

Valutazione clinico-diagnostica delle lesioni ossee

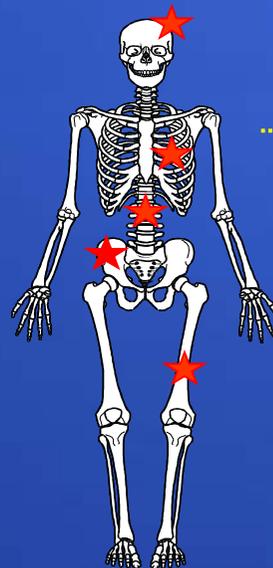
Incontro AIRO LAM 22/10/2012

Dott. Maurizio Carcaterra

U.O. RADIOTERAPIA Ospedale Belcolle Viterbo

introduzione

- Le ossa sono la sede più comune di localizzazione metastatica
- Le metastasi ossee rappresentano l'indicazione più frequente ad un trattamento radioterapico palliativo.
- Rappresentano la causa principale di dolore cancro-correlato.



	Mammella	Polmone	Prostata
Teca	28%	16%	14%
Coste	59%	65%	50%
Colonna	60%	43%	60%
Pelvi	38%	25%	57%
Ossa lunghe	32%	27%	38%

Valutazione clinica

- **La maggior parte dei pazienti si presenta al consulto radioterapico con più localizzazioni ossee**
 - **La presenza di unica localizzazione si osserva in meno del 10% dei pazienti**
 - *Falkmer, 2003 Acta Oncol 42: pp.620-633*
 - **Circa l'80% delle lesioni ossee trattate è da riferire alle seguenti primitività:**
 - **Mammella, Prostata e Polmone**
 - *Coleman, 2006 Clin Cancer Res*
 - **Nel caso di prima metastasi o di incerta correlazione tra primitivo e lesione secondaria**
 - **Raccomandata la biopsia ossea**
 - *Ratanatharathorn, 2004 Perez*

Valutazione clinica

- Il primo sintomo delle lesioni ossee è di norma il dolore
 - Inizialmente sporadico poi progressivamente invalidante
 - Tende a peggiorare di notte
 - Il dolore improvviso e di intensità elevata è quasi sempre accompagnato a frattura patologica
 - Coste (anche dopo un colpo di tosse)
 - Ossa lunghe
 - Corpo vertebrale (generalmente non doloroso)
 - Se presente dolore severo alla schiena è segno di interessamento midollare (compressione)

La diagnostica per immagini

Quale metodica di imaging utilizzare?
Dipende da cosa vogliamo vedere

	Corticale ossea	Trabecole ossee	Midollo osseo	tumore	Metabolismo osseo	Metabolismo tumorale (glucosio)
RX	X	X				
CT	X	X	X	X		
MRI			X	X		
Scinti SPECT					X	
PET					X	x
PET-TC	x	x	x	x	x	X
	Aspetto osseo		Aspetto tumorale		Aspetto metabolico	

Rx Tradizionale

Comunemente utilizzata per valutare:

- Zone anatomiche sintomatiche
- Confermare lesioni evidenziate con altri esami: ad esempio la scintigrafia
- Bassa sensibilità soprattutto per lesioni litiche
 - + se >50% della trabecolatura distrutta
 - utile nel mieloma
 - valutazione del rischio di frattura delle ossa lunghe



Rx Tradizionale

- Nella valutazione del rischio di frattura ossa lunghe
 - Diversi criteri utilizzati
 - Harrington
 - Mirels, quest'ultimo più utilizzato

Mirel's criteria			
score > 8 suggests prophylactic fixation			
Score	1	2	3
Site	upper limb	lower limb	peritrochanteric
Pain	mild	moderate	functional
Lesion	blastic	mixed	lytic
Size	< 1/3	1/3 to 2/3	> 2/3

Table 2

Mirels' clinical recommendations

Mirels' score	Clinical recommendation
≤ 7	Radiotherapy and observation
8	Use clinical judgment
≥ 9	Prophylactic fixation

TC

La TC non ha avuto un grosso impatto sulla diagnosi delle lesioni osse

- Tuttavia più sensibile della Rx tradizionale per la migliore identificazione delle lesioni osteolitiche
- L'interessamento del midollo osseo determina un'attenuazione dovuta alla deplezione di grasso
- Molto utile per lo studio delle coste
- Associato alla PET (morfologico+metabolico)

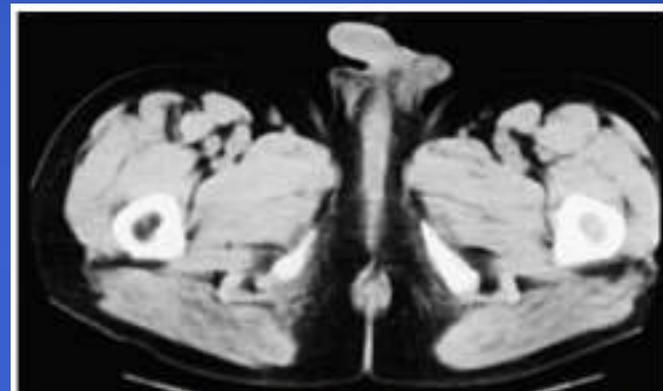
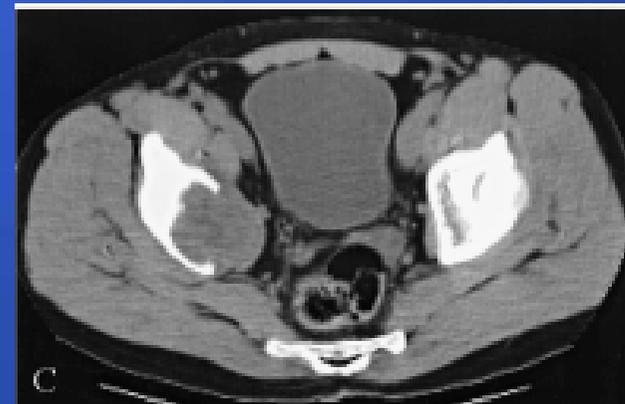
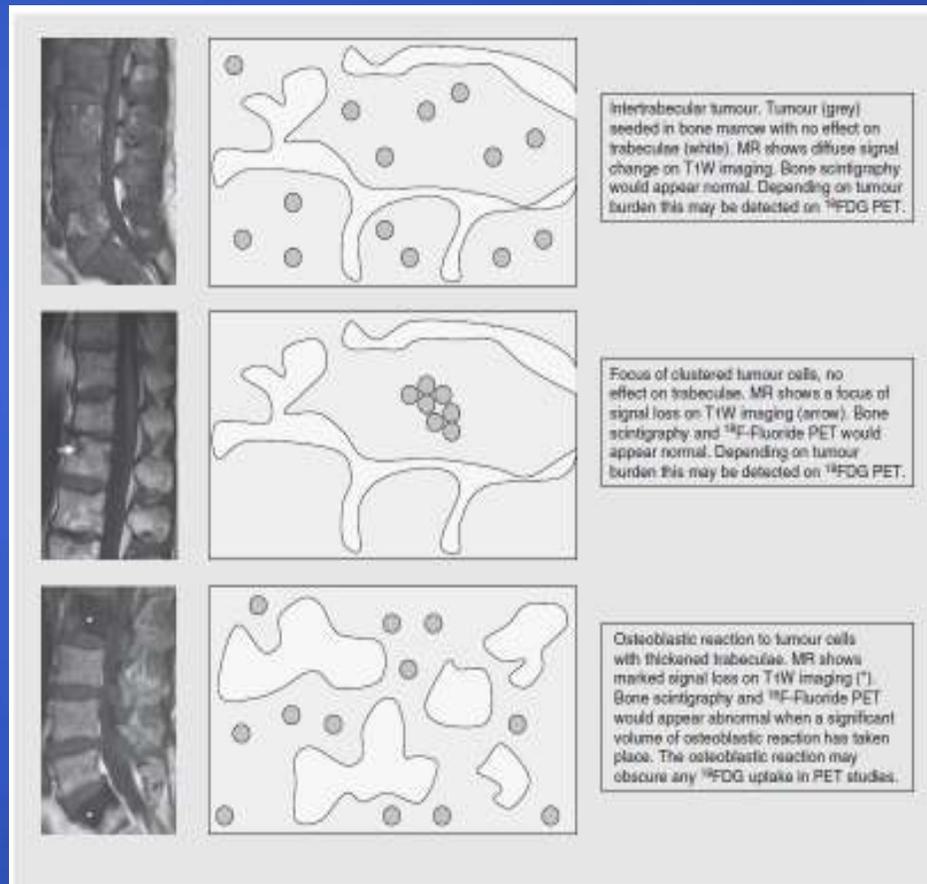


Fig. 2.—CT scan of the proximal femora demonstrates increased density of the left-sided marrow. This is due to replacement of the normal marrow fat by tumor, a finding that may precede more obvious bone lysis.



Risonanza Magnetica

- **Alta sensibilità: percentuale di grasso nel midollo osseo elevata**
- **Sensibilità superiore alla BS e possibilità di eseguire esame della colonna e della pelvi ed eventualmente dei femori prossimali in tempi relativamente brevi**
 - *Lecouvet, JCO 2007*
- **Tecnica di elezione nello studio vertebrale**
 - *Taoka, Am J Roent 2001*



Messiou, British Journal of Cancer, 2009; 101 (8)

Risonanza Magnetica

1) Lesione focale

- Bassa intensità di segnale in T₁
- Bassa-intermedia in T₂
- Intermedia-alta in T₂ con saturazione del grasso

2) Diffusa infiltrazione del midollo osseo

- Bassa intensità di segnale omogeneo in T₁ identico o più basso del segnale dei dischi intervertebrali e dei muscoli
- Alta intensità in T₂ (fat saturated)

Risonanza Magnetica

Area focale

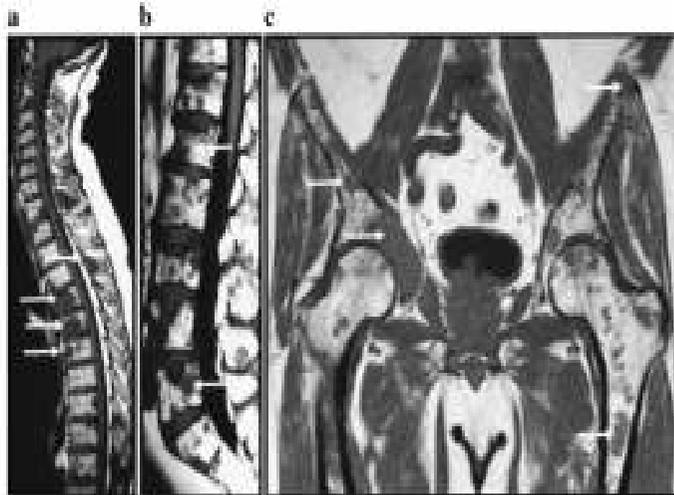


Fig. 2. Sagittal T1-weighted magnetic resonance images of the thoracic (a) and lumbar spine (b), and coronal T1-weighted MR image of the pelvis (c) show multiple focal areas of marrow replacement representing metastases (arrows show several examples); their signal intensity is much lower (darker) than that of adjacent normal bone marrow.

Diffusa infiltrazione

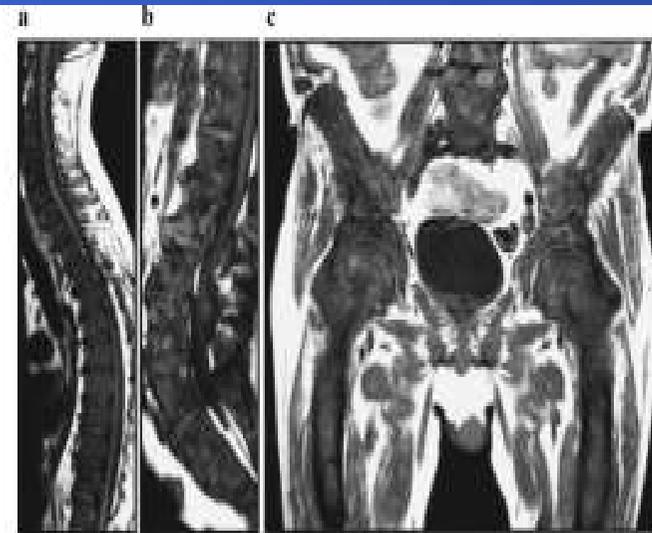


Fig. 3. Sagittal T1-weighted magnetic resonance (MR) images of the thoracic (a) and lumbar spine (b), and coronal T1-weighted MR image of the pelvis (c) show diffuse low (dark) signal intensity of the bone marrow representing diffuse metastatic infiltration.

Risonanza Magnetica

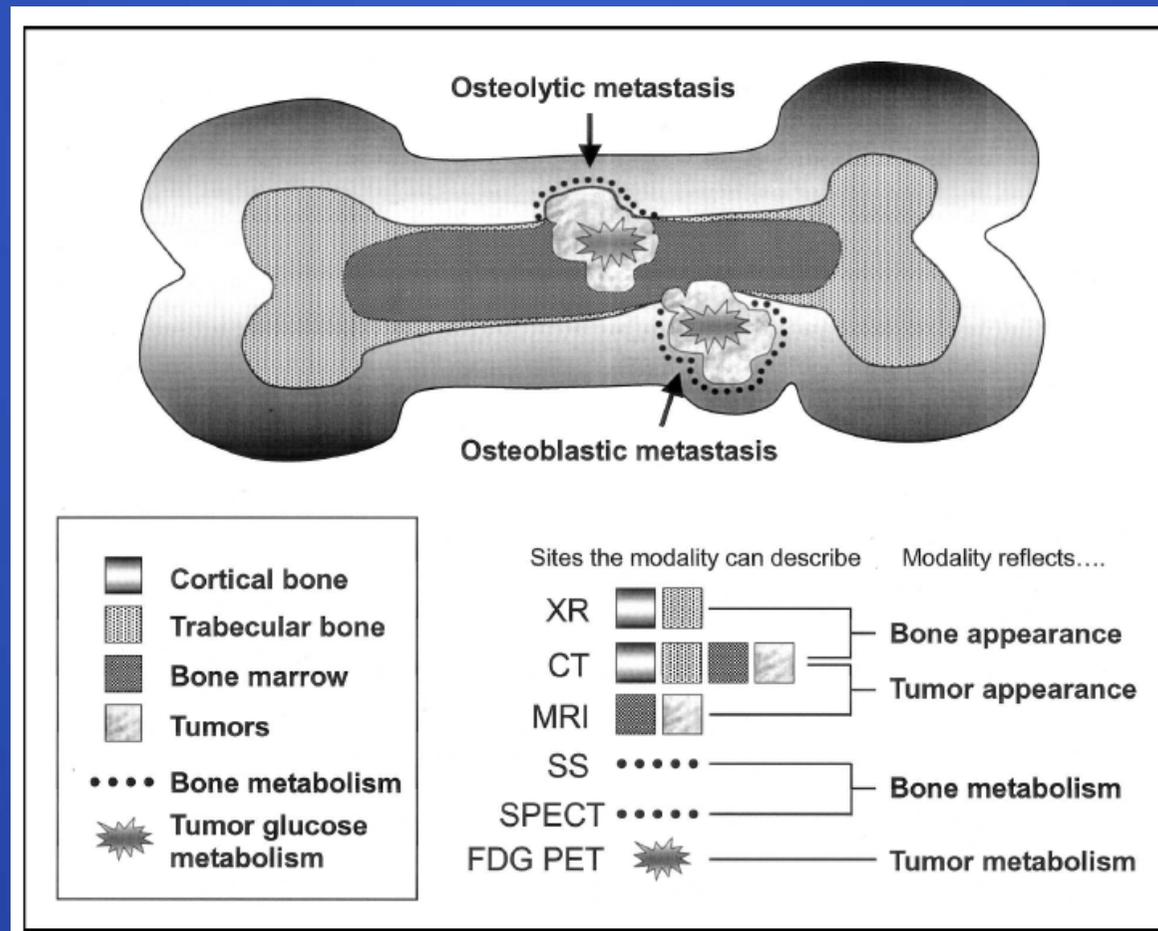
- Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sulla Whole Body MRI
- Colleen M Costelloe, The Lancet Oncology 2009
 - Durata dell'esame 1h circa
 - Sensibilità maggiore alla PET-TC
- Lian-Ming, J of Mag Res Imaging, 2011; 34
- Alcune conclusioni comuni
 - Tecnica promettente ma che necessita di studi prospettici



Principal Characteristics Eligible Studies

Author	Year	No. of Patients	Age (average)	M/F	Patient Enrollment	Study Design	With or Without DWI	Confirmation of WB-MRI Positive Results	Scan Time (min)	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Walker (20)	2000	17	61.5 (33-86)	ND	consecutive	retrospective	without DWI	Histopathology and clinical follow-up	40	1.000	1.000	1.000
Nakanishi (21)	2005	16	ND	ND	ND	retrospective	without DWI	Histopathology	40	0.833	1.000	0.938
Nakanishi (22)	2007	30	62 (31-78)	19/11	ND	retrospective	with DWI	Histopathology and clinical follow-up	50	1.000	1.000	1.000
Ohno (23)	2007	90	68 (35-83)	48/42	consecutive	prospective	without DWI	Histopathology and clinical follow-up	53.4 (40-60)	0.962	0.969	0.967
Cascini (24)	2008	33	58 (27-78)	12/21	ND	retrospective	without DWI	clinical follow-up	45	0.846	0.750	0.788
Yilmaz (25)	2008	59	53 (28-83)	1/58	ND	retrospective	without DWI	Histopathology and clinical follow-up	ND	0.950	1.000	0.966
Sohaib (26)	2009	47	62 (29-79)	33/14	ND	prospective	without DWI	clinical follow-up	ND	0.867	1.000	0.957
Takanka (27)	2009	115	72 (45-83)	66/49	consecutive	prospective	with DWI	Histopathology and clinical follow-up	75.8 (60-90)	0.962	0.921	0.930
Venkitaraman (28)	2009	39	65 (ND)	ND	ND	prospective	without DWI	clinical follow-up	30	0.700	1.000	0.923
Behnaz (29)	2010	29	65 (ND)	12/17	consecutive	retrospective	with DWI	Histopathology and clinical follow-up	ND	0.843	1.000	0.828
Hausner (30)	2010	20	54.5 (25.4-78.2)	ND	consecutive	prospective	with DWI	Histopathology and clinical follow-up	ND	0.857	0.077	0.350

Medicina Nucleare



Medicina Nucleare

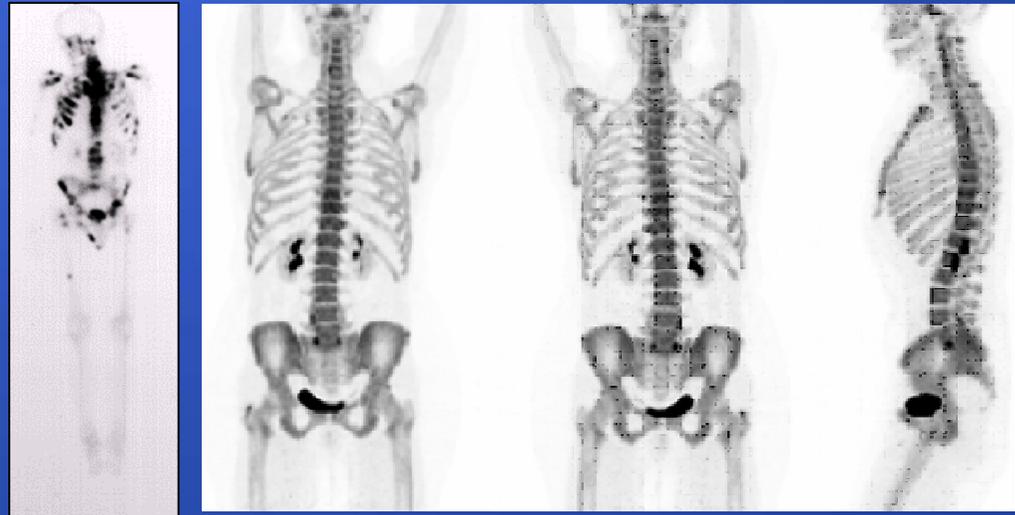
Quali strumenti a disposizione

- **Scintigrafia ossea (BS)**
- **SPECT e SPECT-CT**
 - La SPECT risolve il limite della scintigrafia ossea planare
 - Le immagini acquisite sono multiplanari
 - Consente una migliore identificazione anatomica rispetto alla scintigrafia tradizionale

- **PET e PET-TC**

Radiofarmaci Diagnostici

- ^{99m}Tc – difosfonati
- ^{18}F FDG (attività met.)
- ^{18}F -fluoruro (attività osteob)
- ^{18}F -Colina e ^{11}C -colina



Medicina Nucleare

- **La PET-TC abbina l'elevata sensibilità dimostrata dalla PET con ^{18}F FDG con la più alta specificità della TC rispetto alla BS**
 - **Tuttavia risultati discordi nel confronto tra PET e BS nell'identificare le lesioni ossee**
 - **Metanalisi di Shie del 2008 : PET superiore a BS**
 - **Uematsu J Am Roentg 2005**
 - **PET ha dimostrato sensibilità maggiore per le lesioni litiche**
 - **SPECT migliore per le lesioni addensanti**
 - **Riegger Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012**
 - **FDG-PET superiore alla BS per le lesioni litiche**
 - **Le lesioni osteoaddensanti mostrano un basso uptake di FDG**
 - **Fogelman, Sem Nuc Med 2005; 35**

Medicina Nucleare

- **PET con ^{18}F -Fluoruro**
 - **Tracciante non osso-specifico che forma dei cristalli di fluoroapatite che si accumulano soprattutto dove il turn-over osseo è maggiore**
 - **Mostra un alto contrasto tra tessuto osseo normale e patologico**

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1730–1736
DOI 10.1007/s00259-012-2195-8

ORIGINAL ARTICLE

^{18}F -Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy

Daniel C. Bortot · Bárbara J. Amorim · Glauca C. Oki ·

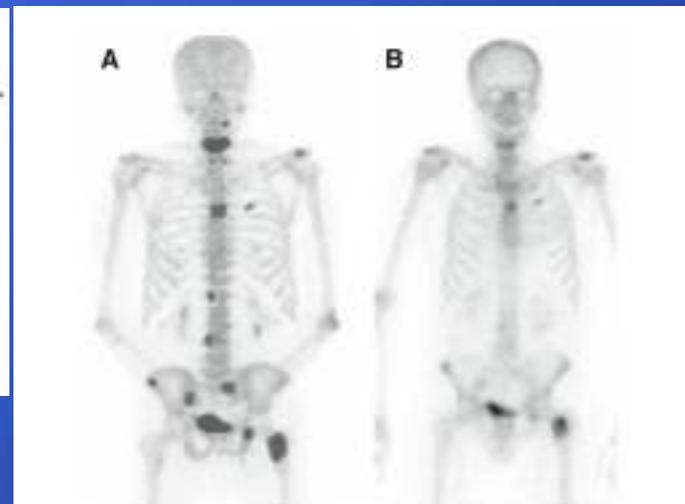
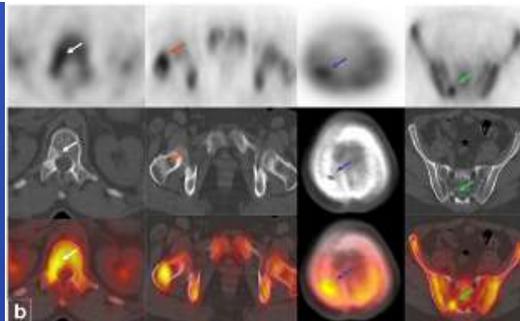


Figure 6 Comparison of ^{18}F -fluoride PET and MDP bone scintigraphy. **(A)** ^{18}F -fluoride shows an increased number of metastatic deposits and better resolution than MDP bone scintigraphy **(B)** on the same patient.

Medicina Nucleare

- PET con ^{11}C o ^{18}F -colina
 - Attualmente molto utilizzato nella pratica clinica nella rivalutazione dei pazienti affetti da neoplasia della prostata
 - Le cellule cancerose mostrano elevati livelli di colina e di attività colin-chinasi come risultato di incrementato turn-over cellulare
 - Ancora dati non conclusivi soprattutto per quanto riguarda la ricerca di lesioni ossee
- NON SOSTITUISCE LA SCINTIGRAFIA OSSEA

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:13–26
DOI 10.1007/s00259-011-1920-z

ORIGINAL ARTICLE

^{11}C Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy

Maria Picchio • Elena Giulia Spinapolice •

Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis

Colleen M Costelloe, Eric M Rohrer, John E Madewell, Tsuyoshi Hamaoka, Richard L Theriault, Tse-Kuan Yu, Valerae O Lewis, Jingfei Ma, R Jason Stafford, Ana M Tari, Gabriel N Hortobagyi, Naoto T Ueno

The Lancet Oncology 2009

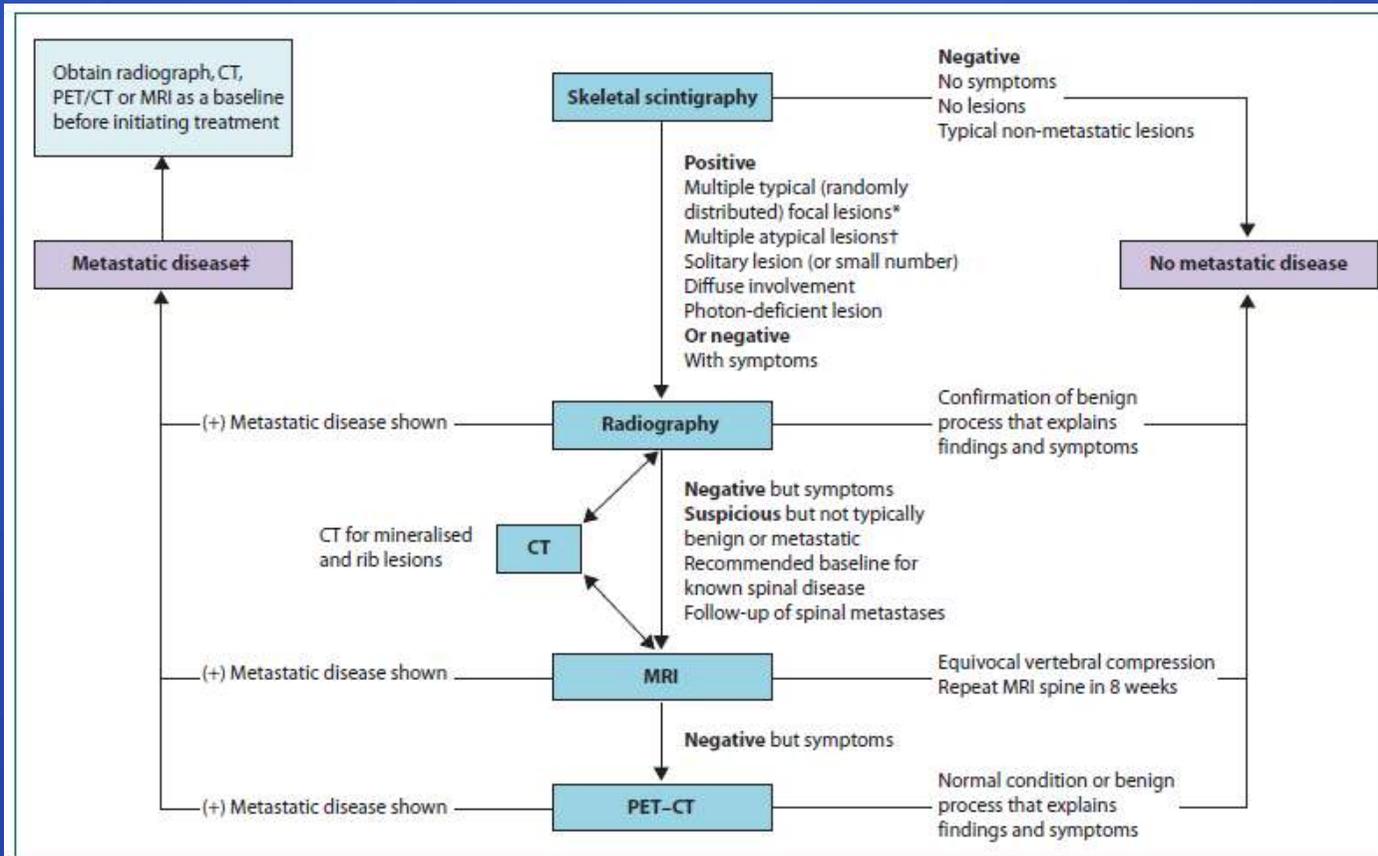


Figure 2: Algorithm of imaging studies for the detection of osseous metastases

*These lesions can be diagnosed as metastatic disease; however, radiography can be done as a baseline for future assessment of bone-tumour response and to assess the risk of complications such as pathological fracture. †Can be caused by metabolic disease (osteoporosis, Cushing's syndrome, osteomalacia), trauma, arthritis, inflammatory disease (osteomyelitis), Paget's disease, or infarction. ‡Bone biopsy might be required for confirmation.

Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis

Colleen M Costelloe, Eric M Rohrer, John E Madewell, Tsuyoshi Hamaoka, Richard L Theriault, Tse-Kuan Yu, Valerae O Lewis, Jingfei Ma, R Jason Stafford, Ana M Tari, Gabriel N Hortobagyi, Naoto T Ueno

The Lancet Oncology 2009

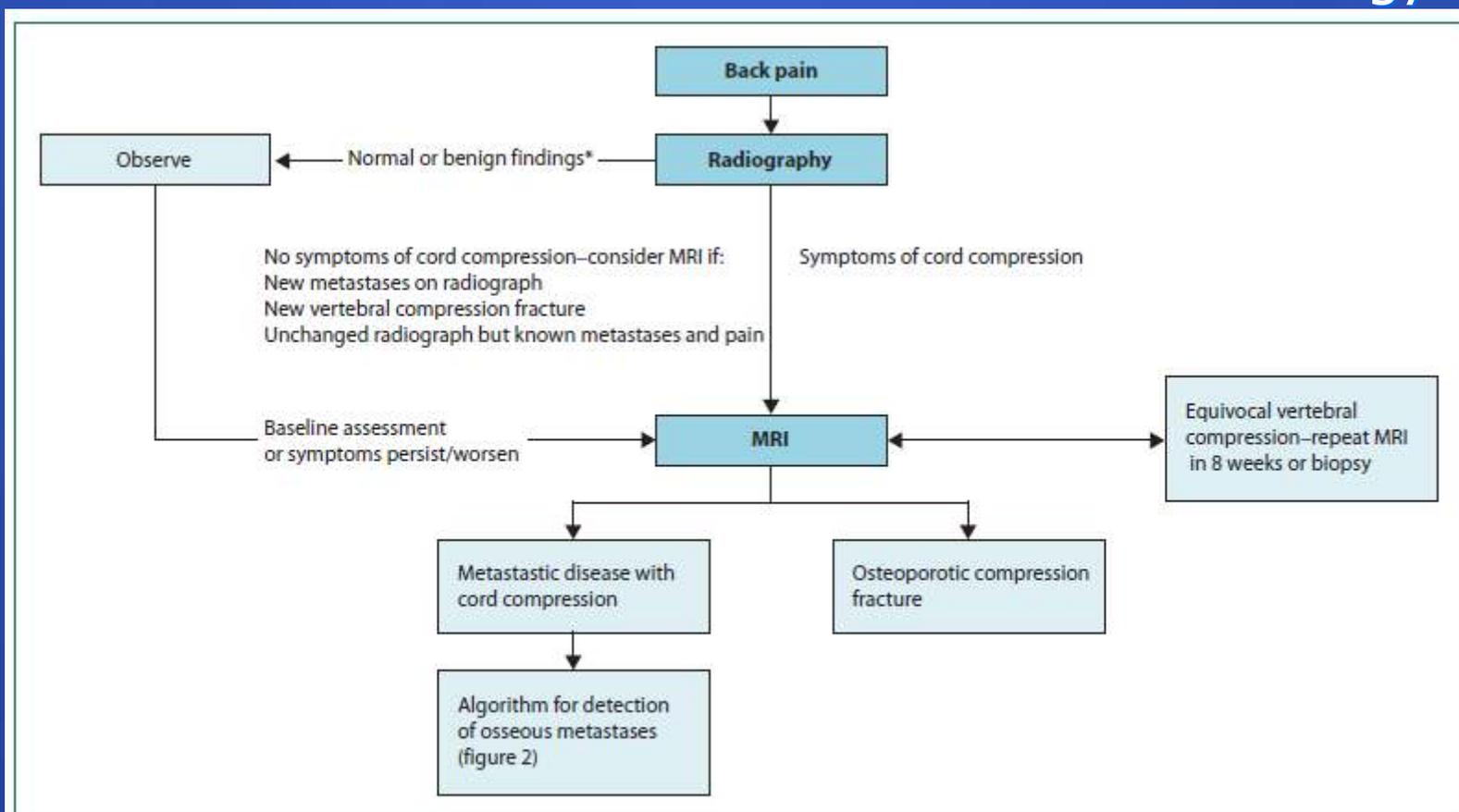


Figure 5: Algorithm for imaging assessment of patients with back pain

*Benign findings might include degenerative disc disease, osteophyte formation, or facet-joint arthropathy.

Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis

Colleen M Costelloe, Eric M Rohrer, John E Madewell, Tsuyoshi Hamaoka, Richard L Theriault, Tse-Kuan Yu, Valerae O Lewis, Jingfei Ma, R Jason Stafford, Ana M Tari, Gabriel N Hortobagyi, Naoto T Ueno

The Lancet Oncology 2009

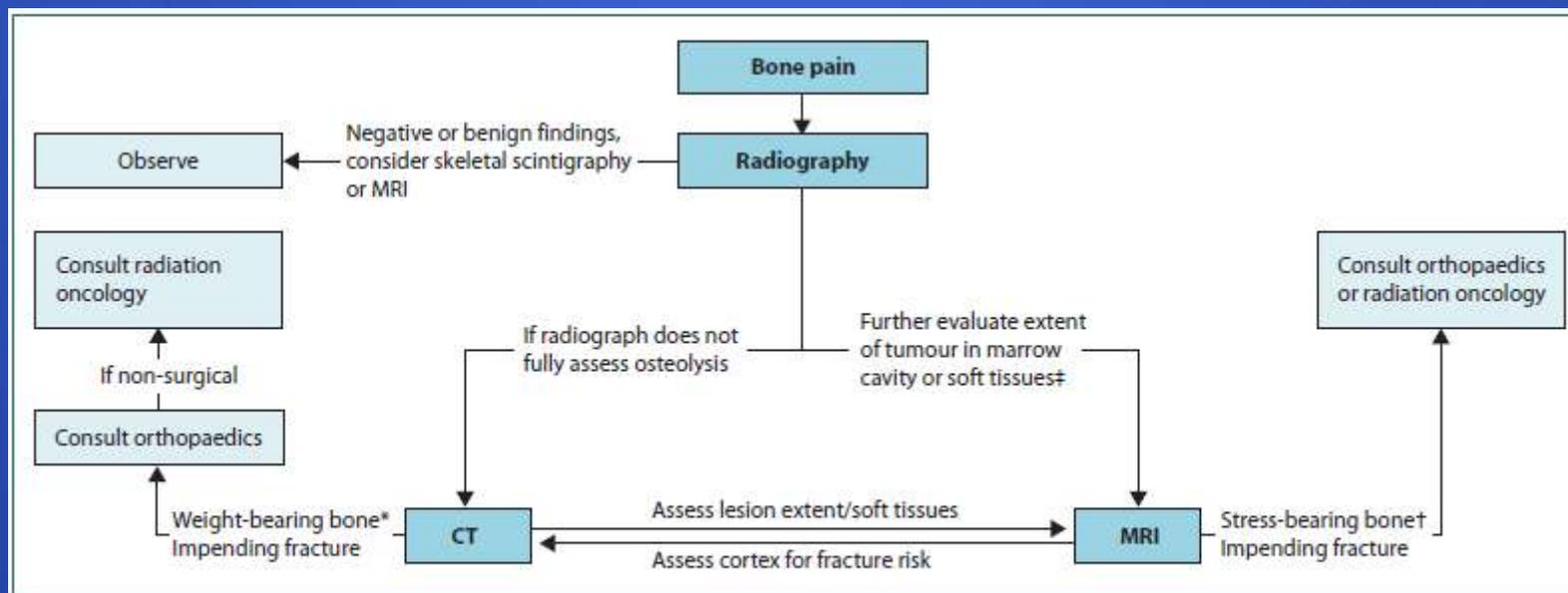


Figure 6: Algorithm for imaging assessment of patients with suspected impending pathological fracture

*Acetabula, femurs, tibiae. †Such as humeri, radii, and ulnae. ‡MRI might be needed for planning radiation ports or the extent of surgery.

Conclusioni

Nella scelta della metodica diagnostica bisogna innanzi tutto riconoscere diverse classi di pazienti:

- **Paziente alla prima valutazione (Stadiazione)**
- **Paziente da rivalutare dopo trattamento**
- **Paziente sintomatico**

È necessario poi scegliere la metodica anche in base alla sede sospetta di lesione

Conclusioni

Table 2. Comparison of Imaging Modalities for the Detection of Bone Metastases

Imaging Modality	Anatomic Detail	Extent of Image*	Appearance of Bone Disease	Causes of False-Negative Findings	Causes of False-Positive Findings	Diagnostic Sensitivity	Diagnostic Specificity	Approximate Global Charge†
SS	No	Whole body	Hot spots	Rapid/pure osteolytic progression	Trauma Inflammation Benign tumor Healing	Varies (62-100%) ^{‡46, 55,59,61-66,68-71,74}	Varies (78-100%) ^{‡46,59, 61,62,64,66,68-70}	Low (\$212.00)
XR	Yes	Local/regional Whole body	Lytic, sclerotic, mixed	Bone marrow only Lysis/sclerosis not at threshold for detection Osteopenia	Trauma Inflammation Benign tumor Healing	Low (44-50%) ^{1,55,115}	Numerical specificity values not addressed	Low (\$84.32)
CT	Yes	Local/regional§	Lytic, sclerotic, mixed for bone, higher attenuation for marrow	Lysis/sclerosis not at threshold for detection	Trauma Inflammation Benign tumor Healing	High (71-100%) ^{63,72,115}	Numerical specificity values not addressed	Moderate (thoracic \$291.02; abdominal \$282.76 without contrast)
MRI	Yes	Regional§	Lower or higher intensity signal on T ₁ /T ₂ scans	Lesion only in cortex	Edema	High (82-100%) ^{61,63, 66-68,71,131,132,136, 140,142}	High (73-100%) ^{61,63,66, 68,131,136,140,142}	Moderate (cervical spine \$521.33; thoracic spine \$568.86; lumbar spine \$562.87 without contrast)
PET	No	Whole body	Hot spots	Lesion only in cortex	After chemotherapy	Varies (62-100%) ^{71,74, 142,162,166,175-177}	High (96-100%) ^{70,142, 162,176,177}	High (\$2,097.22)
SPECT	No	Local	Hot spots	Same as SS	Same as SS	High (87-92%) ^{42,67, 69,186}	High (91-93%) ^{42,69,186}	Moderate (\$285.29)

Conclusioni

reviews

Annals of Oncology

Annals of Oncology 23: 834-843, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr397
Published online 6 September 2011

Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy

N. Houssami^{1*} & C. M. Costelloe²

Table 2. Evidence on comparative imaging sensitivity and specificity for studies reporting on detection of bone metastases in breast cancer^a

Study	Accuracy based on ^b	Tests being compared	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Fuder [22]	60 subjects	PET/CT BS	100 33.3	100 88.3
Mahner ^c [23]	119 subjects (95 had BS)	PET BS	87 67	92 89
Abe ^d [27] (region-based)	9 regions in 44 subjects ^d	PET BS	84 80	89 99
Nakai [28]	88 subjects	PET BS	80.0 78.2	88.2 82.4
Gallowitch [31]	38 subjects	PET BS	92.3 92.3	92.6 80.0
Gallowitch [31] (lesion-based)	133 lesions in 38 subjects	PET BS	56.5 89.8	88.9 74.1
Dowse [32]	50 subjects (45 for BS)	PET BS	83.3 88.8	89.5 91.6
Yang [33]	127 lesions in 40 subjects	PET BS	95.2 93.3	91.0 9.1
Ohira [34]	51 subjects	PET BS	77.7 77.7	97.6 80.8
Uemasa [29]	900 lesions in 15 subjects	SPECT PET	85 17	99 100
Belitov [24]	77 subjects	CT (thorax, abdomen, pelvis) BS	97.7 100	100 68
Adnan [26]	98 subjects	CT X-ray	71.8 65.6	100 ^e 100 ^e
Abehoeki [35]	54 subjects	MRI (axial) BS	98 87	100 ^f 100 ^f
Engelhard [36]	22 subjects	MRI (whole-body) BS	92.0 83.0	90.0 80.0
Reuser [20]	20 subjects	Whole-body MRI with diffusion-weighted images PET/CT	86 100	8 100

In summary, there is some evidence that PET, and in a limited number of studies, PET/CT, CT, and conventional MRI, may result in small increments in the accuracy of imaging bones relative to BS, where used for evaluation of suspected lesions and/or bone symptoms or in staging or restaging. These studies have generally compared imaging tests such as PET, PET/CT, CT, or MRI as add-on tests with BS; hence, the evidence is indicative of the role of these bone-imaging tests as complementary to BS in an imaging strategy where BS was likely to have been the initial or baseline test. There is little evidence on which to base recommendations regarding SPECT or whole-body MRI for BM. Currently, there is no definitive evidence supporting that any of the imaging tests discussed in this review can be used as a replacement to BS in first-line imaging for evaluation of bone lesions or symptoms, or in staging and restaging, in breast cancer.

Annals Of Oncology 2012

Conclusioni

- La scintigrafia ossea rappresenta l'esame di prima scelta nella ricerca delle lesioni ossee.
 - Meno utile per la valutazione dopo trattamento
 - Bassa specificità
 - Fenomeno "flare"
 - "cold spots" la lesione litica è preponderante e non permette la formazione di nuovo osso
- La radiografia tradizionale ha ancora un suo ruolo nella valutazione dei rischi di frattura delle ossa lunghe.
 - Nessun ruolo nella rivalutazione
- La TC è un esame semplice e veloce da effettuare e permette uno studio più accurato delle coste e delle ossa compatte.
- La MRI ha mostrato di avere altissima sensibilità e specificità e rappresenta il "gold standard" per lo studio di colonna vertebrale, ossa lunghe e bacino. In fase di sperimentazione la MRI whole body
 - Nella rivalutazione l'utilizzo di Gadolinio potrebbe aggiungere delle informazioni
- La PET-TC è sicuramente lo strumento diagnostico che sta modificando anche il nostro approccio terapeutico. Nella valutazione delle lesioni ossee sembrerebbero promettenti i risultati con 18-F-fluoride ed FDG
 - Rappresenta la metodica più promettente per la rivalutazione