

RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SARCOMA SINOVIAL TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE

MATÍAS NOVILLO¹, JOSÉ I. ALBERGO², IVÁN HUESPE³, VALENTINO LATALLADE¹, GERMÁN L. FARFALLI², MIGUEL ÁNGEL AYERZA², PABLO ROITMAN⁴, FEDERICO CAYOL⁵, LUIS A. APONTE-TINAO²

¹Servicio de Ortopedia y Traumatología, ²Sector de Ortopedia Oncológica y Trasplantes Óseos,

³Unidad de Investigación en Clínica Médica, ⁴Servicio de Anatomía Patológica,

⁵Sector de Oncología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Matías Novillo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: matiasa.novillo@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 20-I-2023

Aceptado: 9-V-2023

Resumen

Introducción: El sarcoma sinovial es un tumor raro (incidencia de 1-3 casos por millón). Es más frecuente en adolescentes y adultos menores de 30 años. Se desarrolla en cualquier parte del cuerpo, siendo, las extremidades el lugar más frecuente de aparición (80% extremidades y 20% otras localizaciones: 8% tronco, retroperitoneal/abdominal 7%, cabeza y cuello 5%). Los resultados oncológicos de los pacientes con sarcoma sinovial son disímiles. La tasa de supervivencia libre de recurrencia local, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global varían entre las series publicadas. Lo mismo sucede con los factores pronósticos de la enfermedad.

Métodos: El objetivo fue analizar un grupo de 43 pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial de las extremidades tratados quirúrgicamente, y determinar (1) tasa de supervivencia global, (2) tasa de supervivencia libre de eventos, (3) tasa de recurrencia local y (4) factores de riesgo oncológicos.

Resultados: La supervivencia global a los 2 años fue 90% (IC95%: 76-96%), y 67% (IC95%: 49-80%) a los 5 años. La supervivencia libre de eventos a los 2 años fue 68% (IC95% 51-80%) y a los 5 años 48% (IC95% 32-52%). El riesgo de recurrencia local a 2 años fue 9% (IC95% 3-25%) y a los 5 años 25% (IC95% 13-46%). Los factores de mal pronóstico oncológico fueron el grado histológico y la presencia de metástasis.

Discusión: Podemos concluir que nuestros resultados oncológicos se asemejan a las series publicadas y que en nuestra serie hubo dos factores de mal pronóstico.

Palabras clave: sarcoma, sinovial, pronóstico, supervivencia, cirugía, terapéutica

Abstract

Oncological outcomes and prognostic factors in surgically treated patients with synovial sarcoma

Introduction: Synovial sarcoma is an unusual tumor with an incidence of 1-3 cases per million. It is more frequent in teenagers and young adults under 30. It develops anywhere, but the extremities are the most frequent place of appearance (80% extremities, 20% other locations: 8% trunk, 7% retroperitoneal/abdominal, 5% head and neck). Oncological results are different depending on the study. Survival rate free of local recurrence, survival rate free of events and global survival rate vary upon published studies. The same happens with the disease's prognostic factors.

Methods: The objective was to analyze a group of 43 patients with diagnosis of synovial sarcoma of the extremities treated surgically and determine (1) global survival rate, (2) survival rate free of events, (3) local recurrence rate and (4) oncological risk factors.

Results: The global survival rate at 2 years was 90% (IC95%: 76 - 96%) and 67% (IC95%: 49-80%) at 5 years. The survival rate free of events at 2 years was 68% (IC95% 51-80%) and 48% (IC95% 32-52%) at 5 years. The recurrence rate at 2 years was 9% (IC95% 3-25%) and 25% (IC95% 13-46%) at 5 years. The histological

grade and metastatic presence were bad prognostic factors.

Discussion: We can conclude that our oncological results are in line with those published in previous series and that there were two factors associated with poor prognosis.

Key words: sarcoma, synovial, prognosis, survival, surgery, therapeutics

PUNTOS CLAVE

- El sarcoma sinovial es un tumor raro, con una incidencia de 1-3 casos por millón. Es más frecuente en adultos menores de 30 años. Se desarrolla con más frecuencia en las extremidades. Los resultados oncológicos son diferentes entre las series publicadas.
- Los resultados oncológicos de este estudio se encuentran dentro de la media de los publicados internacionalmente y es el primero que aborda este tipo de afección en la población nacional. Encontramos dos factores de mal pronóstico: el grado histológico y la presencia de metástasis.

El sarcoma sinovial obtiene su nombre de los primeros reportes de la enfermedad, debido a la semejanza histológica con el tejido sinovial en desarrollo. Sin embargo, esta neoplasia no tiene su origen en el tejido sinovial¹, ya que es un tumor maligno de estirpe mesenquimática².

En cuanto a las características histológicas, se describen 3 subtipos: monofásico (epitelial o fusiforme), bifásico (combinación en diferentes proporciones de células epiteliales y fusiformes) y pobremente diferenciado.

El sarcoma sinovial posee una translocación patognomónica t(X;18)(p11.2;q11.2) que lleva a la fusión del gen SS18 con uno de los tres genes SSX (en 2/3 de los casos SS18 se halla fusionado a SSX1, a SSX2 en la mayoría de casos restantes y raramente, a SSX4)³. Hay correlación entre el gen de fusión y el subtipo histológico: casi todos los sarcomas sinoviales bifásicos tienen el gen de fusión SS18-SSX1, y casi todos los sarcomas sinoviales que poseen el gen de fusión SS18-SSX2 muestran una histología monofásica⁴.

Este tipo de neoplasias también tiene características imagenológicas distintivas. La tomografía computarizada suele mostrar una masa bien circunscrita, con áreas puntiformes de calcificación periférica. Por otro lado, la resonancia magnética, que es el estudio de elección, evidencia un patrón de triple señal en la secuencia T2 (hipointenso, isoointenso e hiperintenso) y una hiperintensidad en T1⁵.

Se trata de un sarcoma raro, con una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes, representando del 5-10 % de todos los sarcomas de partes blandas^{1-4, 5-13}. Los sarcomas sinoviales son más frecuentes en adolescentes y adultos menores de 30 años^{1, 6, 10, 13, 14}, aunque también se presentan en pacientes de mayor edad. Este tipo de neoplasias se desarrolla en cualquier parte del cuerpo, sin embargo las extremidades son el lugar más frecuente de aparición (80% surgen en la extremidades y 20% en otras localizaciones: 8% tronco, retroperitoneal/abdominal 7%, cabeza y cuello 5%)¹⁰.

La resección oncológica es el tratamiento de elección en la enfermedad localizada, que puede asociarse al uso de quimioterapia o de radioterapia (adyuvante o neoadyuvante). Actualmente hay evidencia de que la angiogénesis juega un rol fundamental en la progresión tumoral del sarcoma sinovial, por lo que agentes antiangiogénicos podrían ser de utilidad en su tratamiento⁹. Incluso con una translocación patognomónica, hoy se encuentran en estudio las alteraciones epigenéticas que el gen de fusión SS18-SSX produce en las células tumorales, para eventualmente desarrollar terapias más específicas³.

Los resultados oncológicos y los factores pronósticos varían entre las series publicadas. Es por ello que el objetivo de nuestro estudio fue analizar los resultados de un grupo de enfermos con sarcoma sinovial tratados quirúrgicamente y determinar (1) tasa de supervivencia global y (2) libre de eventos, (3) tasa de recurrencia local y (4) factores de riesgo oncológicos.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, retrospectivo de cohorte para evaluar la supervivencia, recurrencia local, metástasis y factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de sarcoma sinovial, tratados

entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2018, en un hospital universitario de tercer nivel de complejidad. La atención médica de los pacientes está registrada en forma centralizada en un repositorio de datos informatizado, que incluye una historia clínica electrónica (HCE) única por persona digitalizada desde el año 2006.

El estudio recibió previa aprobación por parte del comité de ética de la institución, quienes dispensaron de la presentación de consentimiento informado por su carácter retrospectivo y dado que se anonimizaron los datos mediante el uso de una base de datos anónima y almacenada en la computadora del sector de ortopedia oncológica, con una clave para su ingreso solo compartida con los investigadores principales del estudio.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: diagnóstico de sinoviosarcoma o sarcoma sinovial confirmado por anatomía patológica a través de un patólogo especializado en tumores musculoesqueléticos (se clasificó a los tumores de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumores óseos y de partes blandas). El tratamiento primario fue la cirugía de conservación de miembro y el seguimiento mínimo de 24 meses.

Se excluyeron aquellos que reportaron pérdida de seguimiento, tratados inicialmente con amputaciones primarias o resecciones no planeadas en nuestro centro o resecciones planeadas en otro centro.

A través de la base de datos del equipo de ortopedia oncológica de recolección prospectiva se accedió al registro de aquellos diagnosticados con sarcoma sinovial en el periodo determinado para el estudio y se recolectó de la historia clínica electrónica los datos relevantes para la investigación.

Análisis estadístico

Se analizó la supervivencia global mediante el método de Kaplan Meier, siendo el tiempo transcurrido (meses) desde la cirugía al último seguimiento o muerte. La supervivencia libre de eventos también se analizó mediante el método de Kaplan Meier, siendo el tiempo transcurrido (meses) desde la cirugía al último seguimiento o muerte o metástasis o recurrencia local. Por otro lado, la recurrencia local se analizó mediante el método de riesgo competitivo, siendo el tiempo transcurrido (meses) desde la cirugía al último seguimiento o recidiva. Se empleó el modelo de regresión logística de Cox para identificar factores independientes que afectan la supervivencia.

Los cálculos se realizaron con el software Stata versión 16 y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se identificaron 47 pacientes con diagnóstico de sinoviosarcoma, de los cuales 4 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando 43 pacientes para el análisis. El 55.8% (n: 24) fue de sexo femenino, con una edad promedio al diagnóstico de 31 años (DS 19). El resto de las características demográficas de la serie se pueden encontrar en la Tabla 1.

La supervivencia global fue de 90% (IC95%: 76-96%) a los 2 años y 67% (IC95%: 49-80%) a los 5 años (Fig. 1).

En lo referente a la supervivencia libre de eventos a los 2 años fue del 68% (IC95% 51-80%) y a los 5 años del 48% (IC95% 32-52%. (Fig. 2).

Se documentaron un total de 9 pacientes que presentaron una recurrencia local, siendo el riesgo de recurrencia local a los 2 años del 9% (IC95% 3-25%) y a los 5 años de 25% (IC95% 13-46%) (Fig. 3). En 5 de los 9 pacientes (55%) se realizó una nueva resección oncológica (cirugía de conservación de miembro), 3 debieron ser sometidos a una cirugía radical (2 amputaciones infrapatelares y 1 desarticulación), 1 recibió tratamiento médico de segunda línea por presentar un estadio avanzado de enfermedad.

Tabla 1 | Características demográficas de la serie

	N: 43; (100%)
Sexo	
- Femenino	24 (55.8)
- Masculino	19 (44.2)
Edad al diagnóstico (DS)	31 (19)
Tamaño tumoral	
- < 5 cm	20 (46.5)
- > 5 cm	23 (53.5)
Histología	
- No identificado	10 (23.3)
- Bifásico	9 (20.9)
- Monofásico	24 (55.8)
Grado histológico	
- 2	18 (69.2)
- 3	8 (30.8)
Metástasis	18 (41.9)

Figura 1 | Curva de supervivencia global según método de Kaplan Meier. Supervivencia global: 90% a los 2 años (IC95%: 76-96%) y 67% a 5 años (IC95%: 49-80%)

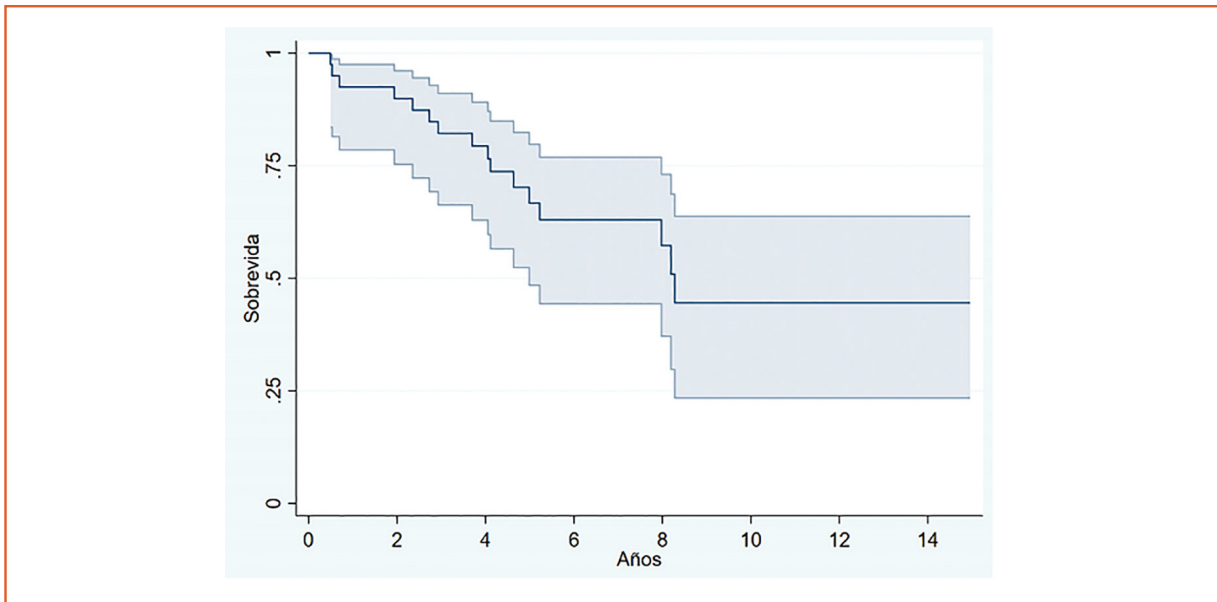
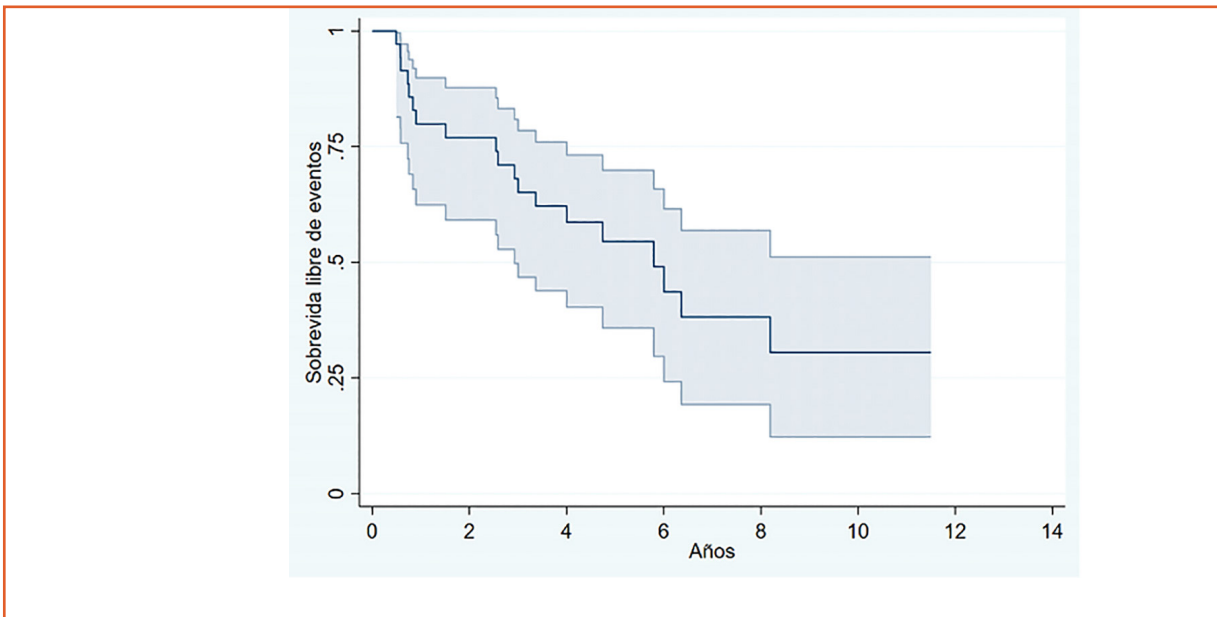


Figura 2 | Curva de supervivencia libre de eventos según método de Kaplan Meier. Supervivencia libre de eventos: 68% a los 2 años (IC95%: 51-80) y 48% a 5 años (IC95%: 32-52%)



En el análisis de variables relacionadas con la supervivencia se encontró que el grado histológico (alto grado) y la presencia de metástasis se asociaron a un peor pronóstico de forma estadísticamente significativa $p < 0.05$. Con respecto a la recurrencia local se encontró una tendencia

negativa en relación a la supervivencia, pero no estadísticamente significativa ($p = 0.12$) (Fig. 4).

Discusión

El sarcoma sinovial es un tumor maligno de origen mesenquimático de muy baja frecuencia. El

Figura 3 | Curva de recurrencia local analizada por el método de riesgos competitivos. 9% a los 2 años (IC95%: 3-25) y 25% a los 5 años (IC95%: 13-46)

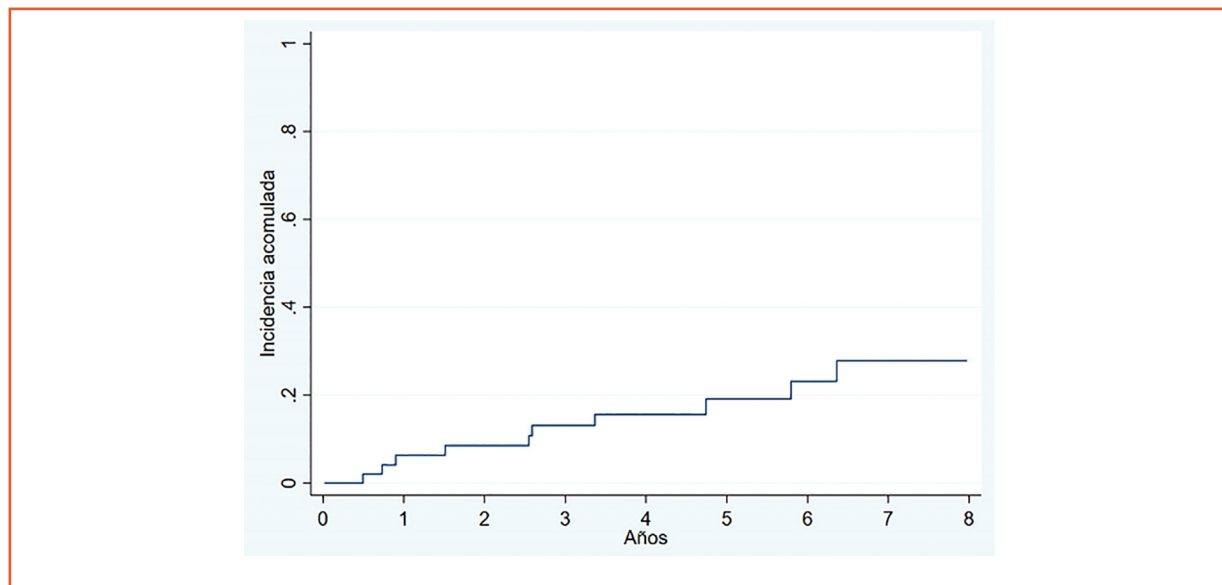
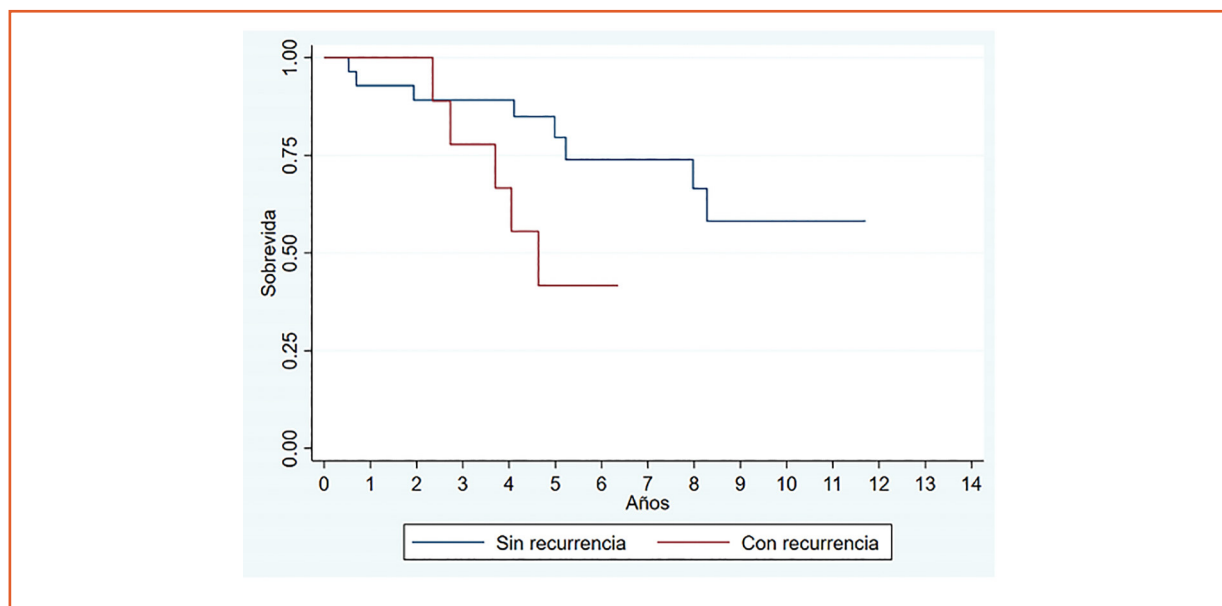


Figura 4 | Relación entre la recurrencia local y la supervivencia. Se observa cómo la curva de supervivencia tiene un mayor descenso ante la presencia de recurrencia local



objetivo de nuestro estudio fue, en un grupo de pacientes con dicha enfermedad y tratados quirúrgicamente con cirugía de conservación de miembro, determinar la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos, el riesgo de recurrencia local e identificar factores pronósticos oncológicos.

Si comparamos con las series de otros estudios monocéntricos, la serie del *Royal Marsden Hospital*¹ reporta que su mediana de supervivencia fue de 22 meses. Por otro lado, la serie del *Instituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori*¹¹ reporta 64.3% de supervivencia global a los 5

años, en similar a la aquí presentada que fue del 67% (IC95%: 49-80%). En cambio, su supervivencia libre de eventos a 5 años fue de 36.8%, menor que la informada por nuestro grupo: 48% (IC95% 32-52%). Su tasa de recurrencia local a los 5 años fue de 34.9%, algo mayor que el 25% de nuestro estudio (IC95% 13-46%). El *Istituto Ortopedico Rizzoli*¹², ha presentado su serie con resultados de supervivencia global de 68% y de 58% libre de eventos a 5 años. De acuerdo a la evidencia publicada, nuestros resultados se encuentran en línea con los de otras poblaciones.

En estudios multicéntricos como el de Trasard y col.⁶, se presenta una supervivencia global a los 5 años de 62.9%. El de Krieg y col.¹³ comunica una supervivencia global a los 5 años de 74.2%. Por último, el estudio de Sultan y col.¹⁵ tiene una supervivencia global a los 5 años de 66%.

Del análisis de nuestro trabajo se desprende que el grado histológico y la presencia de me-

tástasis son dos factores de mal pronóstico que afectan significativamente la supervivencia de los pacientes (Tabla 2). Otros estudios^{1, 6, 11-13, 15} señalan a la edad mayor a 35 años, al no uso de quimioterapia, sexo masculino, tamaño tumoral, localización del tumor primario en el tronco, subtipo histológico monofásico y extensión de la resección como factores de mal pronóstico para la enfermedad. Particularmente no hemos podido encontrar asociación significativa entre la tasa de supervivencia global y la localización, tamaño o terapia adyuvante. Sin embargo, consideramos que posiblemente se deba a una de las limitaciones más importantes de nuestro trabajo que es el bajo número de pacientes. En concordancia con eso, debemos destacar que la recurrencia local, si bien no demostró ser un factor significativo, evidencia una clara tendencia que consideramos debe ser tomada en cuenta para el análisis en futuros estudios posiblemente

Tabla 2 | Factores pronósticos y su significancia estadística

	Todos (%) N = 43	Supervivientes n = 27 (%)	Fallecidos n = 16 (%)	p-valor
Sexo				0.364
- Femenino	24 (55.8)	17 (63.0)	7 (43.8)	
- Masculino	19 (44.2)	10 (37.0)	9 (56.2)	
Edad al diagnóstico (DS)	30.8 (19.3)	31.3 (20.1)	29.9 (18.5)	0.813
Mayor a 5 centímetros	23 (76.7)	16 (76.2)	7 (77.8)	0.99
Histología (monofásico, bifásico, pobremente diferenciado)				0.632
- No identificado	10 (23.3)	6 (22.2)	4 (25.0)	
- Bifásico	9 (20.9)	7 (25.9)	2 (12.5%)	
- Monofásico	24 (55.8)	14 (51.9)	10 (62.5)	
Grado Histológico				0.038
- 2	18 (69.2)	13 (86.7)	5 (45.5)	
- 3	8 (30.8)	2 (13.3)	6 (54.5)	
Margen libre	22 (75.9)	16 (80.0)	6 (66.7)	0.642
Recurrencia local	9 (22.5)	4 (14.8)	5 (38.5)	0.12
Metástasis	18 (41.9)	5 (18.5)	13 (81.2)	< 0.001
Sitio de metástasis				< 0.001
- Sin metástasis	25 (58.1)	22 (81.5)	3 (18.8)	
- Mediastino y maxilar derecho	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (6.25)	
- Pulmón	13 (30.2)	3 (11.1)	10 (62.5)	
- Pulmón y huesos	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (6.25)	
- Pulmón y mediastino	1 (2.33)	1 (3.70)	0 (0.00)	
- Pulmón y muslo derecho	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (6.25)	
- Pulmón y pared torácica	1 (2.33)	1 (3.70)	0 (0.00)	

te multicéntricos, por la baja frecuencia de la enfermedad.

Como fortalezas del presente trabajo, encontramos que el diagnóstico inicial tenía que ser realizado por patólogos especialistas en sarcomas propios de la institución, que el seguimiento mínimo fue de 24 meses y que se excluyeron del análisis las resecciones no planeadas con anticipación.

En cuanto a las limitaciones, debemos remarcar el bajo número de pacientes con el cual contábamos para el análisis, lo que dificulta extrapolar nuestros resultados a poblaciones más grandes. Otra limitación es el diseño retrospectivo del estudio, con todos los sesgos que eso

conlleva, como por ejemplo el sesgo de selección en el tratamiento, que implica una falta de estandarización respecto al uso de quimioterapia y radioterapia.

En conclusión, el sarcoma sinovial es una entidad rara que se presenta en pacientes en general jóvenes. En nuestra serie, la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y la tasa de recurrencia local se asemejan a las series publicadas en la literatura. La relación entre la recurrencia local y la supervivencia global de los pacientes con sinoviosarcoma es un aspecto que debe seguir siendo investigado.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol* 2005; 16: 437-44.
2. Stacchiotti S, Van Tine BA. Synovial sarcoma: Current concepts and future perspectives. *J Clin Oncol* 2018; 36: 180-7.
3. Hale R, Sandakly S, Shipley J, Walters Z. Epigenetic targets in synovial sarcoma: A mini-review. *Front Oncol* 2019; 9: 1078.
4. Thway K, Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18: 369-80.
5. Bakri A, Shinagare AB, Krajewski KM, et al. Synovial sarcoma: imaging features of common and uncommon primary sites, metastatic patterns, and treatment response. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W208-15.
6. Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 525-34.
7. Scully SP, Temple HT, Harrelson JM. Synovial sarcoma of the foot and ankle. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 364: 220-6.
8. Randall RL, Schabel KLS, Hitchcock Y, Joyner DE, Albritton KH. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:449-59.
9. Brennan B. Synovial sarcoma: current perspectives. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults* 2016; 6: 21-6.
10. Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 314-20.
11. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; 101: 627-34.
12. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer* 2009; 115: 2988-98.
13. Krieg AH, Hefti F, Speth BM, et al. Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Ann Oncol* 2011; 22: 458-67.
14. Vlenterie M, Ho VKY, Kaal SEJ, Vlenterie R, Haas R, van der Graaf WTA. Age as an independent prognostic factor for survival of localised synovial sarcoma patients. *Br J Cancer* 2015; 113: 1602-6.
15. 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: 3537-47.