

***Critères pour la palliation des
métastases osseuses –
Applications cliniques***



IAEA

Agence internationale de l'énergie atomique

***Critères pour la palliation des
métastases osseuses –
Applications cliniques***



IAEA

Agence internationale de l'énergie atomique

Février 2008

La présente publication de l'AIEA a été établie par la:

Section de la Médecine nucléaire
Agence Internationale de l'Énergie Atomique
Wagramer Strasse 5
B.P. 100
A-1400 Vienne, Autriche

CRITÈRES POUR LA PALLIATION DES MÉTASTASES OSSEUSES –
APPLICATIONS CLINIQUES
AIEA, VIENNE, 2008
IAEA-TECDOC-1549
ISBN 978-92-0-200808-3
ISSN 1011-4289

© IAEA, 2008
Imprimé par l'AIEA en Autriche
Février 2008

AVANT-PROPOS

La maladie métastatique osseuse est une complication fréquentes du cancer. On estime qu'elle atteint 14 à 70% de tous les patients présentant des tumeurs, mais selon les rapports d'autopsie, elle surviendrait chez 70 à 85% des patients. Bien qu'elles puissent provenir de n'importe quelle tumeur maligne primitive, certaines tumeurs, comme les tumeurs du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde, du rein ainsi que les myélomes ont une prédilection pour métastaser à l'os. Les métastases osseuses provoquent souvent une douleur, mais il y a aussi des situations cliniques avec des métastases osseuses ne causant aucune douleur.

L'importance globale du problème est attestée par le fait que chaque année des centaines de milliers de patients présentant des cancers développent des métastases osseuses. Par exemple plus de 100 000 nouveaux patients sont touchés aux États-unis d'Amérique, mais on estime que la prévalence est deux fois plus élevée que le nombre de nouveaux cas. Bien que l'on ignore pratiquement quel est le chiffre correspondant dans les pays en développement, il n'est pas irréaliste de penser qu'il est nettement supérieur à celui des pays développés. La raison en est simplement que l'on diagnostique plus de patients dans les pays en développement présentant un cancer localement avancé ou métastatique qui disséminera ensuite largement, y compris des métastases osseuses. De plus, certains au moins des patients atteints de cancer peuvent survivre longtemps. Ils peuvent aussi développer des symptômes plus précoces et plus sévères que les patients ayant d'autres types (localisations) de métastases, ce qui souligne l'importance du problème global des métastases osseuses algiques. En outre, les métastases osseuses posent un gros problème socio-économique et grèvent les systèmes de santé dans le monde entier, tout en ayant un effet psychologique négatif continu à la fois sur les patients et sur leur famille.

La prise en charge des patients éprouvant une douleur osseuse métastatique nécessite une approche multidisciplinaire et fait appel à l'analgésie, la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, aux radioisotopes et aux bisphosphonates. L'analgésie, avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, est la première option dans la plupart des cas, des opioïdes plus puissants étant utilisés à mesure que l'intensité de la douleur augmente. Ces médicaments ont des effets secondaires indésirables tels que nausées, sédation, et constipation. On peut recourir à une radiothérapie externe locale ou à la chirurgie en cas de maladie métastatique localisée, et la radiothérapie hémicorporelle peut convenir pour ceux dont la maladie s'étend à une seule région de l'organisme. Chez les patients présentant des lésions osseuses généralisées douloureuses, les radiopharmaceutiques à tropisme osseux offrent une stratégie analgésique prometteuse.

Le présent TECDOC devrait être considéré comme un guide et une ressource utile pour les chercheurs et praticiens dans le domaines de la radio-oncologie et de la médecine nucléaire. L'AIEA a mis spécialement l'accent sur la question des métastases osseuses dans le domaine de recherche du cancer. Des projets de recherche coordonnés récents ont montré qu'il s'agissait d'une question importante à aborder par des essais cliniques pour répondre au mieux aux besoins des pays en développement.

MM. B. Jeremic et N. Watanabe, de la Division de la santé humaine, ont été les fonctionnaires de l'AIEA responsables de la présente publication.

NOTE ÉDITORIALE

L'emploi d'appellations particulières pour désigner des pays ou des territoires n'implique de la part de l'éditeur – l'AIEA – aucune prise de position quant au statut juridique de ces pays ou territoires ou de leurs autorités et institutions, ni quant au tracé de leurs frontières.

La mention de noms de sociétés ou de produits particuliers (qu'ils soient ou non signalés comme marques déposées) n'implique aucune intention d'empiéter sur les droits de propriété, et ne doit pas être considérée non plus comme valant approbation ou recommandation de la part de l'Agence.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1. Incidence	1
1.2. Physiopathologie de la douleur cancéreuse.....	1
1.3. Présentation clinique	2
1.3.1. Douleur.....	2
1.3.2. Fracture pathologique.....	3
1.3.3. Hypercalcémie.....	3
1.3.4. Instabilité du rachis avec compression médullaire.....	4
1.4. Diagnostic des métastases osseuses	4
1.4.1. Imagerie.....	5
1.4.2. Évaluation.....	6
RÉFÉRENCES	9
CHAPITRE 2 RADIOTHÉRAPIE EXTERNE	10
2.1. Douleur locale due à des métastases sans complications	10
2.1.1. Dose d'irradiation.....	11
2.1.2. Toxicité.....	14
2.2. Douleurs de sièges multiples dues à des métastases sans complications	15
2.3. Compression médullaire métastatique	16
2.4. Fracture pathologique.....	22
2.4.1. Fractures imminentes du fémur / de l'humérus.....	22
2.4.2. Fractures constituées du fémur et de l'humérus.....	26
2.4.3. Lésions du corps vertébral.....	27
2.5. Douleur neuropathique.....	27
2.6. Efficacité par rapport au coût	28
RÉFÉRENCES	37
CHAPITRE 3 THÉRAPIE PAR RADIONUCLÉIDES	44
3.1. Introduction	44
3.2. Radiopharmaceutiques	44
3.3. Indications et sélection des patients	46
3.4. Aspects procéduraux	47
3.4.1. Préparation	47
3.4.2. Administration et dose administrée recommandée	47
3.5. Efficacité	48
3.6. Considérations de coûts.....	49
3.7. Au-delà de la palliation: combinaison de la thérapie par radionucléides avec d'autres modalités	49
RÉFÉRENCES	52

CHAPITRE 4	DÉVELOPPEMENTS FUTURS: RADIOPHARMACEUTIQUES NOUVEAUX ET SPÉCIFIQUES DE TUMEURS	56
4.1.	Isotopes à courte portée.....	56
4.1.1.	Sn-117m (Sn-117m-DTPA, Sn-117m-Pentetate)	56
4.1.2.	Radium-223 (Chlorure Ra-223)	56
4.2.	Peptides et anticorps radiomarqués	57
	RÉFÉRENCES	58
CHAPITRE 5	JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DES DEUX MODALITÉS.....	59
	PERSONNES AYANT COLLABORÉ À LA RÉDACTION ET À L'EXAMEN	61

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1. Incidence

Le cancer osseux métastatique est une complication fréquente et sévère de la maladie avancée. Il touche jusqu'à 70% des patients ayant un cancer de la prostate ou un cancer du sein, et jusqu'à 30% de ceux qui ont un cancer du poumon, de la vessie ou de la thyroïde. Les principales complications associées à l'atteinte osseuse sont la douleur sévère, la compression de la moelle épinière, et les fractures pathologiques — qui toutes altèrent la mobilité et le sommeil, ce qui réduit considérablement la qualité de vie du patient. L'ampleur du problème clinique est importante, puisque les cancers de la prostate, du sein et du poumon représentent environ 45% des cancers, tous sièges confondus. Les lésions osseuses sont généralement classées, du point de vue radiologique, en ostéolytiques, lorsque la destruction de l'os se produit sous l'action des ostéoclastes (comme on le voit chez les patients atteints d'un cancer du sein), et ostéoblastiques, forme qui prédomine dans le cancer de la prostate et se caractérise par une sclérose. Les lésions sont toutefois souvent mixtes, et des études sur les marqueurs indiquent que résorption et formation osseuses se produisent simultanément.

1.2. Physiopathologie de la douleur cancéreuse

La physiopathologie des métastases osseuses et des complications connexes est complexe [1.1]. L'os normal suit un cycle de remodelage continu qui est essentiel pour maintenir la fonction mécanique. Ce processus est assuré par une unité multicellulaire formée de deux types de cellules, les ostéoclastes et les ostéoblastes. Les ostéoclastes résorbent l'os, tandis que les ostéoblastes le remplacent [1.2]. Des facteurs systémiques tels que l'hormone parathyroïdienne, les cytokines locales activant les ostéoclastes, et les facteurs de croissance y contribuent [1.3]. Pendant la résorption, des facteurs de croissance et des ions minéraux sont libérés de la matrice osseuse. Lorsqu'il se produit des métastases, un cycle de signalisation s'engage qui se traduit par une activité ostéolytique accrue. Des facteurs dérivés de la tumeur stimulent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, tandis que les facteurs de croissance libérés de la matrice osseuse stimulent le développement des cellules tumorales et sécrètent des cytokines supplémentaires, ce qui conduit à une ostéopénie et à un risque accru de fractures et, quand les lésions sont vertébrales, à une compression médullaire. Le calcium libéré de la matrice osseuse pendant ce processus peut conduire à une grave complication métabolique, l'hypercalcémie maligne. Les métastases squelettiques sont un processus multifactoriel dans lequel plusieurs processus biologiques jouent un rôle conduisant à une interaction entre l'hôte et les cellules tumorales. On pense que l'invasion cellulaire et la migration, l'adhérence cellule-matrice ou les adhérences cellules-cellules, l'interaction avec les cellules endothéliales, la régulation du facteur de croissance, et la stimulation des ostéoclastes et des ostéoblastes contribuent au développement des métastases squelettiques. Les cadhérines, intégrines, immunoglobulines, sélectines, et CD44 sont certaines des molécules impliquées dans la perte d'adhérence cellulaire qui cause le détachement des cellules de la matrice, l'invasion, et la migration. Plusieurs isoformes de CD44, molécule d'adhérence liant l'hyaluronate, ont été associés à la propagation lymphatique des tumeurs et sont exprimées dans les cancers du sein et du colon. Les sélectines P se lient à de nombreuses cellules cancéreuses, dont celles du sein, du colon, et du poumon. L'interaction avec les cellules endothéliales induit l'arrêt local ou la poursuite de la migration des cellules tumorales. Les thrombi de plaquettes et fibrine et les cytokines inflammatoires entraînent des adhérences

et l'arrêt des cellules tumorales, tandis que les facteurs chimiotactiques augmentent leur mobilité. L'invasivité fait intervenir divers médiateurs, comme plusieurs systèmes enzymatiques, y compris les protéases à sérine, parmi lesquelles on pense que les métalloprotéines de la matrice et l'urokinase, activateur du plasminogène, sont les plus importants. La motilité cellulaire est critique pour la formation de métastases à distance. La motilité implique plusieurs médiateurs, parmi lesquels les facteurs de croissance, les composantes de la matrice, et des facteurs sécrétés par l'hôte ou la tumeur. Des cytokines telles que l'autotaxine et le facteur de croissance hépatocyte sont également impliqués dans l'induction de la motilité cellulaire [1.4]. La douleur due aux métastases osseuses est d'intensité variable ; elle est intermittente lors de son apparition mais évolue en une douleur continue de faible degré avec des épisodes de douleur instable, qui devient plus tard une douleur chronique. Une allodynie mécanique, dans laquelle une activité normale telle que la toux ou de faibles mouvements des membres peut aussi être perçue comme douloureuse, peut survenir et entraîner une importante limitation de l'activité. On pense que la douleur osseuse est distincte de la douleur neuropathique ou inflammatoire, où l'on observe une hyperexpression de la protéine acide fibrillaire de la glie dans la moelle épinière indiquant une astroglie. Le mécanisme exact de la douleur cancéreuse est inconnu et l'on postule que la douleur peut être due à la présence d'une tumeur dans l'os. Le traitement par bisphosphonates étaye l'idée que l'ostéolyse entraîne une douleur osseuse, qui est liée au nombre et à l'étendue de l'activité ostéoclastique. On pense aussi que la douleur cancéreuse osseuse survient par suite de la sensibilisation du système nerveux. L'information sensorielle est transmise des tissus périphériques à la moelle épinière et au cerveau par des neurones sensoriels afférents primaires, les nocicepteurs, qui détectent des stimuli perçus comme douloureux et les convertissent en signaux électrochimiques qui sont transmis au système nerveux central. Les tumeurs sécrètent divers facteurs qui sensibilisent ou excitent directement les neurones afférents primaires, ce qui cause la sensation douloureuse. Les récepteurs de nombre de ces facteurs sont exprimés par des neurones afférents primaires. La sensibilisation périphérique entraîne la libération accrue de substance P des nocicepteurs, même avec une stimulation minimale. La sensibilisation se produit aussi centralement dans la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui entraîne allodynie et hyperalgésie. La moelle épinière peut montrer une astrocytose marquée, une expression accrue de c-Fos (marqueur général de l'activité neuronale), et d'un peptide — la dynorphine. Un autre facteur pouvant contribuer à l'activation des neurones sensoriels est l'abaissement du pH intracellulaire et extracellulaire des tumeurs solides, qui peut également causer une douleur chez les patients atteints de cancer. On pense aussi que le développement de la tumeur peut comprimer et léser des nerfs et provoquer une douleur neuropathique.

1.3. Présentation clinique

La présentation clinique des métastases osseuses comprend la douleur, les fractures pathologiques, l'hypercalcémie et l'instabilité du rachis avec compression médullaire.

1.3.1. Douleur

La douleur est le signe d'appel le plus fréquent en cas de lésions ostéolytiques ou ostéoblastiques. La douleur mécanique est généralement associée à la perte osseuse dans les lésions lytiques; toutefois, les lésions blastiques peuvent affaiblir suffisamment l'os par perte de l'intégrité structurelle pour causer une douleur fonctionnelle. La présence et la sévérité de la douleur ne sont pas corrélées avec le type de tumeur, sa localisation, le nombre ou la taille

des métastases ou le sexe ou l'âge du patient. La douleur apparaît progressivement sur une période de plusieurs semaines ou mois, et devient progressivement plus sévère. Elle est souvent mal localisée et a été décrite comme une sensation profonde térébrante ou brûlante qui s'accompagne d'épisodes de gêne lancinante, et empire souvent la nuit. Les exacerbations intermittentes de la douleur peuvent survenir spontanément ou être liées à des activités telles que le mouvement, le levage de poids ou à la position. En général, on distingue deux types de douleur suivant les signes d'appel ou les mécanismes de la maladie. En termes de symptômes il peut y avoir une « douleur continue » qui est typiquement une douleur constante sourde, et une « douleur incidente », qui est une douleur liée à des actions volontaires ou une douleur instable. Le mécanisme de la douleur peut être une douleur primaire ou secondaire. La « douleur primaire » est causée par la résorption osseuse et perturbe l'architecture squelettique, ce qui provoque des microfractures, l'étirement du périoste par l'expansion tumorale, la compression du nerf et un tassement de l'os. La « douleur secondaire » est due à la libération de médiateurs chimiques algésiques, l'infiltration ou la compression des racines nerveuses et un spasme musculaire réflexe. Des traitements renouvelables efficaces bien tolérés de la douleur osseuse sont nécessaires pour optimiser la qualité de vie des patients métastatiques.

1.3.2. Fracture pathologique

Une fracture pathologique peut dans certains cas être le premier signe de métastases osseuses. L'incidence des fractures pathologiques est incertaine. Le cancer du sein est le siège primitif le plus courant. Le mécanisme est lié à la destruction de l'os cortical, ce qui réduit sa charge admissible, aboutissant à une désorganisation trabéculaire et à des microfractures, puis à la perte totale de l'intégrité osseuse. Elle peut se produire spontanément ou à la suite d'une blessure sans gravité, en particulier dans les métastases ostéolytiques, le plus souvent dans le corps vertébral et l'extrémité proximale des os longs. La probabilité d'apparition d'une fracture augmente avec la durée de l'atteinte métastatique et est donc particulièrement élevée dans les cas de maladie confinée à l'os qui ont un pronostic relativement favorable. Étant donné l'effet catastrophique de l'apparition d'une fracture pour le patient atteint de cancer, on s'emploie davantage aujourd'hui à essayer de prédire les sites métastatiques qui comporteront un risque de fracture, le recours à la chirurgie prophylactique, l'irradiation et l'administration de bisphosphonates.

1.3.3. Hypercalcémie

L'hypercalcémie est définie comme une élévation du calcium plasmatique ionisé. Elle survient souvent chez les patients atteints de métastases osseuses provenant d'un myélome, d'un cancer du sein, du poumon et de la prostate, mais peuvent aussi s'observer avec n'importe quel site primaire, y compris chez les patients porteurs d'un lymphome où il est le plus souvent lié à HTLV1. Les symptômes apparaissent généralement lorsque le taux de calcium dépasse 3 mmol/l et leur sévérité est corrélée avec l'augmentation du taux. L'hypercalcémie s'accompagne de douleur, de nausées, de vomissements, d'anorexie, de constipation, de faiblesse, de déshydratation et de polyurie, de troubles mentaux, et de confusion. Elle survient généralement en cas de lésion ostéolytique étendue et de diminution de l'activité car la douleur due à une ostéolyse ayant pour origine le déconditionnement exacerbe l'hypercalcémie. Dans la plupart des cas le mécanisme est dû au relargage d'un ou de plusieurs facteurs systémiques produits par les cellules tumorales, tels que la PTHrP

(parathyroid hormone related protein), qui stimule la résorption osseuse ostéoclastique et augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Il peut donc y avoir une hypercalcémie avec peu ou pas de métastases osseuses détectables lorsque la production de PTHrp vient des cellules tumorales au site primaire. L'hypercalcémie est associée à l'hypercalciurie et à la polyurie et la déplétion du volume plasmatique conduit à la déshydratation et à une mauvaise fonction rénale (mauvaise perfusion rénale, diminution de la filtration glomérulaire, excrétion du calcium compromise) ce qui aboutit à une nouvelle augmentation du calcium plasmatique. La fréquence de l'hypercalcémie peut diminuer avec la généralisation de l'usage des bisphosphonates.

1.3.4. Instabilité du rachis avec compression médullaire

La moelle épinière est le siège privilégié des métastases osseuses, de sorte que l'instabilité du rachis et les anomalies neurologiques sont courantes. La compression médullaire peut entraîner une perte de l'ambulation et avoir une forte influence sur la qualité de vie. L'apparition de symptômes neurologiques progressifs est souvent insidieuse. De vagues plaintes de lombalgie, jambes faibles, et une dysesthésie devraient être notées et faire l'objet d'une enquête car la détection et l'intervention précoces déterminent le résultat fonctionnel. Il peut y avoir une douleur radiculaire unilatérale avec des lésions des rachis cervical ou lombosacré, ou bilatérale lorsque son origine est dans le rachis dorsal. La douleur est exacerbée par le décubitus, la flexion du cou, l'élévation jambe tendue, la toux et la pression locale, et elle peut être soulagée par la position assise ou le repos absolu position couchée. La faiblesse, le dysfonctionnement des sphincters et la perte sensorielle ne sont pas courants à la présentation, mais peuvent apparaître rapidement à mesure que l'œdème de la moelle épinière est remplacé par la phase compressive mécanique. Les clés d'un rétablissement sont le diagnostic, de fortes doses de corticoïdes, et l'évaluation rapide avec orientation urgente pour décompression et stabilisation du rachis ou bien radiothérapie. La récupération neurologique est improbable si la compression médullaire n'est pas soulagée dans les 24 à 48 heures.

1.4. Diagnostic des métastases osseuses

L'imagerie radiographique est un aspect essentiel de la prise en charge des métastases osseuses. Plusieurs modalités sont disponibles. Récemment, Hamaoka et al. ont publié un aperçu de la pratique actuelle [1.15]. Le tableau 1 montre les avantages et les inconvénients de plusieurs d'entre elles. En général, si un patient a une douleur locale circonscrite, la radiographie simple est un outil précieux. La scintigraphie osseuse corps entier est très couramment utilisée pour la détection des lésions osseuses, car on considère qu'elle a une haute sensibilité pour la visualisation des métastases osseuses tant ostéolytiques qu'ostéoblastiques. Ses constatations reflètent toutefois la réaction métabolique de l'os à plusieurs processus pathologiques, y compris le traumatisme ou l'inflammation. Elle a une moins grande spécificité et un taux de faux positifs plus élevé que la radiographie simple. C'est pourquoi il faudrait avoir recours à d'autres modalités, comprenant non seulement la radiographie simple, mais aussi la tomodensitométrie (CT) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour caractériser ces lésions, y compris tous composants des tissus mous et pour évaluer le risque fracturaire. La fusion de la tomographie par émission de positons (TEP) et de la tomodensitométrie a la capacité d'une détection sensible, cependant la technologie TEP n'est pas encore largement disponible et n'est pas non plus spécifique pour les métastases osseuses, mais montrera n'importe quelle zone d'augmentation du taux métabolique et du taux de renouvellement du glucose. Peu d'études ont été consacrées à

l'utilisation de la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) dans les métastases osseuses.

1.4.1. Imagerie

Le diagnostic de métastases osseuses provenant de divers cancers est fait généralement à partir de symptômes osseux localisés et de la sensibilité osseuse, d'une anamnèse, et de la scintigraphie osseuse par radionucléides. Une élévation des niveaux sériques de phosphatase alcaline, du peptide terminal du procollagène ainsi que de certains marqueurs tumoraux, tels que le PSA chez les patients atteints de cancer de la prostate et du CA27.29 ou du CA15.3 chez les patients atteints d'un cancer du sein, suggère souvent la présence d'une maladie récurrente/métastatique. La scintigraphie osseuse au moyen de composés phosphatés marqués par le ^{99m}Tc montre généralement des zones focales multiples de captation accrue liées à une réaction ostéoblastique, qui est très sensible mais non spécifique. Des lésions métastatiques ostéolytiques pures ne sont donc pas nécessairement révélées à la scintigraphie osseuse par radionucléides. Inversement des zones focales uniques de captation accrue (souvent observées en particulier chez les patients âgés pendant le suivi) peuvent donner lieu à des problèmes d'interprétation quand il s'agit de se prononcer entre lésion bénigne ou maligne. Dans certains cas de diagnostic différentiel difficile, une biopsie guidée par densitométrie est conseillée. Les lésions purement lytiques sont mieux identifiées par radiographie osseuse, tomодensitométrie, IRM, TEP haute résolution au fluor 18, balayage nucléaire spécifique de tumeurs au ^{18}F -FDG, à la ^{123}I -MIBG, ou au ^{111}In -Octreotide. L'IRM est très utile pour la détection des lésions métastatiques de la moelle osseuse, du cerveau, du canal spinal (y compris les leptoméninges ainsi que la compression des racines nerveuses), et des tissus mous. La tomодensitométrie hélicoïdale mutibarrettes est particulièrement utile pour l'identification du processus de destruction des métastases osseuses, la menace de fracture et le tassement vertébral. L'IRM et la tomодensitométrie avec agents de contraste sont souvent utilisées pour différencier les métastases osseuses des lésions osseuses bénignes. La scintigraphie osseuse par radionucléides est absolument nécessaire pour documenter les lésions métastatiques au siège des douleurs, pour mieux sélectionner les patients susceptibles d'obtenir un bénéfice clinique de la radiothérapie pour la palliation de la douleur osseuse. Elle est pratiquée 2 à 3 heures après l'injection i.v. de 20–30 mCi de ^{99m}Tc -MDP/HDP.

TABLEAU 1.1. COMPARAISON DES MODALITÉS D'IMAGERIE POUR LA DÉTECTION DE MÉTASTASES OSSEUSES [1.15]

Modalité d'imagerie	Détail anatomique	Étendue de l'image	Apparence de la maladie osseuse	Causes des faux négatifs	Causes des faux positifs	Sensibilité diagnostique	Spécificité diagnostique	Coût global approximatif
SO	Non	Corps entier	Points chauds	Progression ostéolytique rapide/pure	Traumatisme, inflammation, guérison des tumeurs	Varie entre 62 et 100% ⁴	Varie entre 78 et 100% ⁵	Faible (\$212,00)
RX	Oui	Locale/régionale, corps entier	Lytique, sclérotique, mixte	Moelle osseuse seulement Lyse/sclérose non au seuil de détection Ostéopénie	Traumatisme, inflammation, guérison des tumeurs bénignes guérison des tumeurs bénignes	Faible 44 à 50%	Valeurs numériques de la spécificité on données	Faible (\$84,32)
TMD	Oui	Locale/régionale	Lytique, sclérotique, mixte pour l'os, atténuation plus forte pour la moelle	Lyse/sclérose non au seuil de détection	Traumatisme, inflammation, guérison des tumeurs bénignes	Élevée 71-100%		Modéré (thoracique \$291.02; abdominale \$282.76 (sans contraste)
IRM	Oui	Régionale ⁵	Signal d'intensité faible ou plus grande sur les images T1/T2	Lésion dans le cortex seulement	Oedème	Élevée 82-100%	Élevée 73-100%	Modérée (rachis cervical \$521.33; rachis thoracique \$568.86, rachis lombaire \$562.87 (sans contraste)
TEP	Non	Corps entier	Points chauds	Lésion dans le cortex seulement	Après chimiothérapie	Varie 62-100%	Élevée 96-100%	Élevé (\$2097.22)
TEMP	No	Locale	Points chauds	Mêmes que pour SO	Mêmes que pour SO	Élevée 87-92%	Élevée 91-93%	Modéré (\$285.29)

¹ SO : scintigraphie osseuse; RX : radiographie simple ; TMD : tomodensitométrie; IRM : imagerie par résonance magnétique; TEP : tomographie par émission de positrons; TEMP : tomographie informatique par émission monophotonique.

² Corps entier, le corps entier est étudié en une fois en seule image; régionale :des zones anatomiques de grandes dimensions sont étudiées en une fois avec une seule image; et locale, des zones anatomiques focales ou de petites dimensions sont étudiées en une fois avec une seule image.

³ Les estimations sont fondées sur les barèmes de rémunération de Medicare pour le comté de Harris (Texas). Faible : moins de \$250; modéré : \$250 à \$999.99; élevé : plus de \$1000 (Chiffres en dollars des États-Unis).

⁴ Bien que les fourchettes de sensibilité et de spécificité pour la SO varient, dans la plupart des rapports la SO est considérée comme une modalité très sensible mais peu spécifique.

⁵ Des applications plus récentes de la TMD ou de l'IRM peuvent être utiles pour obtenir des images du corps entier en un temps raisonnable, mais le coût d'une imagerie du squelette axial central reste élevé.

1.4.2. Évaluation

Les patients atteints de métastases osseuses présentent communément des symptômes de douleur. Il faudrait faire une anamnèse précise, portant sur tous les symptômes, y compris la

douleur, la difficulté à marcher, les troubles du sommeil, etc. Des questions précises devraient viser à évaluer la douleur et porter sur sa localisation, son intensité et son caractère, la douleur instable, sa relation avec le mouvement et le port de poids et les facteurs calmants. Il peut y avoir des sièges multiples, qui devraient tous être notés séparément; des schémas corporels peuvent être utiles à cette fin. Les pathologies associées devraient également être incluses dans l'anamnèse, par exemple constipation, polyurie, soif ou confusion qui peuvent annoncer une hypercalcémie et faiblesse, modifications sensorielles ou modifications des sphincters qui peuvent être le signe d'une compression précoce du canal spinal ou des racines nerveuses. L'évaluation de la douleur est la plus précise lorsqu'elle est enregistrée par le patient; les outils d'autoévaluation fréquemment utilisés pour mesurer la douleur sont l'échelle numérique (EN), l'échelle visuelle analogique (EVA), et l'adjective rating scale (ARS). Les échelles continues peuvent aller de 1 à 10 ou de 1 à 100, zéro étant l'absence de douleur, et le score maximum (10 ou 100) représentant la douleur maximale ou la douleur intolérable. Elles sont extrêmement utiles si elles sont utilisées au début du traitement et à chaque visite de suivi. L'évaluation de la douleur devrait inclure l'emploi des analgésiques. Il est commode d'évaluer ces derniers en utilisant l'échelle à trois paliers de l'OMS et en convertissant les doses en équivalent morphine orale sur 24 heures. Il faudrait inclure à la fois les doses régulières et les entredoses. Il faudrait aussi enregistrer les médicaments adjuvants. La douleur devrait être évaluée et documentée à intervalles réguliers, avant et après le démarrage d'un plan de traitement. Les mises à jour sont importantes pour chaque nouveau rapport au moyen de diagrammes objectifs et d'échelles de notation. L'approche ABCDE de prise en charge de la douleur indiquée au tableau 1.2 est recommandée.

TABLEAU 1.2. "ABCDE" DE L'ÉVALUATION ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

-
- A – Posez des questions sur la douleur et évaluez-la systématiquement.
 - B – Croyez le patient et sa famille lorsqu'ils expliquent la douleur et ce qui la soulage.
 - C – Choisissez des options de lutte contre la douleur convenant au patient, à sa famille et à son environnement.
 - D – Effectuez les interventions en temps voulu de manière logique et coordonnée.
 - E – Donnez le pouvoir aux patients et à leur famille pour qu'ils puissent maîtriser leur douleur dans toute la mesure possible.
-

L'évaluation de la douleur devrait comprendre un examen physique complet et accorder une attention particulière à l'appareil locomoteur et au système neurologique. L'évaluation de la sensibilité locale, de la limitation du mouvement, des modifications sensorielles et motrices est essentielle et il ne faudrait pas négliger la fonction des nerfs crâniens, du sphincter rectal et du sphincter de la vessie. Diverses échelles fonctionnelles sont disponibles pour donner une mesure objective des capacités physiques, par exemple celles de l'American Spinal Injury Association montrée au Tableau 1.3.

TABLEAU 1.3. TABLE DES INDICES DE LA FONCTION MOTRICE (AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION)

0	Paraplégie totale
1	Contraction palpable ou visible
2	Mouvement actif sans pesanteur
3	Mouvement actif contre pesanteur
4	Contre légère résistance
5	Contre résistance modérée
6	Contre forte résistance
7	Force normale

Il n'y a pas de module Qualité de vie (QdV) spécifique pour les métastases osseuses. Il y en a un en cours de développement pour l'EORTC le QLQ C30. On peut envisager des échelles génériques qualité de vie utilisant les échelles de l'EORTC ou l'échelle FACT mais pour le moment elles ne jouent aucun rôle dans le traitement courant des métastases osseuses en dehors d'un contexte de recherche.

La réponse peut être définie comme complète, partielle, absence de réponse ou progression, et incorporer à la fois le score douleur et le score analgésique, comme l'indique le tableau 1.4.

TABLEAU 1.4. DÉFINITIONS DES RÉPONSES

Réponse complète définie comme l'absence de douleur au site traité sans augmentation concomitante de la prise d'analgésiques.

Réponse partielle définie comme une diminution de la douleur de deux point ou plus au site traité sur une échelle de 0 à 10 sans augmentation d'analgésique ou une réduction d'analgésiques de 25% ou plus par rapport à la valeur de référence sans augmentation de la douleur.

Progression / absence de réponse définie comme une augmentation de deux points ou plus sur l'échelle au-dessus de la valeur de référence au site traité avec utilisation stable d'analgésiques ou une augmentation de 25% ou plus, le score douleur étant stable ou un point au-dessus de la valeur de référence.

Il peut être difficile de se concentrer sur une réponse à la douleur localisée lorsque la douleur peut avoir pour origine des sièges multiples. Des évaluations devraient être faites à 4 semaines, 8 semaines et 12 semaines. Une réponse à la radiothérapie s'observe généralement au cours des 4 à 6 premières semaines ; elle est improbable après 8 semaines; et il faudrait alors recourir à d'autres traitements si la douleur persiste. Le meilleur suivi consiste en visites à la clinique, et les questionnaires remplis par le patient donneront les mesures les plus précises de la réponse. Toutefois, lorsque les distances sont importantes, cela peut être fait par courrier ou téléphone avec l'aide de questionnaires préstructurés. En plus du siège initial de la douleur, il est important d'être vigilants à l'égard de l'apparition de nouveaux problèmes algiques et d'éventuelles complications. Il n'y a cependant rien à attendre de la radiographie de routine, de la scintigraphie ou des marqueurs biochimiques.

RÉFÉRENCES

- [1.1] PANDIT-TASKAR, N., BATRAKI, M., DIVGI, R., Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases, *J. Nucl. Med* **45** (2004) 1358–1365.
- [1.2] PARFITT, A.M., Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment, *Can. J. Oncol.* **5** Suppl. 1 (1995) 1–10.
- [1.3] RAISZ, L.G., Physiology and pathophysiology of bone remodeling, *Clin.Chem.* **45** (1999) 1353–1358.
- [1.4] CHOONG, P.F., The molecular basis of skeletal metastases, *Clin. Orthop. Relat. Res. Suppl.* 415 (2003) S19–S30.
- [1.5] GUNTHER, U., HOFMAN, M., RUDY, W., et al., A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells, *Cell* **65** (1991) 13–24.
- [1.6] BEHRENS, J., FRIXEN, U., SCHIPPER, J., WEIDNER, M., BIRCHMEIER, W., Cell adhesion in invasion and metastasis, *Semin. Cell Biol.* **3** (1992) 169–178.
- [1.7] LI, Y., BHARGAVA, M.M., JOSEPH, A., JIN, L., ROSEN, E.M., GOLDBERG, I.D., Effect of hepatocyte growth factor/scatter factor and other growth factors on motility and morphology of non-tumorigenic and tumor cells, *In vitro Cell Dev. Biol. Anim.* **30A** 2 (1994) 105–110.
- [1.8] HONORE, P., ROGERS, S.D., SCHWEI, M.J., et al., Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons, *Neuroscience* **98** (2000) 585–598.
- [1.9] TREEDE, R.D., MEYER, R.A., RAJA, S.N., CAMPBELL, J.N., Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia, *Progr. Neurobiol.* **38** (1992) 397–421.
- [1.10] MANTYH, P.W., CLOHISY, D.R., KOLTZENBURG, M., HUNT, S.P., Molecular mechanisms of cancer pain, *Nat. Rev. Cancer* **2** (2002) 201–209.
- [1.11] MERCADANTE, S., Malignant bone pain: pathophysiology and treatment, *Pain* **69** (1997) 1–18.
- [1.12] MUNDY, G.R., Mechanisms of bone metastasis, *Cancer* **80** (1997) 1546–1556.
- [1.13] COLEMAN, R.E., Skeletal complications of malignancy, *Cancer* **80** (1997) 1588–1594.
- [1.14] VAKAET, L., BOTERBERG, T., Pain control by ionizing radiation of bone metastasis, *Int. J. Dev. Biol.* **48** (2004) 599–606.
- [1.15] HAMAOKA, T., MADEWELL, J.E., PODOLOFF, D.A., HORTOBAGYI, G.N., UENO, N.T., Bone imaging in metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.* **22** (2004) 2942–2953.
- [1.16] CHOW, E., WU, J.S.Y., HOSKIN, P., COIA, L.R., BENTZEN, S., BLITZER, P.H., International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Radiotherapy and Oncology* **64** (2002) 275–280.

CHAPITRE 2 RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

2.1. Douleur locale due à des métastases sans complications

Les effets analgésiques des rayonnements sur les métastases osseuses douloureuses sont connus depuis de nombreuses années, les premiers rapports sur le sujet remontant au début du XXe siècle, peu de temps après la découverte des rayons X [2.1]. La radiothérapie locale est probablement le traitement d'élection pour la douleur osseuse localisée. Il existe aujourd'hui une abondante littérature publiée qui confirme l'efficacité de ce traitement. Plus de 70 à 80 % des patients y répondent et jusqu'à un tiers obtient une réponse complète. Les définitions de la réponse varient selon les études. Les plus fiables utilisent les scores des patients prospectifs à l'aide d'une échelle catégorielle simple en 4 points ou une échelle analogique visuelle de 10 mm. L'inclusion de l'utilisation d'analgésiques et les changements des besoins analgésiques peuvent être aussi incorporés dans des critères de réponse et la réponse complète renvoie à des patients atteignant une absence de douleur obtenue avec ou sans analgésie. Des critères formels pour les études sur les essais de douleur osseuse métastatique ont maintenant été publiés dans une déclaration de consensus international [2.2].

La technique de traitement dépend de l'équipement disponible. De nombreux os, par exemple les côtes et le rachis lombo-sacré sont superficiels et peuvent être traités très efficacement par des rayons X en orthovoltage (250 à 300 kV). Pour les os plus profonds du rachis cervical et dorsal, les os longs, les os des ceintures pelvienne et scapulaire, des énergies de l'ordre du mégavoltage sont nécessaires. Le cobalt peut fournir un traitement adéquat, mais des photons de 4 à 6 MV délivrés par un accélérateur linéaire sont peut-être l'idéal. La plupart des patients auront des métastases multiples, par conséquent le volume cible clinique est défini plus en fonction du siège de la douleur et de la sensibilité locale que de l'étendue radiologique des métastases, contrairement aux cas de traitement radical. L'identification clinique du site osseux responsable de la douleur et la confirmation radiologique que celle-ci est associée à des métastases osseuses et non due à un autre mécanisme, par exemple tassement ostéoporotique ou arthrose, est essentielle.

Le plan traitement peut comprendre la définition clinique simple de la zone sensible et un dispositif clinique comportant un appareil d'orthovoltage ou un appareil de cobalt utilisant un applicateur ou une taille du champ appropriés. Il faudrait prévoir une marge de 2 à 3 cm autour de l'os sensible. Le positionnement du patient peut être très important, en particulier lorsque le patient est algique. Lorsque l'on utilise un appareil d'orthovoltage ou un applicateur d'électrons il faut trouver la position la plus confortable qui soit compatible avec l'accès de l'applicateur au site. Pour les traitements en mégavoltage le patient devrait être en décubitus ventral ou dorsal, selon ce qui est le plus confortable pour lui, la précision étant plus grande en cas de traitement du rachis s'il est en décubitus dorsal. Une immobilisation formelle est généralement inutile, mais une analgésie adéquate devrait être disponible pour le patient pendant le plan traitement et le traitement.

Il est recommandé toutes les fois que c'est possible d'utiliser un simulateur à rayons X, qui permettra une localisation optimale pour le rachis, le pelvis et les os longs. Des principes similaires seront adoptés pour le patient en décubitus ventral ou dorsal, selon le cas, pour définir un champ couvrant l'os sensible avec une marge de 2 à 3 cm, sans oublier que le bord du champ défini par les câbles du simulateur reflètera généralement l'isodose 50%. Il faut

aussi tenir compte du fait que dans le traitement de la moelle épinière les bords du champ devraient, dans l'idéal, être aux espaces intervertébraux et le champ symétrique par rapport au plan médian à moins qu'il y ait une masse importante dans les tissus mous intervertébraux. En cas de scoliose importante, il peut être nécessaire d'élargir le champ et au besoin d'utiliser un écran de plomb pour assurer une couverture complète des vertèbres. Pour le pelvis il sera généralement préférable de traiter dans le plan médian et lorsqu'il y a une douleur dans l'iléon et le sacrum, il est préférable d'inclure les deux articulations sacro-iliaques au lieu d'essayer d'effectuer une jonction à travers ces deux zones. Il ne faut jamais oublier que nombre de ces patients auront besoin d'un re-traitement soit au même site soit sur un site adjacent et tenir compte en conséquence des questions d'une éventuel concordance des champs. Il faudrait alors toutes les fois que c'est possible faire un enregistrement permanent du film simulé pris soit avec une image aux rayons X ou une image numérique reconstruite. Il faudrait aussi marquer les bords du champ et étant donné l'importance de la concordance des champs, en particulier au-dessus de la moelle épinière, utiliser des tatouages permanents qui puissent être reproduits si nécessaire en cas de besoin de re-traitement.

Pour de nombreuses situations un champ unique sera suffisant avec la dose prescrite comme dose incidente 100 % soit à la surface ou à la profondeur du maximum pour les faisceaux à mégavoltage. Pour les os plus profonds, en particulier les os longs et le pelvis, on utilisera des champs antérieur et postérieur parallèles opposés avec la dose indiquée au point d'intersection. Un volume planifié sera rarement approprié, par exemple lorsqu'il y a une importante masse dans les tissus mous adjacente à la moelle épinière associée à des métastases osseuses.

2.1.1. Dose d'irradiation

Le dose d'irradiation optimale pour le traitement de métastases osseuses localisées a donné lieu à une intense activité de recherche au cours des vingt dernières années. Pendant cette période, plus de 3500 patients ont fait l'objet d'essais randomisés contrôlés comparant l'hypofractionnement, généralement une seule fraction, avec des schémas de fractionnement multiple. Ces essais ont fait l'objet de trois méta-analyses [2.3–2.5]. La plus récente, qui a comporté 12 essais avec un total de 3508 patients, a confirmé les résultats des deux premières et des essais individuels eux-mêmes en montrant qu'il n'y avait pas de différence, ni dans la réponse complète ni dans la réponse partielle au traitement, entre les schémas de fractionnement des doses utilisés. Le taux de réponse global a été de 60% et le taux de réponse complète de 33%. La plus récente de ces études, réalisée par le RTOG, a finalement confirmé que même aux États-Unis, la radiothérapie en dose unique était efficace pour le traitement de la douleur osseuse métastatique, contredisant les résultats de l'étude antérieure RTOG 74-02 qui suggérait, sur la base d'une nouvelle analyse des données, que la radiothérapie à fractionnement multiple était avantageuse. L'étude RTOG 97-02 plus récente a pris au hasard 898 patients auxquels ont été délivrés 8 Gy ou 30 Gy en 10 fractions. Le taux de réponse global a été de 66%, et les taux de réponse complète et partielle de 15% et 50%, respectivement, dans le schéma avec 8-Gy contre 18% et 48% dans le schéma avec 30-Gy [2.6].

Il y a donc de très nombreuses données d'essais cliniques montrant qu'une dose unique de 8 Gy est adéquate et optimale pour la palliation chez le patient atteint de douleur osseuse

métastatique localisée. Le traitement fractionné n'a pas sa place dans les métastases osseuses sans complications.

Ces données d'essai confirment les nombreuses séries d'observations antérieures qui utilisaient des doses uniques allant de 4 à 10 Gy, et dont quelques-unes sont indiquées au tableau 2.1 [2.7].

TABLEAU 2.1. ÉTUDES DU SCHÉMA BRAS FRACTION UNIQUE DOSE UNIQUE [2.8–2.17]

Auteur	Année	Dose d'irradiation	Taux de réponse global
Vargha, Z.O., et al.	1969	4–18 Gy	90%
Penn, C.R.M.	1976	8–15 Gy	89%
Hendrickson, F.R., et al.	1976	9 Gy	88%
Jensen, N.H., Roesdahl, K.	1976	3-7,5 Gy	85%
Quasim, M.M.	1977	8-10 Gy	82,5-85%
Ambrad, A.J.	1978	15 Gy	100%
Barak, F., et al.	1987	6-10 Gy	71%
Price, P., et al.	1988	4 Gy	48%
Karstens, J.H., et al.	1989	4 Gy	45%
Uppelschoten, J.M., et al.	1995	6 Gy	88%

On constate des taux de réponse globale d'environ 80%, comparables à ceux que l'on trouve dans les essais randomisés, à l'exception des deux études avec des doses plus faibles de 4 Gy. Bien que des doses inférieures à 8 Gy soient également efficaces pour le soulagement de la douleur osseuse métastatique, leur efficacité relative a été étudiée prospectivement et il est apparu une relation dose-réponse pour le soulagement de la douleur osseuse à ce stade. Deux études ont examiné des doses de 6 Gy et 4 Gy [2.18–2.19]. Bien qu'elles soient statistiquement moins efficaces, toutes deux ont obtenu un soulagement chez un nombre significatif de patients, avec une réponse après 4 Gy d'environ 45%. On peut donc prendre en considération de telles doses plus faibles, en particulier lorsqu'il faut envisager un re-traitement de la moelle épinière si l'on est préoccupé par la tolérance aux rayonnements.

L'efficacité de ces doses faibles incite à formuler des hypothèses intéressantes à propos des mécanismes de soulagement de la douleur après radiothérapie. Il apparaît de plus en plus que la destruction des cellules tumorales n'est peut-être pas fondamentale pour le processus bien que, d'après des données sur des cultures cellulaires mesurant la fraction survivante des cellules après 2 Gy, on observe un nombre significatif de cellules détruites avec une exposition initiale aux rayonnements, la SF2 étant de 0,89 pour le cancer pulmonaire non à petites cellules et de 0,88 pour le cancer mammaire, avec des valeurs de 0,17 et 0,13 respectivement pour la fraction survivante après 8 Gy [2.20–2.21]. Il est de plus en plus clair d'après ce que l'on sait de la physiopathologie de la douleur osseuse que des processus biochimiques complexes impliquant l'activation des ostéoclastes et les voies multiples des

neurotransmetteurs à travers les grandes fibres C sont responsables de la douleur des métastases osseuses. Des preuves indirectes fondées sur la mesure de marqueurs urinaires du remodelage osseux laissent penser que la radiothérapie appliquée à des métastases osseuses algiques réduiront l'excrétion de ces marqueurs, ce qui étaye fortement l'hypothèse selon laquelle l'ostéoclaste peut être une cible importante pour la radiothérapie en produisant son effet analgésique [2.22]. En outre, il a été montré que le degré de suppression des marqueurs des ostéoclastes était un prédicteur de la réponse à la radiothérapie antalgique des métastases osseuses.

On a observé qu'une proportion plus élevée des patients recevant une radiothérapie antalgique en dose unique devra subir un re-traitement. La véritable justification du re-traitement n'est souvent pas claire dans les essais contrôlés et il y a manifestement un élément tenant au choix et au biais à la fois du patient et du médecin. Les taux de re-traitement dans les essais récents de fractionnement pour le traitement de la douleur osseuse métastatique sont indiqués au tableau 2.2 [2.23]:

TABLEAU 2.2. ESSAIS RANDOMISÉS PROSPECTIFS ÉVALUANT DIVERS RÉGIMES EN DOSE UNIQUE ET DE FRACTIONNEMENT [2.6, 2.18, 2.19, 2.24–2.27, 2.99]

Étude	Taux de retraitement	
<i>(i) Dose unique de 8 Gy et multifractionnement</i>		
Essai britannique sur la douleur osseuse	11%	3%
Essai britannique sur la douleur osseuse	23%	10%
Essai néerlandais sur la douleur osseuse	25%	7%
Essai danois sur la douleur osseuse	20%	12%
RTOG 97-02	18%	9%
TROG 9605	29%	24%
<i>(ii) Dose unique de 8 Gy et dose unique de 4 Gy</i>		
Jeremic et al.	42%	38%
Royaume-Uni 8 Gy et 4 Gy	20%	9%

On constate qu'au total environ 25% des patients sont re-traités après une dose unique d'irradiation. Le re-traitement est à la fois possible et efficace après des doses uniques de 8 Gy même à la moelle épinière et une dose unique supplémentaire de 8 Gy ou une dose fractionnée de 20 Gy en 5 fractions est parfaitement sûre. Il n'y a pas d'incidence enregistrée de myélite après une telle pratique. La réponse après re-traitement est similaire à la réponse après traitement primaire. Une analyse rétrospective de 105 patients consécutifs chez lesquels 280 sites différents de re-traitement ont été identifiés a signalé un taux de réponse global au re-traitement de 87% [2.28]. De plus, dans cette série un petit nombre de patients ont reçu un deuxième re-traitement et 7 sur 8 (88%) ont eu leur douleur soulagée. Il a été montré que l'application d'une dose unique de 4 Gy était efficace également [2.28]. Dans une série de 135 patients dont 109 ont été re-traités en raison d'un rebond douloureux et 26 réirradiés après une

absence de réponse initiale, le taux de réponse a été de 74% pour le rebond algique et de 46% chez les non répondants après le traitement initial [2.29]. Dans une autre série de patients algiques après deux traitements en dose unique, une nouvelle réirradiation en dose unique de 4 Gy s'est traduite par un taux de réponse global de 80%, les taux de réponse complète et partielle étant l'un et l'autre de 40% [2.30]. Il est donc important d'envisager une réirradiation même chez les patients qui n'ont pas bien répondu au départ et même aussi en cas de rebond algique ou d'absence de réponse après deux traitements.

Une analyse des re-traitements dans un vaste essai néerlandais sur la douleur osseuse indique qu'il y a un taux de réponse plus élevé après des doses uniques de 8 Gy, qui était de 66% dans cette étude, qu'après des doses fractionnées et que les re-traitements sont plus efficaces chez les patients atteints de cancer du sein que chez ceux qui ont un cancer de la prostate [2.31]. Globalement toutefois, même si l'on tient compte du re-traitement dans la comparaison entre radiothérapie en dose unique et en dose fractionnée, cet essai a continué de montrer que le traitement fractionné ne présentait aucun avantage. Le re-traitement avec une dose unique de 8 Gy est donc possible, sûr et efficace. Il devrait être envisagé pour tous les patients ayant une douleur osseuse persistante ou récurrente.

Le moment du re-traitement devrait tenir compte du schéma connu de la réponse à la radiothérapie locale. On observe un schéma régulier dans lequel il y a une incidence croissante de la réponse au sein d'une population traitée, avec un plateau 4 à 6 semaines après le traitement. Les patients devraient donc être encouragés à attendre 4 semaines au moins après le traitement avant d'envisager un re-traitement, période pendant laquelle il y a une probabilité continue de réponse à la première irradiation.

2.1.2. Toxicité

En général la radiothérapie locale antalgique des métastases osseuses est bien tolérée. La toxicité aiguë est modérée et autolimitante après des doses de 8 Gy ou des schémas fractionnés plus longs. Dans l'essai RTOG 97-02 le plus récent il y avait un excès de toxicité aiguë de grade 2-4 avec le schéma fractionné du bras 30 Gy par rapport à la dose unique du bras 8 Gy (17% contre 10% $p=0.002$). Jusqu'à un tiers des patients auront quelques nausées et une anorexie, en particulier lorsque l'on traite de grands volumes comprenant le pelvis et le rachis thoracolombaire. Il faudrait donner à ces patients des antiémétiques prophylactiques. Les médicaments effectivement utilisés dépendront de leur disponibilité. Les schémas les plus efficaces sont probablement des associations de dexaméthasone et d'un antagoniste 5HT₃, par exemple 8mg de dexaméthasone avec 2mg de granisetron pouvant être pris par voie orale une demi-heure avant la radiothérapie et poursuivie pendant 24 à 48 heures après le traitement. D'autres schémas utilisant des médicaments plus facilement disponibles tels que le métoprolol ou la cyclizine sont également acceptables.

Le traitement du pelvis peut provoquer des diarrhées de brève durée mais de nombreux patients reçoivent aussi de fortes doses d'analgésiques qui les atténueront.

Il est rare de voir d'autres réactions à l'irradiation. On peut observer une poussée de douleur après radiothérapie locale antalgique, signalée jusque chez 14% des patients le lendemain du traitement [2.32]. Un analgésique supplémentaire approprié devrait être disponible pour faire face à cette éventualité.

2.2. Douleurs de sièges multiples dues à des métastases sans complications

Les métastases osseuses sont généralement multiples et un tableau clinique courant montre une douleur de plusieurs sièges passant d'un siège à l'autre. La radiothérapie locale dans ce contexte n'est généralement pas satisfaisante et impose aux patients des séances multiples pour traiter les différents sièges. La radiothérapie externe devrait alors être une radiothérapie grand champ ou une radiothérapie hémicorporelle.

Conventionnellement, la radiothérapie hémicorporelle est subdivisée en hémicorporelle supérieure (UHBI) et hémicorporelle inférieure (LHBI) l'ombilic définissant le milieu. Dans la pratique de la prise en charge des métastases osseuses, cette désignation est rarement utile et il est préférable de considérer ce traitement en termes de radiothérapie grand champ de manière à couvrir les sièges douloureux, qu'ils se situent au-dessus ou au-dessous de l'ombilic. Par exemple, une douleur dans le rachis thoracolombaire et le pelvis peut être incluse dans un champ unique qui serait en fait au milieu de l'hémicorps.

La radiothérapie grand champ exige un traitement en mégavoltage. Des faisceaux de cobalt sont adéquats bien qu'ils puissent exiger une dose d'entrée élevée à la porte d'entrée du traitement pour obtenir la dose à mi-plan. Des faisceaux de photons de 6 MV sont préférables. Les sites douloureux devraient être identifiés cliniquement et la présence de métastases osseuses sous-jacentes confirmée. Le champ de traitement peut être fixé cliniquement ou de préférence avec un simulateur de traitement par rayons X. Un accélérateur linéaire moderne sera capable d'obtenir un champ d'une taille allant jusqu'à 40cm × 40cm à une DSP de 100 cm. On peut utiliser des techniques FSD (fixed-focus skin distance) étendues pour obtenir des champs plus vastes qu'il n'est possible avec la technique FSD standard. Il faudra alors apporter des corrections appropriées aux facteurs d'ouverture du collimateur et à la dosimétrie. Le patient sera généralement en décubitus dorsal sur le divan de traitement, mais s'il éprouve une gêne considérable une position en décubitus ventral est possible. Ces traitements n'exigent pas une dosimétrie complexe. La dose prescrite vise généralement le mi-plan au centre du champ. Une compensation pour modification des contours n'est généralement pas nécessaire.

L'organe critique à risque limitant la dose dans ce contexte est le poumon. La tolérance au débit de dose de l'accélérateur linéaire, environ 1 Gy par minute, est de 6 Gy [2.33]. Au-dessus de cette dose on observe une incidence significative de pneumopathie aiguë qui est généralement fatale. Il faudrait donc considérer que c'est une dose maximum absolue toutes les fois que le poumon est inclus dans l'hémicorps ou le volume de traitement grand champ. Par conséquent, les traitements comprenant l'hémicorps supérieur recevront une dose de 6 Gy au mi-plan et ceux qui comprennent l'hémicorps inférieur une dose de 8 Gy au mi-plan. D'autres schémas ont été décrits, par exemple 8 Gy en 2 fractions sur deux jours avec des résultats similaires [2.34] mais le traitement fractionné n'apporte pas d'avantage manifeste dans ce contexte et une dose unique est pratique, sûre et efficace.

La radiothérapie grand champ est inévitablement associée à une plus grande toxicité que la radiothérapie locale. Les toxicités communément rencontrées sont la toxicité gastro-intestinale et la toxicité médullaire. Les traitements de l'ensemble de l'hémicorps supérieur peuvent entraîner jusqu'à 16% de toxicités modérées ou sévères et ceux de l'hémicorps inférieur jusqu'à 9% [2.34]. C'est pourquoi un traitement prophylactique est recommandé en particulier pour la toxicité gastro-intestinale aiguë. Le traitement optimal reste à définir. Dans le passé on

recommandait des schémas intensifs exigeant une hospitalisation comprenant hydratation active par voie intraveineuse, sédation, stéroïdes et anti-émétiques. L'usage des antagonistes 5HT3 modernes a rendu largement inutile des mesures aussi intensives. Pour la majorité des patients un prétraitement avec 8 mg de dexaméthasone et de 2 mg de granisétron ou un antagoniste des récepteurs 5HT3 équivalent administré une demi-heure avant l'irradiation suffira et empêchera les effets secondaires les plus sérieux. Il est recommandé de poursuivre le traitement anti-émétique pendant 48 heures. Les patients devraient avoir accès à des anti-diarrhéiques, mais beaucoup recevront déjà des doses importantes d'opioïdes dans la même intention.

On observe des poussées de douleur chez moins de 10% des patients pour lesquels une analgésie supplémentaire devrait être disponible.

La dépression médullaire est rarement cliniquement pertinente sauf chez les patients qui ont déjà une fonction médullaire gravement compromise et pour lesquels il y a des contre-indications relatives. Les patients commençant avec une numération sanguine normale, c'est-à-dire hémoglobine > 10 g/dl, leucocytes $>3,0 \times 10^9/l$, neutrophiles $>1,5 \times 10^9/l$, plaquettes $>100 \times 10^9/l$, ne devraient pas rencontrer de toxicité cliniquement pertinente et n'ont besoin d'une surveillance active. Les patients recevant une radiothérapie grand champ qui ont une fonction médullaire altérée et une numération sanguine ne répondant pas à ces critères peuvent exiger une surveillance plus attentive et même une transfusion sanguine ou plaquettaire. Lorsque l'on observe une baisse de la numération, elle se produit le plus souvent sur 4 à 6 semaines au bout desquelles la récupération est totale.

La radiothérapie hémicorporelle est très efficace pour le soulagement de la douleur. Il y aura à peu près le même nombre de réponses que dans le cas d'une irradiation locale, autrement dit environ 70% des patients auront au moins une diminution partielle de leur douleur. Une caractéristique de la radiothérapie grand champ est que la réponse est souvent rapide, 25% des patients obtenant un soulagement de la douleur dans les 24 heures qui suivent le traitement [2.35–2.36].

2.3. Compression médullaire métastatique

La compression médullaire métastatique se définit comme "Une indentation, un déplacement, ou un envahissement étendus du sac thécal qui entoure la moelle épinière ou de la queue de cheval par des métastases épidurales ". Elle peut être causée soit par une extension postérieure de localisations vertébrales (le plus souvent), par l'extension antérieure d'une masse provenant des éléments dorsaux, ou par la croissance d'une masse envahissant le trou intervertébral (cas le moins fréquent). Le rachis dorsal, étant la partie la plus longue, est plus touché que les autres parties: rachis cervical < 10%, rachis dorsal 60 à 80%, rachis lombaire 15 à 30%.

La compression médullaire métastatique survient chez 5 à 10% de tous les patients atteints de cancer dans le cours de leur maladie [2.37]. L'incidence dépend du type de tumeur primitive et va de 0,2% dans le cancer du pancréas à 7,9% dans le myélome [2.37]. Les tumeurs primitives les plus courantes chez les patients atteints de compression médullaire métastatique sont le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer du poumon, qui représentent chacun environ 20% des patients, et le myélome [2.38]. La compression médullaire métastatique peut être associée à divers signes neurologiques tels que douleur, déficits moteurs, déficits sensoriels, et dysautonomie (Tableau 2.3). Si la douleur est le seul symptôme clinique ou si le diagnostic s'appuie sur des études radiologiques uniquement, il faudrait parler de "menace de

compression médullaire métastatique”. Le traitement de la douleur est décrit dans les chapitres précédents.

TABLEAU 2.3. SYMPTOMES CLINIQUES DE LA COMPRESSION MÉDULLAIRE MÉTASTATIQUE [2.39–2.42]

Référence	Patients	Douleur	Déficits moteurs	Déficits sensoriel	Dysautonomie
	N	(%)	(%)	(%)	(%)
Bach, <i>Acta Neurochi,</i> <i>1990r</i>	398	83	67	90	48
Helweg-Larsen, <i>IJROBP,</i> 2000	153	88	61	78	40
Gilbert, <i>Ann Neurol,</i> 1978	130	96	76	51	57
Kovner, <i>J Neurooncol,</i> 1999	79	70	91	46	44

En cas de déficits neurologiques dus à une compression médullaire métastatique tels que dysfonctionnement moteur, un traitement urgent est nécessaire pour éviter une progression en particulier des déficits moteurs risquant d’aboutir à une paraplégie [2.43]. La radiothérapie (RT) et la chirurgie décompressive sont les modalités de traitement les plus importantes [2.44].

Étant donné que l’indication chirurgicale pour compression médullaire métastatique est habituellement limitée aux patients ayant un bon indice fonctionnel, un pronostic de survie de plus de 3 mois, et l’atteinte d’un seul segment médullaire, ce qui ne représente qu’environ 10% de tous les patients concernés, la radiothérapie seule est encore une modalité importante [2.44].

L’irradiation est faite soit par des accélérateurs 6 à 16 MV soit par des unités au cobalt 60. La technique d’irradiation dépend de la localisation de la compression et de la distance de la surface (peau) du patient à la moelle épinière. La compression médullaire métastatique du rachis cervical devrait être traitée avec deux champs latéraux opposés pour que la dose dans la cavité buccale soit aussi faible que possible et pour éviter l’inhomogénéité des doses causée par les épaules. L’irradiation de la compression médullaire métastatique des rachis dorsal et lombaire est faite soit avec un champ postérieur unique soit avec deux champs opposés antérieur-postérieur. La figure 2.1 montre la distribution dose-profondeur de diverses techniques d’irradiation et énergies. Les courbes représentent un champ postérieur unique avec des photons de 6 MV, deux champs antérieur-postérieur avec des photons de 16 MV photons (champs antérieurs) et des photons de 6 MV (champ postérieur), et deux champs antérieur-postérieur avec des photons de 16 MV pour les deux champs. Pour éviter une dose maximum dans la moelle épinière de plus de 115%, une technique à champ unique est recommandée si la distance entre la peau et la partie postérieure du corps vertébral est de 5 cm

ou moins. Si elle est supérieure à 5 cm, une technique avec deux champs opposés est plus appropriée.

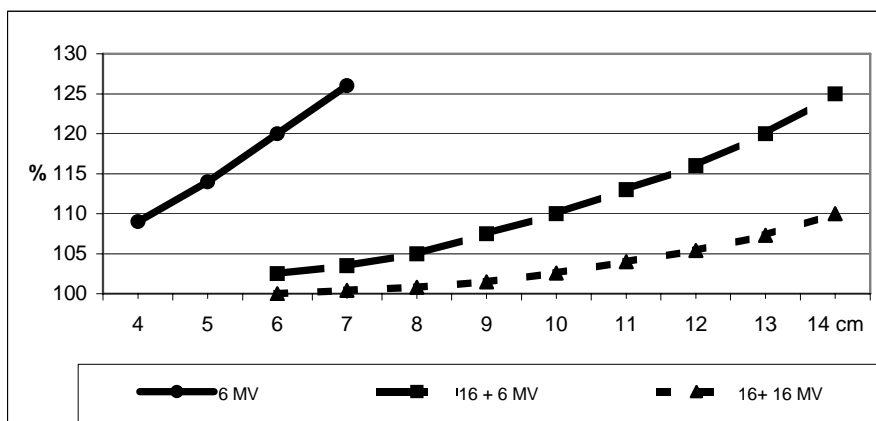


FIG. 2.1. Distribution profondeur-dose de diverses techniques et énergies d'irradiation.

Du point de vue anatomique, la région la plus importante est la partie postérieure du corps vertébral, d'où les métastases compriment ou infiltrant la moelle épinière. Il faudrait donc prescrire des doses d'irradiation au bord postérieur du corps vertébral, qui peut facilement être défini par tomographie ou imagerie par résonance magnétique. Si ces installations ne sont pas disponibles, les doses d'irradiation peuvent être définies approximativement (selon l'état nutritionnel du patient) jusqu'à une profondeur de 5 à 6 cm dans le rachis dorsal et 6 à 8 cm dans le rachis lombaire. Le volume de traitement devrait comprendre une ou deux vertèbres normales au-dessus et au-dessous des lésions métastatiques.

La radiothérapie doit être complétée par l'administration de dexaméthasone, qui devrait commencer le plus tôt possible, généralement avant la délivrance de la première fraction d'irradiation. La dose appropriée de dexaméthasone est cependant toujours controversée. De fortes doses (96–100 mg/jour) se sont révélées plus efficaces que de faibles doses (10–16 mg/jour), mais ont été associées à des effets indésirables beaucoup plus sérieux (Tableau 2.4). L'administration d'une dose modérée (16–32 mg/jour) se révèle efficace et sûre.

TABLEAU 2.4. ADMINISTRATION DE DÉXAMÉTHASONE [2.45–2.47]

Référence	Patients N	Type d'étude	Doses de dexaméthasone	Résultats	Effets indésirables sérieux
Sorensen, <i>Eur J Cancer</i> , 1994	57	randomisée	96 mg/4 jours vs pas de stéroïdes	Ambulatoire 81% vs 63% (P=0.046)	11% vs 0% (psychoses, ulcères)
Vecht <i>Neurology</i> , 1989	37	randomisée	100 mg + 16 mg/j vs 10 mg + 16 mg/j	Amélioration 25% vs. 8% (P=0.22)	Aucune indication
Heimdal, <i>J Neurooncol</i> , 1992	66	Étude cas-témoins	96 mg/4 jours vs 10 mg+ 16 mg/j	Aucune indication	14% vs 0% (ulcères, saignements, perforation)

De nombreux schémas d'irradiation différents sont utilisés dans le monde. La question de savoir lequel est le plus approprié est encore débattue. Il a été démontré que plusieurs facteurs pronostiques prédisaient le résultat fonctionnel après radiothérapie [2.38]. L'amélioration de la fonction motrice a été associée positivement avec une histologie favorable de la tumeur primitive (par exemple myélome, lymphome), un long intervalle (plus de 24 mois) entre le diagnostic de la tumeur et la compression médullaire métastatique, avec l'atteinte de 1 ou 2 vertèbres seulement, une progression plus lente (plus de 14 jours) des déficits moteurs avant la radiothérapie, le fait d'être ambulatoire avant la radiothérapie, et un bon indice fonctionnel.

Il faut être conscient du fait que la compression médullaire métastatique représente une situation palliative. La survie médiane des patients qui en sont atteints varie entre deux et six mois (Tableau 2.5).

TABLEAU 2.5. SURVIE MÉDIANE DE PATIENTS ATTEINTS DE COMPRESSION MÉDULLAIRE MÉTASTATIQUE [2.48–2.56]

Auteur	Année de publication	N patients	Durée de survie médiane après radiothérapie (mois)
Sørensen, P.S., et al.	1990	149	2,3
Kim, R.Y., et al.	1990	59	2,5
Maranzano, E., et al.	1995	209	6
Helweg-Larsen, S., et al.	1995	107	3,4
Maranzano, E., et al.	1997	53	5
Rades, D., et al.	1999	96	4
Rades, D., et al.	2001	131	5
Hoskin, P.J., et al.	2003	102	3,5
Maranzano, E., et al.	2005	276	4

Le transport au service de radiothérapie et le positionnement sur le divan de traitement, chaque séance de traitement peuvent être des causes de grand inconfort pour les patients souvent affaiblis. Un schéma avec une durée de traitement totale courte (radiothérapie courte) semble préférable, en particulier pour les patients ayant une espérance de vie nettement réduite, car elle est plus confortable pour eux et prend moins de temps. Des régimes de radiothérapie courte tels que 1×8 Gy et 5×4 Gy (durée totale du traitement ≤ 1 semaine) peuvent être recommandés s'ils donnent un résultat similaire à celui de schémas plus longs tels que 10×3 Gy, $15 \times 2,5$ Gy, et 20×2 Gy (radiothérapie longue). Plusieurs auteurs ont comparé différents schémas de fractionnement du point de vue de leur impact sur la fonction motrice chez des patients atteints de compression médullaire métastatique [2.38, 2.55–2.58]. toutes ces études ont démontré que la radiothérapie courte et la radiothérapie longue avaient une efficacité similaire quant au résultat fonctionnel (Tableau 2.6).

L'espérance de vie des patients atteints de compression médullaire métastatiques varie selon les tumeurs primitives [2.50, 2.55, 2.59]. Les patients atteints de cancer du sein, de la prostate, et de myélome qui développent une compression médullaire métastatique peuvent vivre plusieurs années après la radiothérapie. En outre, différentes tumeurs montrent une grande variation en ce qui concerne la radiosensibilité [2.59]. Ainsi, il semble raisonnable de considérer chaque entité tumorale comme un groupe distinct de patients atteints de compression médullaire métastatique. Depuis 2005, plusieurs analyses du résultat fonctionnel après traitement par radiothérapie de patients atteints de compression médullaire métastatique sont disponibles, qui comparent à la radiothérapie courte et la radiothérapie longue et mettent l'accent sur des entités tumorales uniques telles que cancer du sein, cancer de la prostate, cancer des poumons non à petites cellules, myélome, et carcinome à cellules rénales (tableau 2.7). La radiothérapie courte et la radiothérapie longue ont toutes deux abouti à un résultat fonctionnel comparable chez les patients atteints de cancer du sein, de la prostate, du poumon et de carcinome à cellules rénales [2.60-2.63]. Chez les patients atteints de myélome, la radiothérapie longue a semblé associée à un résultat fonctionnel significativement meilleur que la radiothérapie courte à six mois (amélioration de la fonction motrice de 67 % contre 47 %, $P=0,003$) et s'est donc révélée plus efficace [2.64]. On a observé une tendance à un mois (59 % contre 39 %, $P= 0,10$) après la radiothérapie. Le caractère rétrospectif de l'analyse devrait être pris en compte lors de l'interprétation des données.

TABLEAU 2.6. COMPARAISON DE DIFFÉRENTS SCHÉMAS DE FRACTIONNEMENT POUR LE RÉSULTAT FONCTIONNEL [2.38, 2.55–2.58]

Référence	Patients N	Type d'étude	Schéma	Résultats
<i>Hoskin, Radiother Oncol, 2003</i>	102	rétrospective	1–2 fractions vs fractions multiples	Résultat fonctionnel similaire
<i>Rades, Cancer, 2004</i>	214	prospective	10 x 3 Gy vs 20 x 2 Gy	Résultat fonctionnel similaire
<i>Rades, IJROBP, 2005</i>	204	rétrospective	1 x 8 Gy vs 10 x 3 Gy	Résultat fonctionnel similaire
<i>Maranzano, J Clin Oncol, 2005</i>	276	randomisée	2 x 8 Gy vs 3 x 5 Gy + 5 x 3 Gy	Résultat fonctionnel similaire
<i>Rades, J Clin Oncol, 2005</i>	1304	rétrospective	1 x 8 Gy vs 5 x 4 Gy vs. 10 x 3 Gy vs 15 x 2,5 Gy vs 20 x 2 Gy	Résultat fonctionnel similaire

TABLEAU 2.7. RÉSULTAT FONCTIONNEL À 1 MOIS APRÈS RADIOTHÉRAPIE DE DIFFÉRENTES TUMEURS PRIMITIVES [2.60–2.64]

	Amélioration	Pas de changement	Détérioration	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
Cancer du sein (N=335)				
Radiothérapie courte	44 (34)	74 (57)	12 (9)	
Radiothérapie longue	61 (30)	118 (58)	26 (12)	0,81
Cancer de la prostate (N=281)				
Radiothérapie courte	52 (34)	78 (50)	25 (16)	
Radiothérapie longue	40 (32)	72 (57)	14 (11)	0,83
Cancer du poumon non à petites cellules (N=252)				
Radiothérapie courte	16 (15)	58 (55)	31 (30)	
Radiothérapie longue	19 (13)	78 (53)	50 (34)	0,87
Myélome (N=172)				
Radiothérapie courte	24 (39)	35 (58)	2 (3)	
Radiothérapie longue	66 (59)	43 (39)	2 (2)	0,10
Carcinome à cellules rénales				
Radiothérapie courte	10 (27)	24 (65)	3 (8)	
Radiothérapie longue	15 (30)	28 (56)	7 (14)	0,91

Outre le résultat fonctionnel, le contrôle local de la compression médullaire métastatique est un autre critère d'évaluation important. Il est défini comme l'absence de retour de la compression associée à des déficits des symptômes neurologiques dans la région antérieurement irradiée de la moelle épinière (récidive locale). Il a été démontré que la radiothérapie courte est associée avec une incidence beaucoup plus grande de récidive locale que la radiothérapie longue (18 % contre 5 % à un an, $P < 0,001$) [2.38]. Là encore, il faut tenir compte du caractère rétrospectif de cette analyse. Les patients atteints de compression médullaire métastatique ayant un pronostic de survie relativement bon peuvent vivre suffisamment longtemps pour développer une récidive locale. Mais comme la survie est très variable selon la tumeur primitive, des analyses distinctes des entités tumorales uniques pour le contrôle local de la compression médullaire métastatique sont importantes. Chez les patients de nos analyses qui ont porté sur cinq types différents de tumeurs primitives (voir plus haut), la radiothérapie longue a été associée avec des taux de contrôle local à un an sensiblement meilleurs que la radiothérapie courte chez les patients atteints de cancer du sein (96% contre 84%, $P=0,008$) et chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (94% contre 77%, $P=0,001$). Les résultats pour le cancer du poumon non à petites cellules, le myélome et le carcinome à cellules rénales n'étaient pas significatifs.

Si une récidive locale de la compression médullaire métastatique survient après une radiothérapie courte, la ré- irradiation de la moelle épinière avec 1×8 Gy, 5×3 Gy, ou 5×4 Gy peut être faite sans danger [2.65]. Dans une série de 62 patients, 40 % ont montré une amélioration de leur fonction motrice après ré-irradiation, et 38 % des patients précédemment non ambulatoires ont retrouvé leur capacité de marche. On n'a pas observé de

myélopathie due aux rayonnements après un suivi médian de 12 mois (fourchette 4–42 mois) après la ré- irradiation.

Pour résumer, la radiothérapie longue semble préférable pour les patients atteints de cancer mammaire et de cancer prostatique qui ont un bon pronostic de survie car elle est associée chez ces patients avec une moindre incidence de la récurrence de la compression médullaire métastatique.

Chez les patients atteints de myélome, le résultat fonctionnel est apparu meilleur après une radiothérapie longue, ce qui laisse penser que cette dernière est plus efficace pour cette entité tumorale. Ces résultats doivent toutefois être confirmés prospectivement.

Les patients atteints de cancer mammaire et de cancer prostatique qui ont une survie estimée médiocre peuvent être traités avec une radiothérapie courte, car ils risquent de ne pas vivre assez longtemps pour qu'il y ait une récurrence, et la radiothérapie courte est synonyme de plus de confort. Les patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules, de carcinome à cellules rénales et d'autres types de carcinome devraient être considérés comme candidats pour une radiothérapie courte.

2.4. Fracture pathologique

L'atteinte progressive du cortex osseux affaiblit la force axiale de l'os et entraîne une instabilité. La fracture des lésions survient très souvent dans les extrémités supérieures et inférieures ou dans les vertèbres de la colonne vertébrale, parfois sans lésion ou seulement avec une petite lésion. Même chez les patients grabataires les os longs tendent à se fracturer en raison de forces de torsion qui s'exercent quand ils se retournent dans leur lit. [2.66]. C'est un événement traumatique très douloureux et il faut souvent une stabilisation et une immobilisation immédiates pour traiter la douleur et empêcher d'autres complications. Le choix du traitement le plus approprié pour les fractures imminentes ou constituées de l'os dépend de l'opérabilité du patient et de son espérance de vie. Pour limiter au minimum le risque de fracture pathologique des os porteurs, il est important de rechercher les lésions à risque de fracture et de les traiter énergiquement. Malheureusement, il est difficile de prédire quelles lésions sont à risque par l'imagerie radiographique et l'information clinique. Les indications actuelles d'un traitement prophylactique viennent surtout d'études rétrospectives et n'ont pas été clairement définies [2.67, 2.68]. La prévision de fractures à partir de caractéristiques lésionnelles est donc considérée comme peu précise et doit être affinée [2.69, 2.70].

2.4.1. Fractures imminentes du fémur / de l'humérus

La survenue d'une fracture pathologique dans une lésion métastatique dans le fémur ou l'humérus est une importante cause de morbidité. La prévention des fractures est donc un traitement palliatif important pour stabiliser l'os et assurer des fonctions comme la marche. Les lésions métastatiques à haut risque de fracture exigent une stabilisation chirurgicale à froid au moyen d'une ostéosynthèse prophylactique, tel qu'un enclouage intramédullaire, une plaque et des vis ou, pour une lésion fémorale proximale, un remplacement total de la hanche. Un avantage de l'intervention à froid est que les patients ayant une relativement bonne performance fonctionnelle sont plus faciles à opérer et ont une morbidité et une mortalité moindres qu'après la survenue d'une fracture pathologique. On peut toutefois traiter les

lésions douloureuses à faible risque de manière conservatrice par la radiothérapie externe, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou des perfusions régulières avec des bisphosphonates pour induire une reminéralisation de l'os affecté [2.71–2.76]. L'effet renforçateur de ces traitements non invasifs prendra de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les médecins se fient souvent à leur intuition, car il est difficile de faire la différence entre lésions à faible et à haut risque à partir des informations radiologiques disponibles. Plusieurs auteurs ont essayé de formuler des facteurs de risque objectifs pour les fractures imminentes des extrémités, en utilisant surtout des données chirurgicales et rétrospectives, afin de décider quelles lésions ont besoin d'une ostéosynthèse prophylactique et lesquelles peuvent être traitées avec conservatisme (Tableau 2.8) [2.68]. Sont souvent mentionnés la taille de la lésion (> 25 mm), les lésions proximales [2.77– 2.82], un aspect radiographique ostéolytique [2.66, 2.77–2.79, 2.81–2.85], le pourcentage d'atteinte corticale axiale ou circonférentielle > 50% [2.67, 2.69, 2.79, 2.82, 2.84, 2.86–2.91], et une douleur locale croissante [2.69, 2.77–2.79, 2.82–2.86, 2.90, 2.92, 2.93]. En 1989, Mirels a proposé un système de critères pour la prévision des fractures dans lequel plusieurs facteurs radiographiques et cliniques ont été combinés en un score unique [2.82].

TABLEAU 2.8. FACTEURS DE RISQUE CONVENTIONNELS POUR FRACTURE IMMINENTE DE LÉSIONS MÉTASTATIQUES AU FÉMUR: REVUE DE LA LITTÉRATURE

	Année de publication	Nombre de lésions fémorales ^a	Douleur croissante (+ / - radiothérapie)	Taille de la lésion	Apparence ostéolytique à la radiographie	Lésion proximale	Ratio largeur métastase / OS	Destruction corticale transversale	Destruction corticale axiale	Destruction corticale circonferentielle	Tumeur primitive	Remarques
Snell [2.77]	1964	19 (19)	+	> 25 mm	+			+	+	+		À risque: toute lésion > 25 mm envahissant le cortex
Parrish [2.86]	1970	103 (99)	+							> 50%		Destruction corticale progressant
Beals [2.78]	1971	34 (3)	+	> 25 mm	+			+				Cinq lésions traitées prophylactiquement par brochage
Fidler [2.87]	1973	18(18)	-							> 50%		95% des lésions fractures présentaient une atteinte corticale > 50%
Zickel [2.83]	1976	46 (34)	+		+			+	+	+	+	Même petite atteinte corticale, à risque: carcinome pulmonaire
Cheng [2.80]	1980	75 (4)		-		+				-		À risque: lésions tachetées diffuses, 6 lésions fracturées avant radiothérapie
Fidler [2.88]	1981	87 (32)								> 50%		Atteinte corticale estimée ou mesurée à l'aide d'un tube en papier roulé
Miller [2.81]	1984	136 (14)		> 20 mm	+	+				+		Mentionne l'augmentation du poids corporel et l'activité comme facteurs de risque
Bunting [2.85]	1985	? (1)			+							Nombre de lésions fémorales étudiées non indiqué
Keene [2.91]	1986	516 (26)	-	-	-				+			57% de lésions infiltrantes non mesurables, atteinte corticale axiale dans des lésions proximales plus importantes dans 11 lésions fracturées ($P < 0.01$)
Menck [2.89]	1988	69 (69)					> 0.6	>30 mm	> 50%			Si lésions dans la tête fémorale: > 13 mm atteinte corticale axiale
Mirels [2.82]	1989	78 (27)	+		+	+				> 66%		Score pronostic, y compris lésions des membres supérieurs, nombre non indiqué
Yazawa [2.84]	1990	68 (41)	+		+					> 50%		Tous patients traités chirurgicalement: fractures imminentes et constituées
Dijkstra [2.90]	1997	54 (24)	+				> 0.9	>38 mm				Mesures précises dans 50% des lésions étudiées
Van der Linden [2.67]	2004	102 (14)	-	-	-	-	-	-	>30 mm	+/-	-	Données prospectives sur les patients provenant d'un essai randomisé

^a Nombre de fractures constituées entre parenthèses

^b RT= radiothérapie

Toutefois, la majorité des patients dans ces études présentaient une fracture ou subissaient une ostéosynthèse prophylactique. On sait peu de choses du comportement naturel de lésions similaires sans fixation chirurgicale. Par conséquent, il a été montré que la stricte application de ces facteurs de risque conduit à l'acharnement chirurgical chez les patients qui n'ont qu'une espérance de vie limitée [2.68]. Bien que l'atteinte corticale circonférentielle ait été mentionnée dans la plupart des études comme étant un facteur de risque, elle est difficile à mesurer objectivement sur des radiographies simples. On a dit que seuls des tomodensitomètres pouvaient faire des mesures objectives valables [2.93]. Mais l'usage de routine de tomodensitomètres pour chaque métastase osseuse est difficile à mettre en oeuvre dans la pratique quotidienne. La plupart des auteurs ne disaient pas expressément comment ils mesuraient l'atteinte corticale circonférentielle [2.80, 2.81, 2.83, 2.86, 2.87].

La seule étude dans laquelle des patients ont été suivis prospectivement après radiothérapie palliative sans fixation à froid ont été ceux de l'étude néerlandaise des métastases osseuses [2.67]. Pour les lésions fémorales, il a été montré que l'étendue de la destruction corticale axiale, mesurée sur une radiographie diagnostique prédisait de façon significative le risque fracturaire (Figure 2.2). Une atteinte corticale axiale de 30 mm ou plus donnera un risque de fracture de 25%. Si c'est le cas, ces patients devraient être opérés prophylactiquement ou irradiés à une dose totale plus élevée pour induire une reminéralisation qui renforcera l'os (par exemple 24 Gy /6 fr., ou 30 Gy /10 fr.) [2.71]. Il a été montré que d'autres facteurs de risque connus n'avaient qu'un pouvoir discriminant limité dans cette étude (Tableau 2.9). Bien que le critère de l'atteinte corticale axiale donne encore lieu à un acharnement chirurgical, son utilisation à la place d'autres facteurs de risque conventionnels fait diminuer le nombre de patients orientés vers une ostéosynthèse prophylactique inutile. Des recherches plus approfondies sont encore nécessaires pour prédire avec plus de précision le risque de fracture pathologique des extrémités.

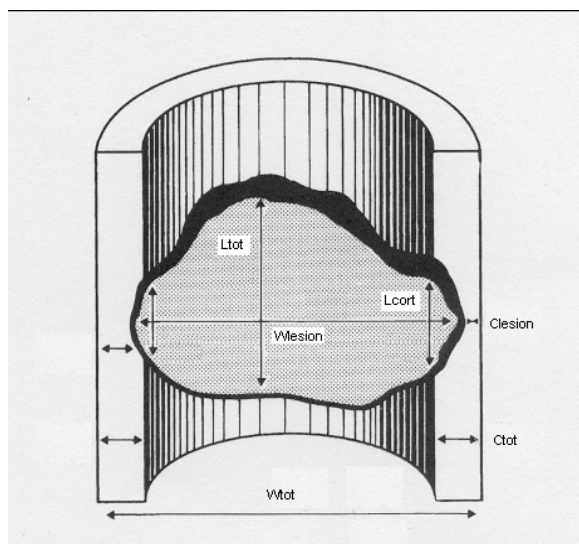


FIG. 2.2. Mesures des lésions métastatiques au fémur.

Mesure des lésions métastatiques au fémur (en mm): Plus grande longueur axiale de toute la lésion (*L-lesion*), plus grande extension transversale de la lésion (*W-lesion*), plus grande atteinte corticale axiale (*L-cort*). Mesure du fémur (en mm): plus grande largeur transversale de l'os (*W-tot*), épaisseur maximale du cortex sans atteinte lésionnelle (*C-tot*) et épaisseur maximale du cortex avec atteinte lésionnelle (*C-lesion*).

TABLEAU 2.9. SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ ET VALEURS PRÉDICTIVES DES FACTEURS DE RISQUE DE FRACTURE IMMINENTE AUX LÉSIONS FÉMORALES MÉTASTATIQUES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE NÉERLANDAISE DES MÉTASTASES OSSEUSES [2.67, 2.82]

	Fracture non (N= 96)	Fracture oui (N= 14)	Valeur de P	SE ^b	SP ^b	PPV ^c	NPV ^c
Atteinte corticale axiale							
≤ 30 mm	56	2	0,001	86%	58%	23%	97%
> 30 mm	40	12					
Atteinte corticale circonférentielle							
< 50%	79	8	0,03	43%	82%	26%	91%
> 50%	17	6					
Score de Mirels^d							
score 6–8	12	0	0,36	100%	13%	14%	100%
score 9–12	84	14					

^a UV= analyse à une variable, à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels

^b SE= sensibilité, SP= spécificité

^c PPV= valeur prédictive positive, NPV= valeur prédictive négative

^d Pour faire une différence entre lésions à haut risque et lésions à faible risque une valeur de coupure se situant entre 8 et 9 a été choisie, comme l'a proposé Mirels. In: Mirels H. Metastatic disease in long bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 249 (1989); 256-264

2.4.2. Fractures constituées du fémur et de l'humérus

Les fractures pathologiques des os longs exigent une ostéosynthèse stabilisatrice pour restaurer la mobilité du patient et traiter sa douleur [2.69]. Pour l'extrémité supérieure, une fixation avec plaque et vis ou enclouage intramédullaire est indiquée. Pour les fractures du col du fémur, un remplacement total de la hanche, ou un clou gamma sera appliqué, pour les fractures de la région transtrochantérienne ou du corps, on pratique une fixation avec plaque et vis, ou un enclouage intramédullaire.

La radiothérapie est généralement administrée après coup pour induire la reminéralisation de l'os fracturé et stabiliser la prothèse ostéosynthétique (par exemple 24 Gy /6 fr., ou 30 Gy /10 fr.) [2.71, 2.94]. Si le patient est inopérable en raison d'une comorbidité, de la détérioration de son état, ou parce que la fracture est trop compliquée, une radiothérapie palliative peut atténuer la douleur et permettre la consolidation dans un très fort pourcentage de cas (par exemple 1–2 × 8 Gy, or 5 × 4 Gy).

2.4.3. Lésions du corps vertébral

(voir aussi la Section 2.3 sur la compression médullaire métastatique)

Pour les lésions de la moelle épinière, avec ou sans fracture imminente ou constituée, le choix du traitement palliatif dépend de la présence et de la sévérité des symptômes cliniques, pour lesquels on peut utiliser la classification de Harrington (Tableau 2.10) [2.95]. Harrington a réparti les patients en 5 classes en fonction de l'étendue de l'atteinte neurologique ou de la destruction osseuse. Une radiothérapie primaire a été recommandée pour les Classes I à III, et une intervention chirurgicale primaire pour les Classes IV et V. Harrington a noté que la chirurgie secondaire devrait être envisagée pour les patients ayant une douleur ou des symptômes neurologiques réfractaires à la radiothérapie, ou lorsque la tolérance de la moelle épinière aux rayonnements avait été atteinte [2.95, 2.96]. Plusieurs techniques chirurgicales ont été mises au point, allant des méthodes invasives minimales, telles que la décompression palliative par laminectomie, à des interventions plus étendues, telles que la résection en bloc et la stabilisation. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la survie attendue, de la morbidité liée au traitement, et du résultat après le traitement. En général, plus le geste chirurgical est étendu, plus l'effet palliatif dure longtemps [2.95]. Il devrait toutefois être noté que de nombreux patients avec tassement vertébral ou instabilité vertébrale, même associés à une atteinte locale sévère, n'ont pas une espérance de vie projetée suffisante pour justifier des interventions majeures de ce type. Une prédiction adéquate de la survie est donc cruciale [2.97, 2.98].

En général, le choix entre chirurgie seule, chirurgie plus radiothérapie, ou radiothérapie seule dépend de l'état clinique du patient, du moment auquel les déficits moteurs et sensoriels sont apparus, et de la disponibilité de neurochirurgiens expérimentés.

TABLEAU 2.10. CLASSIFICATION DE HARRINGTON DES MÉTASTASES À LA COLONNE VERTÉBRALE [2.96]

Classe I	pas d'atteinte neurologique significative
Classe II	atteinte de l'os sans tassement ou instabilité
Classe III	déficit neurologique majeur (sensoriel ou moteur) sans atteinte osseuse significative
Classe IV	tassement vertébral avec douleur due à des causes mécaniques ou instabilité mais sans atteinte neurologique significative
Classe V	tassement vertébral avec douleur due à des causes mécaniques ou instabilité combinée à un déficit neurologique majeur.

2.5. Douleur neuropathique

La douleur neuropathique a certaines caractéristiques spécifiques qui la distingue de la douleur osseuse simple sans complications. Elle est le plus souvent associée à une douleur ou à une dysesthésie irradiant dans la distribution d'un dermatome, souvent avec des traits associés de sensibilisation altérée dans cette région. La douleur est souvent décrite comme une douleur en coup de poignard ou une douleur cuisante et elle peut être épisodique. Son origine est généralement une compression des racines nerveuses à la sortie de la moelle épinière, qui dans le contexte des métastases osseuses sera due le plus souvent à des métastases vertébrales. Elle

peut toutefois aussi être due à l'atteinte des nerfs périphériques en raison de métastases sur les côtes affectant les nerfs intercostaux, de métastases des os longs affectant les nerfs périphériques dans les membres et de métastases pelviennes affectant les nerfs du plexus lombosacré. Il est donc important d'identifier cette douleur comme étant distincte de la douleur osseuse locale et de confirmer le siège d'origine, qui peut être à une certaine distance du siège actuel d'inconfort grâce à la connaissance de la distribution des dermatomes dans le corps et du siège probable de la compression des nerfs. La présence d'une métastase devrait être confirmée cliniquement et avec l'imagerie. Lorsque c'est possible, l'imagerie du nerf périphérique par tomодensitométrie ou IRM peut être utile, mais elle n'est pas indispensable.

Les techniques de traitement seront les mêmes que pour la douleur osseuse locale lorsque le siège d'origine exigeant le traitement a été identifié (voir section 2.1 ci-dessus).

La douleur osseuse neuropathique a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé comparant la délivrance d'une dose unique de 8 Gy et de 20 Gy en 5 fractions. Cette étude a pris au hasard 272 patients dont 89% étaient atteints de métastases médullaires causant une douleur neuropathique et 7% d'une douleur neuropathique due à des métastases sur les côtes. Les deux traitements ont soulagé efficacement la douleur chez 53 à 61% des patients avec un taux de réponse complète de 26 et 27%. La survie globale médiane dans cette étude n'a été que de 4,8 mois avec un taux de survie de 27%. Le temps médian de 3,1 mois jusqu'à échec du traitement avec un taux sans échec à 1 an de 20% montre que pour la plupart des patients ce traitement a eu un effet palliatif efficace pour la majeure partie du reste de leur survie. Une ré-irradiation a été effectuée chez 73 patients sur un total de 160 avec échec du traitement; contrairement à d'autres essais portant sur la douleur osseuse, dans lesquels le re-traitement était plus courant dans le bras dose unique, les taux de retraitement ont été de 29% pour le bras dose unique 8 Gy et de 24% pour le bras multi-fraction.

Dans l'ensemble il n'a pas été démontré que le bras dose unique était inférieur au schéma fractionné pour le soulagement de la douleur et il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les taux de re-traitement, de compression médullaire ou de fracture pathologique. Une dose unique de 8 Gy devrait donc être considérée comme le fractionnement optimal des doses pour la douleur neuropathique survenant secondairement à une métastase osseuse.

2.6. Efficacité par rapport au coût

Un certain nombre d'études ont été publiées dans la littérature sur la question des coûts par rapport au résultat de différents traitements palliatifs des métastases osseuses douloureuses.

On trouve quatre types d'analyses, résumées dans le Tableau 2.11.

TABLEAU 2.11. TYPES D'ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES [2.100]

Type d'analyse	Type de résultat	Question analysée
1. Minimisation des coûts	Les effets sont équivalents	Quel est le traitement le moins coûteux?
2. Coût-efficacité	Effets cliniques	Quel est le traitement alternatif le plus efficace pour obtenir le résultat défini?
3. Coût-utilité	Effets sur la qualité de vie	
4. Coût-bénéfice	Effets financiers	Quel traitement est le plus efficace si l'on évalue les coûts et les résultats en termes monétaires?

- Dans les analyses de minimisation des coûts (AMC) on considère que les traitements envisagés ont une efficacité similaire, de sorte que l'on s'intéresse aux coûts. On donne la préférence, d'un point de vue économique, au traitement le moins coûteux.
- Dans les analyses coût-efficacité (ACE) on considère l'effet de différents traitements sur la santé. On ne peut prendre en compte qu'un seul résultat clinique à la fois, par exemple le nombre d'années de vie gagnées, ou une récurrence locale évitée, pour faciliter les comparaisons.
- S'il est important d'étudier plusieurs résultats, comme la toxicité ou la qualité de vie, on combine ces effets multiples en un dénominateur commun, tel que l'espérance de vie ajustée pour la qualité de vie (QALE), exprimée en nombre d'années de vie ajustée en fonction de la qualité de vie (QALY) gagnées. Ce type d'analyse est appelée analyse coût-utilité (ACU): elle compare les coûts supplémentaires d'un traitement à l'amélioration globale de la santé qu'il apporte. Les utilités sont de 0 (=mort) et 1(=excellente santé).
- Enfin, dans les analyses coût-bénéfice (ACB) on convertit les effets cliniques des traitements en valeur monétaire. Ces types d'analyses économiques ne sont guère effectuées dans les études sur le traitement des cancers, car il est difficile de traduire les effets cliniques en argent.

Lors de l'interprétation des analyses économiques, les questions importantes à se poser sont les suivantes:

- quel type d'analyse économique est effectué?
- l'étude est-elle fondée sur une base de données prospective ou rétrospective?
- concerne-t-elle des coûts et des utilités réels, et dans le cas contraire, quelles hypothèses de modélisation ont été faites?
- des analyses de sensibilité et des représentations graphiques du rapport coût-efficacité sont-elles fournies, quel cadre temporel est considéré, etc. ?.

Dans la littérature, la plupart des analyses qui ont été faites des coûts et des effets de divers traitements des métastases osseuses sont des analyses de minimisation des coûts ou des

analyses coût-efficacité, et la plupart mettent l'accent sur les coûts médicaux directs. Un aperçu de la littérature actuelle sur ce sujet est donné dans la section suivante.

Aperçu de la littérature sur les évaluations économiques de la radiothérapie pour le traitement des métastases osseuses

Quelques études ont calculé les **coûts seulement** de différents traitements palliatifs.

- 1) Hillner, et al. [2.101] ont consacré une étude aux coûts du pamidronate oral (bisphosphonate) dans la prévention des complications osseuses dans le cancer mammaire métastatique. Ils ont calculé que les coûts étaient de US \$775 par mois.
- 2) Ferrel, et al. [2.102] ont estimé que le coût d'analgésiques administrés par voie orale contre la douleur cancéreuse était de US \$1000 par patient et par mois, contre US \$4000 pour l'utilisation parentérale.
- 3) En 1996, une étude du Swedish Council a estimé le coût de la radiothérapie palliative à environ US \$2000 par patient [2.103].
- 4) Glazebrook a calculé que le coût de la radiothérapie au Canada était de C \$661 par personne et par an [2.104].
- 5) Macklis, et al. [2.105] ont effectué une analyse de minimisation des coûts des analgésiques et de la radiothérapie. Ils ont estimé que les coûts (directs et indirects) entièrement alloués d'une radiothérapie palliative allaient de US \$1200 à US \$2500, selon le nombre de fractions et la complexité technique du traitement. La prise de stupéfiants pendant une période de 6 mois, c'est-à-dire la durée pendant laquelle le traitement radiothérapeutique a été considéré comme couronné de succès, a coûté entre US \$9000 et US \$36000.

Quelques petites études ont porté sur les **coûts**, la **réponse** et la **survie**.

- 1) Stevens, et al. [2.106] ont constaté que les coûts par mois de la survie des patients traités par une radiothérapie palliative en 1988 de AUS \$105.
- 2) Rees, et al. [2.107] ont effectué une analyse dans laquelle les coûts, le taux de réponse et la durée de la survie servaient de paramètres. Pour la radiothérapie palliative, à savoir dix fractions, un taux de réponse de 75 % et une durée de réponse moyenne de 4 mois, ils ont calculé que le coût annuel était de 1200 livres.

Dans la littérature, cinq grandes études récentes ont été publiées qui évaluaient les **coûts** et les **effets**.

- 1) En 2003, Barton, et al. [2.108] ont effectué une **analyse coût-utilité** sur des données principalement rétrospectives. Pour le calcul de l'utilité, ils ont utilisé la durée de la survie, ajustée en fonction du degré de réponse au traitement de la douleur. Pour cette raison, la survie a été calculée dans un groupe de 903 patients traités de 1991 à 1996 au Westmead Hospital de Nouvelle-Galle du Sud, et le degré de réponse venait d'un

examen de la littérature sur des essais publiés sur les métastases osseuses. La survie moyenne était de 14,6 mois, et la réponse moyenne ajustée de 59%; l'utilité moyenne était donc de $14,6 \times 0,59 = 8,5$ mois. Pour les coûts, ils ont pris les coûts de 1991 d'administration d'un traitement radiothérapeutique calculé par Smith, et al. [2.109]. Les coûts moyens par patient étaient de AUS \$855 (c'est-à-dire 10,9 champs traités \times coût par champ AUS \$78). Les coûts ajustés en fonction de l'utilité étaient de AUS \$100 / mois (coût total AUS \$855 / nombre de mois de réponse ajustés pour l'utilité 8,5). En outre, une analyse de sensibilité a été faite dans laquelle les taux de réponse de la littérature, et par conséquent les coûts ont été modifiés, a montré une fourchette de coûts allant de 80 à AUS \$139.

- 2) En 2004, Konski a mis au point un **modèle de Markov** pour évaluer l'efficacité de différents traitements palliatifs des métastases osseuses douloureuses [2.110]. Il a construit un cas de référence: un homme présentant un cancer de la prostate réfractaire à l'hormonothérapie. Dans le modèle, les patients passaient 1 mois dans chaque état transitoire, qui différait pour chaque traitement. La fin du modèle a été atteinte à 24 mois. Trois traitements ont été analysés: médication de la douleur, chimiothérapie, et radiothérapie unique et fractionnée. Pour chacun des trois modèles, les coûts et les utilités ont été calculés séparément. Pour la médication de la douleur, les coûts ont été calculés pour une association de la morphine avec un laxatif. Des doses plus élevées ont été utilisées pendant le modèle. Les utilités ont été fixées à 0,4 pour les trois premiers mois puis diminuées ensuite de 0,05 tous les deux mois. Pour la chimiothérapie, le calcul des coûts et des utilités a utilisé le résultat de l'essai canadien avec mitoxantrone + prednisone [2.111]. Les régimes de radiothérapie ont été choisis à partir du récent essai RTOG 97-14 qui a étudié l'effet palliatif d'une fraction unique de 8 Gy par rapport à 10 fractions de 3 Gy [2.6]. Les coûts étaient fondés sur le résultat réel de Medicare, et l'utilité a été obtenue à partir de l'étude de van den Hout, et al. [2.112]. Le Tableau 2.12 montre le résultat des trois modèles: la radiothérapie en fraction unique a été le traitement le plus efficace par rapport à son coût avec un ratio de US \$6.857 par QALY.

TABLEAU 2.12. MODÈLE DE MARKOV SUR LES COÛTS DE DIFFÉRENTES MODALITÉS DE TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES DOULOUREUSES [2.110]

Traitement	Coût	Coût différentiel	Efficacité (QALM)	Efficacité différentielle (QALM)	Rapport coût-efficacité différentiel \$ / QALY
Médication de la douleur	\$11 700		5,75		
Radiothérapie en dose unique	\$11 900	\$200	6,1	0,35	\$6 857
Radiothérapie fractionnée	\$13 200	\$1 500	6,25	0,5	\$36 000
Chimiothérapie	\$15 300	\$3 600	4,93	-0,82	-

QALM= mois de vie ajustés par la qualité

La Figure 2.3 montre le plan coût-efficacité correspondant à une radiothérapie en dose unique et fractionnée avec une ellipse de confiance à 95% comparant les deux traitements avec des analgésiques seuls. Contrairement au régime en fractions multiples, la plupart des points de données se situent au-dessous de la ligne de consentement à payer dans les quadrants I et IV pour le régime en fraction unique, faisant de ce dernier le traitement ayant le meilleur rapport coût-efficacité.

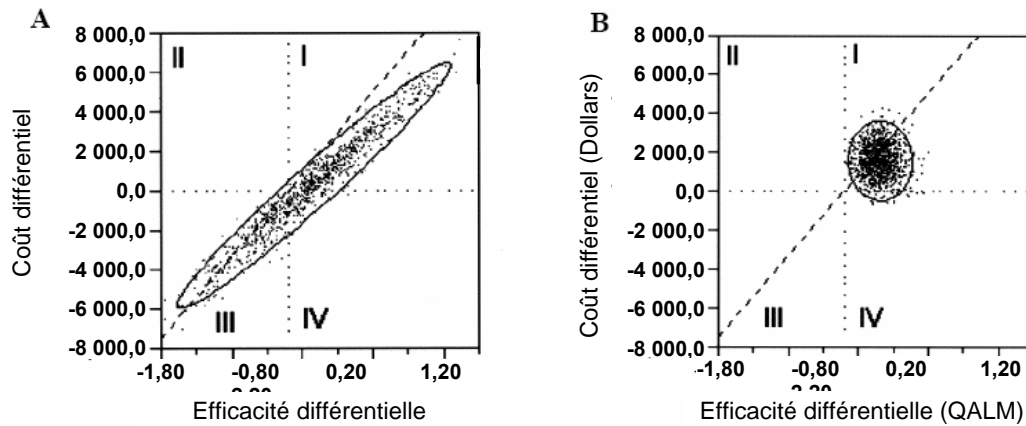


FIG 2.3. Plans coût-efficacité pour le traitement de la douleur par rapport à la radiothérapie FU (A) et radiothérapie MF (B) dans le modèle de Markov [2.110].

- 3) En 2005, Pollicino et al. ont publié les résultats d'une analyse économique concernant les patients inclus dans l'essai TROG 96.05 [2.113]. Cette étude n'a pas fait apparaître de bénéfice significatif de la radiothérapie en fractions multiples par rapport à la radiothérapie en fraction unique pour la douleur neuropathique chez 272 patients [2.114]. Pollicino et al. ont effectuée une **analyse de minimisation des coûts** des deux régimes de radiothérapie. Ils ont examiné les coûts directs du traitement, c'est-à-dire en incluant tous retraitements pendant le suivi, les analgésiques, les co-analgésiques et les admissions à l'hôpital. Les coûts de la radiothérapie ont été calculés par la méthode d'une étude antérieure [2.115]. Le recours à la médication a été enregistré prospectivement pendant l'essai. Les données sur les admissions hospitalières liées ou dues à la douleur ont été obtenues rétrospectivement des dossiers médicaux. Le Tableau 2.13 montre les résultats de ce calcul: le traitement en fraction unique a coûté AUS \$1021 de moins que le traitement en fractions multiples, en raison surtout de différences dans les coûts du traitement initial, et des coûts des admissions hospitalières. Une analyse de sensibilité a ensuite été effectuée, diverses hypothèses relatives au coût des différents composants montrant que le coût différentiel allait de AUS \$745 à AUS \$1468.

TABLEAU 2.13. ANALYSES PRIMAIRES DES COÛTS TOTAUX EN DOLLARS AUSTRALIENS (AUS \$)[2.113]

Élément de coût	8 Gy / 1 fr.	20 Gy / 5 fr.	Différence moyenne entre 20 Gy / 5 fr. et 8 Gy / 1 fr.
RT initiale (protocole)	138	669	531
Retraitement	84	55	-20
Médication	192	229	37
Admissions liées à la RT ou à la douleur	1411	1893	482
Moyenne totale par patient	1825	2846	1021

- 4) L'étude la plus complète vient du Groupe néerlandais d'étude des métastases osseuses (DBMS), vaste essai prospectif portant sur 1157 patients qui a montré l'efficacité égale d'une fraction unique de 8 Gy et de 24 Gy délivrés en 6 fractions [2.116, 2.117]. Van den Hout, et al. [2.112] ont effectué une **analyse coût-utilité** prospective **pour la société** sur la base de données du DBMS. Pour l'utilité, la survie de 1157 patients a été enregistrée par les gestionnaires des données. Pour la qualité de vie, l'utilité EuroQol [2.118] a été enregistrée dans 13 questionnaires hebdomadaires et 23 questionnaires mensuels remplis par les patients. Le taux de réponse a été de 74%. Les patients qui avaient reçu le régime de fraction unique ont eu un supplément de QALE de 1,7 semaine par rapport aux patients ayant reçu les fractions multiples (Tableau 2.14).

TABLEAU 2.14. ESPÉRANCE DE VIE AJUSTÉE PAR LA QUALITÉ (MOYENNE EN SEMAINES, AVEC ÉCARTS-TYPES) [2.112]

	8 Gy x 1 (n=579)		4 Gy x 6 (n=578)		Valeur de p
Espérance de vie	43,0	(35,2)	40,4	(34,4)	0,20
QALE <12 semaines	4,0	(3,9)	3,9	(3,9)	0,47
QALE	17,7	(24,0)	16,0	(23,8)	0,21

^a tests t standard bilatéraux à variances inégales

Pour le calcul des coûts, les coûts totaux pour la société ont été recueillis pendant les trois premiers mois. Les coûts de la radiothérapie consistaient en coûts médicaux directs (schéma randomisé, retraitement), et coûts non médicaux (voyage, temps, frais accessoires). Pour le traitement, une analyse des coûts a été effectuée dans trois centres de radiothérapie. Ils ont été alloués à 3 éléments: traitements, fractions et Gray (Tableau 2.15). Les coûts totaux de la radiothérapie se sont élevés à US \$1838 pour un régime en fraction unique et à US \$2448 pour le régime en fractions multiples.

TABLEAU 2.15. FRAIS MÉDICAUX D'UN SERVICE TYPE DE RADIOTHÉRAPIE [2.112]

	Coûts totaux		Base de répartition		
	(milliers de dollars)		Traitements	Fractions	Gray
Personnel	1977	→ ^a	63%	34%	3%
Équipement	1217	→	34%	35%	31%
Matériel	157	→	50%	41%	9%
Hébergement	1489	→	31%	68%	1%
Frais généraux	551	→	61%	35%	4%
Coûts annuels (milliers de \$)	5391		2522	2379	490
Nombre annuel			1503	24 640	61 600
Coûts unitaires (\$) ^b			1678	96,55	7,95
Coûts par schéma 8 Gy x 1	\$1838	← ^c	1 x	1 x	8 x
Coûts par schéma 4 Gy x 6	\$2448	←	1 x	6 x	24 x

^a Des éléments de coût distincts sont affectés à la base de répartition à laquelle ils sont proportionnels.

^b Obtenu en divisant les coûts annuels par le nombre annuel, pour chaque base de répartition.

^c Obtenu en multipliant les coûts unitaires par le nombre d'unités du schéma.

Un total de 166 patients ont rempli 6 questionnaires bihebdomadaires sur les autres coûts pour la société (coûts médicaux: hospitalisation, consultations, médication, soins infirmiers, et non médicaux: temps, voyages, frais accessoires, aide à domicile, main-d'oeuvre). Les coûts totaux pour la société sont indiqués au Tableau 2.16. La différence globale dans les coûts pour la société (radiothérapie et autres coûts, médicaux et non médicaux) a été estimée à \$1753 par patient en faveur du régime à fraction unique. La différence globale dans les coûts médicaux (à l'exclusion des coûts non médicaux de la radiothérapie et des autres coûts non médicaux) a été estimée à \$1344. Dans les deux cas la différence était marginalement significative (p=0,06 et p=0,09).

TABLEAU 2.16. COÛTS PAR PATIENT PENDANT LES 12 PREMIÈRES SEMAINES (VOLUMES, COÛTS MOYENS EN DOLLARS ET ÉCARTS-TYPES) [2.112]

		8 Gy x 1 (n=80)		4 Gy x () (n=86)		Valeur de p ^a	
Coûts de la radiothérapie		2438	(1019)	3311	(1682)	<0,001	
Traitement initial		1838	(-)	2448	(-)	-	
Retraitement	18%	466	(900)	5%	159	(539)	0,01
Temps, voyage, frais accessoires	10 h	134	(213)	25 h	704	(1439)	<0,001
Autres coûts médicaux		2072	(3778)	3114	(6039)	0,18	
Hospitalisation	28%	914	(3091)	41%	2160	(5821)	0,08
Thérapie systémique	61%	373	(718)	59%	247	(475)	0,19
Consultations	6.3	302	(554)	6.4	248	(234)	0,42
Médication de la douleur		79	(114)	56	(113)	0,19	
Autre médication		322	(857)	247	(530)	0,51	
Soins infirmiers à domicile	5 h	81	(251)	9 h	156	(501)	0,22
Autres coûts non médicaux		190	(1230)	28	(1479)	0,44	
Temps, voyage	8 h	94	(237)	130	(259)	0,35	
Frais accessoires		127	(383)	64	(198)	0,19	
Aide domestique	42 h	438	(609)	43 h	482	(668)	0,65
Main-d'œuvre (non rémunérée)	56 h	-468	(847)	77 h	-647	(1192)	0,26
Coûts médicaux		4376	(3834)	5720	(6144)	0,09	
Coûts pour la société		4700	(4402)	6453	(7389)	0,06	

Tests t standard bilatéraux à variances inégales

Ensuite, van den Hout et al. ont testé le rapport coût-efficacité en comparant le bénéfice net, c'est-à-dire en examinant si la différence de coût était égale au consentement à payer pour la différence en QALY. La courbe d'acceptabilité (Figure 2.4) montre la valeur de p de cette hypothèse pour différentes valeurs du consentement à payer. Du point de vue de la société, il a été montré que le rapport coût-efficacité supérieur de la fraction unique se situait au niveau de signification 5% si l'on donne à une QALY une valeur entre \$5000 et \$40 000. Si on lui attribue une valeur inférieure à \$5000 ou supérieure à \$40 000, le rapport coût-efficacité supérieur de la fraction unique était encore probable mais n'apparaissait plus au niveau de signification habituel de 5%. Par exemple, à \$50 000 et \$100 000 par QALY, la signification statistique était de $p=0,06$ et $p=0,09$ respectivement.

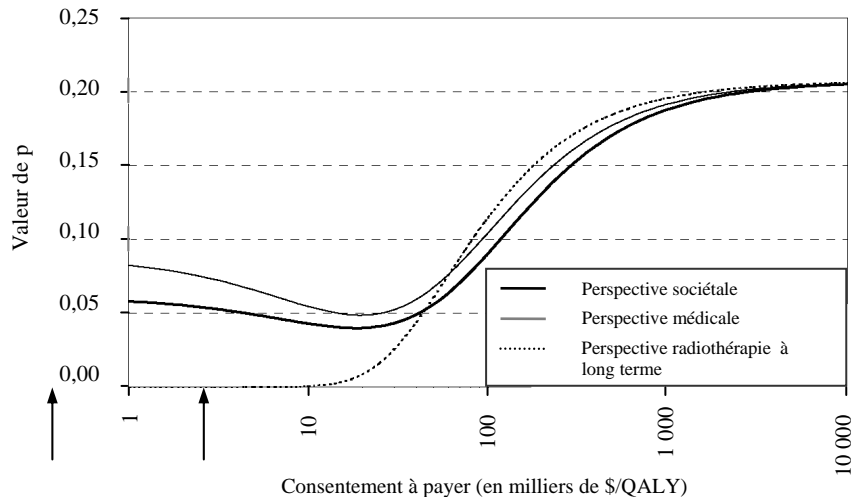


FIG. 2.4 Courbes d'acceptabilité: valeur de p de la différence de bénéfice net $WTP \times QALYs - Coûts$, application de tests *t* bilatéraux à variances inégales [2.112].

- (5) Dans la cinquième étude, Van der Giessen, et al. ont montré dans une étude menée dans des établissements de radiothérapie d'Europe, d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie qu'un traitement fractionné sur un accélérateur linéaire ayant une fonctionnalité comparable au cobalt, coûtait environ 50% de plus que la cobaltothérapie [2.119]. Ces variations dépendent plus de différences dans l'usage des machines et les coûts du matériel que de la situation économique nationale.

Pour résumer, toutes les études susmentionnées sont très hétérogènes dans leur conception, comparant des résultats différents et des durées différentes, de sorte qu'il est impossible de faire une comparaison définitive des coûts. La plupart d'entre elles indiquent toutefois que la radiothérapie palliative des métastases osseuses est d'un bon rapport coût-efficacité par rapport aux autres modalités de traitement palliatif et par conséquent, lorsque des unités de radiothérapie sont disponibles, il faudrait toujours envisager une radiothérapie en fraction unique ou une radiothérapie de courte durée pour traiter la douleur due à des métastases osseuses.

RÉFÉRENCES

- [2.1] LEDDY, E.T., The Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and the bones of the pelvis from carcinoma of the breast, *Am J Roentgenol* 1930; XXIV: 657–672.
- [2.2] CHOW, E., WU, J.S., HOSKIN, P., COIA, L.R., BENTZEN, S., BLITZER, P.H., International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Radiotherapy and Oncology* **64** (2002) 275–280.
- [2.3] McQUAY, H., CARROLL, D., MOORE, R.A., Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review, *Clinical Oncology* **9** (1997) 150–154.
- [2.4] WU, J.S., WONG, R., JOHNSTON, M., BEZJAK, A., WHELAN, T., Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** (2003) 594–605.
- [2.5] SZE, W.-M., SHELLEY, M.D., HELD, I., WILT, T.J., MASON, M.D., Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – A systemic review of randomized trials, *Clin Oncol* **15** (2003) 345–52.
- [2.6] HARTSELL, W.F., et al., Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases, *J. Natl. Cancer Inst.* **97** (2005) 798–804.
- [2.7] JEREMIC, B., Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain, A Review, *J Pain Symptom Manage* **22** (2001) 1048–1058.
- [2.8] VARGHA, Z.O., GLICKSMAN, A. S., BOLAND, J., Single - dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease, *Radiology* **93** (1969) 1181–1184.
- [2.9] PENN, C.R.M., Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases, *Clin. Radiol.* **27** (1976) 405–408.
- [2.10] HENDRICKSON, F.R., SHEHATA, W.M., KIRCHNER, A.B., Radiation therapy for osseous metastasis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1** (1976) 275–278.
- [2.11] JENSEN, N.H., ROESDAHL, K., Single - dose irradiation of bone metastases, *Acta. Radiol. Ther. Phys. Biol.* **15** (1976) 337–339.
- [2.12] QUASIM, M.M., Single dose palliative irradiation for bony metastases, *Strahlentherapie und Onkologie* **153** (1977) 531–532.
- [2.13] AMBRAD, A.J., Single dose and short, high dose fractionation radiation therapy for osseous metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2** (1978) 207–208.
- [2.14] BARAK, F., WERNER, A., WALACH, N., HORN, Y., The palliative efficacy of a single high dose of radiation in treatment of symptomatic osseous metastases, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **13** (1987) 1233–1235.
- [2.15] PRICE, P., et al., Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: A pilot study, *Radiother. Oncol.* **12** (1988) 297–300.
- [2.16] KARSTENS, J.H., SCHNABEL, B., AMMAN, J., Management of metastatic bone pain: preliminary results with single fraction (4 Gy) radiotherapy, *Onkologie* **12** (1989) 41–42.
- [2.17] UPPELSCHOTEN, J.M., WANDERS, S.L., DE JONG, J.M.A., Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases, *Radiother. Oncol.* **36** (1995) 198–202.
- [2.18] HOSKIN, P.J., PRICE, P., EASTON, D., et al., A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain, *Radiother. Oncol.* **23** (1992) 74–78.

- [2.19] JEREMIC, B., SHIBAMOTO, Y., ACIMOVIC, L., et al., A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42** (1998) 161–167.
- [2.20] DEACON, J., PECKHAM, M.J., STEEL, G.G., The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve, *Radiother Oncol.* **2** (1984) 317–323.
- [2.21] FERTIL, B., MALAISE, E.P., Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **11** (1985) 1699–1707.
- [2.22] HOSKIN, P.J., STRATFORD, M.R.L., FOLKES, L.K., REGAN, J., YARNOLD, JR., Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity, *Lancet* (2000) **355** 1428–1429.
- [2.23] CHOW, E., et al., A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute Of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **18** (2006) 125–128.
- [2.24] PRICE P, et al., Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases, *Radiother Oncol* **6** (1986) 247–255.
- [2.25] BONE PAIN TRIAL WORKING PARTY, 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up, *Radiother Oncol* **52** (1999) 111–121.
- [2.26] STEENLAND E, et al., The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study, *Radiother Oncol* **52** (1999) 101–109.
- [2.27] NIELSEN, O.S, BENTZEN, S.M., SANDBERG, E., GADEBERG, C.C., TIMOTHY, A.R., Randomised trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases, *Radiother Oncol* **47** (1998) 233–240.
- [2.28] MITHAL, N., NEEDHAM, P., HOSKIN, P., Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **29** (1994) 1011–1014.
- [2.29] JEREMIC, B., SHIBAMOTO Y., IGRUTINOVIC I., Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy, *Radiother Oncol* **52** (1999) 123–127.
- [2.30] JEREMIC B., SHIBAMOTO Y., IGRUTINOVIC I., Second single 4 Gy reirradiation for painful bone metastasis, *J Pain Symptom Manage* **23** (2002) 26–30.
- [2.31] VAN DER LINDEN, Y.M., LOK, J.J., et al., Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment, *Dutch Bone Metastases Study Group*, **59** (2004) 528–537.
- [2.32] CHOW, E., LING, A., DAVIS, L., PANZARELLA, T., DANJOUX C., Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases, *Radiother Oncol* **75** (2005) 64–69.
- [2.33] FITZPATRICK, P.J., “Wide-field irradiation of bone metastases”, *Bone Metastasis* (WEISS, L., GILBERT, H.A., Eds) GK Hall, Boston (1981) 83–113.
- [2.34] SALAZAR, O.M., et al., Fractionated half body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread symptomatic metastatic bone disease: a randomised phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA), *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* **50** (2001) 765–775.
- [2.35] SALAZAR, O.M., et al., Single-dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumours, *Cancer* **58** (1986) 29–36.

- [2.36] HOSKIN, P.J., FORD, H.T., HARMER, C.I., Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients, *Clin Oncol* **1** (1989) 67–69.
- [2.37] LOBLAW, D.A., LAPERRIERE, N.J., Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline, *J Clin Oncol* **16** (1998) 1613–1624.
- [2.38] RADES, D., STALPERS, L.J.A., VENINGA, T., et al., Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression, *J Clin Oncol* **23** (2005) 3366–3375.
- [2.39] BACH, F., LARSEN, B.H., ROHDE, K., et al., Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression, *Acta Neurochir (Wien)* **107** (1990) 37–43.
- [2.40] HELWEG-LARSEN, S., SØRENSEN, P.S., KREINER, S., Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46** (2000) 1163–1169.
- [2.41] GILBERT, R.W., KIM, J.H., POSNER, J.B., Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment, *Ann Neurol* **3** (1978) 40–51.
- [2.42] KOVNER, F., SPIGEL, S., RIDER, I., et al., Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment, *J Neurooncol* **42** (1999) 85–92.
- [2.43] POORTMANS, P., VULTO, A., RAAIJMAKERS, E., Always on a Friday? Time pattern of referral for spinal cord compression, *Acta Oncol* **40** (2001) 88–91.
- [2.44] PATCHELL, R., TIBBS, P.A., REGINE, W.F., et al., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial, *Lancet* **366** (2005) 643–648.
- [2.45] SØRENSEN, P.S., HELWEG-LARSEN, S., MOURIDSEN, H., et al., Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial, *Eur J Cancer* **30A** (1994) 22–27.
- [2.46] VECHT, C.J., HAAXMA-REICHE, H., VAN PUTTEN, W.L., et al., Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression, *Neurology* **39** (1989) 1255–1257.
- [2.47] HEIMDAL, K., HIRSCHBERG, H., SLETTEBO, H., et al., High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression, *J Neurooncol* **12** (1992) 141–144.
- [2.48] SØRENSEN, P.S., BØRGESSEN, S.E., ROHDE, K., et al., Metastatic epidural spinal cord compression, *Cancer* **65** (1990) 1502–1509.
- [2.49] KIM, R.Y., SPENCER, S.A., MEREDITH, R.F., et al., Extradural spinal cord compression: Analysis of factors determining functional prognosis - a prospective study, *Radiology* **176** (1990) 279–282.
- [2.50] MARANZANO, E., LATINI, P., Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32** (1995) 959–967.
- [2.51] HELWEG-LARSEN, S., HANSEN, S.W., SØRENSEN, P.S., Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33** (1995) 595–598.
- [2.52] MARANZANO, E., LATINI, P., PERRUCCI, E., et al., Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38** (1997) 1037–1044.

- [2.53] RADES, D., BLACH, M., NERRETER, V., et al., Metastatic spinal cord compression: influence of time between onset of motor deficits and start of irradiation on therapeutic effect, *Strahlenther Onkol* **175** (1999) 378–381.
- [2.54] RADES, D., HEIDENREICH, F., BREMER, M., et al., Time of developing motor deficits before radiotherapy as a new and relevant prognostic factor in metastatic spinal cord compression: final results of a retrospective analysis, *Eur Neurol* **45** (2001) 266–269.
- [2.55] HOSKIN, P.J., GROVER, A., BHANA, R., Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation, *Radiother Oncol* **68** (2003) 175–180.
- [2.56] MARANZANO, E., BELLAVITA, R., ROSSI, R., et al., Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial, *J Clin Oncol* **23** (2005) 3358–3365.
- [2.57] RADES, D., FEHLAUER, F., STALPERS, L.J.A., et al., A prospective evaluation of two radiation schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multi-center study, *Cancer* **101** (2004) 2687–2692.
- [2.58] RADES, D., STALPERS, L.J.A., HULSHOF, M.C., et al., Comparison of 1x8 Gy and 10x3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **62** (2005) 514–518.
- [2.59] PRASAD, D., SCHIFF, D., Malignant spinal cord compression, *Lancet Oncol* **6** (2005) 15–24.
- [2.60] RADES, D., VENINGA, T., STALPERS, L.J., et al., Prognostic factors predicting functional outcome, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64** (2006) 182–188.
- [2.61] RADES, D., STALPERS, L.J., VENINGA, T., et al., Evaluation of functional outcome and local control after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer, *J Urol* **175** (2006) 552–556.
- [2.62] RADES, D., WALZ, J., STALPERS, L.J.A., et al., Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study, *Eur Urol* 2006 (in press).
- [2.63] RADES, D., HOSKIN, P.J., STALPERS, L.J.A., et al., Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 (in press).
- [2.64] RADES, D., STALPERS, L.J.A., SCHULTE, R., et al., Defining the appropriate radiotherapy regimen for metastatic spinal cord compression (MSCC) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, *Eur J Cancer* 2006 (in press).
- [2.65] RADES, D., STALPERS, L.J., VENINGA, T., et al., Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** (2005) 872–875.
- [2.66] BUNTING, R., LAMONT-HAVERS, W., SCHWEON, D., KLIMAN, A., Pathologic fracture risk in rehabilitation of patients with bony metastases, *Clin Orthop* **192** (1985) 222–227.
- [2.67] VAN DER LINDEN, Y.M., KROON, H.M., DIJKSTRA, P.D. et al., Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial, *Radiother Oncol* **69** (2003) 21–31.

- [2.68] VAN DER LINDEN, Y.M., DIJKSTRA, P.D., KROON, H.M. et al., Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomised trial of radiotherapy, *J Bone Joint Surg Br* 86-B (2004) 566-573.
- [2.69] SPRINGFIELD, D.S., "Pathologic Fractures", *Fractures in Adults* (ROCKWOOD, C., GREEN, D., Eds), Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia (2001).
- [2.70] NIELSEN, O.S., MUNRO, A.J., TANNOCK, I.F., Bone metastases: pathophysiology and management policy, *J Clin Oncol* 9 (1991) 509-524.
- [2.71] KOSWIG, S., BUDACH, V., Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy), A prospective study, *Strahlenther Onkol* 175 (1999) 500-508.
- [2.72] FALKMER, U., JARHULT, J., WERSALL, P., CAVALLIN-STAHL, E., A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases, *Acta Oncol* 42 (2003) 620-633.
- [2.73] HORTOBAGYI, G.N., THERIAULT, R.L., PORTER, L., et al., Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases, Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group, *N Engl J Med* 335 (1996) 1785-1791.
- [2.74] LIPTON, A., Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma, *Cancer* 97 Suppl. 3 (2003) 848-853.
- [2.75] ROGERS, M.J., WATTS, D.J., RUSSELL, R.G., Overview of bisphosphonates, *Cancer* 80 Suppl. 8 (1997) 1652-1657.
- [2.76] ROSEN, L.S., GORDON, D., TCHEKMEDYIAN, N., et al., Long term efficacy and safety of Zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial, *Cancer* 100 12 (2004) 2613-2621.
- [2.77] SNELL, W.E., BEALS, R.K., Femoral metastases and fractures from breast cancer, *Surg Gynecol Obstet* 119 (1964) 22-24.
- [2.78] BEALS, R.K., LAWTON, G.D., SNELL, W.E., Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer, *Cancer* 28 (1971) 1350-1354.
- [2.79] HARRINGTON, K.D., New trends in the management of lower extremity metastases, *Clin Orthop* 169 (1982) 53-61.
- [2.80] CHENG, D.S., SEITZ, C.B., EYRE, H.J., Nonoperative management of femoral, humeral, and acetabular metastases in patients with breast carcinoma, *Cancer* (1980) 45 1533-1537.
- [2.81] MILLER, F., WHITEHILL, R., Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton, *Clin Orthop*, 184 (1984) 121-127.
- [2.82] MIRELS, H., Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures, *Clin Orthop* 249 (1989) 256-264.
- [2.83] ZICKEL, R.E., MOURADIAN, W.H., Intramedullary fixation of pathological fractures and lesions of the subtrochanteric region of the femur, *J Bone Joint Surg Am* 58 (1976) 1061-1066.
- [2.84] YAZAWA, Y., FRASSICA, F.J., CHAO, E.Y., PRITCHARD, D.J., SIM, F.H., SHIVES, T.C., Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures, *Clin Orthop* 251 (1990) 213-219.
- [2.85] BUNTING, R.W., SHEA, B., Bone metastasis and rehabilitation, *Cancer* 15 Suppl. 4 (2001) 1020-1028.

- [2.86] PARRISH, F.F., MURRAY, J.A., Surgical treatment for secondary neoplastic fractures. A retrospective study of ninety-six patients, *J Bone Joint Surg Am* 52 (1970) 665–686.
- [2.87] FIDLER, M., Prophylactic internal fixation of secondary neoplastic deposits in long bones, *Br Med J* 1 5849 (1973) 341–343.
- [2.88] FIDLER, M., Incidence of fracture through metastases in long bones, *Acta Orthop Scand* 52 (1981) 623–627.
- [2.89] MENCK, H., SCHULZE, S., LARSEN, E., Metastasis size in pathologic femoral fractures, *Acta Orthop Scand* 59 (1988) 151–154.
- [2.90] DIJKSTRA, P.D., OUDKERK, M., WIGGERS, T., Prediction of pathological subtrochanteric fractures due to metastatic lesions, *Arch Orthop Trauma Surg* 116 (1997) 221–224.
- [2.91] KEENE, J.S., SELLINGER, D.S., McBEATH, A.A., ENGBER, W.D., Metastatic breast cancer in the femur. A search for the lesion at risk of fracture, *Clin Orthop* 203 (1986) 282–288.
- [2.92] MURRAY, J.A., PARRISH, F.F., Surgical management of secondary neoplastic fractures about the hip, *Orthop Clin North Am* 5 (1974) 887–901.
- [2.93] HIPPEL, J.A., SPRINGFIELD, D.S., HAYES, W.C., Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects, *Clin Orthop* 312 (1995) 120–135.
- [2.94] TOWNSEND, P.W., SMALLEY, S.R., COZAD, S.C., ROSENTHAL, H.G., HASSANEIN, R.E., Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995):43–49.
- [2.95] HARRINGTON, K.D., Metastatic disease of the spine, *J Bone Joint Surg Am* 68 (1986) 1110–1115.
- [2.96] HARRINGTON, K.D., Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy, *Cancer* 80 Suppl. 8 (1997) 1614–1627.
- [2.97] VAN DER LINDEN, Y.M., DIJKSTRA, P.D.S., VONK, E.J.A., MARIJNEN, C.A.M., LEER, J.W.H., Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column, *Cancer* 103 (2005) 320–328.
- [2.98] TOKUHASHI, Y., MATSUZAKI, H., ODA, H., OSHIMA, M., RYU, J., A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis, *Spine* 30 (2005) 2186–2191.
- [2.99] ROOS, D.E., TURNER, S.L., O'BRIEN, P.C., SMITH, J.G., SPRY, N.A., BURMEISTER, B.H., HOSKIN, P.J., BALL, D.L., Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (TROG 96.05), *Radiotherapy and Oncology* 75 (2005) 54–63.
- [2.100] LIEVENS, Y., Cost and economic evaluation of radiotherapy. Activity-based costing and modeling techniques. 2002.
- [2.101] HILLNER, B.E., WEEKS, J.C., DESCH, C.E., SMITH, T.J., Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis, *J Clin Oncol* 18 (2000) 72–79.
- [2.102] FERREL, B.R., GRIFFITH, H., Cost issues related to pain management: report from the cancer pain panel of the agency for health care policy and research, *J Pain Symptom Manage* 9 (1994) 221–234.
- [2.103] SWEDISH COUNCIL ON TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE, A prospective survey of radiotherapy in Sweden, *Acta Oncol* 35 (1996) 1–152.
- [2.104] GLAZEBROOK, G.A., Radiation therapy: a long term cost benefit analysis in a North American region, *Clin Oncol* 4 (1992) 302–305.

- [2.105] MACKLIS, R.M., CORNELLI, H., LASHER, J., Brief courses of palliative radiotherapy for metastatic bone pain. A pilot cost-minimisation comparison with narcotic analgesics, *Am J Clin Oncol* 21 (1998) 617–622.
- [2.106] STEVENS, G., FIRTH, I., Audit in radiation therapy. Long term survival and cost of treatment, *Australas Radiol* 41 (1997) 29–34.
- [2.107] REES, G.J., Cost-effectiveness in oncology, *Lancet* 2 (1985) 1405–1408.
- [2.108] BARTON, M.B., JACOB, S., GEBSKY, V., Utility-adjusted analysis of the cost of palliative radiotherapy for bone metastases, *Australas Radiol* 47 (2003) 274–278.
- [2.109] SMITH, R.D., JAN, S., SHIELL, A., Efficiency considerations in the expansion of radiation therapy services, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1991) 379–385.
- [2.110] KONSKI, A., Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastases from prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (2004) 1373–1378.
- [2.111] BLOOMFIELD, D.J., KRAHN, M.D., NEOGI, T., Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points, *J Clin Oncol* 16 (1998) 2272–2279.
- [2.112] VAN DEN HOUT, W.B., VAN DER LINDEN, Y.M., STEENLAND, E., et al., Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial, *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 222–229.
- [2.113] POLLICINO, C.A., TURNER, S.L., ROOS, D.E., O'BRIEN, P.C., Costing the components of pain management. Analysis of Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 96.05): one versus five fractions for neuropathic bone pain, *Radiother Oncol* 76 (2005) 264–269.
- [2.114] ROOS, D.E., TURNER, S.L., O'BRIEN, P.C., et al., Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05), *Radiother Oncol* 75 (2005) 54–63.
- [2.115] FOROUDI, F., LAPSELY, H., MANDERSON, C., Cost-minimization analysis: radiation treatment with and without a multi-leaf collimator, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000) 1443–1448.
- [2.116] STEENLAND, E., LEER, J.W., VAN HOUWELINGEN, H., et al., The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study, *Radiother Oncol* 52 (1999) 101–109.
- [2.117] VAN DER LINDEN, Y.M., LOK, J.J., STEENLAND, E., et al., Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (2004) 528–537.
- [2.118] EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group, *Health Policy* 16 (1990) 199–208.
- [2.119] VAN DER GIESSEN, P.H., et al., Multinational assessment of some operational costs of teletherapy, *Radiother Oncol* 71 (2004) 355.

CHAPITRE 3 THÉRAPIE PAR RADIONUCLÉIDES

3.1. Introduction

La thérapie par radionucléides se caractérise par la délivrance sélective de doses de rayonnement à des tissus cibles, une toxicité limitée et peu d'effets à long terme. Le traitement peut être systémique ou appliqué loco-régionalement. Dans le premier cas, il a le double avantage d'être à la fois sélectif, comme la radiothérapie externe ou la curiethérapie, et systémique, comme la chimiothérapie. Pour obtenir de bons résultats, il faut une bonne concentration sélective et une rétention prolongée des radiopharmaceutiques au siège de la tumeur. Grâce à son efficacité prouvée et à sa toxicité minimale, cette modalité de traitement est tout à fait appropriée pour les soins palliatifs aux patients atteints de cancer. En général le traitement est bien toléré et des études de suivi à long terme ont montré qu'il comportait un moindre risque de leucémie et de cancers secondaires que la chimiothérapie et la radiothérapie externe. De très nombreuses applications et indications existent actuellement et beaucoup de nouvelles applications sont envisagées à court et à moyen terme [3.1]. La thérapie osseuse par radionucléides n'est que l'une des multiples applications de la médecine nucléaire thérapeutique et existe depuis environ 70 ans. L'utilisation du phosphore 32 remonte à 1936 [3.2] et celle du strontium 89 à 1941 [3.3]. La radiothérapie osseuse par radionucléides permet de traiter des métastases osseuses à l'aide de radiopharmaceutiques à tropisme tumoral spécifiques; mais aussi des tumeurs osseuses primitives comme l'ostéosarcome, le radiopharmaceutique ostéotrope se comportant alors comme un agent à tropisme tumoral, ciblant la substance ostéoïde élaborée non seulement par la tumeur primitive et ses métastases osseuses, mais aussi les métastases extra-osseuses. Le troisième type est la thérapie utilisant des radiopharmaceutiques ostéotropes pour la palliation des métastases osseuses douloureuses. A la différence du traitement des tumeurs par radionucléides, dans lequel le radiopharmaceutique est incorporé ou fixé à la cellule cancéreuse, cette forme de thérapie osseuse cible la réaction ostéoblastique réactionnelle dans l'os normal directement adjacent à la métastase, qui est généralement la cause de la douleur. Nous mettrons l'accent ici sur la dernière application, à savoir le traitement palliatif des métastases osseuses douloureuses au moyen de radiopharmaceutiques ostéotropes.

3.2. Radiopharmaceutiques

Les conditions que doivent remplir des radionucléides pour donner de bons résultats dans le traitement palliatif des métastases osseuses douloureuses sont les suivantes:

- fixation sélective et rétention prolongée aux sites métastatiques à la différence de l'os normal (en d'autres termes ratio tumeur / non-tumeur élevé);
- clairance rapide des tissus mous et de l'os normal;
- possibilité de prévoir la biodistribution par scintigraphie osseuse de routine;
- processus de production simple;
- stabilité radiochimique;
- transportable facilement;
- facilement disponible avec une bonne logistique pour la distribution;
- bon rapport coût/efficacité;
- absence de toxicité;
- sûreté radiologique.

Le tableau 3.1 montre les radionucléides disponibles pour la thérapie osseuse et leurs caractéristiques physiques.

Le phosphore-32, appliqué sous forme d'orthophosphate, et le strontium-89, sous forme de chlorure, sont des émetteurs β purs avec une période physique relativement longue. L'hydroxyéthylidène-diphosphonate-rhénium 188 (HEDP) et le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphonate (153Sm-EDTMP) ont des périodes beaucoup plus courtes et des émissions γ en plus des émissions β , qui permettent une imagerie scintigraphique et une dosimétrie après la thérapie. A l'autre extrémité du spectre il y a l'acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA Tin-117m) et le phosphate de radium-223, qui, en raison des électrons de conversion et des émission alpha, respectivement, ont un parcours court et ultracourt.

TABLEAU 3.1. RADIOPHARMACEUTIQUES DISPONIBLES POUR LA THÉRAPIE OSSEUSE ET LEURS CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Radionucléide	Forme chimique	Période physique	Énergie maximum	Portée maximum	émission γ -
³² P	orthophosphate	14,3 j	β 1,7 MeV	8,5 mm	Non
⁸⁹ Sr	chlorure	50,5 j	β 1,4 MeV	7 mm	non
¹⁸⁶ Re	HEDP	3,7 j	β 1,07 MeV	5 mm	137 keV
¹⁸⁸ Re	HEDP	16,9 h	β 2,1 MeV	10 mm	155 keV
¹⁵³ Sm	EDTMP	1,9 j	β 0,81 MeV	4 mm	103 keV
¹¹⁷ Sn	DTPA	13,6 j	CE 0,16 MeV	0,3 mm	159 keV
²²³ Ra	phosphate	11,4 j	α 5,78 MeV	<10 μ m	154 keV

Le choix du radiopharmaceutique dépend de la période physique souhaitée, de l'étendue de la maladie métastatique, de la taille des lésions (par rapport à la portée du radionucléide), de la réserve de moelle osseuse et de la disponibilité et du coût du radiopharmaceutique. Par exemple, les patients ayant un nombre limité de métastases osseuses douloureuses, une bonne réserve de moelle osseuse et une douleur contrôlable peuvent être traités avec du chlorure de Sr-89 ou de l'orthophosphate de P-32. En revanche, pour les patients ayant des métastases osseuses étendues, une réserve de moelle osseuse limitée et/ou chez lesquels une réponse rapide est obligatoire, l'utilisation de Re-186-HEDP ou de Sm-153-EDTMP est plus appropriée. Avec l'utilisation des doses administrées recommandées (voir ci-dessous), tous ces radiopharmaceutiques comportent un faible risque de toxicité, à l'exception de P-32, qui est associé avec plus d'effets hématologiques. L'évaluation dosimétrique de certains de ces agents a révélé des doses de rayonnement moyennes absorbées de 35 Gy aux sièges des tumeurs contre 2,6 Gy à l'os normal et 1,7 Gy à la moelle épinière pour 150 MBq de chlorure

de Sr-89, 40 Gy au siège de la tumeur, 1,8 Gy à l'os normal et 1,7 Gy à la moelle pour 1295 MBq de Re-186-HEDP, et 87 Gy à la tumeur, 17,5 à l'os normal et 4 Gy à la moelle épinière pour 2590 MBq de Sm-153-EDTMP.

3.3. Indications et sélection des patients

Les indications de la thérapie osseuse par les radionucléides sont des métastases osseuses de type blastique ou mixte du carcinome prostatique et du carcinome mammaire douloureuses réfractaires au traitement (indications établies), ainsi que toute autre tumeur avec une fixation intense autour des métastases douloureuses sur le scintigramme de l'os. L'explication la plus courante pour l'échec du traitement est une mauvaise sélection des patients. Ceux-ci doivent subir une scintigraphie osseuse au Tc-99m-méthylène diphosphonate (Tc-99m-MDP) peu de temps avant l'administration prévue du traitement. Les foyers de fixation accrue sur la scintigraphie osseuse doivent être corrélés avec les sites des symptômes du patient pour assurer que la douleur peut être attribuée à des métastases osseuses ostéoblastiques. La douleur d'autres sources, telles que le tassement vertébral, la compression des racines nerveuses, une fracture et la douleur viscérale, ne répondent pas à la radiothérapie par radionucléides. On obtient des résultats optimaux quand les sièges de la douleur correspondent aux zones de fixation accrue de Tc-99m-MDP qui sont susceptibles de concentrer et de retenir les radiopharmaceutiques ostéotropes. La réponse est moins prévisible chez les patients ayant un schéma principalement ostéolytique de métastases osseuses, probablement parce qu'une fixation et une rétention mauvaises entraînent une dose de rayonnement absorbée plus faible. Les contre-indications à la radiothérapie osseuse sont l'insuffisance médullaire, l'altération de la fonction rénale, la grossesse, la compression médullaire et les menaces de fractures. Les patients devraient être hématologiquement et biochimiquement stables avant le traitement. Les paramètres hématologiques recommandés sont : hémoglobine >90 g/L, nombre de leucocytes >4 × 10⁹/L et nombre de plaquettes >100.

Une infiltration diffuse, une hyperfixation diffuse ("trop belle image" ou superscan), ou une fixation accrue dans les os longs proximaux indiquent un remplacement extensif de la moelle par la tumeur et sont des traits pronostiques défavorables. Une mauvaise fonction rénale retarde la clairance de la plupart des radiopharmaceutiques ostéotropes, ce qui conduit à une dose plus forte au corps entier et à une toxicité potentiellement accrue. Une atteinte rénale modérée est courante dans la population âgée présentant un carcinome de la prostate, mais une obstruction de l'écoulement à la jonction vésico-urétérale ou du col de la vessie devrait être traitée comme il convient avant l'administration de radionucléides. Les paramètres de la fonction rénale recommandés sont les suivants: urée <12 mmol/L, créatinine <200 mmol/L. Le risque de fracture pathologique et de compression médullaire aiguë devrait être considéré comme une urgence chirurgicale ou radiothérapique et ne devrait pas être traité avec des radiopharmaceutiques. L'incontinence urinaire présente un risque de contamination et devrait être prise en charge par une cathétérisation de la vessie avant l'administration de radiopharmaceutiques. Le re-traitement peut être envisagé chez les patients qui ont un rebond de la douleur ou de nouveaux sites douloureux, s'ils ont eu une bonne réponse à une thérapie osseuse antérieure et si les conditions énoncées plus haut sont remplies [3.4, 3.5].

3.4. Aspects procéduraux

3.4.1. Préparation

Un certain nombre de conditions doivent être remplies avant l'administration de tout radiopharmaceutique pour une thérapie osseuse. Les patients doivent subir une scintigraphie osseuse dans les 14 jours qui précèdent le traitement, sur la base de laquelle il est confirmé que les sites douloureux correspondent aux zones de fixation accrue des traceurs (identification des points douloureux). Il est tout aussi important d'avoir une évaluation récente des paramètres des fonctions hématologique et rénale. La procédure thérapeutique est ensuite planifiée, par exemple commande et livraison en temps voulu du radiopharmaceutiques, détermination du schéma d'administration et, s'il y a lieu, imagerie scintigraphique après la radiothérapie dans le service de médecine nucléaire. Avant l'administration du radiopharmaceutique, le patient devrait être informé oralement et par une brochure que devra établir le spécialiste local de la radioprotection avec le service de médecine nucléaire, et qui peut différer légèrement selon le radiopharmaceutique utilisé. Les informations données au patient doivent comporter au minimum:

- une explication de la procédure thérapeutique
- une estimation du moment où le soulagement de la douleur peut être attendu (variable selon le radiopharmaceutique)
- mise en garde sur la survenue possible d'une poussée douloureuse temporaire et sur la nécessité, en conséquence de poursuivre la médication analgésique
- des instructions de radioprotection, concernant par exemple le contact avec le partenaire, les femmes enceintes, les enfants
- des mesures d'hygiène (par exemple miction en position assise, comment réagir en cas de contamination)
- le conseil, en cas d'hospitalisation ou d'autres soins médicaux dans les 30 jours, d'informer le médecin, car la thérapie peut influencer d'autres procédures scintigraphiques
- le conseil, en cas de voyage peu de temps après la thérapie, d'avoir sur soi une déclaration médicale et un certificat de sûreté radiologique (voir annexes), en raison des contrôles de sécurité dans les aéroports.

3.4.2. Administration et dose administrée recommandée

Pour l'administration des quantités thérapeutiques du radionucléides, il est important DE NE PAS injecter le radiopharmaceutique directement dans une veine, mais par l'intermédiaire d'une ligne intraveineuse ou d'une aiguille papillon à demeure en liaison avec un robinet à 3 voies. Une fois la ligne testée par l'injection d'un peu de solution saline à 0,9%, le radiopharmaceutique est administré en injection lente ou en bol intraveineux. Il faut veiller très soigneusement à éviter toute extravasation. On rince ensuite abondamment la ligne i.v. ou l'aiguille papillon avec une solution saline à 0,9% avant de la retirer et on se débarrasse de tous les matériels utilisés conformément aux instruction de radioprotection. Les doses administrées pour l'utilisation thérapeutique des divers agents ostéotropes sont les suivantes:

- P-32-orthophosphate: 450 MBq; retraitement pas avant 3 mois
- Sr-89-chlorure: 148 MBq; retraitement pas avant 3 mois
- Re-186-HEDP: 1.4 GBq; retraitement pas avant 2 mois
- Re-188-HEDP: 2.5-3.3 GBq; intervalle avant retraitement non établi
- Sm-153-EDTMP: 37 MBq/kg; retraitement pas avant 2 mois
- Sn-117m-DTPA: 2–10 MBq/kg; retraitement pas avant 2 mois [3.4, 3.5].

3.5. Efficacité

Un grand nombre d'études utilisant des radiopharmaceutiques ostéotropes pour la palliation de métastases osseuses douloureuses ont été publiées. Comme la sélection des patients et les paramètres de réponse retenus n'ont pas toujours été identiques, on note de grandes variations dans les taux de réponse observés. Plus on limite le traitement aux patients présentant des métastases osseuses multiples douloureuses de type blastique, sans atteinte mécanique (fracture, compression médullaire), meilleur tend à être le taux de réponse. On peut dire de manière générale que le bénéfice global (c'est-à-dire l'obtention d'un effet palliatif) de tous ces traitements est d'environ 75% et qu'environ 25% des patients ont une réponse complète, c'est-à-dire la disparition de la douleur. Le Tableau 3.2 résume l'étendue des taux de réponse publiés pour chacun des radiopharmaceutiques séparément, la réponse globale allant de 45 à 92% et la réponse complète de 10 à 30%. Il indique aussi le temps écoulé jusqu'au soulagement de la douleur et la durée de la réponse: bien que le délai de réponse soit plus long (1 à 4 semaines après l'administration) pour les isotopes à période longue, tels que P-32, Sr-89 et Sn-117m, le délai de réponse des composés marqués au Re-186, Re-188 et Sm-153 est de 2 à 7 jours, c'est-à-dire comparable à celui de la radiothérapie externe. La durée de la réponse varie également quelque peu, mais se situe généralement entre 2 et 6 mois.

TABLEAU 3.2. EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE OSSEUSE PAR RADIONUCLÉIDES INDIQUÉE DANS LA LITTÉRATURE [3.4–3.19]

Palliation de la douleur-	Réponse globale	Réponse complète	Délai de réponse	Durée de la réponse
³² P-phosphate	50-87%	20%	5-14 jours	2-4 mois
⁸⁹ Sr -chlorure	45-90%	10-22%	2-4 semaines	3-6 mois
¹⁸⁶ Re-HEDP	50-92%	20%	2-7 jours	2-4 mois
¹⁸⁸ Re-HEDP	64-77%	22-26%	2-7 jours	2-6 mois
¹⁵³ Sm-EDTMP	65-80%	n.d.	2-7 jours	2-4 mois
^{117m} Sn-DTPA	60-83%	30%	2-4 semaines	n.d.

Plusieurs études prospectives comparant des radiopharmaceutiques thérapeutiques ostéotropes avec un placebo ont montré que l'effet palliatif pouvait être attribué à l'irradiation ciblée plus qu'à la formulation. Dans une étude en double aveugle avec

permutation portant sur 32 patients l'effet palliatif du chlorure de strontium 89 a été supérieur à celui du strontium stable (Sr-88) [3.20]. Deux autres études ont montré de la même façon un soulagement de la douleur supérieur par le traitement avec Re-186-HEDP comparé au placebo, ainsi qu'un besoin réduit de radiothérapie externe supplémentaire [3.21, 3.22]. Il a également été démontré dans deux études placebo comparatives que Sm-153-EDTMP apportait un plus grand soulagement que sa contrepartie non radioactive, Sm-152-EDTMP [3.23, 3.24]. Peu d'études comparatives des radionucléides ont été publiées. La comparaison des effets de 444 MBq de P-32 donnés par voie orale et des effets après administration intraveineuse de chlorure de strontium 89 a montré que la réponse antalgique complète était similaire (7/16 patients contre 7/15), mais une plus grande toxicité hématologique a été observée après P-32 [3.25]. Dafermou et al., comparant 527 traitements avec du chlorure de strontium 89 et 83 traitements avec Re-186-HEDP, n'ont pas constaté de différence dans l'efficacité ni la toxicité, bien que la durée de la réponse ait été légèrement plus longue pour Sr-89 [3.26]. Même une étude comparant 3 radiopharmaceutiques ostéotropes (Re-186-HEDP, Re-188-HEDP et chlorure de strontium 89) n'a pu montrer de différences dans la réponse palliative et la toxicité [3.27].

3.6. Considérations de coûts

Il y a très peu de données sur l'évaluation coût-efficacité du traitement par radionucléides de la douleur osseuse métastatique. La plupart des données publiées jusqu'ici sont des analyses de minimisation des coûts fondées sur la micro-approche de l'économie de la santé, comparant simplement les coûts de deux traitements différents ayant des résultats équivalents. Il semble très difficile d'effectuer une étude coût-efficacité adéquate, étant donné les nombreuses variables économiques intervenant dans le coût de la thérapie (technologies, fournitures, préparation, administration, suivi, etc.), les coûts du traitement des effets secondaires de la thérapie, les coûts liés à l'information des processus d'orientation, et les coûts encourus ou épargnés pendant les années de vie supplémentaires, si elles sont procurées par la thérapie. La fourchette des coûts de la thérapie par radionucléides est très large selon les endroits et les pays (\$3000–\$8000 aux États-unis, \$2400 en Corée, \$100 en Chine, \$1000 à \$1500 en Europe) en 2005. Des économies ont toutefois été signalées, en raison d'une diminution de l'usage d'opioïdes stupéfiants aux États-unis [3.28], et aussi du remplacement de la radiothérapie externe (RTE) ou de son utilisation conjointe [3.29, 3.30].

3.7. Au-delà de la palliation: combinaison de la thérapie par radionucléides avec d'autres modalités

Depuis l'introduction de la thérapie par radionucléides palliative pour les patients présentant une maladie osseuse métastatique, cette question a retenu l'attention en raison de quelques observations empiriques sur la régression de lésions vues à la scintigraphie osseuse après une telle thérapie et/ou sur la survie prolongée, en particulier chez des patients présentant un cancer prostatique réfractaire à l'hormonothérapie. Toutefois, l'absence d'essais cliniques spécifiquement conçus pour aborder cette question a pendant de nombreuses années empêché de considérer que cette forme de traitement puisse vraiment démontrer un potentiel thérapeutique "réel" en plus de ses effets bénéfiques établis sur la douleur osseuse [3.31]. En passant en revue la littérature antérieure dans ce scénario, il faut tenir compte du fait que différents paramètres ont été utilisés par différents auteurs pour définir une réponse 'objective' au traitement par opposition à la simple palliation de la douleur osseuse. Ces paramètres ont été une réduction significative (>50% par rapport au niveau de référence) dans les niveaux

sérique du marqueur spécifique de la tumeur (PSA) [3.32], le délai d'apparition de nouveaux sites métastatiques osseux [3.33], la réduction du nombre de traitements ultérieurs (tels que nouvelle thérapie par les radionucléides ou radiothérapie externe) nécessaires pour le contrôle local de nouvelles lésions métastatiques, la survie prolongée (sans progression et/ou survie totale) [3.34], etc. En termes de marqueurs biochimiques des tumeurs, une certaine réduction des taux sériques de PSA a été documentée dans un récent essai clinique européen multicentrique dans lequel 13% des patients traités uniquement avec une dose standard de Sr-89 ont montré une telle réponse biochimique (contre 10% des patients traités par RTE) [3.35]. Cette observation concorde avec les rapport antérieurs indiquant une réponse biochimique certaine chez une proportion appréciable de patients traités avec Sr-89 [3.36], non rarement associée avec une réduction de l'atteinte métastatique osseuse évaluée par une scintigraphie osseuse du corps entier [3.37]. A cet égard, l'occurrence d'une réponse biochimique significative au traitement par Sr-89 (réduction de PSA) semble représenter un indicateur fiable d'une survie améliorée après une telle thérapie [3.38]. En outre, bien qu'ils soient indirects, les marqueurs d'une réponse objective au traitement avec Sr-89 comprennent des indicateurs biochimiques de la résorption osseuse, tels que les agents de pontage des molécules de collagène du type pyridinium excrétés dans l'urine. En utilisant ces marqueurs de substitution, Papatheofanis a démontré que la thérapie avec Sr-89 ralentissait sensiblement la résorption osseuse jusqu'à au moins 6 mois après le traitement, effet qui n'était pas observé chez les patients traités avec les analgésiques conventionnels et la RTE [3.39]. La prise de conscience croissante que le traitement par radionucléides pourrait induire des effets thérapeutiques au-delà de la simple palliation a incité plusieurs groupes à explorer la possibilité d'obtenir des effets synergiques en combinant ce traitement avec d'autres agents anti-tumoraux, en particulier des agents chimiothérapeutiques. Le choix de l'agent chimiothérapeutique à utiliser en combinaison avec la thérapie par radionucléides doit tenir compte du fait que certains radiosensibilisateurs connus ne possèdent cependant pas d'activité anti-tumorale chez les patients présentant un cancer prostatique métastatique, et qu'il faudrait trouver un compromis en choisissant des agents chimiothérapeutiques ayant une activité anti-tumorale assurée chez ces patients. A cet égard, il y a plusieurs composés qui visent des cibles ADN et/ou non-ADN, dont le 5-fluoro-uracil, les analogues du platine, la gemcitabine, les drogues ciblant l'ADN-topoisomérase-I, et les molécules ne ciblant pas l'ADN [3.40]. Naturellement, l'utilisation combinée de deux agents anti-tumoraux (radionucléide et chimiothérapie) présentant chacun une certaine toxicité (principalement dépression médullaire) a suscité des préoccupations quant à une éventuelle activité additive adverse comportant des effets secondaires potentiellement sévères. Cette question a été traitée dans une étude préliminaire indiquant la faisabilité et la tolérabilité d'une thérapie combinée avec Sr-89 (répétée tous les trois mois) et de la doxorubicine dans le cancer prostatique métastatique réfractaire à l'hormonothérapie (comme conclusion accessoire, cette étude non randomisée a aussi démontré un bénéfice clinique incontestable et une réponse significative de PSA à cette thérapie combinée) [3.41]. Une fois surmontée la crainte d'effets secondaires potentiellement sévères, un essai clinique randomisé ultérieur mené par le même groupe a abordé la question spécifique du bénéfice objectif susceptible d'être obtenu grâce à un tel protocole combiné [3.42]. Cette étude a révélé les avantages incontestables du traitement combiné non seulement en termes de réponse de PSA et de l'intervalle de temps jusqu'à la progression, mais aussi en termes de survie globale. En fait, la survie médiane des patients traités à la fois avec Sr et de la doxorubicine a été de 27,7 mois, sensiblement plus que la survie médiane chez les patients traités avec de la doxorubicine seule (16,8 mois, $p=0,0014$), sans mentionner la survie médiane de 11,1 mois chez les patients qui n'avaient reçu aucun des

deux régimes. A partir de ces constatations a été formulée l'hypothèse que le traitement combiné était particulièrement efficace parce qu'il permettait de cibler à la fois la "graine" (cellules cancéreuses de la prostate) par l'agent chimiothérapeutique) et le "sol" (l'environnement de la matrice osseuse, par le radionucléide ostéotrope) du site métastatique. Une étude indépendante a exploré les bénéfices objectifs potentiels de la thérapie avec Sr-89 associée à du cisplatine [3.43], sur la base de rapports antérieurs sur l'effet synergique possible de la radiothérapie métabolique et des composés du platine [3.44–3.46]. Bien que cette étude ait montré les avantages importants d'une thérapie combinée sur Sr-89 seul en ce qui concerne le soulagement global de la douleur ($p < 0,01$), la durée du soulagement ($p = 0,02$), la survie médiane sans nouveaux sites algiques ($p = 0,04$), et la progression de la maladie osseuse ($p = 0,01$), elle n'a pas montré de survie significativement prolongée dans le groupe ayant reçu une thérapie combinée par rapport au groupe ayant reçu Sr-89 seul. Des résultats tout aussi décevants en termes de gain de survie ont été obtenus par Pagliaro et al. avec un protocole combiné reposant sur Sr-89 et la gemcitabine [3.47]. Bien que la plupart des rapports publiés sur le bénéfice objectif possible découlant de la chimiothérapie combinée et le traitement par les radionucléides du cancer de la prostate à métastases osseuses concernent le strontium-89, des données préliminaires non encore publiées intégralement donnent à penser que pour Sm-153-EDTMP également des protocoles combinés avec des agents chimiothérapeutiques (soit phosphate d'estramustine ou mitoxantrone plus prednisone) prolongent de façon significative la survie des patients atteints de maladie réfractaire à l'hormonothérapie, d'une médiane de 16 mois à une médiane de 30 mois ($p = 0,002$) [3.48]. L'intérêt croissant dans ce domaine est démontré par le fait que, pour s'en tenir aux seuls États-unis d'Amérique, il y a actuellement au moins cinq essais cliniques différents en cours sur le cancer de la prostate avec métastases osseuses utilisant Sm-153-EDTMP en combinaison avec le docetaxel ou le paclitaxel (source: Cytogen Corporation, Princeton, NJ, USA). En outre, des essais cliniques portant sur un régime combiné de Sm-153-EDTMP avec paclitaxel et bevacizumab chez des patients présentant un cancer mammaire avec métastases osseuses ou ce radiopharmaceutique ostéotrope combiné avec d'autres agents antinéoplasiques chez des patients présentant un myélome (trois protocoles), ou des patients présentant un ostéosarcome (deux protocoles). Cette dernière application s'appuie sur des résultats prometteurs obtenus avec la combinaison d'une forte dose de Sm-153-EDTMP (30 mCi/kg de poids corporel contre la dose standard de 1 mCi/kg) et de gemcitabine chez les patients présentant un ostéosarcome avancé [3.49]. Il est clair que l'utilisation de Sm-153-EDTMP à fortes doses, comme dans l'essai sur l'ostéosarcome ainsi que dans certains essais sur le myélome, comporte le prélèvement de cellules souches aux fins de sauvetage médullaire après les traitements.

Il faut espérer que les essais en cours contribueront à répondre à certaines des questions encore ouvertes concernant la radiothérapie métabolique des métastases osseuses, comme l'a résumé Silberstein dans une revue récente de ce sujet [3.50] comme suit:

- i) ces traitements par radionucléides doivent-ils aussi être utilisés pour les métastases ostéoblastiques indolores afin de retarder l'apparition de la douleur?
- ii) d'autres agents que Sr-89 retardent-ils l'apparition d'une douleur osseuse nouvelle ou récurrente?
- iii) quelles sont les meilleures combinaisons de radiopharmaceutiques, hormones, et chimiothérapie pour traiter les métastases osseuses douloureuses, non seulement pour réduire la douleur, mais aussi pour prolonger la vie?

RÉFÉRENCES

- [3.1] CHATAL, J.F., HOEFNAGEL, C.A., Radionuclide therapy, *Lancet* **354** (1999) 931-935.
- [3.2] LAWRENCE, E.O., COOKSEY, D., On the apparatus for the multiple acceleration of light ions to high speeds, *Phys. Rev.* **50** (1936) 1131-1136.
- [3.3] PECHER, C., Biological Investigations with Radioactive Calcium and Strontium: Preliminary Report on the Use of Radioactive Strontium in the Treatment of Metastatic Bone Cancer, *Univ. Calif. Publ. Pharmacol.* **2** (1942) 117-149.
- [3.4] MCEWAN, A.J.B., "Palliation of bone pain", *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3rd edn (ELL, P.J., GAMBHIR, S.S., Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh (2004) 407-421.
- [3.5] LEWINGTON, V.J., Bone-seeking radionuclides for therapy, *J. Nucl. Med.* **46** (2005) S38-S 47.
- [3.6] SHAH SYED, G.M., MAKEN, R.N., MUZZAFFAR, N., et al., Effective and economical option for pain palliation in prostate cancer with skeletal metastases: 32P therapy revisited, *Nucl. Med. Commun.* **20** (1999) 697-702.
- [3.7] LAING, A.H., ACKERY, D.M., BAYLY, R.J., et al., Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy, *Br. J. Radiol.* **64** (1991) 816-822.
- [3.8] MAXON, H.R., 3rd, THOMAS, S.R., HERTZBERG, V.S., et al., Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases, *Semin. Nucl. Med.* **22** (1992) 33-40.
- [3.9] QUIRIJNEN, J.M., HAN, S.H., ZONNENBERG, B.A., et al., Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostatic cancer patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **37** (1996) 1511-1515.
- [3.10] DE KLERK, J.M., ZONNENBERG, B.A., VAN HET SCHIP, A.D., et al., Dose escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **21** (1994) 1114-1120.
- [3.11] LAM, M.G., DE KLERK, J.M., VAN RIJK, P.P., 186Re-HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** Suppl. 1 (2004) S162-S170.
- [3.12] HAN, S.H., ZONNENBERG, B.A., DE KLERK, J.M., et al., 186Re-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 639-642.
- [3.13] LIEPE, K., KROPP, J., RUNGE, R., KOTZERKE, J., Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases, *Br. J. Cancer* **89** (2003) 525-629.
- [3.14] PALMEDO, H., MANKA-WALUCH, A., ALBERS, P., et al., Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomised phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenedi-phosphonate, *J. Clin. Oncol.* **21** (2003) 2869-2875.
- [3.15] ZHANG, H., TIAN, M., LI, S., et al., Rhenium-188-HEDP therapy for the palliation of pain due to osseous metastases in lung cancer patients, *Cancer Biother Radiopharm.* **18** (2003) 719-726.
- [3.16] TURNER, J.H., MARTINDALE, A.A., SORBY, P., et al., Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis, *Eur. J. Nucl. Med.* **15** (1989) 784-795.
- [3.17] RESCHE, I., CHATAL, J.F., PECHING, A., et al., A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases, *Eur. J. Cancer* **33** (1997) 1583-1591.

- [3.18] MAINI, C.L., BERGOMI, S., ROMANO, L., SCIUTO, R., 153Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** Suppl. 1 (2004) S171–S178.
- [3.19] SRIVASTAVA, S.C., ATKINS, H.L., KRISHNAMURTHY, G.T., et al., Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study, *Clin. Cancer Res.* **4** (1998) 61–68.
- [3.20] LEWINGTON, V.J., MCEWAN, A.J., POWE, J.E., et al., A prospective randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostatic cancer metastatic to bone, *Eur. J. Cancer* **27** (1991) 954–958.
- [3.21] MAXON, H.R., 3rd, SCHRODER, L.E., HERTZBERG, V.S., et al., Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo, *J. Nucl. Med.* **32** (1991) 1877–1881.
- [3.22] HAN, S.H., DE KLERK, J.M., TAN, S., et al., The PLACORHEN study: a double-blind placebo-controlled randomized radionuclide study with 186Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases, *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 1150–1156.
- [3.23] SERAFINI, A.N., HOUSTON, S.J., RESCHE, I., et al., Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial, *J. Clin. Oncol.* **16** (1998) 1574–1581.
- [3.24] SARTOR, O., REID, R.H., HOSKIN, P.J., et al., Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer, *Urology* **63** (2004) 940–945.
- [3.25] NAIR, N., Relative efficacy of 32P and 89Sr in palliation in skeletal metastases, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 256–261.
- [3.26] DAFERMOU, A., COLAMUSSI P., GIGANTI M., et al., A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 788–798.
- [3.27] LIEPE, K., FRANKE, W.G., KROPP, J. et al., Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases, *Nuklearmedizin* **39** (2000) 146–151.
- [3.28] PAPTIOFANIS, F.J., Variation in oncologic opinion regarding management of metastatic bone pain with systemic radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 1420–1423.
- [3.29] MALMBERG, I., PERSSON, U., ASK, A., TENVALL, J., ABRAHAMSSON, P.A., Painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer: costs of Sr-89 and/or external radiotherapy, *Urology* **50** (1997) 747–753.
- [3.30] MCEWAN, A.J., AMYOTTE, G.A., MCGOWAN, D.G., et al., A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (89Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone, *Nucl Med Commun* **15** (1994) 499–504.
- [3.31] WINDSOR, P.M., Predictors of response to strontium-89 (Metastron.) in skeletal metastases from prostate cancer: Report of a single centre's 10-year experience, *Clin. Oncol.* **13** (2001) 219–227.
- [3.32] PORTER, A.T., MCEWAN, A.J.B., POWE, J.E., et al., Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **25** (1993) 805–813.

- [3.33] QUILTY, P.M., KIRK, D., BOLGER, J.J., et al., A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **31** (1994) 33–40.
- [3.34] PALMEDO, H., MANKA-WALUCH, A., ALBERS, P., et al., Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate, *J. Clin. Oncol.* **2** (2003) 2869–2873.
- [3.35] OOSTERHOF, G.O.N., ROBERTS, J.T., DE-REIJKE, TH.-M., et al., Strontium⁸⁹ chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: A phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group, *Eur. J. Urol.* **44** (2003) 519–526.
- [3.36] TURNER, S.L., GRUENEWALD, S., SPRY, N., et al., Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer, *Br. J. Cancer* **84** (2001) 297–302.
- [3.37] DAFERMOU, A., COLAMUSSI, P., GIGANTI, M., et al., A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 788–798.
- [3.38] ZYSKOWSKI, A., LAMB D., MORUM P., HAMILTON D., JOHNSON C., Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: Does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? *Austral. Radiol.* **45** (2001) 39–42.
- [3.39] PAPTAEFANIS, F.J., Quantitation of biochemical markers of bone resorption following strontium-89-chloride therapy for metastatic prostatic carcinoma, *J. Nucl. Med.* **38** (1997) 1179–1179.
- [3.40] KVOLS, L.K., Radiation sensitizers: A selective review of molecules targeting DNA and non-DNA targets, *J. Nucl. Med.* **46** Suppl. 1 (2005) S187–S190.
- [3.41] TU, S.-M., et al., Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer, *Urol Oncol* **2** (1997) 191–197.
- [3.42] TU, S.-M., MILLIKAN, R.E., MENGISTU, B., et al, Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: A randomised phase II trial, *Lancet* **357** (2001) 336–341.
- [3.43] SCIUTO, R., et al., Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: A randomized clinical trial, *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 79–86.
- [3.44] MERTENS, W.C., PORTER, A., REID, R.H., POWE, J.E., Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patients with hormone refractory prostate carcinoma metastatic to bone: A preliminary report, *J. Nucl. Med.* **23** (1992) 1437–1443.
- [3.45] SCIUTO, R., et al., Radio-sensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium-89, *Nucl. Med. Commun.* **17** (1996) 799–804.
- [3.46] SCIUTO, R., FESTA, A., TOFANI, A., et al., Platin compounds as radiosensitizers in strontium-89 metabolic radiotherapy, *Clin. Ther.* **149** (1998) 43–47.
- [3.47] PAGLIARO, L.C., DELPASSAND, E.S., WILLIAMS, D., et al., A Phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases, *Cancer* **97** (2003) 2988–2894.
- [3.48] BONI, G., RICCI, S., CHIACCHIO, S., et al., Clinical benefit of combined ¹⁵³Sm-EDTMP bone pain therapy and chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer [Abstract], *Q. J. Nucl. Med.* **48** Suppl. 1 (2004) 67–68.

- [3.49] ANDERSON, P.M., et al., Gemcitabine radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma, *Clin. Cancer Res.* **11** (2005) 6895–6900.
- [3.50] SILBERSTEIN, E.B., Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases, *Semin. Nucl. Med.* **35** (2005) 152–158.

CHAPITRE 4

DÉVELOPPEMENTS FUTURS: RADIOPHARMACEUTIQUES NOUVEAUX ET SPÉCIFIQUES DE TUMEURS

4.1. Isotopes à courte portée

4.1.1. *Sn-117m (Sn-117m-DTPA, Sn-117m-Pentetate)*

L'hypothèse selon laquelle l'efficacité d'autres radionucléides ostéotropes est limitée par la myélotoxicité a stimulé l'intérêt pour le potentiel thérapeutique d'émetteurs d'électrons à courte portée. Le chélate acide diéthylène-triamine-pentaacétate (DTPA) Sn-117m- (Sn-117m-DTPA) est un radiopharmaceutique expérimental en cours d'évaluation pour le traitement des métastases osseuses douloureuses [4.1]. Sn-117m(4) se désintègre par l'émission d'électrons de conversion de faible énergie (E_{max} 0,16 MeV) et une faible abondance de photons γ de 159 keV. La période physique est de 13,6 jours. La clairance sanguine et des tissus mous optimale est obtenue par chélation avec de l'acide diéthylène-triamine-pentaacétate (DTPA). Les électrons de conversion énergétiques ont une très courte portée dans le tissu mou (max. 0,3 mm), ce qui explique peut-être la faible incidence de myélosuppression constatée avec Sn-117m-pentétate. Sn-117m est injecté sous forme de pentétate chélaté (par DTPA) et n'a pas d'affinité pour l'hydroxyapatite. On suppose que le mécanisme de la localisation est une précipitation de l'oxyde stanneux sur la surface de l'os ou une réaction d'hydrolyse avec l'hydroxyapatite. Des études dosimétriques dans un modèle de fémur de souris ont déterminé que la dose moyenne absorbée par la moelle fémorale était de 0,043 cGy/MBq contre une dose moyenne absorbée à l'os de 1,07 cGy/MBq [4.2]. Les études humaines confirment une clairance du corps entier biexponentielle après injection intraveineuse de Sn-117m-DTPA. La période biologique moyenne dans les tissus mous est de 1,45 jour, représentant 22,4% de l'activité administrée. La composante osseuse représente 77,6% de l'activité injectée et ne fait pas apparaître de clairance biologique, et 22,4% de l'activité administrée est éliminée par les reins. Le pic d'absorption osseuse survient dans l'os normal dans les 24 heures, mais l'absorption des os métastatiques se fait beaucoup plus lentement, sur 3 à 7 jours [4.3]. La première étude de phase 1 d'escalade de l'activité menée sur la fourchette d'activité 66-573 MBq a signalé un bénéfice symptomatique chez 9 patients sur 10 évaluables sans myélotoxicité significative [4.4]. Une étude ultérieure de phase 1-2 de l'escalade de dose chez 47 patients atteints de métastases osseuses douloureuses a signalé un taux global de réponse algique de 75% (étendue 60%-83%), avec un soulagement complet dans 30% des cas [4.5]. Il n'y a pas de relation dose-réponse; le soulagement apparaît aussi beaucoup plus tôt qu'avec les autres agents décrits. A des doses >444 MBq (>12 mCi) (par 70 kg de poids corporel), la palliation de la douleur a été notée dès moins d'une semaine après les traitements [4.5]. Le délai de réponse type a été de 19 ± 15 jours avec des activités $<5,29$ MBq/kg et 5 ± 3 jours chez les patients ayant reçu plus de 6,61 MBq/kg. La myélotoxicité a été minimale, avec 1 patient présentant une toxicité leucocytaire de grade 3. Les résultats d'essais supplémentaires sont attendus.

4.1.2. *Radium-223 (Chlorure Ra-223)*

L'attention s'est portée récemment sur l'émetteur α Ra-223, administré sous forme de chlorure de radium 223 (Ra-223-Cl₂). Comme le calcium, le radium a une affinité naturelle pour l'os métaboliquement actif. Sa période physique est de 11,4 jours. La clairance sanguine est rapide après administration intraveineuse [4.6]. le pic de la fixation osseuse survient dans

l'heure qui suit l'injection, sans redistribution subséquente [4.7]. Contrairement à la plupart des autres radionucléides ostéotropes, l'excrétion s'effectue principalement par le tractus digestif, avec une clairance rénale inférieure à 10% [4.7]. Ra-223 se transforme en Pb-207 stable en émettant 4 particules α . L'énergie de désintégration totale est de 28 MeV. Ra-223-Cl₂ se concentre sélectivement à la surface des os par rapport aux tissus mous dans les modèles murins, ce qui épargne relativement la moelle. Des estimations limitées des doses absorbées indiquent un rapport tumeur-moelle de 30 à 1. Des études précliniques et des études pilotes de phase 1 de détermination de la fourchette d'activité n'ont pas montré de toxicité limitante. Une myélosuppression temporaire est signalée mais n'a pas dépassé le degré 1 de l'OMS, même à des activités élevées (200 kBq/kg) chez des patients fortement prétraités. La toxicité de faible degré signalée est attribuée à la faible pénétration (100- μ m) des particules α dans le tissu. Les effets secondaires courants sont des diarrhées et des nausées ou des vomissements, qui paraissent liés à l'activité dans une petite étude de phase 1. Les données de la phase 1 semblent indiquer une réponse supérieure après administration fractionnée par rapport à une thérapie à haute activité unique. Des études randomisées placebo-témoin de phase 2 sont en cours.

4.2. Peptides et anticorps radiomarqués

Les cancers du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde, du rein, les lymphomes et autres tumeurs développent des métastases osseuses par dissémination hémotogène de cellules cancéreuses et, à côté des traceurs ostéotropes, un certain nombre de radiopharmaceutiques spécifiques de tumeurs ont été proposés pour le traitement de la dissémination métastatique [4.8]. Des anticorps monoclonaux pour le traitement des lymphomes (NHL) sont maintenant cliniquement établis. Toutefois, une atteinte importante de la moelle osseuse est plus souvent une contre-indication pour la radioimmunothérapie en raison d'une dépression médullaire sévère qui peut survenir lorsque l'on utilise des anticorps anti-CD 20 marqués avec Y-90 ou I-131 en raison de l'énergie élevée de ces émetteurs P (effet de feu croisé indésirable). Dans le domaine de la thérapie par radionucléides des récepteurs peptidiques, plusieurs radiopharmaceutiques, par exemple des analogues radiomarqués de la somatostatine comme Y-90-DOTATOC ou DOTATATE marqué par Lu-177 sont récemment devenus disponibles pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines [4.9]. Ces nouveaux radiopharmaceutiques (dont aucun n'est jusqu'ici officiellement approuvé) ont montré des réponses anti-tumorales significatives concernant principalement les métastases au foie ou aux ganglions lymphatiques ou pour le traitement de tumeurs primitives non résecables. Les métastases osseuses s'observent très souvent dans les tumeurs neuro-endocrines avancées, et provoquent chez certains patients une douleur sévère et une myélocpression. Des résultats préliminaires chez des patients présentant des métastases osseuses étendues (par exemple provenant de paragangliomes ou de phaeochromocytomes qui ne fixent pas ¹³¹I-MIBG) ont montré une amélioration symptomatique spectaculaire et une réduction de la douleur osseuse sans myélosuppression sévère. C'est pourquoi de petites molécules (comme des peptides ou des anticorps obtenus par génie génétique) marqués par des émetteurs bêta, alpha ou d'électrons à courte portée pourraient être moins myélotoxiques et certainement plus efficaces pour détruire des cellules tumorales que des traceurs ostéotropes. Le défi est lancé qui consiste à accroître l'efficacité thérapeutique des nouveaux radiopharmaceutiques dans le but de contrôler et de réduire la masse cancéreuse et de soulager la douleur due aux métastases osseuses, en utilisant différents protocoles dans des essais prospectifs (par exemple doses plus élevées, association avec d'autres agent chimiothérapeutiques, combinaison avec une radiothérapie externe).

RÉFÉRENCES

- [4.1] SRIVASTAVA, S.C., MEINKEN, G.E., RICHARDS, P., et al., The development and in vivo behavior of tin-containing radiopharmaceuticals I: chemistry, preparation and biodistribution in small animals, *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **12** (1985) 167–174.
- [4.2] BISHAYEE, A., et al., Marrow sparing effects of ^{117m}Sn (4+) diethylenetriamine pentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer, *J. Nucl. Med.* **41** (2000) 2043–2050.
- [4.3] RISHNAMURTHY, G.T., SWAILEM, F.M., SRIVASTAVA, S.C., et al., Tin-^{117m}(4)DTPA: pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **38** (1997) 230–237.
- [4.4] ATKINS, H.L., MAUSNER, L.F., SRIVASTAVA, S.C., et al., Biodistribution of Sn-^{117m}(4)DTPA for palliative therapy of painful osseous metastases, *Radiology* **186** (1993) 279–283.
- [4.5] SRIVASTAVA, S.C., ATKINS, H.L., KRISHNAMURTHY, G.T., et al., Treatment of metastatic bone pain with tin-^{117m} stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study, *Clin. Cancer Res.* **4** (1998) 61–68.
- [4.6] HENRIKSEN, G., BREISTØL, K., BRULAND, Ø.S., FODSTAD, Ø., LARSEN, R.H., Significant antitumor effect from bone-seeking, α -particle-emitting ²²³Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model, *Cancer Res* **62** (2002) 3120–3125.
- [4.7] HENRIKSEN, G., FISHER, D.R., ROESKE, J.C., BRULAND, O.S., LARSEN, R.H., Targeting of osseous sites with alpha-emitting ²²³Ra: comparison with the β -emitter ⁸⁹Sr in mice, *J. Nucl. Med.* **44** (2003) 252–259.
- [4.8] HOEFNAGEL, C.A., Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumors, *Eur. J. Nucl. Med.* **21** (1994) 561–581.
- [4.9] KWEKKEBOOM, D., KRENNING, E.P., DE JONG, M., Peptide receptor imaging and therapy, *J. Nucl. Med.* **41** (2000) 1704–1713.

CHAPITRE 5

JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DES DEUX MODALITÉS

Le Tableau 5.1 représente l'opinion consensuelle des consultants du comité de radiothérapie et de médecine nucléaire sur les cas dans lesquels il est justifié d'utiliser les deux modalités de traitement pour la palliation des métastases osseuses douloureuses dans diverses présentations.

TABLEAU 5.1. JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE ET DE LA RADIOTHÉRAPIE OSSEUSE PAR RADIONUCLÉIDES POUR LA PALLIATION DE LA DOULEUR OSSEUSE MÉTASTATIQUE

Indication spécifique	Radiothérapie externe	Thérapie par radionucléides
Types de métastases:		
- Osteoblastiques	Oui	Oui
- Osteolytiques	Oui	Non
- Mixtes	Oui	Oui
Nombre de métastases:		
Isolée	Oui, champ local	Non
- Limité	Oui, champ local	Oui, de préférence long T1/2
- Étendu	Oui, grand champ	Oui, de préférence court T1/2
Type de tumeur	Tous	Tous, si métastases ostéoblastiques
Risque de fracture	Oui	Non
Compression médullaire	Oui	Non
Survie attendue		
- Courte (<3 mois)	Oui	Oui, de préférence court T1/2
- Longue (>6 mois)	Oui	Oui, long T1/2 possible

**PERSONNES AYANT COLLABORÉ
À LA RÉDACTION ET À L'EXAMEN**

Agarwal, J.P.	Tata Memorial Hospital, Inde
Baum, R.P.	Zentralklinik Bad Berka, Allemagne
Hoefnagel, C.A.	The Netherlands Cancer Institute, Pays-Bas
Hoskin, P.	Mount Vernon Centre for Cancer Treatment, Royaume-Uni
Kim, E.E.	University of Texas, Etats-Unis d'Amérique
Mariani, G.	Centre régional de médecine nucléaire, Faculté médicale de l'université de Pise, Italie
Rades, D.	Centre médical universitaire d'Hambourg-Eppendorf, Allemagne
Stroobants, S.	Hôpital universitaire Gasthuisberg, Belgique
Swangsilpa, T.	Mahidol University, Ramathibodi Hospital, Thaïlande
van der Linden, Y.	Radiotherapeutic Institute Friesland (RIF), Pays-Bas

Consultants Meeting on Bone Pain Palliation by Nuclear Technologies,
Vienne, Autriche, 12-14 décembre 2005
Consultants Meeting on Use of Radiotherapy in Metastatic Bone Disease,
Vienne, Autriche, 12-14 décembre 2005