

Sarcoma sinovial monofásico con componente intraneural. Informe de un caso con expresión inmunohistoquímica del factor de transcripción TLE-1 y presencia de translocación t (X;18) (SYT-SX1)

Sergio Piña-Oviedo^{1,2}, Elsa R. Moreno-Verduzco³, Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,4}

¹ Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, D.F., México

² Instituto de Hematopatología "The Anton van Leeuwenhoek Society" for Life & Exact Sciences, México, D.F., México

³ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., México

⁴ Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México D.F., México

RESUMEN

El sarcoma sinovial es una neoplasia de alto grado, de histogénesis incierta, que representa el 5-10% de todos los sarcomas blandos, y afecta más frecuentemente las extremidades inferiores. La localización intraneural es extremadamente rara y solamente hay informados nueve casos. El diagnóstico diferencial de los SS intraneurales se establece con fibrosarcoma y con el tumor de vaina nerviosa periférica maligno. La inmunomarcación positiva para las citoqueratinas y el EMA es de ayuda pero puede ser no específica. La inmunomarcación positiva para TLE-1 (*Transducin-Like Enhancer of split 1*) tiene gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los SS. El análisis molecular tiene mejor especificidad para el diagnóstico, porque la translocación t(X;18)(SYT-SSX) se puede encontrar hasta en el 80% de casos. Informamos en este estudio un caso de un SS monofásico de tejidos blandos del muslo, en una mujer de 20 años, que presentó un componente intraneural, afectando el endoneuro del nervio ciático. El tumor expresó por inmunohistoquímica TLE-1 y el análisis molecular identificó la translocación

SYT-SSX1, permitiendo la exclusión de otros diagnósticos posibles. Revisamos el concepto relacionado con el origen celular de los SS. El dolor, que es una característica clínica presente en los SS, la relación macroscópica con nervios, el componente intraneural presente en algunos casos, la semejanza histológica con los tumores de la vaina nerviosa periférica, y de la presencia de los calcosferitas, fibras amielínicas y el moco semejante al endoneural, apoyan la hipótesis de un posible origen intraneural.

Palabras clave: sarcoma sinovial, sarcoma sinovial intraneural, inmunohistoquímica, t(X;18), SYT-SSX, TLE-1.

SUMMARY

CASE REPORT: "Monophasic synovial sarcoma with intraneural component. Report of a case with immunohistochemical expression of the transcription factor TLE-1, and demonstration of t(X;18)(SYT-SSX1)"

Solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, Calle Sur 132, No. 116. Colonia Las Américas. C. P. 01120. México, D.F. México. Tel: (011)52-55 5230-8171. Fax (011)52 5230-8173. E-mail: cortiz@abchospital.com

Recibido: el 23 de abril de 2007. **Aceptado para publicación:** el 22 de junio de 2007.

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb071825.pdf>

Synovial sarcoma is a high-grade neoplasm, of uncertain histogenesis, which comprises 5-10% of all soft tissue sarcomas, and occurs, most frequently in the lower extremities. Intraneural location is extremely rare and it has only been reported in nine cases. The differential diagnosis of an intraneural SS is established with fibrosarcoma and malignant peripheral nerve sheath tumor. Positive immunostaining for cytokeratins and EMA is helpful but may be non-specific. Positive immunostaining for TLE-1 (*Transducin-Like Enhancer of split 1*) has great sensibility and specificity for the diagnosis of SS. Molecular analysis has a better specificity for diagnosis, because t(X;18)(*SYT-SSX*) translocation, may be found in >80% of cases. We report herein, a case of a soft tissue monophasic SS, of a 20 years-old woman, which presented a focal intraneural component, affecting the endoneurium of the cyatic nerve. The tumor expressed by immunohistochemistry TTL-1 and molecular analysis identified SYT-SSX1 translocation, allowing exclusion of other possible diagnosis. We review the concept related to the SS cellular origin. Pain, which is a significant clinical feature of SS, the gross relationship to nerve, the intraneural component present in some cases, the histological similarity with nerve sheath tumors, and the presence of calcospherites, unmyelinated fibers and endoneurial-like mucous, support the hypothesis of a possible intraneural origin.

Key words: synovial sarcoma, intraneural synovial sarcoma, immunohistochemistry, t(X;18), *SYT-SSX*, TLE-1.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma sinovial (SS) es un tumor poco frecuente, que representa aproximadamente entre 5 al 8% de los sarcomas de tejidos blandos. Se presenta principalmente en adolescentes y adultos jóvenes (edad media de 30 años), y su origen celular no ha sido completamente determinado

(1). En 1936, Knox sugirió el nombre de “sarcoma sinovial” debido a su frecuente localización en zonas paraarticulares y la similitud de las células neoplásicas con células de las membranas sinoviales normales (2). Sin embargo, se ha descartado el origen sinovial de este tumor y se han sugerido algunas hipótesis que apoyan a otros tejidos (mesenquimatoso, nervioso, cresta neural, epitelial) como precursores de este sarcoma (3,4).

Histológicamente, el SS puede presentarse en tres diferentes patrones celulares que son el monofásico, el bifásico y el poco diferenciado (1,5). Por inmunohistoquímica (IHQ), el SS es positivo a marcadores epiteliales como diversas citoqueratinas (CK) y antígeno epitelial de membrana (EMA), así como a moléculas de adhesión como el CD138 (Syndecan-1) (6,7). Además, puede expresar Bcl-2 y hasta el 23% de los casos expresa en forma focal proteína S-100 (8). Estudios de microarreglos de DNA han mostrado consistentemente la presencia de la vía de señalización *Wnt* (genes *Wg/INT*) en el SS (9). Uno de los genes promotores relacionados a la vía *Wnt* es el factor de transcripción TLE-1 (*Transducin-Like Enhancer of split 1*), que ha sido identificado por IHQ como marcador constante en casos de SS (97% de los casos) (10). El análisis molecular representa una importante herramienta para el diagnóstico del SS, ya que la translocación t(X;18)(p11.2;q11.2)(*SYT-SSX*) se encuentra presente en la mayoría de los casos de SS (>80%) (11-15).

El SS afecta principalmente los tejidos blandos de las extremidades inferiores proximales, sin embargo también ha sido descrito en otros sitios como corazón, pleura, riñón y espacio intravascular (5). La localización intraneural del SS es extremadamente rara y sólo ha sido informada en 9 casos en la literatura médica mundial (16-23) (**Cuadro 1**).

En este artículo informamos un caso de SS que, a pesar de que el componente principal

Sarcoma sinovial con componente intraneural

Cuadro 1

Casos de sarcoma sinovial intraneural informados en la literatura.

Edad (años)	Sexo	Localización (nervio)	Tamaño	Histología	t(X;18)	Referencia
16	F	Radial	2 cm	Bifásico	--	Cugola, <i>et al.</i> (16)
23	F	Mediano	2.5 cm	Mono (fuso)	--	Rinehart, <i>et al.</i> (17)
16	F	Digital (radial)	2 cm	Bifásico	--	O'Connell, <i>et al.</i> (18)
43	M	Poplíteo	3.5 cm	Mono (fuso)	--	Spielmann, <i>et al.</i> (19)
16	M	Mediano	2 cm	Bifásico	--	Chesser, <i>et al.</i> (20)
58	F	Raíz de S1	5.5 cm	Mono (fuso)	SYT/SSX1	Zenmyo, <i>et al.</i> (21)
54	M	Peroneo	--	Mono (fuso)	SYT/SSX2	Lestou, <i>et al.</i> (22)
46	F	Infracicular izq.	0.8 cm	Mono (fuso)	SYT/SSX1	Chu, <i>et al.</i> (23)
11	F	Raíz de C6-C7	0.4 cm	Mono (fuso)	SYT/SSX1	
20	F	Ciático	13 cm *	Mono (fuso)	SYT/SSX1	Piña-Oviedo y col. (caso actual)

Mono= monofásico Fuso = fusocelular

* El tamaño completo del sarcoma fue de 13 cm de eje mayor y la afección intraneural estaba confinada al segmento del nervio ciático, que lo expandía hasta formar un diámetro mayor de 1.0 cm (véanse resultados y figuras 1, 2 y 3)

estaba localizado en tejidos blandos del muslo, había afección extensa hacia el endoneuro del nervio ciático. El diagnóstico se realizó mediante estudio histológico, complementado con inmunohistoquímica, con expresión del factor de transcripción TLE-1, y con la presencia de la translocación t(X;18) (SYT-SSX1).

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Una mujer de 20 años de edad, procedente de una comunidad indígena del estado de Oaxaca, México, acudió a consulta con antecedente de presentar dolor en la cara posterolateral de muslo derecho y posteriormente la aparición de un tumor, en ese mismo sitio, de crecimiento lento y progresivo, de aproximadamente un año y medio de evolución. No tenía antecedentes relevantes para su padecimiento actual.

La masa tumoral era firme, nodular, que medía 13 cm de eje mayor. El tumor era levemente desplazable, muy doloroso a la palpación (intensidad 10/10) y clínicamente parecía depender de

tejidos blandos; la piel suprayacente a la lesión era normal. No existía compromiso vascular distal y solamente se encontraron datos de hipoestesia en la cara posterolateral de pierna y pie derechos. En el estudio radiológico se corroboró que el tumor dependía exclusivamente de tejidos blandos y se realizó biopsia por 'trucut' de la lesión, la cual fue diagnosticada como "sarcoma fusocelular de alto grado". Se decidió realizar resección amplia del tumor y ésta fue referida al Departamento de Patología del Centro Médico ABC de la ciudad de México para su estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó resección amplia del compartimiento muscular posterior de muslo del miembro pélvico derecho. En cortes seriados, se identificó un tumor blanco-amarillento, bien circunscrito, con áreas de necrosis y hemorragia, que midió 13.0 x 8.0 x 6.0 cm. El tumor se encontraba, en promedio, a 5 cm de todos los bordes de sección quirúrgica, y se observó continuidad con el nervio ciático (**Figura 1**).

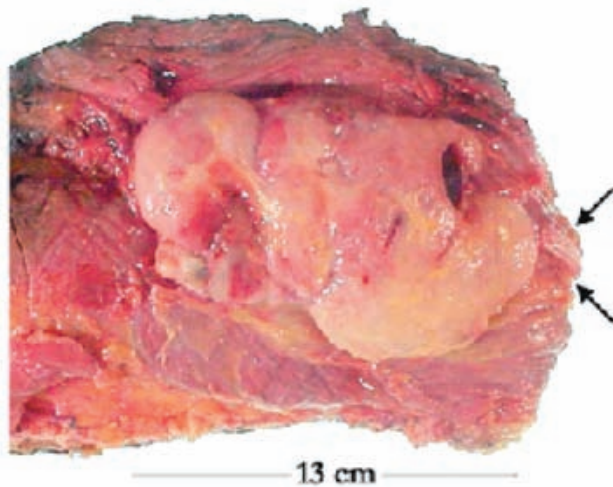


Figura 1. Imagen macroscópica del tumor. El tumor se encontraba relativamente circunscrito, localizado en tejidos blandos, con áreas de necrosis y hemorragia. Nótese la continuidad del tumor con el nervio ciático (echas).

Para el estudio histológico se realizaron varios cortes representativos del tumor y del nervio ciático adyacente a la neoplasia, los cuales fueron incluidos y montados en bloques de parafina. Posteriormente, se realizaron cortes de 4 μ m, los cuales fueron desparafinados, rehidratados y teñidos con la tinción de H&E. Una parte de los cortes fue empleada para técnica de IHQ, utilizando los siguientes anticuerpos primarios: EMA (1:50, DAKO), proteína S-100 (1:2000, DAKO), vimentina (1:3000, BioGenex), CK AE1-3 (1:100, CellMarque), CK 7 (1:50, CellMarque), CAM 5.2 (pre-diluido, BD Biosciences), CD56 (1:50, CellMarque), E-cadherina (1:100, DAKO), actina (1:50, Bio SB), Bcl-2 (1:50, DAKO), Ki-67 (1:50, Bio SB), ciclina D1 (1:300, Bio SB), y TLE-1 (1:600, Santa Cruz BioTechnology). Se emplearon anticuerpos secundarios biotinilados, seguidos de la incubación con complejo de biotina unida a estreptavidina y peroxidasa, la cual fue revelada con diaminobencidina. Se utilizó hematoxilina como contratinción.

Además, se realizó análisis celular por computadora (citometría estática) con el equipo CAS-200 (Cell Analysis System – Becton Dickinson ®) y se utilizó la técnica de PCR con transcriptasa

reversa en tiempo real (Real Time RT-PCR) para la búsqueda citogenética de la translocación t(X:18)(*SYT-SSX*). El protocolo incluyó extracción de RNA total del tejido en parafina a través de desparafinación, hidratación del tejido y tratamiento con DNAsa. El RNA total fue transcrito en forma reversa (retrotranscripción) a cDNA en condiciones estandarizadas. Las muestras obtenidas de cDNA se corrieron con técnica de PCR en tiempo real (ciclos estandarizados de acuerdo a protocolos del Armed Forces Institute of Pathology –AFIP–), utilizando primers para regiones específicas de los genes *SYT-SSX1* y *SYT-SSX2*.

RESULTADOS

En los cortes histológicos se observó neoplasia fusocelular dispuesta en mantos, afectando predominantemente tejidos blandos. En la zona del nervio ciático adyacente, la neoplasia se extendía hacia el endoneuro, distendiendo varios fascículos nerviosos (**Figura 2A**). En estos sitios, el endoneuro presentaba pérdida de la histología normal, con invasión de las fibras nerviosas por células tumorales fusiformes, e infiltración multifocal de la vaina perineural (**Figura 2B**). El tumor presentaba patrón único monofásico fusiforme y estaba constituido por células con núcleos ovales, cromatina granular fina con algunos nucléolos pequeños visibles, y citoplasma eosinófilo moderado. Había <10 mitosis en 10 campos de 40X. Se identificaron focalmente microcalcificaciones (**Figura 2C**) y necrosis multifocal, así como numerosos mastocitos. No había invasión vascular.

Por inmunomarcación, el tumor fue positivo para EMA, CD56, Bcl-2 y E-cadherina, en forma difusa citoplásmica (**Figura 3 y 4A,B**). Además, mostró positividad citoplásmica multifocal a las queratinas CK 7, CK AE1-3 y CAM 5.2, y fue negativo para la proteína S-100 y actina. La inmunomarcación con CD99 y CD138 fue débilmente positiva (en citoplasma y membrana, respectivamente), y hubo expresión nuclear de

Sarcoma sinovial con componente intraneural

ciclina D1 en algunas áreas. El CD117 fue positivo e intenso en las membranas de los mastocitos, y el índice de proliferación determinado por Ki-67 (MIB-1) fue de 20%. El factor de transcripción

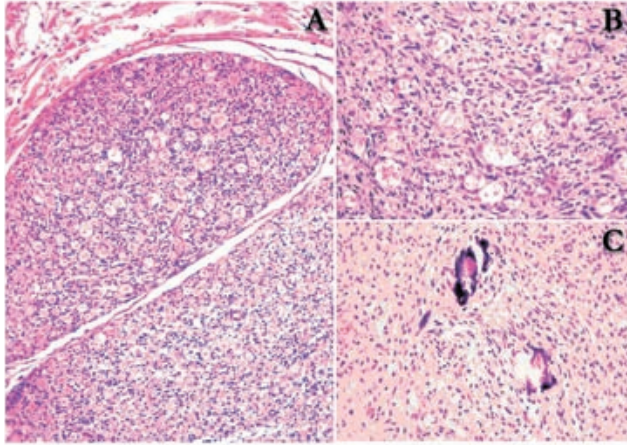


Figura 2. Cortes del nervio ciático adyacente al tumor en sitio indicado con flechas en figura 1. A y B) Varios fascículos del endoneuro se encuentran distendidos, con algunos cilindroejes y células de Schwann residuales, y sustituido en aproximadamente 70% por la proliferación fusocelular (H&E, x100 y x200, respectivamente). C) Proliferación fusocelular y microcalcificaciones (H&E, x200)

TLE-1 fue positivo de manera multifocal en los núcleos de las células tumorales (**Figura 4C**).

El análisis de DNA (mediante citometría estática) determinó la característica aneuploide de la neoplasia, con 11.26% de células en fase S, e índice de DNA de 1.59.

Mediante el estudio citogenético, se identificó la presencia de la translocación $t(X:18)(SYT-SSX1)$ en las células tumorales. Por los estudios anteriores, se estableció el diagnóstico de “sarcoma sinovial monofásico fusocelular, con componente intraneural” Grado histológico 2 de acuerdo a la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) (24).

DISCUSIÓN

Presentamos en este estudio un caso de SS monofásico, cuyo elemento neoplásico principal afectaba tejidos blandos, y presentaba además, componente tumoral extenso localizado en

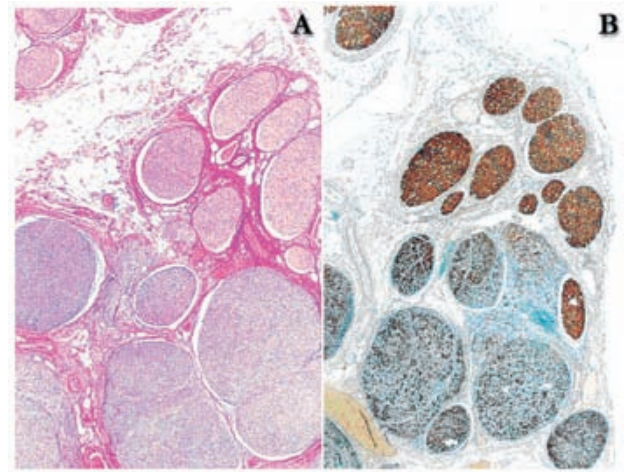


Figura 3. Corte transversal del nervio ciático. A) Se observa neoplasia intraneural de aspecto fusiforme que expande algunos fascículos nerviosos (parte inferior) (H&E, x20). B) Inmunohistoquímica anti-S100. Se resaltan los fascículos nerviosos normales en la parte superior de la imagen y cómo la neoplasia distorsiona el endoneuro y las fibras nerviosas (x20).

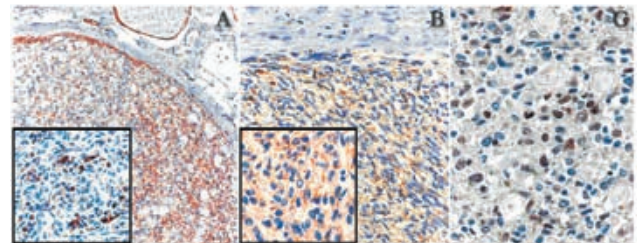


Figura 4. Inmunohistoquímica. A) EMA en uno de los fascículos nerviosos dilatados por la neoplasia (x100); recuadro, CK AE1-3 con expresión multifocal (x200). B) Expresión citoplásmica de Bcl-2; recuadro, E-cadherina (ambas imágenes, x200). C) Las células neoplásicas del SS, distribuidas entre las fibras nerviosas, se resaltan gracias a la inmunomarcación nuclear con TLE-1 (x400).

el endoneuro del nervio ciático. Ya en 1979, Ichinose y col. habían sugerido que el SS podría estar relacionado con tumores derivados de nervios o de vaina nerviosa periférica (3). Esta hipótesis está basada en varias particularidades: 1) el característico cuadro clínico con dolor constante, que pudiera traducir la afección intraneural; 2) su localización frecuente en zonas adyacentes a

nervios periféricos; y 3) el hallazgo histológico de fibras nerviosas amielínicas, microcalcificaciones y moco similar al de la matriz extracelular del endoneuro dentro del mismo (3). Además, es interesante remarcar las características histológicas similares entre el SS, schwannomas celulares y tumores neuroepiteliales (3). Esta hipótesis parece confirmarse actualmente gracias al desarrollo de estudios citogenéticos y moleculares. Por medio de microarreglos genéticos, Nagayama y col. han observado que los SS expresan genes de diferenciación neural (EphA4, efrina-B3 y endotelina 3), los cuales comparten con el grupo de tumores originados de células de la cresta neural, en donde está incluido el tumor maligno de vaina nerviosa periférica (TMVNP) (4). Sin embargo, otras hipótesis proponen que el SS pudiera originarse de células mesenquimatosas pluripotenciales primitivas localizadas en superficies articulares, tendones, membranas paraarticulares o aponeurosis (25). Nueve casos de SS intraneural han sido informados (**Cuadro 1**). Todos ellos han presentado localización intraneural exclusiva. Ichinose y col. han sugerido que células mesenquimatosas intraneurales podrían dar origen al SS y que con el crecimiento del endoneuro por las células del SS, éste se rompe y produce la manifestación principal en tejidos blandos (3). Este podría haber sido la evolución de nuestro caso. La paciente manifestó dolor en el muslo durante mucho tiempo, y poco a poco, la presencia de masa tumoral en esa región. Esta hipótesis podría estar apoyada por la presencia de escasas células S-100 positivas que pueden estar presentes hasta en 23% de casos de SS (8), que corresponden a células de Schwann residuales.

Por IHQ, el SS expresa marcadores epiteliales como CK 7, CK AE1-3, CAM5.2 y EMA, así como CD138 (100%), Bcl-2 (93%), PGP 9.5 (92%), CD56 (78%) y CD99 (72%), entre otros (8). La positividad a marcadores epiteliales, como el EMA y CKs, combinado con vimentina, Bcl-2 y antígeno carcinoembrionario, es característica del SS (6). Sin embargo, a pesar de que estos

marcadores son altamente sensibles, no son 100% específicos, y otros sarcomas pueden expresar también estos antígenos (7). En raras ocasiones, el TMVNP puede presentar diferenciación epitelial o glandular y expresar marcadores epiteliales de manera aberrante, lo cual puede complicar el diagnóstico con SS bifásico (4).

Debido a la dificultad que representa el diagnóstico del SS, se han desarrollado técnicas moleculares (hibridación *in situ* con uorescencia –FISH– y RT-PCR) para la tipificación de este tumor (26). El análisis citogenético se ha convertido en el método más específico para confirmar algunos sarcomas (12,27,28); entre éstos, la t(X;18)(*SYT-SSX*) ha sido detectada de manera más específica en el SS en >80% de los casos (11-15). Sin embargo, esta translocación también se ha demostrado, en menor frecuencia, en otros sarcomas como el fibrosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno y el TMVNP (27). Existe gran controversia al respecto, pues mientras el grupo de O'Sullivan y col. encontró en el TMVNP la t(X;18) en >75% de los casos (29), otros investigadores no han encontrado relación alguna con este tumor (30), e incluso se ha considerado que este hallazgo no es representativo, y que la obtención de los resultados podría haberse debido a fallas técnicas o contaminación de muestras (28,30). Hasta hoy, la Organización Mundial de la Salud, determina que la presencia de la t(X;18)(*SYT-SSX*) es considerada diagnóstica de SS (31,32).

La t(X;18)(p11.2;q11.2) origina la fusión de los genes *SYT* (cromosoma 18) y *SSX* (cromosoma X), lo cual origina una proteína quimérica (*SYT-SSX*) que está relacionada con el desarrollo de SS (26,33). Normalmente, *SYT* y *SSX* (proteínas co-reguladoras en la expresión de genes) se encargan de activar o suprimir, respectivamente, procesos de diferenciación celular en etapas tempranas del desarrollo (33). Existen 6 variantes del gen *SSX* (*SSX1-6*) de las cuales sólo los genes *SSX1*, 2 y 4 han sido identificadas en SS (28,33). Interesantemente, se ha descubierto que la t(X;18)(*SYT-SSX1*) y t(X;18)(*SYT-SSX2*)

Sarcoma sinovial con componente intraneural

tienen relación con el patrón histológico y comportamiento biológico del tumor. La presencia de *SYT-SSX1* está más relacionada con el SS con patrón bifásico (ésta suprime genes encargados de disminuir la expresión de E-cadherina, con lo cual esta última se expresa favoreciendo la diferenciación epitelial, lo que explicaría el patrón bifásico) (34) y un mayor riesgo para desarrollar metástasis a distancia; mientras que la presencia de *SYT-SSX2* se asocia con SS monofásico y con una mejor sobrevida (1,33,35). La variante *SYT-SSX4* sólo ha sido informada de manera esporádica (28). Nuestro caso, a pesar de ser SS monofásico, presentó SYT-SSX1.

La utilización de estas técnicas moleculares puede ser compleja, además de tener un costo elevado y, por lo tanto, fuera del alcance de muchos centros diagnósticos. Recientemente, en un estudio con 693 distintos tipos de sarcomas (incluyendo TMVNP) se estudió la expresión por IHQ del factor de transcripción TLE-1 (*Transducin-Like Enhancer of split 1*) (10), que es uno de los genes promotores relacionados a la vía *Wnt*. La expresión del TLE-1 ha resultado ser altamente sensible y específica para los SS (positivo en 97% de los casos), con un patrón de expresión nuclear. Esto representa gran ayuda para el diagnóstico de SS cuando no se cuenta con técnicas moleculares y, además, cuando se tiene que establecer el diagnóstico en biopsias pequeñas (10).

En resumen, presentamos un caso de SS de tejidos blandos con afección intraneural, diagnosticado por medio de estudio histológico, inmunohistoquímico con expresión del marcador TLE-1, y la translocación $t(X;18)(SYT-SSX1)$. El componente intraneural, aunado a la presencia clínica con dolor podría sugerir, como ha sido propuesto por Ichinose y col., el posible origen endoneural del SS.

REFERENCIAS

1. **Weiss SW, Goldblum JR.** Malignant soft tissue tumors of uncertain type. En: Strauss M, editor. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4a ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 2001. pp. 1483-571.
2. **Knox LC.** Synovial sarcoma: report of three cases. *Am J Cancer* 1936; 28:461.
3. **Ichinose H, Powell L, Hoerner H, Derbes VJ, Byers JF.** The potential histogenic relationship of the peripheral nerve to synovioma. *Cancer Res* 1979; 39:4270-3.
4. **Nagayama S, Katagiri T, Tsunoda T, Hosaka T, Nakashima Y, Araki N, et al.** Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res* 2002; 62:5859-66.
5. **Fisher C, de Bruijn DR, van Kessel AG.** Synovial sarcoma. En: Fletcher DM, Unni KK, Mertens F, editores. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Soft Tissues and Bones*. Lyon: IARC Press; 2002. pp. 200-4.
6. **Pelmus M, Guillou L, Hostein I, Sierankowski G, Lussan C, Coindre JM.** Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 $t(X;18)(SYT-SSX)$ -positive cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1434-40.
7. **Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR.** Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol* 2006; 19:659-68.
8. **Frisman DM.** ImmunoQuery. An immunohistology query system. [Online Database]. Available from: <http://www.immunoquery.com>
9. **Sato H, Hasegawa T, Kanai Y, Tsutsumi Y, Osamura Y, Abe Y, et al.** Expression of cadherins and their undercoat proteins (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120) and accumulation of beta-catenin with no gene mutations in synovial sarcoma. *Virchows Arch* 2001; 438:23-30.
10. **Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum JR, et al.** TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:240-6.
11. **Limon J, Dal Cin P, Sandberg AA.** Translocations involving the X chromosome in solid tumors: presentation of two sarcomas with $t(X;18)(q13;p11)$ *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 23:87-91.
12. **Lazar A, Abruzzo LV, Pollock RE, Lee S, Czerniak B.** Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1199-207.
13. **de Leeuw B, Balemans M, Olde Weghuis D, Geurts van Kessel A.** Identification of two alternative

- fusion genes, SYT-SSX1 and SYT-SSX2, in t(X:18)(p11.2;q11.2)-positive synovial sarcomas. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1097-9.
14. **Sreekantaiah C, Ladanyi M, Rodríguez E, Chaganti RS.** Chromosomal aberrations in soft tissue tumors. Relevance to diagnosis, classification, and molecular mechanisms. *Am J Pathol* 1994; 144:1121-34.
 15. **Tsuji S, Hisaoka M, Morimitsu Y, Hashimoto H, Shimajiri S, Komiya S, et al.** Detection of SYT/SSX fusion transcripts in synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues. *Am J Pathol* 1998; 153:1807-12.
 16. **Cugola L, Pisa R.** Synovial sarcoma: with radial nerve involvement. *J Hand Surg [Br]* 1985; 10:243-4.
 17. **Rinehart GC, Mustoe TA, Weeks PM.** Management of synovial sarcoma of the median nerve at the elbow. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83:528-32.
 18. **O'Connell JX, Browne WL, Gropper PT, Berean KW.** Intra-neural biphasic synovial sarcoma: an alternative "glandular" tumor of peripheral nerve. *Mod Pathol* 1996; 9:738-41.
 19. **Spielmann A, Janzen DL, O'Connell JX, Munk PL.** Intra-neural synovial sarcoma. *Skeletal Radiol* 1997; 26:677-81.
 20. **Chesser TJ, Geraghty JM, Clarke AM.** Intra-neural synovial sarcoma of the median nerve. *J Hand Surg [Br]* 1999; 24:373-5.
 21. **Zenmyo M, Komiya S, Hamada T, Hiraoka K, Nagata K, Tsuji S, et al.** Intra-neural monophasic synovial sarcoma: a case report. *Spine* 2001; 26(3):310-3.
 22. **Lestou VS, O'Connell JX, Robichaud M, Salski C, Mathers J, Maguire J, et al.** Cryptic t(X;18), ins(6;18), and SYT-SSX2 gene fusion in a case of intra-neural monophasic synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 138:153-6.
 23. **Chu PG, Benhattar J, Weiss LM, Meagher-Villemure K.** Intra-neural synovial sarcoma: two cases. *Mod Pathol* 2004; 17:258-63.
 24. **Coindre JM.** Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1448-53.
 25. **Miettinen M, Virtanen I.** Synovial sarcoma—a misnomer. *Am J Pathol* 1984; 117:18-25.
 26. **Sandberg AA, Bridge JA.** Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133:1-23.
 27. **Pfeifer JD, Hill DA, O'Sullivan MJ, Dehner LP.** Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology* 2000; 37:485-500.
 28. **Antonescu CR.** The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006; 48:13-21.
 29. **O'Sullivan MJ, Kyriakos M, Zhu X, Wick MR, Swanson PE, Dehner LP, et al.** Malignant peripheral nerve sheath tumors with t(X;18). A pathologic and molecular genetic study. *Mod Pathol* 2000; 13:1336-46.
 30. **Tamborini E, Agus V, Perrone F, Papini D, Romano R, Pasini B, et al.** Lack of SYT-SSX fusion transcripts in malignant peripheral nerve sheath tumors on RT-PCR analysis of 34 archival cases. *Lab Invest* 2002; 82:609-18.
 31. **Hiraga H, Nojima T, Abe S, Sawa H, Yamashiro K, Yamawaki S, et al.** Diagnosis of synovial sarcoma with the reverse transcriptase-polymerase chain reaction: analyses of 84 soft tissue and bone tumors. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7:102-10.
 32. **Lasota J, Jasinski M, Debiec-Rychter M, Szadowska A, Limon J, Miettinen M.** Detection of the SYT-SSX fusion transcripts in formaldehyde-fixed, paraffin-embedded tissue: a reverse transcription polymerase chain reaction amplification assay useful in the diagnosis of synovial sarcoma. *Mod Pathol* 1998; 11:626-33.
 33. **dos Santos NR, de Bruijn DR, van Kessel AG.** Molecular mechanisms underlying human synovial sarcoma development. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 30:1-14.
 34. **Saito T, Nagai M, Ladanyi M.** SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma. *Cancer Res* 2006; 66:6919-27.
 35. **Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al.** Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 2002; 62:135-40.