

LES PARTICULARITES DE L'IMAGE SCINTIGRAPHIQUE

Le nouveau paysage méthodologique de la médecine nucléaire oncologique

Jean Claude LIEHN et Claire SCHVARTZ
Institut Jean Godinot, Reims

Introduction

La Médecine Nucléaire a des liens privilégiés et historiques avec la Cancérologie, de telle sorte que les scintigraphies sont souvent associées dans l'esprit de nos patients à la détection et au traitement du cancer. La Médecine Nucléaire intervient au moment du diagnostic, du bilan d'extension, de la surveillance et peut aussi avoir un rôle dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Ces liens se renforcent actuellement comme en témoigne l'importance croissante des applications de la Médecine Nucléaire à la Cancérologie dans les grands congrès internationaux. Parmi les 1700 pages d'un récent manuel de Médecine Nucléaire, 370 (22%) sont consacrées aux applications cliniques en Cancérologie. Cet ouvrage présente une excellente synthèse de ces applications (1).

Cet exposé introductif a pour but de présenter les principes de la Médecine Nucléaire aux non spécialistes, en insistant sur les aspects ayant une incidence en Cancérologie et sur les problématiques nouvelles nées des récents progrès méthodologiques. Les concepts présentés ici seront illustrés dans les exposés suivants. Nous classerons les idées en points forts et points faibles de la discipline, afin de comprendre ses potentialités, mais aussi ses faiblesses et d'expliquer, peut-être, certaines désillusions du passé. Il faut en effet reconnaître que les espoirs placés dans certaines applications de la Médecine Nucléaire en Cancérologie ont été déçus et que la place de certaines nouvelles méthodes reste à définir en raison des limites méthodologiques qui altèrent leurs performances.

Nous évoquerons dans cet exposé à la fois la Médecine Nucléaire conventionnelle (dite monophotonique), la Tomographie d'Emission à Positons (TEP) et les applications thérapeutiques, qui concernent toutes trois, la cancérologie.

Les images scintigraphiques sont réalisées après administration au patient - le plus souvent par injection intraveineuse - d'un traceur, c'est-à-dire d'une molécule marquée par un isotope radioactif. Ce que l'on voit sur les images scintigraphiques dépend du métabolisme de ce traceur. Le traceur est donc le premier élément clé de la détection scintigraphique. Le second élément clé est le détecteur, c'est-à-dire la gamma-caméra.

Le traceur, les points forts

Une potentialité infinie

Un des aspects essentiels de la Médecine Nucléaire est son potentiel de développement. Avec un même détecteur, des informations physiopathologiques nouvelles peuvent être obtenues chaque fois qu'un nouveau traceur est découvert. Chaque année amène son lot de nouveautés.

Il est intéressant de constater que les nouveaux traceurs développés en Médecine Nucléaire sont parfois le fruit d'une recherche délibérée. C'est par exemple le cas des anticorps monoclonaux marqués dont la mise au point a suivi un projet conçu à l'avance. Mais dans de nombreux cas, le hasard est venu ouvrir des pistes qui se sont avérées prometteuses. Les nouvelles applications récentes du sestamibi illustrent ces enchaînements empiriques. Ce traceur a été développé pour visualiser le myocarde. On lui a ensuite trouvé une application dans la visualisation de certaines tumeurs, en particulier, les cancers du sein. En étudiant les causes de faux négatifs de cette mammoscintigraphie, on a découvert que le sestamibi est transporté activement hors de certaines cellules cancéreuses par les mêmes voies que celles responsables de la multi-chimiorésistance, c'est-à-dire impliquant la P-glycoprotéine. Ce traceur offre potentiellement un moyen d'explorer in vivo les mécanismes de la chimiorésistance et peut-être de prévoir celle-ci chez les patients.

Des voies très diverses

Les voies utilisées pour visualiser les tumeurs sont très diverses. Il est difficile de donner dans ce domaine autre chose qu'une simple énumération des mécanismes de fixation des traceurs tumoraux. On peut cependant clarifier la situation en classant les traceurs selon un gradient qui mène des molécules simples, non spécifiques aux molécules complexes visant à plus de spécificité :

Il existe d'une part des traceurs tumoraux dont la fixation n'est pas spécifique d'un cancer donné, ni même de la maladie cancéreuse. Font partie de cette catégorie, le gallium (^{67}Ga), le thallium (^{201}Tl), le sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$, la tétréfosphine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou le glucose marqué au Fluor (^{18}F FDG) qui est capté fortement par la cellule cancéreuse, mais dont le métabolisme est bloqué au stade précoce de la glycolyse. Ces traceurs visualisent la plus grande densité cellulaire et un métabolisme accru dans les tumeurs. Bien que non spécifique, la fixation, dans un contexte clinique précis, peut apporter des renseignements très utiles.

Il existe par ailleurs des traceurs de structure généralement complexe, aptes à visualiser des sites moléculaires plus spécifiques. On peut ainsi visualiser des récepteurs par les polypeptides marqués analogues de la somatostatine, ou le peptide intestinal vaso-actif (molécule non encore commercialisée) ou des antigènes par les anticorps monoclonaux marqués

utilisés en immunoscintigraphie. On peut s'attendre à une plus grande spécificité pour ces traceurs. L'iode est un cas particulier car il est le seul exemple de molécule très petite (et peu coûteuse) qui soit fortement spécifique d'un tissu.

La plus moderne et la plus fascinante de ces approches spécifiques est celle qui consisterait à marquer des séquences d'oligonucléotides antisens, capables de reconnaître des gènes propres à la cellule cancéreuse. A ce jour, cette approche n'est qu'un espoir.

Pour intéressante qu'elle soit, cette classification classique des traceurs à tropisme tumoral ne s'avère pas toujours pertinente en pratique. Force est de constater que la spécificité de la fixation des molécules réputées non spécifiques (comme le FDG) est parfois bien meilleure que celle des molécules dont on attendait mieux, comme les anticorps monoclonaux de première génération, ceux actuellement disponibles sur le marché.

Le cas de la scintigraphie osseuse est particulier. En dehors des tumeurs osseuses primitives, la visualisation des sites métastatiques est indirecte, puisque c'est la réaction ostéoblastique périmétastatique qui est alors visualisée. Dans le cas de la scintigraphie médullaire, qui est beaucoup moins utilisée, c'est une lacune de fixation qui traduit l'envahissement de la moelle osseuse.

Le tableau 1 donne la liste des principaux traceurs à tropisme tumoral qui sont disponibles en France, ou qui le seront prochainement.

Une approche physiologique

Contrairement aux autres méthodes d'imagerie, la médecine nucléaire permet d'envisager d'accéder à une étude *in vivo* du métabolisme tumoral. En dehors des aspects de recherche, ces études, le plus souvent quantitatives, peuvent avoir un intérêt clinique. La diminution de la consommation du glucose, estimée par la TEP au FDG, semble être un indicateur précoce de la réponse à une chimiothérapie.

L'espoir d'explorer *in vivo* les mécanismes de la chimiorésistance et de les prévoir chez les patients, relève de cette même aptitude de la méthode.

Une relation avec la thérapeutique

Quand un traceur a une grande spécificité de fixation tumorale, il peut être à l'origine d'une méthode de radiothérapie interne (dite aussi métabolique). Le traceur est alors utilisé comme tel, mais à haute activité. C'est le cas de l'Iode 131 dans les cancers de la thyroïde. Il peut aussi être utilisé après marquage par un isotope plus radio-toxique. C'est le cas des anticorps monoclonaux qui, quand ils sont utilisés en diagnostic, sont marqués à l'Indium 111 ou au Technétium 99m, mais qui sont marqués à l'Iode 131 ou l'Yttrium 90 pour la thérapeutique. L'efficacité de cette radioimmunothérapie est démontrée dans certains cancers hématologiques. On envisage même de marquer les anticorps par des atomes très toxiques, comme des émetteurs alpha, tel que le Bismuth 213. On utilise aussi des atomes propres à la radiothérapie métabolique mais qui ont un métabolisme voisin de celui des traceurs utilisés en diagnostic. C'est le cas du Strontium 89 et de composés marqués au Samarium 153 ou Rhénium 186, utilisés pour le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses ; leur métabolisme est voisin de celui des biphosphonates utilisés en scintigraphie osseuse.

Chaque nouveau traceur en cancérologie ouvre la perspective d'une application thérapeutique.

Le traceur, les points faibles

Une spécificité rarement parfaite

Quand on parle de spécificité en Médecine Nucléaire, il faut distinguer la spécificité de la fixation du traceur (un traceur parfaitement spécifique ne se fixerait que sur les tissus tumoraux et sur aucun tissu sain), et la spécificité de l'examen diagnostique, au sens habituel du terme (le taux de faux positifs), obtenue après interprétation des images par le spécialiste. Ainsi, la spécificité de la fixation du traceur en scintigraphie osseuse est médiocre car de nombreuses atteintes osseuses bénignes fixent le traceur ; mais la spécificité de l'examen n'est pas mauvaise car le médecin qui interprète l'examen sait, le plus souvent, distinguer une fixation arthrosique, traumatique, pagétique,... d'un aspect de métastases.

Il faut reconnaître que peu de traceurs tumoraux ont une très bonne spécificité de fixation. Il est bien rare que, appareil urinaire, foie, rate, tube digestif, ou moelle osseuse, ainsi que certains processus pathologiques bénins, comme l'inflammation, ne captent pas une certaine quantité de traceur. Cette fixation dite non-spécifique présente un double inconvénient. Elle perturbe l'interprétation de façon parfois importante, surtout si la fixation tumorale est peu intense. C'est ce qui explique les difficultés de la première génération des anticorps marqués utilisés en immunoscintigraphie. Une nouvelle technique immunoscintigraphique, utilisant des anticorps dits bi-spécifiques sera certainement bien meilleure à cet égard. Le manque de spécificité de la fixation a pour seconde conséquence d'empêcher les applications thérapeutiques. Un traceur se fixant sur les tissus sains, employé à haute activité pourrait trop irradier ceux-ci. Une remarquable exception à ces difficultés, est l'Iode dont les isotopes, dans les cancers de la thyroïde sont un très bon outil à la fois diagnostique et thérapeutique.

Des développements longs et coûteux

Les traceurs utilisés en Médecine Nucléaire sont des radio-pharmaceutiques soumis aux mêmes procédures d'expérimentation et de Mise sur le Marché que les médicaments. La procédure d'obtention d'AMM demande souvent de 5 à

10 ans et est très coûteuse. Ceci retarde ou inhibe totalement certains développements. La cancérologie nucléaire est particulièrement touchée par ces difficultés car un traceur concernant un cancer particulier, appliqué à un stade particulier de la maladie, concerne un faible nombre de patients et les industriels hésitent à s'engager dans des procédures longues et coûteuses pour un marché étroit. Les espoirs mis sur la technique TEP en cancérologie peuvent augmenter leurs réticences à investir dans le développement des traceurs conventionnels. (Voir paragraphe 4).

La détection, les points forts

Le tableau 2 énumère les différents modes actuels d'enregistrement des données en Médecine Nucléaire.

La détection corps entier

C'est une caractéristique de la Médecine Nucléaire que de permettre l'enregistrement d'un grand nombre d'images différentes. Une fois le traceur administré au patient, il n'y a pas d'irradiation supplémentaire produite par l'acquisition d'images supplémentaires. L'acquisition d'images sur le corps entier a un intérêt en cancérologie dans la recherche de localisations secondaires. Cette acquisition est systématique en scintigraphie osseuse, elle est très fréquente dans d'autres bilans. Parfois, dans la recherche de métastases viscérales, pour réduire le temps de l'examen, les membres inférieurs ne sont pas explorés.

La détection per-opératoire

La détection par le chirurgien, en salle d'opération, de tissus ayant fixé un traceur est possible grâce à des sondes miniaturisées. Cette technologie a fait de grands progrès ces dernières années. Elle est utilisée dans deux circonstances différentes. D'une part, elle aide à la détection du ganglion sentinelle dont l'analyse extemporanée permet de savoir si un curage ganglionnaire est nécessaire. L'intérêt clinique de cette technique semble reconnu dans le mélanome. D'autre part, elle peut, dans certains cas (cancers thyroïdiens, neuroblastomes...), aider le chirurgien à repérer le tissu tumoral et à s'assurer du caractère complet de son exérèse. L'intérêt de cette technique, dans cette seconde application, reste à valider.

La détection per-opératoire est aisée quand le contraste entre le tissu à détecter et les tissus environnants est important. C'est le cas dans la détection du ganglion sentinelle car, en lymphoscintigraphie, le traceur est fortement capté par les ganglions et circule peu ailleurs. La détection directe du tissu tumoral, bien que possible dans certains cas, est souvent plus délicate en raison du contraste souvent faible entre la tumeur et les tissus environnants.

Une grande sensibilité de détection

Une des caractéristiques des émissions radioactives est la facilité avec laquelle on peut les détecter. Les gamma-caméras peuvent détecter une très faible quantité de traceur. On considère qu'en Médecine Nucléaire, il est possible de détecter une quantité de l'ordre de la picomole ; cette quantité est de l'ordre de la micromole (soit un million fois plus élevée) pour le produit de contraste en scanographie et de la millimole en IRM (soit un milliard de fois plus élevée). Cette aptitude à visualiser de très faibles quantités de traceur, bien inférieures à celles d'un produit de contraste radiologique, explique la puissance de la méthode.

Une mesure quantitative

La médecine nucléaire conduit souvent à des données quantitatives extraites des images. Dans les bilans préopératoires des cancers bronchiques, les valeurs relatives de la ventilation et de la perfusion pulmonaire sont une aide à la prise de décision thérapeutique chez les bronchiteux chroniques. Mais l'analyse quantitative aura surtout son intérêt dans l'étude TEP de la réponse métabolique à une chimiothérapie. La Standard Uptake Value est un index facilement mesurable permettant de quantifier le métabolisme glucidique dans les tumeurs.

La détection, les points faibles

Une médiocre résolution spatiale

Toutes les méthodes d'imagerie en Médecine Nucléaire souffrent d'une faible résolution spatiale, c'est-à-dire que les détails sont mal visibles. La résolution spatiale est mesurée par une distance (le minimum séparable) qui, le plus souvent, en Médecine Nucléaire est supérieure au centimètre. Il est important de comprendre que ceci ne veut pas dire que des tumeurs de taille inférieure au centimètre ne sont jamais visibles en Médecine Nucléaire. Quand le contraste est suffisant, une tumeur de très petite taille peut être visualisée. C'est le cas de certaines lésions secondaires de cancers thyroïdiens, visibles sur une scintigraphie à l'Iode 131 et parfois trop petites pour être vues au scanner. C'est aussi le cas de petites lésions en scintigraphie osseuse. La médiocre résolution spatiale de la méthode se traduit alors par le fait que les images scintigraphiques ne permettent pas de décrire la forme et la taille de ces petites lésions, ou même de dire s'il y a une ou plusieurs petites lésions proches. Malheureusement, le contraste, avec les traceurs utilisés en cancérologie n'est pas toujours aussi bon qu'avec l'Iode ou qu'en scintigraphie osseuse. Avec la plupart des traceurs tumoraux, en pratique, la limite de détection est de l'ordre du centimètre. Cette limite physique explique certainement les limites des applications cliniques de la méthode, comme par exemple celles de la mammoscintigraphie.

Une sensibilité de détection qui dépend du mode de détection

Cette limite de détection affecte, bien entendu, la sensibilité de la méthode. Cette sensibilité dépend de la méthode d'enregistrement employée. En scintigraphie conventionnelle, on peut dire que globalement, dans une région donnée, la

sensibilité croît quand on passe des images corps entier, aux images localisées dites planaires, puis aux images tomographiques. L'intérêt des images tomographiques est surtout important dans la tête et le tronc. Pour les scintigraphies osseuses, la tomographie est plus sensible que les images classiques planaires. Elle est aussi plus spécifique, car la localisation d'une hyperfixation, en particulier vertébrale permet de distinguer plus aisément une fixation arthrosique d'une fixation métastatique. L'intérêt de la tomographie en oncologie est évident, mais pose des problèmes logistiques dans les services de Médecine Nucléaire car cet examen est assez long et les services sont encore trop peu équipés de caméras multi-têtes.

Cette variation de la sensibilité de la méthode en fonction de la technique employée est au cœur du problème actuel concernant le développement de la technologie TEP. En dehors des gamma-caméras dédiées à la TEP, il existe des caméras classiques adaptables à la détection TEP. Ces caméras dites à coïncidences sont beaucoup moins coûteuses que les caméras dédiées, mais leurs performances sont inférieures. La limite de détection des tumeurs avec les caméras à coïncidence est certainement supérieure au centimètre, alors que cette valeur doit être atteinte par les caméras dédiées. Quel est l'impact de cette différence sur la prise en charge des patients atteints d'une tumeur explorée par TEP, en particulier dans les bilans d'extension des cancers bronchiques ? La question est d'actualité, en particulier en France où la TEP a pris un retard certain par rapport aux autres pays industrialisés et où des choix de stratégie d'équipement sont à faire au niveau national. Des études actuelles doivent répondre à cette question.

Une qualité d'image qui dépend du temps d'acquisition

La qualité des images scintigraphiques dépend du temps pendant lequel elles sont acquises. C'est une réalité tangible et une source de dilemmes quotidiens pour le médecin nucléaire. Ceci est particulièrement vrai en oncologie, où l'on utilise des traceurs dont la fixation est souvent peu intense et où des études corps entier et tomographiques sont souvent nécessaires. On peut dire que, le plus souvent, un examen de médecine nucléaire utilisant un traceur tumoral dure au moins une heure.

Les tendances

L'apparition des techniques tomographiques monophotoniques ou d'émission de positons a changé, ou va changer le paysage de la médecine nucléaire. Quelques questions essentielles sont soulevées par ces changements.

Faut-il développer les traceurs monophotoniques ?

Le FDG s'impose, dans les pays où il est utilisé, comme un traceur polyvalent en oncologie capable de répondre, dans plusieurs cancers, à certaines questions soulevées à différents stades de la maladie : diagnostic différentiel, bilan d'extension, recherche de récurrence, évaluation de la réponse thérapeutique. Dans ces conditions, il est légitime de se demander s'il y a encore place, dans un avenir proche, pour les méthodes classiques de la Médecine Nucléaire ? Des développements en Oncologie sont-ils encore souhaitables avec les traceurs monophotoniques ?

Plusieurs arguments militent en faveur d'un avenir persistant pour les traceurs classiques en oncologie.

D'une part, le coût de la technologie TEP, même s'il baisse, rendra cette technique inaccessible à certains pays.

D'autre part, la TEP au FDG, n'est pas la solution universelle dans tous les cancers. Dans certaines pathologies, les traceurs classiques, semblent avoir une meilleure performance. Il semble que ce soit le cas des tumeurs neuro-endocrines où les analogues marqués de la somatostatine sont très performants.

Mais surtout, seuls les traceurs classiques peuvent déboucher sur des applications thérapeutiques. Il n'y aura pas de radiothérapie au Glucose marqué. On peut penser que les travaux actuels en immunoscintigraphie sont surtout motivés par les perspectives de la radio-immunothérapie, alors que, comme technique diagnostique, la méthode est fortement concurrencée par la TEP. De même la détection per-opératoire ne peut être envisagée facilement avec le FDG dont les rayonnements ont une trop grande énergie. Là où elle se développera, la détection per-opératoire utilisera des traceurs monophotoniques.

La tomographie va-t-elle devenir indispensable ?

En dehors de l'acquisition corps entier, il est légitime de se demander si, pour le tronc, il est possible de se priver actuellement de la tomographie. Que ce soit en scintigraphie osseuse ou pour la plupart des traceurs tumoraux, la tomographie apporte un gain en sensibilité, en spécificité et une possibilité de localisation tels que l'on peut prévoir qu'elle sera prochainement indispensable et se substituera peut-être aux images classiques, comme la scanographie a supplanté la radiographie conventionnelle dans bien des domaines.

La superposition d'images est-elle indispensable ?

Nous avons vu qu'un traceur parfait ne se fixerait que sur les tissus tumoraux. Le FDG et certains traceurs tumoraux approchent cet idéal, au moins dans certaines régions du corps. Un paradoxe de la méthode est que, dans ce cas, il est difficile de localiser l'anomalie détectée.

Deux techniques permettent de remédier à ce problème. La première consiste à acquérir, conjointement à l'image obtenue avec le traceur tumoral, une autre scintigraphie donnant des repères anatomiques, vasculaires ou osseux. Ceci n'est possible que quand un traceur non technétium est utilisé pour visualiser la tumeur. Cette technique permet de localiser les sites tumoraux, par rapport aux structures vasculaires ou osseuses. La seconde technique est de se servir de ces repères

anatomiques pour superposer les coupes tomoscintigraphiques à des images anatomiques scanographiques ou IRM. Cette seconde technique est beaucoup plus complexe que la première. L'intérêt de la première technique semble évident, l'intérêt de la seconde technique, pour spectaculaire que soient les images de superposition obtenues, est en cours d'évaluation. Des techniques similaires se développent en TEP, mais on souhaite vivement que les constructeurs parviennent à nous fournir ces détecteurs dont on rêve, fournissant, simultanément et parfaitement superposées, les coupes scanographiques et TEP.

Conclusions

Les potentiels méthodologiques de la Médecine Nucléaire que nous venons d'exposer expliquent le dynamisme d'une discipline qui ne cesse de se développer malgré les progrès simultanés des autres méthodes d'imagerie.

La technologie TEP et ses applications en cancérologie constitue le plus spectaculaire de ces développements. La France, selon un processus qui commence à devenir habituel (ce fut le cas en Médecine Nucléaire, c'est aujourd'hui le cas en IRM), risque de suivre ces évolutions avec quelques années ou une décennie de retard. Cela serait regrettable pour nos patients, car l'intérêt clinique de ces nouvelles applications est maintenant démontré. Mais il est encore temps de redresser la barre.

Référence

(1) Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. IPC Murray and PJ Ell. . Churchill Livingstone, 1988.

TABLEAU 1. Les principaux traceurs tumoraux disponibles (ou bientôt disponibles) sur le marché français.

| TRACEUR | MECANISME DE FIXATION | PRINCIPALES APPLICATIONS |
|---------------------------------------|--|---|
| Gallium | Hypothétique Captation par les tumeurs après liaison à la ferritine | Lymphomes Différents cancers |
| Thallium Sestamibi Tétrofosmine | Hypothétique Métabolisme voisin de celui du potassium | Nombreux cancers (cancer du sein...) |
| MIBG | Analogue de l'adrénaline | Neuroblastome, tumeur carcinoïde, cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome malin. |
| Iodo-cholestérol | Captation par les cellules cortico-surréaliennes | Cortico-surrénalome malin |
| Anticorps monoclonaux | Détection des antigènes de surface | Différents cancers (cancer colorectal, cancer de l'ovaire...) |
| Analogue de la somatostatine | Détection des récepteurs de surface | Tumeurs neuroendocrines (tumeurs carcinoïdes...) |
| Iode | Captation par le tissu thyroïdien | Cancer de la thyroïde |
| Biphosphonates | Captation par les ostéoblastes | Métastases osseuses |
| Nanocolloïde | Captation par la moëlle osseuse | Divers cancers (cancer pulmonaire...) |
| FDG | Augmentation du métabolisme du glucose | Différents cancers (Cancers bronchiques...) |

TABLEAU 2. Les différentes méthodes d'acquisition des données en Médecine Nucléaire.

| | Types d'acquisition | Exemples |
|---|---|---------------------------------------|
| La Médecine Nucléaire conventionnelle (monophotonique) | Les images standards localisées (planaires) | Scintigraphie osseuse des mains |
| | Les images standards corps entier | Scintigraphie osseuse corps entier |
| | La tomographie d'émission monophotonique | Tomoscintigraphie osseuse du rachis |
| | La détection per-opératoire par sonde | Détection du ganglion sentinelle |
| | La Tomographie d'émission par positons (TEP) | Etude TEP localisée par caméra dédiée |
| Etude corps entier par caméra dédiée | | TEP corps entier |
| Etude TEP localisée par caméra à coïncidences | | TEP thoracique |
| Etude corps entier par caméra à coïncidences | | TEP corps entier |