

C. Bodet-Milin<sup>1</sup>,  
**C. Bailly**<sup>1</sup>,  
L. Champion<sup>2</sup>,  
E. Thebaud<sup>3</sup>,  
A. Moreau<sup>4</sup>,  
T. Eugène<sup>1</sup>,  
F. Kraeber-Bodere<sup>1</sup>,  
T. Carlier<sup>1</sup>



# Valeur pronostique des indices dérivés de la TEP-FDG sur l'évaluation de la réponse histologique et sur la survie des enfants atteints de sarcomes osseux

1. Service de médecine nucléaire, CHU Nantes, France
2. Service de Biostatistiques, ICO René Gauducheau, Saint Herblain-Nantes, France
3. Service d'Oncologie pédiatrique, CHU Nantes, France
4. Service d'Anatomo-pathologie, CHU Nantes, France

# Introduction

- Le sarcome d'Ewing (SEW) et l'ostéosarcome (OST) sont les tumeurs osseuses les plus fréquentes de l'enfant.
- Depuis 20 ans, amélioration significative de la survie
  - Survie sans progression à cinq ans (PFS) estimée à 65-70% chez les patients atteints d'une maladie localisée.
  - Introduction des poly-chimiothérapies hautes doses pré-opératoires, facilitant les résections chirurgicales conservatrices.
- Cependant, taux de rechute encore élevé (~ 30%).
- Élaboration de nouvelles stratégies adaptées aux risques

# Besoin clinique: facteur pronostique ou biomarqueur de réponse, précoce, valide et fiable

## Facteur pronostique:

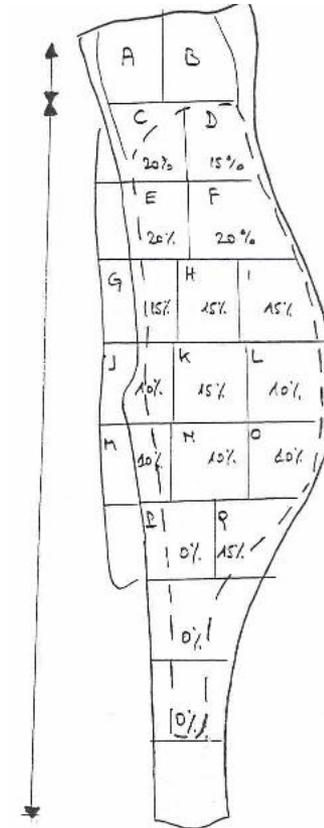
- Age
- Maladie métastatique :
  - 5-y PFS = 20 - 30% vs 70% si localisé
- Site tumoral et taille
- Instabilité génétique (SEW)
- Sous-type histologique (OST)

## Biomarqueur de réponse

- Réponse histologique à la chimiothérapie
- Critères WHO
- Critères RECIST 1.1

# Réponse histologique à la chimiothérapie selon la classification de Salzer-Kuntschik

Classification de la réponse histologique selon Salzer-Kuntschik	
I	Absence de cellules tumorales résiduelles
II	< 1 % de cellules résiduelles
III	< 10 % de cellules résiduelles
IV	10-50 % de cellules résiduelles
V	> 50% de cellules résiduelles
VI	''Pas d'effet de la chimiothérapie



% de cellules tumorales résiduelles = 11%

Auteurs	Année	Titre	Type étude	Caractéristiques population	population	Ewing	osteosar
Reinus	1994	Prognostic features of Ewing's sarcoma on radionuclide imaging	unicentrique, prospectif	ES; tout âge (n=14)	104	104	0
Schulte	1999	Evaluation of Neoadjuvant Therapy Response of Ewing Sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES; tout âge (n=17)	27	0	27
Franzius	2000	Evaluation of Chemotherapy Response in Primary Ewing Sarcoma	unicentrique, prospectif	tout âge (n=13)	17	6	11
Franzius	2000	FDG-PET for detection of osseous metastases from Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	tout âge (n=14)	70	38	32
Nair	2000	Response of Osteosarcoma to Chemotherapy: Evaluation of FDG-PET	unicentrique, prospectif	OS (n=17)	16	0	16
Folpe	2000	18FDG PET as a predictor of pathologic complete response in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	tout âge (n=4)	89	17	18
Schulte	2000	Grading of Tumors and Tumorlike Lesions on PET/CT	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	202	14	44
Franzius	2001	FDG-PET for detection of osseous metastases from Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	tout âge (n=17)	27	21	6
Daldrup-Link	2001	Whole-Body MR Imaging in Ewing Sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge (n=17)	39	20	3
Hawkins	2002	Evaluation of FDG-PET in Ewing Sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; pédiatrique (n=11)	33	15	18
Franzius	2002	Prognostic value of FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge (n=14)	29	0	29
Bastiaannet	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	Sarcomes; tout âge (n=?)	29 séries	?	?
Tateishi	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	Sarcomes; tout âge (n=4)	11	9	2
Kneisl	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES et O; tout âge (<29)	55	17	38
Furth	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES, 15y	1	1	0
Hawkins	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES; tout âge (18,7)	36	36	0
Huang	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	10	0	10
Gyorke	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge (n=?)	24	10	0
Nanthakumaran	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	1	1	0
Gerth	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge (n=16)	53	53	0
Sato	2002	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	O; tout âge (n=19)	13	0	13
Völker	2007	Positron Emission Tomography for Ewing Sarcoma	unicentrique, prospectif	Sarcomes; pédiatrique (n=?)	46	23	11
Ben Arush	2007	Positron Emission Tomography for Ewing Sarcoma	unicentrique, retrospectif	Sarcomes; pédiatriques (n=?)	19	9	3
van de Luitgaard	2009	Evaluation of neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	ES et O; tout âge (n=19)	5	7	0
Girma	2009	La TEP au 18F-FDG dans le sarcome d'Ewing	unicentrique, prospectif	ES, 13y	1	1	0
Hawkins	2009	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	O; pédiatrique (n=?)	0	0	40
Costelloe	2009	18FDG PET as a predictor of PFS and OS in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	O; tout âge	0	0	31
Kleis	2009	Diagnostic accuracy of PET/CT for the staging and response evaluation in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	9	9	1
Denecke	2010	Assessment of histological response of paediatric Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	11	11	0
Mody	2010	FDG PET Imaging of Childhood Sarcomas	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	0	0	11
Gaston	2011	18F-FDG PET response to neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	19	19	0
Treglia	2011	Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	0	0	19
Im	2011	Prediction of tumour necrosis fraction in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	20	20	0
Alberini	2012	TEPOSSE	unicentrique, prospectif	OS; tout âge	79	79	0
Sharma	2012	Diagnostic accuracy of PET/CT in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	0	0	0
Caldarella	2012	The Role of FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	0	0	?
Hongtao	2012	18F-FDG PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	178	0	178
Quartuccio	2012	FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; tout âge	13 séries	0	289
Walter	2012	Is TEP useful in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	OS; pédiatrique (n=?)	29	12	9
Cistaro	2012	The value of FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	Sarcomes; pédiatrique (n=?)	18	6	11
Fuglo	2012	The value of FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	sarcomes; tout âge (n=30)	89	7	14
Newman	2013	An Evaluation of FDG-PET in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES, tout âge (n=15)	91	91	0
Ulaner	2013	Is methotrexate response on FDG-PET predictive of outcome in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	ES; tout âge (n=20)	60	60	0
Byun	2013	Comparison of FDG-PET and PET/CT in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	O; tout âge (n=15)	206	0	206
Byun	2013	Initial Metabolic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Ewing Sarcoma by 18F-FDG PET/CT	unicentrique, retrospectif	O; tout âge (n=16)	83	0	83
Byun	2013	Combination of FDG-PET and Diffusion-weighted MRI in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	O; tout âge (n=20,6)	28	0	28
Kong	2013	18F-FDG PET as an indicator of histopathologic response in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	O; tout âge (n=21)	26	0	26
Choi	2013	Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is a reliable prognostic factor in Ewing sarcoma	unicentrique, retrospectif	Sarcomes; tout âge (n=5)	66	0	6
Byun	2014	Early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma	unicentrique, prospectif	O; tout âge (n=15)	30	0	17
Quartuccio	2015	Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of PET/CT	unicentrique, retrospectif	ES et O; pédiatrique (n=1)	64	16	48

**Valeur pronostique de la TEP-FDG au diagnostic et après chimiothérapie d'induction**

**SUV ??? MTV ??? TLG ???**

**Populations hétérogènes mélangeant différents sous-types histologiques, schémas de chimiothérapies ou groupes d'âge**

# Besoin clinique: facteur pronostique ou biomarqueur de réponse, précoce, valide et fiable

## Facteur pronostique:

- Age
- Maladie métastatique :
  - 5-y PFS = 20 - 30% vs 70% si localisé
- Site tumoral et taille
- Instabilité génétique (SEW)
- Sous type histologique (OST)

## Biomarqueur de réponse

- Réponse histologique à la chimiothérapie
- Critères WHO
- Critères RECIST 1.1

## Objectifs:

- Evaluer la valeur pronostique des indices quantitatifs dérivés de la TEP-FDG réalisée avant et après chimiothérapie, sur la réponse histologique et la survie
- Dans une population pédiatrique avec des sous-groupes homogènes de SEW et OST.

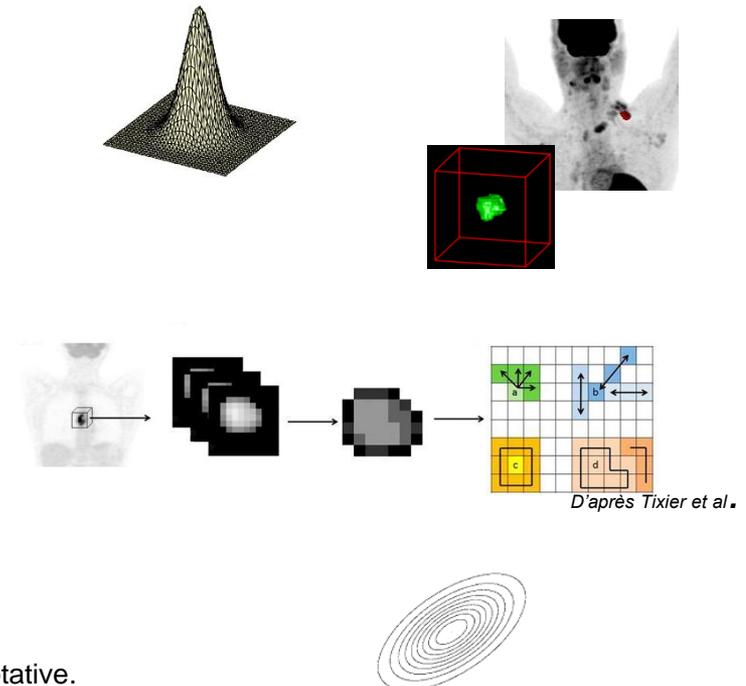
- Population:** - Soixante-deux enfants (31 SEW et 31 OST) ont été inclus.  
 - Tous les patients ont été traités par chimiothérapie et chirurgie. (OS 2005 and OS 2006 pour OST; EUROEWING 99 pour SEW)  
 - Suivi moyen de 5 ans

**Critères d'évaluation:** Valeur prédictive de la TEP-FDG initiale et après chimiothérapie sur:

- Réponse histologique sur la pièce chirurgicale selon Salzer-Kuntschik
- Survie sans progression (PFS) et Survie globale (OS)

**Paramètres:** Les valeurs absolues obtenues sur chacun des examens ainsi que les différences entre les TEP initiales et après chimiothérapie de:

Paramètres dérivés de la TEP-FDG
SUV max
SUV peak
SUV mean*
MTV*
TLG*
Ratio tumeur sur Bruit de Fond controlatéral (TBR)*
7 paramètres de Texture (TF)*
3 paramètres de forme (SF)*



\* La segmentation a été réalisée en utilisant une approche adaptative.

Parameter		All patients	EWS	OST
No. of patients		62	31	31
Gender	Male	31 (50%)	18 (58%)	13 (42%)
	Female	31 (50%)	13 (42%)	18 (58%)
Age	Median	13.9	14.7	12.8
	SD	+/-3	+/- 3.2	+/- 2.9
Metastasis at diagnosis	Bone lesions	9 (14%)	5 (16%)	4 (13%)
	Lung lesions	14 (23%)	6 (19%)	8 (26%)
	Skip metastasis	4 (6%)	2 (6%)	2 (6%)
	Others	1 (2%)	0	1 (2%)
Primary tumor site	Axial/pelvic	13 (21%)	13 (42%)	0
	Peripheral	49 (79%)	18 (58%)	31 (100%)

# Résultats

Caractéristiques des Patients

Parameter	EWS				OST			
	PFS		OS		PFS		OS	
	<i>p-value</i>	<i>Hazard Ratio</i>						
Anatomic primary site	0.5808	-	0.9528	-	-	-	-	-
Bone Metastasis	<b>0.0008</b>	11.466	0.053	6.074	0.342	-	0.164	-
Lung Metastasis	<b>0.0143</b>	5.941	0.619	-	<b>0.003</b>	6.427	<b>0.01</b>	6.26
Skip Metastasis	0.5202	-	0.964	-	0.341	-	0.106	-
Histologic subtypes	-	-	-	-	<b>0.018</b>	0.265	<b>0.04</b>	0.247
SUVmax <sub>1</sub>	0.398	-	0.32	-	0.399	-	0.877	-
SUVpeak <sub>1</sub>	0.617	-	0.349	-	0.564	-	0.982	-
SUVmean(adapt) <sub>1</sub>	0.204	-	0.913	-	0.354	-	0.879	-
TLG(adapt) <sub>1</sub>	0.98	-	0.933	-	0.964	-	0.415	-
MTV(adapt) <sub>1</sub>	0.533	-	0.976	-	0.422	-	0.153	-
TBR <sub>1</sub>	0.555	-	0.634	-	0.85	-	0.301	-
Homogeneity	0.7407	-	0.996	-	0.5561	-	0.6432	-
Entropy	0.984	-	0.9972	-	0.6298	-	0.696	-
Dissimilarity	0.8179	-	0.936	-	0.5493	-	0.7061	-
HGRE	0.5248	-	0.8135	-	0.7728	-	0.5103	-
SZHGE	0.5662	-	0.9965	-	0.687	-	0.5971	-
ZLNU	0.581	-	0.7549	-	0.9111	-	0.6474	-
Elongation	0.0504	3.1945	0.0782	2.665	<b>0.0044</b>	5.684	<b>0.0062</b>	7.113
Sphericity	0.258	-	0.6791	-	0.2344	-	0.1262	-
Compactness	0.1628	-	0.4945	-	0.285	-	0.2865	-

# Résultats :

## Au diagnostic

### (Analyse univariée)

Prognostic values (*p* value and *Hazard Ratios* when *p*-value < 0.08) of classical prognostic factors derived from initial staging and of metrics derived from initial FDG-PET, on univariate analysis. (Significant *p*-value in bold). Without Multiple testing correction

Parameter	EWS				OST			
	PFS		OS		PFS		OS	
	<i>p-value</i>	<i>Hazard Ratio</i>						
Bone Metastasis	<b>0.0002</b>	29.698	NRM	-	-	-	-	-
Lung Metastasis	<b>0.0016</b>	18.78	-	-	<b>0.031</b>	5.308	NRM	-
Histologic subtypes	-	-	-	-	<b>0.041</b>	0.301	NRM	-
Elongation	-	-	NRM	-	<b>0.019</b>	5.583	<b>0.0062</b>	7.113

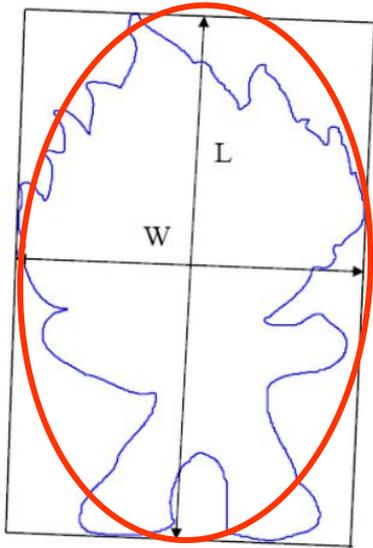
Prognostic values (*p value* and *Hazard Ratios* when significant *p-value*) of classical prognostic factors derived from initial staging and of metrics derived from initial FDG-PET, on multivariate analysis. Only significant or nearly significant indices on univariate analysis were included on the multivariate analysis. (NRM: not retained in model. Significant *p-value* in bold). Without Multiple testing correction

# Résultats :

## Au diagnostic

### (Analyse multivariée)

# Elongation

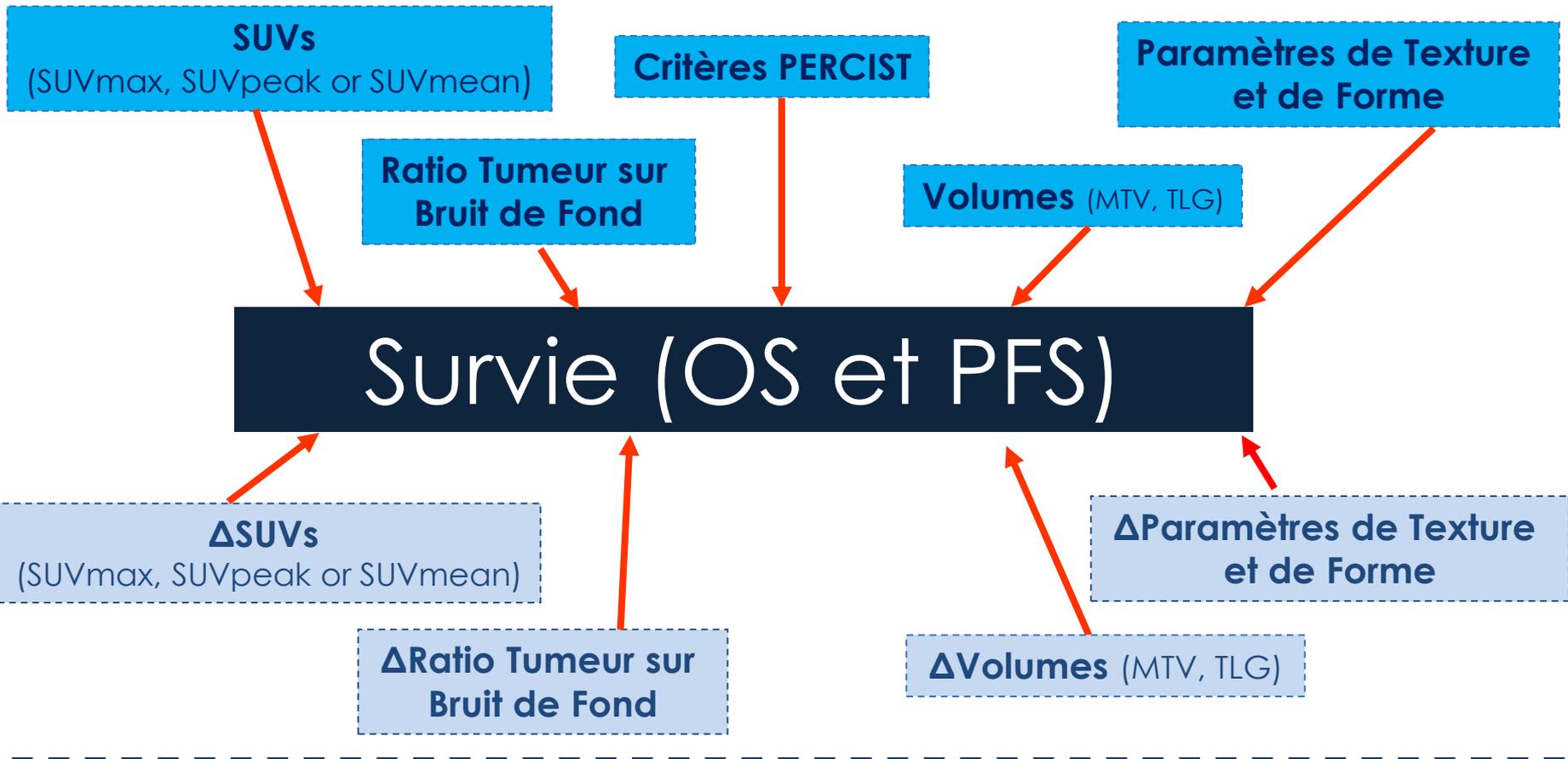


Elongation = 2.68



Elongation = 1.32

- La mesure de l'élongation est basée sur:
  - Un ajustement sur une ellipsoïde
  - Un rapport grand axe/petit axe
- Une forme symétrique dans tous les axes tels qu'un cercle ou un carré aura une valeur d'élongation de 1
- Les formes avec des ratios d'aspect (grand axe/petit axe) importants auront une élongation plus élevée.



**Résultats :**  
Après chimiothérapie

Etude de la Valeur pronostique des Métriques TEP et de leur  $\Delta$  après chimiothérapie.  
Populations SEW+OST

**SUVs**  
(SUVmax, SUVpeak or SUVmean)

**Critères PERCIST**

**Paramètres de Texture et de Forme**

**Ratio Tumeur sur Bruit de Fond**

**Volumes** (MTV, TLG)

**Réponse histopathologique après chimiothérapie**

**$\Delta$ SUVs**  
(SUVmax, SUVpeak or SUVmean)

**$\Delta$ Ratio Tumeur sur Bruit de Fond**

**$\Delta$ Paramètres de Texture et de Forme**

**$\Delta$ Volumes** (MTV, TLG)

**Résultats :**  
**Après chimiothérapie**

Etude de Corrélation avec la réponse histologique des Métriques TEP et de leur  $\Delta$  après chimiothérapie.  
Populations SEW+OST

# Conclusion

## Sur la TEP-FDG au diagnostic:

- Aucun des paramètres mesurés (SUVs ou volumes) n'a de valeur pronostique au diagnostic
- Chez les enfants atteints d'un OST, seule l'élongation semble avoir une valeur pronostique sur la PFS et l'OS

## Sur la TEP-FDG après chimiothérapie :

- Aucun des paramètres mesurés (SUVs ou volumes) n'a de valeur pronostique ou de corrélation avec la réponse histologique après chimiothérapie

# Conclusion

- Cette observation renforce l'hypothèse selon laquelle les enfants et les adultes présentent des sous-types différents de ces pathologies sarcomateuses.
- Souligne la nécessité de prendre l'âge en compte dans les stratégies thérapeutiques adaptées au risque chez les patients atteints de sarcomes osseux.



# Résultats: Au diagnostic (Analyses univariée et multivariée; Correction de tests multiples)

Parameter	Osteosarcoma									
	PFS					OS				
	<i>Univariate</i>	<i>Univariate (corrected BH)</i>	<i>HR</i>	<i>Multivariate</i>	<i>HR</i>	<i>Univariate</i>	<i>Univariate (corrected BH)</i>	<i>HR</i>	<i>Multivariate</i>	<i>HR</i>
Lung Metastasis	<b>0,0032</b>	0,0576	6,21	<b>0,0224</b>	5,465	<b>0,0095</b>	0,085	6,268	NRM	
Histologic Subtypes	<b>0,0135</b>		0,25	<b>0,0261</b>	0,267	<b>0,0446</b>		0,258	<b>0,0392</b>	0,21
Elongation	<b>0,0229</b>		3,172	<b>0,0447</b>	3,299	<b>0,0085</b>	0,085	6,653	<b>0,0068</b>	8,816

- Faible effectif ?

- Validation sur deuxième échantillon ?