

Analyse biologique de la valeur de l'index génomique dans les synoviosarcomes  
pédiatriques inclus dans le protocole européen EpSSG

Etude SYNOBIOP.

Version n° 3 – 5/6/2015

**Titre court** : analyse biologique et synoviosarcome pédiatrique (SYNO-BIO-P)

**Données actuelles** : Les synoviosarcomes (SS) font partie des tumeurs mésenchymateuses malignes rares rencontrées chez l'adolescent et l'adulte jeune. Il existe une signature génomique pathognomonique,  $t(X;18)(p11.2;q11.2)$  présente dans 90 à 95% des cas, correspondant aux réarrangements moléculaires entre SYT-SSX1 ou SYT-SSX2 et permettant de confirmer le diagnostic histologique. En pédiatrie, il s'agit le plus souvent d'une tumeur considérée de haut grade survenant au niveau des extrémités (66% des cas), localisée, sans extension ganglionnaire (96%), ni métastase (94%)<sup>(1, 2)</sup>. Les données cliniques, radiologiques, morphologiques et cytogénétiques semblent identiques chez l'enfant et l'adolescent, mais le pronostic est habituellement meilleur en période pré-pubertaire avec 84% de survie à 5 ans versus 60% chez l'adolescent<sup>(3)</sup>. Même si la stratégie globale de prise en charge des SS reste basée sur le contrôle tumoral local associant chirurgie  $\pm$  radiothérapie, les modalités thérapeutiques médicamenteuses diffèrent entre les équipes pédiatriques et d'adultes, avec une utilisation plus fréquente de la chimiothérapie chez l'enfant et l'adolescent, basée sur une assez bonne chimio-sensibilité documentée à cet âge. L'évaluation précise des facteurs pronostiques (taille tumorale, site primitif, stade post-opératoire) permet d'établir un programme thérapeutique adapté à la gravité tumorale selon une approche multimodale. Ainsi, les résultats récents de l'étude pédiatrique prospective

européenne EpSSG NRSTS 05 font-ils état d'une survie à 5 ans supérieure à 90% pour les patients présentant une tumeur localisée au diagnostic<sup>(4)</sup>.

Les découvertes génétiques somatiques récentes relancent le débat sur une stratégie adaptée à la biologie tumorale des SS que ce soit en pédiatrie ou chez l'adulte. Récemment, une signature moléculaire nommée CINSARC, analysant 67 gènes impliqués dans le contrôle mitotique et l'intégrité chromosomique, et un index génomique (IG) analysé par hybridation génomique comparative (CGH) sur les cellules tumorales ont été développés et ont montrés une valeur pronostique forte initialement pour les sarcomes à génomique complexe<sup>(5)</sup>. Ces 2 éléments ont également été retrouvés comme facteurs pronostiques indépendants dans les SS de type adulte et pédiatrique avec un risque de développement de métastases corrélé à la complexité chromosomique et à l'index génomique tumoral. Ainsi, les évolutivités métastatiques de SS chez l'enfant ont-ils été décrits comme étant quasi-systématiquement associées à un profil génomique complexe (IG élevé), ce qui pourrait suggérer que les traitements et notamment la nécessité de chimiothérapie péri-opératoire, pourraient être adaptés au profil moléculaire de la tumeur<sup>(6)</sup>. Cette même équipe vient cependant de démontrer que si les anomalies moléculaires complexes somatiques sont bien corrélées de manière significative à la survie sans métastases sur une autre cohorte, elles ne semblent pas associées à la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante mesurée en radiologie et en histologie venant corroborer qu'il ne s'agit possiblement pas d'une différence de sensibilité tumorale mais potentiellement de caractéristiques biologiques intrinsèques entre les SS à IG peu élevé et ceux avec CGH très remaniée<sup>(7)</sup>. De plus, une autre étude analysant le comportement moléculaire des SS de l'adulte a pu également montrer que le potentiel métastatique de ces tumeurs est déterminé précocement, avant tout traitement, et pourrait résulter d'une altération de certains mécanismes complexes de régulation mitotique<sup>(8)</sup>.

**Projet :** Analyse de la valeur pronostique de la biologie des synovialosarcomes pédiatriques, enfants et adolescents, inclus prospectivement dans le protocole européen EpSSG afin de valider la valeur pronostique de l'index génomique sur une population indépendante de patients et servir de point de départ à la construction du futur protocole européen *EUROJOSSS*.

### **Objectifs :**

Question principale :

- Est-ce que l'index génomique analysé au diagnostic dans les synovialosarcomes pédiatriques inclus dans le protocole EpSSG apparaît comme un marqueur pronostique en comparaison aux facteurs de risques connus (taille, stade IRS, site, groupe de risque) ?

Objectifs secondaires :

- Utiliser l'index génomique comme facteur de stratification pronostique pour le futur protocole Européen des SS de l'enfant et de l'adulte,

### **Méthodologie :**

- Données cliniques : Disponibles dès à présent dans la base EpSSG sous forme de données informatisées inclus dans la base CINECA à Bologne, Italie (Investigateur européen principal : Dr A Ferrari ; investigateur national Français : Dr D Orbach)<sup>(4)</sup>,
- Données biologiques : Spécimens tumoraux disponibles auprès des pathologistes référents européens du panel de relecture des tumeurs inclus dans le protocole Européen des sarcomes des parties molles de l'enfant et l'adolescent (EpSSG)

- Méthodes :

- Centralisation des données cliniques auprès du Dr D Orbach, pédiatre oncologue à l'Institut Curie, investigateur principal Français de l'étude EpSSG pour analyse de la valeur pronostique des résultats biologiques avec l'aide du service de biostatistiques de l'Institut Curie,
- Analyse biologique centralisée pour tous les spécimens tumoraux (accord donné des pathologistes anglais, italiens et anglais) dans le laboratoire de pathologie du Dr D Ranchère, Institut d'hémato-oncologie pédiatrique, Lyon.
- Accord des familles et patients obtenus à l'inclusion par signature lors du traitement initial. Pas d'examen supplémentaire de prévu pour les patients. L'étude EpSSG NRSTS 2005 a inclus des patients depuis août 2005 jusqu'en 2013. Cette étude a été conduite selon les accords de la déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques ainsi que la déclaration de l'union européen concernant la directive 2001/20/EC des essais cliniques non commerciaux (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials No. 2005-001139-31). Vérification auprès des comités d'éthiques locaux que cet accord est valable pour le projet en cours, sinon prévoir de demander nouvelle autorisation parentale.
- Nombre de patients attendus : 50 pts maximum.

**Collaborateurs principaux :**

- France : Dr D Orbach (coordinateur principal, Institut Curie, Paris), Dr D Ranchère (IHOP, Lyon), Dr V Mosseri (service de biostatistiques, Institut Curie, Paris).

- Europe : Dr A Kelsey (Manchester, UK), Dr R Alagio (Padova, Italie), Dr A Ferrari (Milan, Italie), Pr G Bisogno (Padova, Italie).

**Partenaires :**

- Dr F Chibon (Bordeaux), D Pissaloux (biologiste moléculaire, IHOP, Lyon)

**Financement nécessaire :**

Pour 50 tumeurs :

- Réactifs et consommables CGH : 13 000 € TTC (260 € TTC / cas)
- Temps technicien : 9 000 € TTC (2 mois d'un ETP technicien en brut chargé)
- Temps biostatistiques (analyse biostatistique, mise en forme article, relecture) : 5000 TTC

Total du financement recherché : 27 000 € TTC.

**Techniques biologiques prévues :**

- Echantillonnage et extraction ADN : le choix de la zone d'intérêt et l'estimation du pourcentage de cellules tumorales sont réalisés sur coupe à coloration classique (HES représentatif à 4 µm), à partir des blocs fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE). De petites quantités de matériel tumoral sont collectées par grattage de la zone sélectionnée sur six à dix lames blanches à 8 µm. L'ADN génomique est extrait à l'aide du kit QIAamp DNA micro (Qiagen #56304), et l'ADN est élué dans 20 µl d'eau DNase-free. Les concentrations en ADN sont mesurées à l'aide du fluorimètre Qubit® 2.0, et la qualité de l'ADN est évaluée par électrophorèse sur le système d'analyse Bioanalyzer 2200 TapeStation.
- Hybridation Génomique Comparative sur puce (aCGH) : les étapes de fragmentation et de marquage de l'ADN tumoral et de l'ADN de référence (Promega #G1471 et #G1521)

sont réalisées selon les recommandations du fournisseur des puces CGH (Agilent Technologies), à partir d'1,5 µg d'ADN génomique. Les échantillons marqués sont ensuite purifiés sur des colonnes KREApure (Agilent #5190-0418). L'efficacité de marquage est calculée grâce au spectrophotomètre Nanodrop ND2000. La co-hybridation est réalisée sur des puces de type 4×180K Agilent SurePrint G3 Human whole-genome (Agilent #G4449A). Les lames sont ensuite lavées, séchées puis scannées sur le scanner Agilent SureScan. Les images obtenues sont quantifiées par le logiciel Agilent Feature Extraction V11.5, et l'analyse et l'interprétation des résultats s'effectuent sous le logiciel Agilent Genomic Workbench V7.0.

#### **Planning prévisionnel :**

- Centralisation des spécimens tumoraux : T4 de 2015
- Analyses biologiques : T1 de 2016
- Analyse pronostique : T2 de 2016
- Résultats disponibles matures attendus pour T3 de 2016 avec présentation au groupe Européen EpSSG, à la réunion nationale Française du GSF – GETO et au congrès de la SIOP 2016.
- Publication prévue pour T3 de 2016 dans journal en langue Anglaise.

## CURRICULUM VITAE RESUME DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

### **Dr Daniel Orbach, pédiatre oncologue**

Né le 21 juin 1966 à Paris 13<sup>ème</sup>

N° du conseil de l'ordre : 75/62166

N° Adeli : 75/162166 5 – N° INE ou BEA : 0G41200G8S8 – N° RPPS 10 000 608 223

### **TITRES UNIVERSITAIRES :**

Docteur en Médecine, Université Paris V, octobre 1995

Lauréat de la Faculté de Médecine, octobre 1995

Diplôme d'études spécialisées de Pédiatrie, 1995 (mention très honorable)

Ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, U.F.R Faculté X. Bichat,  
Paris VII.

Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales :

Certificat d'hématologie générale C1, Bicêtre Pr. G Tchernia 1991

Certificat de biologie moléculaire C2, Cochin Pr. Kaplan 1998

Diplôme d'Etudes Approfondies (2000-2001) :

Biologie de la cellule normale et pathologique, Pr Goussault, Université Paris V (Mention très bien).

Diplôme Universitaire « Douleurs en oncologie » (Université Paris XI, Faculté de médecine Paris Sud ; Pr Tursz, Dr Poulain) : 2001-2002

Capacité d'étude et de traitement de la douleur (Université Paris XI, Faculté de médecine Paris Sud ; Dr Poulain) : 2002-2004.

Concours des praticiens des centres de lutte contre le cancer : 2001

Diplôme d'études spécialisé en cancérologie DESC (VAE) : mai 2013

### **TITRES HOSPITALIERS :**

Interne de spécialité - Région Ile de France 1990

Attaché des Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris 1996

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Paris 1998

Praticien spécialiste des centres anti-cancéreux 2002

## FONCTIONS HOSPITALIERES :

Chef de service du secteur d'hospitalisation du département de pédiatrie  
Depuis février 2012

### **Oncologie pédiatrique**

Dr J Michon, Institut Curie, Paris

Assistant puis praticien spécialiste de centre anti-cancéreux 1998-2000

### **Oncologie Pédiatrique**

et depuis octobre 2001

Pr. JM Zucker, Dr J Michon, Institut Curie, Paris.

Attaché des Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris 2000-2001

### **Réanimation Pédiatrique Polyvalente**

Pr. D De Victor, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre.

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Paris 1996-1998

### **Néphrologie Pédiatrique**

Pr. C Loirat, Hôpital Robert Debré, Paris.

Attaché des Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris 1995-1996

### **Réanimation Pédiatrique Polyvalente**

Pr. G Huault, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre.

Prise de garde de médecin senior en :

**Réanimation polyvalente pédiatrique ;** 1996-2001.

Hôpital de Bicêtre (Pr D De Victor)

**Institut Curie, Paris** 1999-2006

Interne des Hôpitaux de Paris 1990-1995

## MEMBRE DE SOCIETES SAVANTES ET GROUPES DE TRAVAUX :

1. Membre de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique **SIOP**, depuis 2001.
2. Membre de la Société Française des cancers et des leucémies de l'enfant **SFCE**, depuis 2003.
3. Membre de la **Société Française de pédiatrie**, depuis 2002
4. Membre actif du Comité International des Tumeurs Mésenchymateuses Malignes de l'enfant de la SIOP « **SIOP MMT Committe** », de 1998 à 2003.



5. Membre actif du Comité européen du protocole **EpSSG** des tumeurs non rhabdomyosarcomes, depuis 2003. Membre du **board** de **l'European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group** depuis octobre 2013
6. Membre actif du groupe douleur de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (« **SFOP – SFCE douleur** ») depuis 1999.
7. Membre du **groupe des médicaments**, Institut National du Cancer, InCa 2006 et 2010
8. Membre de la société Française d'Etude et de traitement de la douleur **SFETD** de 2006-2008
9. Fondateur/organisateur/coordonateur du groupe SFCE des « tumeurs rares en pédiatrie » **Fracture** depuis 2006
10. Membre du réseau d'oncologie pédiatrique **RIFHOP** depuis janvier 2007 ; vice-président de l'association RIFHOP-PALIPED depuis septembre 2013
11. Secrétaire du **comité TGM de la SFCE** depuis octobre 2007, puis responsable depuis 2013
12. Secrétaire du **comité MMT de la SFCE** depuis 2005
13. Membre du comité de rédaction du *Bulletin du Cancer* depuis 2009
14. Membre du conseil scientifique de l'association **Info – sarcome** depuis 2008
15. Membre du **groupe plénier d'éthique** de l'Institut Curie, depuis 2009
16. Membre du **GSF-GETO** depuis 2009. Membre du conseil scientifique du GSF-GETO depuis novembre 2013.
17. Membre du groupe européen des tumeurs rares *Expert* depuis 2010.
18. Membre du comité de rédaction du *Journal Of Pediatric Hematology Oncology* depuis 2011

## PRINCIPALES PUBLICATIONS DES PRINCIPAUX COLLABORATEURS EN RAPPORT AVEC LE PROJET PRESENTE

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. Orbach D, Dowell HM, Rey A, Bouvet N, Kelsey A, Stevens MC. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr 14.

Synovial sarcoma in children and adolescents: A critical reappraisal of staging investigations in relation to the rate of metastatic involvement at diagnosis. Ferrari A, De Salvo GL, Oberlin O, Casanova M, De Paoli A, Rey A, Minard V, Orbach D, Carli M, Brennan B, Vannoessel MM, Morosi C, Stevens MC, Bisogno G. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1370-5.

Chromosome Instability Accounts for Reverse Metastatic Outcomes of Pediatric and Adult Synovial Sarcomas. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, Pérot G, Pierron G, Delattre O, Sciort R, Wozniak A, Schöffski P, Terrier P, Neuville A, Coindre JM, Italiano A, Orbach D, Debiec-Rychter M, Chibon F. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 14.

Synovial Sarcoma in Children and Adolescents. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, Mary P, Freneaux P, Orbach D. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Mar 13.

Synovial sarcoma relapses in children and adolescents: Prognostic factors, treatment, and outcome. Soole F, Maupain C, Defachelles AS, Taque S, Minard-Colin V, Bergeron C, De Rycke Y, Orbach D. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar 24.

Response to chemotherapy is not related to chromosome instability in synovial sarcoma. Chakiba C, Lagarde P, Pissaloux D, Neuville A, Brulard C, Pérot G, Coindre JM, Terrier P, Ranchère-Vince D, Ferrari A, Collini P, Suurmeijer AJ, Blay JY, Aarab Terrisse S, Piperno-Neumann S, Averous G, Bui B, Orbach D, Italiano A, Chibon F. *Ann Oncol*. 2014 Jul 28.

Synovial sarcoma in children and adolescents: the European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noessel MM, De Paoli A, Casanova M, Francotte N, Kelsey A, Alaggio R, Oberlin O, Carli M, Ben-Arush M, Bergeron C, Merks JH, Jenney M, Stevens MC, Bisogno G, Orbach D. *Ann Oncol*. 2014 Dec 8.

Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Terrier P, Ranchère D, Guillou L, Fiche M, Collin F, Vilain MO, Bertrand G, Jacquemier J, Sastre-Garau X, Bui NB, Bonichon F, Coindre JM. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):525-34.

Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1914-26.

## Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005)

A. Ferrari<sup>1\*</sup>, G. L. De Salvo<sup>2</sup>, B. Brennan<sup>3</sup>, M. M. van Noesel<sup>4</sup>, A. De Paoli<sup>2</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, N. Francotte<sup>5</sup>, A. Kelsey<sup>6</sup>, R. Alaggio<sup>7</sup>, O. Oberlin<sup>8</sup>, M. Carli<sup>9</sup>, M. Ben-Arush<sup>10</sup>, C. Bergeron<sup>11</sup>, J. H. M. Merks<sup>12</sup>, M. Jenney<sup>13</sup>, M. C. Stevens<sup>14</sup>, G. Bisogno<sup>9</sup> & D. Orbach<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan; <sup>2</sup>Clinical Trials and Biostatistics Unit, IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova, Italy; <sup>3</sup>Department of Pediatric Oncology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; <sup>4</sup>Department of Pediatric Oncology-Hematology, Erasmus MC/Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, CHC-Olivier, Montegnée, Belgium; <sup>6</sup>Department of Diagnostic Paediatric Histopathology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; <sup>7</sup>Department of Pathology, Padova University, Padova, Italy; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>9</sup>Division of Pediatric Hematology and Oncology, Padova University, Padova, Italy; <sup>10</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Meyer Children's Hospital, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; <sup>11</sup>Department of Pediatric Oncology, Institut D'Hématologie et D'Oncologie Pédiatrique, Centre Léon Bérard, Lyon, France; <sup>12</sup>Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital/Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>13</sup>Department of Pediatric Oncology, Children's Hospital for Wales, Heath Park, Cardiff; <sup>14</sup>Department of Pediatric Oncology, Royal Hospital for Children, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>15</sup>Department of Pediatric, Adolescent and Young Adult Oncology, Institut Curie, Paris, France

Received 19 September 2014; revised 30 October 2014; accepted 24 November 2014

**Background:** To report the results of the first European prospective nonrandomized trial dedicated to pediatric synovial sarcoma.

**Patients and methods:** From August 2005 to August 2012, 138 patients <21 years old with nonmetastatic synovial sarcoma were registered in 9 different countries (and 60 centers). Patients were treated with a multimodal therapy including ifosfamide-doxorubicin chemotherapy and radiotherapy, according to a risk stratification based on surgical stage, tumor size and site, and nodal involvement.

**Results:** With a median follow-up of 52.1 months (range 13.8–104.4 months), event-free survival (EFS) was 81.9% and 80.7%, and overall survival (OS) was 97.2% and 90.7%, at 3 and 5 years, respectively. The only significant prognostic variable at univariate analysis was the risk group: 3-year EFS was 91.7% for low-risk, 81.2% for intermediate-risk, and 74.4% for high-risk cases. In 24 low-risk patients (completely resected tumor  $\leq 5$  cm in size) treated with surgery alone, there were two local relapses and no metastatic recurrences. Among 67 high-risk patients (unresected, or axial tumor or nodal involvement), 66 underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy. Response to chemotherapy was 55.2%, including 22.4% cases with complete or major partial remissions, and 32.8% with minor partial remissions.

**Conclusion:** This study demonstrates that collaborative prospective studies on rare pediatric sarcomas are feasible even on a European scale, with excellent treatment compliance. The overall results of treatment were satisfactory, with higher survival rates than those previously published by pediatric groups. Nonetheless, larger, international projects are needed, based on a cooperative effort of pediatric and adult oncologists.

**Clinical Trials number:** European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials No. 2005-001139-31.

**Key words:** synovial sarcoma, pediatric sarcoma, children, adolescents, clinical trial, cooperative groups.

### introduction

Synovial sarcoma (SS) is a malignant mesenchymal tumor characterized by local invasiveness and a propensity to metastasize [1]. Its hallmark is a specific t(X;18)(p11.2;q11.2) chromosomal

translocation and the SYT-SSX transcript (in its various forms) [2]. It is a type of tumor that occurs in both the pediatric and adult age range, and the most common nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (NRSTS) in childhood. The prognosis for SS patients depends largely on the presence of any metastases, the feasibility of surgical resection, and tumor size and site [3–7].

The optimal treatment of SS remains to be established, also due to the rarity of the disease and the consequent difficulty of conducting randomized clinical trials. Given pediatric series

\*Correspondence to: Dr Andrea Ferrari, Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Via G. Venezian, 1 20133 Milan, Italy. Tel: +39-02-23902568; Fax: +39-02-23902648; E-mail: andrea.ferrari@istitutotumori.mi.it

## Response to chemotherapy is not related to chromosome instability in synovial sarcoma

C. Chakiba<sup>1,2,3</sup>, P. Lagarde<sup>2,3,4</sup>, D. Pissaloux<sup>5</sup>, A. Neuville<sup>2,3,4</sup>, C. Brulard<sup>3</sup>, G. Péro<sup>3,4</sup>, J. M. Coindre<sup>2,3,4</sup>, P. Terrier<sup>6</sup>, D. Ranchere-Vince<sup>5</sup>, A. Ferrari<sup>7</sup>, P. Collini<sup>8</sup>, A. J. H. Suurmeijer<sup>9</sup>, J. Y. Blay<sup>10</sup>, S. A. Terrisse<sup>11</sup>, S. Piperno-Neumann<sup>12</sup>, G. Averous<sup>13</sup>, B. Bui<sup>1,3</sup>, D. Orbach<sup>14</sup>, A. Italiano<sup>1,3</sup> & F. Chibon<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Institut Bergonié; <sup>2</sup>Université Victor Segalen Bordeaux 2; <sup>3</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U816-Institut Bergonié; <sup>4</sup>Department of Pathology, Institut Bergonié, Bordeaux; <sup>5</sup>Department of Pathology, Centre Léon Béraud, Lyon; <sup>6</sup>Department of Pathology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>7</sup>Department of Medical Oncology; <sup>8</sup>Pathology, Fondazione IEO Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; <sup>9</sup>Department of Pathology, University of Groningen University Medical Center, Groningen, The Netherlands; <sup>10</sup>Department of Medical Oncology, Centre Léon Béraud, Lyon; <sup>11</sup>Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif; <sup>12</sup>Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris; <sup>13</sup>Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire Hautepierre, Strasbourg; <sup>14</sup>Department of Pediatric Oncology, Institut Curie, Paris, France

Received 12 April 2014; revised 17 June 2014; accepted 22 July 2014

**Background:** Synovial sarcoma (SS) is an aggressive soft-tissue tumor. Despite being considered as a chemosensitive disease, the real impact of perioperative chemotherapy on metastasis-free survival (MFS) is controversial. We have shown that metastatic relapse of SS is strongly associated with genomic complexity. There are no data regarding the potential correlation between genomic complexity and response to chemotherapy.

**Patients and methods:** The study population included 65 SS patients diagnosed between 1991 and 2013 and with available tissue material. Genomic profiling was carried out by using array-CGH. Forty-five SS out of the 65 patients were treated with neoadjuvant anthracycline/ifosfamide-based chemotherapy. Radiological response was assessed according to RECIST criteria. Histological response was defined by the percentage of recognizable tumor cells on the surgical specimen.

**Results:** Genomic complexity was significantly associated with MFS. However, there was no statistically significant association between radiological or histological response and genomic complexity.

**Conclusion:** The absence of significant association between response to chemotherapy and genomic complexity suggests that the prognostic value of chromosome instability in SS is independent of response to chemotherapy; mechanisms leading to metastatic relapse of SS are intrinsic to the biology of the tumor and current cytotoxic drugs are only poorly efficient to prevent it.

**Key words:** synovial sarcoma, genomic index, prognosis, chemotherapy

### introduction

Synovial sarcoma (SS) is an aggressive soft-tissue sarcoma (STS), accounting for 6%–9% [1] of STS.

Surgery plus radiotherapy remains the cornerstone of treatment of localized SS [2]. The use of perioperative chemotherapy is controversial in this setting with several studies showing contradictory results in terms of survival benefit [3–7].

SS is characterized by a specific translocation t(X;18)(p11.2;q11.2) that occurs in more than 95% of patients and leads to two main chimeric fusion genes, SYT-SSX1 or SYT-SSX2 [8].

We have recently reported that a genomic biomarker—the Genomic Index (GI)—that is based on the number and type of chromosomal aberrations was a prognostic factor for metastasis-free survival (MFS) in pediatric and adult SS [9]. In that series, 82% of children and 42% of adults received perioperative chemotherapy in order to decrease their risk of metastatic relapse. The main issue with perioperative chemotherapy of SS patients is the identification of predictive factors of response to chemotherapy that could avoid for a majority of them ineffective and potentially toxic treatment with impaired quality of life. We hypothesized that GI was predictive of response to chemotherapy and represented a potential biomarker to select patients who were likely to benefit from perioperative chemotherapy. To address this point, we decided to analyze a new series of SS with a majority of them treated in the neoadjuvant setting. Indeed,

\*Correspondence to: Frédéric Chibon, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex, France. Tel: +33-5-56-33-33-33; Fax: +33-5-56-33-04-38; E-mail: tchibon@bordeaux.unicaen.fr

## Références :

1. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1602-11.
2. Orbach D, Mc Dowell H, Rey A, Bouvet N, Kelsey A, Stevens MC. 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* 2011;57(7):1130-6.
3. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004;101(3):627-34.
4. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol* 2014;26(3):567-72.
5. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010;16(7):781-7.
6. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, et al. Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric and adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol* 2013;31(5):608-15.
7. Chakiba C, Lagarde P, Pissaloux D, et al. Response to chemotherapy is not related to chromosome instability in synovial sarcoma. *Ann Oncol* 2014;25(11):2267-71.
8. Przybyl J, Sciort R, Wozniak A, et al. Metastatic potential is determined early in synovial sarcoma development and reflected by tumor molecular features. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;53:505-13.