



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARISA ISABEL TRINDADE TOMÉ MARQUES ALVES

***SINOVISSARCOMA: EXPERIÊNCIA DE UM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA
MÚSCULO-ESQUELÉTICA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ CASANOVA
DR^a CRISTINA PISSARRO**

FEVEREIRO/2011

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAL E MÉTODOS	7
3. RESULTADOS	8
4. DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÃO	20
6. AGRADECIMENTOS	21
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

Sinoviossarcoma: Experiência de um Serviço de Referência em Oncologia Músculo-Esquelética

¹Marisa T. Alves*, ²Cristina P. Azevedo, ³José M. Casanova,
³António L. Santos, ³Paulo F. Tavares

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

²Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra FG EPE,
Portugal.

³Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE,
Portugal.

*Endereço do autor (*e-mail*): marisatome_alves@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O sinoviossarcoma é um tumor raro de tecidos moles, que atinge todas as faixas etárias e cujos factores prognósticos identificados em diferentes séries são, ainda, discordantes. A terapêutica óptima a instituir permanece controversa. **Objectivos:** Análise das características clinicopatológicas em doentes com sinoviossarcoma e identificação dos factores de prognóstico com impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença nesta população. **Material e Métodos:** O presente estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com sinoviossarcoma confirmado histologicamente, que foram admitidos na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor do Hospital da Universidade de Coimbra, entre Janeiro de 1990 e Setembro de 2010. O suporte informático utilizado para a análise estatística foi o programa SPSS versão 18.0. **Resultados:** 23 doentes (55%) eram do sexo masculino e 19 (45%) do sexo feminino. A idade mediana dos doentes foi de 34 anos. O tumor primário localizou-se nos membros inferiores em 22 pacientes (52%), nos membros superiores em 5 pacientes (12%) e em situação axial em 15 pacientes (36%). O tamanho do tumor foi \geq 5 cm em 25 casos (59,5%). A maior parte dos doentes apresentava doença em estadio IIB, III e IV (59,5%). Sete pacientes apresentavam doença metastática na altura do diagnóstico. Em relação ao subtipo histológico, a maioria dos tumores era sinoviossarcoma monofásico (76%). A sobrevivência global mediana foi de 71 meses. O tempo livre de doença mediano foi de 20 meses. As taxas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foram 52% e 33%, respectivamente. As taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 e 10 anos foram 39% e 13%, respectivamente. **Conclusões:** Um intervalo livre de doença $<$ 20 meses e idade \geq 35 anos foram factores significativos para um pior prognóstico em doentes com sinoviossarcoma. São, no entanto, necessários estudos prospectivos multi-institucionais, de larga escala, para confirmar os nossos resultados.

Palavras-chave: Sinoviossarcoma; Sarcoma sinovial; Sarcomas de Tecidos Moles; Tumores músculo-esqueléticos; Sarcomas.

ABSTRACT

Introduction: Synovial sarcoma is a rare soft tissue tumor, that affects patients of all ages and whose prognostic factors are still a matter of disagreement. The best therapy is controversial. **Objectives:** Analysis of the clinicopathological features of synovial sarcoma patients and identification of the prognostic factors with statistically significant impact on the overall survival and disease free survival of these patients. **Material and Methods:** The present study is a retrospective analysis of synovial sarcoma patients, with histologically confirmed diagnosis, that were admitted to the Bone and Soft Tissue Tumors Unit of Coimbra University Hospital, between January 1990 and September 2010. The informatic support used in the statistical analysis was SPSS version 18.0. **Results:** 23 patients (55%) were male and 19 (45%) were female. The median age of the patients was 34 years. The location of the primary tumor was the lower limb in 22 patients (52%), the upper limb in 5 patients (12%) and axial location in 15 patients (36%). Tumor size was ≥ 5 cm in 25 cases (59,5%). Most cases were stage IIB, III and IV (59,5%). Seven patients presented metastatic disease at diagnosis. Concerning the histologic subtype, the majority of the tumors were monofasic synovial sarcomas (76%). The median overall survival was 71 months. The median disease free interval was 20 months. The 5- and 10-year overall survival rates were 52% and 33%, respectively. The 5- and 10-year disease free survival rates were 39% and 13%, respectively. **Conclusion:** A disease free interval < 20 months and age ≥ 35 years were significant factors of a worse prognosis in synovial sarcoma patients. Prospective multi-institutional large-scale studies are needed to confirm our results.

Key-words: Synoviosarcoma; Synovial sarcoma; Soft tissue sarcomas; Muscle-skeletal tumors; Sarcomas.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores dos tecidos moles são tumores raros, que correspondem a menos de 1 % de todas as doenças malignas¹. O sinoviossarcoma representa 5-10% dos tumores de tecidos moles¹. O local mais comum de desenvolvimento da doença primária são as extremidades²⁻⁵, mais frequentemente no membro inferior^{1,6}, a nível das regiões peri-articulares^{1,7,8}. É um tumor que afecta tanto crianças como adultos^{1,3,9-11}, com um pico de incidência aos 35 anos¹²⁻¹⁴. Parece ter incidência semelhante em homens e mulheres¹². O sinoviossarcoma tem origem em tecido mesenquimatoso^{3,14} e estão descritos 3 subtipos histológicos: monofásico – composto somente por células fusiformes –, bifásico – composto por células fusiformes e células epiteliais (o de melhor prognóstico^{9,21,26,43}) – e subtipo pouco diferenciado¹⁴⁻¹⁶. O sinoviossarcoma está associado em 95% dos casos à translocação (X;18) (p11;q11), que corresponde à fusão do gene SYT do cromossoma 18 com SSX1 – em 1/3 dos casos –, SSX2 – em 2/3 dos casos – e SSX3 – raramente –, sendo estes genes do cromossoma X¹⁷⁻²⁴. Como factores de prognóstico têm sido referidos o tamanho do tumor primário, localização, estadio, grau, subtipo histológico, % de necrose tumoral, actividade mitótica, invasão de estruturas neurovasculares, sobreexpressão de p53, bcl-2, EGFR, HER-2/neu, proteína ezrina, índice proliferativo Ki67, margens cirúrgicas da ressecção tumoral, idade e sexo do doente. No entanto, os resultados de diferentes estudos não têm sido concordantes, tendo-se obtido apenas consistentemente que um grande tamanho tumoral está associado a pior prognóstico^{13,14,16,23,25-30}. O sinoviossarcoma é um tumor agressivo, com grande potencial de invasão, recidiva local e metastização, pelo que muitos autores defendem que deve ser considerado um tumor de alto grau^{16,26,28}. A doença metastática ocorre em cerca de 50% dos doentes, sendo o pulmão o local mais frequente de metastização^{12-14,16,26}. O tratamento preconizado para o tumor primário é a ressecção cirúrgica com margens adequadas, com ou sem radioterapia

adjuvante³¹. A utilização de quimioterapia é controversa, embora alguns estudos apontem para que haja benefícios no seu emprego em casos de doença avançada^{6,10,32,33}, especialmente dos regimes que incluem doxorubicina/epirrubicina e ifosfamida^{34,35}.

Com este estudo pretende-se fazer uma análise das características clinicopatológicas em doentes com sinoviossarcoma e identificar os factores de prognóstico com impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença nesta população.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com sinoviossarcoma confirmado histologicamente, que foram admitidos na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor do Hospital da Universidade de Coimbra (UTAL-UC), entre Janeiro de 1990 e Setembro de 2010. Os casos clínicos foram identificados através de pesquisa na base de dados informatizada do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Aqueles em que os processos clínicos foram considerados incompletos foram excluídos. A população de doentes do presente estudo corresponde a um total de 42 casos, tendo a colheita de dados clínicos incluído: idade, sexo, localização anatómica do tumor, diagnóstico histológico, tratamento prévio noutras instituições, estadiamento, modalidade de tratamento, tipo de cirurgia, margens cirúrgicas, esquema de quimioterapia, complicações do tratamento, resposta ao tratamento e tempo de *follow up*. O estadiamento dos tumores foi realizado de acordo com o Sistema AJCC³⁶. A avaliação do impacto funcional não foi efectuada neste estudo. A definição de sobrevivência global consistiu no tempo (meses) entre a data do diagnóstico e a data da última consulta do doente ou data do óbito. A sobrevivência livre de

doença consistiu no período de tempo (meses) durante o qual o doente não apresentou evidência de doença, após o tratamento curativo inicial. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Análise Estatística

As curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença foram obtidas de acordo com o método de Kaplan-Meier e comparadas utilizando o teste de Log-Rank. A significância estatística foi considerada quando o valor de p foi inferior a 0,05. O suporte informático utilizado para a análise estatística foi o programa SPSS versão 18.0.

3. RESULTADOS

Um total de 42 doentes com diagnóstico histológico de sinoviossarcoma foram tratados na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de Janeiro de 1990 a Setembro de 2010. O período de *follow up* variou de 3 a 223 meses, com um valor mediano de 51 meses.

Características Clinicopatológicas

Do total de 42 doentes, 23 (55%) eram do sexo masculino e 19 (45%) do sexo feminino. A idade mediana dos doentes foi de 34 anos, com idade mínima de 14 e a máxima de 63 anos. O tumor primário localizou-se nos membros inferiores em 22 pacientes (52%); nos membros superiores em 5 pacientes (12%) e em situação axial em 15 pacientes (36%). O tamanho do tumor foi \geq 5 cm em 25 casos (59,5%); 40,5% dos doentes apresentava doença em estadió

IIA, de acordo com a “American Joint Comitee on Cancer”³⁶, sendo que a maioria dos pacientes apresentava doença em estadio IIB, III e IV. Sete pacientes apresentavam doença metastática na altura do diagnóstico. Em relação ao subtipo histológico, a maioria dos tumores era sinoviossarcoma monofásico (76%). As características clinicopatológicas dos pacientes com sinoviossarcoma estão resumidas na Tabela I.

Tabela I - Características clinicopatológicas dos pacientes com sinoviossarcoma

Parâmetro	Número (%)
	(n = 42)
Idade	
Mediana (anos)	34
Intervalo (anos)	14-63
Gênero	
Feminino	19 (45%)
Masculino	23 (55%)
Localização	
Axial	15 (36%)
Membros Inferiores	22 (52%)
Membros Superiores	5 (12%)
Histologia	
Monofásico	32 (76%)
Bifásico	10 (24%)

Estadio*	
IIA	17 (40,5 %)
IIB	4 (9,5%)
III	14 (33%)
IV	7 (17%)

Localização das metástases ao (n = 7)

diagnóstico

Pulmão	7
Fígado	1
Ossos	1

* Estadiamento segundo a AJCC³⁶ – IIA = tumor \leq 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 1 ou 2; IIB = tumor > 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 2; III = tumor > 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 3 ou tumor de qualquer diâmetro, com metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de qualquer grau histológico (1, 2 ou 3); IV = tumor de qualquer diâmetro, com ou sem metástases ganglionares regionais, com metástases à distância, de qualquer grau histológico (1, 2 ou 3).

Tratamento

Trinta e sete pacientes foram submetidos a cirurgia do tumor primário, tendo o procedimento cirúrgico sido conservador na maioria dos casos (81%). Em 73% dos casos, as margens cirúrgicas foram alargadas ou radicais. Foram submetidos a radioterapia 57% dos pacientes; 81% receberam quimioterapia. A quimioterapia, neo-adjuvante, adjuvante ou paliativa, consistiu em esquemas com combinações de vários agentes, contendo, na maioria dos casos, doxorrubicina, ifosfamida, metotrexato, etoposido, paclitaxel e gemcitabina. Um paciente com metástases pulmonares à altura do diagnóstico foi também submetido a metastasectomia. Não houve mortalidade operatória. Complicações major relacionadas com a

quimioterapia incluíram dois casos de aplasia medular. Houve um caso de osteossarcoma diagnosticado depois da realização de radioterapia no contexto de tratamento do sinoviossarcoma. O tratamento dos pacientes com sinoviossarcoma está resumido na Tabela II.

Tabela II - Tratamento dos pacientes com sinoviossarcoma

Parâmetro	Número (%)
Tratamento	(n = 42)
Cirurgia	37 (88%)
Quimioterapia	34 (81%)
Radioterapia	24 (57%)
Tipo de Cirurgia	(n = 37)
Conservadora	30 (81%)
Amputação	7 (19%)
Margens Cirúrgicas	(n = 37)
Marginal	10 (27%)
Alargada	20 (54%)
Radical	7 (19%)

Outcome

O período mediano de *follow-up* dos pacientes com sinoviossarcoma foi de 51 meses, variando entre 3 e 223 meses. O tempo livre de doença mediano foi de 20 meses, com um mínimo de 0 e um máximo de 223 meses. Houve 6 casos (14%) de recorrência local da doença. Em relação à resposta ao tratamento inicial houve 24 casos (57%) de resposta

completa, 2 casos (5%) de resposta parcial e 16 casos (38%) de progressão da doença. Doze pacientes desenvolveram metástases durante o período de *follow-up*, localizadas maioritariamente aos pulmões, e 10 destes foram submetidos a metastasectomia. A maioria dos pacientes (55%) morreram devido à doença. Não houve qualquer diferença no prognóstico dos doentes que receberam tratamento prévio noutras instituições. O *outcome* dos pacientes está resumido na Tabela III.

Tabela III - Outcome dos pacientes com sinoviossarcoma (n = 42)

<i>Follow-up</i> (meses)	Mediana (intervalo) 51 (3 – 223)
Tempo livre de doença (meses)	Mediana (intervalo) 20 (0 – 223)
Resposta ao Tratamento Inicial	Número (%)
Resposta Completa	24 (57%)
Resposta Parcial	2 (5%)
Progressão da doença	16 (38%)
Recorrência Local	Número (%)
Sim	6 (14%)
Não	36 (86%)
Doença Metastática após Tratamento Inicial	Número (%)
Sim	12 (29%)
Não	30 (71%)
Status*	Número (%)

CDF	12 (29%)
NED	4 (9,5%)
AWD	2 (5%)
DOD	23 (55%)
DOC	1 (2,5%)

* CDF – continuously disease free; NED – no evidence of disease; AWD – alive with disease; DOD – dead of disease; DOC – dead of other cause.

A sobrevivência global mediana foi de 71 meses. O tempo livre de doença mediano foi de 20 meses. As taxas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foram 52% e 33%, respectivamente. As taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 e 10 anos foram 39% e 13%, respectivamente. As curvas de sobrevivência estão apresentadas nas Figuras 1 e 2.

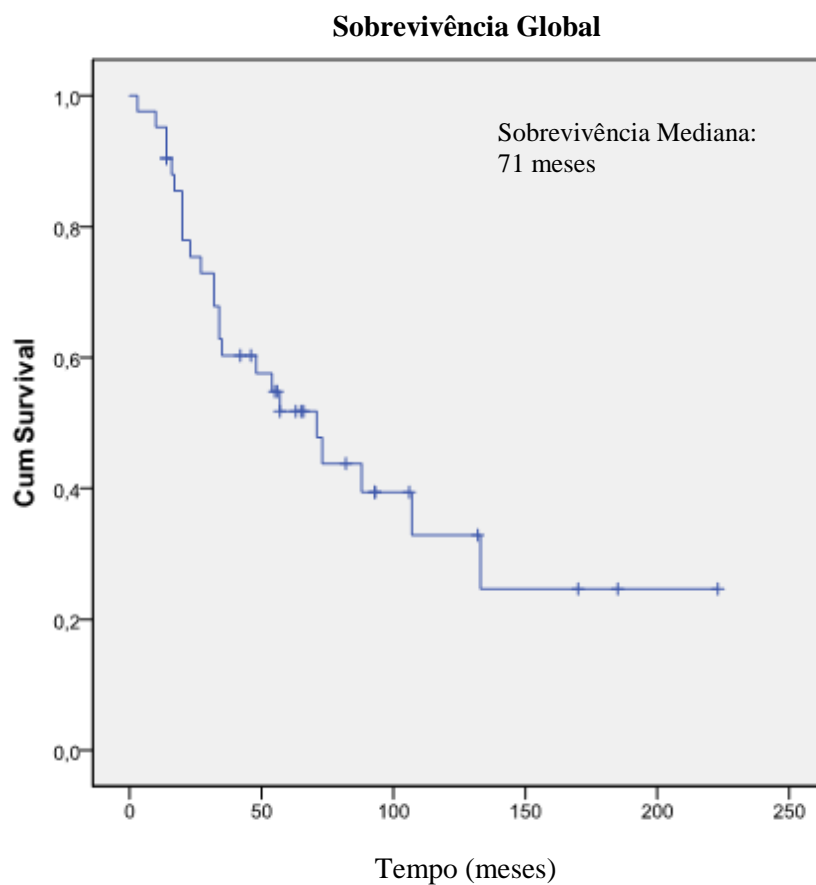


Figura 1 - Sobrevivência global dos pacientes com sinoviossarcoma.

Sobrevivência Livre de Doença

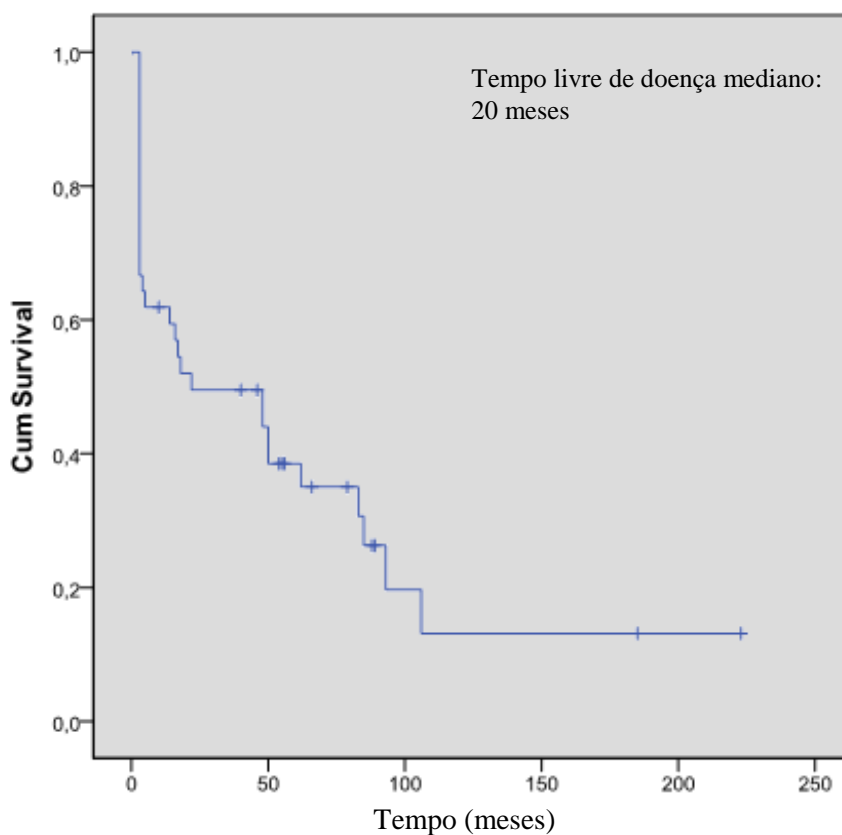


Figura 2 - Sobrevivência livre de doença dos pacientes com sinoviossarcoma.

Nos nossos pacientes com sinoviossarcoma, os parâmetros clinicopatológicos que tiveram impacto estatístico significativo na sobrevivência global foram o tempo livre de doença ($p= 0,0001$) e a idade ($p= 0,035$). A análise univariada dos factores clinicopatológicos na sobrevivência dos pacientes com sinoviossarcoma está apresentada na Tabela IV e nas Figuras 3 e 4.

Tabela IV- Análise univariada dos parâmetros clinicopatológicos na sobrevivência de doentes com sinoviossarcoma

Parâmetro	Sobrevivência Mediana (meses)	<i>p</i> - value
Género		
Feminino	73	0.335
Masculino	54	
Idade (anos)		
<35	88	0.035
≥35	34	
Localização (tumor primário)		
Axial	32	0.054
Extremidades	88	
Histologia		
Monofásico	71	0.443
Bifásico	48	
Tamanho do tumor		
< 5cm	71	0.627
≥ 5cm	48	
Tempo Livre de Doença (meses)		
<20	23	0.0001
≥20	107	
Margens Cirúrgicas (tumor primário)		

Marginal	54	0.225
Alargadas/Radical	107	

Quimioterapia

Sim	73	0.652
Não	34	

Radioterapia

Sim	88	0.128
Não	54	

Metastasectomia

Sim	34	0.739
Não	35	

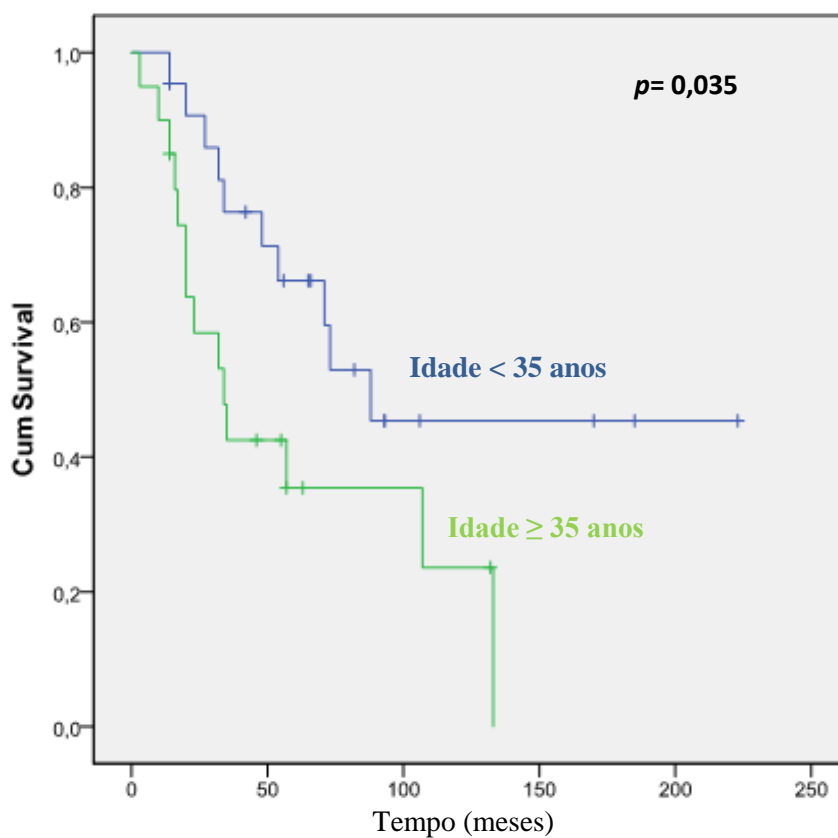


Figura 3 - Curvas de sobrevivência global de Kaplan-Meier de doentes com sinoviossarcoma com idade < 35 ou ≥ 35 anos.

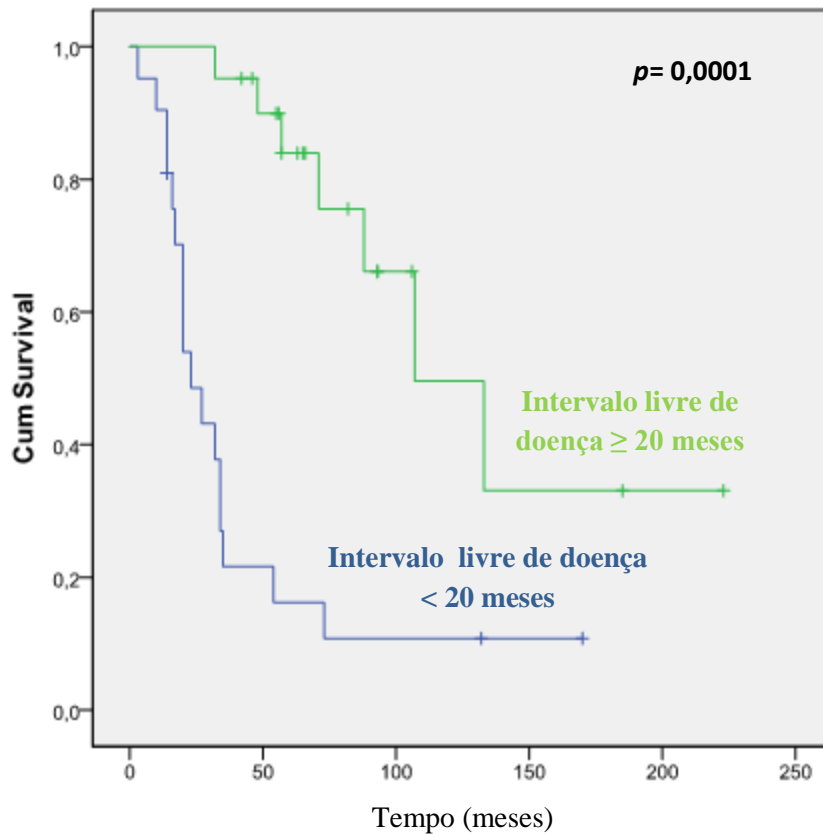


Figura 4 - Curvas de sobrevivência global de Kaplan-Meier de doentes com sinoviossarcoma com intervalo livre de doença < 20 meses ou ≥ 20 meses.

4. DISCUSSÃO

O sinoviossarcoma é um tumor mesenquimatoso que representa somente 5-10% dos tumores dos tecidos moles^{1,3,14}.

Este estudo consistiu numa análise retrospectiva de 42 pacientes com sinoviossarcoma tratados numa só Instituição (UTAL-UC), por uma equipa multidisciplinar, durante um tempo mediano de 51 meses, variando entre 3 a 223 meses.

Nesta análise, um intervalo livre de doença < 20 meses e idade ≥ 35 anos foram factores estatisticamente significativos para um pior prognóstico. Já noutros estudos³⁷ uma idade ≥ 35 anos foi também associada a pior prognóstico.

Um total de dezanove doentes apresentou metástases no decurso da sua doença, sendo que na maioria dos casos estas localizaram-se aos pulmões, o que corroborou dados apresentados noutras séries^{37,38}. Onze destes doentes foram sujeitos a metastasectomia. Tal como no estudo de Spurrell et al³⁷, a realização de metastasectomia não mostrou relação com um melhor prognóstico nestes doentes.

Neste estudo, apenas 5 pacientes não foram sujeitos a cirurgia, tendo-se obtido margens adequadas em 73% dos doentes submetidos a procedimento cirúrgico. No entanto, não se encontrou significância estatística entre a realização de cirurgia com margens adequadas e a sobrevivência global destes doentes, o que diverge dos resultados apresentados por alguns autores^{6,33,39-43}. Do mesmo modo, não se encontraram evidências de que a utilização de radioterapia melhora o prognóstico, ao contrário do demonstrado noutros estudos^{6,10}. É de salientar que na nossa Instituição se optou pela utilização de radioterapia na maioria dos doentes, sendo critérios de inclusão para esta modalidade terapêutica tumores > 5 cm e/ou margens inadequadas, de acordo com recomendações recentes para terapêutica de sarcomas de tecidos moles^{31,44}. A percentagem de doentes submetidos a radioterapia (57%) ficou entre os valores referidos noutras séries^{14,35,39}. Foram sujeitos a quimioterapia 81% dos doentes, tendo os esquemas utilizados incluído maioritariamente doxorrubicina e ifosfamida, fármacos que já mostraram benefícios noutros estudos^{34,35}. No entanto, a utilização de quimioterapia não mostrou impacto na sobrevivência destes doentes, tal como no estudo de Raney¹⁰.

Várias séries de pacientes com sinoviossarcoma identificaram outros factores prognósticos, tais como género, raça¹¹, tamanho do tumor^{6,11,13,14,26,30,33,35,39,40,43}, subtipo histológico^{11,26,30,33}, e percentagem de necrose tumoral³⁰.

Estudos prévios de doentes com sinoviossarcoma relataram taxas de sobrevivência global aos 5 anos de 66% a 88% e taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 58% a 85%^{6,11,33,35,45,46}. Nesta análise, os resultados demonstraram uma taxa de sobrevivência global

aos 5 anos de 52% e uma taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 39%. A existência de apenas 5 doentes com idade ≤ 18 anos na amostra em estudo e de uma idade mínima de 14 anos, poderá ter contribuído para os menores valores de sobrevivência obtidos, já que a idade pediátrica foi considerada em alguns estudos como factor de bom prognóstico^{13,26,37}, havendo mesmo análises de séries de doentes com sinoviossarcoma que sugerem que crianças pequenas têm melhor prognóstico do que adolescentes¹¹. Do mesmo modo, a inclusão de doentes com doença axial, doença metastática e recorrente, a elevada percentagem de doentes com tumor ≥ 5 cm e de doentes com subtipo histológico monofásico terá contribuído, com grande probabilidade, para estes resultados, na medida em que são vários os estudos que atribuem significância estatística a estes parâmetros como factores de prognóstico^{3,5,9-11,14,21,26,30,39,40,43}.

Limitações

A natureza retrospectiva deste estudo, o pequeno tamanho da amostra, e a ausência de análise genética ou de marcadores imunohistoquímicos das lesões são limitações significativas deste estudo. No entanto, considerando que o sinoviossarcoma é um tumor raro, a análise retrospectiva dos dados obtidos numa única Instituição de Referência é importante não só para colocar em evidência os parâmetros clinicopatológicos, abordagem terapêutica e *outcome* desta doença, mas também para identificar factores prognósticos nestes doentes.

5. CONCLUSÃO

Um intervalo livre de doença < 20 meses e idade ≥ 35 anos foram factores significativos para um pior prognóstico em doentes com sinoviossarcoma. São, no entanto, necessários estudos prospectivos multi-institucionais, de larga escala, para confirmar os nossos resultados.

Com os novos avanços no campo da citogenética, biologia molecular, técnicas cirúrgicas e oncologia médica, urge reunir esforços na investigação desta doença, que atinge de forma agressiva um espectro variado de pessoas.

Os autores negam qualquer conflito de interesses.

6. AGRADECIMENTOS

Aos Exmos. Senhores,

Professor Doutor José Casanova

Dra. Cristina Pissarro

Dr. Paulo Tavares

Dr. António Santos,

um sincero agradecimento pela cooperação e ensinamentos prestados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1** – Weiss W, Goldblum JR. Malignant soft tissue tumors of uncertain types. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. St Louis, Missouri: Mosby; 2001.p. 1483-1509.
- 2** – Brennan MF, Singer S, Makir G, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.p. 1741-1794.
- 3** – Kransdorf MY, Murphy MD. Imaging of Soft Tissue Tumors. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.p. 304-313.
- 4** – Eilber FC, Eilber FR. Soft tissue sarcoma. In: Cameron J, ed. Current Surgical Therapy. 7th ed. St Louis: Mosby; 2001.p. 1213-1218.
- 5** – Eilber FC, Rosen G, Nelson S, et al. High grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. Ann Surg 2003;237:218-226.
- 6** – Guadagnolo B, Zagars G, Ballo M, Patel S, Lewis V, Pisters P, et al. Long Term Outcomes for Synovial Sarcoma Treated with Conservation Surgery and Radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol Phis 2007;69(4):1173-1180.
- 7** – Andrassy RJ, Okcu MF, Despa S, Raney RB. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature. J Am Coll Surg 2001;192:305-313.
- 8** – Murphey M, Gibson M, Jennings B, Crespo- Rodríguez A, Fanburg –Smith J, Gajewski A. From the Archives of the AFIP: Imaging of Synovial Sarcoma with Radiologic- Pathologic Correlation. RadioGraphics 2006 Sep-Oct;26(5):1543-1565.

- 9** – Ocku MF, Despa S, Chorozy M, et al. Synovial Sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:90-96.
- 10** – Raney R. Synovial Sarcoma in Young People – Background, Prognostic Factors, and Therapeutic Questions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005 Apr;27(4).
- 11** – Sultan I, Rodriguez 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 Aug;3537-3547.
- 12** – Eilber F, Dry S. Diagnosis and Management of Synovial Sarcoma. *Journal of Surgical Oncology* 2008;97:314-320.
- 13** – 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;101:627-634.
- 14** – Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, et al. Prognostic factors in localized synovial sarcoma: A multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol* 2001;19:525-534.
- 15** – Fisher C. Synovial sarcoma. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:401-421.
- 16** – Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO Classification of Tumors. Pathology and generics of tumors of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
- 17** – Mancuso T, Mezzelani A, Riva C, et al. Analysis of SYT-SSX fusion transcripts and bcl-2 expression and phosphorylation status in synovial sarcoma. *Lab Invest* 2000;80:805-813.
- 18** – Mezzelani A, Mariani L, Tamborini E, et al. SYT-SSX fusion genes and prognosis in synovial sarcoma. *Br J Cancer* 2001;85:1535-1539.
- 19** – de Leeuw B, Balemans M, Olde Weghuis D, Geurts van Kessel A. Identification of 2 alternative fusion genes, SYT-SSX1 and SYT-SSX2, in t(X;18) (p11.2;q11.2) – positive synovial sarcomas. *Hum Mol Genet* 1995;6:1097-1099.

- 20** – Srinivasan R, Gautom U, Gupta R, Rajwanshi A, Vasistha R. Synovial Sarcoma: Diagnosis on Fine- Needle Aspiration by Morphology and Molecular Analysis. *Cancer Cytopathology* 2005 Apr;128-136.
- 21** – 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.
- 22** – Fukukawa C, Nakamura Y, Katagini T. Molecular Target Therapy for synovial sarcoma. *Future Oncol.* 2005; 1: 805 – 812.
- 23** – Ladanyi M. Fusion of the SYT and SSX genes in synovial sarcoma. *Oncogene* 2001;20:5755-5762.
- 24** – dos Santos NR, de Bruij DR, Geurts van Kessel A. Molecular mechanisms underlying human synovial sarcoma development. *Genes, Chromossomes & Cancer* 2001;30:1-14.
- 25** – Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, et al. E-cadherin mutation and snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sarcoma. *Oncogene* 2004;23:8629-8638.
- 26** – Guillou L, Benhattan J, Bonichon F, et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:4040-4050.
- 27** – Antonescu CR, Leung DH, Dudas M, et al. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma. *Ann J Pathol* 2000;156:977-983.
- 28** – Brujin D, Nap JP, Kessel AG. The (Epi)genetics of Human Synovial Sarcoma. *Genes, Chromossomes & Cancer* 2007;46:107-117.
- 29** – Lopes JM, Nesland JM, Reis-Filho JS, et al. Differential Ki67 and bcl-2 immunoexpression in solid-glandular and spindle cell components of biphasic synovial

sarcoma: a double assessment with cytokeratin and vimentin. *Histopathology* 2002;40:464-471.

30 – Heuvel S, Hoekstra H, Bastiaannet E, Suurmeijer A. The Classic Prognostic Factors Tumor Stage, Tumor Size, and Tumor Grade are the Strongest Predictors of Outcome in Synovial Sarcoma – No role for SSX Fusion Type or Ezrin Expression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009 May;17:189-195.

31 – Pisters PW, O’Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1003-1008.

32 – Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant Clinical benefit of first line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 112:1585-1591.

33 – Palmerini E, Staals E, Alberghini M, Zanella L, Ferrari C, Benassi M, et al. Synovial Sarcoma – Retrospective Analysis of 250 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer* 2009 Jul;2988-2998.

34 – Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial Sarcoma: uniform response of metastases to high-dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73:2506-2511.

35 – Eilber F, Brennan M, Eilber FR, Eckardt J, Grobmyer S, Riedel E, et al. Chemotherapy Is Associated With Improved Survival in Adult Patients With Primary Extremity Synovial Sarcoma. *Annals of Surgery* 2007 Jul;246(1):105-113.

36 – AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010:291.

37 – Spurrell E, Fisher C, Thomas J, Judson I. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Annals of Oncology* 2005;16:437-444.

- 38** – Siegel H, Sessions W, Casillas M, Said-Al-Naief N, Lander P, Lopez-Ben R. Synovial Sarcoma: Clinicopathologic Features, Treatment and Prognosis. *Orthopedics* 2007 Dec;30(12):1020.
- 39** – Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DHY, et al. Synovial Sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000; 18:2087-2094.
- 40** – Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial Sarcoma: A Clinicopathologic, Staging and Prognostic Assessment. *J Clin Oncol* 2000;18:3794-3803.
- 41** – Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73:1652-1659.
- 42** – Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52:223-230.
- 43** – Singer S, Baldini EH, Demetri GD, et al. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol* 1996;14:1201-1208.
- 44** – Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19(suppl 2):1189-1193.
- 45** – O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL. Radiological features of synovial cell sarcoma. *The British Journal of Radiology* 2008;81:346-356.
- 46** – Sakabe T, Murata H, Konishi E, Takeshita H, Ueda H, Matsui T, et al. Evaluation of clinical outcomes and prognostic factors for synovial sarcoma arising from the extremities. *Med Sci Monit* 2008;14(6):305-310.
- 47** – Lewis JJ, Leung D, Heslin M, et al. Association of local recurrence with survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:646-652.

48 – Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Satake M, Moriyama N. Synovial sarcoma of the soft tissues: prognostic significance of imaging features. *Jô Comput Assist Tomogr* 2004;28:140-148.