

A sarcoma synoviale kezelési lehetőségei

Deme Dániel dr.¹ ■ Telekes András dr.^{1, 2}

¹Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológia, Salgótarján

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológia, Budapest

A sarcoma synoviale a lágyrész-sarcomák 5–10%-ában, az összes malignus daganatok 0,05–0,1%-ában fordul elő. Főként a végtagokon keletkezik, azonban bárhol kialakulhat. A betegek 50%-ában 3–5 éven belül metasztatikusok jelennek meg (tüdő, nyirokcsomó, csont), sőt akár 20 év elteltével is számítani lehet a sarcoma synoviale kiújulására. Az 5 éves teljes túlélés lokalizált betegség esetén 76%, metasztatikus esetben 10%. Az életkor, daganatméret, szövettani altípus és a radioterápia megtörténte befolyásolja a prognózist. Az adjuváns kemoterápia szerepe nem bizonyított. Számos klinikai vizsgálat van folyamatban a lokálisan előrehaladott, relaptálódott/refrakter és metasztatikus sarcoma synoviale kezelésére. A sarcoma synoviale biológiai viselkedésének jobb megértésével a célzott kezelés és a konvencionális terápia kombinációja válhat a jövő útjává. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(22), 875–880.

Kulcsszavak: sarcoma synoviale, kemoterápia, radioterápia, célzott kezelés

Therapeutic options for synovial sarcoma

Synovial sarcomas account for approximately 5 to 10% of soft tissue sarcomas and 0.05 to 0.1% of all malignant neoplasms. They predominantly affect the extremities but can occur in any part of the body. More than 50% of the patients are expected to develop metastatic disease within 3–5 years. In some patients disease recurrence may develop after 20 years. The 5-year overall survival rate is 10% for patients with metastatic disease and 76% for patients with localized one. Age, tumour size, histological subtype, and adjuvant radiotherapy influence prognosis. The role of adjuvant chemotherapy has not been proven yet. There are several ongoing clinical trials to determine the efficacy of active agents used for therapy of locally advanced, relapsed/refractory or metastatic disease. Better understanding of the biological behaviour of synovial sarcomas would provide the future way for the targeted therapy in combination with conventional treatments.

Keywords: synovial sarcoma, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy

Deme, D., Telekes, A. [Therapeutic options for synovial sarcoma]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(22), 875–880.

(Beérkezett: 2015. március 14.; elfogadva: 2015. április 16.)

Rövidítések

CCND1 = ciklin D1; CR = komplett remisszió; DRFS = távoli kiújulásmentes túlélés; EFS = eseménymentes (gyógyszertoxicitás, -intolerancia, egyéb) túlélés; EpSSG = European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group; HDAC = hiszton-deacetiláz; IGF-1R = inzulinszerű növekedési faktor receptor-1; KT = kemoterápia; LRFS = lokális kiújulásmentes túlélés; MD = metasztatikus betegség; MFS = áttétmentes túlélés; OS = teljes túlélés; PD = progresszív betegség; PFS = progressziómentes túlélés; PR = parciális remisszió; RT = radioterápia; SD = stabil betegség; SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results; SS = sarcoma synoviale

A sarcoma synoviale (SS) a ritka malignitások közé tartozik. A malignus daganatok 0,05–0,1%-át és a lágyrész-sarcomák 5–10%-át alkotja [1, 2]. Az SS leggyakrabban

a serdülőkorúak és fiatal felnőttek 15–40 éves korosztályát érinti, azonban előfordulhat 10 éven aluli gyermekekben, sőt újszülöttekben is [3].

Prognosztikai faktorok

Több munkacsoport vizsgálta az SS-ben szenvedő páciensek túlélését befolyásoló prognosztikai faktorokat, amelyek közül az 5 cm vagy annál kisebb daganatméret korrelált a hosszabb túléléssel [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. *Wushou és Miao* 26 vizsgálat (n = 93) metaanalízisében tekintették át a fej-nyak régióban elhelyezkedő SS prognosztikai faktorait. Azt találták, hogy az 5 cm vagy annál kisebb méret esetén szignifikánsan hosszabb az OS [12]. Az SS prognosztikai faktorait az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat | Az SS pozitív prognosztikai faktora

	n	Méret ≤5 cm	Grade <III	Stage <III	Csökkent nekrózisarány	Csökkent mitotikus aktivitás	Ép sebészi szél	Végtagi lokalizáció	Adjuváns radioterápia megtörténte	Kor <35év
<i>Trassard, M.,</i> J. Clin. Oncol., 2001 [4]	128	•		•	•	•				
<i>McCarville, M. B.,</i> AJR, 2002 [5]	59	•	•					•		•
<i>Guillou, L.,</i> J. Clin. Oncol., 2004 [6]	165	•	•	•	•	•				
<i>Spurrell, E. L.,</i> Ann. Oncol., 2005 [7]	104	•	•				•		•	•
<i>Palmerini, E.,</i> Cancer, 2009 [8]	250	•							•	•
<i>Italiano, A.,</i> Ann. Oncol., 2009 [9]	237		•				•			•
<i>Krieg, A. H.,</i> Ann. Oncol., 2010 [10]	62	•	•	•			•	•		
<i>Speth, B. M.,</i> J. Child. Orthop., 2011 [11]	13	•		•			•	•		

Az SS-sejtek legnagyobb részét DNS-diploiditást mutatnak, amely az agresszív kórlefozlyással korrelál. A nagyszámú genetikai változást tartalmazó (2, 8, 12p, 12q kromoszómányérés, 3p14 elvesztése, SAS [sarcoma-amplifikált szekvencia] -gén-nyerés) aneuploid SS esetén jelentősen csökkent a túlélés. A diploid SS-sejtek az aneuploid SS-sejtekhez képest kevesebb, azonban még mindig számos kromoszomális aberrációt mutatnak. Előbbi esetén jobb prognózisra vonatkozó eredmények láttak napvilágot [13]. Míg néhány tanulmány a SYT-SSX1-hordozók esetében rosszabb MFS-t közölt a SYT-SSX2-hordozókkal szemben [14], addig más vizsgálatok nem találtak különbséget a két csoport között a túlélés tekintetében [6, 10]. A lokálisan kiújuló SS előrejelzője lehet a p53-mutáció mint prognosztikai marker [15]. PTEN-deletio esetén a túlélés rosszabb [16]. A kromoszomális instabilitás prognosztikai értéke SS esetében független a kemoterápiára adott választól. Azok a mechanizmusok, amelyek SS esetében a metasztázisok kialakulásához vezetnek, a daganatos betegség lényeges patológiai folyamatait alkotják. Ezeket a jelenleg alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek gyenge hatékonysággal képesek befolyásolni [17]. Tömegspektrometriával felfedezett szecernin-1 fehérje expressziója SS-ben jó prognosztikai markernek ígérkezik a teljes és az áttétmentes túlélés tekintetében [18]. Mivel évekkkel később kiújulhat az SS, ezért több mint 10 éves utánkövetés javasolt [10, 11].

Kezelés és kimenetel

Az SS standard kezelése a magas malignitású lágyrészsarcoma protokollja szerint ajánlott. Ez magában foglalja a sebészi reszekciót adjuváns RT-vel vagy a nélkül és/vagy doxorubicinalapú KT-t (leggyakrabban ifoszfamid kombinációval).

A sebészi reszekció után a 2 éven belüli lokális kiújulás 68%, a távoli áttétek kialakulása 59,5%. Az adjuváns RT után hosszabb az LRFS, azonban az irradiáció DRFS-t és az OS-t nem befolyásolja (n = 237) [9]. Egy másik vizsgálat szerint az adjuváns RT növeli az 5 éves LRFS-t (80%) és PFS-t (52%) [19]. A SEER-adatbázis szerint a perioperatív RT túlélési előnyt jelent SS-ben [20]. Egy 29 éves periódust tekintve a makroszkópos reszekciót követő adjuváns KT után nőtt az 5 éves MFS (47% vs. 27%) a 17. életévet betöltött betegek körében (n = 215) [21]. Az SS túlélése 30 évre visszamenőleg javulást mutat, azonban a metasztázis aránya és az MFS nem változott jelentősen (n = 104) [7]. Más közlemény szerint 32 év alatt sem a neoadjuváns, sem az adjuváns KT-nek nem volt jelentős hatása az OS-re, LRFS-re, sem a DRFS-re (n = 237) [9].

Mellkasfali SS esetén nagy intenzitású fókuszált ultrahang- (HIFU-) nyaláb jó lokális kontrollt nyújthat [22]. Végtagi lokalizációban alkalmazott hyperthermiás perfúzióval adott TNF-alfa és melphalan jó terápiás választ hozhat [23]. Ritka esetben – például bifázikus típusú mediastinalis SS – komplett klinikai és patológiai remisszió is elérhető volt neoadjuváns kemoterápiával, majd sebészi reszekcióval [24]. Az EpSSG által tervezett és vezetett nem randomizált, prospektív vizsgálat 7 éves periódusa alatt 21 évnél fiatalabb SS-pácienseknél (n = 138) három rizikócsoport (figyelembe véve a stádiumot, méretet, lokalizációt, N-státust) elkülönítése alapján határozták meg a kezelést (reszekció, ifoszfamid + doxorubicin KT, RT), majd a 3 és 5 éves EFS-t [21]. A kockázatadaptált kezelési csoportokat a 2. táblázatban mutatjuk be.

Tüdőáttétek reszekciója jó túléléssel korrelál [25]. Tüdőáttétek kialakulásakor egy esetismertetés szerint teljes tüdőbesugárzást alkalmaztak jó effektivitással [26].

2. táblázat | Rizikóadaptált kezelési csoportok

Rizikócsoportok	SS jellemzői	Primer terápia	További terápia	EFS (%)
1. Alacsony	≤5 cm	R0 reszekció	–	91,7
2. Intermedier	>5 cm	R0 reszekció	Adjuváns KT	91,2
	≤5 cm	R1 reszekció	Adjuváns KT és adjuváns RT	
3. Magas	>5 cm	R1 reszekció	Adjuváns KT-KRT-KT	74,4
	Nem reszekált, axiális lokalizáció vagy N+	Neoadjuváns KT, majd reszekció	Adjuváns KRT-KT	

3. táblázat | A salvage kemoterápiás sémák összefoglalása

Típus	Dózis	N	RR (%)
Ifoszfamid + etopozid	3000 mg/m ² iv. (4 órás infúzió) 1–3. napokon 150 mg/m ² iv. (1 órás infúzió) 1–3. napokon 3 hetente	10	42
Ciklofoszfamid + doxorubicin + dakarbazin	500 mg/m ² (30–120 perces infúzió) 1. napon 60 mg/m ² iv. (10–20 perces infúzió) 1. napon 250 mg/m ² (15–30 perces infúzió) 1–5. napokon 3 hetente	10	50
Gemcitabin + docetaxel	675 v. 900 mg/m ² iv. (90 perces infúzió) 1+8napokon 75 v. 100 mg/m ² iv. (1 órás infúzió) 8. napon 3 hetente	13	53,9

Az NCT02181829 klinikai vizsgálat a teljes tüdő intenzív modulált radioterápia hatását határozza meg.

Palliatív kemoterápiával 42–46%-os parciális remiszió érhető el (n = 12) [20]. A salvage kemoterápiás sémák között sem válaszarányban, sem túlélésben nincs különbség [27]. A 3. táblázatban foglaltuk össze a salvage kemoterápiás sémákat. Másodvonalbeli kemoterápiával 6 hónapra vonatkozólag 34%-os válaszarány (CR, PR és SD) érhető el (n = 50) [28]. Előrehaladott primer pleurális SS-ben a standard kemoterápia terápiaival történő kombinációja előnyös lehet [29]. Egy metasztatikus esetben ifoszfamid alapú KT-t követően PR-t értek el trabectedin alkalmazásával [30].

Célzott kezelési lehetőségek

Sejtkultúrákon és xenograftokon végzett kutatások alapján várhatóan több ígéretes terápiai lehetőség nyílik meg a jövőben. A célzott kezelési lehetőségek között említhetjük az angioneogenezis-gátlók, anti-IGF-1R útvonalat módosítók és a HDAC-gátlók csoportjait [31]. A sorafenib (B-raf, VEGFR, FLT3, Ret, c-Kit és PDGFR-gátló) hepatocellularis carcinoma-sejtvonalakon a CCND1 szintjének csökkenését eredményezte [32]. Továbbá daganatellenes aktivitást mutatott monoterápiában, kiújult vagy metasztatikus angiosarcoma esetén (PFS 3,8 hónap [95% CI 2,8–5,5], OS 14,9 hónap [95% CI 9,4–∞], 3 hónapos PFS 64%, 6 hónapos PFS 31%, CR 2,7%, PR 10,8%, SD 56,75%, PD 29,79% [n = 37]), míg SS esetében szerényebb eredményt lehetett elérni: PFS 2,5 hónap (95% CI 1,8–∞), OS 10,3 hónap (95% CI 6,5–∞), 3 hónapos PFS 42%, 6 hónapos PFS 0%, CR 0%, PR 0%,

SD 50%, PD 50% (n = 12) [33]. A pazopanib (VEGFR-1, -2, -3, PDGFR és c-Kit inhibitor) -kezeléssel előrehaladott lágyrész-sarcomában a 2 éves PFS 3,5% [34]. A pazopanib hatását vizsgálják gemcitabin kombinációval, vagy RT+/-KT kombinációval és neoadjuvánsan KT előtt. A sejtosztódást szabályozó extra- és intracelluláris fehérjék blokkolása útján ható biológiai szerekekkel klinikai vizsgálatok folynak. A kizárólagosan sejtmagban elhelyezkedő IGF-1R egyszerűen vizsgálható biomarkere a sarcomáknak, amelynek célzott blokkolása (cixutumumab) metasztatikus vagy előrehaladott sarcomában hosszabb PFS-t és OS-t eredményez [35]. Fázis 2 vizsgálat során gyenge hatást mutatott, azonban a páciensek 15%-ában SD alakult ki [36]. Egy másik antitesttel (RG1507) végzett vizsgálat során a kezelés jól tolerálható volt a válaszarány és az OS növekedése mellett [37]. *In vitro* és állatmodelleken végzett kísérletek alapján a hisztondeacetilációt, így az SS-sejtek osztódását gátolta az FK228 inhibitor [38]. A HDAC-gátló panobinostat fázis 2 vizsgálatban rosszul tolerált szernek bizonyult, nem szelektált populációban gyenge terápiai választ mutatott, azonban néhány beteg esetében SD alakult ki [39]. Egy fázis 2 vizsgálat az imatinibkezeléssel 13,63%-os válaszarányt ért el (n = 22) [40]. E hatóanyaggal végzett másik vizsgálat során CR 0%, PR 6,3%, SD 18,8%, a PD 68,8% és a progresszióig eltelt idő 1,1 hónap (95% CI 1,0–4,1) volt (n = 16) [41]. Liposzomális doxorubicin és temsirolimus kombináció biztonságosan adható már kemoterápiával előkezelt sarcoma esetén [42]. A 4. táblázat mutatja a molekuláris célpontokra ható szereket és a klinikai vizsgálatokat.

4. táblázat | Az SS célzott kezelésében vizsgált hatóanyagok összefoglalása

Target	Célzott terápia	Klinikai vizsgálat	Várható befejezés	Tervezett betegszám	
B-raf, VEGFR	Sorafenib§	+ dakarbazin Fázis 2	NCT00837148 B# L/M	37	
Kinázgátló	Regorafenib§	Fázis 2	NCT01900743 T L/M	2016. április	192
IGFR-1	Cixutumumab	Monoterápia Fázis 2	NCT00668148 B# L/M	185	
		Monoterápia Fázis 2	NCT00831844 B# K	140	
		+ doxorubicin Fázis 1/2	NCT00720174 F L/M	Nem ismert	60
	RG1507	Monoterápia Fázis 2	NCT00642941 B# L/M	191	
PDGFR	Pazopanib§	Monoterápia Fázis 2	NCT00297258 B L	148	
		+ gemcitabin Fázis 2	NCT01532687 T K	2016. március	80
		RT +/- ifoszfamid, doxorubicin Fázis 2/3	NCT02180867 T L	2018. június	340
HDAC	Panobinostat	Ifoszfamid és doxorubicin KT és sebészi reszekció után Fázis 2	NCT01446809 T N	2015. április	21
		Monoterápia Fázis 2	NCT01136499 B# L/M*	50	
	Vorinostat	+ gemcitabin + docetaxel Fázis 1b/2	NCT01879085 T L/M	2020. december	62
Protein-tirozin-kináz	Imatinib§	+ etopozid Fázis 1/2	NCT01294670 T K	2015. február	50
mTOR	Temsirolimus§	Monoterápia Fázis 2	NCT00030667 F K	Nem ismert	100
		Monoterápia Fázis 1/2	NCT00006357 B# K	72	
		+ liposzomális doxorubicin Fázis 1/2	NCT00949325 B# L/M/K	45	
	Everolimus§	+ cixutumumab Fázis 2	NCT01614795 F K	Nem ismert	45
FZD10	OTSA101	+ imatinib Fázis 1/2	NCT01281865 B# L/M/K	33	
Gamma-szekretáz-gátló	RO4929097	Fázis 1	NCT01469975 T L/M/K	Nem ismert	18
Wnt	PRI-724	+ vismodegib Fázis 1b/2	NCT01154452 T L/M	2015. április	120
	LGK974	Fázis 1	NCT01302405 T L/M	2015. január	54
Immunterápia	Autológ T-ly.	Fázis 1	NCT01351103 T ?	2017. január	80
	NY-ESO-1 specifikus T-ly.	+ ciklofoszfamid Fázis 1	NCT01477021 B# L/M	7	
		Fázis 1	NCT01343043 T L/M/K	2031. március	10
	Autológ dendritikus sejtek elleni vakcina	Ciklofoszfamid után Fázis 1	NCT02059850 T L/M/K	2016. június	12
NY-ESO-1	ID-LV305	Decitabin (demetiláció után) Fázis 1	NCT01241162 T A	2015. december	15
TORC1/2	MLN0128	Fázis 1	NCT02122861 T L/M	2016. december	36
Anti-PD1	Pembrolizumab	Fázis 1	NCT01058707 T L/M	2015. november	190

A = adjuváns; B = befejezett; F = folyamatban; HDAC = hiszton-deacetiláz; I = induló vizsgálat; IGFR-1 = inzulinszerű növekedési faktor receptor-1; K = kiújult/refrakter folyamat; L = lokális folyamat; M = áttétes folyamat; mTOR = mammalian target of rapamycin; N = neoadjuváns; PDGFR = vérelemzke-eredetű növekedési faktor receptor; T = toborzás; VEGFR = vascularis endothelialis növekedési faktor receptor; # = nincs publikáció; * = másodvonalbeli kezelés; § = Magyarországon elérhető.

Kísérleti szerek

Az SS-sejtvonalakon végzett vizsgálatok alapján a RASSF1A fokozott metilációja demetilálószerrel (5-aza-20'-deoxicitidin) visszazorítható, és az SS-sejtek proliferációja gátolható [43]. A lizinspecifikus demetiláz-1 gátlásával az SS-sejtvonalakon növekedésgátlást lehetett elérni [44].

In vitro kísérletek azt mutatták, hogy a flavokawain B (új chalcone a kavakivonatból) potenciálisan gátolja az SS-sejtvonalat és apoptózist indukál [45]. Az epigallocatechin-3-gallate hatékony sejtnövekedést gátló szer SS-sejtvonalakon [46]. Xenograftmodellel a kis interferáló RNS (siRNS) az SS18-SSX expressziójának downregulációját eredményezi, így az SS-sejtek növekedése gátolható [47]. *In vitro* és *in vivo* körülmények között szimultán alkalmazott VEGF-gátló és CXCL12/CXCR4 kombináció hatékonyan gátolta a daganatsejtek proliferációját [48]. A Wnt-I-catenin útvonal deregulációja új terápiás célpont lehet [49]. Tumorasszociált antigének (NY-ESO-1, MAGEA4, PRAME, Survivin, SSX) elleni citotoxikus T-lymphocytákkal fázis I vizsgálat hamarosan indul (NCT02239861).

Következtetések

Az SS kezelésében a konvencionális terápiás eljárásokkal további lényeges javulás az OS, LRFS és a DRFS tekintetében nem várható. Új távlatot nyithat a célzott kezelés, amelyet kombinációban együtt adva az alkalmazott konvencionális modalitásokkal, betegeink életkilátásai javíthatóak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. D.: Az irodalmi anyag feldolgozása, a közlemény szövegének megszerkesztése és gondozása. T. A.: Az áttekintő közlemény alap gondolatának megfogalmazása. Résztétel a feldolgozandó közlemények kiválasztásában. A korábbi kéziratváltozatok áttekintése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Pack, G. T., Ariel, I. M.: Synovial sarcoma (malignant synovio-ma); a report of 60 cases. *Surgery*, 1950, 28(6), 1047–1084.
- [2] Singer, S., Demetri, G. D., Baldini, E. H., et al.: Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol.*, 2000, 1, 75–85.
- [3] Weiss, S. W., Goldblum, J. R., Folpe, A. R.: *Einziginger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th edition. Mosby, Inc., Chicago, 2001.
- [4] 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(2), 525–534.
- [5] McCarville, M. B., Spunt, S. L., Skapek, S. X., et al.: Synovial sarcoma in pediatric patients. *AJR, Am. J. Roentgenol.*, 2002, 179(3), 797–801.
- [6] Guillou, L., Benhattar, 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(20), 4040–4050.
- [7] Spurrell, E. L., Fisher, C., Thomas, J. M., et al.: Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann. Oncol.*, 2005, 16(3), 437–444.
- [8] Palmerini, E., Staals, E. L., Alberghini, M., et al.: Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*, 2009, 115(13), 2988–2998.
- [9] Italiano, A., Penel, N., Robin, Y. M., et al.: Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group. *Ann. Oncol.*, 2009, 20(3), 425–430.
- [10] Krieg, A. H., Hefti, F., Speth, B. M., 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(2), 458–467. [Epub 2010 Aug 17]
- [11] Speth, B. M., Krieg, A. H., Kaelin, A., et al.: 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.
- [12] Wushou, A., Miao, X. C.: Tumor size predicts prognosis of head and neck synovial cell sarcoma. *Oncol. Lett.*, 2015, 9(1), 381–386.
- [13] Balogh, Z., Szemlaky, Z., Szendroi, M., et al.: Correlation between DNA ploidy, metaphase high-resolution comparative genomic hybridization results and clinical outcome of synovial sarcoma. *Diagn. Pathol.*, 2011, 6, 107.
- [14] Ladanyi, M., Antonescu, C. R., Leung, D. H., 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(1), 135–140.
- [15] Papanastasiou, I., Ioannou, M., Papagelopoulos, P. J., et al.: P53 expression as a prognostic marker in giant cell tumor of bone: a pilot study. *Orthopedics*, 2010, 33(5). doi: 10.3928/01477447-20100329-15.
- [16] Teng, H. W., Wang, H. W., Chen, W. M., et al.: Prevalence and prognostic influence of genomic changes of EGFR pathway markers in synovial sarcoma. *J. Surg. Oncol.*, 2011, 103(8), 773–781.
- [17] Chakiba, C., Lagarde, P., Pissaloux, D., et al.: Response to chemotherapy is not related to chromosome instability in synovial sarcoma. *Ann. Oncol.*, 2014, 25(11), 2267–2271.
- [18] Suehara, Y., Tochigi, N., Kubota, D., et al.: Scernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. *J. Proteomics*, 2011, 74(6), 829–842.
- [19] Song, S., Park, J., Kim, H. J., et al.: Effects of adjuvant radiotherapy in patients with synovial sarcoma. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2014 Oct 27. [Epub ahead of print]
- [20] Naing, K. W., Monjazeb, A. M., Li, C. S., et al.: Perioperative radiotherapy is associated with improved survival among patients with synovial sarcoma: A SEER analysis. *J. Surg. Oncol.*, 2015, 111(2), 158–164.
- [21] Ferrari, A., De Salvo, G. L., Brennan, B., et al.: Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann. Oncol.*, 2015, 26(3), 567–572.
- [22] Hu, X., Cai, H., Zhou, M., et al.: New clinical application of high-intensity focused ultrasound: local control of synovial sarcoma. *World J. Surg. Oncol.*, 2013, 11, 265.
- [23] Schwindenhammer, B., Podleska, L. E., Kutritz, A., et al.: The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF- α : a com-

- parison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J. Surg. Oncol.*, 2013, 11(1), 185.
- [24] *Balciro, M. A., Lopes, A. J., Costa, B. P., et al.*: The surprising outcome of a giant primary mediastinal synovial sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *J. Thorac. Dis.*, 2013, 5(1), 94–96.
- [25] *Stanelle, E. J., Christison-Lagay, E. R., Wolden, S. L., et al.*: Pulmonary metastasectomy in pediatric/adolescent patients with synovial sarcoma: an institutional review. *J. Pediatr. Surg.*, 2013, 48(4), 757–763.
- [26] *Gerber, N. K., Meyers, P. A., LaQuaglia, M. P., et al.*: Whole-lung irradiation in the treatment of metastatic synovial sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 2014, 61(11), 2092–2093.
- [27] *Yetisyigit, T., Arpacı, E., Seber, E. S., et al.*: Salvage treatment experience in advanced synovial sarcoma: a multicenter retrospective analysis of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013, 14(9), 5185–5188.
- [28] *Minchom, A., Jones, R. L., Fisher, C., et al.*: Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*, 2010, 2010, Article ID 264360.
- [29] *Abe, K., Maebayashi, T., Shizukuishi, T., et al.*: Radiological assessment following thermoradiation therapy for primary pleural synovial sarcoma: case report. *Med. Oncol.*, 2010, 27(3), 1027–1030.
- [30] *Zanardi, E., Maruzzo, M., Montesco, M. C., et al.*: Response to trabectedin in a patient with advanced synovial sarcoma with lung metastases. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(10), 1227–1230.
- [31] *Jones, K. B., Haldar, M., Schiffman, J. D., et al.*: Of mice and men: opportunities to use genetically engineered mouse models of synovial sarcoma for preclinical cancer therapeutic evaluation. *Cancer Control*, 2011, 18(3), 196–203.
- [32] *Liu, L., Cao, Y., Chen, C., et al.*: Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.*, 2006, 66(24), 11851–11858.
- [33] *Maki, R. G., D'Adamo, D. R., Keohan, M. L., et al.*: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(19), 3133–3140.
- [34] *Kasper, B., Sleijfer, S., Litière, S., et al.*: Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: sub-analysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Ann. Oncol.*, 2014, 25(3), 719–724.
- [35] *Asmane, I., Watkin, E., Alberti, L., et al.*: Insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) exclusive nuclear staining: a predictive biomarker for IGF-1R monoclonal antibody (Ab) therapy in sarcomas. *Eur. J. Cancer*, 2012, 48(16), 3027–3035.
- [36] *Weigel, B., Malempati, S., Reid, J. M., et al.*: Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*, 2014, 61(3), 452–456.
- [37] *Pappo, A. S., Patel, S. R., Crowley, J., et al.*: R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *Clin. Oncol.*, 2011, 29(34), 4541–4547.
- [38] *Ito, T., Ouchida, M., Morimoto, Y., et al.*: Significant growth suppression of synovial sarcomas by the histone deacetylase inhibitor FK228 in vitro and in vivo. *Cancer Lett.*, 2005, 224(2), 311–319.
- [39] *Cassier, P. A., Lefranc, A., Amela, E. Y., et al.*: A phase II trial of panobinostat in patients with advanced pretreated soft tissue sarcoma. A study from the French Sarcoma Group. *Br. J. Cancer*, 2013, 109(4), 909–914.
- [40] *Chugh, R., Wathen, J. K., Maki, R. G., et al.*: Phase II multi-center trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(19), 3148–3153.
- [41] *Heinrich, M. C., Joensuu, H., Demetri, G. D., et al.*: Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14(9), 2717–2725.
- [42] *Thornton, K. A., Chen, A. R., Trucco, M. M., et al.*: A dose-finding study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcoma. *Int. J. Cancer*, 2013, 133(4), 997–1005.
- [43] *Numoto, K., Yoshida, A., Sugibara, S., et al.*: Frequent methylation of RASSF1A in synovial sarcoma and the anti-tumor effects of 5-aza-2'-deoxycytidine against synovial sarcoma cell lines. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, 136(1), 17–25.
- [44] *Schildhaus, H. U., Riegel, R., Hartmann, W., et al.*: Lysine-specific demethylase 1 is highly expressed in solitary fibrous tumors, synovial sarcomas, rhabdomyosarcomas, desmoplastic small round cell tumors, and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Hum. Pathol.*, 2011, 42(11), 1667–1675.
- [45] *Sakai, T., Eskander, R. N., Guo, Y., et al.*: Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis in synovial sarcoma cell lines. *Orthop. Res.*, 2012, 30(7), 1045–1050.
- [46] *Sun, Y., Wang, H., Lin, F., et al.*: Inhibition of proliferation and gene expression regulation by (-)-epigallocatechin-3-gallate in human synovial sarcoma cells. *Med. Oncol.*, 2011, 28(4), 1463–1468.
- [47] *Takenaka, S., Naka, N., Araki, N., et al.*: Downregulation of SS18-SSX1 expression in synovial sarcoma by small interfering RNA enhances the focal adhesion pathway and inhibits anchorage-independent growth in vitro and tumor growth in vivo. *Int. J. Oncol.*, 2010, 36(4), 823–831.
- [48] *Wakamatsu, T., Naka, N., Sasagawa, S., et al.*: Deflection of vascular endothelial growth factor action by SS18-SSX and composite vascular endothelial growth factor- and chemokine (C-X-C motif) receptor 4-targeted therapy in synovial sarcoma. *Cancer Sci.*, 2014, 105(9), 1124–1134.
- [49] *Nielsen, T. O., Poulin, N. M., Ladanyi, M.*: Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy. *Cancer Discov.*, 2015, 5(2), 124–134.

(Deme Dániel dr.,
Salgótarján, Füleki út 54–56., 3100
e-mail: danieldeme_md@gmail.com)