

Ostéosarcome : valeur pronostique de l'imagerie en cours de chimiothérapie

Aschero A, Colavolpe N, Desvigne C, Lahham W, Bourlière B, Gorincour G, Devred P, Petit P

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente de l'adolescent et de l'adulte jeune. Les facteurs pronostiques en imagerie sont de deux types:

- le volume tumoral pré-chimiothérapie
- l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie.

Dès 1996, **Bieling et col.** [1] sur une série 128 patients, ont mesuré la tumeur initiale dans les trois plans de l'espace sur *clichés standard* et ont considéré comme un élément d'évaluation pronostique fiable de risque nul de survenue de métastase un volume inférieur à 70 cm³ alors qu'un volume supérieur à 150 cm³ était à risque élevé. A noter que dans ce travail il n'y avait pas de différence de réponse à la chimiothérapie quel que soit le volume tumoral (61 vs 56 %).

En 2001, sur une série portant sur 300 patients, **Ferrari et col.** [2] confirment, à partir de mesures *scanographiques*, cette valeur seuil de 150 cm³, au delà de laquelle la survie sans maladie est significativement diminuée. Ces études présentent un biais important car les techniques d'imagerie employées sous-estiment l'extension tumorale intra comme extra-osseuse.

Cependant, en 2004, **Kaste et col.** [3], grâce à l'*IRM*, retrouvent une corrélation entre le volume tumoral initial et le devenir de ces enfants ainsi que l'absence de corrélation entre volume tumoral et réponse à la chimiothérapie.

Plus récemment, en 2008, sur une série rétrospective plus importante de 331 patients **Kim et col.** [4] estiment, à partir d'*IRM* pré-thérapeutiques, que toutes les mesures tumorales sont corrélées à la réponse à la chimiothérapie et que la valeur donnée par l'équation = longueur tumorale multipliée par la plus grande des deux mesures perpendiculaires divisées par la surface corporelle, est la plus significative d'entre elles (RTP > 27.5 cm²/m²). Ce dernier résultat est confirmé par **Bajpai et col.** [5] en 2011 sur une étude prospective portant sur 31 enfants.

Ces données sont cependant restées sans impact auprès des oncologues sur une éventuelle adaptation de la chimiothérapie en fonction du volume tumoral initial. **Bramer et col.** [6], dans leur méta-analyse, attribuent ceci à un manque de recul sur le devenir des patients ainsi qu'à un défaut d'homogénéité des séries et des méthodes statistiques utilisées. Les oncologues pédiatres considèrent eux que ces études non spécifiquement pédiatriques mélangent deux types de population qui n'ont pas la même chimiothérapie. Au delà de l'âge de 20 ans le méthotrexate, drogue particulièrement efficace, n'est plus utilisé car trop à risques.

L'*IRM* dynamique sur une monocoupe de 10 mm répétée toutes les 12 secondes pendant 6 minutes permet à l'équipe de **Guo et Reddick** [7] d'extraire un paramètre de perfusion pré-chimiothérapie prédictif de la survie globale et de la survenue d'événement intercurrent. La limite intrinsèque de ce travail réside dans la complexité du modèle mathématique utilisé, de sa disponibilité sur toutes les machines et surtout d'une analyse très partielle du volume tumoral.

La survie à long terme des patients porteurs d'ostéosarcome augmente de façon très significative grâce à la chimiothérapie néoadjuvante [6, 8, 9]. Le but de la chimiothérapie pré-opératoire est de traiter la maladie micrométastatique et d'assurer une réduction du volume tumoral avant chirurgie carcinologique.

Dans la méta-analyse proposée par **Bramer et col.** [6] les chances de survie à 5 ans d'un bon répondeur sont multipliées par un facteur de 2,4. Cependant, ce critère majeur est seulement disponible après l'exérèse chirurgicale. Si l'information concernant cette réponse tumorale pouvait être obtenue significativement plus tôt l'impact thérapeutique pourrait devenir significatif. Idéalement, cette information pourrait donc, soit faire changer une chimiothérapie pour transformer un mauvais répondeur en bon répondeur, soit permettre d'anticiper le geste

chirurgical chez un patient présentant une tumeur résistante dans le but de réduire le risque métastatique, soit encore instaurer la décroissance d'une chimiothérapie efficace pour réduire ses effets secondaires.

L'article de synthèse de 2004 de **Brisse et col.** [10] fait clairement l'état des lieux sur les différentes techniques utilisées et leurs pièges pour analyser la réponse à la chimiothérapie.

A cette époque les IRM sont le plus souvent faites à la phase pré-biopsique et immédiatement avant le geste chirurgical. Le bénéfice pronostique potentiel de ces IRM est très faible car l'histologie sera disponible peu de temps après et il n'y aura pas d'impact sur une éventuelle modification thérapeutique. Dans l'optique de définir un pronostic plus précoce certaines études se sont alors évertuées à analyser précocement la réponse à la chimiothérapie ; elles sont peu nombreuses et leurs résultats toujours en cours d'évaluation.

Les modifications IRM de volume tumoral en cours de chimiothérapie ne sont pas corrélées au pronostic. La régression tumorale concerne quasi exclusivement l'extension aux parties molles [10-12]. Une étude SFIPP est en cours concernant les patients présentant à mi-course de la chimiothérapie des signes IRM de progression tumorale. Si depuis quelques années une augmentation de volume extra osseux, témoin de la nécrose, est connue comme pouvant imposer à tort pour une progression tumorale, il semble que d'authentiques augmentations de tissus non nécrotiques intra et extra-osseux peuvent aussi survenir sans que cela ne représente un facteur péjoratif pour les patients. Une publication est espérée pour 2013.

L'IRM dynamique a peu été étudiée en début de traitement ; la régression de la néoangiogenèse est corrélée à la réponse histologique mais cette information reste tardive, 9 semaines après le début de la chimiothérapie [7]. Un travail non publié de l'équipe de Nancy présenté lors de la SOFCOT de 2011 sur 18 patients, rapporte une corrélation entre la vascularisation et la réponse à mi-course de la chimiothérapie sur l'ensemble du volume tumoral. Les zones de néoangiogenèse correspondraient aux zones de cellules tumorales actives vérifiées en histologie. Nous attendons avec intérêt la publication de ce travail.

L'IRM de diffusion basée sur l'analyse de la densité cellulaire montre des résultats discordants en fin de chimiothérapie [13-16] mais semble intéressante à mi course du traitement [16]. Le principe que nous avons retenu est celui d'une monocoupe épaisse de 20 mm en Turbo Spin Echo avec des valeurs de b de 0 et de 900. L'intérêt de la séquence est sa richesse en signal et la possibilité de couvrir une grande partie de la tumeur intra-osseuse, de façon plus exhaustive que l'analyse histologique. L'absence de diminution de l'ADC à mi-course de la chimiothérapie signerait une mauvaise réponse. Une valeur seuil présentant une spécificité de 100% mais une sensibilité de 57% permettrait d'identifier les mauvais répondeurs. Cette valeur correspond à l'ADC mesuré avant la chimiothérapie moins l'ADC calculé à mi-course. Elle est de 0.16 +/- 0.23 [16]. Ces résultats sont cependant statistiquement trop fragiles pour être utilisés en pratique clinique. Une étude prospective semble pouvoir voir le jour au sein du groupe SFIPP-tumeurs osseuses pour explorer cette technique sur un nombre significatif de patients.

Le PET-CT a aussi été évalué. Une corrélation forte entre la régression de fixation et la nécrose tumorale a été démontrée. Cependant, aucune valeur limite d'intensité de signal n'a été définie permettant de séparer clairement les bons des mauvais répondeurs [6, 17-21]. De plus, le PET-CT est un examen irradiant dont l'intérêt dans cette indication reste à démontrer.

En conclusion, il n'existe pas encore de modèle d'analyse de la nécrose tumorale suffisamment solide pour influencer la prise en charge thérapeutique. Seules des études nationales, voire internationales, auront une puissance statistique suffisante pour savoir si nos recherches ont au final un quelconque intérêt pour nos patients.

Bibliographie

1. Bieling P, Rehan N, Winkler P, et al. (1996) Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. J Clin Oncol 14 : 848-858.
2. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. (2001) Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the rizzoli institute. Ann Oncol 12 : 1145-1150.
3. Kaste SC, Liu T, Billups CA, Daw NC, Pratt CB, Meyer WH (2004) Tumor size as a predictor of outcome in pediatric non-metastatic osteosarcoma of the extremity. Pediatr Blood Cancer 43 : 723-8.
4. Kim MS, Lee SY, Cho WH, et al (2008) Initial tumor size predicts histologic response and survival in localized osteosarcoma patients. J Surg Oncol 97 : 456-61.

5. Bajpai J, Gamnagatti S, Kumar R, et al (2010) Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis. *Pediatr Radiol* 41 : 441-50.
6. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, et al (2009) Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 35 : 1030-6.
7. Guo J, Reddick WE, Glass JO, Ji Q, Billups CA, Wu J, Hoffer FA, Kaste SC, Jenkins JJ, Ortega Flores XC, Quintana J, Villarroel M, Daw NC (2011) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. *Cancer* 118 : 3776-85.
8. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al (2006) Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 106 : 1154-6.
9. Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, et al (2007) Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) SFOP OS94 : a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 43 : 752-61.
10. Brisse H, Ollivier L, Edeline V, et al (2004) Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatr Radiol* 34 : 595-605.
11. Pan G, Raymond AK, Carrasco CH, Wallace S, et al (1990) Osteosarcoma : MR imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology* 174 : 517-526.
12. Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al (1992) Osteosarcoma : chemotherapy-induced changes at MR imaging. *Radiology* 182 : 839-844.
13. Uhl M, Saueressig U, Koehler G (2006) Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR Imaging: preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr Radiol* 36 :1306-1311.
14. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K (2006) Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted images: initial results. *Eur Radiol* 16 : 2637-2643.
15. Oka K, Yakushiji T, Sato H (2010) The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol* 39 : 141-6.
16. Baunin C, Schmidt G, Baumstarck K, Bouvier C, Gentet JC, Aschero A, Ruocco A, Bourlière B, Gorincour G, Desvignes C, Colavolpe N, Bollini G, Auquier P, Petit P (2012) Value of diffusion-weighted images in differentiating mid-course responders to chemotherapy for osteosarcoma compared to the histological response: preliminary results. *Skeletal Radiol* (à paraître).
17. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al (2010) Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 : 1842-53.
18. Costelloe CM, Raymond AK, Fitzgerald NE, et al (2010) Tumor necrosis in osteosarcoma: inclusion of the point of greatest metabolic activity from F-18 FDG PET/CT in the histopathologic analysis. *Skeletal Radiol* 39 : 131-40.
19. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA et al (2009) Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 50 : 1435-40.
20. Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE (2009) [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer* 115 : 3519-25.
21. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE et al (2009) 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 50 : 340-7.