

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Innere Medizin
(Tumorforschung)

Prognostische Faktoren bei Synovialsarkomen des Erwachsenenalters -
Eine retrospektive Single-Center-Analyse

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Nora Sophie Niesert
aus Hannover
2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81697

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240402-074038-6

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. S. Bauer
2. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. G. Fleischhack

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

1. <u>EINLEITUNG</u>	5
1.1 SYNOVIALSARKOME	5
1.1.1 ALLGEMEIN	5
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE	5
1.1.3 PATHOLOGIE	6
1.1.4 KLINIK	7
1.1.5 DIAGNOSTIK	8
1.1.6 THERAPIE	8
1.1.7 STAGING	12
1.1.8 PROGNOSE	15
2. <u>ZIEL DER ARBEIT</u>	17
3. <u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	18
4. <u>ERGEBNISSE</u>	20
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK GESAMTKOLLEKTIV	20
4.2 SUBGRUPPENANALYSEN	22
4.2.1 SUBGRUPPENANALYSE ALTERSGRUPPEN	26
4.2.2 SUBGRUPPENANALYSE LOKALISATION DES PRIMARIUS	29
4.2.3 SUBGRUPPENANALYSE GRÖÖÖE DES PRIMARIUS	32
4.2.4 PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPIE VS. KEINE CHEMOTHERAPIE	35
4.2.5 SARCULATOR GESAMTÜBERLEBEN	37
4.2.6 SARCULATOR MIT VS. OHNE PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPIE	39
4.2.7 PERIOPERATIVE RADIOTHERAPIE VS. KEINE RADIOTHERAPIE	47
4.3 COX REGRESSION/ MULTIVARIATE ANALYSE	50
5. <u>DISKUSSION</u>	51
5.1 UNTERSCHIEDE HINSICHTLICH DES ÜBERLEBENS ABHÄNGIG VON KLINISCHEN PARAMETERN	51
5.1.1 DAS GESCHLECHT ALS RISIKOFAKTOR	51

5.1.2	DAS ALTER ALS RISIKOFAKTOR	52
5.1.3	DIE LOKALISATION DES PRIMARIUS ALS RISIKOFAKTOR	55
5.1.4	DIE GRÖÙE DES PRIMARIUS ALS RISIKOFAKTOR	56
5.2	UNTERSCHIEDE HINSICHTLICH DES ÜBERLEBENS ABHÄNGIG VON VERSCHIEDENEN THERAPIEREGIMEN	57
5.2.1	CHEMOTHERAPIE VS. KEINE CHEMOTHERAPIE	57
5.2.2	SARCULATOR	59
5.2.3	RADIODIHERAPIE VS. KEINE RADIODIHERAPIE.....	61
6.	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	63
7.	<u>LIMITATIONEN DER STUDIE</u>	64
8.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	65
9.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	66
10.	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	77
11.	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	78
12.	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	79
13.	<u>DANKSAGUNG</u>	80
14.	<u>LEBENS LAUF</u>	81

1. EINLEITUNG

1.1 Synovialsarkome

1.1.1 Allgemein

Der Überbegriff Sarkom umfasst eine heterogene Gruppe von Malignomen (Canter et al., 2010; Schwindenhammer et al., 2013). Es wird zwischen Knochen- und Weichteilsarkomen unterschieden (Mangla & Gasalberti, 2023). Weichteilsarkome stellen eine seltene Tumorentität dar, mit einer geschätzten Inzidenz von 4-5/100.000 Personen/Jahr in Europa (Casali et al., 2018; Group, 2014). Eine Gemeinsamkeit dieser Tumorentität ist der Ursprung aus mesenchyalem Gewebe. Die verschiedenen histologischen Subtypen treten in unterschiedlicher Inzidenz auf (Casali et al., 2018):

1. Leiomyosarkome (15-25%)
2. Liposarkome (10-15%)
3. Pleomorphe Sarkome (15-25%)
4. Synovialsarkome (6-10%)
5. GIST (3-5%)

Im Kindesalter wird zusätzlich zwischen Rhabdomyosarkomen und Nicht-Rhabdomyosarkomen differenziert. Zu Letzteren gehören Synovialsarkome, die in dieser Gruppe den größten Anteil haben (Ray & Huh, 2012; Scheer et al., 2021). Synovialsarkome unterscheiden sich von anderen Weichteilsarkomen durch ihr Auftreten im jungen Alter und eine höhere Chemosensitivität (Gazendam et al., 2021).

1.1.2 Epidemiologie

Das Synovialsarkom betrifft insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene vor dem 30. Lebensjahr (Mangla & Gasalberti, 2023; Stacchiotti & Van Tine, 2018). 90% der Synovialsarkome treten vor dem 50. Lebensjahr auf (Aytekin et al., 2020; Chan et al., 2003). Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung zwischen Mann und Frau differieren die Aussagen in der Literatur. Einige Autoren beschreiben ein häufigeres Auftreten bei Männern (Sultan et

al., 2009; Treuner & Brecht, 2006; Xing et al., 2018). In anderen Untersuchungen zeigten sich Synovialsarkome bei beiden Geschlechtern gleich häufig (Aytekin et al., 2020).

1.1.3 Pathologie

Synovialsarkome gehören zu den high grade Sarkomen und sind mit einer hohen Mortalität verbunden (Choi & Ro, 2021; Ladanyi et al., 2002). Der Name Synovialsarkom lässt fälschlicherweise vermuten, dass der Tumor aus synovialem Gewebe entsteht. Jedoch entwickelt sich das Synovialsarkom aus pluripotenten, mesenchymalen Zellen, die sich im Laufe des Tumorwachstums zu Epithel- oder Spindelzellen differenzieren (Mangla & Gasalberti, 2023). Je nachdem welcher Zelltyp überwiegt, werden drei histologische Subtypen unterschieden:

1. Das monophasische Synovialsarkom besteht ausschließlich aus Spindelzellen.
2. Das biphasische Synovialsarkom beinhaltet Spindel- und Epithelzellen.
3. Das gering differenzierte Synovialsarkom zeichnet sich durch runde Zellen aus, die an den Zelltyp des Ewing-Sarkoms erinnern (Spurrell et al., 2005).

Die histologische Einteilung in die drei Untergruppen ist für Synovialsarkome im Kindes- und Erwachsenenalter identisch (Bianchi et al., 2017; Brecht et al., 2006). Teilweise wird postuliert, dass das biphasische Synovialsarkom im Vergleich zu dem spindelzelligen Subtyp mit einem besseren Überleben assoziiert ist (Corey et al., 2014). Im Gegensatz dazu sprechen Pan et al. dem histologischen Subtyp keine prognostische Relevanz zu (Pan & Merchant, 2018). Das Synovialsarkom weist eine pathognomonische Translokation auf, die bei >90% der Tumoren nachgewiesen werden kann (Gazendam et al., 2021; Group, 2014; Mangla & Gasalberti, 2023; Mezzelani et al., 2001).

Das SSX Gen auf dem X-Chromosom fusioniert mit dem SS18 Gen auf Chromosom 18. Insbesondere bei Synovialsarkomen, die an seltenen Lokalisationen auftreten, beispielsweise dem Gastrointestinaltrakt, sind molekulare Techniken zum Nachweis der Translokation für die Diagnosestellung essenziell (Hazelbag et al., 2004; C. C. Wang et al., 2012). Je nach histologischem Typ sind verschiedene Subtypen des SSX Gens nachweisbar (SSX1, SSX2, SSX4). Das Gen SSX1 tritt insbesondere bei dem biphasischen Synovialsarkom auf, während sich das Gen SSX2 häufiger bei monophasischen Synovialsarkomen zeigt (Ladanyi

et al., 2002; Xing et al., 2018). Dem SYT-SSX Fusionsstatus wird bislang keine prognostische Relevanz zugesprochen (Guillou et al., 2004; Stegmaier et al., 2017).

1.1.4 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des Synovialsarkoms ist unspezifisch und unterscheidet sich von anderen Weichteilsarkomen. Die Patienten beschreiben das Synovialsarkom oft als langsam wachsenden, schmerzhaften Tumor (Mangla & Gasalberti, 2023). Häufig sind Synovialsarkome im Bereich der Extremitäten zu finden. Eine typische Primärlokalisierung ist das Kniegelenk oder der Fuß (Deshmukh et al., 2004).

Subkutane Tumoren können bei günstiger Lokalisation, beispielsweise an der Extremität, von den Patienten durch Palpation selbst entdeckt werden. Aufgrund des langsamen Wachstums sind die Angaben zu Dauer und Progredienz meistens nicht verlässlich (Chotel et al., 2008; Smolle et al., 2019). Bei Kindern und Jugendlichen werden, bedingt durch das langsame Wachstum und die atypischen Symptome, anfangs oft fälschlicherweise benigne Erkrankungen wie eine Myositis, Bursitis oder Synovitis diagnostiziert (Chotel et al., 2008; Gazendam et al., 2021).

Selten treten Synovialsarkome am Kopf oder Hals auf. Dann klagen betroffene Patienten häufig über Kopf- oder Nackenschmerzen (Goldwasser F., 2011; Harb et al 2007).

Darüber hinaus kann das Synovialsarkom auch viszerale Organe wie die Lunge oder den Gastrointestinaltrakt betreffen und dementsprechend mit Atemnot und Husten oder gastrointestinalen Beschwerden einhergehen (Laasri et al., 2023; Mangla & Gasalberti, 2023). Synovialsarkome können auch im Retroperitonealraum auftreten. Die betroffenen Patienten zeigen sich oft viele Monate symptomlos, da erst bei fortgeschrittenem Wachstum klinische Beschwerden wie Übelkeit oder Völlegefühl auftreten (Mangla & Gasalberti, 2023). Aufgrund der unspezifischen Symptome und der Seltenheit der Tumorentität (1% aller Tumoren im Kindesalter), liegen zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung im Durchschnitt zwei Jahre (Chotel et al., 2008).

In der Literatur werden diverse weitere seltene Lokalisationen, wie beispielsweise Synovialsarkome im Ventrikel des Herzens beschrieben (Hazelbag et al., 2004).

Metastasen treten beim Synovialsarkom am häufigsten pulmonal (80%) auf, gefolgt von Lymphknoten (20%), Knochen (9,9%) und Leber (4,5%) (Aytekin et al., 2020; Desar et al., 2018). Die Zeit zwischen Erstdiagnose des Sarkoms und dem Auftreten von Metastasen unterscheidet sich zwischen Kindern und Erwachsenen. Im Kindesalter wird der Zeitraum

mit zwei Jahren angegeben, dagegen tritt bei Erwachsenen die Metastasierung des Synovialsarkom im Durchschnitt erst nach fünf Jahren auf (Krieg et al., 2011; Speth et al., 2011). Die Zeit bis sich ein Lokalrezidiv manifestiert beträgt bei Kindern und Erwachsenen im Durchschnitt drei Jahre (Krieg et al., 2011).

1.1.5 Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht die körperliche Untersuchung des Patienten. Im Anschluss werden zur Ausbreitungsdiagnostik bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PET-CT) eingesetzt. Ebenso wie für andere Weichteilsarkome ist auch bei dem Synovialsarkom das MRT mit oder ohne Kontrastmittel das aussagekräftigste bildgebende Verfahren (P. J. O'Sullivan et al., 2008). Mittels dieser Untersuchung kann der Tumor von dem umgebenden Gewebe gut differenziert werden und eine präoperative Planung erfolgen.

Das „triple sign“ wird als typisches radiologisches Zeichen des Synovialsarkoms beschrieben. Das Phänomen beschreibt, dass größere Tumore im MRT oft Areale mit unterschiedlichen Strukturen und Enhancement aufweisen. Es zeigt sich eine heterogene Signalintensität in der T2-Wichtung, die durch solide Elemente, Einblutungen und Nekrosen verursacht wird. Kleine Synovialsarkome mit homogenem Enhancement können als benigne Tumoren fehldiagnostiziert werden (Georgiev et al., 2023).

Die bildgebenden Verfahren spielen auch eine wichtige Rolle bei der Nachsorge der Patienten mit Synovialsarkomen an seltenen Lokalisationen wie im Retroperitonealraum, die in der klinischen Untersuchung nicht gut zu beurteilen sind.

Für die Bestätigung der Verdachtsdiagnose ist die histologische Sicherung des Tumors unverzichtbar. Es stehen verschiedene Biopsie-Verfahren zur Verfügung (offene Inzisionsbiopsie, Feinnadelaspirationsbiopsie, Stanzbiopsie). In Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors wird eine Methode ausgewählt. Anschließend sollte die histologische Analyse möglichst in einem Referenzzentrum erfolgen (Liang et al., 2015; Mangla & Gasalberti, 2023).

1.1.6 Therapie

Patienten mit einem Synovialsarkom sollten an spezialisierte Sarkomzentren angebunden und in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden (Kubicek et al., 2023; von

Mehren et al., 2016). Die Entscheidung, welches Therapieregime angewandt wird, orientiert sich maßgeblich am Erkrankungsstadium (lokalisiert vs. metastasiert) und ob das Synovialsarkom als operabel oder inoperabel eingeschätzt wird.

Handelt es sich um eine lokalisierte Erkrankung wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Das Synovialsarkom wird reseziert und abhängig vom postoperativen Resektionsstatus sowie Risikoprofil des Tumors folgt eine Chemo- und/oder Strahlentherapie (Gazendam et al., 2021; Stacchiotti & Van Tine, 2018).

Im Gegensatz dazu geht es bei Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Synovialsarkom um eine Lebensverlängerung mit Symptomkontrolle im Sinne einer palliativen Therapie. Diese besteht in der Regel aus einer Chemotherapie, Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren (beispielsweise Pazopanib) und/oder einer Radiotherapie (Mangla & Gasalberti, 2023; B. O'Sullivan et al., 2002).

Operative Therapie:

In der Regel stellt die chirurgische Tumorsektion den ersten Behandlungsschritt dar. Der Eingriff sollte an einem Sarkomzentrum durchgeführt werden und das Ziel sollte eine makroskopisch und mikroskopisch vollständige Resektion sein (Group, 2014; Vlenterie et al., 2015). Abhängig von der Lokalisation und der Invasivität des Synovialsarkoms kann die vollständige Entfernung des Tumors problematisch sein. Insbesondere im Kopf/Hals Bereich ist der operative Zugang häufig erschwert (Quan et al., 2022). Früher konnte bei großen Synovialsarkomen an der Extremität eine Amputation häufig nicht vermieden werden (Ghert et al., 2005). Dank adjuvanter Therapiemethoden ist die Amputation heutzutage seltener geworden. Mittels konservativer Resektion in Kombination mit perioperativer Radiotherapie ist es oft möglich ein befriedigendes Ergebnis bezüglich der lokalen Kontrolle zu gewähren, ohne dass eine Amputation erforderlich ist (Bilgeri et al., 2020; Mullen & Zagars, 1994; Naing et al., 2015).

Darüber hinaus stellt bei lokalisierten Tumoren an den Extremitäten die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF-alpha und Melphalan eine weitere Therapieoption dar (Schwindenhammer et al., 2013). Bei der ILP wird die betroffene Extremität vom Körperkreislauf getrennt. Über eine extrakorporale Membranoxygenierung wird das betroffene Körperteil mit einer erwärmten Lösung perfundiert. Die Erwärmung des Tumorgewebes soll die Wirksamkeit der Medikamente (TNF alpha und Melphalan) verbessern (Podleska et al., 2017). Ziel der Therapie ist die Tumordevitalisierung (Grabellus et al., 2011; Podleska et al., 2017; Schwindenhammer et al., 2013).

Es ist zu beachten, dass aufgrund des atypischen klinischen Erscheinungsbildes bei vielen Patienten die Diagnose präoperativ nicht bekannt ist und dementsprechend Synovialsarkome initial nicht onkologisch korrekt entfernt werden (Chandrasekar et al., 2008; Chotel et al., 2008). Diese Patienten sollten postoperativ in einem Sarkomzentrum und Sarkomboard vorgestellt werden. Ziel sollte auch hier die vollständige Entfernung mit freien Tumorsektionsrändern sein. Zusätzlich sollte, abhängig vom postoperativen Befund, diskutiert werden, ob eine adjuvante Radiotherapie indiziert ist (Pretell-Mazzini et al., 2015). Bei pulmonalen Metastasen wird die Resektion angestrebt, auch wenn bilaterale Metastasen oder multiple Metastasen bestehen. Bei Befall der Pleura sind großzügigere Resektionsränder bei der Metastasenresektion erforderlich (Gafencu et al., 2017). Ob die Metastasenresektion zu einem verbesserten Überleben führt, ist bislang nicht abschließend geklärt (Spurrell et al., 2005).

Chemotherapie:

Die Bedeutung der Chemotherapie bei der Behandlung von Synovialsarkomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Eilber et al., 2007; Mangla & Gasalberti, 2023; Outani et al., 2019; Scheer et al., 2021). Generell zeichnen sich Synovialsarkome im Vergleich zu anderen Weichteilsarkomen durch ein gutes Ansprechen auf Chemotherapeutika aus (Spurrell et al., 2005; Vlenterie et al., 2015; Vlenterie et al., 2016). Im Kindesalter orientiert sich das Therapieregime an den chemosensiblen Rhabdomyosarkomen, sodass die Indikation zur Chemotherapie großzügiger gestellt wird als bei erwachsenen Patienten (Ferrari et al., 2015; Ferrari et al., 2004).

Prinzipiell wird zwischen einem neoadjuvanten und adjuvanten Therapieansatz unterschieden: Wenn vor der Resektion ein Downstaging nötig ist, kommt eine neoadjuvante Chemotherapie zum Einsatz (Vlenterie et al., 2015). Im Unterschied dazu spricht man bei einer Chemotherapie, die nach der Resektion des Tumors durchgeführt wird, von einer adjuvanten Therapie.

In der Regel wird eine Antrhazyklin-basierte Chemotherapie, häufig in Kombination mit Ifosfamid, angewandt (Judson et al., 2014). Bei Patienten, die unter einem fortgeschrittenen Synovialsarkom leiden, stellen die beiden Medikamente auch die Basis der palliativen Chemotherapie dar (Eilber et al., 2007). Die Kombinationstherapie gilt als wirksamer als die Monotherapie (Mangla & Gasalberti, 2023; Spurrell et al., 2005). Dennoch kann Ifosfamid auch in Einzelfällen allein verabreicht werden, wenn Kontraindikationen (beispielsweise

kardiale Vorerkrankungen) für den Einsatz von Anthrazyklinen bestehen (Stacchiotti & Van Tine, 2018). Als alternative Zytostatika stehen Gemcitabine, häufig in Kombination mit Docetaxel, und Trabectedin zur Verfügung. Letzteres kommt insbesondere bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Synovialsarkom als Zweitlinientherapie zum Einsatz (Hoiczky et al., 2013; Ohmoto et al., 2023; Sanfilippo et al., 2015).

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass vor allem Patienten mit einem Hochrisiko-Synovialsarkom von einer perioperativen Chemotherapie profitieren (Eilber et al., 2007; Ferrari et al., 2017; Scheer et al., 2021). Um eine Übertherapie zu vermeiden, sollte bei Synovialsarkomen mit einem niedrigen Risikoprofil auf eine Chemotherapie verzichtet werden (Ferrari et al., 2017).

In den letzten Jahren haben Tyrosinkinaseinhibitoren bei der Behandlung des Synovialsarkoms an Bedeutung gewonnen (Kasper et al., 2014; Spurrell et al., 2005; Tap et al., 2016). Pazopanib (Votrient) ist ein Tyrosinkinasehemmer, der insbesondere als Angiogeneseinhibitor (Hemmstoff des VEGF-Rezeptors) entwickelt wurde, aber auch andere Tyrosinkinasen hemmt (Gazendam et al., 2021; Kasper et al., 2014; Stacchiotti & Van Tine, 2018). Die Zulassung für Weichgewebssarkome erfolgte auf Basis der Daten der PALETTE-Studie, bei der die Wirksamkeit von Pazopanib gegen ein Placebo bei metastasierten Weichgewebssarkomen analysiert wurde. Im Rahmen dieser Studie wurden auch Synovialsarkome untersucht, diese machten aber nur einen geringen Anteil an der untersuchten Kohorte aus (van der Graaf et al., 2012). Aktuell wird zusätzlich der Nutzen des Antikörpers Apatinib, ebenfalls ein Tyrosinkinaseinhibitor, bei der Behandlung des Synovialsarkoms untersucht (Feng et al., 2022).

Radiotherapie:

Die Radiotherapie stellt eine weitere Behandlungssäule bei der Therapie von Synovialsarkomen dar. Verschiedene Autoren beschreiben eine verbesserte lokale Kontrolle nach einer Radiotherapie (Gingrich et al., 2020; Naing et al., 2015; Song et al., 2017). Analog zur Chemotherapie wird zwischen neoadjuvanter, adjuvanter und palliativer Strahlentherapie unterschieden.

Die Indikation zu einer neoadjuvanter oder adjuvanter Radiotherapie besteht bei den Patienten mit großem Tumor (>5cm) oder bei nicht vollständiger Resektion (von Mehren et al., 2016). Bei kleinen, vollständig resezierten Tumoren sollte darauf verzichtet werden (Scheer et al., 2021). Im Kindesalter wird die Indikation aufgrund von späteren Strahlenschäden und Risiken für Zweitmalignome restriktiver gestellt.

Nach der Entfernung des Synovialsarkoms wird histologisch der Resektionsrand begutachtet um festzustellen, ob der Tumor vollständig exstirpiert wurde. Es wird diskutiert, ob bei Patienten mit nicht vollständig resezierten Synovialsarkomen regelhaft eine Radiotherapie angeschlossen werden sollte oder ob je nach Risikoprofil auf eine solche Anschlusstherapie verzichtet werden kann (Scheer et al., 2021).

Vorteile der präoperativen Radiotherapie sind, dass eine geringere Strahlendosis benötigt wird (50 Gy) und im Vergleich zur postoperativen Radiotherapie geringere Nebenwirkungen auftreten. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit für eine postoperative Boost-Bestrahlung bei unvollständiger (R2) Resektion. Nachteilig an der präoperativen Bestrahlung sind die Zeitverzögerung der Operation sowie häufiger auftretende Wundheilungsstörungen (Davis et al., 2005; B. O'Sullivan et al., 2002).

Die postoperative Radiotherapie geht zwar mit geringeren Wundheilungsstörungen einher, jedoch besteht ein höheres Risiko für langfristige Komplikationen wie Fibrose, Lymphödem oder Frakturen (Mangla & Gasalberti, 2023). Generell ist die adjuvante Radiotherapie nach einer Operation insbesondere indiziert bei Patienten mit großen oder nicht vollständig entfernten Tumoren, um die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv zu verringern (O'Donnell et al., 2014; Sambri et al., 2021). Darüber hinaus kann eine Radiotherapie in einer palliativen Situation zur Symptomkontrolle erfolgen (Mangla & Gasalberti, 2023).

In den letzten Jahren wird die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) vermehrt eingesetzt. Bei dieser Methode wird, im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie, sowohl das Bestrahlungsfeld als auch die Strahlendosis auf die Form des Tumors möglichst optimal angepasst. Somit kann die Belastung des umgebenden, gesunden Gewebes und die Rate der Nebenwirkungen reduziert werden (Salerno et al., 2021; S. Wang et al., 2017).

1.1.7 Staging

Die Klassifikation von Synovialsarkomen erfolgt mit der TNM Klassifikation nach der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) (Leitlinienprogramm Onkologie (2022)). Dabei werden die Größe des Tumors, die Invasivität, der Lymphknotenstatus sowie mögliche Fernmetastasen berücksichtigt. Das „T“ steht für die Größe. Zusätzlich wird die Lokalisationstiefe mit dem Suffix „a“ bzw. „b“ spezifiziert. Bei einer oberflächlichen (suprafaszialen) Lokalisation wird das Suffix „a“ hinzugefügt, bei einer tiefen Lokalisation das Suffix „b“. Als suprafaszial gilt die Lage eines Tumors, wenn er oberhalb der

muskulären Faszie liegt. Vorhandene Lymphknotenmetastasen werden mit „N1“ gekennzeichnet. Entsprechend steht „M1“ für vorhandene Fernmetastasen.

Tabelle 1: TNM Klassifikation der Weichteilsarkome nach UICC 8. Auflage 2020 (O'Sullivan, 2020)

Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor
T1	Tumor \leq 5cm
T2	Tumor $>$ 5cm und \leq 10cm
T3	Tumor $>$ 10cm und \leq 15cm
T4	Tumor $>$ 15cm
NX	Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Darüber hinaus sind von der „Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer“ (FNCLCC) Kriterien erstellt worden, die das Grading festlegen. Es wird der Anteil der Nekrosen, die Differenzierung des Gewebes, sowie der mitotische Index betrachtet und so dem Synovialsarkom durch ein Punktesystem ein Grading (1-3) zugeordnet. Differenzierte Tumoren zeigen ein niedriges Grading, undifferenzierte Tumoren im Unterschied dazu ein hohes Grading. Synovialsarkome werden zu den undifferenzierten Tumoren gezählt (siehe Tabelle 2) (Gazendam et al., 2021; Mangla & Gasalberti, 2023).

Tabelle 2: FNCLCC-Grading System (Coindre et al., 1986) (Leitlinienprogramm Onkologie 2022)

Differenzierung	Score 1	Sarkome, die normalem, adultem mesenchyalem Gewebe ähneln (z.B. Leiomyosarkome)
	Score 2	Sarkome, bei denen die histologische Typisierung sicher ist (z.B. myxoide Liposarkome)
	Score 3	Embryonale und undifferenzierte Sarkome, nicht klassifizierbare Sarkome, Synovialsarkome, Osteosarkome
Mitose	Score 1	0-9 Mitosen pro HPF ¹
	Score 2	10-19 Mitosen pro HPF
	Score 3	>20 Mitosen pro HPF
Nekrose	Score 0	Keine Nekrose
	Score 1	<50% Tumornekrose
	Score 2	>50 % Tumornekrose
Grading	Grading 1	Gesamtsumme 2,3
	Grading 2	Gesamtsumme 4,5
	Grading 3	Gesamtsumme 6,7,8

¹ HPF= High Power Field (0,1734 mm²)

Um das Erkrankungsstadium festzulegen, wird die TNM-Klassifikation mit dem FNCLCC-System kombiniert. In den „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) Richtlinien unterscheidet man Stadium I bis IV, je nachdem ob es sich um eine lokalisierte Erkrankung (Stadium I-III) oder metastasierte Erkrankung (Stadium IV) handelt (Mangla & Gasalberti, 2023).

Tabelle 3: Stadien Einteilung: Extremitäten und oberflächlicher Stamm, Retroperitoneum (UICC/AJCC 2017) (Amin et al., 2017) (Leitlinienprogramm Onkologie (2022))

Stadium	T	N	M	Grading dreistufig	Grading zweistufig
IA	T1	N0	M0	G1	niedriggradig
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX	niedriggradig
II	T1	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3	hochmaligne
IIIC	jedes T	N1	M0	jeder	
IV	jedes T	jedes N	M1	jeder	

1.1.8 Prognose

Synovialsarkome gehören zu den high grade Sarkomen und gehen häufig mit einer schlechten Prognose einher. In der Literatur wird die 5-Jahres-Überlebensrate nach Therapie mit 25-60% angegeben. Die Prognose ist abhängig vom individuellen Tumorstadium und anderen demographischen Prognosefaktoren (Gazendam et al., 2021; Mangla & Gasalberti, 2023).

In der Literatur werden verschiedene prognostische Faktoren beschrieben:

- 1) Alter bei Diagnose (Palmerini et al., 2009; Vlenterie et al., 2015)
- 2) Geschlecht (Scheer et al., 2016)
- 3) Größe des Primarius (Gazendam et al., 2021; Harb et al., 2007)
- 4) Primärlokalisierung (Gazendam et al., 2021; Harb et al., 2007)
- 5) Histologischer Subtyp (Corey et al., 2014)
- 6) Grading des Primarius (Bianchi et al., 2017; Speth et al., 2011)
- 7) Ansprechen auf die First-line-Chemotherapie (Spurrell et al., 2005)
- 8) Tumorstadium: Vorliegen synchroner Metastasen (Scheer et al., 2016)

Es ist wichtig die einzelnen Prognosefaktoren bei den betroffenen Patienten zu evaluieren, um ein adäquates, risikoadaptiertes Therapieregime für den Einzelnen zu erstellen.

Hierbei kann der Sarculator, ein Webbasiertes Berechnungswerkzeug, helfen. Das Nomogramm soll helfen die individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit des einzelnen Patienten besser einzuschätzen. Der Sarculator-Algorithmus berechnet die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, Tumorgröße, Grading und Tumorhistologie (Voss et al., 2022). Mit Hilfe der berechneten Überlebenswahrscheinlichkeit des einzelnen Patienten sollen die Personen, die von einer Chemotherapie profitieren, identifiziert werden (Pasquali et al., 2018). Es ist zu beachten, dass der Sarculator bisher nur für Patienten mit Synovialsarkom an der Extremität und im Retroperitonealraum angewendet werden kann. Der Sarculator kann für Patienten mit einem reseziertem, retroperitonealen Sarkom das 7-Jahres-Gesamtüberleben und 7-Jahres-Erkrankungsfreies-Überleben prognostizieren. Für die Personen, die an einem Weichteilsarkom an einer Extremität leiden, wird das 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben sowie die kumulative Inzidenz von Fernmetastasen vorhergesagt.

2. ZIEL DER ARBEIT

Synovialsarkome zählen zu den high grade Sarkomen. Die Prognose variiert stark je nach Erkrankungsstadium und dem individuellen Risikoprofil des Patienten. Demzufolge ist die Einteilung der Betroffenen in Niedrig- und Hochrisikogruppen für die Therapieplanung relevant. Für diese Fragestellung wird die Bedeutung des Sarculators geprüft.

Welchen Stellenwert die Chemotherapie bei der Behandlung von Synovialsarkomen im Erwachsenenalter hat, ist bislang nicht abschließend geklärt. Vergangene Studien zeigten, dass insbesondere Hochrisikopatienten von einer Chemotherapie profitieren, wohingegen der Nutzen einer Chemotherapie für Erkrankte mit einer niedrigen Risikokonstellation, fraglich ist. Mit Hilfe der Einteilung des Sarculators sollen die Patienten identifiziert werden, die von einer Chemotherapie profitieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden demographische sowie klinische Prognosefaktoren untersucht. Darüber hinaus wurden die angewandten Therapieregime und das jeweilige Überleben analysiert. Es wurden sowohl uni- als auch multivariate Analysen durchgeführt. Der Altersdurchschnitt in der hier untersuchten Kohorte liegt bei 40 Jahren. Es wird, verglichen mit anderen Studien, ein älteres Patientenkollektiv repräsentiert. Die vorliegende Arbeit stellt somit ergänzende Aspekte zu den publizierten Untersuchungen dar, die vor allem jüngere Patienten analysierten. Die Betrachtung von erwachsenen Patienten ist wichtig um zu klären, wann eine Chemotherapie im Erwachsenenalter indiziert ist.

Aufgrund der Seltenheit der Tumorentität beziehen sich viele Untersuchungen in der Literatur auf Patienten mit Weichteilsarkomen allgemein. Damit stellen die vorliegenden Ergebnisse, die nur Patienten mit einem Synovialsarkom abbilden, eine detaillierte Betrachtung dieser histologischen Subgruppe dar.

3. PATIENTEN UND METHODEN

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 135 Patienten mit der Diagnose Synovialsarkom. Es wurden die Patienten berücksichtigt, die sich zwischen dem 10.10.2002 und dem 13.12.2018 am Westdeutschen Tumorzentrum vorgestellt haben oder dort behandelt wurden. Einige Patienten stellten sich nur einmalig in der onkologischen Ambulanz zur Zweitmeinung vor. Mittels Namen und Geburtsdatum wurden Arztbriefe, pathologische Berichte und Operationsberichte der jeweiligen Patienten in dem zentralen Kommunikations- und Informationssystem (KIS) aufgerufen. Die Datenbank wurde am 15.01.2022 geschlossen. Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Duisburg-Essen liegt vor (Zeichen: 15-6564 BO und 23-11533-BO).

Recherche der Patienteninformationen

Die Basis-Quelle für die Patientendaten stellte das zentrale Kommunikations- und Informationssystem des Westdeutschen Tumorzentrums dar. Dieses beinhaltet Arztbriefe, Operationsberichte, pathologische Befunde sowie radiologische Befunde und Aufnahmen. Falls keine Angabe über die Größe des Primarius in den Patientenunterlagen (Arztbriefen, Pathologiebefunden, OP-Berichten) zu finden war, wurde diese durch Ausmessungen in den präoperativen Bildern erhoben. Bei älteren Fällen, deren Patienteninformationen nicht im KIS gespeichert waren, sind unter Zuhilfenahme des Namens und Geburtsdatums die Akten in dem Archiv der Universitätsklinik bzw. des Tumorforschungszentrums gesucht worden. Darüber hinaus wurde in vielen Fällen mit dem zuständigen Haus- oder Facharzt Kontakt aufgenommen, um fehlende Informationen hinsichtlich der durchgeführten Behandlung oder des Verlaufes zu ergänzen. Ebenso wurden Patienten persönlich kontaktiert, falls der Haus- oder Facharzt über den Verlauf oder aktuellen Gesundheitszustand des Patienten nicht informiert war.

Variablen

Zu den erhobenen Variablen gehörten das Alter bei Erstdiagnose sowie das Geschlecht des Patienten. Es wurden Größe, Lokalisation, Grading und TNM Status des Synovialsarkoms aus den Unterlagen zusammengetragen. Des Weiteren wurde das Datum der Erstvorstellung im WTZ und das Datum des Todes bzw. der Zeitpunkt der letzten Information des Patienten

recherchiert. Mit Hilfe dieser Angaben konnten dann Zeiträume berechnet werden, wie zum Beispiel die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Tod bzw. dem letzten Patientenkontakt.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde anonym und nicht personenbezogen durchgeführt. Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics (Version 26.0)¹ durchgeführt. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mithilfe von Kreisdiagrammen dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Variablen zwischen den zwei Gruppen (1. Männer vs. Frauen, 2. Altersgruppe ≤ 29 Jahre vs. > 29 Jahre) wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Die Metastasenfreie-Zeit und die Überlebenskurven wurden mit Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Zusätzlich wurde für die Gruppenvergleiche der Log-rank-Test gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Bei dem Vergleich hinsichtlich des Überlebens wurden lediglich Patienten mit lokalisierter Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose berücksichtigt, um einen Vergleich zwischen den Subgruppen zu ermöglichen.

Das Gesamtüberleben bzw. „Overall-Survival“ ist als Intervall zwischen Diagnosedatum des Synovialsarkoms und dem Tod bzw. dem letztem dokumentierten Patientenkontakt definiert. Das Metastasenfreie-Überleben ist als Zeitspanne zwischen Datum der Erstdiagnose des Synovialsarkoms und dem Datum von Fernmetastasen bzw. dem letztem dokumentierten Patientenkontakt festgelegt.

¹ IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristik Gesamtkollektiv

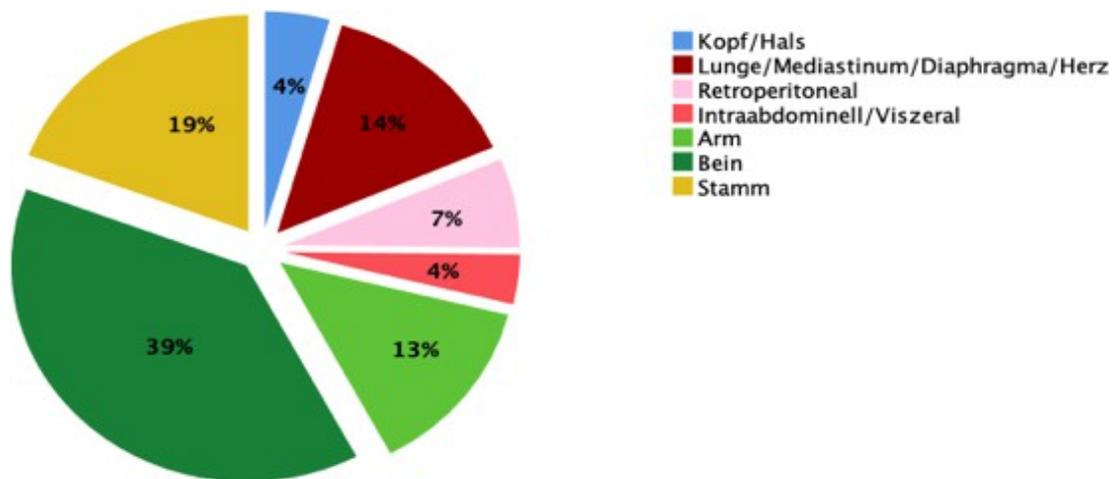
Tabelle 4: Übersicht Gesamtkollektiv Charakteristiken

Charakteristik	Gesamtkollektiv
Anzahl	135 (100%)
Tod	
1. Ja	67 (50%)
2. Nein	68 (50%)
Geschlechterverteilung	
1. weiblich	68 (50%)
2. männlich	67 (50%)
Lokalisation Primarius	
1. Extremität	68 (50%)
2. Stamm	59 (44%)
3. Kopf/Hals	8 (6%)
Größe Primarius	
1. <5cm	39 (30%)
2. 5-10cm	68 (51%)
3. 10-15cm	14 (11%)
4. >15cm	10 (8%)
5. Unbekannt	4
AYA	
1. <= 29 Jahre	40 (30%)
2. > 29 Jahre	95 (70%)
Synchrone Metastasen	
1. M0	100 (75%)
2. M1	34 (25%)
3. Unbekannt	1
Resektion des Primärtumors	
1. Ja	120 (90%)
2. Nein	13 (10%)
3. Unbekannt	2
Perioperative Chemotherapie	
1. Ja	90 (68%)
2. Nein	43 (32%)
3. Unbekannt	2

Perioperative Radiotherapie	
1. Ja	91 (67%)
2. Nein	44 (33%)

Insgesamt umfasst das untersuchte Patientenkollektiv 135 Patienten mit der Diagnose Synovialsarkom. Von diesen Patienten waren 68 Personen (50%) weiblich und 67 Personen (50%) männlich. 70% der Patienten waren bei Diagnosestellung älter als 29 Jahre. Der Altersdurchschnitt lag bei 40 Jahren. Das mediane Alter der Patienten lag ebenso bei 40 Jahren. Die jüngste Person war 9 Jahre alt und die älteste Person 75 Jahre alt. Nur sechs Personen des Gesamtkollektivs (4%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose minderjährig (<18 Jahre). Am häufigsten zeigte sich der Primarius an den Extremitäten (50%), in 44% der Fälle war die Primärlokalisierung des Synovialsarkom am Stamm. Nur selten manifestierte sich das Synovialsarkom im Kopf/Halsbereich (6%).

Abbildung 1: Verteilung Lokalisation Synovialsarkom



Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Primärlokalisationen wurde zusätzlich differenziert. Das Synovialsarkom trat bei 52 Personen am Bein auf (39%). Das Bein stellte damit die häufigste Lokalisation in dem untersuchten Kollektiv dar. Die zweithäufigste Lokalisation war der Stamm (19%). 14% der Synovialsarkome waren im Bereich der Lunge, Mediastinum, Diaphragma und Herz zu finden. 13% der Synovialsarkome waren am Arm lokalisiert. Im Bereich des Retroperitoneums (7%), Kopf/Hals (4%) oder intraabdominal (4%) wurden Synovialsarkome deutlich seltener diagnostiziert.

68 Personen des hier untersuchten Patientenkollektivs zeigten bei Diagnose eine Tumorgröße von 5-10cm (51%). Bei 39 Patienten (30%) war der Primarius zum

Diagnosezeitpunkt kleiner als 5cm. 14 Patienten (11%) zeigten ein Synovialsarkom von 10-15cm und 10 (8%) Patienten ein Synovialsarkom von >15cm. 75% zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasen, 34 Patienten waren synchron metastasiert. Die Resektion des Synovialsarkoms erfolgte bei 120 Patienten (90%).

Bei 68% des Kollektivs wurde eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, bei 43 (32%) Patienten wurde darauf verzichtet (n=133). 91 Patienten erhielten eine perioperative Bestrahlung (67%), bei den restlichen 44 Personen (33%) wurde keine Radiotherapie durchgeführt. Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten betrug 46 Monate. Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei zwei Monaten und der längste Beobachtungszeitraum bei 391 Monaten.

4.2 Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen wurden ausschließlich die Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine lokalisierte Erkrankung aufwiesen, berücksichtigt (n=100). In den folgenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven wird der gesamte Beobachtungszeitraum abgebildet. In den Beschreibungen wurde die 5-Jahres-Überlebensrate beziehungsweise das 5-Jahres-Metastasenfreie-Überleben angegeben.

Subgruppenanalyse Geschlecht

Tabelle 5: Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Charakteristik	Männer	Frauen	Chi—Quadrat-Test (p-Wert)
Anzahl	51	49	
Tod			
1. Ja	24 (47%)	15 (31%)	0,092
2. Nein	27 (53%)	34 (69%)	
Lokalisation			
1. Extremität	21 (41%)	28 (57%)	0,251
2. Stamm	27 (53%)	18 (37%)	
3. Kopf/ Hals	3 (6%)	3 (6%)	
Größe			
1. <5cm	17 (34%)	17 (35%)	0,154
2. 5-10cm	22 (44%)	27 (56%)	
3. >10cm	11 (22%)	4 (9%)	
4. Unbekannt	1	1	
Alter			
1. <= 29 Jahre	15 (29%)	16 (33%)	0,726
2. > 29 Jahre	36 (71%)	33 (67%)	
Resektion			
1. Ja	49 (98%)	46 (94%)	0,298
2. Nein	1 (2%)	3 (6%)	
3. Unbekannt	1	-	
Perioperative Chemotherapie			
1. Ja	35 (69%)	30 (61%)	0,438
2. Nein	16 (31%)	19 (39%)	
Perioperative Radiotherapie			
1. Ja	41 (80%)	33 (67%)	0,137
2. Nein	10 (20%)	16 (33%)	

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigen sich beim Vergleich der Tumoreigenschaften zwischen Männer und Frauen einige Unterschiede. Während im männlichen Kollektiv 24 Personen (47%) verstarben, waren es bei Frauen 15 Personen (31%). Hinsichtlich der Lokalisation des Primarius zeigt sich, dass bei Männern das Synovialsarkom in 21 Fällen (41%) an einer Extremität auftrat und in 27 Fällen am Stamm (53%). Im Gegensatz dazu erschien bei Frauen das Synovialsarkom am häufigsten (57%) an einer Extremität. Bei 18

Patienten (37%) des weiblichen Kollektivs manifestierte sich das Synovialsarkom am Stamm. Ein weiterer Unterschied zeigt sich bei der Tumorgröße. Im männlichen Kollektiv wiesen 22% der Synovialsarkome eine Größe von über 10cm auf, im weiblichen Kollektiv 9%. Dafür gibt es bei Frauen mehr Synovialsarkome, die zwischen fünf und zehn Zentimeter groß waren (56% vs. 44%). Im Hinblick auf die angewandten Therapieregime zeigt sich, dass bei männlichen Patienten häufiger eine perioperative Radio- sowie Chemotherapie durchgeführt wurde als bei Frauen (80% vs. 67% und 69% vs. 61%).

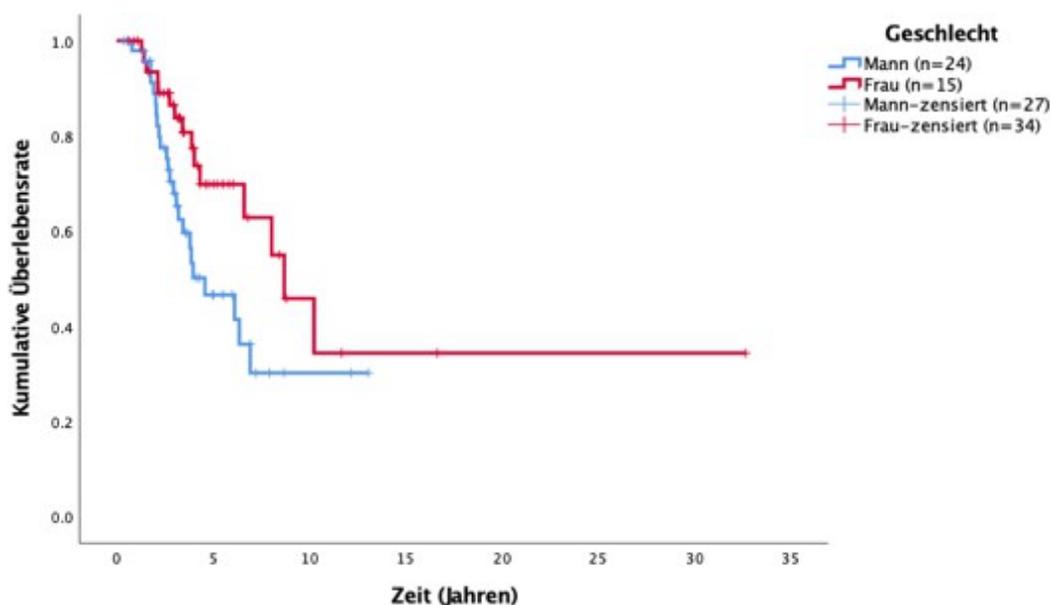
Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und den untersuchten Variablen.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve Männer vs. Frauen:

Die Abbildung Nr. 2 bildet die geschlechterspezifischen Überlebensunterschiede ab.

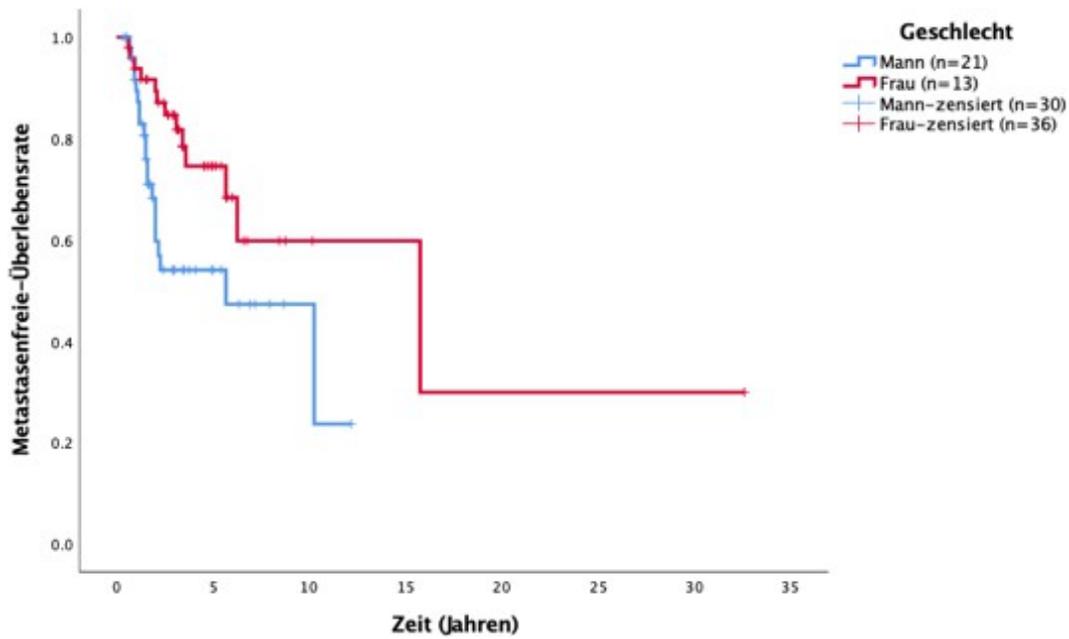
Vergleicht man die Kaplan-Meier-Kurven zwischen den beiden Geschlechtern zeigt sich, dass das Überleben der weiblichen Patientinnen signifikant besser war als das der männlichen Personen ($p=0,035$; $\chi^2=4,437$). Fünf Jahre nach Diagnosestellung überlebten im weiblichen Kollektiv 70% (95%-KI: 54,3%; 85,57%), im männlichen Kollektiv 47% (95%-KI: 30,4%; 62,8%) der Patienten.

Abbildung 2: Geschlechterspezifisches OS



Betrachtet man das Metastasenfreie-Überleben zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten des weiblichen Geschlechts ($p=0,016$; $\chi^2=5,576$). Fünf Jahre nach Diagnosestellung entwickelten im weiblichen Kollektiv 75% (95%-KI: 60,2%; 88,8%) der Patienten und in der männlichen Kohorte 54% (95%-KI: 38,4%; 69,6%) der Patienten keine Metastasen.

Abbildung 3: Geschlechterspezifisches MFS



4.2.1 Subgruppenanalyse Altersgruppen

Tabelle 6: Subgruppenanalyse Altersgruppen

Charakteristik	<= 29 Jahre alt	>29 Jahre alt	Chi—Quadrat-Test (p-Wert)
Anzahl	31	69	
Tod			
1. Ja	12 (39%)	27 (39%)	0,968
2. Nein	19 (61%)	42 (61%)	
Geschlecht			
1. Mann	15 (48%)	36 (52%)	0,726
2. Frau	16 (52%)	33 (48%)	
Lokalisation			
1. Extremität	16 (52%)	33 (48%)	0,104
2. Stamm	11 (35%)	34 (49%)	
3. Kopf/ Hals	4 (13%)	2 (3%)	
Größe			
1. <5cm	13 (43%)	21 (31%)	0,402
2. 5-10cm	14 (47%)	35 (51%)	
3. >10cm	3 (10%)	12 (18%)	
4. Unbekannt	1	1	
Resektion			
1. Ja	29 (94%)	66 (97%)	0,411
2. Nein	2 (6%)	2 (3%)	
3. Unbekannt	-	1	
Perioperative Chemotherapie			
1. Ja	21 (68%)	44 (64%)	0,700
2. Nein	10 (32%)	25 (36%)	
Perioperative Radiotherapie			
1. Ja	21 (68%)	53 (77%)	0,339
2. Nein	10 (32%)	16 (23%)	

Das vorliegende Patientenkollektiv wurde in zwei Altersgruppen eingeteilt: Die Patienten, die 29 Jahre alt oder jünger waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, wurden mit den Patienten verglichen, die älter als 29 Jahre waren. Es ist zu beachten, dass in die jüngere Altersgruppe 31 Patienten und in die ältere Altersgruppe 69 Patienten eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Lokalisation zeigt sich, dass bei jüngeren Patienten das Synovialsarkom am häufigsten an der Extremität (52%) auftrat und nur in 35% der Fälle am Stamm. Bei vier

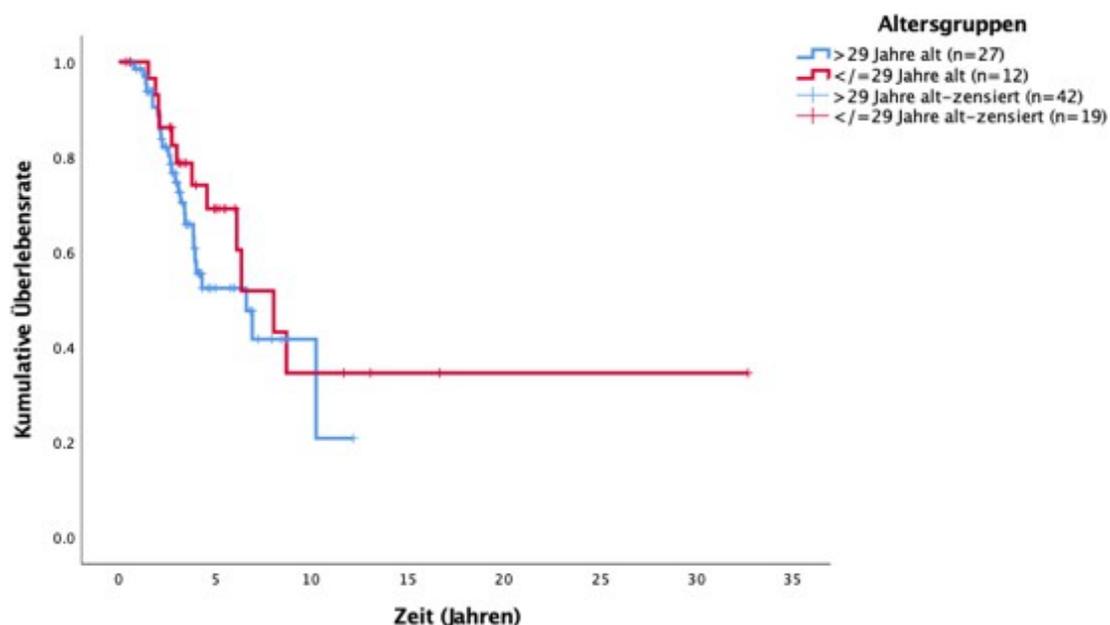
Patienten manifestierte sich das Synovialsarkom im Kopf/Hals-Bereich (13%). Im Gegensatz dazu war bei den älteren Patienten die Lokalisation Extremität und Stamm fast gleich häufig vertreten (48% und 49%). Nur drei Prozent der Patienten zeigten ein Synovialsarkom im Kopf/Hals Bereich. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Größenverteilung: Bei den jüngeren Patienten waren 43% der Synovialsarkome kleiner als 5cm. Im älteren Kollektiv hingegen waren nur 31% kleiner als 5cm. Dementsprechend waren die Synovialsarkome bei den älteren Patienten häufiger zwischen fünf bis zehn Zentimeter groß (47% vs. 51%). Bei jüngeren Patienten wurde etwas häufiger eine perioperative Chemotherapie durchgeführt (68% vs. 64%). Dafür wurde bei den älteren Patienten häufiger eine perioperative Radiotherapie durchgeführt (77% vs. 68%).

Auch in den hier durchgeführten Chi-Quadrat-Tests zeigte sich kein Zusammenhang zwischen alten bzw. jungen Patienten und den untersuchten Variablen.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve junge vs. alte Patienten

Zwischen den zwei Altersgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,330$; $\chi^2=0,947$). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in dem jüngeren Kollektiv bei 69% (95%-KI: 50,9%; 87,3%) und bei den älteren Patienten bei 52% (95%-KI: 37,7%; 67,1%).

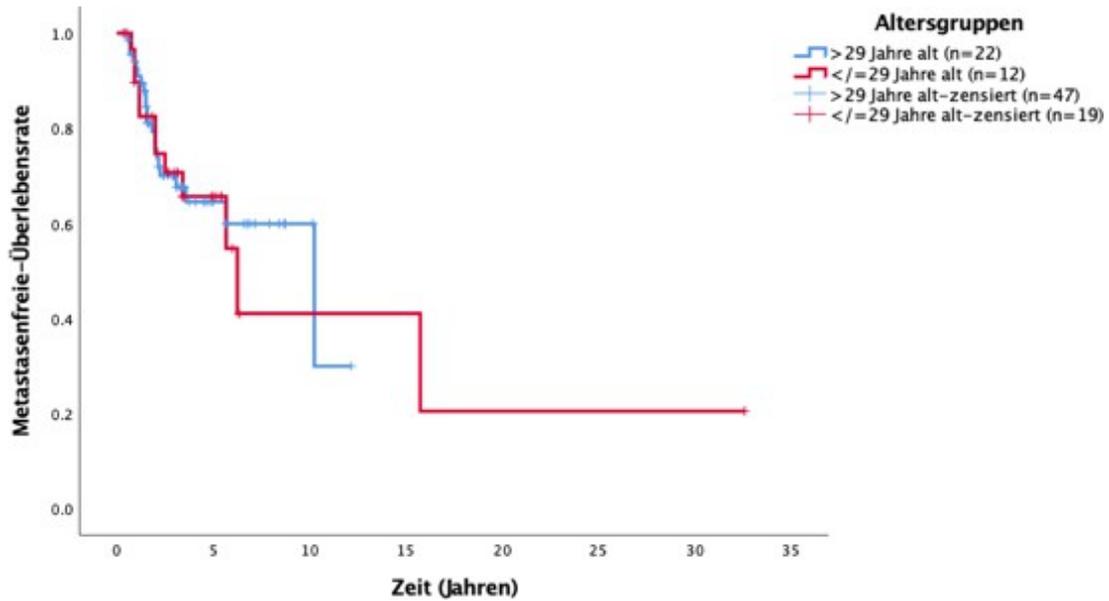
Abbildung 4: Altersspezifisches OS



Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Metastasenfreien-Überlebens zwischen den zwei Altersgruppen ($p=0,842$; $\chi^2=0,040$).

Fünf Jahre nach Diagnosestellung entwickelten im jüngeren Kollektiv 66% (95%-KI: 47,0%; 84,2%), im älteren Kollektiv 65% (95%-KI: 51,4%; 78,5%) keine Metastasen.

Abbildung 5: Altersspezifisches MFS



4.2.2 Subgruppenanalyse Lokalisation des Primarius

Tabelle 7: Subgruppenanalyse Lokalisation des Primarius

Charakteristik	Extremität Kollektiv	Stamm Kollektiv	Kopf/ Hals Kollektiv
Anzahl	49	45	6
Tod			
1. Ja	14 (29%)	23 (51%)	2 (33%)
2. Nein	35 (71%)	22 (49%)	4 (67%)
Geschlecht			
1. Mann	21 (43%)	27 (60%)	3 (50%)
2. Frau	28 (57%)	18 (40%)	3 (50%)
Alter			
1. <= 29 Jahre	16 (33%)	11 (24%)	4 (67%)
2. > 29 Jahre	33 (67%)	34 (76%)	2 (33%)
Größe^a			
1. <5cm	26 (53%)	4 (10%)	4 (67%)
2. 5-10cm	21 (43%)	26 (60%)	2 (33%)
3. >10cm	2 (4%)	13 (30%)	-
4. Unbekannt	-	2	-
Resektion			
1. Ja	47 (98%)	43 (96%)	5 (83%)
2. Nein	1 (2%)	2 (4%)	1 (17%)
3. Unbekannt	1	-	-
Perioperative Chemotherapie			
1. Ja	25 (51%)	34 (76%)	6 (100%)
2. Nein	24 (49%)	11 (24%)	-
Perioperative Radiotherapie			
1. Ja	37 (75%)	33 (73%)	2 (33%)
2. Nein	12 (25%)	12 (27%)	4 (67%)

Abhängig von der Lokalisation des Synovialsarkoms wurden die Patienten entweder der Gruppe Extremität, Stamm oder Kopf/Hals zugeordnet. Dabei ist zu beachten, dass in die letztere Gruppe lediglich sechs Patienten eingeschlossen wurden.

In der Patientengruppe mit Synovialsarkomen im Kopf/Hals Bereich waren vier Patienten mit einem kleinen Tumor <5cm und zwei Personen mit einem Synovialsarkom, das 5-10cm groß war. In dieser Gruppe gab es kein Synovialsarkom mit einer Größe über 10cm.

Hinsichtlich der Altersverteilung fällt folgender Unterschied auf: Mit 67% waren die meisten jüngeren Patienten im Kopf/Hals Kollektiv. Von den Patienten mit einem Synovialsarkom an der Extremität waren 33% der Patienten 29 Jahre alt oder jünger und in der Gruppe mit Synovialsarkom am Stamm waren 24% der jüngeren Gruppe zugehörig.

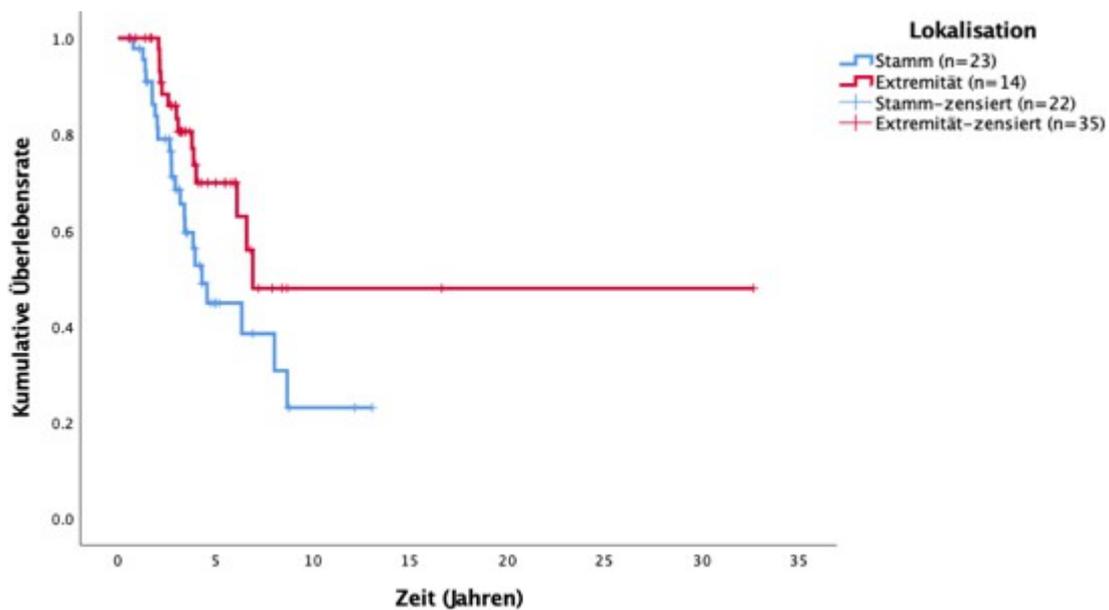
Die Synovialsarkome an der Extremität waren am häufigsten kleiner als 5cm (53%). Nur bei zwei Patienten war das Synovialsarkom an der Extremität über 10cm groß (4%). Im Unterschied dazu, wurde das Synovialsarkom am Stamm am häufigsten zwischen 5-10cm groß gemessen (60%). Große Malignome (>10cm) waren häufiger als kleine (<5cm) (30% vs. 10%).

Im Hinblick auf die Therapie zeigt sich, dass alle Patienten mit Synovialsarkom im Kopf/Hals Bereich eine perioperative Chemotherapie erhielten, bei den Patienten mit Synovialsarkom im Stammbereich waren es 76% und bei denen mit einem Synovialsarkom an der Extremität 51%.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve Lokalisation Stamm vs. Extremität

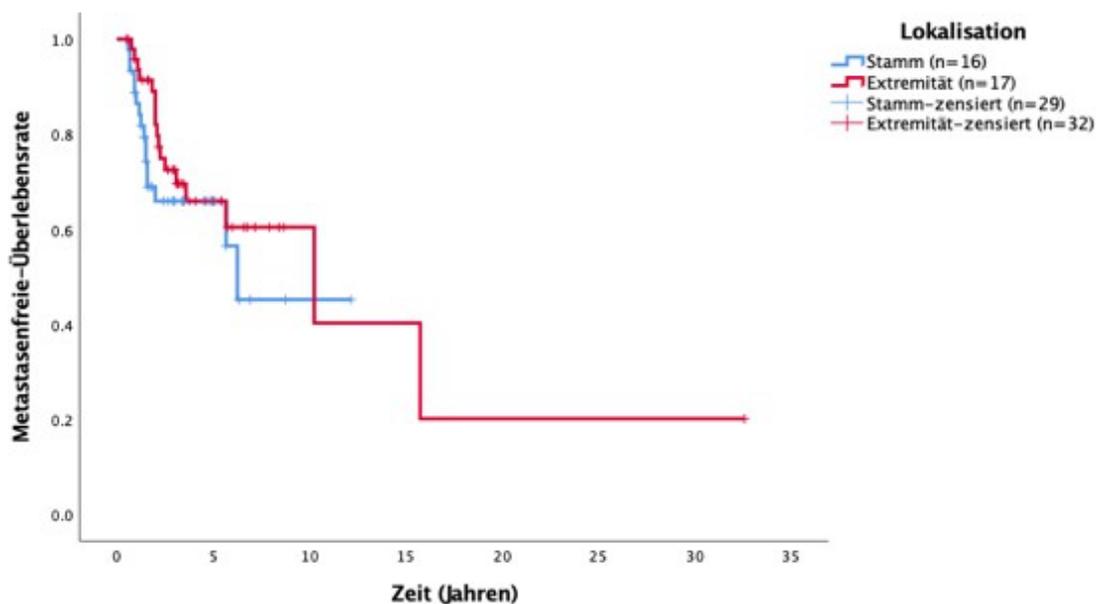
Aufgrund der geringen Anzahl (6 Patienten) von Synovialsarkomen im Kopf/Hals Bereich wurde das Überleben nur zwischen Patienten mit Synovialsarkom am Stamm mit denen mit einem Synovialsarkom an einer Extremität, verglichen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit einem Synovialsarkom im Bereich der Extremität ($p=0,043$; $\chi^2=4,091$). Nach fünf Jahren überlebten 70% (95%-KI: 54,5%; 85,3%) der Patienten mit dem Synovialsarkom an der Extremität, im Vergleich zu 45% (95%-KI: 27,6%; 62,0%) mit dem Synovialsarkom am Stamm.

Abbildung 6: Lokalisationsspezifisches OS



Bei dem Metastasenfreien-Überleben zeigt sich zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,346$; $\chi^2=0,888$). Es liegt bei beiden Gruppen bei 66% (Stamm: 95%-KI: 51,2%; 80,6%; Extremität: 95%-KI: 51,0%; 80,8%).

Abbildung 7: Lokalisationsspezifisches MFS



4.2.3 Subgruppenanalyse Größe des Primarius

Tabelle 8: Subgruppenanalyse Größe des Primarius

Charakteristik	<5cm	5-10cm	>10cm	Unbekannt
Anzahl	34	49	15	2
Tod				
1. Ja	9 (27%)	22 (45%)	7 (47%)	1
2. Nein	25 (73%)	27 (55%)	8 (53%)	1
Geschlecht				
1. Mann	17 (50%)	22 (45%)	11 (73%)	1
2. Frau	17 (50%)	27 (55%)	4 (27%)	1
Alter				
1. <= 29 Jahre	13 (38%)	14 (29%)	3 (20%)	1
2. > 29 Jahre	21 (62%)	35 (71%)	12 (80%)	1
Lokalisation				
1. Extremität	26 (76%)	21 (43%)	2 (13%)	-
2. Stamm	4 (22%)	26 (53%)	13 (87%)	2
3. Kopf/ Hals	4 (2%)	2 (4%)	-	-
Resektion				
1. Ja	32 (94%)	47 (98%)	14 (93%)	2
2. Nein	2 (6%)	1 (2%)	1 (7%)	-
3. Unbekannt	-	1	-	-
Perioperative Chemotherapie				
1. Ja	17 (50%)	34 (69%)	12 (80%)	2
2. Nein	17 (50%)	15 (31%)	3 (20%)	-
Perioperative Radiotherapie				
1. Ja	25 (74%)	38 (78%)	5 (33%)	1
2. Nein	9 (26%)	11 (22%)	10 (67%)	1

Als vierter Prognosefaktor wurde die Größe des Synovialsarkoms untersucht. Die Patienten wurden je nach Tumorgöße einer der drei Gruppen zugeordnet. Es ist zu beachten, dass die Kohorten sich hinsichtlich der Patientenzahl deutlich unterscheiden. 34 Patienten mit einem Tumor kleiner als 5cm bilden die Gruppe mit dem kleinsten Tumor. Die 49 Personen mit einem Synovialsarkom zwischen 5-10cm wurden der Subgruppe mit mittelgroßen Tumoren zugeteilt. Die dritte Gruppe wird von den 15 Personen mit einem Tumor größer als 10cm gebildet.

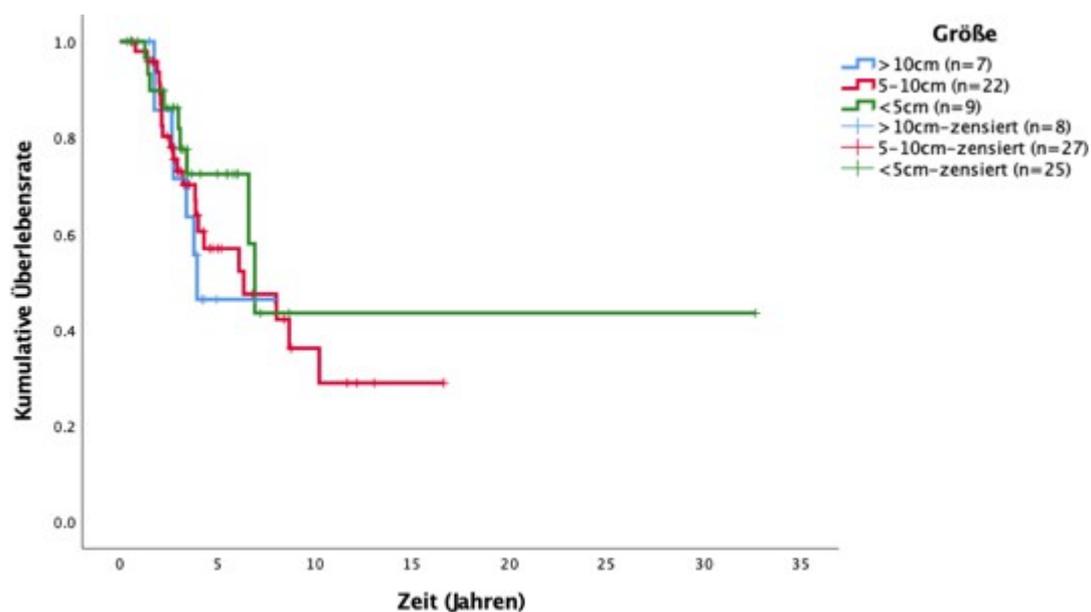
Es zeigt sich, dass sowohl die mittelgroßen als auch die großen Sarkome doppelt so häufig bei den älteren Patienten diagnostiziert wurden. Die kleinen Tumore (<5cm) traten in 26 Fällen (76%) an der Extremität auf. Im Unterschied dazu waren die mittelgroßen und großen Synovialsarkome am häufigsten am Stamm zu finden (53% und 87%). In allen drei Gruppen war das Synovialsarkom fast immer operativ entfernt worden.

Hinsichtlich einer durchgeführten Chemotherapie zeigt sich, dass in der Gruppe der großen Tumore (>10cm) mit 80% der prozentual höchste Anteil der Patienten eine Chemotherapie erhielt. Bei den Patienten mit einem Synovialsarkom <5cm wurde eine perioperative Radiotherapie mit 74% am häufigsten durchgeführt.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve Vergleich zwischen Größengruppen

Im Vergleich des Überlebens zwischen den drei Gruppen zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,576$; $\chi^2= 1,102$). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist bei den Patienten mit einem Synovialsarkom <5cm mit 72% (95%-KI: 54,6%; 90,2%) am besten, gefolgt von den Personen, bei denen der Primarius zwischen 5-10cm groß ist mit einer Überlebensrate von 57% (95%-KI: 40,7%; 73,1%). Bei den Patienten, deren Tumor >10cm misst, zeigt sich die schlechteste 5-Jahres- Überlebensrate mit 46% (95%-KI: 18,5%; 74,1%)

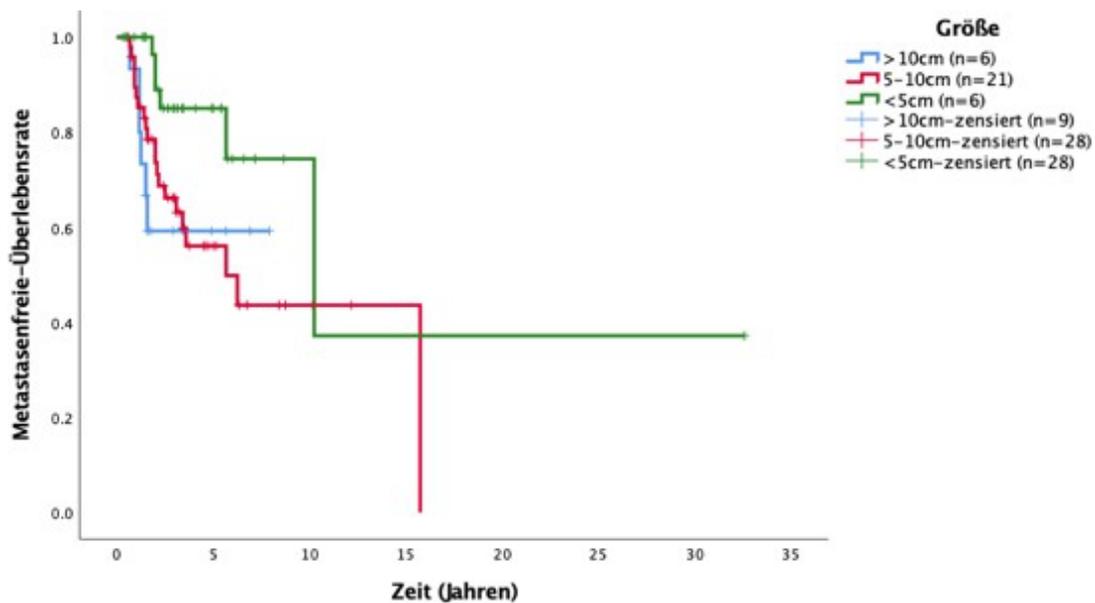
Abbildung 8: Größenspezifisches OS



Ebenso findet sich bei der Betrachtung des Metastasenfreien-Überlebens kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,054$; $\chi^2=5,844$). Nach fünf Jahren waren die Patienten mit

einem kleinen Synovialsarkom in 85% (95%-KI: 71,5%; 98,5%) der Fälle frei von Metastasen. Die Patienten mit einem mittelgroßen Tumor zeigten in 56% (95%-KI: 40,3%; 71,9%) der Fälle keine Metastasen und bei den Personen mit einem Tumor >10cm waren 59% (95%-KI: 34,1%; 84,5%) frei von Metastasen.

Abbildung 9: Größenspezifisches MFS



4.2.4 Perioperative Chemotherapie vs. keine Chemotherapie

Tabelle 9: Übersicht Subgruppenanalyse Chemotherapie

Charakteristik	Mit perioperativer CTX	Ohne perioperative CTX
Anzahl	65	35
Tod		
1. Ja	31 (48%)	8 (23%)
2. Nein	34 (52%)	27 (77%)
Geschlecht		
1. Männer	35 (54%)	16 (46%)
2. Frauen	30 (46%)	19 (54%)
Alter		
1. ≤ 29 Jahre	21 (32%)	10 (29%)
2. > 29 Jahre	44 (68%)	25 (71%)
Lokalisation		
1. Extremität	25 (39%)	24 (69%)
2. Stamm	34 (52%)	11 (31%)
3. Kopf/ Hals	6 (9%)	-
Größe		
1. <5cm	17 (27%)	17 (49%)
2. 5-10cm	34 (54%)	15 (43%)
3. >10cm	12 (19%)	3 (8%)
4. Unbekannt	2	-
Resektion		
1. Ja	61 (95%)	34 (97%)
2. Nein	3 (5%)	1 (3%)
3. Unbekannt	1	-
Perioperative Radiotherapie		
1. Ja	49 (75%)	25 (71%)
2. Nein	16 (25%)	10 (29%)

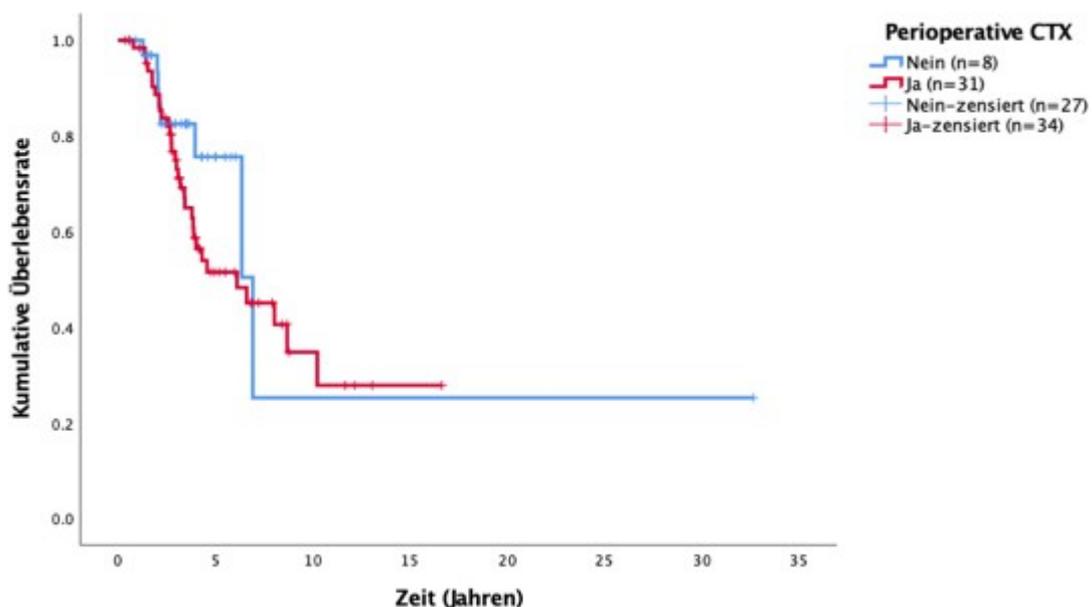
65 Patienten mit lokalisierter Erkrankung erhielten eine perioperative Chemotherapie (m/w: 54% vs. 46%). Es fällt auf, dass 44 Patienten, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt wurde, zu der älteren Altersgruppe gehören (68%). Patienten mit Sarkomen an den Extremitäten erhielten nur in 39% der Fälle eine Chemotherapie. 17 Patienten (27%) mit einem Synovialsarkom <5cm erhielten eine perioperative Chemotherapie.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve Vergleich der Patienten mit perioperativer Chemotherapie vs. ohne perioperative Chemotherapie

In dem untersuchten Kollektiv zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,271$; $\chi^2= 1,213$).

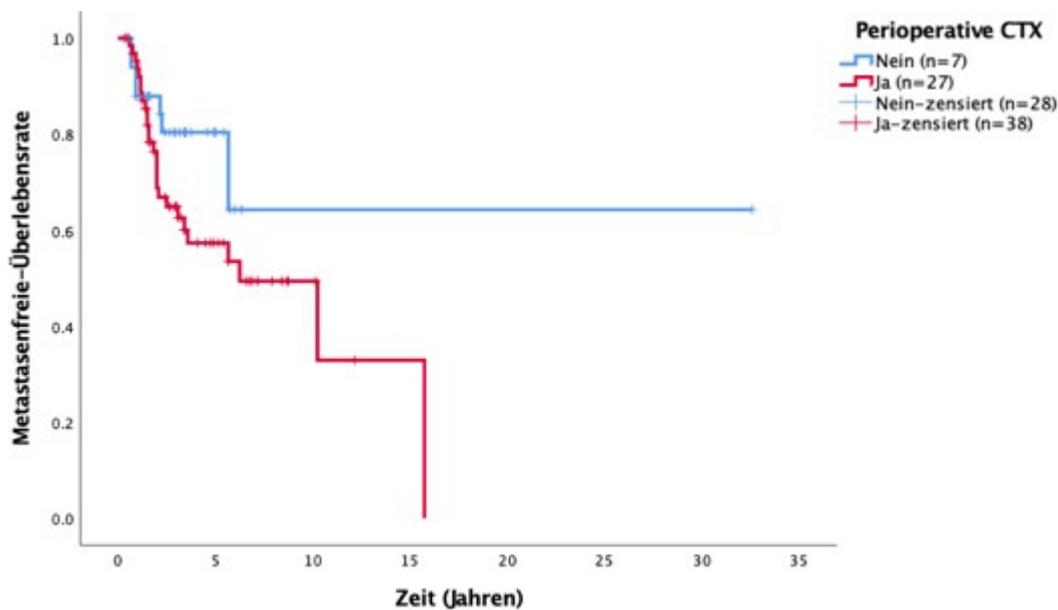
52% (95%-KI: 37,6%; 65,4%) der Patienten mit durchgeführter perioperativer Chemotherapie überlebten nach fünf Jahren. Im Unterschied dazu überlebten zum selben Zeitpunkt 76% (95%-KI: 57,4%; 93,8%) der Patienten ohne perioperative Chemotherapie. Dieses Ergebnis sollte in der Zusammenschau mit der obenstehenden deskriptiven Tabelle gesehen werden. Es ist zu beachten, dass insbesondere bei den Patienten mit einem geringen Risiko (junges Erkrankungsalter, kleine Größe, günstige Lokalisation, keine Metastasen) auf eine perioperative Chemotherapie verzichtet wird, sodass von einem Auswahlfehler gesprochen werden muss.

Abbildung 10: CTX spezifisches OS



Hinsichtlich des Metastasenfreien-Überlebens zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,084$; $\chi^2=2,984$). Nach fünf Jahren waren 80% (95%-KI: 66,1%; 94,7%) der Patienten ohne perioperative Chemotherapie frei von Metastasen, die Patienten mit einer Chemotherapie zu 57% (95%-KI: 43,7%; 71,1%)

Abbildung 11: CTX spezifisches MFS



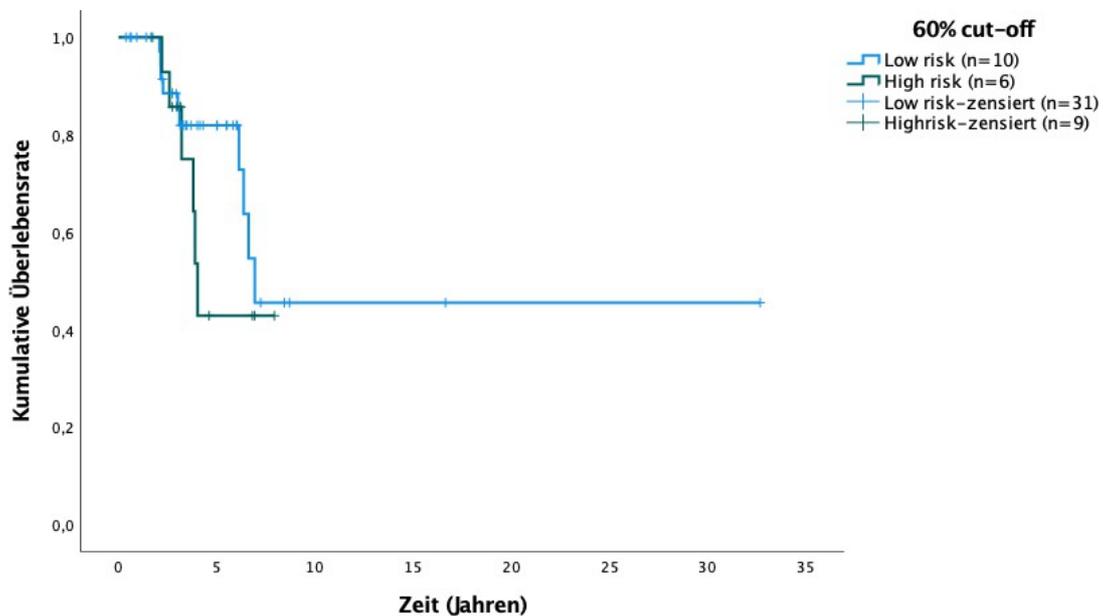
4.2.5 Sarculator Gesamtüberleben

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde zusätzlich mit Hilfe des Sarculators in Hoch- und Niedrigrisikogruppen eingeteilt. Dabei wurden alle Patienten mit einem lokalisierten Synovialsarkom im Bereich des Retroperitonealraums oder der Extremität berücksichtigt (n=57). Der Sarculator schließt das Patientenalter, Tumorgröße, Grading und Tumorhistologie ein und prognostiziert so für den jeweiligen Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Subgruppen erstellt, da die Patientenanzahl für mehr als zwei Subgruppen zu gering ist. Die Einteilung des Patientenkollektivs wurde mit dem Grenzwert von 60%, 70% und 80% durchgeführt.

Zur Validierung des Sarculators als Prognose-Werkzeug wurden jeweils Kaplan-Meier-Kurven für die verschiedenen Kohorten erstellt, um die Vorhersagekraft zu überprüfen.

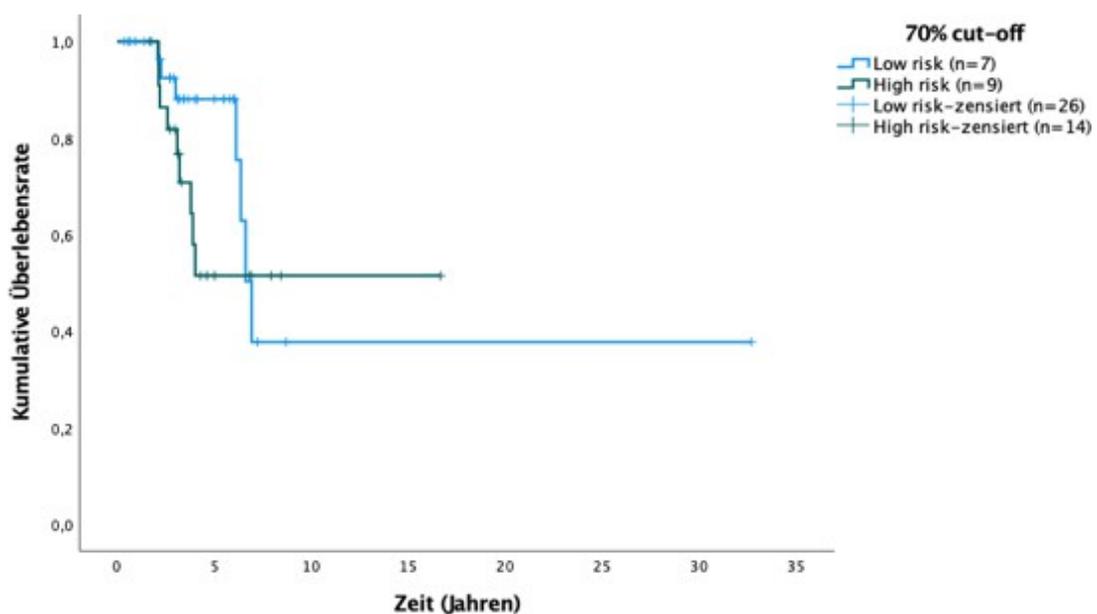
Teilt man alle Patienten, denen durch den Sarculator eine Überlebenswahrscheinlichkeit von über 60% vorhergesagt wird, in die Niedrigrisikogruppe ein und die restlichen Patienten in die Hochrisikogruppe und vergleicht das Gesamtüberleben, zeigt sich ein Überlebensunterschied zugunsten der Niedrigrisikogruppe. Dieser ist nicht statistisch signifikant ($p=0,325$; $\chi^2=0,967$). Nach fünf Jahren lebten noch 82% (95%-KI: 64,0%; 91,0%) der Patienten der Niedrigrisikogruppe, im Unterschied dazu lebten nur noch 42% (95%-KI: 14,0%; 70,0%) der Personen der Hochrisikogruppe.

Abbildung 12: Sarculator Gesamtüberleben 60% cut-off



Wird der Grenzwert bei 70% gewählt, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe ($p=0,303$; $\chi^2=1,061$). Nach fünf Jahren überleben in der Hochrisikogruppe 51% der Patienten (95%-KI: 27,0%; 72,0%) und in der Gruppe mit niedrigem Risiko 88% der Patienten (95%-KI: 67,0%; 96,0%).

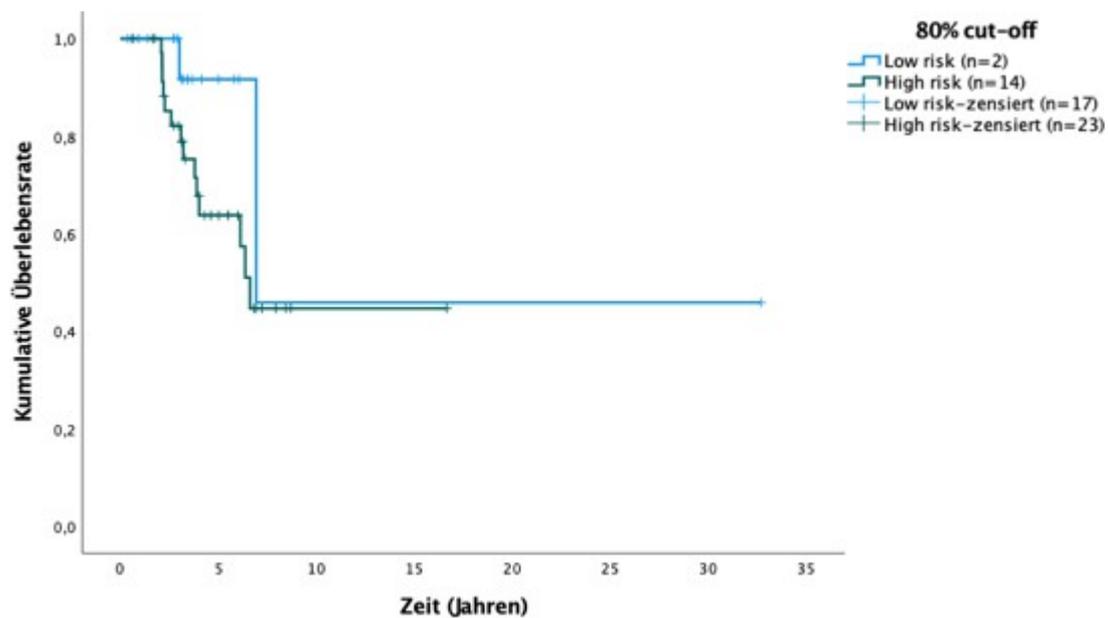
Abbildung 13: Sarculator Gesamtüberleben 70% cut-off



Wird der Grenzwert bei 80% festgelegt zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den zwei Subgruppen ($p=0,167$, $\chi^2=1,914$).

Nach fünf Jahren überleben in der Hochrisikorisikogruppe 63% der Patienten (95%-KI: 44,0%; 78,0%) und in der Niedrigrisikogruppe überleben 91% der Patienten (95%-KI: 54,0%; 99,0%).

Abbildung 14: Sarculator Gesamtüberleben 80% cut-off



4.2.6 Sarculator mit vs. ohne perioperative Chemotherapie

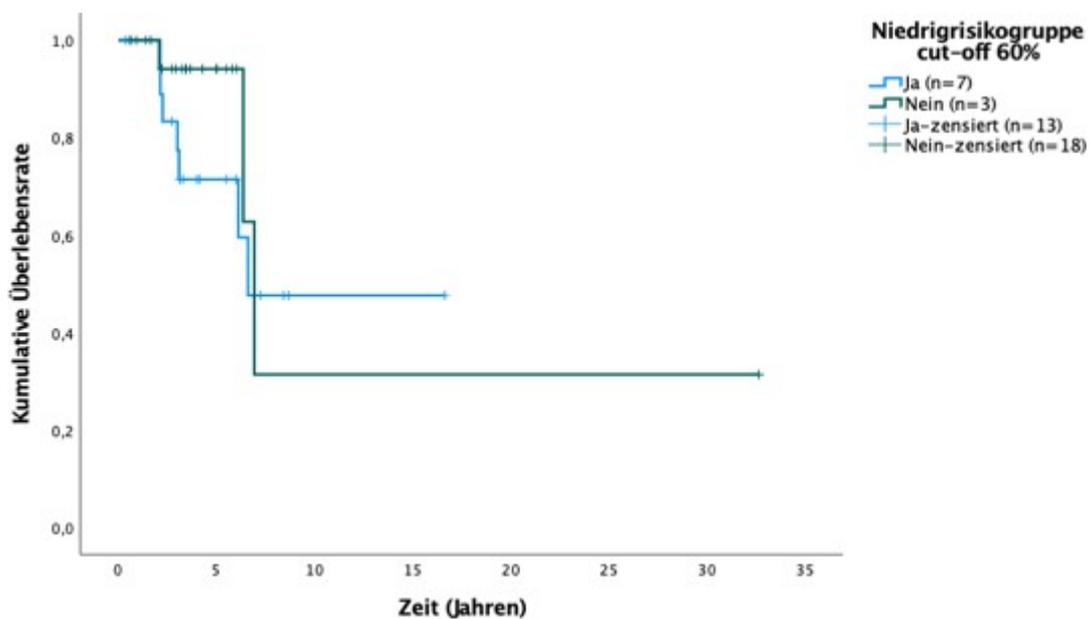
Tabelle 10: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 60%)

Anzahl	Niedrigrisikogruppe	Hochrisikogruppe
Gesamt	41	15
Perioperative Chemotherapie		
1. Ja	20 (49%)	11 (73%)
2. Nein	21 (51%)	4 (27%)

Der Sarculator wird im klinischen Alltag vor allem dazu verwendet Patienten auszuwählen, die am meisten von einer Chemotherapie profitieren. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich untersucht, ob die Patienten der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe mit perioperativer Chemotherapie einen Überlebensvorteil zeigen.

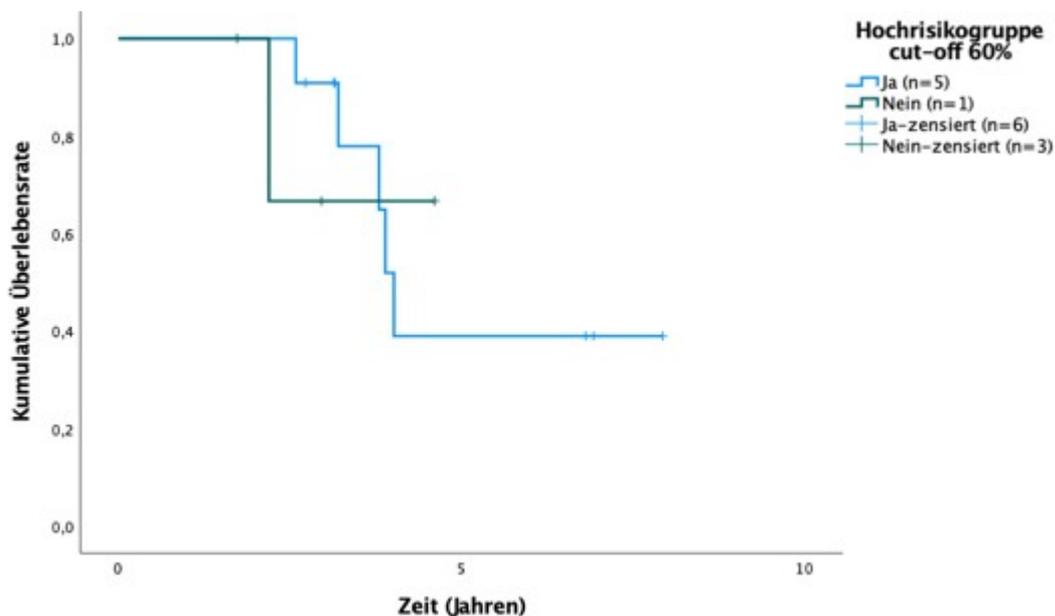
Im Folgenden wird zuerst der Fall für den Grenzwert bei 60% beschrieben: 41 Patienten wurden mittels dem Sarculator in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt. Die Hochrisikogruppe umfasste 15 Patienten. In der Kohorte mit niedrigem Risiko erhielten 20 Patienten eine perioperative Chemotherapie, bei den restlichen 21 Patienten wurde auf diese verzichtet. Vergleicht man das Überleben zwischen diesen beiden Subgruppen zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,424$, $\chi^2=0,639$). Nach fünf Jahren überlebten in der Gruppe, in der auf eine perioperative Chemotherapie verzichtet wurde 94% (95%-KI: 65,0%; 99,0%). Im Unterschied dazu überlebten in der Patientengruppe, in der eine Chemotherapie durchgeführt wurde 71% (95%-KI: 44,0%; 87,0%).

Abbildung 15: Niedrigrisikogruppe (60%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie



Im Unterschied dazu erhielten in der Hochrisikogruppe 11 Patienten eine perioperative Chemotherapie, bei nur vier Personen wurde auf diese verzichtet. Ein Vergleich zwischen diesen zwei Gruppen ist aufgrund der sehr kleinen Personenanzahl nur eingeschränkt möglich. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,998$, $\chi^2=0,00$). Nach fünf Jahren überlebten die Patienten, bei denen auf eine perioperative Chemotherapie verzichtet wurde, prozentual besser als diejenigen, bei denen eine solche Therapie durchgeführt wurde (66% (95%-KI: 5,0%; 95%) vs. 39% (95%-KI: 9,0%; 69,0%).

Abbildung 16: Hochrisikogruppe (60%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie



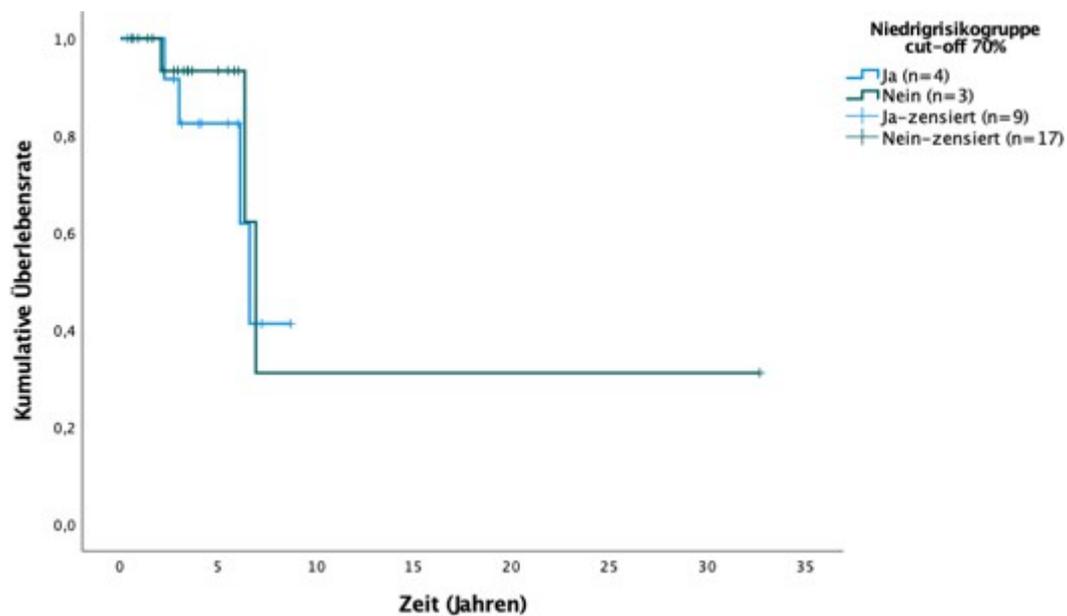
Wird die Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppe verändert, indem der Grenzwert bei 70% festgelegt wird, zeigen sich ähnliche Ergebnisse:

13 Patienten der Niedrigrisikogruppe erhielten eine perioperative Chemotherapie, bei den restlichen 20 Patienten wurde auf eine solche Therapie verzichtet. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,745$; $\chi^2=0,106$). Die Patienten der Niedrigrisikogruppe, die keine Chemotherapie erhielten, überlebten nach fünf Jahren zu 93% (95%-KI: 61,0%; 99,0%). Im Unterschied dazu überlebten die Patienten, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt wurde, nach fünf Jahren zu 83% (95%-KI: 46,0%; 95,0%).

Tabelle 11: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 70%)

Anzahl	Niedrigrisikogruppe	Hochrisikogruppe
Gesamt	33	23
Perioperative Chemotherapie		
1. Ja	13 (39%)	21 (92%)
2. Nein	20 (61%)	2 (8%)

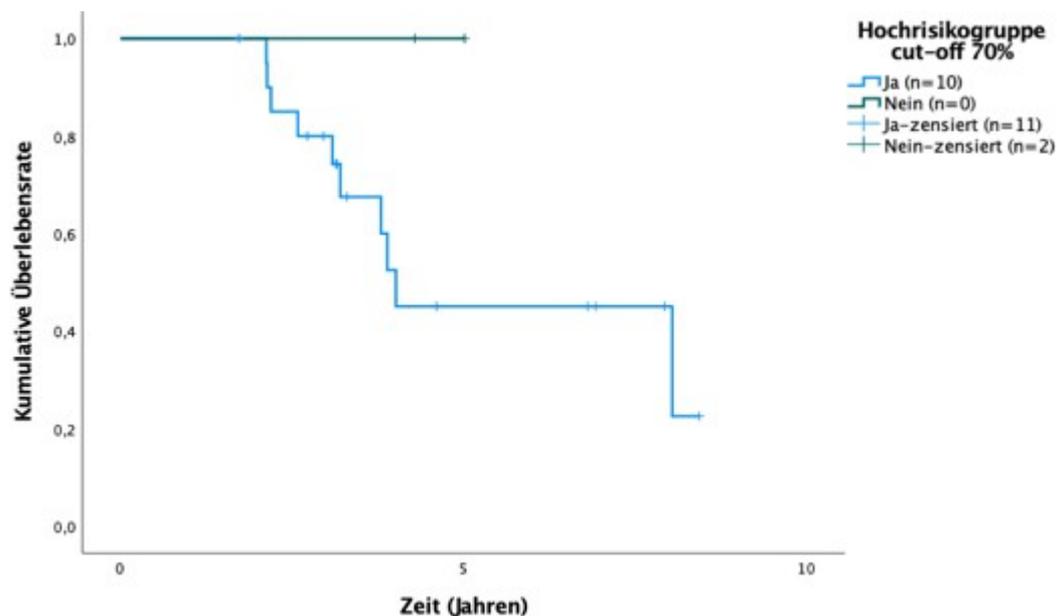
Abbildung 17: Niedrigrisikogruppe (70%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie



In der Hochrisikogruppe erhielten alle Patienten bis auf zwei eine perioperative Chemotherapie (n=23). Der Überlebensunterschied zeigt keine statistische Signifikanz ($p=0,219$; $\chi^2=1,512$). Nach fünf Jahren überlebten 45% (95%-KI: 20,0%; 67,0%) der Patienten mit durchgeführter Chemotherapie, in der Gruppe ohne Chemotherapie hingegen überlebten alle Patienten.

An dieser Stelle ist zu beachten, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Personenanzahl und dem Nachbeobachtungszeitraum unterscheiden und daher nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben ist.

Abbildung 18: Hochrisikogruppe (70%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie



Wird der Grenzwert bei 80% festgelegt, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,083$; $\chi^2=3,00$).

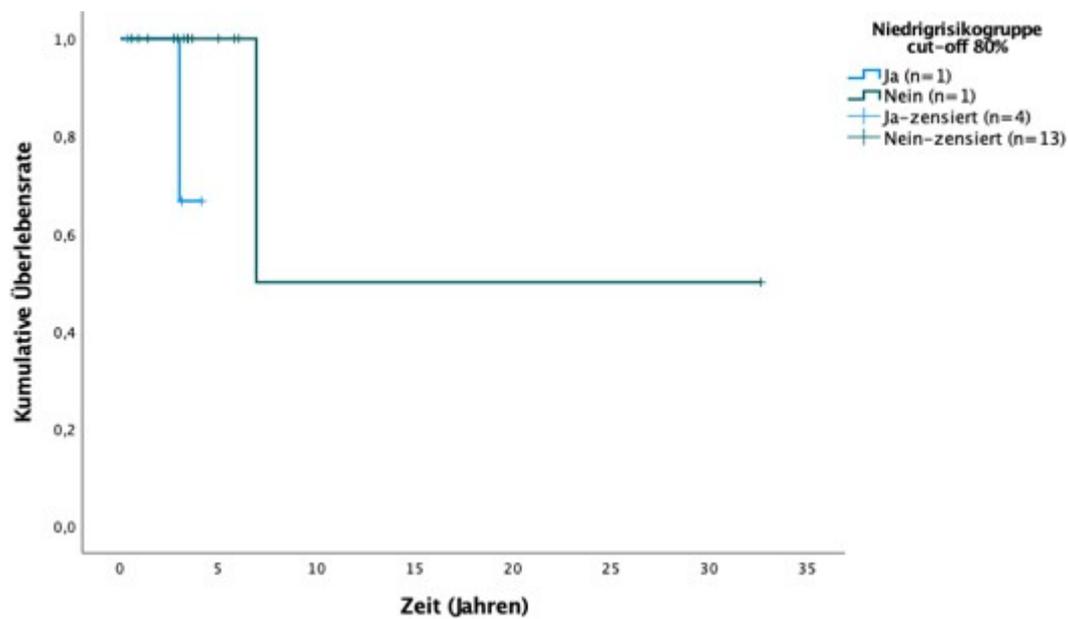
In der Niedrigrisikogruppe erhielten fünf Patienten eine perioperative Chemotherapie, bei 14 Personen wurde keine perioperative Chemotherapie durchgeführt.

Tabelle 12: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 80%)

Anzahl	Niedrigrisikogruppe	Hochrisikogruppe
Gesamt	19	37
Perioperative Chemotherapie		
1. Ja	5 (26%)	26 (70%)
2. Nein	14 (74%)	11 (30%)

Während in der Kohorte mit durchgeführter Chemotherapie nach fünf Jahren nur 66% (95%-KI: 5,0%; 95,0%) überlebten, verstarb in der Gruppe ohne durchgeführte Chemotherapie in den ersten fünf Jahren keiner der Patienten.

Abbildung 19: Niedrigrisikogruppe (80%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie

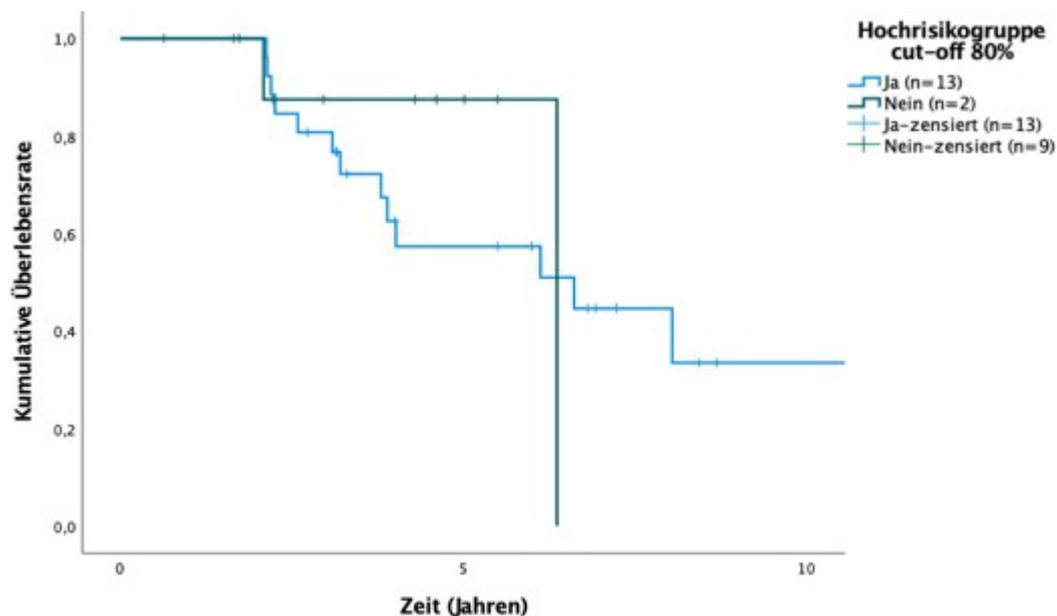


In der Hochrisikogruppe erhielten 26 Patienten eine perioperative Chemotherapie und 11 Personen keine solche Therapie.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,604$; $\chi^2=0,269$).

Nach fünf Jahren zeigten die Patienten mit Chemotherapie ein schlechteres Überleben (57% (95%-KI: 35,0%; 75,0%)), als die Patienten ohne durchgeführte Chemotherapie (87% (95%-KI: 39,0%; 98,0%)).

Abbildung 20: Hochrisikogruppe (80%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie



Um mögliche Erklärungen für das schlechtere Überleben der Patienten mit durchgeführter Chemotherapie zu finden, wurden die Patienten der Hochrisikogruppe (cut-off 80%) hinsichtlich der jeweiligen Tumoreigenschaften genauer betrachtet. Zunächst ist zu beachten, dass die Patientenzahl gering ist und sich unterscheidet (26 Patienten vs. 11 Patienten), sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. In der Kohorte, in der keine perioperative Chemotherapie durchgeführt wurde, ist bei fast allen Personen das Synovialsarkom an einer Extremität lokalisiert (91%) und nur ein Patient weist ein Sarkom im Retroperitonealraum auf. Im Unterschied dazu finden sich in der Gruppe mit durchgeführter Chemotherapie vier Patienten (15%) mit Synovialsarkom im Retroperitonealbereich. Des Weiteren fällt auf, dass in der Kohorte ohne durchgeführte Chemotherapie 36% der Patienten jünger als 29 Jahre alt waren. In der Vergleichs-Kohorte zählten nur 19% der Patienten zum jüngeren Kollektiv. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Größenverteilung: In der Patientengruppe mit durchgeführter perioperativer Chemotherapie waren 4 Patienten (16%) mit einem Synovialsarkom, welches größer als 10cm war. Im Gegensatz dazu war in der anderen Gruppe kein Patient mit einem so großen Tumor.

Tabelle 13: Deskriptive Tabelle Sarculator Hochrisikopatienten (cut-off 80%)

Hochrisikogruppe (Cutoff 80%)	Mit perioperativer CTX	Ohne perioperative CTX
Anzahl	26	11
Geschlecht		
1. Männer	14 (54%)	6 (55%)
2. Frauen	12 (46%)	5 (45%)
Alter		
1. <= 29 Jahre	5 (19%)	4 (36%)
2. > 29 Jahre	21 (81%)	7 (64%)
Lokalisation		
1. Extremität	22 (85%)	10 (91%)
2. Retroperitoneum	4 (15%)	1 (9%)
Größe		
1. <5cm	7 (27%)	2 (18%)
2. 5-10cm	15 (57%)	9 (82%)
3. >10cm	4 (16%)	-

Die Prognose des Sarculators hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde auch in dem hier untersuchten Kollektiv bestätigt. Unabhängig davon, ab welcher Prozentzahl die Zuteilung in die Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe erfolgte, überlebten die Patienten der Niedrigrisikogruppe besser. Berücksichtigt man zusätzlich, ob eine perioperative Chemotherapie erfolgt ist oder nicht, zeigen sowohl die Patienten der Hoch- als auch die der Niedrigrisikogruppe ohne Chemotherapie nach fünf Jahren ein besseres Überleben.

4.2.7 Perioperative Radiotherapie vs. keine Radiotherapie

Tabelle 14: Übersicht Subgruppenanalyse Radiotherapie

Charakteristik	Mit perioperativer RTX	Ohne perioperativer RTX
Anzahl	74	26
Tod		
1. Ja	28 (38%)	11 (42%)
2. Nein	46 (62%)	15 (58%)
Geschlecht		
1. Männer	41 (55%)	10 (38%)
2. Frauen	33 (45%)	16 (62%)
Alter		
1. >29 Jahre alt	53 (72%)	10 (38%)
2. ≤29 Jahre alt	21 (28%)	16 (62%)
Lokalisation		
1. Stamm	33 (45%)	12 (46%)
2. Extremität	37 (50%)	12 (46%)
3. Kopf/Hals	4 (5%)	2 (8%)
Größe		
1. <5cm	25 (34%)	9 (36%)
2. 5-10cm	38 (52%)	11 (44%)
3. >10cm	10 (14%)	5 (20%)
4. Unbekannt	1	1
Resektion		
1. Ja	71 (96%)	24 (96%)
2. Nein	3 (4%)	1 (4%)
3. Unbekannt	-	1
Chemotherapie		
1. Ja	49 (66%)	16 (62%)
2. Nein	25 (34%)	10 (38%)

Im Hinblick auf eine perioperative Radiotherapie ist festzustellen, dass bei 62% (n=16) der Frauen keine perioperative Radiotherapie erfolgte, im Gegensatz dazu bei 38% der Männer (n=10).

Darüber hinaus wurde bei 16 Personen (62%) des jüngeren Kollektivs auf eine perioperative Radiotherapie verzichtet worden und in der älteren Subgruppe lediglich bei 10 Patienten (38%).

Kaplan-Meier-Überlebenskurve Vergleich der Patienten mit perioperativer Radiotherapie vs. ohne perioperative Radiotherapie

Es ergibt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den zwei Behandlungsgruppen ($p=0,797$, $\chi^2=0,066$). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei den Personen mit Radiotherapie bei 61% (95%-KI: 47,2%; 73,8%) und bei denen ohne Radiotherapie bei 52% (95%-KI: 28,9%; 74,7%).

Das Metastasenfreie-Überleben nach fünf Jahren zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,089$, $\chi^2=2,898$). Betrachtet man das Metastasenfreie-Überleben entwickelten die Patienten, die eine Radiotherapie erhielten zu 61% (95%-KI: 48,8%; 73,8%) keine Metastasen und die Patienten, bei denen keine Radiotherapie durchgeführt wurde, zu 75% (95%-KI: 25,5%; 95,1%) keine Metastasen.

Abbildung 21: RTX spezifisches OS

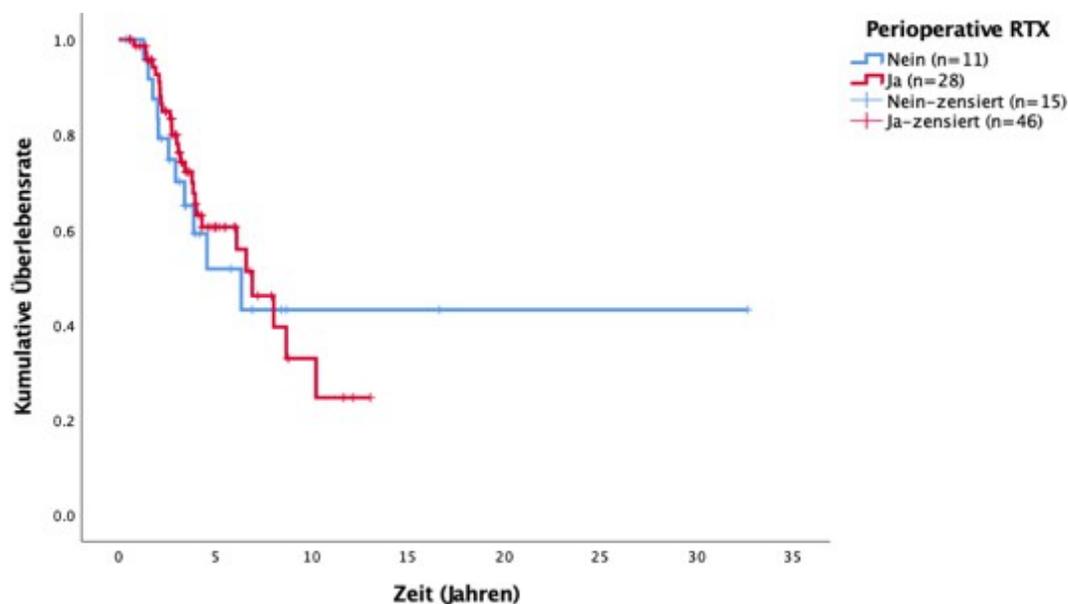
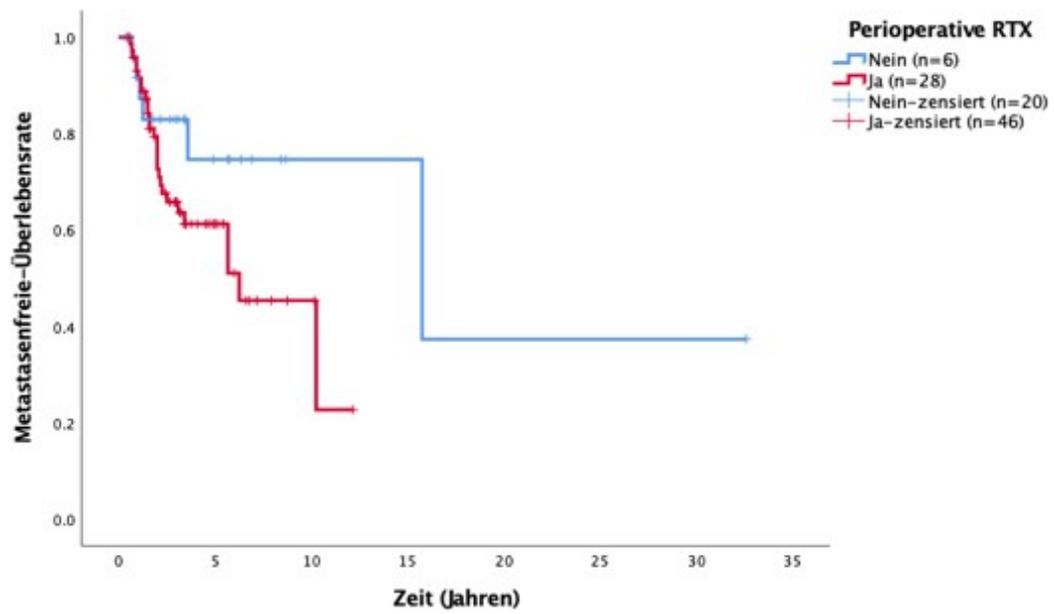


Abbildung 22: RTX spezifisches MFS



4.3 COX Regression/ Multivariate Analyse

Multivariate Analyse für OS und MFS

Tabelle 15: Multivariate Analyse für OS und MFS

Variablen	OS Hazard Ratio	CI (95%) lower	CI (95%) upper	P-value	MFS Hazard Ratio	CI (95%) lower	CI (95%) upper	P-value
Geschlecht								
Frau	1				1			
Mann	1,908	0,948	3,839	0,070	3,253	1,373	7,707	0,007
Alter (Jahre)								
<=29 Jahre	1				1			
>29 Jahre	1,328	0,644	2,741	0,442	0,669	0,318	1,409	0,290
Lokalisation								
Extremität	1			0,401	1			0,462
Stamm	1,764	0,774	4,020	0,177	0,610	0,270	1,379	0,235
Kopf/Hals	1,388	0,280	6,890	0,688	0,559	0,070	4,435	0,582
Größe								
<5cm	1			0,905	1			0,39
5-10cm	1,228	0,492	3,063	0,660	1,328	0,487	3,622	0,579
>10cm	1,135	0,350	3,676	0,833	0,356	0,105	1,213	0,099
CTX								
Ja	1				1			
Nein	0,753	0,332	1,708	0,497	0,488	0,195	1,220	0,125
RTX								
Ja	1				1			
Nein	1,311	0,612	2,808	0,487	0,561	0,210	1,499	0,249

Bei der multivariaten Analyse wurden ebenfalls ausschließlich die Patienten mit lokalisierter Erkrankung berücksichtigt. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für das Metastasenfreie-Überleben identifiziert.

5. DISKUSSION

5.1 Unterschiede hinsichtlich des Überlebens abhängig von klinischen Parametern

5.1.1 Das Geschlecht als Risikofaktor

In der Literatur wird das männliche Geschlecht als ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome diskutiert. Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigen Frauen ein signifikant besseres OS ($p=0,035$) und MFS ($p=0,016$).

In einer großen retrospektiven Studie mit 3228 Patienten mit Synovialsarkomen untersuchten Aytekin et al. unter anderem den Überlebensunterschied zwischen Männern und Frauen. Im Einzelnen lag bei den Frauen das Gesamtüberleben im Median bei 200 Monaten bei den Männern bei 89 Monaten. Es wurde für Frauen eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zum männlichen Geschlecht nachgewiesen (64% vs. 56%). Ebenso zeigte sich ein signifikanter ($p<0,001$) Überlebensunterschied nach zehn Jahren (56 % vs. 46 %) (Aytekin et al., 2020).

Sultan und Mitarbeiter untersuchten ein Patientenkollektiv von 1286 Kindern und Erwachsenen mit Synovialsarkom und identifizierten ebenfalls das weibliche Geschlecht als einen positiven Prognosefaktor (Sultan et al., 2009).

Auch in Studien, in denen ausschließlich pädiatrische Patienten beobachtet wurden, zeigten männliche Patienten ein schlechteres Überleben (Stegmaier et al., 2017). Ferrari et al. ermittelten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 86% bei Jungen und 96% bei Mädchen (Ferrari et al., 2017). Ebenso verzeichneten Scheer et al. in einem Kollektiv von 185 Patienten mit Kindern und Jugendlichen einen Überlebensvorteil zugunsten der Mädchen (Mädchen 94,4 %, Jungen 90,4 %) (Scheer et al., 2021). In vielen weiteren Publikationen wird ebenfalls das weibliche Geschlecht als ein positiver Prognosefaktor beschrieben (Aytekin et al., 2020; Naing et al., 2015; Steinbrecher et al., 2023; S. Wang et al., 2017).

Der Überlebensunterschied zwischen Männern und Frauen in der hier vorliegenden Patientengruppe ist statistisch signifikant (OS: $p=0,035$). Das bessere Outcome für Frauen in diesem Kollektiv, wie auch bei den zuvor zitierten Untersuchungen, kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein.

Betrachtet man in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Variablen Lokalisation und Größe des Synovialsarkoms fällt auf, dass 54% der Synovialsarkome bei Frauen an einer Extremität auftraten, im Vergleich dazu waren es bei Männern nur 44%. Zusätzlich waren große Tumoren (>10cm) häufiger bei Männern zu finden (22% vs. 12%). Sowohl die Lokalisation an einer Extremität als auch eine kleine Größe des Synovialsarkoms sind als positive Prognosefaktoren bekannt (Gazendam et al., 2021; Harb et al., 2007; Mangla & Gasalberti, 2023). Für die bessere Überlebensrate bei Frauen in dem hier untersuchten Kollektiv können also die Lokalisation und Größe des Synovialsarkoms verantwortlich sein. Zusätzlich könnten auch Faktoren wie z.B. größere Achtsamkeit bei Frauen eine Rolle spielen. Es bleibt zu klären, ob der Überlebensvorteil der Frauen zusätzlich durch tumorbiologische Unterschiede, beispielsweise endokrinologische Einflüsse, bedingt ist. Analysen über die Expression von Androgenrezeptoren sind bislang nicht publiziert.

5.1.2 Das Alter als Risikofaktor

Als weiterer demographischer Prognosefaktor wird das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose untersucht. Eine einheitliche Definition, ab welchem Alter ein Patient zum älteren oder jüngeren Kollektiv zugeordnet wird, ist in der Literatur nicht beschrieben. Dadurch ist der direkte Vergleich von verschiedenen Untersuchungen erschwert.

In dem hier analysierten Patientenkollektiv sind alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 29 Jahre alt oder jünger waren, in die junge Kohorte eingeordnet worden, alle anderen Patienten in die Vergleichsgruppe. Der Altersdurchschnitt der Erkrankten liegt in der vorliegenden Arbeit bei 40 Jahren. Viele Publikationen berichten über ein jüngeres Kollektiv (Aytekin et al., 2020; Chan et al., 2003; Trassard et al., 2001).

Vergleicht man das OS zwischen den zwei Altersgruppen zeigt sich ein Überlebensvorteil zugunsten der jungen Patienten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, zeigt aber einen Trend zugunsten jüngerer Patienten ($p=0,09$). Betrachtet man das MFS, zeigt sich nach 5 Jahren kein Unterschied.

Auch in vielen anderen Untersuchungen stellte ein jüngeres Erkrankungsalter einen positiven Prognosefaktor dar. Es bleibt bisher ungeklärt, ob das unterschiedliche Outcome durch Unterschiede hinsichtlich der Tumorbiologie begründet ist oder durch die verschiedenen Therapieregime.

Sultan et al. teilte die Betroffenen in unter und über 35-jährige Patienten ein. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate betrug für junge Erwachsene 66% bzw. 56% und für ältere Patienten 62% bzw. 52% (Sultan et al., 2009). Vlenterie et al. ermittelten in einer multivariaten Analyse ein älteres Erkrankungsalter zum Diagnosezeitpunkt als einen unabhängigen Risikofaktor. Die Prognose der Patienten mit Synovialsarkom wurde durch ein höheres Alter negativ beeinflusst unabhängig von der Primärlokalisierung, der Größe des Primarius und der durchgeführten Behandlung. In der Gruppe der Kinder und Heranwachsenden lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 89 % bzw. 73%, und bei Erwachsenen und Senioren bei 55 % bzw. 43 % (Vlenterie et al., 2015). Chan et al. analysierten 32 Patienten mit Synovialsarkom, die bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre alt waren. Sie wiesen nach, dass bei älteren Patienten Sarkome häufiger in unüblichen Lokalisationen auftreten als bei jüngeren Patienten. Dadurch verzögerte sich die Diagnosestellung. Dieser Aspekt kann eine weitere Erklärung dafür sein, dass die Prognose bei älteren Erkrankten schlechter ist als bei jüngeren Patienten (Chan et al., 2003). Smolle et al. identifizierten in einem Kollektiv von 248 Patienten das junge Erkrankungsalter als unabhängigen positiven prognostischen Faktor im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben. Die Kinder zeigten nach 5 bzw. 10 Jahren ein Überleben von 89% bzw. 82 %, dagegen lagen die Zahlen bei Erwachsenen bei 76% bzw. 56 % (Smolle et al., 2019). Aytekin et al. untersuchten den Krankheitsverlauf von 3228 Patienten mit Synovialsarkom um mögliche Prognosefaktoren zu identifizieren. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose ein lokalisiertes Erkrankungsstadium vor. Auch in dieser Untersuchung zeigten die älteren Patienten (>35 Jahre alt) ein schlechteres Gesamtüberleben als die jüngeren Patienten (Aytekin et al., 2020).

Auch in dem hier untersuchten Kollektiv zeigen die jüngeren Patienten nach fünf Jahren ein besseres Überleben als die älteren Patienten. Zu beachten ist, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv nur fünf Kinder beinhaltet. Die Gruppe der jungen Erwachsenen (≤ 29 Jahre) ist mit 40 Personen kleiner als die mit den älteren Patienten (95 Personen). Diese Tatsache erschwert die Vergleichbarkeit der beiden Subgruppen.

Folgende mögliche Ursachen für den altersabhängigen Prognoseunterschied sind zu diskutieren:

Einerseits spielt auch hier die Achtsamkeit eine wichtige Rolle. Jugendliche und junge Erwachsene lassen auffällige Schwellungen früher medizinisch abklären als Erwachsene (Mangla & Gasalberti, 2023). Auch in der Literatur ergeben sich Hinweise, dass Tumoren

bei älteren Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose schon größer bzw. weiter fortgeschritten sind (Sultan et al., 2009; Vlenterie et al., 2015). Diese Annahme bestätigt sich auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv: Vergleicht man die Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung, zeigen die älteren Patienten häufiger ein Synovialsarkom über 10cm (18% vs. 10%).

In unserer Kohorte war der Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, erstaunlicherweise relativ ausgewogen zwischen den verschiedenen Altersstufen (68% vs. 64%). Allerdings unterscheiden sich die beiden Gruppen in ihrer Anzahl. Synovialsarkome im Kindesalter werden in der Regel häufiger und auch unabhängig vom Risikoprofil mit einer Chemotherapie behandelt als im Erwachsenenalter (Brecht et al., 2006; Scheer et al., 2021). Das Therapieregime orientiert sich bei pädiatrischen Patienten am chemosensiblen Rhabdomyosarkom und enthält Substanzen, die bei Erwachsenen praktisch gar nicht eingesetzt werden, wie z.B. Vincristin oder Actinomycin D.

Es wird diskutiert, ob Sarkome bei jungen Patienten eine höhere Chemosensibilität aufweisen, als erwachsene Patienten (Scheer et al., 2021). Die Tatsache, dass Kinder und Erwachsene nach verschiedenen Therapieregimen behandelt werden, erschwert den direkten Vergleich der Krankheitsverläufe. Hier könnten nur altersübergreifende Studien die Behandlung harmonisieren bzw. Evidenz für altersadaptierte Therapiestrategien generieren.

Eine weitere Hypothese ist, dass der unterschiedliche Krankheitsverlauf zwischen Kindern/Jugendlichen sowie Erwachsenen durch Unterschiede in der Tumorbiologie bedingt ist (Vlenterie et al., 2015). Mit steigendem Alter wird eine zunehmende Instabilität der Chromosomen und Reparaturmechanismen beobachtet (Lagarde et al., 2013). Die Chromosomeninstabilität des Synovialsarkoms geht häufiger mit einer Metastasierung einher. Eine prospektive Studie mit 61 Patienten zwischen 4 und 24 Jahren zeigte bei Patienten mit Metastasen einen erhöhten genetischen Index als Zeichen einer Chromosomeninstabilität und in der Folge einen ungünstigeren Verlauf (Orbach et al., 2018). In diesem Zusammenhang wurde ein Score entwickelt (CINSARC), der die Chromosomeninstabilität und Komplexität des Gens beinhaltet und als genomischer Biomarker fungieren soll (Lagarde et al., 2013). Warum trotz einer bei allen Patienten vorhandenen X18-Translokation manche Tumoren eine höhere chromosomale Instabilität aufweisen als andere, ist bislang nicht klar.

5.1.3 Die Lokalisation des Primarius als Risikofaktor

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigen die Patienten mit Synovialsarkom im Bereich der Extremität ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit Synovialsarkom im Bereich des Stamms ($p=0,043$). Die acht Patienten mit einem Synovialsarkom im Kopf- oder Halsbereich wurden in die Analyse nicht eingeschlossen.

In der Literatur wird in mehreren Studien die prognostische Relevanz der Primärlokalisierung im Hinblick auf das Gesamtüberleben beschrieben. Sultan et al. stellten in einer Untersuchung von 1268 Patientendaten fest, dass Patienten mit einem Synovialsarkom an der Extremität länger überlebten als solche, die den Primarius an einer anderen Lokalisation wie zum Beispiel Stamm, Kopf oder Hals aufwiesen (Sultan et al., 2009). Vlenterie et al. zeigten ebenfalls, dass die Lokalisation des Synovialsarkoms das Überleben der Patienten beeinflusst. Ein am Stamm lokalisiertes Synovialsarkom war mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (Vlenterie et al., 2015). Entsprechend wiesen Smolle et al. in einem Kollektiv von 248 Patienten nach, dass ein an den Extremitäten lokalisiertes Synovialsarkom einen unabhängigen positiven Prognosefaktor im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben darstellt (Smolle et al., 2019). Aytekin et al. beobachteten in einer retrospektiven Studie ein signifikant besseres 10-Jahres-Gesamtüberleben bei den Patienten mit einem Synovialsarkom an der Extremität im Gegensatz zu den Personen mit einem Synovialsarkom am Stamm (62% vs. 27%) (Aytekin et al., 2020).

Eine mögliche Erklärung für den Prognoseunterschied ist das unterschiedliche klinische Erscheinungsbild. Tritt ein Synovialsarkom an einer Extremität auf, fällt es klinisch zu einem früheren Zeitpunkt auf (Palpation/Bewegungseinschränkung), sodass auch die weitere diagnostische Abklärung früher erfolgt. Darüber hinaus ist das Synovialsarkom im Bereich der Extremität operativ oft besser zugänglich. Im Unterschied dazu treten bei Synovialsarkomen im Retroperitonealbereich erst spät unspezifische Symptome auf und die Diagnose wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt (Mangla & Gasalberti, 2023). Während im Bereich von Extremitäten im Falle von Rezidiven ggf. auch eine Amputation möglich ist, lassen sich intraabdominelle Rezidive oft nicht mehr radikal lokal therapieren.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigen sich folgende Ergebnisse: Synovialsarkome am Stamm waren im Vergleich zu denen an der Extremität selten kleiner als 5cm (10% vs.

53%). Zusätzlich waren in der älteren Patientengruppe häufiger Synovialsarkome am Stamm zu finden (76% vs. 24%).

5.1.4 Die Größe des Primarius als Risikofaktor

Ein weiterer Prognosefaktor ist die Größe des Synovialsarkoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In dem untersuchten Kollektiv wird zwischen drei Gruppen unterschieden (<5cm, 5-10cm, >10cm). Die zahlenmäßig kleinste Gruppe bilden die Patienten mit einem Synovialsarkom über 10cm (15 Personen), gefolgt von denen mit einer Tumorgöße <5cm (34 Personen). In dem untersuchten Kollektiv haben 49 Patienten eine Tumorgöße von 5-10cm, diese Subgruppe ist also die größte Gruppe. Patienten mit kleinem Tumor (<5cm) zeigen das beste Überleben, gefolgt von Patienten mit einem 5-10cm großen Tumor. Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate ist bei den Patienten mit Tumorgöße >10cm zu verzeichnen. Die Überlebensunterschiede zeigen keine statistische Signifikanz ($p=0,576$).

Die Erkenntnis, dass ein kleines Synovialsarkom mit einer besseren Prognose assoziiert ist, wird in der Literatur von einigen Autoren beschrieben. Deshmukh et al. wiesen in einer Studie mit 135 Patienten nach, dass ein kleiner Tumordurchmesser mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist. Das 10-Jahres-Überleben lag bei einer Tumorgöße unter 5cm bei 88%, bei Tumorgöße 5 – 10cm bei 38% und bei über 10cm bei 8%. In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit einem Synovialsarkom >10cm (18-fach schlechteres Überleben). Die Erkrankten mit einem 5-10cm großen Tumor zeigten ein dreifach schlechteres Überleben als diejenigen mit einem Synovialsarkom kleiner als 5cm. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen Deshmukh et al. insbesondere für Hochrisikopatienten ein aggressiveres Therapieregime (Deshmukh et al., 2004). Ferrari et al. identifizierten in einer retrospektiven Analyse von 25 Kindern mit Synovialsarkom die Tumorgöße >5cm sowie die Invasionstiefe des Tumors als wichtigste Prognosefaktoren (Ferrari et al., 1999). Smolle et al. stellten bei einer Tumorgöße von unter 5cm, im Vergleich zu Tumoren von 5 – 10cm und über 10cm eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate fest (100 % vs. 77 % vs. 60 %) (Smolle et al., 2019).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv traten die kleinen Synovialsarkome insbesondere bei jüngeren Patienten auf (38%) und waren an den Extremitäten lokalisiert (76%). An dieser Beobachtung wird erneut deutlich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit

durch eine multifaktorielle Risikokonstellation (Alter des Patienten, Tumorlokalisation und Tumorgröße) beeinflusst wird und daher eine isolierte Betrachtung einzelner Tumormerkmale vorsichtig bewertet werden muss.

5.2 Unterschiede hinsichtlich des Überlebens abhängig von verschiedenen Therapieregimen

5.2.1 Chemotherapie vs. Keine Chemotherapie

In dem vorliegenden Patientenkollektiv überlebten nach fünf Jahren die Patienten ohne perioperative Chemotherapie prozentual häufiger als die Vergleichsgruppe mit durchgeführter Chemotherapie (72% vs. 56%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,271$).

Die Indikationsstellung zur Chemotherapie bei der Behandlung des Synovialsarkoms wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Eilber et al., 2007; Fiore et al., 2021; Rothermundt et al., 2018; Scheer et al., 2021).

Ferrari et al berichten in einer Studie über 271 Patienten mit einem Synovialsarkom. Die Patienten waren zwischen 5 und 87 Jahre alt. 41% der Betroffenen erhielten eine Chemotherapie, darunter waren 76% der Patienten jünger als 16 Jahre und 20 % älter als 16 Jahre. Nach der Resektion des Tumors (über 5cm) war eine adjuvante Chemotherapie für alle Altersgruppen ein Vorteil für das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug für Patienten des jüngeren Kollektivs (≤ 16 Jahre) mit einer Tumorgröße über 5cm und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie 66%. Im Vergleich dazu lag die Überlebensrate in demselben Kollektiv ohne durchgeführte Chemotherapie bei 50%. In der älteren Altersgruppe (>16 Jahre) zeigten die Erkrankten, bei denen eine adjuvante Chemotherapie erfolgte, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58%. Die Personen, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde, überlebten zu 56%. Die Autoren stellten fest, dass vor allem jüngere Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten (Ferrari et al., 2004). Als mögliche Erklärung wird eine im höheren Alter verminderte Chemosensitivität diskutiert (Trassard et al., 2001).

Scheer et al. untersuchten in einer Multicenter-Studie ein Kollektiv von 185 Kindern und jungen Erwachsenen. Der Altersdurchschnitt des Kollektivs lag bei 14 Jahren. Bei fast allen Patienten wurde eine adjuvante Chemotherapie unabhängig von Risikofaktoren durchgeführt. Eine Subgruppen-Analyse von 56 Patienten ergab, dass eine Chemotherapie

bei einem low grade Tumor unter 5cm nach R0-Resektion zu einem 3-Jahres-Event-free-survival von 95% führte. Es zeigte sich kein Unterschied zu den Patienten, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde. Dementsprechend sollte bei Kindern mit einem Synovialsarkom und niedrigem Risikoprofil die Indikation zur Chemotherapie zurückhaltend gestellt werden. Im Unterschied dazu wiesen die Patienten der Hochrisiko-Kohorte mit einer perioperativen Chemotherapie bessere Überlebensraten auf als diejenigen ohne Chemotherapie (Scheer et al., 2021).

Italiano et al. untersuchten in einer Studie 1513 erwachsene Patienten mit lokalisierten Weichteilsarkomen, von denen 146 Personen ein Synovialsarkom zeigten. Es wurde ein besseres Metastasenfreies-Überleben sowie Gesamtüberleben bei Patienten mit durchgeführter adjuvanter Chemotherapie festgestellt (Italiano et al., 2010).

Vining et al. analysierten den Krankheitsverlauf von 544 Patienten mit Synovialsarkom. In der Patientengruppe lag der Altersdurchschnitt bei 42 Jahren. Eine adjuvante Chemotherapie führte bei Patienten im Stadium III zu einem signifikant gebesserten Gesamtüberleben ($p=0,028$) (Vining et al., 2017).

Im Gegensatz zu den zuvor zitierten Analysen, die insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Synovialsarkom einen Überlebensvorteil durch eine perioperative Chemotherapie beobachteten, zeigte sich bei Pan et. al kein Überlebensvorteil bei den Patienten mit durchgeführter Chemotherapie. Die Autoren untersuchten ein Kollektiv von 130 Patienten mit Synovialsarkomen. 40 Personen erhielten eine perioperative Chemotherapie und bei den restlichen Erkrankten wurde auf diese verzichtet. Die beiden Kollektive unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation und histologischen Subtyp. Es waren mehr ältere Patienten als junge Erwachsene in dem Kollektiv vertreten, der Altersdurchschnitt im Stadium IV lag bei 50 Jahren, in den früheren Stadien bei 37 Jahren. Eine neoadjuvante Therapie wurde 22 Patienten und eine adjuvante Therapie 15 Patienten verabreicht, die übrigen Patienten erhielten beides. Es stellte sich kein Überlebensunterschied zwischen den beiden Kohorten dar (Pan & Merchant, 2018).

Die hier vorgelegten Daten legen bei primärer Betrachtung keinen Vorteil einer Chemotherapie nahe – im Gegenteil, ein Trend deutet sogar auch in der Hochrisikogruppe auf einen Nachteil der Therapie hin. Möglicherweise ist in der hier untersuchten Kohorte der Auswahlfehler größer, als für die oben beschriebenen Kohorten aus der Literatur. Es fand sich eine Imbalance bei der Primärlokalisation. In der Gruppe ohne durchgeführte Chemotherapie

war bei 69% der Betroffenen das Synovialsarkom an einer Extremität lokalisiert, im Unterschied dazu waren es in der Gruppe mit Chemotherapie 39%. Zudem fanden sich deutlich mehr Patienten mit einem kleinen Synovialsarkom (<5cm) in der Kohorte der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (49% vs. 27%). Möglicherweise muss hier ein anderer statistischer Ansatz gewählt werden, wie z.B. die Durchführung einer Matched-Pair-Analyse, die wiederum eine deutlich größere Zahl von Patienten erforderlich macht. Insbesondere für zukünftige randomisierte Studien bei Synovialsarkomen können daher die hier vorliegenden Daten relevante Referenzpunkte für das Studiendesign liefern.

Ob alternative medikamentöse Therapien eine höhere Wirksamkeit haben könnten, ist im Kontext perioperativer Therapien bislang nur in einer Studie untersucht worden. Im Rahmen der ISG-Studie war randomisiert eine Therapie mit hochdosiertem Ifosfamid mit einer Standardtherapie (Epirubicin/Ifosfamid) untersucht worden (Gronchi et al., 2017). Ifosfamid als experimenteller Arm war hier weniger wirksam. Weitere prospektive Studien wurden für Synovialsarkome nicht durchgeführt. Allerdings sind Medikamente, die in der metastasierten Situation eingesetzt werden, in der Regel weniger effektiv darin, objektive Remissionen zu erzielen. Diese gelten allerdings als Surrogat für „cell kill“ – also der Abtötung von residuellen Tumorzellen, um die es bei einer perioperativen Therapie im Kern geht. Insbesondere Trabectedin und der Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib sind zwei Medikamente, die bei einem fortgeschrittenen Synovialsarkom als Zweit- und Drittlinientherapie angewandt werden. Sie weisen eine gute Verträglichkeit auf, erzielen jedoch kaum objektive Remissionen (El Beaino et al., 2017; Stacchiotti & Van Tine, 2018; Wilding et al., 2019).

5.2.2 Sarculator

Die Stadien Einteilung mittels TNM-Klassifikation weist für verschiedene histologische Subgruppen teilweise dramatisch unterschiedliche Vorhersagewerte auf. Am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center werden seit einigen Jahren Nomogramme für Sarkompatienten entwickelt, die neben Größe, Lage und Grading u.a. auch den histologischen Subtyp integrieren (Canter et al., 2008).

Ein weiteres, insbesondere in Europa im Alltag häufig eingesetztes Tool ist der Sarculator, ein App- oder Webbasiertes Berechnungswerkzeug, mit Hilfe dessen die Wahrscheinlichkeit

für das Überleben nach 5-10 Jahren nach den wichtigsten klinischen und pathologischen Risikofaktoren berechnet werden kann. Das Ergebnis ermöglicht die Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen, die wiederum einen hohen prädiktiven Wert für die Wirksamkeit einer adjuvanten oder einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte (Pasquali et al., 2019).

Der Sarculator berücksichtigt das Patientenalter bei Diagnosestellung, die Tumorgröße, das Grading und den histologischen Subtyp des Weichteilsarkoms (Callegaro et al., 2016).

Voss et al. verglichen retrospektiv den Krankheitsverlauf von 9738 Patienten mit einem Sarkom der Extremität oder des Stamms mit dem im Sarculator prognostizierten Verlauf. Sie berichteten, dass die vorhergesagte Prognose mit dem eingetretenen Krankheitsverlauf insbesondere in dem Stadium I und II gut übereinstimmte (Voss et al., 2022). Auch wir konnten eine visuelle Auftrennung unserer Kohorten mittels Kaplan-Meier-Kurven darstellen – wobei aufgrund der geringen Patientenanzahl diese Unterschiede nicht statistisch signifikant waren.

Im Weiteren haben wir den prädiktiven Wert des Sarculators für die Wirksamkeit einer Chemotherapie für Synovialsarkome rekapituliert. Die rezenten Publikationen analysierten Patienten mit Weichteilsarkomen im Allgemeinen und es erfolgte keine isolierte Betrachtung der histologischen Subtypen. Das hier untersuchte Patientenkollektiv wurde mit Hilfe des Sarculators in Hoch- und Niedrigrisikogruppen eingeteilt. Hierfür wurde die Grenze bei verschiedenen prognostizierten Überlebenswahrscheinlichkeiten festgelegt (60%, 70% und 80%). Es zeigte sich in keiner der Gruppen ein Vorteil für die Patienten mit durchgeführter Chemotherapie – im Gegenteil – eher ein Trend zugunsten der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten.

Im Gegensatz zu dem Ergebnis in der hier untersuchten Patientengruppe stellten Pasquali et al. einen Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Chemotherapie für Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom fest. In der Studie wurden die Patienten mit Hilfe des Sarculators in zwei Risikogruppen eingeteilt. Die Grenze wurde bei 60% vorhergesagter Überlebenswahrscheinlichkeit festgelegt (Pasquali et al., 2022). Aber es wurden hierbei eben alle Sarkomsubgruppen gepoolt, eine Synovialsarkom-spezifische Subgruppenanalyse mit 26 Patienten legte hier einen Vorteil einer Doxo/Ifosfamid-haltigen Kombination nahe – allerdings bei nur 7 Patienten im Kontrollarm.

Folgende Gründe für das hier vorgestellte Ergebnis sind zu diskutieren:

In der Hochrisikokohorte ohne Chemotherapie sind Synovialsarkome häufiger an den Extremitäten lokalisiert (55% vs. 38%). Zusätzlich ist zu beachten, dass der Sarculator

Komorbiditäten nicht beachtet und nicht den Einschluss aller Primärlokalisationen ermöglicht. Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen ist klein und daher besonders fehleranfällig. Des Weiteren wurde keine Differenzierung hinsichtlich der Dosisintensität der Chemotherapeutika und Therapieadhärenz durchgeführt.

Interessanterweise hat die multivariate Analyse in unserer Patientenkohorte lediglich das männliche Geschlecht als signifikanten Risikofaktor für das MFS ergeben. Möglicherweise sollte dies für zukünftige Prognosetools zusätzlich erwogen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit zukünftig mehr subtypenspezifische prospektive Studien zu multimodalen Therapien durchzuführen. Eine Chemotherapie erscheint für Patienten mit Synovialsarkomen aufgrund der kontroversen Datenlage sinnvollerweise eine Einzelentscheidung zu bleiben. Eine eindeutige Empfehlung kann auch nach Durchsicht der bisherigen Literatur nicht gegeben werden. Die Frage, welche Patienten von einer Chemotherapie profitieren und ob der Vorteil altersabhängig ist, bleibt nach wie vor ungeklärt.

Benjamin et al. empfehlen in zukünftigen Studien den Sarculator anzuwenden, um eine individuelle Beratung der Patienten hinsichtlich einer adjuvanten Systemtherapie vorzunehmen (Benjamin, 2022). Unsere Daten legen nahe, dass prognostische Scores wie der Sarculator auch prospektiv geprüft werden müssen und ggf. auch weitere Risikofaktoren, wie z.B. das Geschlecht, integrieren sollten.

5.2.3 Radiotherapie vs. keine Radiotherapie

Neben der operativen Entfernung des Tumors stellt die Radiotherapie einen festen Bestandteil im Therapieregime des Synovialsarkoms dar. In diesem Zusammenhang ist das Thema des Resektionsrandes von Bedeutung. Bei Synovialsarkomen ist zwischen Patienten mit einem R0 Status und einem mikroskopischem oder makroskopischem R 1 Status zu unterscheiden.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zugunsten der Patienten, die eine perioperative Radiotherapie erhielten ($p=0,797$). Nach fünf Jahren überlebten in der Kohorte mit durchgeführter Radiotherapie 62% der Patienten, in der Vergleichsgruppe 51%. Bei jüngeren Patienten wurde häufiger auf eine Radiotherapie verzichtet (38% vs. 62%).

Brecht et al. stellten in einer Studie mit 150 Patienten im Alter von 1 bis 21 Jahre fest, dass eine Radiotherapie zu einem 5- Jahres-Event-free-survival (EFS) bei 81% der Patienten führte. Im Unterschied dazu zeigte die Gruppe ohne Radiotherapie ein EFS von 78% (Brecht et al., 2006).

Die Daten von Orbach et al. manifestierten, dass auch bei einer R1-Resektion, definiert als mikroskopisch inkomplett reseziert, eine Radiotherapie nicht zwingend angeschlossen werden muss. Insbesondere bei jungen Patienten mit kleinen und vollständig resezierten Synovialsarkom sollte die Indikationsstellung individuell und unter Berücksichtigung der Lokalisation gestellt werden, um mögliche Risiken der Strahlentherapie wie Sekundär-Malignome zu minimieren (Orbach et al., 2011).

In den Untersuchungen von Scheer et al. wurden 185 Patienten und ihr Krankheitsverlauf analysiert. Es stellte sich kein Überlebensvorteil bei den Patienten mit einer postoperativen Radiotherapie dar. Auch bei Patienten mit einer R1 Resektion des Tumors führte die Bestrahlung nicht zu einem verbesserten Überleben. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch zu beachten, dass alle Patienten eine Chemotherapie erhielten (Scheer et al., 2021).

Venkatramani et al. untersuchten die Therapieregime und das jeweilige Überleben von 138 Patienten mit Synovialsarkom. Alle Patienten waren jünger als 30 Jahre und es lag bei allen Betroffenen eine lokalisierte Erkrankung vor. Es zeigte sich, dass vor allem bei Kindern und Jugendlichen mit lokalisiertem Synovialsarkom in vielen Fällen auf eine Radiotherapie verzichtet oder zumindest die Strahlendosis reduziert werden sollte. Insbesondere bei vollständig resezierten Sarkomen mit niedrigem Risikoprofil sollte auf eine Radiotherapie verzichtet werden (Venkatramani et al., 2021).

Dementsprechend lauten die aktuellen Empfehlungen der European Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe bei Patienten mit einem R0 Status nach der Operation auf eine Bestrahlung unabhängig von Tumorgröße und -stadium zu verzichten (Scheer et al., 2021). Allerdings muss hier hervorgehoben werden, dass bei jungen Patienten, insbesondere Kindern in Wachstumsphase, die Langzeitmorbidität einer Strahlentherapie sehr viel bedeutsamer ist. Bei Erwachsenen, insbesondere bei knappen Resektionen und komplexer anatomischer Lage steht die Strahlentherapie im klinischen Alltag nicht zur Disposition.

Es wird deutlich, dass neben der Chemotherapie auch die Indikationsstellung zur Radiotherapie bei der Behandlung des Synovialsarkoms kritisch diskutiert wird. In diesem Zusammenhang sind insbesondere der postoperative Randstatus sowie das Risikoprofil des einzelnen Patienten zu beachten.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Arbeit rekapituliert die in der Literatur bekannten Prognosefaktoren für eine Kohorte von überwiegend erwachsenen Synovialsarkompatienten. Das männliche Geschlecht ergibt sich als einziger hoch-signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für das MFS in der multivariaten Analyse. Mithilfe des Sarculator lässt sich in der vorliegenden Patientengruppe ein Risikokollektiv identifizieren – allerdings reicht auch diese große, Single-Center-Analyse nicht aus, um eine statistisch signifikante Trennung der Kohorten zu erreichen.

Der Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie ist anhand der vorliegenden Untersuchung nicht zu belegen. Der Trend eines Überlebensnachteils könnte auf einem Auswahlfehler beruhen. Hierbei sind in zukünftigen Analysen Matched-Pair-Analysen zu empfehlen, die jedoch eine deutlich größere Anzahl an Patienten erfordern. Allerdings unterstreicht das Ergebnis, dass für Synovialsarkome dringlich prospektive, randomisierte Studien erforderlich sind, um eine Über- als auch eine Untertherapie zu vermeiden und ggf. auch Referenzkohorten für neue, effektivere Therapien zu definieren. In diesem Zusammenhang sollten auch altersspezifische Aspekte der Tumorbilogie untersucht werden, um auch harmonisierte Behandlungsprotokolle bei Jugendlichen und Erwachsenen zu ermöglichen.

7. LIMITATIONEN DER STUDIE

Die vorliegende Arbeit weist verschiedene Limitationen auf.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, die nur eine begrenzte Datentiefe ermöglicht. Insbesondere bei der Bewertung des Stellenwertes einer Chemotherapie konnten umfassende Daten zur Zahl der Behandlungszyklen, der Dosisintensität oder auch von Komorbiditäten nicht berücksichtigt werden und die Zahl der Patienten in der Kontrollgruppe (keine Chemotherapie) ist deutlich kleiner als die in der Gruppe der Patienten mit erfolgter Chemotherapie. Zudem ist der Beobachtungszeitraum für einige Patienten begrenzt, weshalb späte Rezidive möglicherweise nicht erfasst werden.

Darüber hinaus kann in dem hier beobachteten Kollektiv auch einen Zuweisungsfehler vorliegen. Große Zentren werden häufig für Beratungen von rezidierten, metastasierten Patienten herangezogen. In dieser Arbeit wurden auch Patienten, die sich im Rahmen einer Behandlung für eine metastasierte Erkrankung vorgestellt hatten, in die Analyse mit einbezogen. Die Daten zur (außerhalb durchgeführten) Lokaltherapie wurden mit in die Datenbank aufgenommen. Es könnte also hier zu einer negativen Selektion von Patienten gekommen sein, die trotz perioperativer Chemotherapie rezidiert sind.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Synovialsarkome sind hochmaligne Weichgewebssarkome, die überwiegend in den Extremitäten und vorwiegend bei jüngeren Erwachsenen vorkommen. Die Erkrankung ist durch eine rekurrente Translokation (X;18) charakterisiert und die operative Therapie steht im Zentrum der Behandlung. Bisher gibt es nur wenige größere Behandlungs-Kohorten von erwachsenen Patienten mit Synovialsarkomen, die für eine Beratung von Patienten herangezogen werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, die am Westdeutschen Tumorzentrum in Essen im Zeitraum von 2002 bis 2018 für eine Behandlung vorstellig wurden, in einer Datenbank zusammengefasst. Es wurden 135 Patienten in die Analyse eingeschlossen und demographische Faktoren sowie Daten zu Therapien und Überleben retrospektiv erfasst.

Das Patientenkollektiv umfasste 68 Frauen (50%) und 67 Männer (50%), der Altersdurchschnitt lag bei 40 Jahren und die mediane Beobachtungszeit waren 46 Monate. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 35 Patienten metastasiert, bei 100 Patienten lag eine lokalisierte Erkrankung vor. In der univariaten Analyse zeigten sich als Risikofaktoren für das Gesamtüberleben und das Metastasenfreie-Überleben das männliche Geschlecht, ein höheres Erkrankungsalter, eine große Tumorgroße sowie die Lokalisation Stamm. In der multivariaten Analyse fand sich in dieser Kohorte als einziger unabhängiger Risikofaktor das männliche Geschlecht für die Entwicklung von Metastasen ($p=0,007$). Den Stellenwert einer Chemotherapie konnte in dieser Kohorte nicht ausreichend bewertet werden. Hier waren die Kontrollgruppen, die keine Chemotherapie erhielten, sehr klein und es wurden auch Patienten eingeschlossen, die sich erst bei Diagnose von Metastasen am Zentrum vorstellten.

Die hier vorgelegte Kohorte stellt eine der größten Single-Center-Analysen von Patienten mit Synovialsarkomen dar und kann als eine zusätzliche Beratungsgrundlage für Patienten dienen. Für die Bewertung des Stellenwertes einer Chemotherapie sind größere Patientenkollektive nötig, die bestenfalls im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse verglichen werden sollten.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., Winchester, D. P. (2017): The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67, 93-99.
2. Aytekin, M. N., Ozturk, R., Amer, K., Yapar, A. (2020): Epidemiology, incidence, and survival of synovial sarcoma subtypes: SEER database analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 28, 2309499020936009.
3. Benjamin, R. S. (2022): There is more to soft tissue sarcomas than just grade and size. *Cancer* 128, 28-29.
4. Bianchi, G., Sambri, A., Righi, A., Dei Tos, A. P., Picci, P., Donati, D. (2017): Histology and grading are important prognostic factors in synovial sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 43, 1733-1739.
5. Bilgeri, A., Klein, A., Lindner, L. H., Nachbichler, S., Knosel, T., Birkenmaier, C., Jansson, V., Baur-Melnyk, A., Durr, H. R. (2020): The Effect of Resection Margin on Local Recurrence and Survival in High Grade Soft Tissue Sarcoma of the Extremities: How Far Is Far Enough? *Cancers (Basel)* 12, 2560
6. Brecht, I. B., Ferrari, A., Int-Veen, C., Schuck, A., Mattke, A. C., Casanova, M., Bisogno, G., Carli, M., Koscielniak, E., Treuner, J. (2006): Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr Blood Cancer* 46, 11-17.
7. Callegaro, D., Miceli, R., Bonvalot, S., Ferguson, P., Strauss, D. C., Levy, A., Griffin, A., Hayes, A. J., Stacchiotti, S., Pechoux, C. L., Smith, M. J., Fiore, M., Dei Tos, A. P., Smith, H. G., Mariani, L., Wunder, J. S., Pollock, R. E., Casali, P. G., Gronchi, A. (2016): Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17, 671-680.
8. Canter, R. J., Beal, S., Borys, D., Martinez, S. R., Bold, R. J., Robbins, A. S. (2010): Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas. *J Am Coll Surg* 210, 191-198 e192.
9. Canter, R. J., Qin, L. X., Maki, R. G., Brennan, M. F., Ladanyi, M., Singer, S. (2008): A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res* 14, 8191-8197.

10. Casali, P. G., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Alava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R. L., Hassan, B., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R. L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kasper, B., Kopeckova, K., Krakorova, D. A., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Pantaleo, M. A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A. L., Reichardt, P., Robinson, M. H., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Schoffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W. T. A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O., Blay, J. Y., Committee, E. G., Euracan. (2018): Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29, iv268-iv269.
11. Chan, J. A., McMenamin, M. E., Fletcher, C. D. (2003): Synovial sarcoma in older patients: clinicopathological analysis of 32 cases with emphasis on unusual histological features. *Histopathology* 43, 72-83.
12. Chandrasekar, C. R., Wafa, H., Grimer, R. J., Carter, S. R., Tillman, R. M., Abudu, A. (2008): The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br* 90, 203-208.
13. Choi, J. H., Ro, J. Y. (2021): The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* 28, 44-58.
14. Chotel, F., Unnithan, A., Chandrasekar, C. R., Parot, R., Jeys, L., Grimer, R. J. (2008): Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br* 90, 1090-1096.
15. Coindre, J. M., Trojani, M., Contesso, G., David, M., Rouesse, J., Bui, N. B., Bodaert, A., De Mascarel, I., De Mascarel, A., Goussot, J. F. (1986): Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58, 306-309.
16. Corey, R. M., Swett, K., Ward, W. G. (2014): Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. *Cancer Med* 3, 1404-1415.
17. Davis, A. M., O'Sullivan, B., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Hammond, A., Benk, V., Kandel, R., Goddard, K., Freeman, C., Sadura, A., Zee, B., Day, A., Tu, D., Pater, J., Canadian Sarcoma, G., Trial, N. C. I. C. C. T. G. R. (2005): Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 75, 48-53.
18. Desar, I. M. E., Fleuren, E. D. G., van der Graaf, W. T. A. (2018): Systemic Treatment for Adults with Synovial Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 19, 13.
19. Deshmukh, R., Mankin, H. J., Singer, S. (2004): Synovial sarcoma: the importance of size and location for survival. *Clin Orthop Relat Res*, 155-161.

20. Eilber, F. C., Brennan, M. F., Eilber, F. R., Eckardt, J. J., Grobmyer, S. R., Riedel, E., Forscher, C., Maki, R. G., Singer, S. (2007): Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg* 246, 105-113.
21. El Beaino, M., Araujo, D. M., Lazar, A. J., Lin, P. P. (2017): Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biologic Targets to Improve Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol* 24, 2145-2154.
22. Feng, Q., Wang, D., Guo, P., Zhang, Z., Feng, J. (2022): Apatinib Functioned as Tumor Suppressor of Synovial Sarcoma through Regulating miR-34a-5p/HOXA13 Axis. *Comput Math Methods Med* 2022, 7214904.
23. Ferrari, A., Casanova, M., Massimino, M., Luksch, R., Cefalo, G., Lombardi, F., Galimberti, S., Riganti, G., Fossati-Bellani, F. (1999): Synovial sarcoma: report of a series of 25 consecutive children from a single institution. *Med Pediatr Oncol* 32, 32-37.
24. Ferrari, A., Chi, Y. Y., De Salvo, G. L., Orbach, D., Brennan, B., Randall, R. L., McCarville, M. B., Black, J. O., Alaggio, R., Hawkins, D. S., Bisogno, G., Spunt, S. L. (2017): Surgery alone is sufficient therapy for children and adolescents with low-risk synovial sarcoma: A joint analysis from the European paediatric soft tissue sarcoma Study Group and the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* 78, 1-6.
25. Ferrari, A., De Salvo, G. L., Brennan, B., van Noesel, M. M., De Paoli, A., Casanova, M., Francotte, N., Kelsey, A., Alaggio, R., Oberlin, O., Carli, M., Ben-Arush, M., Bergeron, C., Merks, J. H., Jenney, M., Stevens, M. C., Bisogno, G., Orbach, D. (2015): Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol* 26, 567-572.
26. Ferrari, A., Gronchi, A., Casanova, M., Meazza, C., Gandola, L., Collini, P., Lozza, L., Bertulli, R., Olmi, P., Casali, P. G. (2004): Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 101, 627-634.
27. Fiore, M., Sambri, A., Spinnato, P., Zucchini, R., Giannini, C., Caldari, E., Pirini, M. G., De Paolis, M. (2021): The Biology of Synovial Sarcoma: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Curr Treat Options Oncol* 22, 109.
28. Gafencu, D. A., Welter, S., Cheufou, D. H., Ploenes, T., Stamatis, G., Stuschke, M., Theegarten, D., Taube, C., Bauer, S., Aigner, C. (2017): Pulmonary metastasectomy for sarcoma-Essen experience. *J Thorac Dis* 9, S1278-S1281.
29. Gazendam, A. M., Popovic, S., Munir, S., Parasu, N., Wilson, D., Ghert, M. (2021): Synovial Sarcoma: A Clinical Review. *Curr Oncol* 28, 1909-1920.
30. Georgiev, A. A., Tashkova, D., Chervenkov, L., Anastasova, V., Kitova, T. (2023): Primary synovial sarcoma of the shoulder: Case report of the "triple sign" on proton density magnetic resonance imaging. *Radiol Case Rep* 18, 943-947.

31. Ghert, M. A., Abudu, A., Driver, N., Davis, A. M., Griffin, A. M., Pearce, D., White, L., O'Sullivan, B., Catton, C. N., Bell, R. S., Wunder, J. S. (2005): The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 12, 10-17.
32. Gingrich, A. A., Marrufo, A. S., Liu, Y., Li, C. S., Darrow, M. A., Monjazebe, A. M., Thorpe, S. W., Canter, R. J. (2020): Radiotherapy is Associated With Improved Survival in Patients With Synovial Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. *J Surg Res* 255, 378-387.
33. Goldwasser, F. (2011): Clinical Approach in Soft Tissue Tumors. In: Klijanienko, J., Lagacé R. (Eds.): *Soft Tissue Tumors: A Multidisciplinary, Decisional Diagnostic Approach*. 1st Edition; S. 1-20. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell
34. Grabellus, F., Kraft, C., Sheu-Grabellus, S. Y., Bauer, S., Podleska, L. E., Lauenstein, T. C., Pottgen, C., Konik, M. J., Schmid, K. W., Taeger, G. (2011): Tumor vascularization and histopathologic regression of soft tissue sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. *J Surg Oncol* 103, 371-379.
35. Gronchi, A., Ferrari, S., Quagliuolo, V., Broto, J. M., Pousa, A. L., Grignani, G., Basso, U., Blay, J. Y., Tendero, O., Beveridge, R. D., Ferraresi, V., Lugowska, I., Merlo, D. F., Fontana, V., Marchesi, E., Donati, D. M., Palassini, E., Palmerini, E., De Sanctis, R., Morosi, C., Stacchiotti, S., Bague, S., Coindre, J. M., Dei Tos, A. P., Picci, P., Bruzzi, P., Casali, P. G. (2017): Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 18, 812-822.
36. Group, E. S. E. S. N. W. (2014): Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3, iii102-112.
37. Guillou, L., Benhattar, J., Bonichon, F., Gallagher, G., Terrier, P., Stauffer, E., Somerhausen Nde, S., Michels, J. J., Jundt, G., Vince, D. R., Taylor, S., Genevay, M., Collin, F., Trassard, M., Coindre, J. M. (2004): 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* 22, 4040-4050.
38. Harb, W. J., Luna, M. A., Patel, S. R., Ballo, M. T., Roberts, D. B., Sturgis, E. M. (2007): Survival in patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size, and extension. *Head Neck* 29, 731-740.
39. Hazelbag, H. M., Szuhai, K., Tanke, H. J., Rosenberg, C., Hogendoorn, P. C. (2004): Primary synovial sarcoma of the heart: a cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH of a case with a complex karyotype. *Mod Pathol* 17, 1434-1439.

40. Hoiczky, M., Grabellus, F., Podleska, L., Ahrens, M., Schwindenhammer, B., Taeger, G., Pottgen, C., Schuler, M., Bauer, S. (2013): Trabectedin in metastatic soft tissue sarcomas: Role of pretreatment and age. *Int J Oncol* 43, 23-28.
41. Italiano, A., Delva, F., Mathoulin-Pelissier, S., Le Cesne, A., Bonvalot, S., Terrier, P., Trassard, M., Michels, J. J., Blay, J. Y., Coindre, J. M., Bui, B. (2010): Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 21, 2436-2441.
42. Judson, I., Verweij, J., Gelderblom, H., Hartmann, J. T., Schoffski, P., Blay, J. Y., Kerst, J. M., Sufliarsky, J., Whelan, J., Hohenberger, P., Krarup-Hansen, A., Alcindor, T., Marreaud, S., Litiere, S., Hermans, C., Fisher, C., Hogendoorn, P. C., dei Tos, A. P., van der Graaf, W. T., European, O., Treatment of Cancer Soft, T., Bone Sarcoma, G. (2014): Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15, 415-423.
43. Kasper, B., Sleijfer, S., Litiere, S., Marreaud, S., Verweij, J., Hodge, R. A., Bauer, S., Kerst, J. M., van der Graaf, W. T. (2014): Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Ann Oncol* 25, 719-724.
44. Krieg, A. H., Hefti, F., Speth, B. M., Jundt, G., Guillou, L., Exner, U. G., von Hochstetter, A. R., Cserhati, M. D., Fuchs, B., Mouhsine, E., Kaelin, A., Klenke, F. M., Siebenrock, K. A. (2011): Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Ann Oncol* 22, 458-467.
45. Kubicek, P., Cesne, A. L., Lervat, C., Toulmonde, M., Chevreau, C., Duffaud, F., Le Nail, L. R., Morelle, M., Gaspar, N., Verite, C., Castex, M. P., Penel, N., Saada, E., Causeret, S., Bertucci, F., Perrin, C., Bompas, E., Orbach, D., Laurence, V., Piperno-Neumann, S., Anract, P., Rios, M., Gentet, J. C., Mascard, E., Pannier, S., Blouin, P., Carrere, S., Chaigneau, L., Soibinet-Oudot, P., Corradini, N., Boudou-Rouquette, P., Ruzic, J. C., Lebrun-Ly, V., Dubray-Longeras, P., Varatharajah, S., Lebbe, C., Ropars, M., Kurtz, J. E., Guillemet, C., Lotz, J. P., Berchoud, J., Cherrier, G., Ducimetiere, F., Chemin, C., Italiano, A., Honore, C., Desandes, E., Blay, J. Y., Gouin, F., Marec-Berard, P. (2023): Management and outcomes of adolescent and young adult sarcoma patients: results from the French nationwide database NETSARC. *BMC Cancer* 23, 69.
46. Laasri, K., Zhim, M., Halfi, I. M., Imrani, K., Billah, N. M., Nassar, I. (2023): Metastatic pulmonary synovial sarcoma: A double coincidence: Case report. *Radiol Case Rep* 18, 878-881.
47. Ladanyi, M., Antonescu, C. R., Leung, D. H., Woodruff, J. M., Kawai, A., Healey, J. H., Brennan, M. F., Bridge, J. A., Neff, J. R., Barr, F. G., Goldsmith, J. D., Brooks, J. S., Goldblum, J. R., Ali, S. Z., Shipley, J., Cooper, C. S., Fisher, C., Skytting, B., Larsson, O. (2002): Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of

- synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 62, 135-140.
48. Lagarde, P., Przybyl, J., Brulard, C., Perot, G., Pierron, G., Delattre, O., Sciot, R., Wozniak, A., Schoffski, P., Terrier, P., Neuville, A., Coindre, J. M., Italiano, A., Orbach, D., Debiec-Rychter, M., Chibon, F. (2013): Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric and adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol* 31, 608-615.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/044OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/> (abgerufen am 09.09.2023)
50. Liang, C., Mao, H., Tan, J., Ji, Y., Sun, F., Dou, W., Wang, H., Wang, H., Gao, J. (2015): Synovial sarcoma: Magnetic resonance and computed tomography imaging features and differential diagnostic considerations. *Oncol Lett* 9, 661-666.
51. Mangla, A., Gasalberti, D. P. (2023): Synovial Cell Sarcoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 6, 2023 www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587366/
52. Mezzelani, A., Mariani, L., Tamborini, E., Agus, V., Riva, C., Lo Vullo, S., Fabbri, A., Stumbo, M., Azzarelli, A., Casali, P. G., Gronchi, A., Sozzi, G., Pierotti, M. A., Pilotti, S. (2001): SYT-SSX fusion genes and prognosis in synovial sarcoma. *Br J Cancer* 85, 1535-1539.
53. Mullen, J. R., Zagars, G. K. (1994): Synovial sarcoma outcome following conservation surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 33, 23-30.
54. Naing, K. W., Monjazebe, A. M., Li, C. S., Lee, L. Y., Yang, A., Borys, D., Canter, R. J. (2015): Perioperative radiotherapy is associated with improved survival among patients with synovial sarcoma: A SEER analysis. *J Surg Oncol* 111, 158-164.
55. O'Donnell, P. W., Griffin, A. M., Eward, W. C., Sternheim, A., Catton, C. N., Chung, P. W., O'Sullivan, B., Ferguson, P. C., Wunder, J. S. (2014): The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 120, 2866-2875.
56. O'Sullivan, B., Davis, A. M., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Kandel, R., Goddard, K., Sadura, A., Pater, J., Zee, B. (2002): Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359, 2235-2241.
57. O'Sullivan, B. (2020): Knochen- und Weichteiltumoren. In: Wittekind, C. (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage; S.157-167, Weinheim: WILEY-VCH
58. O'Sullivan, P. J., Harris, A. C., Munk, P. L. (2008): Radiological features of synovial cell sarcoma. *Br J Radiol* 81, 346-356.

59. Ohmoto, A., Nakano, K., Fukuda, N., Wang, X., Urasaki, T., Hayashi, N., Suto, H., Udagawa, S., Oki, R., Sato, Y., Yunokawa, M., Ono, M., Saito, M., Minami, Y., Hayakawa, K., Tanizawa, T., Ae, K., Matsumoto, S., Tomomatsu, J., Takahashi, S. (2023): Clinical characteristics of sarcoma cases in which long-term disease control was achieved with trabectedin treatment: A retrospective study. *PLoS One* 18, e0280508.
60. Orbach, D., Mc Dowell, H., Rey, A., Bouvet, N., Kelsey, A., Stevens, M. C. (2011): Sparing strategy does not compromise prognosis in pediatric localized synovial sarcoma: experience of the International Society of Pediatric Oncology, Malignant Mesenchymal Tumors (SIOP-MMT) Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 57, 1130-1136.
61. Orbach, D., Mosseri, V., Pissaloux, D., Pierron, G., Brennan, B., Ferrari, A., Chibon, F., Bisogno, G., De Salvo, G. L., Chakiba, C., Corradini, N., Minard-Colin, V., Kelsey, A., Ranchere-Vince, D. (2018): Genomic complexity in pediatric synovial sarcomas (Synobio study): the European pediatric soft tissue sarcoma group (EpSSG) experience. *Cancer Med* 7, 1384-1393.
62. Outani, H., Kakunaga, S., Hamada, K., Takenaka, S., Imura, Y., Nagata, S., Tanaka, T., Tamiya, H., Oshima, K., Naka, N., Kudawara, I., Araki, N., Ueda, T., Yoshikawa, H. (2019): Favorable outcomes of localized synovial sarcoma patients with a high utilization rate of neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 11, 151-156.
63. Palmerini, E., Staals, E. L., Alberghini, M., Zanella, L., Ferrari, C., Benassi, M. S., Picci, P., Mercuri, M., Bacci, G., Ferrari, S. (2009): Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer* 115, 2988-2998.
64. Pan, M., Merchant, M. (2018): Risk Factors Including Age, Stage and Anatomic Location that Impact the Outcomes of Patients with Synovial Sarcoma. *Med Sci (Basel)* 6, 21.
65. Pasquali, S., Colombo, C., Pizzamiglio, S., Verderio, P., Callegaro, D., Stacchiotti, S., Martin Broto, J., Lopez-Pousa, A., Ferrari, S., Poveda, A., De Paoli, A., Quagliuolo, V., Jurado, J. C., Comandone, A., Grignani, G., De Sanctis, R., Palassini, E., Llomboart-Bosch, A., Dei Tos, A. P., Casali, P. G., Picci, P., Gronchi, A. (2018): High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 93, 28-36.
66. Pasquali, S., Palmerini, E., Quagliuolo, V., Martin-Broto, J., Lopez-Pousa, A., Grignani, G., Brunello, A., Blay, J. Y., Tendero, O., Diaz-Beveridge, R., Ferraresi, V., Lugowska, I., Infante, G., Braglia, L., Merlo, D. F., Fontana, V., Marchesi, E., Donati, D. M., Palassini, E., Bianchi, G., Marrari, A., Morosi, C., Stacchiotti, S., Bague, S., Coindre, J. M., Dei Tos, A. P., Picci, P., Bruzzi, P., Miceli, R., Casali, P. G., Gronchi, A. (2022): Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-STs 1001 randomized trial. *Cancer* 128, 85-93.
67. Pasquali, S., Pizzamiglio, S., Touati, N., Litiere, S., Marreaud, S., Kasper, B., Gelderblom, H., Stacchiotti, S., Judson, I., Dei Tos, A. P., Verderio, P., Casali, P. G.,

- Woll, P. J., Gronchi, A., Tissue, E. S., Bone Sarcoma, G. (2019): The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 109, 51-60.
68. Podleska, L. E., Kaya, N., Farzaliyev, F., Pottgen, C., Bauer, S., Taeger, G. (2017): Lower limb function and quality of life after ILP for soft-tissue sarcoma. *World J Surg Oncol* 15, 84.
69. Pretell-Mazzini, J., Barton, M. D., Jr., Conway, S. A., Temple, H. T. (2015): Unplanned excision of soft-tissue sarcomas: current concepts for management and prognosis. *J Bone Joint Surg Am* 97, 597-603.
70. Quan, H., Sreekissoon, S., Wang, Y. (2022): Synovial sarcoma of the head and neck: A review of reported cases on the clinical characteristics and treatment methods. *Front Cell Dev Biol* 10, 1077756.
71. Ray, A., Huh, W. W. (2012): Current state-of-the-art systemic therapy for pediatric soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 14, 311-319.
72. Rothermundt, C., Fischer, G. F., Bauer, S., Blay, J. Y., Grunwald, V., Italiano, A., Kasper, B., Kollar, A., Lindner, L. H., Miah, A., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Putora, P. M. (2018): Pre- and Postoperative Chemotherapy in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Expert Survey. *Oncologist* 23, 461-467.
73. Salerno, K. E., Alektiar, K. M., Baldini, E. H., Bedi, M., Bishop, A. J., Bradfield, L., Chung, P., DeLaney, T. F., Folpe, A., Kane, J. M., Li, X. A., Petersen, I., Powell, J., Stolten, M., Thorpe, S., Trent, J. C., Voermans, M., Guadagnolo, B. A. (2021): Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 11, 339-351.
74. Sambri, A., Caldari, E., Fiore, M., Zucchini, R., Giannini, C., Pirini, M. G., Spinnato, P., Cappelli, A., Donati, D. M., De Paolis, M. (2021): Margin Assessment in Soft Tissue Sarcomas: Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 13, 1687.
75. Sanfilippo, R., Dileo, P., Blay, J. Y., Constantinidou, A., Le Cesne, A., Benson, C., Vizzini, L., Contu, M., Baldi, G. G., Dei Tos, A. P., Casali, P. G. (2015): Trabectedin in advanced synovial sarcomas: a multicenter retrospective study from four European institutions and the Italian Rare Cancer Network. *Anticancer Drugs* 26, 678-681.
76. Scheer, M., Dantonello, T., Hallmen, E., Vokuhl, C., Leuschner, I., Sparber-Sauer, M., Kazanowska, B., Niggli, F., Ladenstein, R., Bielack, S. S., Klingebiel, T., Koscielniak, E. (2016): Primary Metastatic Synovial Sarcoma: Experience of the CWS Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 63, 1198-1206.
77. Scheer, M., Vokuhl, C., Bauer, S., Fuchs, J., Loff, S., Timmermann, B., Munter, M., Henssen, A. G., Kazanowska, B., Niggli, F., Ladenstein, R., Ljungman, G., Koscielniak, E., Klingebiel, T., European Cooperative Weichteilsarkom, S. (2021):

- The effect of adjuvant therapies on long-term outcome for primary resected synovial sarcoma in a series of mainly children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 147, 3735-3747
78. Schwindenhammer, B., Podleska, L. E., Kutritz, A., Bauer, S., Sheu, S. Y., Taeger, G., Schmid, K. W., Grabelius, F. (2013): The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha: a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol* 11, 185.
79. Smolle, M. A., Parry, M., Jeys, L., Abudu, S., Grimer, R. (2019): Synovial sarcoma: Do children do better? *Eur J Surg Oncol* 45, 254-260.
80. Song, S., Park, J., Kim, H. J., Kim, I. H., Han, I., Kim, H. S., Kim, S. (2017): Effects of Adjuvant Radiotherapy in Patients With Synovial Sarcoma. *Am J Clin Oncol* 40, 306-311.
81. Speth, B. M., Krieg, A. H., Kaelin, A., Exner, G. U., Guillou, L., von Hochstetter, A., Jundt, G., Hefti, F. (2011): Synovial sarcoma in patients under 20 years of age: a multicenter study with a minimum follow-up of 10 years. *J Child Orthop* 5, 335-342.
82. Spurrell, E. L., Fisher, C., Thomas, J. M., Judson, I. R. (2005): Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol* 16, 437-444.
83. Stacchiotti, S., Van Tine, B. A. (2018): Synovial Sarcoma: Current Concepts and Future Perspectives. *J Clin Oncol* 36, 180-187.
84. Stegmaier, S., Leuschner, I., Poremba, C., Ladenstein, R., Kazanowska, B., Ljungman, G., Scheer, M., Blank, B., Bielack, S., Klingebiel, T., Koscielniak, E. (2017): The prognostic impact of SYT-SSX fusion type and histological grade in pediatric patients with synovial sarcoma treated according to the CWS (Cooperative Weichteilsarkom Studie) trials. *Pediatr Blood Cancer* 64, 89-95.
85. Steinbrecher, O., Scharrer, A., Raderer, M., Brodowicz, T., Lamm, W. (2023): Localised Synovial Sarcoma in Adolescents and Young Adults Versus Adults - Is There a Difference in Outcome? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 35, e256-e262
86. Sultan, I., Rodriguez-Galindo, C., Saab, R., Yasir, S., Casanova, M., Ferrari, A. (2009): Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer* 115, 3537-3547.
87. Tap, W. D., Jones, R. L., Van Tine, B. A., Chmielowski, B., Elias, A. D., Adkins, D., Agulnik, M., Cooney, M. M., Livingston, M. B., Pennock, G., Hameed, M. R., Shah, G. D., Qin, A., Shahir, A., Cronier, D. M., Ilaria, R., Jr., Conti, I., Cosaert, J., Schwartz, G. K. (2016): Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 388, 488-497.

88. Trassard, M., Le Doussal, V., Hacene, K., Terrier, P., Ranchere, D., Guillou, L., Fiche, M., Collin, F., Vilain, M. O., Bertrand, G., Jacquemier, J., Sastre-Garau, X., Bui, N. B., Bonichon, F., Coindre, J. M. (2001): Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol* 19, 525-534.
89. Treuner, J.; Brecht, I.B. (2006): Weichteilsarkom.
In: Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 2.
4. Auflage; S. 5514-5550, Heidelberg: Springer Verlag
90. van der Graaf, W. T., Blay, J. Y., Chawla, S. P., Kim, D. W., Bui-Nguyen, B., Casali, P. G., Schoffski, P., Aglietta, M., Staddon, A. P., Beppu, Y., Le Cesne, A., Gelderblom, H., Judson, I. R., Araki, N., Ouali, M., Marreaud, S., Hodge, R., Dewji, M. R., Coens, C., Demetri, G. D., Fletcher, C. D., Dei Tos, A. P., Hohenberger, P., Tissue, E. S., Bone Sarcoma, G., group, P. s. (2012): Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379, 1879-1886.
91. Venkatramani, R., Xue, W., Randall, R. L., Wolden, S., Anderson, J., Lopez-Terrada, D., Black, J., Kao, S. C., Shulkin, B., Ostrenga, A., Pappo, A., Spunt, S. L. (2021): Synovial Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults: A Report From the Children's Oncology Group ARST0332 Study. *J Clin Oncol* 39, 3927-3937.
92. Vining, C. C., Sinnamon, A. J., Ecker, B. L., Kelz, R. R., Fraker, D. L., Roses, R. E., Karakousis, G. C. (2017): Adjuvant chemotherapy in resectable synovial sarcoma. *J Surg Oncol* 116, 550-558.
93. Vlenterie, M., Ho, V. K., Kaal, S. E., Vlenterie, R., Haas, R., van der Graaf, W. T. (2015): Age as an independent prognostic factor for survival of localised synovial sarcoma patients. *Br J Cancer* 113, 1602-1606.
94. Vlenterie, M., Litiere, S., Rizzo, E., Marreaud, S., Judson, I., Gelderblom, H., Le Cesne, A., Wardelmann, E., Messiou, C., Gronchi, A., van der Graaf, W. T. (2016): Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer* 58, 62-72.
95. von Mehren, M., Randall, R. L., Benjamin, R. S., Boles, S., Bui, M. M., Conrad, E. U., 3rd, Ganjoo, K. N., George, S., Gonzalez, R. J., Heslin, M. J., Kane, J. M., 3rd, Koon, H., Mayerson, J., McCarter, M., McGarry, S. V., Meyer, C., O'Donnell, R. J., Pappo, A. S., Paz, I. B., Petersen, I. A., Pfeifer, J. D., Riedel, R. F., Schuetze, S., Schupak, K. D., Schwartz, H. S., Tap, W. D., Wayne, J. D., Bergman, M. A., Scavone, J. (2016): Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14, 758-786.
96. Voss, R. K., Callegaro, D., Chiang, Y. J., Fiore, M., Miceli, R., Keung, E. Z., Feig, B. W., Torres, K. E., Scally, C. P., Hunt, K. K., Gronchi, A., Roland, C. L. (2022): Sarculator is a Good Model to Predict Survival in Resected Extremity and Trunk

Sarcomas in US Patients. *Ann Surg Oncol*, Feb27: doi 10.1245/s10434-022-11442-2, online ahead

97. Wang, C. C., Wu, M. C., Lin, M. T., Lee, J. C. (2012): Primary gastric synovial sarcoma. *J Formos Med Assoc* 111, 516-520.
98. Wang, S., Song, R., Sun, T., Hou, B., Hong, G., Mallampati, S., Sun, H., Zhou, X., Zhou, C., Zhang, H., Cheng, Z., Li, J., Ma, H., Sun, H. (2017): Survival changes in Patients with Synovial Sarcoma, 1983-2012. *J Cancer* 8, 1759-1768.
99. Wilding, C. P., Elms, M. L., Judson, I., Tan, A. C., Jones, R. L., Huang, P. H. (2019): The landscape of tyrosine kinase inhibitors in sarcomas: looking beyond pazopanib. *Expert Rev Anticancer Ther* 19, 971-991.
100. Xing, Z., Wei, L., Jiang, X., Conroy, J., Glenn, S., Bshara, W., Yu, T., Pao, A., Tanaka, S., Kawai, A., Choi, C., Wang, J., Liu, S., Morrison, C., Yu, Y. E. (2018): Analysis of mutations in primary and metastatic synovial sarcoma. *Oncotarget* 9, 36878-36888.

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
AYA.....	Adolescents and Young Adults
CT.....	Computertomographie
CTX.....	Chemotherapie
EFS.....	Event-free-survival
ILP.....	Isolierte Extremitätenperfusion
IMRT.....	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI.....	Konfidenzintervall
MFS.....	Metastasenfreies-Überleben
MRT.....	Magnetresonanztomographie
OS.....	Gesamtüberleben
RTX.....	Radiotherapie
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
PDGFR α	Platelet derived growth factor receptor A
PET-CT.....	Positonen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
UICC.....	Union for International Cancer Control
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO.....	World Health Organisation

11. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verteilung Lokalisation Synovialsarkom	21
Abbildung 2: Geschlechterspezifisches OS	24
Abbildung 3: Geschlechterspezifisches MFS	25
Abbildung 4: Altersspezifisches OS	27
Abbildung 5: Altersspezifisches MFS	28
Abbildung 6: Lokalisationsspezifisches OS	31
Abbildung 7: Lokalisationsspezifisches MFS	31
Abbildung 8: Größenspezifisches OS	33
Abbildung 9: Größenspezifisches MFS	34
Abbildung 10: CTX spezifisches OS	36
Abbildung 11: CTX spezifisches MFS	37
Abbildung 12: Sarculator Gesamtüberleben 60% cut-off	38
Abbildung 13: Sarculator Gesamtüberleben 70% cut-off	38
Abbildung 14: Sarculator Gesamtüberleben 80% cut-off	39
Abbildung 15: Niedrigrisikogruppe (60%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	40
Abbildung 16: Hochrisikogruppe (60%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	41
Abbildung 17: Niedrigrisikogruppe (70%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	42
Abbildung 18: Hochrisikogruppe (70%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	43
Abbildung 19: Niedrigrisikogruppe (80%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	44
Abbildung 20: Hochrisikogruppe (80%) mit vs. ohne perioperative Chemotherapie	45
Abbildung 21: RTX spezifisches OS	48
Abbildung 22: RTX spezifisches MFS	49

12. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM Klassifikation der Weichteilsarkome nach UICC 8. Auflage 2020	13
Tabelle 2: FNCLCC-Grading System.....	14
Tabelle 3: Stadien Einteilung: Extremitäten und oberflächlicher Stamm, Retroperitoneum (UICC/AJCC 2017)	15
Tabelle 4: Übersicht Gesamtkollektiv Charakteristiken	20
Tabelle 5: Subgruppenanalyse nach Geschlecht.....	23
Tabelle 6: Subgruppenanalyse Altersgruppen	26
Tabelle 7: Subgruppenanalyse Lokalisation des Primarius	29
Tabelle 8: Subgruppenanalyse Größe des Primarius	32
Tabelle 9: Übersicht Subgruppenanalyse Chemotherapie	35
Tabelle 10: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 60%).....	39
Tabelle 11: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 70%).....	41
Tabelle 12: Deskriptive Tabelle Sarculator (cut-off 80%).....	43
Tabelle 13: Deskriptive Tabelle Sarculator Hochrisikopatienten (cut-off 80%)	46
Tabelle 14:Übersicht Subgruppenanalyse Radiotherapie	47
Tabelle 15: Multivariate Analyse für OS und MFS.....	50

13. DANKSAGUNG

An dieser Stelle danke ich Prof. Dr. med. Sebastian Bauer, leitender Arzt und ärztlicher Sprecher des Sarkomzentrums im Westdeutschen Tumorzentrum des Universitätsklinikums Essen für die Themenstellung sowie die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Fragestellung und seine engagierte und professionelle Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Ich danke Frau Dr. Yasmin Zaun für ihre tatkräftige Hilfe bei der Erhebung fehlender Patienteninformationen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir während des gesamten Studiums und der Erstellung meiner Doktorarbeit Ihre stetige Unterstützung entgegenbrachte.

14. LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.