.* 1982 Oct;55(658):740-7.
157. Bakri A, Shinagare AB, Krajewski KM, Howard SA, Jagannathan JP, Hornick JL and Ramaiya NH. Synovial Sarcoma: Imaging Features of Common and Uncommon Primary Sites, Metastatic Patterns, and Treatment Response. *American Journal of Roentgenology.* 2012;199: W208-W215.
158. Robinson E, Bleakney RB, Ferguson PC, O’Sullivan B. Oncodiagnosis Panel: 2007 Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma. *RadioGraphics* 2008; 28:2069–2086.

159. Shapeero LG, Vanel D, Verstraete K, Bloem JL. Fast Magnetic Resonance Imaging with Contrast for Soft Tissue Sarcoma Viability. *Clinical Orthopaedics and Related Research* May 2002 397(397):212-27.
160. De La Hoz Polo M, Elizabeth D, Bhumbra R, Pollock R, Sandhu R, Saifuddin A. Surgical considerations when reporting MRI studies of soft tissue sarcoma of the limbs. *Skeletal Radiology* December 2017, Volume 46, Issue 12, pp 1667–1678.
161. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, Carrino JA, Farber AJ and Frassica FJ. Magnetic Resonance Imaging of Soft-Tissue Tumors: Determinate and Indeterminate Lesions *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:103-115.
162. Vandergugten S, Traore SY, Cartiaux O, Lecouvet FE, Galant C, Docquier P-L. MRI Evaluation of Resection Margins in Bone Tumour Surgery. *Sarcoma* 2014(11):967848.
163. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CDM. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *The Lancet Oncology*. Volume 1, ISSUE 2, P75-85, October 01, 2000.
164. Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, Morosi C, Collini P, MD4; Llombart-Bosch A, Martin J, Comandone A, Jurado Cruz J, Ferraro A, Grignani G, Pizzamiglio S, Quagliuolo V, Picci P, Frustaci S, MD13; Dei Tos AP, Casali PG and Gronchi A. Tumor Response Assessment by Modified Choi Criteria in Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma Treated with Chemotherapy. *Cancer* December 1, 2012: 5857-5866.
165. Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, Gronemeyer SA. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology* (1992)184:243–248.
166. Vilanova JC, Luna A, Baleato S, Barceló J, Romero MJ. Aplicaciones de la técnica de difusión por resonancia magnética en el manejo de la patología osteomuscular. *Radiología*. 2012; 54(1):14-26.
167. Valenzuela RF, Kim EE, Seo JG, Patel S and Yasko AW (2000). A revisit of MRI analysis for synovial sarcoma. *Clinical Imaging*, 24(4), 231-235.
168. Vickers AJ, Thiruthaneeswaran N, Coyle C, Manoharan P, Wylie J, Kershaw L, et al. Does magnetic resonance imaging improve soft tissue sarcoma contouring for radiotherapy? *BJR|Open* 2019; 1: 20180022.
169. 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.
170. Chandrashekhar A, Sohoni DNB. Synovial sarcoma. *Appl Radiol*. November 04, 2013.
171. Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Terrier P, Ranchère D, Fiche LGM, Collin F, Vilain M-O, Bertrand G, Jacquemier J, Sastre-Garau X, Bui NB, Bonichon F, Coindre JM. Prognostic Factors in Localized Primary Synovial Sarcoma: A Multicenter Study of 128 Adult Patients. *J. Clin. Oncol.*, 19: 525-534, 2001.
172. Mackie GC, Schlicht SM. Scintigraphic findings in synovial sarcoma with structural correlation. *Australasian Radiology* January 2005 48(4):466-72.

173. 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.
174. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O, FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27(9):1305-1311.
175. Juweid ME, Cheson BD. Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:496-507
176. Gámez Cenzano C, Sabaté Llobera A, Narváez JA, Rodríguez Bel L, García del Muro Solans X La tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada en tumores del aparato locomotor. *Radiología* 2012, Vol. 54, Nº. Extra-1, págs. 3-13.
177. Chen P, Mankoff DA and Sebro RA. Clinical overview of the current state and future applications of positron emission tomography in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Transl Imaging* 5, 343–358 (2017).
178. 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.
179. Katal S, Gholamrezanezhad A, Kessler M, Olyaei M, Jadvar H. PET in the Diagnostic Management of Soft Tissue Sarcomas of Musculoskeletal Origin. *PET Clin.* 2018 Oct;13(4):609-621.
180. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR and Hickeyson M. Clinical Study FDGPET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma Volume* 2012, 7 pages.
181. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, Santini D, Dileo P, Silletta M, Delisi D, Bertoldo F, Badalamenti G, Baldi GG, Zovato S, Berardi R, Tucci M, Silvestris F, Dei Tos AP, Tirabosco R, Whelan JS and Tonini G. Bone metastases in soft tissue sarcoma: a survey of natural history, prognostic value and treatment options. *Clinical Sarcoma Research* (2013), volume 3, Article number: 6.
182. Ben Arush MW, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I, Sapir AE, Bar-Shalom R. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:901–905.
183. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, Morosi C, Barisella M, Bertulli R, Piovesan C, Dileo P, Torri V, Gronchi A, Casali PG. High-Grade Soft-Tissue Sarcomas: Tumor Response Assessment—Pilot Study to Assess the Correlation between Radiologic and Pathologic Response by Using RECIST and Choi Criteria. *Radiology* May 2009: Volume 251: Number 2, pags: 447-456.
184. Chakiba C, Lagarde P, Pissaloux D, Neuville A, Brulard C, Pérot G, Coindre JM, Terrier P, Ranchere-Vince D, Ferrari A, Collini P, Suurmeijer AJH, Blay J-Y, Terrisse SA, Piperno-Neumann S, Averous G, Bui B, Orbach D, Italiano A, and Chibon F. Response to chemotherapy is not related to chromosome instability in synovial sarcoma. *Ann Oncol.* 2014 Nov; 25(11): 2267–2271.

185. Schuetze SM, Baker LH, Benjamin RS, Canetta R. Selection of Response Criteria for Clinical Trials of Sarcoma Treatment. *The Oncologist* 2008;13(suppl 2):32–40.
186. Tateishi 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.
187. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Shuster T, Eckart JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC. <sup>18</sup>F-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.
188. Favinger JL, Hippe DS, Davidson DJ, Elojeimy S, Roth ES, Lindberg AW, Ha AS. Soft Tissue Sarcoma Response to Two Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy: A Multireader Analysis of MRI Findings and Agreement with RECIST Criteria and Change in SUVmax. *Academic Radiology* April 2018, Volume 25, Issue 4, Pages 470-475.
189. Lim HJ, Ong C-A J, Tan J W-S, Teo MCC. Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* Volume 143, November 2019, Pages 1-13.
190. Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, Braley SE, Bisset GS, III, Emery KH. MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164(5):1191–1199.
191. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. *Members of the Musculoskeletal Tumor Society. J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(5):656–663.
192. 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(2):209–212.
193. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4:425–431.
194. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl 4):132–6.
195. 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.
196. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Sakuda T, Ochi M and Adachi N. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul; 97(29). A meta-analysis supports core needle biopsy by radiologists for better histological diagnosis in soft tissue and bone sarcomas.
197. 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.
198. Hellwinkel JE, Farmer RP, Heare A, Smith J, Donaldson N, Fadell M, Heare T. Primary Intra-Articular Synovial Sarcoma of the Knee: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Int J Radiol Imaging Technol* 2018, 4:031

199. 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.
200. Manaster BJ. Review. Soft-Tissue Masses: Optimal Imaging Protocol and Reporting. *American Journal of Roentgenology*. 2013; 201:505-514.
201. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, Donati D, Faldini C. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Jan 21;97(2).
202. Saifuddin A, Clarke AW. Biopsy of Bone and Soft Tissue Sarcomas. *European Surgical Orthopaedics and Traumatology*, 2014. pp 3995-4016.
203. Hau A, Kim I, Kattapuram S, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Gebhardt MC, Mankin HJ. Accuracy of CT-guided biopsies in 359 patients with musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol*. 2002; 31:349–353.
204. Puri A, Shingade VU, Agarwal MG, Anchan C, Juvekar S, Desai S, Jambhekar NA. CT-guided percutaneous core needle biopsy in deep seated musculoskeletal lesions: a prospective study of 128 cases. *Skeletal Radiol*. 2006; 35:138–143.
205. Llauger J, Palmer J, Rosón N, Cremades R, Bagué S. Pigmented villonodular synovitis and giant cell tumors of the tendon sheath: radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Apr;172(4):1087-91.
206. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. THE CLASSIC: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 1982;64:1121-1127 (*Clin Orthop Relat Res*. 2006 Sep;450:4-10).
207. Kasraeian S, Allison DC, Ahlmann ER, Fedenko AN, Menendez LR. A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy, and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res* 2010, 468: 2992–3002.
208. Dianwen Q, Ming Z, Tongyu H, Guochuan Z. Diagnostic yield of percutaneous core needle biopsy in suspected soft tissue lesions of extremities *Journal of International Medical Research* 2019, Vol. 47(6) 2598–2606.
209. Wu M., Xiao L., Liu H, Yang Z, Liang X, Chen Y, Lei J, Deng Z. PET/CT-guided versus CT-guided percutaneous core biopsies in the diagnosis of bone tumors and tumor-like lesions: ¿which is the better choice? *Cancer Imaging* 2019: 19-69.
210. Kerimaa P, Marttila A, Hyvönen P, Ojala R, Lappi-Blanco E, Tervonen O, Blanco Sequeiros R. MRI-guided biopsy and fine needle aspiration biopsy (FNAB) in the diagnosis of musculoskeletal lesions. *European Journal of Radiology*, 2013-12-01, Volumen 82, Número 12, Páginas 2328-2333.
211. Loft A, Jensen KE, Löfgren J, Daugaard S and Petersen MM. Case Report: PET/MRI for Preoperative Planning in Patients with Soft Tissue Sarcoma: A Technical Report of Two Patients. *Case Reports in Medicine: Volume 2013, Article ID 791078, 4 pages*.
212. Xiaoyang Li, Seebacherb NA, Hornicek FJ, Xiao T, Duan Z. Application of liquid biopsy in bone and soft tissue sarcomas: Present and future. *Cancer Letters* 2018. Volume 439, Pages 66-77.

213. Rodríguez Pan A, Martínez Calvo A, Ríos Reboredo A, Méndez Díaz C, Soler Fernández R. Articular and periarticular tumors: Differential diagnosis using magnetic resonance imaging. *Radiologia*. 2012; 54:21-44.
214. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier P-B, Scoazec J-Y, Schott AM, Bergeron C, Cellier D1, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6(8): e20294.
215. Nagasaka T, Lai R, Sone M, Naklashima T, Nakashima N. Glandular malignant peripheral nerve sheath tumor: an unusual case showing histologically malignant glands. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(9):1364-1368.
216. Klebe S, Prabhakaran S, Hocking A, Pulford E, Moore S, Nicola M, Allen PW, Henderson DW. Pleural malignant mesothelioma versus pleuropulmonary synovial sarcoma: a clinicopathological study of 22 cases with molecular analysis and survival data. *Pathology* Volume 50, Issue 6, October 2018, Pages 629-634.
217. Fisher C. Spindle Cell Sarcomas. *Surg Pathol Clin*. 2011 Sep;4(3):721-44.
218. Perez D, Fullmer JM, Naous R. A rare case of TLE1-positive sclerosing epithelioid fibrosarcoma expanding the differential diagnosis of TLE1-positive tumors: a case report. *AME Case Rep* 2019; 3:6.
219. Briski LM, Thomas DG, Patel RM, Lawlor ER, Chugh R, McHugh JB, Lucas DR. Canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation in soft-tissue sarcomas: A comparative study of synovial sarcoma and leiomyosarcoma. *Rare Tumors*. 2018 Nov 25; 10:2036361318813431.
220. Le Guellec S, Decouvelaere AV, Filleron T, Valo I, Charon-Barra C, Robin YM, Terrier P, Chevreau C, Coindre JM. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Is a Challenging Diagnosis: A Systematic Pathology Review, Immunohistochemistry, and Molecular Analysis in 160 Patients From the French Sarcoma Group Database. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jul;40(7):896-908.
221. 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.
222. Tamborini E, Agus V, Perrone F, Papini D, Romano R, Pasini B. Lack of SYT-SSX fusión transcripts in malignant peripheral nerve sheath tumors on RT-PCR analysis of 34 archival cases. *Lab Invest* 2002; 82(5):609-618.
223. Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, Yoshida, Narita, Kawai A, Asamura H, Kushima R. Not yet on Research Gate STAT6 Immunohistochemistry Is Helpful in the Diagnosis of Solitary Fibrous Tumors. April 2014 *The American journal of surgical pathology* 38(4):552-9.
224. Poisson JL, MD and Rubinas TC. Proximal-Type Epithelioid Sarcoma. *LAB MEDICINE* 2010, Volume 41 Number 8: 467-470.



225. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of HSNF5/INI1 distinguishes renal and extrarenal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(11):1485-1491.
226. 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.
227. Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998; 80(8): 1204-1218.
228. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbro JW. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5<sup>th</sup> ed, Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
229. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual*. 6<sup>th</sup> ed, New York: Springer-Verlag; 2002.
230. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A. *AJCC cancer staging manual*. 7<sup>th</sup> ed. Switzerland: Springer, 2011.
231. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M., Gress DM, Meyer, LR (Ed). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>th</sup> ed. Switzerland: Springer, 2017.
232. Fisher SB, Chiang Y, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, Roland CL. Comparative performance of the 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1126-32.
233. Cates JM. The AJCC 8<sup>th</sup> edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: a cohort study of the SEER database. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:144-52.
234. Fisher SB, Chiang Y, Feig BW, MD, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, Roland CL. An evaluation of eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for retroperitoneal soft tissue sarcomas using the National Cancer Database (NCDB). *Am J Clin Oncol* 2019; 42:160-5.
235. Tanaka K, Tsumura H. AJCC staging system (8<sup>th</sup> edition) for STS. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 1): S11
236. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.
237. Lin X, Davion S, Bertsch EC, Omar I, Nayar R and Laskin WB. Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer grading of soft tissue sarcomas on needle core biopsies using surrogate markers. *Human pathology* (2016). 56, 147-154.
238. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H, Sastre X, Barlier C, Henry-Amar H, Macé-Lesech J, Contesso G. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology* 1996 14:3, 869-877

239. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay JY, Piperno-Neumann S, Chevreau, Delcambre C, Penel N, Terrier P, Ranchere-Vince D, Lae M, Le Guellec S, Michels JJ, Robin YM, Bellera C, Bonvalot S. Prognostic Factors and Impact of Adjuvant Treatments on Local and Metastatic Relapse of Soft-Tissue Sarcoma Patients in the Competing Risks Setting. *Cancer* 2014; 120:3361–3369.
240. Milliard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of Amputation with Limb-sparing Operations for Adult Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. *Annals of Surgery*, (1992). 215(3), 269–275.
241. Rosenberg SA, Tepper JE, Glatstein EJ, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R. 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.
242. 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.
243. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, and Rosenberg SA. Randomized Prospective Study of the Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Extremity. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 1 (January), 1998: pp 197-203.
244. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song, Y, Schwartz HS, and Holt GE. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: A retrospective cohort study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* (2012), 38(12), 1178–1183.
245. Enneking WF. *Musculoskeletal tumor surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1983.
246. Campanacci M. *Bone and soft tissue sarcoma tumors*. Wien-New York-London: Churchill Livingstone, 1983.
247. Gerrand CH, Wunder JS, R. Kandel A, O’Sullivan B, Catton CN, Bell RS, Griffin AM, Davis AM. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83-B:1149-55
248. Stoeckle E, Coindre JM, Kind M, Kantor G and Bui BN (n.d.). *Evaluating Surgery Quality in Soft Tissue Sarcoma*. *Recent Results in Cancer Research* (2009), 229–242.
249. Ferrari A, Chi YY, De Salvo GL, Orbach D, Brennan B, Randall RL, McCarville MB, Black JO, Alaggio R, Hawkins DS, Bisogno G, Spunt SL. Surgery alone is sufficient therapy for children and adolescents with low-risk synovial sarcoma: A joint analysis from the European paediatric soft tissue sarcoma Study Group and the Children’s Oncology Group. *Eur J Cancer*. 2017 Jun; 78:1-6.
250. El Beaino M, Araujo DM, Gopalakrishnan V, Lazar AJ, Lin PP. Prognosis of T1 Synovial Sarcoma Depends Upon Surgery by Oncologic Surgeons. *J Surg Oncol*. 2016 Sep;114(4):490-4.

251. Malek F, Somerson JS, Mitchel S, MD, Williams RP. Does Limb-salvage Surgery Offer Patients Better Quality of Life and Functional Capacity than Amputation? *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Jul; 470(7): 2000–2006.
252. Ferrari A, Bisogno G, Alaggio R, Cecchetto G, Collini P, Rosolen A, Meazza C, Indolfi P, Garaventa A, De Sio L, D'Angelo P, Tamaro P, Casanova M, Carli M. Synovial sarcoma of children and adolescents: the prognostic role of axial sites. *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1202-1209.
253. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997 Dec 6; 350(9092): 1647-1654.
254. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azarelli A, Comandone A, Buonadonna A, Pignatti G, Barbieri E, Apice G, Zmerly H, Serraino D, Picci P. 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.
255. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, Boz G, Gherlinzoni F. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65(2):80–84.
256. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, Leahy M, Van Coevorden F, Verweij J, Hogendoorn PCW, Ouali M, Marreaud S, Bramwell VHC, Hohenberger P. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* October 01, 2012. Volume 13, Issue 10 pag 1045-1054.
257. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, Ezzat A, Santoro A, Oosterhuis JW, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, Verweij J; E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001 Jun;37(9):1096-103.
258. 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.
259. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, De Alava E, Dei Tos A, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hannu A, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krakorova DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schoffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf W, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY

- on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 2018. 29 (Supplement 4): iv51–iv67.
260. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008, 113(3), 573–581.
261. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, De Paoli A, Martin Broto J, Quagliuolo, V, Gronchi A. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espanol de Investigación en Sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628–3634.
262. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, Basso U, Blay JY, Tendero O, Beveridge RD, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Donati DM, Palassini E, Palmerini E, De Sanctis R, Morosi C, Stacchiotti S, Bague S, Coindre JM, Dei Tos AP, Picci P, Bruzzi P, Casali PG. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 812–822.
263. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 561–570.
264. Riedel RF, Jones RL, Italiano A, Bohac C, Thompson JC, Mueller K, Khan Z, Pollack SM and Van Tine BA. Systemic Anti-Cancer Therapy in Synovial Sarcoma: A Systematic Review. *Cancers* 2018, 10, 417; 1-19.
265. Vining CC, Sinnamon AJ, Ecker BL, Kelz RR, Fraker DL, Roses RE, Karakousis GE. Adjuvant chemotherapy in resectable synovial sarcoma *J Surg Oncol*. 2017; 9999:1–9.
266. Baldi GG, Orbach D, Bertulli R, Magni C, Sironi G, Ferrari A. Standard treatment and emerging drugs for managing synovial sarcoma: adult’s and pediatric oncologist perspective. *Expert Opinion on Emerging Drugs* (2019).
267. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, Kerst JM, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn PC, dei Tos AP, van der Graaf WT; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line

- treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415–423.
268. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, Agulnik M, Cooney MM, Livingston MB, Pennock G, Hameed MR, Shah GD, Qin A, Shahir A, Cronier DM, Ilaria R Jr, Conti I, Cosaert J, Schwartz GK. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016; 388: 488–497.
269. Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Küver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi HM, Beare S. GeDDiS: a prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl 15); Abstr 10500.
270. Vlenterie M, Litière S, Rizzo E, Marréaud S, Judson I, Gelderblom H, Le Cesne A, Wardelmann E, Messiou C, Gronchi A, Van der Graaf WT. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *European Journal of Cancer* (2016). 58, 62–72.
271. Desai I, Fleuren EDG, Van der Graaf WT. Systemic Treatment for Adults with Synovial Sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology* (2018), 19(2).
272. Lee ATJ, Jones RL, Huang, PH. Pazopanib in advanced soft tissue sarcomas. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2019), 4(1),
273. Sanfilippo R, Dileo P, Blay, JY, Constantinidou A, Le Cesne A, Benson C, Vizzini L, Contuc M, Baldid GG, Dei Tos AP, Casali PG. Trabectedin in advanced synovial sarcomas. *Anti-Cancer Drugs*, 1(2015), 678-681.
274. Thomas DG, Giordano TJ, Sanders D, Biermann S, Sondak VK, Trent JC, Yu D, Pollock RE, Baker L. Expression of receptor tyrosine kinases epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in synovial sarcoma. *Cancer*. 2005 Feb 15; 103(4):830-8.
275. Fleuren EDG, Jones S, Frankum J, Williamson C, Menon M, Shipley J, Ashworth A, Van der Graaf W, Lord CJ. Abstract 2975: Synthetic lethality in synovial sarcoma: SS18-SSX fusions and DNA damage response (DDR) inhibitors. July 2018 *Cancer Research* 78(13 Supplement):2975-2975.
276. Vlenterie M, Jones RL, van der Graaf WT. Synovial sarcoma diagnosis and management in the era of targeted therapies. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27:316-322.
277. Ngan SY. Radiotherapy in soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Orthop Scand* (Suppl 273) 1997; 68.
278. Malawer MM, Sugarbaker PH. *Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. Kluwer Academic Publishers, 2001 *Musculoskeletal Cancer Surgery*.
279. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B. Preoperative versus postoperative

- radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limb: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2235-2241.
280. Pan E, Goldberg SI, Chen Y-L., Giraud C, Hornicek JL, Nielsen GP, Raut CP, Delaney TF, Baldini EH. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *Journal of Surgical Oncology* (2014), 110(7), 817–822.
281. Virkus WW, Mollabashy A, Reith J, Zlotecki R, Berrey BH, Scarborough MT. Preoperative Radiotherapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007): April 2002 - Volume 397 - Issue - pp 177-189.
282. Yami AA, Griffin A, Ferguson, Catton CN, Chung PWN, Bell RS, Wunder J, O'Sullivan B. Positive Surgical Margins in Soft Tissue Sarcoma Treated with Preoperative Radiation: Is a Postoperative Boost Necessary? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. Volume 77, Issue 4, 15 July 2010, Pages 1191-1197.
283. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* (2004) 4, 153–161.
284. 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.
285. Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas. *Clinical Oncology*. Volume 29, Issue 8, August 2017, Pages 500-506.
286. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol*. 2017; 12: 20.
287. Laskar S, Bahl G, Puri A, Agarwal MG, Muckaden M, Patil N, Jambhekar N, Gupta S, Deshpande DD, Shrivastava SK, Dinshaw KA. Perioperative interstitial Brachytherapy for Soft tissue sarcomas: prognostic factors and long-term result of 155 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 560-567.
288. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Pisters PW, Benjamin RS, Pollock RE. Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(4):1173-1180.
289. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, Meazza C, Gandola L, Collini P, Lozza L, Bertulli L, Olmi P, Casali PG. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 101(3):627-634.
290. 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.
291. Song S, Park J, Kim HJ, Kim IH, Han I, Kim HS, Kim S. Effects of Adjuvant Radiotherapy in Patients with Synovial Sarcoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 40(3):306–311, June 2017.
292. Lazarev S, McGee H, Moshier E, Ru M, Demicco EG and Gupta V. Preoperative vs postoperative radiation therapy in localized soft tissue sarcoma: Nationwide patterns of care and trends in utilization. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(6): e507–e516.

293. Peter WT, Pisters PWT, Ballo MT, Patel SR. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. *Annals of Surgical Oncology* July 2002, Volume 9, Issue 6, pp 535–542.
294. Maki RG, D’Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, Livingston MB, Cooney MM, Hensley ML, Mita MM, Takimoto CH, Kraft AS, Elias AD, Brockstein B, Blachère NE, Edgar MA, Schwartz LH, Qin L, Antonescu CR and Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(19):3133-40.
295. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P, on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9829):1879-1886.
296. Santoro A, Comandone A, Basso U, Soto Parra H, De Sanctis R, Stroppa E, Marcon I, Giordano L, Lutman FR, Boglione A, Bertuzzi A. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013;24(4):1093-1098.
297. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Whelan JS, Schöffski P, Bui BN, Verweij J, Marreaud S, van Glabbeke M, Hogendoorn P, Blay JY. 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.
298. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schöffski, Collin F, Pandite L, Marreaud S, De Brauwier A, van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY. 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.
299. Ha HT, Griffith KA, Zalupski MM, Schuetze SM, Thomas DG, Lucas DR, Baker LH, Chugh R. 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.
300. Schöffski P, Adkins D, Blay JY, Gil T, Elias AD, Rutkowski P, Pennock GK, Youssoufian H, Gelderblom H, Willey R, Grebennik DO. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF1R 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.
301. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM, Penel N, Riedel RF, Bui-Nguyen B, Cranmer LD, Reichardt P, Bompas E, Alcindor T, Rushing D, Song Y, Lee R, Ebbinghaus S, Eid JE, Loewy JW, Haluska FG, Dodiou PF, Blay JY. 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.
302. Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, Livingston MB, Undevia SD, Chmielowski B, Agulnik M, Schuetze SM, Reed DR, Okuno SH, Ludwig JA, Keedy V, Rietschel P, Kraft AS, Adkins D, Van Tine BA, Brockstein B, Yim V, Bitas C, Abdullah A, Antonescu CR, Condy M, Dickson MA, Vasudeva SD, Ho AL, Doyle LA, Chen HX, Maki RG. 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.
303. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, Wunderlich JR, Nahvi AV, Helman LJ, Mackall CL, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Raffeld M, Lee CCR, Levy CL, Li YF, El-Gamil M, Schwarz SL, Laurencot C, Rosenberget SA. Tumor regression in patients with metastatic synovial sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO1. *J Clin Oncol* 2011; 29(7):917-24.
304. Maki RG, Jungbluth AA, Gnjatic S, Schwartz GK, D'Adamo DR, Keohan ML, Wagner MJ, Scheu K, Chiu R, Ritter E, Kachel J, Lowy I, Old LJ, Ritter G. A pilot study of anti-CTLA4 antibody ipilimumab in patients with synovial sarcoma. *Sarcoma* 2013; 2013:168145.
305. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, Harmon DC, Bhuchar G, O'Mara MM, D'Adamo DR, Morgan J, Schwartz GK, Wagner AJ, Butrynski JE, Demetri GD, Keohan ML. Multicenter Phase II Trial of Sunitinib in the Treatment of Nongastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas. *J Clin Oncol* (2009) 27:3154-3160.
306. Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chuk MK, Dombi E, Goodspeed W, Goodwin A, Kromplewski M, Jayaprakash N, Marotti M, Brown KH, Wenrich B, Adamson PC, Widemann BC, Balis FM. A Phase 1 Trial and Pharmacokinetic Study of Cediranib, an Orally Bioavailable Pan-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, in Children and Adolescents with Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* (2010) 28:5174-5181.
307. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, Kim T-M, Kambadakone AR, Chen Y-L, Rothrock C, Rosenberg AE, Nielsen GP, Kirsch DG, Choy E, Harmon DC, Hornicek FJ, Dreyfuss J, Ancukiewicz M, Sahani DV, Park PJ, Jain RK, DeLaney TF. Phase II Study of Neoadjuvant Bevacizumab and Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 November 15; 81(4): 1081–1090.
308. Martín-Liberal J, López-Pousa A, Broto JM, Cubedo R, Gallego O, Brendel E, Tirado OM, García del Muro X. 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.
309. Palmerini E, Paioli A, Ferrari S. Emerging Therapeutic targets for synovial sarcoma. *Exper Rev Anticancer Ther*. 2014; 14(7):791-806.
310. Pazzaglia L, Pollino S, Vitale M, Bientinesi E, Benini S, Ferrari C, Palmerini E, Gambarotti M, Picci P, Benassi MS. MiR-494.3p expression in synovial sarcoma: Role of CXCR4 as a potential target gene. *Int J Oncol*. 2019 Jan;54(1):361-369.



311. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, Yamada J, Riedel E, Scheu K, Schwartz GK, Chen H, Maki RG. Phase II Study of Doxorubicin and Bevacizumab for Patients with Metastatic Soft-Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol* (2005) 23:7135-7142.
312. Cranmer LD, Loggers ET, Pollack SM. Pazopanib in the management of advanced soft tissue sarcomas. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12 941–955
313. Rikhof B, de Jong S, Suurmeijer AJ, Meijer C, van der Graaf WT. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J. Pathol.* (2009), 217: 469-482.
314. Krieg AH, Hefti F, Speth BM, Jundt G, Guillou L, Exner UG, von Hochstetter AR, Cserhati MD, Fuchs B, Mouhsine E, Kaelin A, Klenke FM, Siebenrock KA. Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Annals of Oncology* 2011, 22: 458–467.
315. Scheer M, Dantonello T, Hallmen E, Blank B, Sparber-Sauer M, Vokuhl C, Leuschner I, Münter MW, von Kalle T, Bielack SS, Klingebiel T, Koscielniak E, and on behalf of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe [CWS]. Synovial Sarcoma Recurrence in Children and Young Adults. *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(Suppl 5):618-626.
316. Scheer M, Dantonello T, Hallmen E, Vokuhl C, Leuschner I, Sparber-Sauer M, Kazanowska B, Niggli F, Ladenstein R, Bielack SS, Klingebiel T, Koscielniak E. Primary Metastatic Synovial Sarcoma: Experience of the CWS Study Group. *Pediatric Blood and Cancer.* Volume 63, Issue 7. July 2016. Pages 1198-1206.
317. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, Gallagher G, Terrier P, Stauffer E, Saint Aubain Somerhausen N, Michels JJ, Jundt G, Ranchère Vince D, Taylor S, Genevay M, Collin F, Trassard M, Coindre JM. 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.
318. Bianchi G, Sambri A, Righi A, Dei Tos AP, Picci P, Donati DM. Histology and grading are important prognostic factors in synovial sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology* (2017), Volume 43, Issue 9, 1733 – 1739.
319. Speth BM, Krieg AH, Kaelin A, Exner GU, Guillou L, Von Hockstetter A, Jundt G, Hefti F. 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
320. Wisanuyotin T, Radapat K, Sirichativapee W, Paholpak P, Kosuwon W, Sumnanaont C, Jeeravipoolvarnet P. Prognostic factors and clinical outcomes in synovial sarcoma of the extremities. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2013; 9(1): 80-85.
321. Varela-Duran J, Enzinger FM. Calcifying sinovial sarcoma. *Cancer* 1982; 50(2):345-352.
322. Oda Y, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Takeshita S. Survival in synovial sarcoma. A multivariate study of prognostic factors with special emphasis on the comparison between early death and long-term survival. *Am J Surg Pathol.* 1993 Jan;17(1):35-44.
323. Lopes JM, Hannisdal E, Bjerkehagen B, Bruland OS, Danielsen HE, Pettersen EO, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM. Synovial sarcoma. Evaluation of prognosis with

- emphasis on the study of DNA ploidy and proliferation (PCNA and Ki-67) markers. *Analytical Cellular Pathology* 16 (1998) 45–62.
324. Kawauchi S, Goto Y, Ihara K, Furuya T, Oga A, Tsuneyoshi M, Kawai S, Sasaki K. Survival analysis with p27 expression and apoptosis appears to estimate the prognosis of patients with synovial sarcoma more accurately. *Cancer* (2002). Volume 94, Issue 10. Pages 2712-2718.
325. 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; 14:8191-8197.
326. Peiró A<sup>1</sup>, Gracia I<sup>1</sup>, Trullols L<sup>1</sup>, Alcalà R<sup>2</sup>, Areizaga L<sup>3</sup>. Postoperative bleeding prevention in massive bone tumor resection: a multicentric randomized, parallel, controlled trial (TRANEXTUM). *Clinical trials.gov* A service of the U.S. National Institutes of Health NCT02153593. MULTICENTRIC TRIAL: Locations: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (1), Hospital Universitario de San Juan de Alicante (2) y Hospital Universitario de Cruces (3). First received: May 27, 2014; Last updated: June 2, 2014; Last verified: May 2014.
327. Prevención del sangrado postoperatorio en cirugía de resección masiva de tumores óseos: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, paralelo de tres brazos de tratamiento, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico tópico versus Evicel®tópico y hemostasia habitual. Solicitante: Fundació Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Investigador/a principal: Ana Peiró Ibáñez. Investigadores secundarios: Isidro Gracia, Laura Trullols.
328. 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.
329. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial Sarcoma: A Clinicopathologic, Staging, and Prognostic Assessment. *Journal of Clinical Oncology* (2000), 18(22), 3794–3803.
330. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, Zanella L, Ferrari C, Benassi MS, Picci P, Mercuri M, Bacci G, Ferrari D. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2009 Jul 1; 115(13):2988-2998.
331. 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.
332. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, Bertulli R, Collini P, Llozza L, Olmi P, Rosai, J.. Status of Surgical Margins and Prognosis in Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: A Series of Patients Treated at a Single Institution. *Journal of Clinical Oncology* (2005), 23(1), 96–104.
333. Stoeckle E, Gardet H, Coindre JM, Kantor G, Bonichon F, Milbéo Y, Thomas L, Avril A, Bui BN. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2006, 32(10), 1242–1248.

334. Kennedy S, Mayo Z, Gao Y, Miller BJ. What are the Results of Surgical Treatment of Postoperative Wound Complications in Soft Tissue Sarcoma? A Retrospective, Multi-Center Case Series. *Iowa Orthop J.* 2018; 38: 131–136.
335. Hiromi S, Nagano S, Taniguchi N, Setoguchi T. Risk Factors for Surgical Site Infection after Soft-Tissue Sarcoma Resection, Including the Preoperative Geriatric Nutritional Risk Index. *Nutrients.* 2018 Dec; 10(12): 1900.
336. Morii T, Mochizuki K, Tajima T, Ichimura S, Satomi K. Surgical site infection in malignant soft tissue tumors. *Journal of Orthopaedic Science* (2012), 17(1), 51–57.
337. Behnke NK, Alamanda VK, Song, Y, Archer KR,, Halpern JL, Schwart HS, Hol GE. Does postoperative infection after soft tissue sarcoma resection affect oncologic outcomes? *Journal of Surgical Oncology* 2013, 109(5), 415–420.
338. Park JW, Kim H-S, Yun JY, Han I. Neuropathic pain after sarcoma surgery Prevalence and predisposing factors. *Medicine (Baltimore).* 2018 May; 97(21): e10852.
339. Spinalle AJ, Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinipathologic staging and prognostic assessment. *J Clin Oncol.* 2000; 18(22):3794-3803
340. Baptista AM, Pires de Camargo O, Tesconi Croci A, de Oliveira C R G.C.M, de Azevedo Neto RS, Abrantes Giannotti M, Caiero MT, Murias dos Santos T, Datz Abadi M. Synovial sarcoma of the extremities: Prognostic factors for 20 nonmetastatic cases and new histologic grading system with prognostic significance. *Clinics* 2006; 61(5):381-6.
341. Puhaindran ME, Rohde RS, Chou J, Morris CD, Athanasian EA. Clinical Outcomes for Patients With Soft Tissue Sarcoma of the Hand. *Cancer* January 1, 2011: 175-179.
342. Kozawa E, Nishida Y, Nakashima H, Tsukushi S , Toriyama K , Kamei Y, Ishiguro N. Foot sarcomas: Factors affecting oncological and functional outcomes. *Oncol Lett.* 2012;3(1):82-88.
343. Arai E, Nishida Y, Tsukushi S, Wasa J, Ishiguro N. Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(11):3028-3034.
344. Morattel B, Mustaki L, Montemurro M, Letovanec I, Durham AD, Becce F, Omoumi P, di Summa PG, Matter M, Rüdiger HA, Cherix S. Oncological outcome, functional results and costs after unplanned excision of musculoskeletal soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology* (2020). Volume 46, Issue 5, pg. 898-904
345. Lukulunga LU, Moussa AK, Mahfoud M, El Bardouni A , Ismail F , Kharmaz M , Berrada MS , El Yaacoub M. Résultats du traitement du synoviosarcome des membres. *Pan African Medical Journal* 2014: 1-6.
346. Malek F, Somerson, Shannon M, Ronald W. Does Limb-salvage Surgery Offer Patients Better Quality of Life and Functional Capacity than Amputation? *Clinical orthopaedics and related research.* 2012. 470(7):2000-6 .

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

- Anexo I: Formulario de recogida de datos del estudio.
- Anexo II: Tabla resumen pruebas diagnósticas.
- Anexo III: Tabla resumen de tratamiento y resultados.
- Anexo IV: Algoritmo general de manejo de sarcomas de partes blandas localizados y resecables [260].
- Anexo V: Algoritmo general de manejo de sarcomas de partes blandas localizados e irresecables [260].
- Anexo VI: Algoritmo general de manejo de SPB avanzado o metastásico, clínicamente resecable [260].
- Anexo VII: Algoritmo general de manejo de SPB avanzado o metastásico, clínicamente irresecable [260].
- Anexo VIII: Diagrama de flujo: Derivación y línea de entrada de pacientes a la Unidad Funcional y Comité de Sarcomas del Hospital Sant Pau
- Anexo IX: Diagrama de flujo: Protocolo terapéutico Unidad de Tumores Mesenquimales y Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital de Sant Pau.

## ANEXO I. Formulario de recogida de datos.

Número de orden	Numerico correlativo
Nombres	Iniciales nombre y apellidos
NHC	Numero de Historia Clinica del Hospital
Fecha Nacimiento	Año de nacimiento
Sexo	1: Hombre 2: Mujer
Edad al diagnóstico	Años al diagnóstico
Año de diagnostico	Año de diagnóstico
Población	1= Barcelona y provincia 2= Girona y provincia 3= Tarragona y provincia 4= Lleida y provincia 5= Otras Comunidades Autónomas
Antecedentes familiares de tumor musculoesquelético (AF)	1= Si 2= No
Antecedentes patológicos oncológicos de los pacientes (AP)	1= Si 2= No
Forma de presentación clínica	1= Dolor 2= Tumor 3= Alteracion Funcional
Exploración física de pacientes	1= Inflamación 2= Tumor 3= Alteracion funcional 4= Circulacion colateral 5= Anodina
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 pelvico, intraabdominal 12= Cabeza y cuello 13= Mano 14= Pie-tobillo 15= Paravertebral
Intraarticular	1: Si 2: No
Segmento afecto	1= Tercio proximal 2= Tercio medio 3= Tercio distal 4= No aplicable
Región afectá	1= Lateral 2= Medial 3= Anterior 4= Posterior 5=no aplicable
Lateralidad (hemicuerpo afecto)	1= Dcho 2= Izqdo. 3= No aplicable
Diagnóstico (Dx) por eco	1= Si 2= No

Diagnóstico (Dx) por Resonancia Magnética (RM)	1= Si 2= No
Ext en X	Medida máxima en centímetros eje X (transversal)
Ext en Y	Medida máxima en centímetros eje Y (craneocaudal)
Aspecto en RM	1= Homogéneo 2= Heterogéneo 3= No aplicable
Afectación ósea en RM	1= Si 2= No 3= No aplicable
Afectación Neurovascular en RM	1= Si 2= No 3= No aplicable
Puncion Aspiracion con Aguja Fina (PAAF)	1= Si 2= No
Diagnostico por PAAF	1= Si 2= No 3= No aplicable
Biopsia PREOPERATORIA	1= Si 2= No
Tipo de biopsia	1= Trucut 2= Incisional o escisional 3= No aplicable
Biopsia con control de ecografía (ECO)	1= Si 2= No 3= No aplicable
Biopsia con control de tomografía computerizada (TC)	1= Si 2= No 3= No aplicable
Diagnóstico de sarcoma en resultados anatomopatológicos de la biopsia	1= Si 2= No 3= No aplicable
Radiografía de tórax (Rx tórax)	1= Si 2= No
Resultados de Rx tórax (presencia/ausencia de diseminación metastásica)	1= Normal 2= Metastasis 3= No aplicable
Tomografía computerizada (TC)	1= Si 2= No
Resultados TC torácico (presencia/ausencia de diseminación metastásica)	1= Normal 2= Metastasis 3= No aplicable
Gammagrafía ósea (GGO)	1= Si 2= No
Resultados GGO (presencia/ausencia de diseminación metastásica ósea)	1= Normal 2= Metastasis 3= No aplicable
Tomografia de emision de positrones (PET)	1= Si 2= No
Resultados PET (presencia/ausencia de diseminación metastásica)	1= Normal 2= Metastasis 3= No aplicable

Cirugías previas otro centro	1= Si 2= No
Numero total de cirugías previas en otro centro	Número cuantitativo
Meses primera cirugía en otro centro	Numerico (meses) Si esta vacío: no aplicable
Meses segunda cirugía en otro centro	Numerico (meses) Si esta vacío: no aplicable
Meses tercera cirugía en otro centro	Numerico (meses) Si esta vacío: no aplicable
Margenes libres en cirugía en otros centros	1= Si 2= No 3= No aplicable
Cirugía practicada UCOO (HSCSP)	1= Resección local 2= Amputación 3= Desarticulación 4= No cirugía
Márgenes libres tras cirugía UCOO (HSCSP)	1= Si 2= No 3= No aplicable
Quimioterapia (QMT)	1= Si 2= No
Tipo Quimioterapia (QMT)	1= Neoadyuvante 2= Adyuvante 3= Neoadyuvante + Adyuvante 4= No aplicable
Protocolo Quimioterapia	1.= Adriamicina 2= Adriamicina + Ifosfamida; 3= Ifosfamida + Doxorubicina 4= Ifosfamida + Epirubicina 5= Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dacarbazina 6=No aplicable 7= GEIS 25 IFOS 8= Gencitabina-Doxetacel 9= Ifosfamida HD (High Dose) 10=Olaratumab+Doxrrubicina 11= SJDD MSKCCP6 12= Doxorubicina liposomal only
Tolerancia a quimioterapia	1= buena 2=mala 3=No aplicable
Complicaciones por quimioterapia	1= Náuseas y Vómitos 2= Alopecia 3= Toxicidad sanguínea 4= Mucositis 5= Insuficiencia renal 6= Cardiotoxicidad 7= Ototoxicidad 8= Nauseas, Vómitos y Alopecia 9= No aplicable 10= Neuropatia
Días de ingreso por complicaciones por quimioterapia	Numerico (días) Si esta vacío: no aplicable
Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	1= Si 2= No 3= No aplicable
Radioterapia (RT)	1= Si 2= No

Tipo Radioterapia	1= Preoperatoria 2= Postoperatoria 3= Preoperatoria + Postoperatoria 4= Braquiterapia 5= No aplicable
Tolerancia a radioterapia	1= buena 2=mala 3=No aplicable
Complicaciones por radioterapia	1= Radiodermitis 2= Rigidez 3= Astenia o dolor muscular 4= No aplicable.
Días de ingreso por complicaciones por radioterapia	Numerico (días) Si esta vacio: no aplicable
Tiempo desde síntomas hasta consulta (retardo de consulta)	Numérico (meses)
Tiempo desde consulta hasta diagnóstico (retardo de diagnóstico)	Numérico (meses)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento (retardo de tratamiento)	Numérico (meses)
Infección herida quirurgica	1= Si 2= No
Tipo de infección	1= Precoz 2= Tardía 3= Dehiscencia herida 4= Necrosis piel 5= No aplicable
Tratamiento de la infección	1= Antibiótico vía oral 2= Antibiótico via intramuscular 3= Antibiótico vía endovenosa 4= No aplicable
Ingreso hospitalario por infección	1= Si 2= No 3= No aplicable
Cobertura plástica secundaria a infección	1= Si 2= No 3= No aplicable
Debridamiento quirúrgico por infección	1= Si 2= No 3= No aplicable
Cobertura plástica secundaria o primaria en cirugía	1= Si 2= No 3= No aplicable
Lesiones vasculonerviosas como hallazgo quirúrgico	1= Si 2= No 3= No aplicable
Infiltración ósea en cirugía	1= Si 2= No
Grado de necrosis tumoral	1= Bajo (0-50%) 2= Medio (30-90%) 3= Alto (90-99%) 4= Completo (100%)
Variante histológica	1= Monofasico fusiforme 2= Bifasico 3= Monofasico epiteliode



	4= Pobremente diferenciado
Grado diferenciación Estadiaje AJCC (Clasificación UICC/AJCC 8ª Ed)	1= Gx 2= G1 3= G2 4= G3 5= G4
Estadiaje al diagnóstico (Enneking)	1= IA 2= IB 3= IIA 4= IIB 5= IIC 6= III 7= IVA 8= IVB
Federación Francesa de Centros contra el Cáncer (FNCLCC)	1= Grado 1 2= Grado 2 3= Grado 3 4=No aplicable
Tamaño tras resección eje X (transversal)	Medida máxima en centímetros eje X (transversal)
Tamaño tras resección eje Y (craneocaudal)	Medida máxima en centímetros eje Y (craneocaudal)
Tamaño tras resección eje Z (anteroposterior)	Medida máxima en centímetros eje Y (anteroposterior)
Inmunohistoquímica	1= Si 2= No
Translocación genética	1= Si 2= No
Margens libres en la pieza de anatomía patologica	1= Si 2= No 3= No aplicable
Recidiva local	1= Si 2= No 3= No aplicable
Tiempo de diagnóstico de recidiva desde tratamiento quirúrgico	Numérico (meses)
Forma de presentación clínica de la recidiva local	1= Dolor 2= Tumor 3= Alteracion Funcional 4= No aplicable
Exploración física de las recidivas locales de los pacientes	1= Inflamación 2= Tumor 3= Alteracion funcional 5= Anodina 6= No aplicable
Diagnóstico de la recidiva local	1= RM 2= Biopsia 3= ECO 4= TC 5= GGO 6= PET 7= RM + Biopsia 8= TC + TRUCUT 9= No aplicable
Tratamiento de la recidiva local	1= Resección local 2= Amputación 3= Desarticulación 4= paliativo 5= Amputacion abdomino-perineal 6= No aplicable

Segunda recidiva local 2ª	1= Si 2= No 3= No aplicable
Tiempo de diagnóstico de recidiva desde tratamiento quirúrgico de la primera recidiva	Numerico (meses)
Forma de presentación clínica de la segunda recidiva local	1= Dolor 2= Tumor 3= Alteracion Funcional 4= No aplicable
Exploración física de la segunda recidiva local de los pacientes	1= Inflamación 2= Tumor 3= Alteracion funcional 5= Anodina 6= No aplicable
Diagnóstico de la segunda recidiva local	1= RM 2= Biopsia 3= ECO 4= TC 5= GGO 6= PET 7= RM + Biopsia 8= TC + PAAF o BIOPSIA 9= RM + TC + GGO 10= PET + TC 11= No aplicable
Tratamiento de la segunda recidiva local	1= Resección local 2= Amputación 3= Desarticulación 4= paliativo 5= No aplicable
Numero de recidivas locales por paciente	Numerico (número de recidivas) Si esta vacio: no aplicable
Metastasis	1= Si 2= No
Tiempo hasta la aparición metastasis	Numerico (meses) Si esta vacio: no aplicable
Diagnóstico de metástasis	1= Rx Torax 2= TC 3= RM 4= SPECT 5= PAAF 6= TC + ECO + PAAF 7= GGO 8= PET-TC 9= No aplicable
Localización de las metástasis	1= Linfatica 2= Pulmón 3= Hígado 4= Hueso 5= Retroperitoneo 6= Pulmon + Hígado 7= Cerebro 8= No aplicable 9= Mama 10= Partes Blandas (ppbb)
Tratamiento de las metástasis	1= Exéresis 2= Paliativo 3= No aplicable

Recidiva de las metastasis	1= Si 2= No 3= No aplicable
Tratamiento de la recidiva de la metástasis	1= Exéresis 2= Paliativo 3= No aplicable
Escala funcional ISOLS	1=Excelente 2= Bueno 3= Moderado 4= Malo
Tiempo de deambulación sin ayudas tras cirugía (casos localizados en extremidades inferiores)	Numerico(semanas) Si vacio:no aplicable
Ortesis en amputados	1= Si 2= No 3= No aplicable
Supervivencia	1= Si 2= No
Enfermo	1= Si 2= No
Tiempo libre de enfermedad	Numerico (meses) Si esta vacio: no aplicable
Tiempo de supervivencia	Numerico (meses) Si esta vacio: no aplicable

## ANEXO II. Tabla resumen pruebas diagnósticas.

RX TORAX: 1=Practicada / 2=No practicada

Resultados RX TORAX: 1=Normal / 2=Metastasis / 3= No realizada

ECOGRAFIA: 1=Practicada / 2= No practicada

RM: 1=Practicada / 2= No practicada

RM (tamaño eje "x"): 0 No practicada/ Numerico: tamaño en cm

RM (tamaño eje "y"): 0 No practicada/ Numerico: tamaño en cm

TC TORAX: 1=Practicada / 2=No practicada

Resultados TC TORAX: 1=Normal / 2=Metastasis / 3= No realizada

GGO: 1=Practicada / 2=No practicada

Resultados GGO: 1=Normal / 2=Metastasis / 3= No realizada

PET-TC: 1=Practicada / 2=No practicada

Resultados PET-TC= 1=Normal / 2=Metastasis / 3= No realizada

BIOPSIA: 1=Practicada UCOO / 2=No practicada UCOO

TIPO BIOPSIA: 1= punción / 2=abierta / 3=no aplicable

	AÑO DE DIAGNOSTICO	RX TORAX	Resultado RX TORAX	ECOGRAFIA	RM	Tamaño eje "x" cm por RM	Tamaño eje "y" cm por RM	TC TORAX	RESULTADO TAC TORAX	GGO	Resultado GGO	PET TC	Resultado PET TC	BIOPSIA	TIPO BIOPSIA
1	1998	1	1	2	1	3'5	7'5	1	1	1	1	2	3	1	1
2	1998	1	1	2	1	3'5	8	1	1	1	1	2	3	1	1
3	1997	2	3	2	1	7	7	1	1	1	1	2	3	1	2
4	1996	2	3	2	1	10	10	1	1	1	1	2	3	1	1
5	1997	2	3	2	1	2	4	1	1	1	1	2	3	1	2
6	2016	1	1	2	1	10	20	1	1	2	3	2	3	2	3
7	2009	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	3
8	1998	2	3	2	1	3'3	5'5	1	1	1	1	2	3	1	1
9	1999	1	1	2	1	8	10	1	1	1	1	2	3	1	1
10	2000	1	1	2	1	3	4	1	2	1	1	2	3	2	2
11	1996	1	1	2	1	8	9	1	1	1	1	1	2	1	2
12	1997	2	3	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	2	3
13	2016	1	1	2	1	8	4	1	1	2	3	1	1	1	1
14	2016	1	1	1	1	6	10	1	1	2	3	1	1	1	1
15	2012	1	1	1	1	6	13	1	2	1	1	2	3	1	1
16	2013	1	1	1	1	10	15	2	3	2	3	1	1	1	1
17	2010	1	1	2	1	10	4	1	1	1	1	2	3	1	2
18	1992	1	1	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	2	2
19	2010	1	1	2	1	2	4'5	1	1	1	1	2	3	2	2
20	2012	1	1	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	2	2
21	2012	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	2	3	1	1
22	1996	1	1	2	2	0	0	1	1	2	3	2	3	1	1
23	2006	1	1	2	1	7	12	1	2	1	1	2	3	1	1
24	1991	1	1	2	2	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2
25	1994	1	1	2	2	0	0	1	1	2	3	2	3	1	2
26	1994	1	1	2	1	3'5	4'5	1	1	1	1	2	3	2	3
27	1995	1	1	2	1	2	2'5	1	1	1	1	2	3	1	1
28	2010	1	1	2	1	3	7	1	1	1	1	1	2	1	1

29	2008	1	1	2	1	4	6	1	1	1	1	2	3	1	1
30	2008	1	1	1	1	6	9	1	1	1	1	2	3	1	1
31	1999	1	1	2	1	2	4	1	1	1	1	2	3	2	3
32	2012	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1	1	2	2	3
33	2008	1	1	2	2	0	0	2	3	2	3	2	3	2	3
34	2007	1	1	2	1	3	4	1	1	1	1	1	1	1	1
35	2008	1	1	2	1	0'3	1'3	2	3	2	3	2	3	2	3
36	1993	2	3	1	2	0	0	1	2	1	1	2	3	1	2
37	2006	1	1	1	1	6	9	1	1	1	1	2	3	1	1
38	2005	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	2	3	2	3
39	2005	1	1	2	1	4	5	1	1	1	1	2	3	1	1
40	2006	1	1	2	1	2	4	1	2	1	1	2	3	1	1
41	2005	1	1	1	1	1	3	1	1	2	3	2	3	2	3
42	2004	1	1	2	1	3	8	1	1	1	1	2	3	2	3
43	2002	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	3	2	3
44	2003	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	2	3	2	3
45	2002	1	1	2	1	5	8	1	1	2	3	2	3	1	1
46	2012	1	1	2	1	8	6	1	1	1	1	2	3	1	2
47	2002	1	1	2	1	6	3	1	2	1	1	2	3	2	3
48	2004	1	1	2	1	3	4	1	1	1	2	2	3	2	3
49	2001	1	1	1	1	3	5	1	1	1	1	2	3	2	3
50	2000	1	2	2	1	5	8	1	2	2	3	2	3	1	1
51	1996	1	1	2	1	5	8	1	1	1	1	2	3	3	2
52	2016	1	1	2	1	3'5	5	1	1	2	3	2	3	1	1
53	2016	1	1	1	1	9	12	1	2	2	3	1	1	1	1
54	2015	1	1	2	1	3	5	1	1	2	3	1	1	2	1
55	2016	1	1	1	1	12	13	1	1	1	1	1	1	1	1
56	2016	1	1	1	1	2'5	3	1	1	2	3	2	3	1	1
57	2006	1	1	2	1	2	1	1	1	2	3	1	1	2	3
58	2016	1	1	2	1	4	5	1	1	2	3	2	3	2	3
59	1998	2	3	2	1	3'5	7'5	1	1	1	1	2	3	1	3
60	2014	1	2	1	1	5	7	1	2	1	1	2	3	2	3
61	2015	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1
62	2014	1	1	1	1	3	5	1	1	2	3	1	1	1	3
63	2013	1	1	1	1	2	6	2	3	2	3	1	1	2	3
64	2016	1	1	1	1	2	6	1	3	2	3	1	1	2	1
65	2015	1	1	1	1	4	10	2	1	2	3	1	1	1	1
66	2000	1	1	1	1	5	5	1	1	1	1	2	3	1	1
67	2016	1	1	2	1	5	5	1	1	2	3	2	3	1	2
68	1999	1	1	2	1	12	7	1	1	2	3	2	3	1	1
69	2015	1	1	1	1	5	10	1	1	2	3	2	3	1	3
70	1994	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3
71	1991	2	3	1	1	2	2	1	2	2	2	1	3	2	2
72	1990	1	1	2	1	2	5	1	2	1	2	2	3	2	1

73	2011	1	1	2	1	4	9	1	1	2	3	2	3	1	2
74	2009	1	1	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	1	3
75	2011	1	1	1	1	4	6	1	1	1	1	1	1	2	3
76	2010	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	3	2	1
77	2001	1	1	1	1	7	13	1	1	1	1	2	3	1	3
78	2002	1	1	2	1	4	1	1	1	1	1	2	3	2	1
79	1987	2	3	2	2	0	0	1	3	2	3	2	3	1	1
80	2014	1	1	2	1	2	3	2	1	1	1	1	1	2	1
81	2016	1	1	1	1	4	7	1	1	2	3	2	3	1	3
82	2015	1	1	1	1	2	2	1	1	2	3	2	3	2	2
83	1995	1	1	2	1	2	8	1	1	2	3	2	3	1	3
84	2011	1	1	2	1	2	5	1	1	1	1	2	3	2	3
85	2014	1	1	2	2	0	0	1	1	2	3	2	3	2	1
86	1995	1	1	2	1	5	6	1	1	2	3	2	3	1	2
87	1995	1	1	2	1	2	2	1	1	1	1	2	3	2	3
88	1993	2	3	2	1	2	3	1	1	2	3	2	3	2	2
89	1992	2	3	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	1	1
90	1991	2	3	2	2	0	0	1	3	2	3	2	3	2	3
91	1990	1	1	2	1	2	2	2	3	2	3	2	3	2	1
92	1997	2	3	2	1	3	10	2	1	2	3	2	3	1	3
93	2013	1	1	1	1	2	2	1	1	2	3	2	3	2	1
94	2012	1	2	1	1	15	22	1	2	1	1	2	3	1	2
95	2005	1	2	1	1	2	3'5	1	2	1	2	2	3	1	3
96	2009	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	2	3	2	3
97	1998	1	1	1	1	1'5	4	1	1	1	1	1	2	2	2
98	1994	2	3	2	2	0	0	1	1	1	1	2	3	1	3
99	2006	1	1	2	1	4'5	2'5	1	1	2	3	2	3	2	2
100	2006	1	1	2	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	3
101	2005	1	1	2	1	2	5	1	1	2	3	2	3	1	1
102	2005	1	1	1	1	3	15	1	1	2	3	2	3	1	1

### ANEXO III. Tabla resumen de tratamiento y resultados.

TAMAÑO Y en cm (craneocaudal)

TAMAÑO X en cm (anteroposterior)

TAMAÑO Z en cm (transversal o laterolateral)

CIRUGIA: 1=Resección local / 2=Amputación / 3=Desarticulación /4= No cirugía

MARGENES LIBRES: 1=Libres (R0) / 2= No libres (R1-R2) / 3= No aplicable

RADIOTERAPIA (RDT): 1=Si / 2=No

QUIMIOTERAPIA (QT): 1=Si /2=No

RECIDIVA LOCAL: 1=Si /2=No

METASTASIS:1=Si /2=No

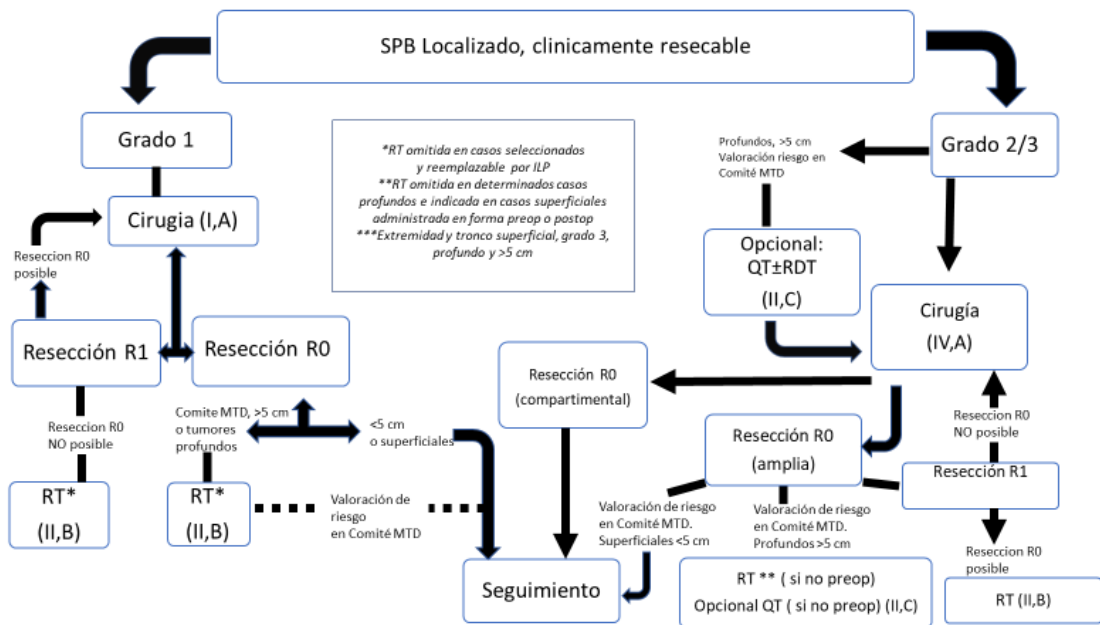
	AÑO DE DIAGNÓSTICO	EDAD	TAMAÑO Eje Y cm	TAMAÑO Eje X cm	TAMAÑO Eje Z cm	CIRUGIA	MARGENES LIBRES	RDT	QT	RECIDIVA LOCAL	METASTASIS
1	1998	41	3'5	2'5	5	1	1	1	2	2	2
2	1998	39	3'5	8	6	1	1	1	1	2	2
3	1997	66	9	6	7	3	1	2	1	2	2
4	1996	28	14	10	3	1	2	1	1	1	1
5	1997	16	3	2	1	1	1	1	1	2	2
6	2016	57	2	1	2	1	1	1	2	2	2
7	2009	27	2	1	2	1	1	2	2	2	2
8	1998	41	5'5	3'3	3'5	1	1	2	2	2	2
9	1999	55	10	8	4	1	2	1	1	1	1
10	2000	34	6	3	4	2	1	2	1	2	1
11	1996	48	9	8	8	2	1	1	1	2	1
12	1997	45	1'3	1	1	2	1	2	1	1	1
13	2016	42	2	3	1	1	1	1	1	2	2
14	2016	51	10	10	6	1	1	1	1	2	2
15	2012	40	14	6	10	1	2	1	1	1	1
16	2013	19	12	9	4'5	1	2	1	1	1	1
17	2010	53	7	3	1	1	2	1	1	1	1
18	1992	14	2'5	1'5	2	1	2	1	1	1	1
19	2010	27	3'5	1	1'5	1	2	1	1	1	2
20	2012	55	2	1	1'5	1	1	1	2	1	2
21	2012	64	3	2	2	1	2	1	1	1	2
22	1996	67	6	2	5	2	1	2	2	2	2
23	2006	47	7	5	3'5	1	1	1	1	2	1
24	1991	27	4	0'5	0'5	1	2	1	1	1	1
25	1994	36	4'5	2'5	2	1	2	1	1	2	1
26	1994	20	3	2	2	2	1	2	1	1	2
27	1995	40	2	1	1	1	2	1	1	1	1
28	2010	56	7	3	5	1	2	1	1	1	1
29	2008	14	6	4	3	1	2	1	1	2	2

30	2008	35	4	6	3	1	1	1	1	2	1
31	1999	28	4	2	3	4	2	1	2	1	2
32	2012	56	5	4	4	1	2	1	1	2	1
33	2008	57	1	1	1	1	2	2	2	2	2
34	2007	28	4	3	4	1	1	1	1	1	1
35	2008	78	3	1	2	1	2	1	2	2	2
36	1993	20	5	2	3	2	1	1	1	1	1
37	2006	28	8	6	6	1	1	2	1	2	2
38	2005	14	3	1	2	1	1	2	1	2	2
39	2005	39	3	4	5	1	1	1	1	2	2
40	2006	26	2	2	4	2	1	2	1	2	1
41	2005	17	3	1	2	1	1	2	1	2	2
42	2004	62	6	3	5	1	2	1	2	1	2
43	2002	25	2	1	1	1	1	2	2	2	2
44	2003	19	2	1	2	1	2	1	1	1	1
45	2002	22	8	4	5	1	1	1	1	2	2
46	2012	60	6	8	6	1	1	1	1	1	1
47	2002	67	4	5	3	2	1	1	1	2	1
48	2004	24	4	3	2	1	1	2	1	1	1
49	2001	24	5	4	4	1	1	1	2	2	2
50	2000	74	8	5	4	4	3	2	2	2	1
51	1996	21	8	5	3	2	1	2	1	2	2
52	2016	70	5	3 <sup>5</sup>	5	1	1	1	1	2	2
53	2016	20	12	9	7	1	1	1	1	2	1
54	2015	50	2	3	5	1	1	1	1	2	2
55	2016	26	15	9	8	1	1	1	1	2	2
56	2016	25	4	2	2	1	2	2	2	2	2
57	2006	10	2	1	1	1	1	1	1	2	2
58	2016	19	5	4	4	1	1	2	2	2	2
59	1998	39	7	5	4	4	3	2	1	2	1
60	2014	51	2	2	2	1	1	2	2	2	2
61	2015	39	5	3	2	1	1	1	1	2	2
62	2014	26	5	2	3	1	1	1	2	2	1
63	2013	25	2	2	1	1	1	2	2	2	2
64	2016	46	8	3	4	1	1	1	1	2	2
65	2015	28	5	4	5	1	2	1	1	2	1
66	2000	74	0	0	0	4	3	2	1	1	1
67	2016	38	5	2	4	1	1	1	2	1	2
68	1999	33	9	6	4	1	1	1	1	1	2
69	2015	74	1	1	1	1	1	2	2	2	2
70	1994	23	1	1	1	2	3	1	1	2	2
71	1991	24	5	1	2	2	1	1	1	2	1
72	1990	41	3	2	3	2	1	1	1	1	2
73	2011	17	4	2	2	1	1	1	2	2	2

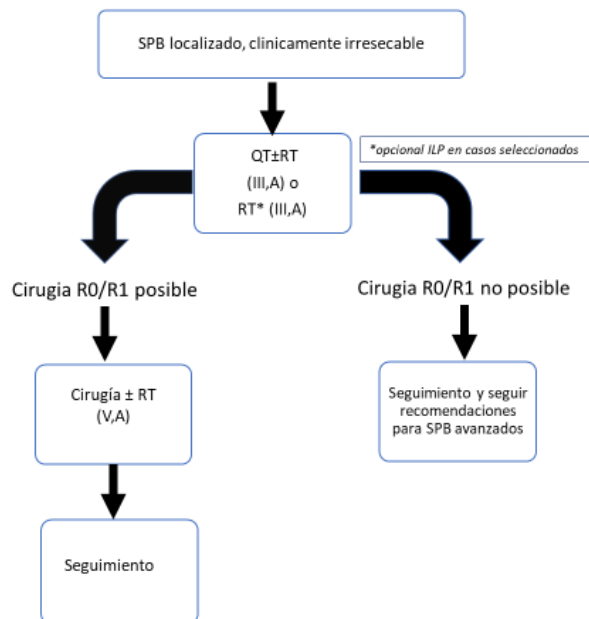


74	2009	45	7	1	2	1	1	1	2	2	2
75	2011	16	2	1	1	1	1	1	2	2	2
76	2010	80	13	7	11	2	1	1	1	2	1
77	2001	56	4	1	2	1	1	1	2	1	2
78	2002	22	6	3	2	1	1	1	1	2	2
79	1987	20	4	2	2	1	1	2	2	2	2
80	2014	25	7	4	6	1	1	1	1	2	2
81	2016	26	2	2	2	4	3	2	2	2	2
82	2015	48	8	2	6	1	1	1	1	2	2
83	1995	12	5	2	2	4	3	1	1	1	2
84	2011	31	0	0	0	4	3	1	1	2	1
85	2014	48	7'5	5'5	5'5	1	1	1	1	1	2
86	1995	21	2	2	2	1	2	1	1	1	1
87	1995	38	3	1'5	2'2	1	1	1	1	2	2
88	1993	13	2	2	2	1	1	2	1	2	1
89	1992	35	6	3	15	1	2	1	1	1	1
90	1991	76	2	2	2	2	2	1	1	1	2
91	1990	67	10	3	3	1	1	1	1	1	1
92	1997	40	2	2	2	1	1	2	2	2	2
93	2013	46	24	17	18	1	2	1	1	2	1
94	2012	36	4	2	2	1	1	1	2	2	1
95	2005	38	3	2	1	2	3	1	2	2	2
96	2009	33	4	2	2	1	2	1	1	2	1
97	1998	36	4'5	2	2'5	1	2	1	1	1	1
98	1994	25	4'5	2'5	3'5	1	1	1	2	2	2
99	2006	42	5	2	3	1	2	2	1	2	2
100	2006	34	2	1	1	1	1	1	1	2	2
101	2005	29	5	1	2	1	1	1	1	2	2
102	2005	34	12	3	4	1	1	1	1	2	2

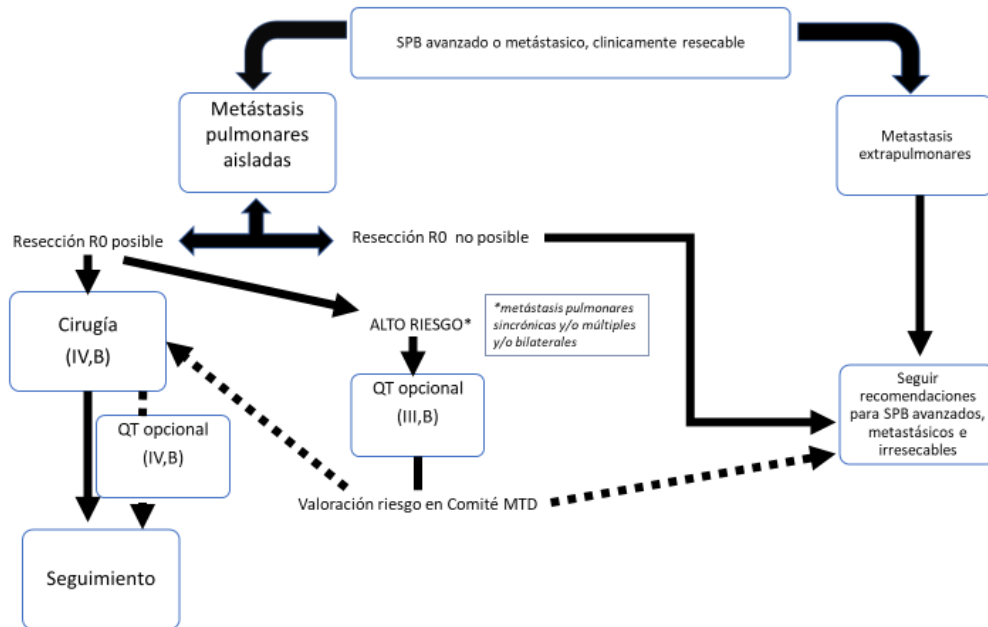
**ANEXO IV: ALGORITMO de manejo de SPB Localizado y clínicamente resecable**



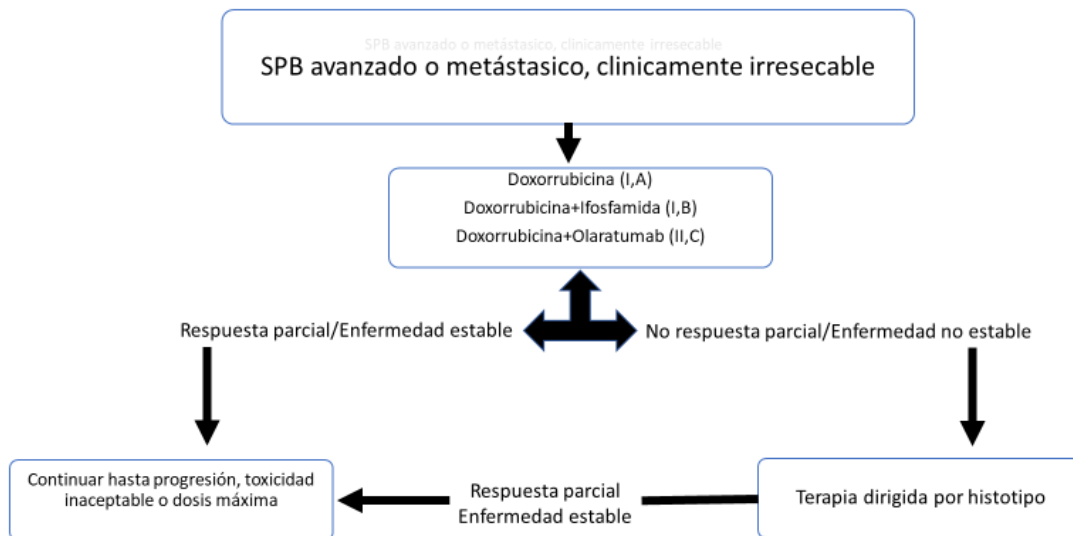
**ANEXO V: ALGORITMO de manejo de SPB Localizado y clínicamente irresecable**



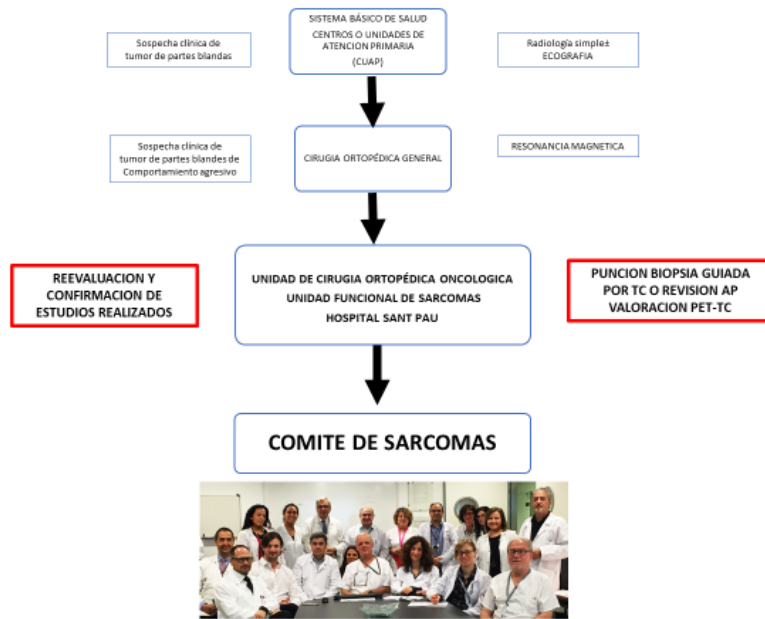
**ANEXO VI: ALGORITMO de manejo de SPB Avanzado o metastásico, clínicamente resecable**



**ANEXO VII: ALGORITMO de manejo de SPB avanzado o metastásico, clínicamente irresecable**



## ANEXO VIII: DIAGRAMA DE FLUJO: Derivación y línea de entrada de pacientes



## ANEXO IX: DIAGRAMA DE FLUJO: PROTOCOLO TERAPÉUTICO

