

Place de la scintigraphie osseuse dans les tumeurs osseuses primitives de l'enfant.

F. Giammarile, P. Chauvot

Centre Léon Bérard - Médecine Nucléaire - Lyon.

Résumé

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie non invasive, plus fonctionnelle qu'anatomique et susceptible, du fait de sa précocité et de sa sensibilité, d'apporter des informations diagnostiques ou pronostiques essentielles dans certaines pathologies osseuses de l'enfant.

Scintigraphie osseuse / Tumeurs osseuses primitives de l'enfant / Oncopédiatrie

LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

⇒ La scintigraphie osseuse aux diphosphonates technétiés (99mTc-MDP) est l'examen radioisotopique classique dans l'étude de la pathologie osseuse [1-4].

Disponible depuis 25 ans, elle joue un rôle important pour le diagnostic et le suivi des tumeurs osseuses à côté de la radiographie simple, de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La fixation osseuse du MDP étant fonction du débit sanguin local et de l'activité ostéoblastique locale, toute réaction osseuse à une agression se traduit par un foyer d'hyperfixation. Cela explique la haute sensibilité de

l'examen mais aussi son manque de spécificité [5].

Pour ces raisons, il est recommandé de réaliser tout examen scintigraphique avant la biopsie osseuse. De même, les critères d'évolution reposant sur l'intensité et, surtout, le nombre des foyers hyperfixants, lors de l'évaluation de deux scintigraphies successives sous traitement, une attention particulière devra être portée au flare phenomenon (aggravation transitoire de la scintigraphie correspondant à des phénomènes de recalcification et non à une progression de la maladie) [6].

La scintigraphie osseuse permet une évaluation loco-régionale (recherche de la tumeur et des skip métastases, pour l'ostéosarcome) ainsi qu'une exploration corps entier (extension

à distance). Elle apporte une aide au diagnostic différentiel bénin/malin et permet de préciser le degré de vascularisation de la lésion.

Protocole scintigraphique

⇒ Le traceur est injecté par voie intraveineuse sans préparation particulière, sans risque allergique. Les clichés sont réalisés à la gamma caméra au moment où le rapport signal/bruit est optimum. Les vues peuvent être standards (collimateur à canaux parallèles) ou "agrandies" (collimateur pinhole ou sténopéique), planes ou tomographiques (SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography).

Pour le bilan local, des informations plus précises quant à la perfusion, la vasodilatation et la localisation d'une

Correspondance et tirés à part : Francesco Giammarile - Centre Léon Bérard - Médecine Nucléaire - 28 rue Laënnec - 69373 Lyon cedex 08
Tél : 04 78 78 26 82 - Fax : 04 78 78 29 06 - e-mail giammari@lyon.fnclcc.fr

lésion peuvent être obtenues dans le cadre d'une exploration en trois phases, la gamma caméra étant centrée sur la zone d'intérêt :

- enregistrement dynamique pendant les 3 à 5 minutes qui suivent l'injection du traceur, pour apprécier la composante vasculaire locale et régionale. Pendant cette phase, des vues séquentielles sont enregistrées à intervalles réguliers (toutes les 20 secondes par exemple). Des courbes d'évolution de l'activité (localisée ou globale) peuvent être tracées. Cette phase est particulièrement importante puisqu'elle permet dans une certaine mesure d'apprécier l'évolutivité de la lésion beaucoup mieux que la phase tardive,

- vues précoces statiques à trois ou cinq minutes, donnant des indications sur l'état inflammatoire, pour les pathologies articulaires ou des parties molles,

- vues tardives standards ou particulières, à 3 heures, étudiant la composante métabolique osseuse. A priori, l'intensité de la fixation aux temps tardifs est corrélée avec le degré d'évolutivité des lésions mais pour certaines lésions initialement très lytiques, on peut au contraire assister, alors que la chimiothérapie est efficace, à une augmentation de la fixation due à la reconstruction osseuse concomitante à la disparition du tissu tumoral (**tableau I**) [7].

Tableau I. Technique de la scintigraphie osseuse.

Traceur : diphosphonates technétiés

Activité : 700MBq chez l'adulte, à adapter en fonction du poids chez l'enfant.
Scintigraphie trois phases

Pic énergétique du technétium (140keV) avec fenêtre de 15-20 %

- phase dynamique (angioscintigraphie) :

collimateur parallèle, basse énergie, moyenne résolution.

images centrées de 64x64 ou 128x128 de 2 ou 3 secondes pendant 300 à 350 s.

- phase précoce :

collimateur parallèle, basse énergie, moyenne résolution.

images centrées 256x256 de 200 à 400 s

(incidence antérieure et postérieure, éventuellement profil)

- phase tardive :

collimateur parallèle, basse énergie, haute ou ultra-haute résolution.

images centrées 256x256 de 200 à 400 s

(incidence antérieure et postérieure, éventuellement profil)

images corps entier (10 à 12 cm/min)

tomoscintigraphie (SPECT) éventuelle

Pas de 6° sur 360° ; 40 s par pas

Séméiologie scintigraphique

⇒ Le traceur osseux se fixe proportionnellement au flux vasculaire et au métabolisme osseux local.

La plus petite altération articulaire ou osseuse perturbant le flux sanguin ou la réaction osseuse locale (ostéoblastes) modifiera la fixation du traceur et donnera le plus souvent une hyperfixation plus ou moins étendue. Ce mécanisme permet de comprendre l'extrême sensibilité et la précocité de cet examen.

L'hyperhémie et les anomalies locales de perméabilité en rapport avec la lésion entraînent une augmentation d'activité aux temps précoces (phases vasculaire et extracellulaire). L'absence d'anomalie de captation aux temps précoces indique un processus peu actif. Inversement, une augmentation du débit sanguin ou une vasodilatation sans fixation du traceur au temps tardif indiquent un processus inflammatoire des tissus mous et éliminent une pathologie osseuse.

Dans l'ostéosarcome, l'examen doit

s'attacher aussi à la recherche de skip métastases qui sont des points importants lorsque des solutions chirurgicales doivent être envisagées.

Il faut aussi dans ce type d'affection penser à multiplier les incidences, en particulier effectuer des clichés de profil compte tenu de la nature ostéogénique de la tumeur qui concerne aussi les parties molles qu'il faut bien différencier de l'atteinte osseuse.

TUMEURS OSSEUSES MALIGNES DE L'ENFANT

⇒ Les tumeurs malignes primitives des os chez l'enfant constituent un groupe d'affection qui, par la gravité de son pronostic, tient une place toute particulière en oncopédiatrie. Bien qu'il s'agisse d'affections rares, l'ostéosarcome ostéogénique d'une part et le sarcome d'Ewing d'autre part tiennent une place prépondérante (**tableau II**). Le diagnostic repose, après l'examen clinique, sur l'imagerie médicale et sur l'examen histologique d'une biopsie [8].

Tableau II.

Tumeurs osseuses malignes

1. Diagnostic

- ostéosarcome :
douleur locale
tuméfaction
rares fractures pathologiques
- sarcome d'Ewing
douleur locale
tuméfaction
fièvre, malaise
rares fractures pathologiques

2. Siège

- ostéosarcome :
métaphyses fémorale distale, tibiale proximale et humérale proximale (85 % des localisations)
- sarcome d'Ewing
membres (40 %), bassin (25 %), côtes (15 %), vertèbres (6 %)

3. Diagnostic Radiologique

- ostéosarcome :
lésion condensante et/ou lytique
- sarcome d'Ewing
aspect en "pelure d'oignon"

Parmi les tumeurs rares, le chondrosarcome (d'aspect scintigraphique semblable à l'ostéosarcome), ainsi que la tumeur à cellules géantes et l'histiocytose X (pour lesquels la scintigraphie osseuse ne représente pas l'examen diagnostique de choix).

Ostéosarcome

⇒ L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune.

L'incidence annuelle en France est de 65 cas par an ce qui représente 5 % du total des cancers de l'enfant (0,5 pour 100 000/an). L'âge moyen de l'ostéosarcome chez l'enfant est de 14 ans.

L'ostéosarcome non métastatique est une affection curable dans environ 70 % des cas. Le pronostic vital reste toutefois sévère dans les formes chimiorésistantes ou métastatiques [10,11].

La scintigraphie osseuse fait partie du bilan standard de l'exploration de l'ostéosarcome ostéogénique. L'examen doit rechercher les limites de la tumeur et les zones fonctionnelles, les skip métastases et l'extension à distance au niveau osseux ou des tissus mous (surtout poumon, parfois adénopathies, exceptionnellement cerveau).

Ainsi, la scintigraphie osseuse réalisée au moment du bilan initial de l'ostéosarcome conditionne la décision thérapeutique et fournit un élément pronostique important [9].

L'aspect scintigraphique de l'ostéosarcome au diagnostic est celui d'une lésion hypervascularisée, très hyperfixante, souvent hétérogène (nécrose) et débordant sur les tissus mous adjacents. L'ensemble du membre peut présenter une hyperfixation relative par rapport au membre controlatéral en raison de phénomènes d'origine vasculaire.

Le diagnostic différentiel avec une simple ostéite se base sur l'imagerie radiologique.

Sous chimiothérapie, les signes scintigraphiques diminuent; cette diminution est surtout sensible sur l'enregistrement dynamique, mais ne permet en général pas de classer le patient en bon ou mauvais répondeur. En revanche, il n'y a pas de corrélation absolue entre la fixation tardive (dépendant des variations locales du métabolisme osseux péri lésionnel) et la réponse à la chimiothérapie [9]. Après la chirurgie, la scintigraphie centrée recherche la récurrence locale : lésion hypervascularisée, en général peu étendue, associée à une hyperfixation précoce et tardive, siégeant au niveau ou à proximité du foyer opératoire. Il est souvent difficile d'identifier une récurrence précoce d'une simple réaction mécanique post-chirurgicale. Tout foyer d'hyperfixation doit être considéré comme suspect en cas d'aggravation des signes scintigraphiques ou persistance de ceux-ci à distance de l'intervention chirurgicale (trois mois au minimum) [12].

Concernant la surveillance post-thérapeutique, le rythme du suivi scintigraphique est fonction des risques de rechutes (**tableau III**).

Sarcome d'Ewing

⇒ Le sarcome d'Ewing est 5 fois moins fréquent que l'ostéosarcome,

il fait partie du groupe des PNET (Peripheral Neuro Endocrin Tumor). Son pic d'incidence est toujours au cours de la deuxième décennie [13].

La scintigraphie osseuse fait partie du bilan standard de l'exploration du sarcome d'Ewing. L'examen doit rechercher les limites de la tumeur et les zones fonctionnelles, ainsi que l'extension à distance, les métastases osseuses étant souvent cliniquement insoupçonnées [9].

L'aspect scintigraphique du sarcome d'Ewing au diagnostic est celui d'une lésion hétérogène (nécroses) modérément hypervascularisée et hyperfixante qui déborde souvent dans les parties molles ; le diagnostic différentiel avec l'ostéosarcome est pratiquement impossible (**figure 1**). Sous chimiothérapie, les signes scintigraphiques diminuent mais aucune étude n'a jamais prouvé une corrélation de l'aspect scintigraphique avec le degré de réponse tumorale.

Après la chirurgie, la scintigraphie centrée recherche la récurrence locale : une récurrence précoce est cependant difficilement identifiable en raison des anomalies scintigraphiques liées à l'intervention chirurgicale. Le rythme du suivi scintigraphique post-thérapeutique est fonction des risques de rechutes (**tableau III**).

Tableau III.
Recommandations de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique pour la surveillance après rémission complète (formes localisées et métastatiques)

1. Ostéosarcome

une scintigraphie osseuse

tous les quatre mois les deux premières années
tous les six mois les 3^{ème} et 4^{ème} année
tous les ans les 5^{ème} et 6^{ème} année
en cas de symptôme après six ans

2. Sarcome d'Ewing

une scintigraphie osseuse

tous les trois mois les deux premières années
tous les quatre mois la 3^{ème} année
tous les six mois la 4^{ème} année
en cas de symptôme après cinq ans

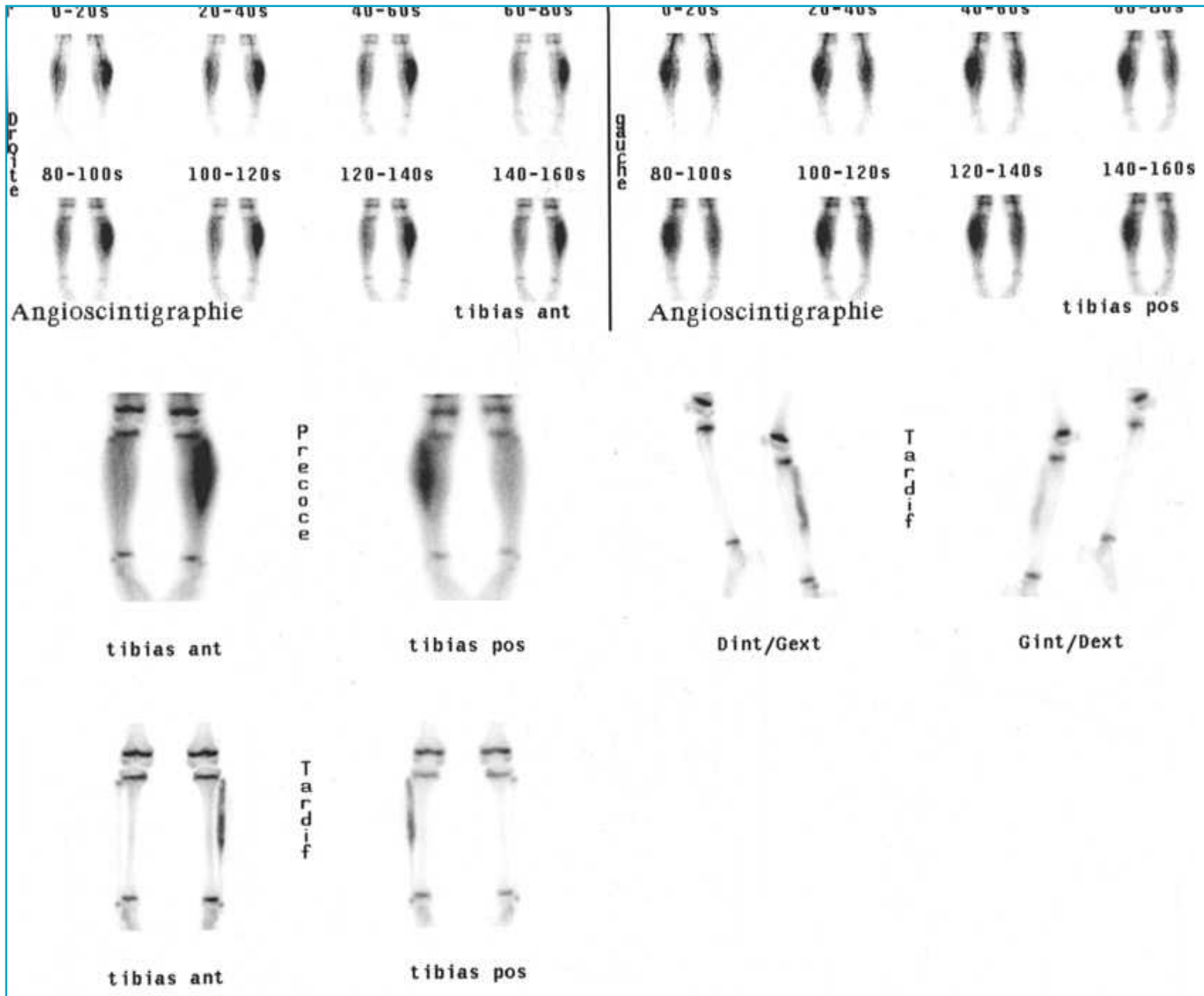


Figure 1. Sarcome d'Ewing péronier

Garçon de 10 ans
 Hypervascularisation et hyperfixation précoce intense, en partie extra-osseuse, accompagnées d'une hyperfixation osseuse des deux tiers supérieurs du péroné gauche.

DISCUSSION

⇒ La scintigraphie osseuse est indiquée devant toute suspicion, clinique ou radiologique, de pathologie osseuse maligne.

En cancérologie, la scintigraphie osseuse représente, de par sa haute sensibilité (95 %), un outil précieux pour la détection des tumeurs osseuses primitives. Dans le but d'améliorer la faible spécificité, la réalisation d'examen en trois phases est recommandée.

De plus, l'étude comparative de toutes les phases de l'examen peut être extrêmement importante dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie préopératoire (modifications de la vascularisation tumorale et/ou de l'activité ostéoblastique). L'évaluation qualitative des données angioscintigraphiques, tout comme l'IRM dynamique, ne prédit correctement la réponse histopathologique

qu'en fin de chimiothérapie [14]. Cependant, en utilisant les modèles mathématiques d'analyse factorielle des images, il semblerait qu'une identification des mauvais répondeurs soit évidente déjà à mi-traitement [15].

Par contre, le FDG, le gallium 67 n'ont pas montré une supériorité particulière.

D'autres traceurs, plus spécifiques, ont été également proposés afin d'évaluer in vivo le degré de cellularité dans le but de modifier précocement le choix thérapeutique. En effet, la nécrose tumorale constitue une évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie et un des meilleurs indicateurs pronostiques. Les traceurs à fixation tumorale élective (proportionnelle au degré de cellularité), comme le thallium (201Tl) [16,17] ou le méthoxyisobutylisonitrile marqué au technétium (99mTc-MIBI) [18] permettent en effet d'étudier in vivo la vitalité cellulaire loco-régionale et sa variation sous traitement. Par contre, le fluorodesoxyglucose marqué 18F (18F-

FDG) ainsi que le gallium 67 n'ont pas montré une supériorité particulière dans ce domaine [19,20].

Il est utile de rappeler enfin l'utilisation du 18F-FDG et des anticorps monoclonaux dans la révélation précoce des métastases pulmonaires [19, 21].

CONCLUSION

⇒ La scintigraphie osseuse garde tout son intérêt dans le diagnostic différentiel, le bilan initial, local et à distance, ainsi que le suivi thérapeutique des tumeurs osseuses primitives de l'enfant. La réalisation de l'examen nécessite une technique en trois phases qui est fondamentale pour répondre à ces objectifs.

D'autres traceurs en cours d'évaluation doivent être envisagés comme le FDG qui n'ont pas encore fait la preuve de leur supériorité.

Bone scintigraphy in the primary bone tumour of the child

Bone scintigraphy is a non invasive technique, more functional than anatomical and susceptible, because of its precocity and sensitivity, to bring essential diagnostic or prognostic information in primary bone tumour of the child.

Bone scintigraphy / Primary bone tumour of the child / Paediatric oncology

RÉFÉRENCES

1. Fogelman I. Skeletal uptake of diphosphonate: a review. *Eur J Nucl Med* 1980; 5: 473-476.
2. Maisey MN, Britton KE, Gilday DL. *Clinical Nuclear Medicine*. Chapman & Hall Medical, London, 1991.
3. Brown ML, Collier DJ, Fogelman I. *Bone scintigraphy: part I. Oncology and infection*. *J Nucl Med* 1993; 34: 2236-2240.
4. Gambini DJ, Granier R. *Manuel Pratique de Médecine Nucléaire*. Editions Médicales Internationales, Paris, 1988.
5. Korholz D, Wirtz I, Vosberg H, et al. The role of bone scintigraphy in the follow-up of osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 461-464.

6. *Herrlin K, Willen H, Wiebe T. Flare phenomenon in osteosarcoma after complete remission. J Nucl Med 1995; 36: 1429-1431.*
7. *O'Connor MK, Brown ML, Hung JC, Hayostek RJ The art of bone scintigraphy - technical aspects. J Nucl Med 1991; 32: 2332-2341.*
8. *Dubousset J, Missenard G, Kalifa C Management of Osteogenic Sarcoma in Children and Adolescents. Clin Orthop 1991; 270: 52-59.*
9. *Brown ML, Collier BD, Fogelman I Bone scintigraphy: part 1. Oncology and infection. J Nucl Med 1993; 34: 2236-2240.*
10. *Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, et al. Survival, Prognosis, and Therapeutic Response in Osteogenic Sarcoma. Cancer 1992; 69: 698-708.*
11. *Brown ML Bone scintigraphy in benign and malignant tumors. Rad Clin North Am 1993; 31: 731-738.*
12. *McKillop JH, Etcubanas E, Goris ML The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients. Cancer 1981; 48: 1133-1138.*
13. *Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R Influence of Doxorubicin Dose Intensity on Response and Outcome for Patients with Osteogenic Sarcoma and Ewing's Sarcoma. J Nat Cancer Inst 1991; 83: 1460-1470.*
14. *Shapeero LG, Henry-Amar M, Vanel D Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. Invest Radiol 1992; 27: 989-991.*
15. *Edeline V, Frouin F, Bazin JP, et al. Factor analysis as a mean of determining response to chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma. Eur J Nucl Med 1993; 20: 1175-1185.*
16. *Menendez LR, Fideler BM, Mirra J Thallium-201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft-tissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 526-531.*
17. *Rosen G, Loren GJ, Brien EW et al. Serial thallium-201 scintigraphy in osteosarcoma. Correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. Clin Orthop 1993; 293: 302-306.*
18. *Podoloff DA The role of radionuclide scans in sarcoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9: 605-626.*
19. *Tse N, Hoh C, Hawkins R et al. Positron emission tomography diagnosis of pulmonary metastases in osteogenic sarcoma. Am J Clin Oncol 1994; 17: 22-25.*
20. *Shulkin BL, Mitchell DS, Ungar DR et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. Radiology 1995; 194: 495-500.*
21. *Bruland OS, Fodstad O, Aas M et al. Immunoscintigraphy of bone sarcomas-results in 5 patients. Eur J Cancer 1994; 30(A): 1484-1489.*