

INDICATIONS ONCOLOGIQUES DE LA MEDECINE NUCLEAIRE EN 1999

LES HABITS NEUFS DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

Frédéric PAYCHA
Médecine Nucléaire, Hôpital Louis Mourier, Colombes

Cancer et métastases osseuses

Le squelette est le troisième site le plus fréquemment atteint par les métastases, dépassé seulement par le poumon et le foie. Les métastases osseuses (MO) les plus fréquentes proviennent des carcinomes du sein, du poumon, de la prostate et de la thyroïde. Ces quatre néoplasies rendent compte de 80 % des MO (1-4), cette fréquence cumulée apparaissant stable au cours des 20 dernières années (depuis l'avènement de la scintigraphie osseuse (SO)) (5). La survenue de MO marque un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse. En effet, à court ou moyen terme, cet événement expose aux risques de douleur osseuse, de fracture pathologique, de compression médullaire et d'hypercalcémie. Dès lors que des métastases ont infiltré le squelette, la guérison devient, en règle, illusoire et seul un traitement palliatif est envisageable (3,4,6). Les objectifs du traitement sont d'accroître la *durée* de vie, parfois plusieurs années (cancer du sein) des patients et d'améliorer leur *qualité* de vie, ce qu'il ne faut pas perdre de vue, y compris dans *le choix des explorations* (7,8,9). Globalement, 30 % des MO sont asymptomatiques (1-4). Le dépistage précoce des MO lors du bilan initial d'un cancer ostéophile comme leur détection et leur réponse au traitement lors du suivi sont donc des éléments indispensables pour guider les diverses options thérapeutiques.

Propriétés de la scintigraphie osseuse

Dans ce contexte, il n'est pas inutile de récapituler les propriétés de la SO abordées récemment dans plusieurs éditoriaux, revues générales ou traités (1-4, 6-11):

- Sensibilité élevée dans la détection des MO (probablement voisine de 95 % (8-12), quelque soit le *gold standard* retenu et s'avérant comparable sinon supérieure aux études en tomographie par émission de positons avec le 18 F-fluorodésoxyglucose (13,14) dans les primitifs mammaire et prostatique)
- Imagerie de la totalité du squelette, axial et appendiculaire
- Information vasculaire et tissulaire de l'os fournie par l'étude dynamique
- Absence d'artefact généré par la présence de matériel (prothèse, ostéosynthèse)
- Coût relativement modéré
- Facilité de réalisation chez la grande majorité des patients
- Absence de toxicité significative
- Faible dose d'irradiation
- Evaluation de la réponse au traitement

Progrès actuels de la scintigraphie osseuse

Les progrès de la SO s'articulent autour de 3 axes fondamentaux:

- Amélioration des connaissances physiopathologiques relatives aux MO
- Amélioration des connaissances sur la pharmacocinétique des bisphosphonates
- Perfectionnements technologiques des gamma-caméras

1) Amélioration des connaissances physiopathologiques relatives aux MO :

Le mode de propagation hématogène prédomine largement sur les modes lymphatique et directe (par contiguïté) dans l'atteinte squelettique (1-3,6,9).

Les cellules tumorales métastasent avec prédilection mais non exclusivement aux segments les plus richement vascularisés du squelette, en particulier la *moëlle osseuse hématopoïétique* ("rouge") du squelette axial, des extrémités des humérus, des fémurs et des tibias, enfin du gril costal, chez l'adulte (1-3,6). Cependant, lorsque la fonction hématopoïétique de la moëlle est compromise en raison de l'infiltration tumorale et/ou des traitements (radiothérapie, chimiothérapie), une *conversion* de la moëlle adipocytaire ("jaune") en moëlle hématopoïétique s'opère au niveau du squelette appendiculaire, exposant ainsi de nouveaux sites vulnérables au processus

métastatique. Cette “périphéralisation” (redistribution) de l’activité médullaire hématopoïétique, bien visible en SO, peut être amplifiée par l’administration de *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) ou de *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (16,17,18).

Par ailleurs, le système veineux vertébral à faible pression de Batson, muni de nombreuses interconnexions aux systèmes pulmonaire, cave et porte, rend compte de la fréquence élevée (> 80 %) des métastases rachidiennes d’origine prostatique (1-4,6,18).

Enfin, l’os fournit un écosystème propice au développement des métastases en raison de la production de facteurs de croissance tumorale: facteurs de croissance hématopoïétiques (CSF) d’origine médullaire et de cytokines (interleukine-8 (IL-8), TGF- β , insulin-like growth factors I et II) d’origine autocrine ou paracrine. De nombreux médiateurs stimulant les ostéoclastes (PTHrP, TGF- α , IL-1, IL-6, TNF- α) et les ostéoblastes (endotheline-1, fibroblast growth factor) (1-4,6,13,14) sont également sécrétés en excès.

En conséquence, au-delà des aspects radiographiques d’ostéocondensation ou d’ostéolyse, et scintigraphiques d’hyperfixation ou d’hypofixation, *la grande majorité des MO sont en réalité de type mixte, associant dans des proportions variables une hyperactivité ostéoclastique et ostéoblastique* (myélome exclu).

2) Perfectionnements technologiques des gamma-caméras :

Les améliorations des performances intrinsèques des têtes détectrices numérisées, des collimateurs, l’avènement des caméras double tête et triple tête, la nouvelle génération de microprocesseurs, le perfectionnement des logiciels de traitement des données, enfin le renouveau des reprographes ont transformé la qualité et les possibilités de la SO, aboutissant en particulier à une *résolution spatiale* “pratique” de 7-8 mm (20-22).

Ainsi, des clichés statiques en incidences “radiologiques” du squelette axial au format 256 x 256 accumulant 800 k évènements, obtenus au collimateur basse énergie-très haute résolution permettent, en règle, de tirer le meilleur parti de la SO planaire (20,22,23). Sous ces conditions, les clichés osseux statiques rivalisent chez l’adulte avec les clichés obtenus au collimateur sténopé, modalité préconisée notamment par l’école de Médecine Nucléaire sud-coréenne (24-27) Le recours quotidien “raisonné” à une étude complémentaire du rachis en tomographie par émission monophotonique (TEMP) au format 128 x 128, acquise en mode pas-à-pas selon une révolution elliptique de 360° apparaît particulièrement rentable dans un contexte cancérologique (21,28-30). Le filtre généralement recommandé est de type Butterworth (17-19). La rétro-projection filtrée doit être accompagnée d’une réaxation des coupes rachidiennes et une reconstruction 3D profondeur avec visualisation en mode cinéma (31) . Ce n’est que sous ces conditions que la sensibilité (et la spécificité) de la SO peut être améliorée vis-à-vis des métastases vertébrales lytiques corporeales ou encore de métastases condensantes intra-corporeales de petite taille (10,11,19,21,28-32).

3) Amélioration des connaissances en pharmacocinétique des bisphosphonates :

Les radiopharmaceutiques ostéotropes, le ^{99m}Tc -médronate (MDP) et le ^{99m}Tc -oxidronate (HMDP) appartiennent à la famille des bisphosphonates (BP). Ces substances sont caractérisées par une liaison phosphore-carbone-phosphore (P-C-P). Les BP sont des analogues du pyrophosphate et se fixent comme lui à l’hydroxyapatite, minéral contenu dans l’os. L’action pharmacologique-clé des BP est l’inhibition de la résorption osseuse. En effet, les BP se déposent aux *sites de formation osseuse* mais également *sous les ostéoclastes*. *L’ostéoclaste est la cible ultime de l’action des BP*. Ceux-ci pourraient réduire l’activité ostéoclastique par le biais de 4 mécanismes: a) l’inhibition du recrutement des ostéoclastes sur le front de résorption osseuse, b) l’inhibition de l’activité des ostéoclastes sur le front de résorption osseuse, c) la diminution de la durée de vie des ostéoclastes, d) l’adsorption aux cristaux d’hydroxyapatite, les rendant plus résistants à la résorption ostéoclastique (33). Plusieurs équipes ont démontré que lorsque la SO est réalisée chez des patients atteints de cancer traités par étidronate, par voie orale ou intra-veineuse, la fixation osseuse du ^{99m}Tc -MDP ou du ^{99m}Tc -HMDP s’en trouve effondrée avec élévation de l’activité extra-osseuse, aboutissant à une visualisation dégradée du squelette, voire à l’absence de visualisation de MO (34). A partir de l’observation clinique d’un patient suivi pour un syndrome de Burnett, Sandler et coll. donnent une indication sur la durée d’interférence des BP avec la SO (35). Les deux premières scintigraphies réalisées au premier et au quatrième jours après l’injection intra-veineuse de 450 mg d’étidronate montraient une fixation osseuse effondrée associée à une fixation majeure des tissus mous. La restauration de la fixation osseuse habituelle n’était constatée sur une troisième scintigraphie que deux semaines après l’administration du BP de première génération..

Indications de la SO en Oncologie (4-11, 21)

1) Le cancer est connu:

1-1) Détermination du stade de la maladie :

a) Appréciation de l’envahissement loco-régional

b) Détection de métastases à distance

c) Guide pour la biopsie ou l'exérèse (8,9)

1-2) Appréciation pronostique :

Evaluation de l'extension de l'atteinte métastatique osseuse

L'importance de la *masse tumorale osseuse* peut être évaluée de façon semi-quantitative au moyen de scores popularisés par Soloway dans le cancer de la prostate (36) et par Citrin dans le cancer du sein (37).

La *topographie* des atteintes revêtirait également un intérêt pronostique indépendant de la masse tumorale osseuse: la présence de MO *périphériques* contribue à diminuer significativement la durée de vie des patients porteurs d'un cancer de la prostate (38) et la présence de MO en aval de la charnière lombo-sacrée expose les patientes atteintes d'un cancer du sein au risque de métastases *viscérales* significativement plus qu'en amont de la charnière (39).

1-3) Prédiction (et prévention) de la survenue d'une complication locale liée à la présence d'une MO:

a) fracture pathologique

b) compression médullaire

1-4) Suivi

a) Evaluation de l'apparition d'une symptomatologie ostéo-articulaire

Une méta-analyse a conclu à l'intérêt de la TEMP rachidienne dans l'exploration de douleurs dorsales apparaissant dans le sous-groupe des patients comptant un antécédent néoplasique (30)

Cette symptomatologie peut être une des manifestations de l'embrassement thérapeutique (*flare up phenomenon*), syndrome classiquement pourvoyeur de "faux-positifs" scintigraphiques (9,17).

b) Evaluation d'une ascension inexplicée d'un marqueur tumoral (8,10,11,40)

A l'opposé, chez un(e) patient(e) asymptomatique, un taux circulant se maintenant de manière stable au-dessous du seuil de coupure est hautement prédictif d'une SO négative pour les cancers de la prostate (41) et du sein (42).

c) Exploration d'une perturbation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (8,43,44)

d) Recherche de complications ostéo-articulaires iatrogènes (17,18)

- Ostéonécrose (45)

- Fractures par insuffisance osseuse (46)

2) Le cancer n'est pas connu (MO inaugurales):

2-1) Patients âgés présentant des symptômes ostéo-articulaires inexplicés d'apparition récente

2-2) Découverte d'une image radiographique suspecte de malignité

2-3) Ascension d'un marqueur tumoral demandé en *dépistage*

L'exemple-type est la découverte d'un taux de PSA supérieur à 10 ng / mL lorsque le dosage a été demandé à titre systématique chez un homme âgé de plus de 50 ans strictement asymptomatique (8,10,11,40,41).

Conclusion

La SO conserve un rôle prépondérant dans les stratégies diagnostique et thérapeutique des cancers ostéophiles.

L'optimisation des rapports coût/efficacité et coût/bénéfice a conduit à la codification de telles stratégies (7,28).

L'insertion de la SO dans un arbre de décision où figurent les marqueurs tumoraux sériques et les explorations radiologiques (IRM) lui a fait perdre le caractère *systématique* de sa prescription (11,40).L'amélioration de la

sensibilité et de la spécificité de la technique implique un large recours aux incidences "anatomiques" et à la

TEMP.Un programme de contrôle de qualité permanent des gamma-caméras garantit la fiabilité des images obtenues

(22,47). L'actualisation des connaissances du Médecin Nucléaire en pathologie ostéo-articulaire *maligne et bénigne*

au moyen d'une formation continue théorique et pratique est également une condition fondamentale. Ce double

engagement devrait se traduire par une validité et une portée accrues de la conclusion du compte-rendu et une

amélioration de la reproductibilité inter-lecteurs (48): c'est naturellement la voie vers *l'accréditation*. Il n'existe

également qu'un seul moyen pour accomplir correctement cette procédure: le retour de l'information (*short-term*

clinical audit) par l'équipe d'Oncologie (49).

Références

1. Paterson AHG. Metastases in breast cancer, prostate cancer and myeloma. Bone 1987; 8 (suppl 1): S17-S22.

2. Aaron AD. The management of cancer metastatic to bone. *JAMA* 1994; 272: 1206-1209.
3. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80: 1546-1556.
4. Brage ME, Simon MA. Metastatic bone disease. Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone tumors. *Orthopedics* 1992; 15: 589-596.
5. Tofe AJ, Francis MD, Harvey WJ. Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases: an analysis of 1,355 diphosphonate bone scans. *J Nucl Med* 1975; 986-989.
6. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524.
7. Pomeranz SJ, Pretorius, HT, Ramsingh PS. Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: Strategies for imaging in the new health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188-207.
8. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, Collier BD, Anderson T, Isitman AT. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 107-141.
9. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997; 80: 1595-1607.
10. Brown ML, Collier BD, Fogelman I. Bone scintigraphy: Part 1. Oncology and infection. *J Nucl Med* 1993; 34: 2236-2240.
11. Jacobson AF, Fogelman I. Bone scanning in oncology: does it have a future ? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1219-1223.
12. Fordham EW, Ali A, Turner DA, Charters JR. False-negative, false-positive bone scans. In *Atlas of total body radionuclide imaging*. Philadelphia, Harper & Row, vol 1, 1982: 856-889.
13. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996; 199: 751-756.
14. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸F-FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3375-3379.
16. McAfee JG, Carrasquillo JA, Falen SW, O'Shaughnessy JA, Cowan KH. Changes in skeletal images induced by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (résumé). *J Nucl Med* 1995; 36: 235P.
17. Stakkel MPM, Valdés Olmo RA, Hoefnagel CA, Richel DJ. Tumor and therapy associated abnormal changes on bone scintigraphy. Old and new phenomena. *Eur J Nucl Med* 1993; 18: 821-828.
18. Salgia R, Demetri GD, Kaplan WD. Changes in Tc-99m radionuclide bone scan images and peripheralization of marrow hemopoietic activity associated with the administration of G-CSF as an adjunct to dose-intensified chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 1187-1190.
19. Suzuki T, Shimizu T, Kurokawa K, Jimbo H, Sato J, Yamanaka H. Pattern of prostate cancer metastasis to the vertebral column. *Prostate* 1994; 25: 141-146.
20. O'Connor MK, Brown ML, Hatostek RJ. The art of bone scintigraphy-Technical aspects. *J Nucl Med* 1991; 32: 2332-2341.
21. Podoloff DA, Kim EE, Haynie TP. SPECT in the evaluation of cancer patients: Not quo vadis; Rather, ibi fere summus. *Radiology* 1992; 183: 305-317.
22. Donohoe KJ, Henkin RE, Royal HD, Brown ML, Collier BD, O'Mara RE, Carretta RF. Procedure guideline for bone scintigraphy: 1.0. *J Nucl Med* 1996; 37: 1903-1906.
23. Lescout JM, Bussy E, Tourrette JH, Rakotonirina H, Didier F, Baquet S, Mahé M, Santos J. Incidences particulières en scintigraphie osseuse: squelette axial et membres supérieurs. *Méd Nucl* 1997; 21: 242-254.
24. Bahk YW, Kim OH, Chung SK. Pinhole collimator scintigraphy in differential diagnosis of metastasis, fracture, and infections of the spine. *J Nucl Med* 1987; 28: 447-451.
25. Bahk YW, Park YH, Chung SK, Kim SH, Shinn KS. Pinhole scintigraphic sign of chondromalacia patellae in aged subjects: a prospective assessment with differential diagnosis. *J Nucl Med* 1994; 35: 855-862.
26. Bahk YW, Park YH, Chung SK, Chi JG. Bone correlation of multimodality imaging in Paget's disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1421-1426.
27. Bahk YW, Chung SK, Park YH, Kim SH, Lee HK. Pinhole SPECT imaging in normal and morbid ankles. *J Nucl Med* 1998; 39: 130-139.

28. Froelich JW. Is the whole really the sum of the parts ? J Nucl Med 1993; 34: 2198-2200.
29. Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. J Nucl Med 1993; 34: 2191-2198.
30. Littenberg B, Siegel, Tosteson ANA, Mead T. Clinical efficacy of SPECT bone imaging for low back pain. J Nucl Med 1995; 36: 1707-1713.
31. Foulquié P, Boussaton M, Condouret J, Adam P. Intérêt de la tomoscintigraphie rachidienne dans la pathologie de l'arc vertébral postérieur. Méd Nucl 1994; 18: 445-466.
32. Shih W-J, Purcell M, Domstad PA. Evolving scintigraphic pattern of skeletal metastasis from prostatic carcinoma [lettre]. J Nucl Med 1986; 27: 1786-1788.
33. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. J Clin Invest 1996; 97: 2692-2696.
34. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF. Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. J Nucl Med 1992; 33: 748-750.
35. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS. Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. J Nucl Med 1991; 32: 1782-1784.
36. Soloway MS; The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. Cancer 1990; 66 (suppl.): 1017-1021.
37. Citrin DL, Hougen C, Zweibel W, Schlise S, Pruitt B, Ershler W, Davis TE, Harberg J, Cohen AI. The use of serial bone scans in assessing response of bone metastases to systemic treatment. Cancer 1981; 47: 680-685.
38. Yamashita K, Denno K, Ueda T, Komatsubara Y, Kotabe T, Usami M, Maeda O, Nakano SI, Hasegawa Y. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993; 71: 1297-1302.
39. Yamashita K, Ueda T, Komatsubara Y, Koyama H, Inaji H, Yonenobu K, Ono K. Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastases. Cancer 1991; 68: 634-637.
40. Becker W. A changing role for bone scintigraphy in oncology: the road from routine imaging screening to patient-based screening. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1359-1361.
41. Boneu A, Corone C, Giammarile F, Lumbroso J, Resche I. La scintigraphie osseuse dans le cancer de la prostate. Résultats d'une enquête nationale. Méd Nucl. 1997; 21: 263-270.
42. Buffaz P-D, Gauchez A-S, Caravel J-P, Vuillez J-P, Cura C, Agnius-Delord C, Fagret D. Can tumour marker assays be a guide in the prescription of bone scan for breast and lung cancers ? Eur J Nucl Med 1999; 26: 8-11.
43. Kanis JA, McCloskey EV. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. Cancer 1997; 80: 1538-1545.
44. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. Am J Med 1997; 103: 427-436.
45. Jones DN. Multifocal osteonecrosis following chemotherapy and short-term corticosteroid therapy in a patient with small-cell bronchogenic carcinoma. J Nucl Med 1994; 35: 1347-1350.
46. Grasland A, Pouchot J, Mathieu A, Paycha F, Vinceneux P. Sacral insufficiency fractures. An easily overlooked cause of back pain in elderly women. Arch Intern Med 1996; 156: 668-674.
47. Gordon I. Undeserved bad press for bone scans [lettre]. Eur J Nucl Med 1994; 21: 466.
48. Ore L, Hardoff R, Gips S, Tamir A, Epstein L. Observer variation in the interpretation of bone scintigraphy. J Clin Epidemiol 1996; 49: 67-71.
49. Parker A, Yester MV, Daube-Witherspoon ME, Todd-Pokropek AE, Royal HJ. Procedure guideline for general imaging: 1.0. J Nucl Med 1996; 37: 2087-2092.