

Radiothérapie des métastases osseuses dans le cancer de la prostate

Radiation therapy and bones metastases from prostate cancer

E. Eker*, D. Azria*

POINTS FORTS

- » La radiothérapie est un traitement standard de la prise en charge des métastases osseuses.
- » Plusieurs fractionnements peuvent être proposés, en fonction de l'état général et de l'espérance de vie du patient.
- » La stéréotaxie peut être proposée en cas de réirradiation ou d'oligométastases.
- » Les effets indésirables sont peu fréquents et acceptables.
- » La radiothérapie métabolique reste une option dans le cadre d'une maladie disséminée, mais sa commercialisation en France est limitée par l'intégration du remboursement dans le Groupe homogène de soins hospitalier.

Mots-clés : Cancer de la prostate – Métastases osseuses – Radiothérapie – Stéréotaxie – Effets indésirables.

HIGHLIGHTS

Radiation therapy is a standard treatment for the management of bone metastases.

Different fractionations can be offered depending on the clinical situations and life expectancy.

Stereotaxic radiotherapy may be proposed in case of re-irradiation or oligometastases.

Side effects are rare and acceptable.

Metabolic irradiation remains an option in the context of disseminated disease but with limited prescriptions in France due to reimbursement difficulties.

Keywords: Prostate cancer – Bones metastases – Radiotherapy – Stereotactic radiotherapy – Side effects.

Cancer de la prostate et métastases osseuses

En Europe, le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans. Les nouveaux cas annuels en France étaient estimés à 71 000 en 2011, nettement devant les cancers du poumon (27 500) et du côlon-rectum (21 500) [1]. L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation depuis ces 25 dernières années. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques permettent une décroissance régulière du taux de mortalité. Cependant, le pronostic s'assombrit avec l'apparition de métastases osseuses. Il existe une corrélation entre l'extension de la maladie métastatique osseuse et la survie des patients.

L'os représente l'un des sites les plus fréquemment affectés par des métastases dans le cancer de la prostate. Ces métastases osseuses sont à l'origine d'une morbidité importante, car elles entraînent des complications telles que la fracture, la compression médullaire, les douleurs, l'hypercalcémie. Leur prise en charge pose donc un véritable problème de santé publique.

Radiothérapie externe

Définition

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers, utilisant des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

Mécanismes d'action

La radiothérapie a plusieurs actions sur les métastases osseuses :

- ✓ action antalgique, c'est un anti-inflammatoire puissant par son action directe sur les monocytes et macrophages, qui sécrètent des cytokines, et sur les ostéoclastes ;
- ✓ action décompressive, avec une réduction du volume de la métastase associée à une levée de la compression du périoste ou des racines nerveuses ;
- ✓ action de stabilisation et de consolidation : recalcification osseuse débutant dès le premier mois et

* Pôle de radiothérapie oncologique, ICM Val d'Aurelle, Montpellier.

maximale à 3 mois, stabilisation des lésions ostéolytiques et diminution de la minéralisation des lésions ostéocondensantes;

✓ action antitumorale.

Indications

✓ La douleur : la radiothérapie est le traitement de référence des métastases osseuses douloureuses non compliquées et résistantes aux traitements antalgiques médicamenteux. Trente pour cent des patients présentent une réponse complète, 60 % une réponse partielle. Le délai d'action est variable, de 48 heures à 1 mois, pouvant passer par une phase de recrudescence de la douleur (2-4).

✓ La compression médullaire est une urgence thérapeutique. La radiothérapie reste avec la prise en charge chirurgicale un traitement de référence, mais l'état général du patient et l'espérance de vie contre-indiquent souvent le geste opératoire. La radiothérapie peut être exclusive ou intervenir après le geste neurochirurgical, si celui-ci est possible.

✓ L'irradiation postopératoire des métastases est à réaliser systématiquement, afin de traiter la maladie microscopique et de limiter la dissémination tumorale. Elle est à débiter dans les 15 jours à 3 semaines sui-

vant le geste chirurgical sur une peau la plus cicatrisée possible (5).

✓ En prévention des morbidités : elle est indiquée pour limiter les complications liées au risque fracturaire. La radiothérapie prévient et lutte contre la douleur, facilite la recalcification osseuse, lutte contre les tassements vertébraux, et améliore donc la qualité de vie. Plusieurs scores prédictifs permettent de décider d'une irradiation préventive, comme le score de Mirels, score de 1 à 12 points orientant la décision de prise en charge par radiothérapie seule ou chirurgie première des lésions des os longs (6).

Irradiation multi- ou unifractionnée

La dose optimale pour le traitement des lésions secondaires osseuses a été évaluée dans de nombreuses études au cours de ces dernières années. Actuellement, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés (*tableau*) [7].

Le choix de la dose et du fractionnement dépend de l'état général du patient, de sa douleur, de son espérance de vie et de la localisation axiale ou périphérique des lésions.

Une fraction unique permet une prise en charge rapide, en limitant la mobilisation douloureuse des patients fragiles. Elle est souvent proposée aux sujets dont l'état général est très altéré et dont l'espérance de vie est inférieure à 6 mois.

Les schémas multifractionnés permettent un meilleur contrôle local et une meilleure reminéralisation osseuse (*figure*) avec une moindre nécessité de reprise d'une radiothérapie ultérieure (8).

De nombreuses études ont comparé les différents fractionnements au cours des 20 dernières années et ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses (2, 4, 9-11).

La Cochrane Collaboration a revu 3 435 patients inclus dans 11 essais. Il n'existait pas de différence significative entre les schémas de fractionnement en termes de réponse au traitement : 60 % de réponse dans le bras monofractionné contre 59 % dans le bras multifractions. Mais le taux de réirradiation était plus élevé dans le bras monofractionné (21,5 versus 7,4 %) ; il en était de même pour le taux de fractures pathologiques : 2 fois plus élevé dans le bras monofractionné (3 versus 1,6 %) [9].

En 2007, une méta-analyse canadienne a confirmé les mêmes données à partir de 16 essais randomisés menés depuis 1986 incluant 4 726 patients. Il n'existait pas de différence significative en termes de réponse entre un traitement monofractionné et

Tableau. Schémas d'irradiation externe couramment utilisés.

Dose totale (Gy)	Dose par fraction (séance)	Nombre de fractions par semaine
30	3	5
20	4	5
18	6	3
10	5	2
8	8	1

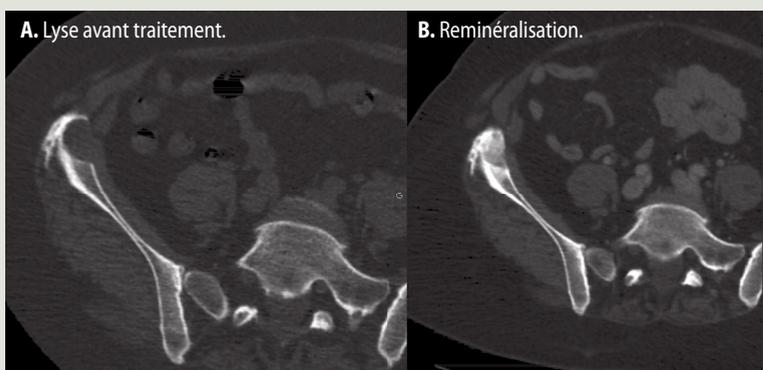


Figure. Reminéralisation osseuse 3 mois après la radiothérapie.

multifractionné, mais les taux de fractures pathologiques ou de compressions médullaires étaient plus élevés dans le bras monofractionné. De plus, le taux de réirradiation était 2,5 fois plus élevé dans le bras monofractionné ($p < 0,00001$) [2]. Ces données ont été de nouveau confirmées dans une autre méta-analyse publiée en 2012 (4) et reconfirmées par de nouvelles études randomisées (10, 11).

En synthèse, la dose unique permet d'obtenir une bonne réponse clinique, même si le taux de réirradiation est plus élevé. Une étude récente, publiée par P. Hoskin et al. (12), a comparé 2 modalités d'irradiation monofractionnée (4 versus 8 Gy). Six cent cinquante et un patients ont été inclus, et les taux de réponse étaient de 80 % dans le bras 8 Gy contre 68 % dans le bras 4 Gy ($p < 0,0015$). Le taux de réirradiation est plus faible dans le bras 8 Gy. La dose unique de 8 Gy doit être considérée comme le traitement standard si un monofractionnement est décidé.

Stéréotaxie

Principe

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de radiothérapie externe de haute précision permettant de traiter des volumes cibles de petite dimension en délivrant une très forte dose à l'aide d'une multitude de faisceaux convergents (uni- ou multifocaux) ou d'une multitude d'arcs.

La stéréotaxie permet donc une meilleure protection des organes à risque, en particulier de la moelle épinière, mais nécessite un repositionnement avec une précision millimétrique et une immobilisation rigoureuse pendant la durée du traitement (13).

Elle est souvent proposée en situation oligométastatique osseuse, en l'absence de lésion viscérale secondaire avec un objectif ablatif, voire curatif dans certaines situations cliniques. Il n'existe pas encore de niveau de preuve suffisant pour valider cette technique en dehors des études réalisées dans les centres experts, et l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ne la recommande qu'en cas de réirradiation (14).

Indications

- ✓ Une atteinte de 3 vertèbres pathologiques adjacentes au plus.
- ✓ Un résidu postopératoire.
- ✓ Une récurrence locale et une réirradiation (15).

Diverses études ont montré la faisabilité et l'efficacité de cette technique. Il existe d'excellents résultats en termes de taux de contrôle de la douleur, allant jusqu'à

100 % dans certaines publications (16, 17). P.C. Gerszten et al. ont retrouvé 86 % de taux de contrôle de la douleur et 90 % de contrôle tumoral chez 344 patients bénéficiant d'une réirradiation par stéréotaxie (18). Les effets indésirables dépendent des organes à risque situés à proximité de la zone traitée. La toxicité neurologique est estimée à moins de 4 % dans la littérature (19).

Effets indésirables de la radiothérapie

Toxicités aiguës

Les toxicités aiguës sont souvent rapidement réversibles et d'intensité faible à modérée :

- ✓ l'effet *flare-up* correspond à l'augmentation transitoire des douleurs survenant dans les 3 jours suivant l'irradiation (20) ;
- ✓ les fractures et tassements avec un risque de compression médullaire sont rarement décrits, mais à surveiller constamment ;
- ✓ au niveau cervicothoracique : pharyngite, œsotrachéite, dysphagie, toux, douleurs, nausées sont également décrites ;
- ✓ au niveau du rachis lombosacré : iléite, colite, sigmoïdite, syndrome rectal sont à surveiller ;
- ✓ les épidermites dans le champ de traitement sont peu fréquentes, sauf en cas de traitement concomitant radiosensibilisant (gemcitabine, doxorubicine, bévécizumab).

Toxicités tardives

Elles apparaissent quelques mois après l'irradiation et sont le plus souvent irréversibles. Leur gestion dépend du délai d'apparition, de leur sévérité et surtout de l'espérance de vie du patient.

Les événements les plus décrits sont :

- ✓ fissures, fractures des os longs ;
- ✓ fractures/tassements vertébraux avec ou sans compression médullaire ;
- ✓ myélopathies radiales ou neuropathies périphériques.

Radiothérapie métabolique

Elle repose sur l'injection intraveineuse d'un isotope radioactif à tropisme osseux qui se fixe sur les sites osseux en activité métabolique, épargnant ainsi le tissu sain. Elle consiste donc à irradier de manière sélective des cibles tumorales de petite taille et disséminées dans l'organisme. Le chlorure de radium-223 en est l'exemple récent avec un impact positif sur la

douleur, mais également en termes de survie globale. Sa commercialisation est actuellement bloquée en France du fait de l'intégration du prix de remboursement dans le Groupe homogène de soins (GHS) hospitalier.

Conclusion

La radiothérapie a une place importante dans la prise en charge des métastases osseuses. Plusieurs

schémas thérapeutiques peuvent être proposés, et le choix dépendra de l'état général du patient, de son espérance de vie, du nombre et de la localisation des lésions. L'efficacité de la radiothérapie est établie quel que soit le fractionnement utilisé. La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pourrait permettre un contrôle des oligométastases et, donc, de la maladie métastatique, mais sa place dans la stratégie oncologique reste à démontrer par des études randomisées. ■

D. Azria déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L; French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62(2):95-108.
- Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1423-36.
- Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2913-9.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012;24(2):112-24.
- Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RES. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):43-9.
- Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(249):256-64.
- Pradier O, Boucekoua M, Albargach N, Muller M, Malhaire JP. Radiothérapie des métastases osseuses : quel est le meilleur schéma de radiothérapie ? *Cancer/Radiothérapie* 2008;12(8):837-41.
- 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* 1999;175(10):500-8.
- Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004721.
- Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH 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* 2005;75(1):54-63.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.
- Hoskin P, Rojas A, Fidarova E, Jalali R, Mena Merino A, Poitevin A et al. IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2015;116(1):10-4. Disponible en ligne : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015002431>
- Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007;25(8):947-52.
- Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965-76.
- Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, Lovelock M, Hunt M, Gutin PH, Leibel SA. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Neurosurgery* 2004;54(4):823-30.
- Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine* 2005;2(5):540-9.
- Teh BS, Paulino AC, Lu HH, Chiu JK, Richardson S, Chiang S et al. Versatility of the Novalis system to deliver image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) for various anatomical sites. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6(4):347-54.
- Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007;32(2):193-9.
- Gibbs IC, Kammerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, Adler JR Jr. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 2007;82(2):185-90.
- Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):193-7.