

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 107

THESE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Oncologie Radiothérapie

par

Baptiste PICHON

né le 23.09.1985 à MIGENNES (89400)

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 1^{er} octobre 2015

Etude de phase 1 multicentrique prospective de radiothérapie hypofractionnée à fortes doses de métastases osseuses vertébrales non compressives en association avec l'acide zolédronique : efficacité et tolérance.

Président : Monsieur le Professeur MAHE Marc-André, MD.PhD

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur SUPIOT Stéphane, MD.PhD

Serment d'Hippocrate

« Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque. »

Remerciements

A Monsieur le Professeur Marc-André MAHE

Président du jury

Vous avez été présent tout au long de mon internat. Merci pour votre enseignement et votre disponibilité. Votre écoute et votre patience notamment auprès de vos malades sont un exemple. Je suis touché de la confiance que vous m'avez accordée et vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de ce travail de thèse. La réussite de ce projet vous revient en grande partie. Je vous prie de recevoir l'expression de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Françoise DEBIAIS

Présidente du Groupe Européen d'Études des Métastases Osseuses, Professeur en rhumatologie, vous avez pris du temps pour apporter votre expertise. Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Léon LAGRANGE

Professeur oncologue radiothérapeute expert dans la prise en charge des métastases osseuses, je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Stéphane SUPIOT

Directeur de thèse

Ta force de travail et ta volonté de faire avancer la science et la médecine ont permis de rendre ce travail de recherche réalisable. Je manque de mots pour t'exprimer ma reconnaissance. Plus qu'un directeur de thèse, tu as été un véritable tuteur qui a permis de faire grandir ce projet. D'une patience sans égale, tu as toujours trouvé du temps à m'accorder. Tes connaissances et ta maîtrise du sujet m'ont impressionné. Merci profondément pour ce que tu m'as transmis, sois assuré de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Loïc CAMPION

Pour avoir compris mes attentes en les exprimant en résultats statistiques et pour son aide à la réalisation de ce travail.

Remerciements

A Marion, mon épouse, qui m'a soutenu tout au long de mes études et fait de mes projets professionnels et personnels une réussite. Parce que la plus belle chose qui me soit arrivée est de t'avoir rencontrée. Merci d'être là au quotidien, tu m'apportes chaque jour plus de bonheur. Je t'aime.

A Clément (et mes futurs enfants s'il y en a). Je suis honoré d'être ton (votre) père et sois (soyez) assuré(s) de mon amour inconditionnel.

A mes parents, Nicole et Jean, qui m'ont permis de réaliser mon rêve et qui m'ont inculqué leurs valeurs de respect et de travail. Toujours très discrets dans vos émotions, je tenais à vous dire que je suis fier d'être votre fils.

A ma sœur Lucile et mon frère Matthieu, toujours présents quand il le faut. Quand j'imagine une famille soudée, c'est à vous que je pense.

A Mémée et mes autres grands-parents qui ne sont plus là aujourd'hui pour partager ce moment, mais qui, je le sais, seraient fiers de moi s'ils me voyaient. Je pense très fort à vous.

A ma famille, grâce à vous je sais ce qu'esprit de famille veut dire.

A ma belle famille qui a tout fait pour que, chez eux, je me sente chez moi.

A mes amis d'école, de lycée, de faculté, d'internat et tous les autres que je n'ose citer de peur d'en oublier pour m'avoir accompagné tout au long de ce périple initiatique.

A mes co-internes, pour avoir fait un bout de chemin avec moi.

Aux médecins radiothérapeutes qui ont contribué à ma formation : Maud Aumont, Etienne Bardet, Isabelle Batholomot, Philippe Bergerot, Christelle Cossardeaux, Elisabeth Deniaud-Alexandre, Charlotte Demoor, Franck Drouet, Magali Leblanc-Onfroy, Augustin Mervoyer, Clotilde Morand, Marie Annick Piot, Emmanuel Rio, Marie Saliou, François Thillays, Nadia Wiazane, Ayman Zawadi

Aux équipes des services de radiothérapie et physique médicale de La Roche-sur-Yon, Saint-Nazaire et de l'ICO René Gauducheau.

Sommaire

I. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses	9
I.1. Rôle de la radiothérapie dans les métastases osseuses	9
I.2. Hypofractionnement à fortes doses en conditions stéréotaxiques	10
I.2.1. Pourquoi de fortes doses ?	10
I.2.2. Critères de réalisation de la radiothérapie stéréotaxique osseuse	11
I.2.3. Sélection des patients	11
I.2.4. Techniques	12
I.2.4.1. Volumes cibles	12
I.2.4.1.1. Intérêt de la double imagerie	12
I.2.4.1.2. Délinéation des volumes cibles	14
I.2.4.2. Contraintes aux organes à risque	16
I.2.4.3. Modalités de prescription	18
I.2.4.4. Techniques et repositionnement : radiothérapie guidée par l'image	23
I.3. Indications et résultats	24
I.3.1. Effet antalgique	24
I.3.2. Ré-irradiation	24
I.3.3. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire	25
I.3.4. Effet curatif ou ablatif	25
I.3.5. Toxicité	25

I.4.	Perspectives	27
I.4.1.	Ciblage clinique et imagerie	27
I.4.2.	Amplification pharmacologique des effets de la radiothérapie stéréotaxique	27
I.5.	Conclusion	28
I.6.	Résumé	29
II.	Article original : Radiothérapie hypofractionnée à fortes doses des métastases osseuses vertébrales non compressives en association avec l'acide zolédronique : étude de phase I.	31
II.1.	Introduction	31
II.2.	Patients et méthodes	33
II.2.1.	Sélection des patients	33
II.2.2.	Bilan d'inclusion	34
II.2.3.	Traitement	35
II.2.3.1.	Acide zolédronique	35
II.2.3.2.	Radiothérapie	35
II.2.3.2.1.	Positionnement et contention	36
II.2.3.2.2.	Planification	36
II.2.3.2.3.	Définition des volumes cibles	36
II.2.3.2.4.	Prescription	37
II.2.3.2.5.	Délinéation et contraintes aux organes à risque	37
II.2.3.2.6.	Contrôle du plan de traitement	37
II.2.3.2.7.	Contrôle de repositionnement	38

II.2.4.	Modalités de Surveillance	38
II.2.5.	Evaluation des critères de jugement principal et secondaires	39
II.2.6.	Statistiques	39
II.3.	Résultats	41
II.3.1.	Patients de l'étude	41
II.3.2.	Evaluation de la toxicité de la SBRT	43
II.3.2.1.	Toxicité aiguë	43
II.3.2.2.	Toxicité tardive et survenue d'événements osseux	46
II.3.3.	Evaluation de la toxicité de l'acide zolédronique	46
II.3.4.	Evaluation de la douleur et du contrôle antalgique	47
II.3.5.	Contrôle tumoral local, survie sans progression et survie globale	50
II.4.	Discussion	55
II.5.	Conclusion	59
II.6.	Résumé	60
III.	Conclusion générale	62
IV.	Références	63

Partie I

Revue de la littérature

Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses

PICHON Baptiste¹, THILLAYS François¹, MAHE Marc-André¹, SUPIOT Stéphane^{1,2}

¹ Département de Radiothérapie, ICO René Gauducheau, Saint-Herblain

² CRCNA, Inserm U892, CNRS UMR 6299, Nantes

I. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses

I.1. Rôle de la radiothérapie dans les métastases osseuses

L'os représente le troisième site métastatique en fréquence après le poumon et le foie, tout particulièrement pour certains cancers réputés plus ostéophiles comme les cancers du poumon, de la prostate, du rein, du sein, de la thyroïde ou les mélanomes (1). À eux seuls, les cancers du sein et de la prostate représentent près de 80 % des cas de métastases osseuses (1). La dissémination osseuse s'effectue préférentiellement dans les structures bien vascularisées, atteignant le squelette axial (vertèbres, côtes, bassin) dans 80 % des cas. Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleur chez le patient atteint d'un cancer et trois quarts de ces évolutions osseuses sont génératrices de douleur, même si la physiopathologie de celle-ci est mal connue et ne semble pas dépendre du type histologique, de la taille ni de la localisation des lésions (2).

En outre, même si elles n'entraînent pas de complications immédiates létales, les métastases osseuses peuvent être responsables d'une altération majeure de l'état général par déficit neurologique sensitivomoteur sur compression médullaire, radiculaire ou nerveuse périphérique, hypercalcémie symptomatique, fractures, et insuffisance médullaire détériorant de ce fait grandement la qualité de vie.

La radiothérapie représente un traitement palliatif majeur des cancers métastatiques. Les buts recherchés sont multiples: destruction tumorale, décompression, prévention des évènements fracturaires et action antalgique. L'efficacité antalgique de la radiothérapie sur les sites métastatiques osseux douloureux est généralement obtenue chez plus de huit patients sur dix, au prix d'effets secondaires jugés modérés en ayant recours à des doses équivalentes à 40–45 Gy par fractions de 2 Gy : 30 Gy en dix fractions de 3 Gy, 20 Gy en cinq fractions de 4 Gy ou 20 Gy en quatre fractions de 5 Gy sans différence d'efficacité significative entre ces différents schémas (3), même lorsqu'une composante neurogène s'ajoute à la douleur par excès de nociception (4). Ces différents schémas d'irradiation hypofractionnée modérée ont une durée d'efficacité comparable, même si des variations importantes sont liées au type histologique de la tumeur primitive et à sa radiosensibilité.

I.2. Hypofractionnement à fortes doses en conditions stéréotaxiques

I.2.1. Pourquoi de fortes doses ?

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée permet de délivrer une forte dose (en règle plus de 20 Gy) en une ou quelques fractions (en général moins de 6 Gy par fraction) contrairement à une irradiation classique (fractions quotidiennes classiquement de 1,8 à 2 Gy). L'efficacité d'une telle technique a été démontrée dans le traitement des métastases cérébrales avec une toxicité neurologique limitée grâce à la diminution des doses délivrées aux tissus sains avoisinants (5–7).

Chez les patients atteints de métastases, en vie plus de deux ans, les récurrences en zone irradiée ne sont pas négligeables (8) et le délai médian de récurrence après une radiothérapie classique varie alors entre 14 et 47 semaines (9). La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses a d'abord été envisagée comme moyen de retraitement des rechutes douloureuses survenant en territoire irradié. Ces protocoles de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée en zones irradiées ont montré une bonne tolérance clinique et une bonne efficacité antalgique. Sur la base de ces résultats, il a été envisagé de proposer une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée aux patients atteints d'oligométastases osseuses sans risque neurologique immédiat afin de réduire les risques de complications tout en majorant l'effet antalgique. Enfin, la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée a été envisagée dans le but de s'affranchir de la radiorésistance tumorale de certains cancers (mélanomes, carcinomes à cellules claires et sarcomes) de faible rapport α/β (10). Cette approche se base notamment sur des mécanismes biologiques n'apparaissant qu'après de fortes doses par fraction (plus de 10 Gy), comme l'apoptose des cellules endothéliales (11).

Des stratégies de radiothérapie stéréotaxique non- et hypofractionnées ont été testées. Les doses des études réalisées allaient de 8 à 25 Gy en séance unique (12–18) contre 15 et 39,6 Gy en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (19–25). La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée présente l'avantage radiobiologique théorique de réparation des tissus sains entre les fractions et de ré-oxygénation tumorale. Une comparaison des différents schémas est compliquée et nécessite le calcul d'une dose équivalente biologique (BED) ; $[BED = n \times d (1 + d$

$(\alpha/\beta))$], où d est la dose par fraction, n le nombre de fraction et α/β le paramètre de sensibilité à la dose par fraction. Par exemple, la dose tumorale des protocoles de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée vertébrale est équivalente à une dose de 31 à 81 Gy pour la tumeur (si $\alpha/\beta = 1,5$) et de 28 à 64 Gy pour la moelle épinière ($\alpha/\beta = 3$).

I.2.2. Critères de réalisation de la radiothérapie stéréotaxique osseuse

Comme toute radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne, la radiothérapie stéréotaxique osseuse repose sur six critères exposés par Timmerman et al. (26) :

- un repositionnement optimal entre la tomodensitométrie de simulation et le traitement ;
- une immobilisation précise pendant la durée de la séance ;
- une exposition minimale des tissus sains voisins ;
- une prise en compte rigoureuse des mouvements des organes à risque et de la cible ;
- un repositionnement centré sur la tumeur ou les marqueurs permettant de la localiser ;
- une dose par fraction élevée avec une précision millimétrique.

La nature radio-opaque des lésions osseuses permet de s'affranchir de la nécessité d'insérer un marqueur fiduciel, mais les contraintes d'immobilisation et de repositionnement chez ces patients souvent douloureux rendent la réalisation d'une radio- thérapie stéréotaxique hypofractionnée osseuse de qualité parfois périlleuse.

I.2.3. Sélection des patients

Les patients éligibles à une radiothérapie stéréotaxique osseuse représentent différentes indications: maladie oligométastatique (au plus cinq métastases), reliquat tumoral postopératoire d'une chirurgie incomplète ou récurrence en territoire irradié (21).

Pour les maladies oligométastatiques, des critères de taille globale de la lésion sont décrits

comme dans l'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0631, où la faisabilité du traitement est possible seulement en cas de masse para-spinale de moins de 5 cm de plus grande dimension. Les lésions peuvent être soit uniques, soit contiguës sur deux vertèbres adjacentes au maximum, soit disséminées sur un maximum de trois sites mais avec un intervalle minimum de deux corps vertébraux sains entre chaque site. Les lésions épidurales sont éligibles si l'espace entre la moelle épinière et la lésion était supérieure à 3, voire 5 mm. Ainsi, certains essais mentionnent un rétrécissement du canal médullaire de plus de 25 %, ou une contre-indication à l'IRM ou à la myéloscanographie comme critères interdisant le recours à une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (27). Les autres critères de non-éligibilité à une stratégie de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont le plus souvent une compression médullaire non opérée, un déficit neurologique progressif ou une instabilité rachidienne, une progression tumorale dans les trois mois d'une précédente irradiation, une espérance de vie inférieure à trois mois et/ou une radiothérapie métabolique de moins d'un mois (21).

I.2.4. Techniques

I.2.4.1. Volumes cibles

I.2.4.1.1. Intérêt de la double imagerie

La tomodensitométrie est un très bon examen morphologique de l'os par sa capacité à étudier aussi bien l'os cortical que l'os spongieux. Sa très bonne sensibilité (71 à 100 %) en fait un excellent outil de confirmation diagnostique des métastases (28). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) explore très bien la moelle osseuse qui apparaît hyperintense en T1 en raison de la grande quantité de graisse qu'elle contient. Elle permet également une analyse fine des tissus mous adjacents et de la moelle épinière. Les corticales, en revanche, ne produisent pas de signal et apparaissent noires en T1 comme en T2. Il s'agit du meilleur examen d'imagerie

conventionnelle pour la détection des métastases osseuses avec des taux de sensibilité allant de 82 à 100 % et une spécificité variant entre 73 et 100% (2). En remplaçant la graisse, la présence de métastases dans la moelle osseuse engendre une modification de signal détectable pour une infiltration minimale, avant même la destruction trabéculaire. Dans l'exploration du rachis, il est recommandé de réaliser quatre séquences pondérées : T1 sans gadolinium, T2, T2 Fat-sat ou STIR (annulation du signal de la graisse), T1 avec gadolinium (Tableau 1).

Tableau 1. Aspect des lésions osseuses secondaires en IRM selon les séquences

Séquences IRM	Aspect des lésions osseuses secondaires	
	Lésions lytiques	Lésions condensantes
T1	Hyposignal Exceptionnellement hypersignal en cas de métastases hémorragiques ou de métastases de mélanome	Hyposignal
T2	Hypersignal superposable à l'hyposignal T1	Hyposignal le plus souvent
T1 + Gadolinium	Rehaussement hétérogène en motte ou périphérique en halo après injection de gadolinium	Rarement rehaussées par l'injection de gadolinium

I.2.4.1.2. Délinéation des volumes cibles

En radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée osseuse, le volume tumoral macroscopique est représenté par le volume macroscopiquement visible en scanographie/IRM, ou bien un volume-cible anatomoclinique est défini selon les recommandations du Consensus international de radiochirurgie (29) (Tableau 2, Fig. 1). Le volume-cible prévisionnel est défini par une marge de 2 mm autour du volume-cible anatomoclinique. Le volume-cible prévisionnel pourra être réduit voire limité au volume-cible anatomoclinique de manière à ce qu'une distance de 3 à 5 mm en tout point du volume-cible prévisionnel et la moelle épinière ou les racines de la queue de cheval soit respectée. Certaines études préconisent une distance volume-cible prévisionnel – moelle jusqu'à 6 mm (14).

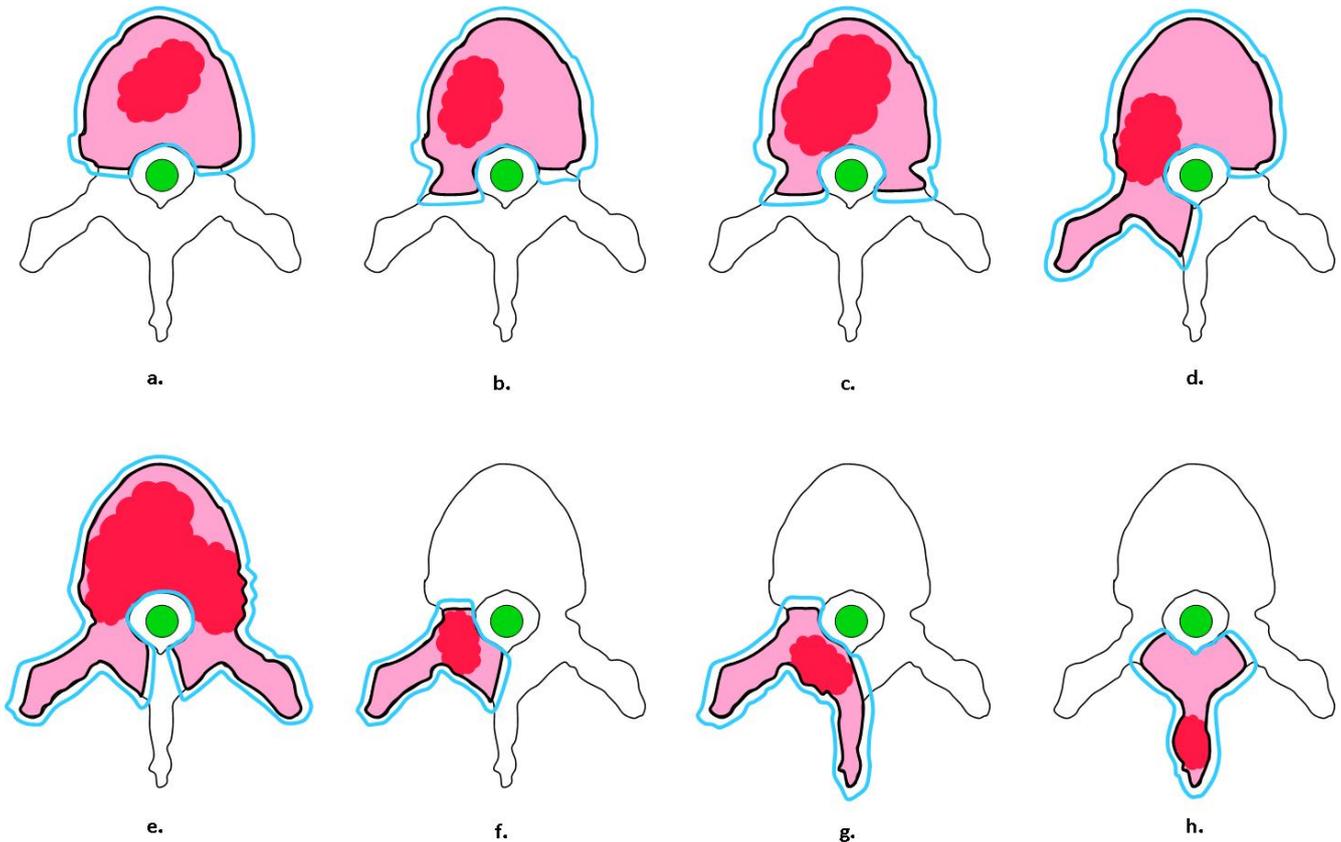
Une étude a comparé l'irradiation du corps vertébral en entier ou bien uniquement du volume tumoral visible en imagerie (30). Les résultats de cette étude rétrospective portant sur 117 patients semblent être en faveur de l'irradiation du corps vertébral en entier plutôt que le volume tumoral seulement visible, avec des taux de retraitement respectivement de 11% et 18,6% ($p=0,285$). En cas de volume-cible réduit et de distance minimale entre tumeur et canal médullaire de moins de 1 mm, les pédicules, les apophyses transverses et l'espace épidual sont les sites de récurrence locale les plus fréquents (22,27,31).

Tableau 2. Recommandations du consensus international de radiochirurgie pour la délimitation des volumes cibles de métastases osseuses vertébrales (29)

	Lésion macroscopique (GTV)	CTV correspondant
a.	Toute atteinte du corps vertébral	Ensemble du corps vertébral
b.	Atteinte latéralisée à l'intérieur du corps vertébral	Ensemble du corps vertébral et pédicule homolatéral +/- apophyse transverse
c.	Atteinte diffuse à l'intérieur du corps vertébral	Ensemble du corps vertébral et 2 pédicules +/- apophyses transverses
d.	Atteinte unilatérale d'un pédicule et corps vertébral	Ensemble du corps vertébral, pédicule homolatéral et apophyse transverse homolatérale et lame homolatérale
e.	Atteinte du corps vertébral et atteinte bilatérale des pédicules ou apophyse transverse	Ensemble du corps vertébral, pédicules bilatéraux, apophyses transverses et lames bilatérales
f.	Atteinte unilatérale d'un pédicule	Pédicule atteint, apophyse transverse et lame homolatérale +/- ensemble du corps vertébral
g.	Atteinte unilatérale d'une lame vertébrale	Lame atteinte, pédicule et apophyse transverse homolatéraux, apophyse épineuse
h.	Atteinte d'une apophyse épineuse	Apophyse épineuse et lames bilatérales

Figure 1. Schéma d'aide à la délimitation des volumes cibles en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

En rouge le GTV, en rose le CTV, en cyan le PTV (= CTV + 2 mm mais respect de 5 mm en tout point de la moelle en vert)



1.2.4.2. Contraintes aux organes à risque

Timmerman a défini en 2008 des contraintes aux organes à risque proches de la moelle lors de tumeurs rachidiennes irradiées en conditions stéréotaxiques en fonction du fractionnement (Tableau 3) (32).

Tableau 3. Contraintes aux organes à risque lors d'une irradiation stéréotaxique à fortes doses selon le fractionnement par *Timmerman et al. (32)*

	5 Fractions	3 Fractions	1 Fraction
Moelle	Max 30 Gy V22,5 < 0,25 cm ³ V13,5 < 1,2 cm ³	Max 22 Gy V18 < 0,25 cm ³ V11 < 1,2 cm ³	Max 14 Gy V10 < 0,25 cm ³ V7 < 1,2 cm ³
Queue de cheval	Max 34 Gy V30 < 5 cm ³	Max 24 Gy V22 < 5 cm ³	Max 16 Gy V14 < 5 cm ³
Œsophage	Max 32 Gy V27,5 < 5 cm ³	Max 25 Gy V21 < 5 cm ³	Max 19 Gy V14 < 5 cm ³
Cœur	Max 38 Gy V32 < 15 cm ³	Max 30 Gy V24 < 15 cm ³	Max 22 Gy V16 < 15 cm ³
Estomac	Max 32 Gy V28 < 10 cm ³	Max 24 Gy V21 < 5 cm ³	Max 16 Gy V13 < 10 cm ³
Poumons (D+G-PTV)	V12,5 < 1500 cm ³ V13,5 < 1000 cm ³	V20 Gy < 20% V10 < 30% V5 < 50%	V5 < 50% V7 < 1500 cm ³
Peau	Max 32 Gy	Max 24 Gy	V14 < 10 cm ³
Trachée	Max 38 Gy V32 < 15 cm ³	Max 30 Gy V24 < 15 cm ³	Max 22 Gy V16 < 15 cm ³
Jéjunum/iléon	Max 35 Gy V19,5 < 5 cm ³	Max 27 Gy V16 < 5 cm ³	Max 19 Gy V10 < 5 cm ³
Rectum	Max 38 Gy V25 < 20 cm ³	Max 30 Gy V20 < 20 cm ³	Max 22 Gy V11 < 20 cm ³
Vessie	Max 38 Gy V18,3 < 15 cm ³	Max 30 Gy V15 < 15 cm ³	Max 22 Gy V9 < 15 cm ³
Reins bilatéraux	V17,5 < 200 cm ³	V15 < 33%	V8 < 200 cm ³

I.2.4.3. Modalités de prescription

Différents schémas d'irradiation ont été rapportés dans les études concernant l'irradiation de métastases vertébrales à fortes doses en conditions stéréotaxiques. Deux stratégies ont été explorées: la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée en une ou plusieurs séances. La première, non fractionnée, présente l'avantage d'un traitement unique. La seconde, fractionnée, nécessite un nombre plus important de séances de traitement, mais présente l'avantage théorique de l'effet différentiel permettant une réparation des tissus sains et de la ré-oxygénation tumorale entre les séances. Il n'existe pas de schéma de dose standard, puisque les doses de radiothérapie stéréotaxique non fractionnées sont comprises entre 8 et 25 Gy, alors que celles de radiothérapies stéréotaxiques hypofractionnées sont comprises entre 16 et 40 Gy, sans élément permettant d'affirmer la supériorité d'un schéma sur un autre (Tableau 4). La BED de tels schémas hypofractionnés est équivalente à une dose de 31 à 81 Gy pour la tumeur et de 28 à 64 Gy pour la moelle épinière.

Tableau 4. Etudes de radiothérapie stéréotaxique mono et hypofractionnée : technique, schémas de doses et résultats

Références	Nombre de patients	Nombre de métastases irradiation	Ré-irradiation	Cancers	Dose moyenne (Gy)	Fractions	Type d'irradiation	Suivi médian (mois)	Contrôle de la douleur	Amélioration neurologique	Contrôle tumoral local	Toxicité neurologique > grade 2	Toxicité autre > grade 2
Ahmed et al. (33)	66	85	22/85	Rein, sein, sarcomes, mélanomes	24 (10-40)	3 (1-5)	Accélérateur linéaire	8,2			83,3 % si ré-irradiation, 91,2 % sinon		1 fracture vertébrale, 1 douleur grade 3 après pose fiduciel
Al-Omair et al. (34)	80				18-26 ou 18-40	1-2 ou 3-5		8,3			0,74		
Amdur et al. (35)	21	25	12/21		15 ou 5 si ré-irradiation	1	Accélérateur linéaire	8	0,43	Pas de modification	0,95	0	0
Benzil et al. (12)	31	26		Poumon, sein, divers	6-8	1	Novalis™						0
Blisky et al. (21)	15		Oui		20	4-5	Accélérateur linéaire	12	1	1	0,867	0	
Chang et al. (23)	15				30	5		9				0	Nausées, vomissements, diarrhée, dysphagie, trismus, douleur thoracique non cardiaque
Chang et al. (22)	63	74	35/63		27-30	3-5	Accélérateur linéaire	21,3			0,84	0	

Références	Nombre de patients	Nombre de métastases	Ré-irradiation	Cancers	Dose moyenne (Gy)	Fractions	Type d'irradiation	Suivi médian (mois)	Contrôle de la douleur	Amélioration neurologique	Contrôle tumoral local	Toxicité neurologique > grade 2	Toxicité autre > grade 2
Choi et al. (36)	42	51	Oui		20 (10-30)	1-5	Cyberknife®	7			87 % à 6 mois, 73 % à 1 an	2 % (1 patiente) G4	
De Salles et al. (13)	14	11	12		12 ± 2,7	1	Novalis™	6,1			0,375	0	0
Degen et al. (37)	51	72	38/72		21		Cyberknife®	12	0,97		0,96		
Gagnon et al. (24)	18			Sein	21-28	3-5	Cyberknife®	> 36					Nausées grade 2
Gagnon et al. (38)	151	156	137		21-37,5	3-5	Cyberknife®		38 % EVA 0 à 1 mois	0,291		0	0
Gerszten et al. (16)	50	68		Sein	15-22,5	1	Cyberknife®	16	0,965		1	0	0
Gerszten et al. (17)	77	87		Poumon	15-25	1	Cyberknife®	12	0,89		1	0	0
Gerszten et al. (18)	393	500	310	Divers	12,5-25	1	Cyberknife®	21	0,86	0,84	88-90 %	0	0
Gibbs et al. (25)	74	102	50/68	Rein, sein, mélanome, poumon, prostate	16-25	1-5	Cyberknife®	9	0,84			4 % (3/74)	
Gibbs et al. (39)	919		Oui 2 cas parmi les myélites	Rein, sein, poumon, digestif	12,5-25	1-5	Cyberknife®	12-18				3 myélites radio-induites (0,3 %)	

Références	Nombre de patients	Nombre de métastases	Ré-irradiation	Cancers	Dose moyenne (Gy)	Fractions	Type d'irradiation	Suivi médian (mois)	Contrôle de la douleur	Amélioration neurologique	Contrôle tumoral local	Toxicité neurologique > grade 2	Toxicité autre > grade 2	
Haley et al. (40)	22				16 (14-20)	1	Cyberknife®	1	Pas de différence significative avec une radiothérapie externe classique			0	0	
Lee et al. (41)	21			Divers			Tomotherapy®		0,762				4 leucopénies grade 3, 3 leucopénies grade 4	
Levine et al. (42)	10	16		Sarcomes	30	3	Cyberknife®	33	0,937			0	0	
Milker-Zabel et al. (19)	18	19	Oui	Sein, poumon, rein	39,6	20	Accélérateur linéaire	12,3	0,813	0,417	0,947	0	0	
Nelson et al. (31)	32	33	22/32	Rein, sein, poumon, divers	7 (5-16) par fraction	3 (1-4)	Accélérateur linéaire	7	0,938		0,875	0	0	
Ryu et al. (14)	177	230	0	Divers	8-18	1	Novalis™	6,4				1/86 survivants à 1 an		
Ryu et al. (15)	49	61	0		10-16	1	Novalis™		0,93			0,85		
Sahgal et al. (43)	39	60	25/39		24	3	Cyberknife®	9				85-69 % (à 1 et 2 ans)	0	0

Références	Nombre de patients	Nombre de métastases	Ré-irradiation	Cancers	Dose moyenne (Gy)	Fractions	Type d'irradiation	Suivi médian (mois)	Contrôle de la douleur	Amélioration neurologique	Contrôle tumoral local	Toxicité neurologique > grade 2	Toxicité autre > grade 2
Sheehan et al. (44)	40	110		Sein, prostate,	17,3 (10–24)		Tomotherapy®	12,7	0,85		0,82	3/1075	Cyphose
Teh et al. (45)	80	> 100		rein, mélanome, sarcome	06–12	3–5	Novalis™	12	1				
Tsai et al. (46)	69	127		Sein, rein,	15,5 (10–30)	1–5	Cyberknife®	10	79–87 %		0,968	0	0
Wowra et al. (47)	102	134		digestif, prostate, poumon, sarcome	19,4 (15–24)	1	Cyberknife®	15			0,98	0	1 hémorragie tumorale, 1 instabilité rachidienne
Yamada et al. (20)	21	20	Oui	Digestif,	20	5	Accélérateur linéaire	11			0,9	0	
Yamada et al. (48)	93	103	34001	rein, prostate, sarcome	24 (18–24)	1	Accélérateur linéaire	15			0,9	0	1 fistule oeso-trachéale

I.2.4.4. Techniques et repositionnement : radiothérapie guidée par l'image

La qualité du repositionnement est primordiale lors des traitements par stéréotaxie osseuse pour délivrer la dose prescrite sur la tumeur au contact des tissus sains nobles, dont la moelle, à épargner. Tout décalage minime peut majorer une éventuelle toxicité. Une erreur de 3 mm risquerait de doubler la dose à la moelle épinière (43).

L'imagerie quotidienne embarquée et les systèmes de contentions thermoformées jouent donc un rôle prépondérant dans ce type d'irradiation. En effet, Chung et al. ont montré, par la mesure des déplacements entre les fractions, que l'utilisation de contentions thermoformées donnait lieu à moins de mouvements latéraux ($p < 0,001$) et de déplacement total ($p = 0,032$) en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hélicoïdale (49).

I.3. Indications et résultats

I.3.1. Effet antalgique

Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleur chez le patient atteint d'un cancer (2). La radiothérapie osseuse stéréotaxique à fortes doses apporte d'excellents résultats en termes de taux de contrôle de la douleur jusqu'à 100 % de réponse objective dans certaines études (21,45) (Tableau 4). Il est cependant important de noter que les études ne sont pas comparables entre elles et que les méthodes d'évaluation de la douleur utilisées sont différentes : disparition totale de la douleur, baisse du chiffre à l'échelle visuelle analogique de la douleur de plus de trois points ou absence de prise d'antalgiques à un mois avec une durée d'évaluation de durée variable.

I.3.2. Ré-irradiation

La ré-irradiation en conditions stéréotaxiques permet d'éviter une éventuelle toxicité à la moelle ou aux organes à risque proches, précédemment irradiés. Le Tableau 4 présente les résultats en termes de contrôle tumoral local et d'amélioration neurologique dans le cas de tumeurs déjà traitées par irradiation classique. La toxicité neurologique est extrêmement rare (moins de 5 % des cas) et les auteurs n'ont observé que très peu de toxicité de grade supérieur à 2 dans les études rapportées. Les principales complications lors de ré-irradiations en conditions stéréotaxiques étaient directement liées à la tumeur (un cas de fracture) et parfois aux effets secondaires liés à la technique : nausées, vomissements, diarrhées de grade 3 (Tableau 4).

I.3.3. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire

L'idée d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée peu de temps après la chirurgie se pose malgré les difficultés dosimétriques liées au matériel implanté. Son effet sur la survie et la symptomatologie n'a pas encore été évalué par des essais prospectifs. Une étude préliminaire associant radiothérapie stéréotaxique postopératoire et neurochirurgie décompressive retrouvait un gain en contrôle local corrélé à la dose quel que soit le type histologique (50).

I.3.4. Effet curatif ou ablatif

Dans la prise en charge de cancers oligométastatiques (une à cinq lésions), l'intérêt d'une prise en charge optimale radicale à visée pseudo-curative est débattu. L'intensification du traitement local de chaque site métastatique laisse envisager un bénéfice, non seulement symptomatique plus rapide en diminuant les complications et douleurs induites par la tumeur, mais aussi en qualité de vie et, si possible, de pronostic en survie globale. Ce dernier point reste néanmoins à prouver chez des patients sélectionnés avec un état général conservé (indice de performance de 0–2 selon l'OMS) par des essais randomisés prospectifs puisque les études actuelles évaluant cette technique sont rétrospectives ou de phase I ou II (51). Le principal critère est l'absence de métastases viscérales évolutives.

I.3.5. Toxicité

Les effets secondaires attendus ou possibles d'une radiothérapie stéréotaxique dépendent des organes à risque situés à proximité de la zone irradiée. Il peut s'agir d'exacerbation temporaire des douleurs liées à la fois à l'inflammation et à la destruction tumorale secondaire à la radiothérapie. Il peut aussi être observé une toxicité digestive et muqueuse

(mucites, nausées, vomissements, diarrhées), une toxicité bronchique à type de toux (en cas d'irradiation thoracique), et une toxicité neurologique liée à l'irradiation médullaire, estimée à moins de 4% dans la littérature consacrée à la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée rachidienne (25). On note également une possible toxicité hématologique en raison de l'irradiation d'une faible proportion de moelle hématopoïétique et un risque éventuel de cancer secondaire en territoire irradié si la survie est longue. Ce risque est théorique avec une faible probabilité de survenue étant donné le faible volume osseux irradié et l'espérance de vie moyenne des patients. Du fait du caractère récent de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, il n'a pas été trouvé de données chiffrées de cancers secondaires après irradiation stéréotaxique dans la littérature. Néanmoins, dans les suites d'une radiothérapie classique, le taux de second cancer peut dépasser 5 % et même avoisiner 20 % dans certaines séries (52). Les résultats en termes de toxicité, neurologiques ou autre, de grade de plus de grade 2, sont exposés dans le Tableau 4.

I.4. Perspectives

I.4.1. Ciblage clinique et imagerie

Les perspectives d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont nombreuses en termes de ciblage clinique et d'imagerie par fusion avec le développement de la tomographie à émissions de positons (TEP) au (18F)-fluorodésoxyglucose (18FDG) ou par l'avènement de nouveaux marqueurs comme la (18F)-choline (53). Des pistes sont à explorer pour déterminer l'intérêt de ces techniques pour l'aide à la délinéation ou pour affirmer un diagnostic de maladie oligométastatique en vue d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

I.4.2. Amplification pharmacologique des effets de la radiothérapie stéréotaxique

Il est envisageable d'associer la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée et des médicaments visant à majorer l'effet anti-tumoral et/ou renforcer la consolidation osseuse. Des résultats prometteurs ont été observés avec le sunitinib (54,55). Par ailleurs, l'acide zolédronique réduit la survenue d'évènements osseux des patients atteints de cancers métastatiques osseux et des données précliniques suggèrent que son utilisation en concomitant potentialise l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie et contribue à renforcer la densité minérale osseuse après la radiothérapie (56). Une étude de phase II s'intéresse à démontrer ces effets radiosensibilisants (57). Une autre stratégie cherche à associer une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée osseuse pouvant potentiellement majorer la présentation antigénique et des agents modulant la réponse immunitaire, comme l'ipilimumab (NCT01950195). Comme tout traitement associant irradiation et molécules susceptibles de modifier la sensibilité des tissus sains à l'irradiation, une évaluation minutieuse de la toxicité des deux stratégies combinées est indispensable. Dans le doute ou l'absence d'information, un délai minimal correspondant à la période d'élimination de la molécule dans l'organisme sera respecté pour éviter tout effet radio-sensibilisant non désiré.

I.5. Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée offre des résultats extrêmement prometteurs dans les études de phase I ou II en contrôle tumoral local et à visée antalgique, chez des patients fortement sélectionnés. Les bons résultats décrits dans ces études mériteraient d'être validés par des essais prospectifs multicentriques de phase III.

I.6. Résumé

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses permet de délivrer de fortes doses sur le segment osseux atteint tout en épargnant au mieux les tissus sains voisins, dans un but, non seulement antalgique et décompressif, mais aussi d'amélioration du contrôle local de la région irradiée. Différentes études de phase I ou II ont montré la faisabilité d'une telle approche au prix d'une toxicité, notamment neurologique, rare et faible, y compris lors de ré-irradiations. La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pourrait permettre une destruction ciblée des oligométastases osseuses dans un but de contrôle prolongé de la maladie métastatique.

Partie II

Article original

Radiothérapie hypofractionnée à fortes doses des métastases osseuses vertébrales non compressives en association avec l'acide zolédronique : étude de phase I.

PICHON Baptiste¹, CAMPION Loïc², DELPON Grégory^{3,4}, THILLAYS François¹, CARRIE Christian⁵, CELLIER Patrice⁶, POMMIER Pascal⁵, LAUDE Cécile⁵, MERVOYER Augustin¹, HAMIDOU Hadji⁶, MAHE Marc-André¹, SUPIOT Stéphane^{1,4}

¹ Département de Radiothérapie, ICO René Gauducheau, Saint-Herblain

² Département de Biostatistique, ICO René Gauducheau, Saint-Herblain

³ Département de Physique Médicale, ICO René Gauducheau, Saint-Herblain

⁴ CRCNA, Inserm U892, CNRS UMR 6299, Nantes

⁵ Département de Radiothérapie, Centre Léon Bérard, Lyon

⁶ Département de Radiothérapie, ICO Paul Papin, Angers

II. Article original : Radiothérapie hypofractionnée à fortes doses des métastases osseuses vertébrales non compressives en association avec l'acide zolédronique : étude de phase I.

II.1. Introduction

Le rachis est la localisation préférentielle des métastases osseuses de cancers solides (58). L'envahissement osseux vertébral peut être observé dans près de 40 % des patients atteints d'un cancer (22). Chez 5 à 10% de ces patients, les lésions se compliquent en épидurite ou compression médullaire à un moment donné de leur progression (59). Plus de 90% des métastases osseuses vertébrales (VM) se situent en extradural, tandis qu'environ 5% sont intradurales et moins de 1% sont intramédullaires (3).

La radiothérapie représente un traitement majeur des cancers métastatiques osseux en situation palliative. L'efficacité antalgique de la radiothérapie palliative sur les sites métastatiques osseux douloureux est équivalente selon les schémas de fractionnement en une séance de 8 Gy ou plusieurs séances (dose fractionnée 30 Gy en 10 fractions, ou 20 Gy en 5 fractions) (3,60). Cependant, la radiothérapie à doses plus élevées peut être nécessaire pour le contrôle local, la prévention des événements osseux vertébraux et le maintien de la stabilité rachidienne. La radiosensibilité de la moelle épinière empêche généralement des ré-irradiations à fortes doses en radiothérapie conformationnelle classique (61).

Cependant, au cours des vingt dernières années, les modalités d'imageries anatomiques et fonctionnelles ainsi que les techniques de traitement ont largement évolué. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), à faisceaux statiques ou rotationnels, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, intra et extra-cérébrale, ainsi que la radiothérapie guidée par l'image (RTGI) permettent de délivrer très précisément la dose aux volumes cibles tout en protégeant mieux les tissus sains. Ces développements sont entrain de modifier la pratique clinique car ils offrent de nouvelles opportunités thérapeutiques telles que la réduction de la toxicité, l'augmentation de la dose, l'hypofractionnement, la voxélisation (ou « dose painting ») ou encore la

radiothérapie adaptative. Dans le cas des métastases vertébrales (MV), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra-cérébrale (SBRT) permet de délivrer une dose plus importante à la tumeur tout en épargnant la moelle épinière. Cette stratégie thérapeutique est très efficace localement avec une toxicité médullaire tardive rare (62), mais augmente le risque fracturaire sur le volume traité (63).

Les biphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate inhibant l'activité de résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ils chélatent le calcium et ont une forte affinité avec l'hydroxyapatite osseuse. Ils retardent la survenue d'évènements osseux lors de cancers métastatiques, participent à l'activité antalgique en diminuant les douleurs osseuses, améliorent la qualité de vie mais ne modifient pas la survie (64,65). La toxicité de la radiothérapie à doses palliatives n'est pas majorée en cas d'utilisation concomitante d'acide zolédronique (66). Des données précliniques suggèrent que l'acide zolédronique (AZ) potentialise l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie (67) et contribue à renforcer la densité minérale osseuse après irradiation (56). L'AZ ou zolédronate est aussi connu comme ayant une activité immunomodulatrice (68) stimulant le lymphocyte T (69,70).

Ces données laissent espérer un renforcement de l'efficacité clinique de la radiothérapie en y associant l'acide zolédronique. Une étude de phase II associant acide zolédronique et radiothérapie à dose conventionnelle s'intéresse particulièrement à démontrer ces effets radiosensibilisants (NCT00264420, Cleveland Clinic, Dr Macklis) après avoir observé que l'utilisation combinée de l'acide zolédronique et de la radiothérapie augmentait la cytotoxicité in vitro (67). Néanmoins, les données concernant la tolérance clinique de fortes doses de radiothérapie avec l'acide zolédronique sont inexistantes.

Cette étude visait à évaluer la tolérance de l'AZ en association à la SBRT de MV de cancers solides. L'objectif principal de cette étude de phase I était de déterminer la toxicité neurologique tardive (12 mois) d'une irradiation hypofractionnée à fortes doses (3 x 9 Gy) associée à l'acide zolédronique. Les objectifs secondaires incluaient la tolérance aiguë (< 90j), la survenue d'évènements osseux, le contrôle antalgique et local, la survie sans progression à distance et la survie globale.

II.2. Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude de phase I prospective multicentrique, étudiant l'impact d'un traitement bref (3 séances de radiothérapie sur 5 jours) associé à l'acide zolédronique chez des patients présentant des métastases vertébrales osseuses douloureuses éligibles à un traitement antalgique.

II.2.1. Sélection des patients

Les critères d'inclusion concernaient les patients affectés par un cancer avec métastases osseuses vertébrales non opérables et douloureuses (c'est à dire soit une EVA > 0, soit une EVA = 0 avec un traitement antalgique en cours), âgé de plus de 18 ans, avec une espérance de vie supérieure à 12 mois et un indice de performance statut OMS inférieur ou égal à 2. Le traitement par acide zolédronique en cours devait être administré selon les recommandations de l'Autorisation de Mise sur le Marché avec une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Les patients devaient présenter une absence de douleurs invalidantes entraînant le maintien impossible de la position allongée prolongée (30 minutes), une absence d'antécédent de radiothérapie externe sur la région devant être irradiée, une absence de signes neurologiques compressifs, métastases instables, compression médullaire ou épidurite métastatique pouvant nécessiter une intervention chirurgicale avant traitement par radiothérapie. Les atteintes vertébrales sacrées n'étaient pas incluses si elles constituaient l'unique atteinte rachidienne du patient mais elles étaient traitées selon le même schéma d'irradiation et analysées dans l'étude en cas d'atteinte vertébrale autre.

Les patients étaient exclus en cas de traitement concomitant par un médicament en expérimentation ou participation à un autre essai clinique dans un délai inférieur à 30 jours. La présence d'atteinte du système nerveux central symptomatique ou évolutive, de maladie neurologique grave, de manifestations actuelles de neuropathies périphériques supérieur à grade 2 (NCI-CTC V4), ou l'existence d'une autre pathologie sévère pulmonaire, hépatique ou rénale, digestive risquant d'être aggravée par le traitement

étaient des critères de non éligibilité. L'absence de traitement par acide zolédronique, un traitement par un biphosphonate autre que l'acide zolédronique, une hypersensibilité cliniquement significative à l'acide zolédronique, à d'autres biphosphonates ou à l'un des excipients, une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ne permettaient pas d'entrer dans l'étude de même qu'un antécédent d'autre cancer primitif (sauf carcinome baso-cellulaire de la peau et cancers guéris depuis plus de 5 ans), de démence ou d'un état mental altéré ne permettant pas de recueillir un consentement éclairé (personnes privées de liberté ou sous tutelle). Une douleur entraînant le maintien impossible de la position allongée prolongée, un antécédent de radiothérapie externe localisée au site tumoral, ou un suivi impossible (du fait de troubles psychologiques, sociologiques ou du fait de l'éloignement géographique) ne permettaient pas de participer à l'étude. Les femmes enceintes ou allaitantes étaient interdites d'inclusion et les femmes en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace durant la durée du traitement.

Un consentement écrit du patient après information complète a été signé avant le traitement. Cette étude a été réalisée selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et ses révisions, les dispositions de la Directive européenne 2001/20-CE telle que transposée en droit français par les lois 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et des décrets et arrêtés d'application, en suivant les recommandations des bonnes pratiques cliniques. L'étude a été soumise à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai (NCT01219790).

II.2.2. Bilan d'inclusion

Un délai d'une semaine devait être respecté entre l'information du patient et le recueil du consentement. Une IRM des cibles métastatiques osseuses vertébrales était réalisée dans les 8 semaines qui précédaient l'irradiation. Dans les 3 semaines avant le traitement, il était réalisé un examen clinique et neurologique avec détermination du Performance

Status (PS) selon l'OMS, prise du poids et de la taille et évaluation de la douleur par échelle visuelle numérique (EVN). Les antécédents étaient recherchés à l'interrogatoire avec notamment les traitements antérieurs pour la maladie (chirurgie, irradiation, chimiothérapie neurotoxique, ...), et un relevé des traitements en cours (antalgiques et autres) était demandé. Un bilan biologique datant de moins de trois semaines avant le début de l'irradiation était nécessaire comprenant une numération formule sanguine avec plaquettes, créatinine, clairance de la créatinine et bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL). Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse et la mise en place d'une contraception efficace étaient effectués pour s'assurer de l'absence de grossesse une à quatre semaines avant l'irradiation.

II.2.3. Traitement

II.2.3.1. Acide zolédronique

L'acide zolédronique était délivré en intraveineux sur 15 minutes à la dose de 4 mg toutes les 4 semaines pendant la durée de l'étude. En cas d'insuffisance rénale (clairance estimée entre 30 et 60 mL/min), le traitement par acide zolédronique était débuté à dose réduite à raison de 3,5 mg. La solution était diluée dans 100 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou de solution de glucose à 5 % m/v. Les patients recevaient, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour pour éviter tout risque d'hypocalcémie ou hypovitaminose D.

II.2.3.2. Radiothérapie

Les modalités de réalisation de la radiothérapie se basaient sur l'étude de phase I/II du MD Anderson (22) par irradiation en conditions stéréotaxiques associant RCMI et RTGI.

II.2.3.2.1. Positionnement et contention

Une contention de type matelas coquille ou masque pouvait être utilisée pour faciliter le repositionnement du patient suivant la vertèbre à traiter.

II.2.3.2.2. Planification

Un scanner (TDM) de simulation était réalisé en coupes fines inférieures ou égales à 3 mm d'épaisseur sur les régions à irradier et incluait en totalité les organes à risque situés dans le champ d'irradiation. La moelle épinière était incluse dans le scanner dosimétrique à raison de 20 cm au-dessus et en dessous du volume irradié de façon à faciliter le repositionnement. Ce scanner était recalé et fusionné à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de la région incriminée afin de définir le volume-cible.

II.2.3.2.3. Définition des volumes cibles

Le volume-cible anatomoclinique (CTV) était défini selon les recommandations du consensus international de radiochirurgie vertébrale de l'International Spine Radiosurgery Consortium (29). Le volume-cible prévisionnel (PTV) était défini par une marge de 2 mm autour du CTV. En regard des espaces durs (moelle épinière et racines de la queue de cheval), le PTV pouvait être réduit voire limité au CTV de manière à ce qu'une distance de 5 mm entre tout point du PTV et la moelle épinière ou les racines de la queue de cheval soit respectée.

II.2.3.2.4. Prescription

Tous les patients ont reçu une dose totale de 27 Gy répartie en 3 fractions de 9 Gy réalisées à un minimum de 48 heures d'intervalle chacune, soit un traitement à J1, J3 et J5. La dose reçue par 90% du volume cible (PTV) devait être supérieure ou égale à 90% de la dose prescrite (V90), soit 24,3 Gy. La prescription et le report des données respectaient les recommandations ICRU 50 et 62. Cette prescription permettait de recourir à une irradiation de deux types : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou bien une irradiation par stéréotaxie (Novalis Brainlab®, Cyberknife Accuray®, Tomotherapy Accuray® ou autre appareil dédié). En cas de métastases multiples, le traitement pouvait s'effectuer concomitamment, à la suite ou après un certain délai mais toujours selon le même schéma d'irradiation.

II.2.3.2.5. Délimitation et contraintes aux organes à risque

La moelle épinière était délimitée 5 cm plus haut et plus bas que le CTV. Les autres organes de voisinage étaient délimités en fonction de leur proximité avec le PTV (œsophage, estomac, poumons...).

Les contraintes aux organes à risque étaient basées sur les recommandations publiées par Timmerman (32). Sur la moelle épinière et les racines de la queue de cheval, une dose maximale de 18 Gy était délivrée sur moins de 2% du volume médullaire défini après fusion avec l'IRM.

II.2.3.2.6. Contrôle du plan de traitement

Un contrôle dosimétrique par film radiographique et par chambre d'ionisation a été réalisé pour chaque patient sur fantôme. La dose absolue a été mesurée et comparée à la dose prescrite.

II.2.3.2.7. Contrôle de repositionnement

Un contrôle par imagerie a été réalisé avant chaque séance par le radiothérapeute prescripteur pour vérifier le repositionnement tumoral. Selon l'équipement, les acquisitions consistaient en des paires d'images ou en une acquisition volumique. Les images du jour étaient comparées aux images de référence issues du scanner de simulation à l'aide du logiciel de recalage/fusion disponible sur les consoles de traitement. Les décalages proposés tant en translation (3 mouvements) qu'en rotation (3 mouvements) étaient relevés et notés. Le recalage et l'amplitude des décalages à appliquer pour ajuster le positionnement étaient validés par le radiothérapeute. Il était accepté un décalage maximum de 2 mm entre les images planifiées et l'imagerie quotidienne.

II.2.4. Modalités de Surveillance

Un examen clinique et neurologique était réalisé au moins 1 fois entre J1 et J5 avec mesure du poids, évaluation du PS et de la douleur par EVN avant et après la séance. A l'interrogatoire il était demandé les traitements antalgiques en cours et il était recherché les évènements indésirables. A M1, M3, M6, M9, M12 un examen clinique et neurologique était pratiqué lors d'une consultation comprenant PS, poids, évaluation de la douleur (EVN) et interrogatoire des traitements antalgiques en cours. Les évènements indésirables, notamment neurologiques étaient recherchés et un bilan biologique était prélevé comportant NFS, plaquettes, créatinine, clairance à la créatinine, bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL). Une IRM rachidienne des cibles métastatiques osseuses vertébrales était demandée à 3, 6 et 12 mois. A M2, M4, M5, M7, M8, M10, M11, la douleur était évaluée par (EVN) avec interrogatoire des traitements antalgiques en cours et recherche d'évènements indésirables, notamment neurologiques.

II.2.5. Evaluation des critères de jugement principal et secondaires

La toxicité neurologique médullaire était définie par une toxicité CTCAE-NCI V4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events of National Cancer Institute) de grade supérieur à 2. La douleur a été appréciée par une Evaluation Visuelle Analogique (EVN) et par un recueil exhaustif des médicaments antalgiques pris par le patient classés selon les trois paliers OMS. La survie sans événement osseux a été définie par le temps entre l'inclusion jusqu'à l'apparition d'un événement osseux ou décès de n'importe quelle cause. Un événement osseux était défini par une fracture sur os pathologique, une compression médullaire, chirurgie d'un segment osseux, ou nouvelle irradiation osseuse. La toxicité aiguë a été évaluée selon l'échelle du CTCAE-NCI V4.0. La survie sans progression à distance a été définie par l'absence de nouvelle cible à l'imagerie selon les critères RECIST (v 1.1) en dehors du champ d'irradiation. L'initiation d'un nouveau traitement systémique était considérée comme une progression de la maladie.

II.2.6. Statistiques

En se basant sur l'étude de phase II du MD Anderson (22) portant sur le même schéma d'irradiation, mais chez des patients à l'espérance de vie moins prolongée que les patients de notre étude, le taux de complications neurologiques graves était de 0/65 patients traités avec un recul inférieur à 24 mois. Dans cette étude, la majorité des patients recevait 30 Gy en 5 fractions et une minorité 27 Gy en 3 fractions. Avant de conclure à l'absence de toxicité neurologique médullaire tardive de la dose de 27 Gy en 3 fractions dans le cas particuliers de patients porteurs de métastases osseuses vertébrales, il convenait d'évaluer la toxicité tardive (12 mois minimum) de l'irradiation en conditions stéréotaxiques.

Notre étude de phase I a donc inclus 30 patients à la recherche d'une toxicité neurologique médullaire de grade strictement supérieur à 2 (3 ou plus). Pour détecter une toxicité neurologique tardive pouvant survenir dans 15% des cas, il convenait d'inclure 30 patients pour pouvoir conclure à plus de 95% de chances que la toxicité neurologique

tardive ne dépassait pas ce seuil si un événement neurologique tardif était rapporté avec plus de 12 mois de recul. Il était prévu que si deux toxicités neurologiques médullaires de grade strictement supérieur à 2 survenaient en l'absence de progression tumorale responsable de compression neurologique, alors l'étude était interrompue précocement. Les patients déjà traités auraient continué à être suivis selon le protocole. Les patients n'ayant pas reçu l'intégralité du traitement par radiothérapie ou par acide zolédronique, quelle que soit la date d'arrêt, auraient été maintenus dans l'étude. Les toxicités et notamment les toxicités neurologiques de ces patients étaient comptabilisées dans l'étude.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'étendue, les variables qualitatives par la distribution de leurs modalités respectives. Le délai de survie globale était le temps compris entre la date de l'inclusion et la date de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de fin de suivi en vie. Le délai de survie sans progression était le temps compris entre la date de l'inclusion et la date de progression ou la date de fin de suivi sans progression. Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons des groupes d'intérêt ont été faites : pour les variables quantitatives par le test non paramétrique de Mann-Whitney, pour les variables qualitatives par le test de Fisher, pour les données censurées par le test du logrank.

II.3. Résultats

II.3.1. Patients de l'étude

Trente patients ont été inclus (25 hommes, 5 femmes, âge médian 66 ans) et 49 métastases vertébrales ont été traitées (8 cervicales, 19 thoraciques, 19 lombaires et 3 sacrées) soit 1,6 lésions par patient. La médiane de suivi était de 19.2 mois (IC 95%, [14.6-30.3] – min = 3.9 – max = 38.3). Cent-trente segments vertébraux ont été délinés comme faisant partie du PTV (28 corps vertébraux, 54 pédicules, 43 lames ou apophyses transverses, 5 épineuses). Neuf patients ont bénéficié de l'irradiation de plus d'une vertèbre (maximum 6 pour un patient). On dénombrait 32 vertèbres traitées isolément, sept paires de vertèbres contiguës, et un trio de vertèbres (C1,C2,C3) traitées dans un même volume. Les MV ont été traitées à l'aide du Novalis® (Brainlab®) (n=20), de la Tomotherapy® (Accuray®) (n=18), du Cyberknife® (Accuray®) (n=6), ou d'accélérateurs linéaires de type Trilogy® (Varian®) (n=5). Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 5.

On dénombrait, au sein de la population, 15 patients (50%) oligométastatiques (≤ 5 métastases osseuses et/ou viscérales) affectés par des cancers de la prostate (n=12), du sein (n=2) et du poumon (n=1).

Tableau 5. Démographie des patients et caractéristiques cliniques

Caractéristiques	Valeur	n	%
Sexe	Hommes	25	83,3
	Femmes	5	16,7
Site du primitif	Prostate	17	56,7
	Sein	3	10,0
	Colon-rectum	2	6,7
	Poumon	3	10,0
	Rein	3	10,0
	Autres	2	6,7
Histologie	Adénocarcinome	27	90,0
	Tumeur carcinoïde	1	3,3
	Hémangiopéricytome	1	3,3
	Leiomyosarcome	1	3,3
Site irradié en SBRT	Cervical	8	16,3
	Thoracique	19	38,8
	Lombaire	19	38,8
	Sacré	3	6,1
Volume PTV (cc)	Médiane (range)	69,1 (6,5-207,9)	
	Moyenne	77,3	
Accélérateurs	Cyberknife® (Accuray®)	6	12,2
	Novalis® (Brainlab®)	20	40,8
	Tomotherapy® (Accuray®)	18	36,7
	Trilogy® (Varian®)	5	10,2

SBRT = Stereotactic Body Radiotherapy ; PTV = Planning Target Volume

II.3.2. Evaluation de la toxicité de la SBRT

II.3.2.1. Toxicité aiguë

De faibles toxicités (grades 1 et 2) ont été documentées durant l'étude, incluant des nausées, vomissements, et recrudescence transitoire des douleurs, asthénie, odynophagie (œsophagite). La tolérance clinique a été satisfaisante pour la plupart des patients (*Tableau 6*). Au total, il a été dénombré respectivement, 8 (27%) et 3 (10%) patients sans aucun effet secondaire de grade 2 ou plus pendant le traitement et à un mois. Les toxicités de grade 3 pendant le traitement se sont manifestées par des vomissements (n=1), et des recrudescences des douleurs (n=1) chez le même patient. A un mois ces toxicités de grade 3 étaient retrouvées à type de diarrhées (n=2), de nausées et vomissements (n=2) et de douleurs rachidiennes (n=1) chez deux patients au total. Ces patients avaient de gros volumes irradiés (PTV > 170 cc) pour un volume moyen du PTV de 77,3 cc (min 6,5 cc ; max 207,9 cc). Le volume total du PTV était prédictif de la toxicité digestive à un mois par nausées, vomissements et diarrhées (p=0,03). Le volume de côlon recevant 20 Gy (V20 Gy < 20 cc) était prédictif de la toxicité par diarrhées à un mois (p=0,04) et en per traitement (p=0,04). Les résultats obtenus sur les autres contraintes de prescription de doses aux organes à risque n'étaient pas significatifs (*Tableau 7*). Aucune toxicité de grade 4 n'a été rapportée durant l'étude.

Tableau 6. Toxicité clinique aiguë pendant le traitement et à un mois

Grade	Toxicité per traitement			Toxicité à 1 mois		
	1	2	3	1	2	3
Nausées Vomissements	7	1	1	0	0	2
Douleurs	9	1	1	0	0	1
Odynophagie (pharyngite, œsophagite)	3	1	0	5	0	0
Diarrhée	1	0	0	0	0	2
Asthénie	0	1	0	3	0	0

Tableau 7. Evaluation prédictive des contraintes de prescription de doses aux organes à risque sur la toxicité pendant le traitement et à un mois

	Pendant le traitement				A 1 mois			
	Non (n=21)	Oui (n=9)	p	Non (n=28)	Oui (n=2)	p		
Nausées / Vomissements								
Volume PTV (en cc)	42.4 (14.8-148.2)	70.5 (20-207.9)	0.0807	59.2 (14.8-207.9)	188.8 (173.1-204.4)	0.0323		
Estomac Dose max < 24 Gy (en Gy)	12.1 (-)	9.1 (8.4-12)	0.1797	10.6 (9.1-12.1)	10.2 (8.4-12)	0.4386		
Grêle Dose max < 27Gy (en Gy)	20.4 (16.1-27.2)	19.0 (11.9-28.6)	0.3958	19.3 (13.0-27.2)	20.2 (11.9-28.6)	1.0000		
Grêle V16 Gy <5cc (en cc)	7.00 (0-47.2)	1.67 (0-300)	0.7954	2.40 (0-50)	150 (0-300)	0.7429		
Recrudescence des douleurs								
Volume PTV (en cc)	69.1 (14.8-207.9)	42.4 (20.0-173.1)	0.5066	64.8 (14.8-207.9)	173.1 (-)	0.1545		
Odynophagie								
Volume PTV (en cc)	66.4 (14.8-204.4)	70.35 (28.4-207.9)	0.6224	68.0 (14.8-207.9)	25.6 (20-89)	0.1416		
Dose max œsophage (en Gy)	23.8 (8.6-28.4)	26.9 (13.4-27.7)	0.3271	25.8 (8.6-28.4)	22.1 (20.3-26.8)	0.5399		
Dose œsophage 1cc (en Gy)	17.2 (6.4-24.6)	23.0 (10.5-25.6)	0.2963	19.5 (6.4-25.6)	17.5 (13.6-19.6)	0.8065		
Dose œsophage 2,5cc (en Gy)	14.8 (5.5-23.4)	21.3 (9.6-22.9)	0.3262	19.6 (5.5-23.4)	14.8 (11.8-18.8)	0.3570		
Dose œsophage 5cc (en Gy)	10.4 (2.1-18.1)	17.5 (7.8-20.7)	0.1510	13.7 (2.1-20.7)	10.4 (6.2-18.1)	0.9025		
Œsophage V21 Gy (en cc)	0.28 (0-8.6)	0.9 (0-4.7)	0.5982	1.90 (0-8.6)	0.03 (0-0.4)	0.1944		
Diarrhée								
Volume PTV (en cc)	64.8 (14.8-207.9)	204.4 (-)	0.1217	59.2 (14.8-207.9)	188.8 (173.1-204.4)	0.0323		
Grêle Dose max < 27Gy (en Gy)	19.2 (11.9-27.2)	28.6 (-)	0.1111	19.3 (13.0-27.2)	20.2 (11.9-28.6)	1.0000		
Grêle V16 Gy <5cc (en cc)	1.5 (0-50)	300 (-)	0.1048	2.40 (0-50)	150 (0-300)	0.7429		
Côlon V20 < 20cc (en Gy)	0 (0-0)	86 (-)	0.0455	0 (0-0)	86 (86-86)	0.0455		
Dose max côlon/sigmoïde (en Gy)	8.8 (0-13.4)	-	-	8.8 (0-13.4)	-	-		
<30Gy								
Asthénie								
Volume PTV (en cc)	68.0 (14.8-207.9)	42.4 (-)	0.6648	68.0 (14.8-207.9)	42.4 (34.6-89.0)	0.8527		

II.3.2.2. Toxicité tardive et survenue d'événements osseux

Aucune toxicité médullaire radio-induite n'a été observée à 12 mois ou chez les longs survivants. On notait une névralgie cervico-brachiale de grade 1 en territoire irradié C7 à type de paresthésies bilatérales des membres supérieurs à 3 mois, ne nécessitant pas de traitement et spontanément résolutive.

Il est à noter la survenue de deux événements osseux (4%) de type tassement sur 49 vertèbres traitées, un à 3 mois sur une vertèbre T4 irradiée et un, préexistant avant traitement, à 6 mois sur une vertèbre C6. Les MV étaient secondaires à un cancer du rein dans le premier cas et de la prostate dans le second. Le traitement a consisté en une poursuite du traitement morphinique de palier 3 et de l'acide zolédronique, sans nécessité de prise en charge chirurgicale ou radio-interventionnelle. Les deux MV présentaient des caractéristiques de lésions lytiques avant le traitement.

II.3.3. Evaluation de la toxicité de l'acide zolédronique

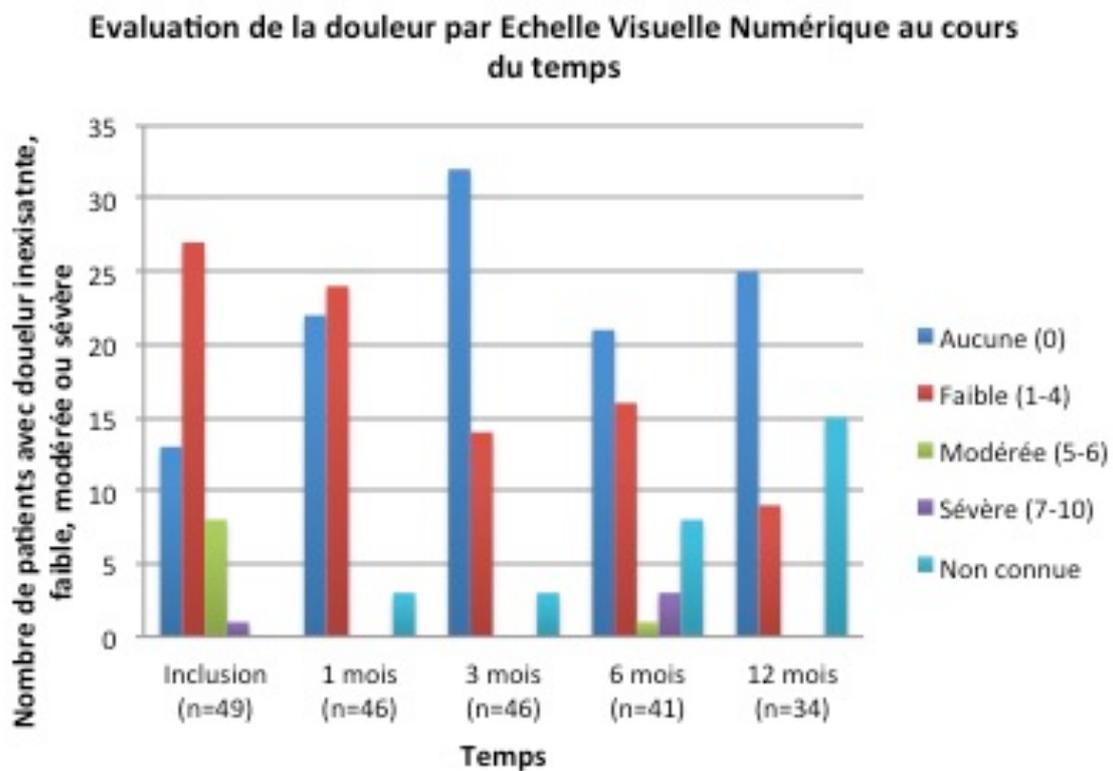
Les injections d'acide zolédronique ont été bien tolérées chez la majorité des patients sans aucun effet secondaire (70%), ou effets secondaires modérés de grade 1 ou 2 à type d'asthénie (n=5) et syndrome pseudo grippal ou arthromyalgies (n=6). Par contre, il est à noter un cas de nécrose mandibulaire, de grade 3, pris en charge chirurgicalement par curetage osseux. Ce cas d'ostéonécrose mandibulaire (ONM) a été observé chez un patient antérieurement traité par un autre biphosphonate (clodronate) et pour lequel un switch par denosumab a été effectué durant le traitement associé à du sunitinib puis de l'everolimus, inhibiteur de mTOR.

Concernant la toxicité biologique, on observait, une lymphopénie de grade 3 et 2 de grade 4 à 1 mois non préexistante à la SBRT, et 3 cas de lymphopénie de grade 3 à 3 mois. A 6 mois, il a été décrit un cas d'anémie de grade 3 chez un patient sous docétaxel ainsi qu'une lymphopénie de grade 3 et une autre de grade 4 respectivement chez un patient sous docétaxel et sous 5 fluoro-uracile associé à l'oxaliplatine. A un an, on dénombrait un cas d'insuffisance rénale de grade 3.

II.3.4. Evaluation de la douleur et du contrôle antalgique

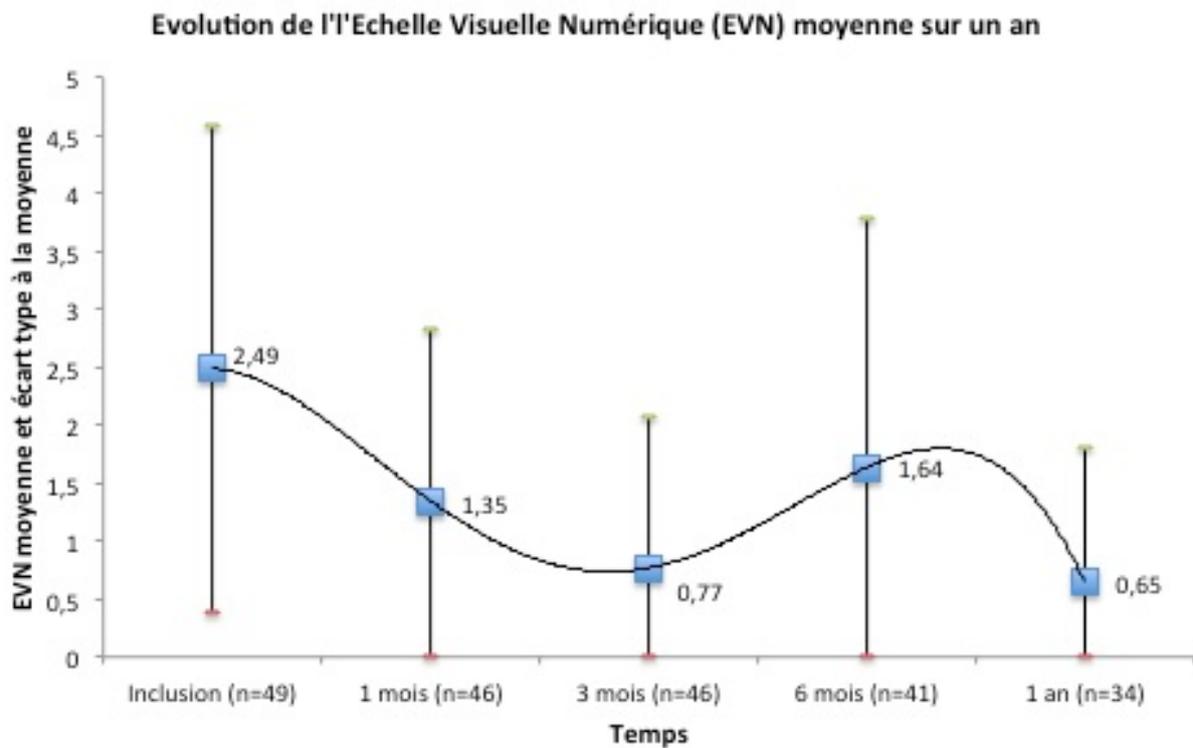
On observait une diminution significative de la moyenne de l'EVN à 1 mois ($p=0,0125$), 3 mois ($p<0,0001$), 6 mois ($p=0,04$) et 1 an ($p=0,0002$) après radiothérapie stéréotaxique en comparaison à celle lors de l'inclusion. Le nombre de sites lésionnels ne présentant aucune douleur a augmenté à 1 ($n=22$) et 3 mois ($n=32$) en comparaison à l'inclusion ($n=13$) alors que le nombre de sites lésionnels affectés par des douleurs faibles (EVN 1-4), modérées (EVN 5-6), ou sévères (EVN 7-10) a diminué dans le même temps (Figure 2A).

Figure 2A. Evaluation de l'importance de la douleur par Echelle Visuelle Numérique (EVN) au cours du temps



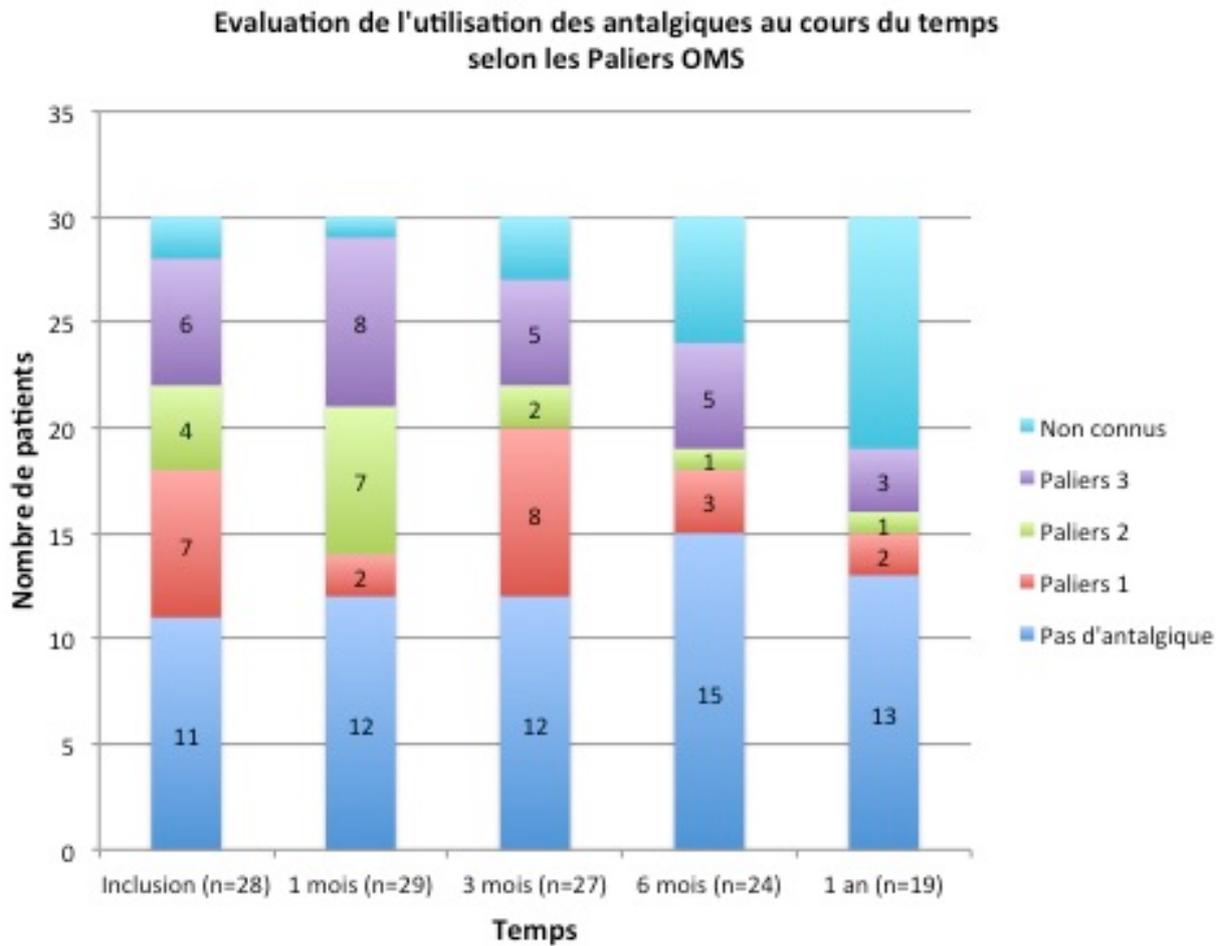
Il était observé un léger regain de l'EVN moyenne à 6 mois avant nouvelle diminution à 1 an (Figure 2B).

Figure 2B. Evolution de l'Echelle Visuelle Numérique (EVN) moyenne sur un an



Concernant le recours aux antalgiques, à 6 mois post SBRT, il a été observé une augmentation du nombre de patients ne nécessitant aucun traitement (+36,4%), ainsi qu'une diminution du nombre de patients sous paliers 1 (-57,1%), paliers 2 (-75%) et paliers 3 (-16,7%) (Figure 2C).

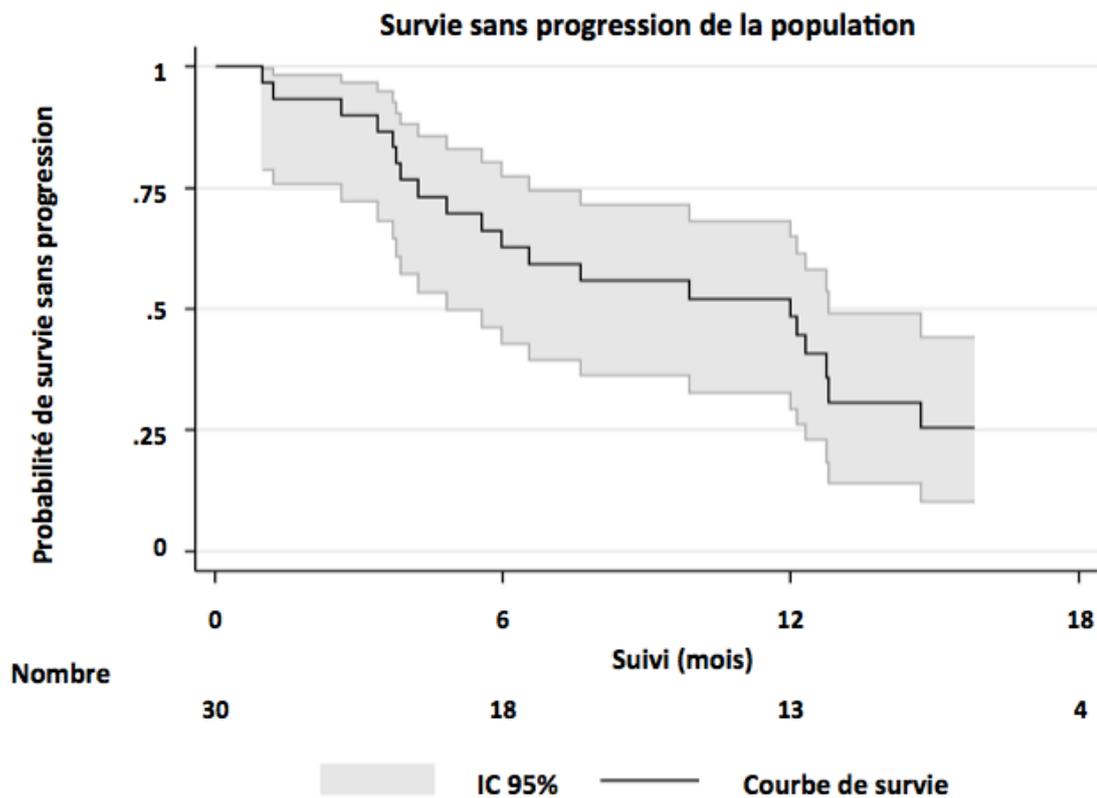
Figure 2C. Evaluation de l'utilisation des antalgiques au cours du temps selon les Paliers OMS



II.3.5. Contrôle tumoral local, survie sans progression et survie globale

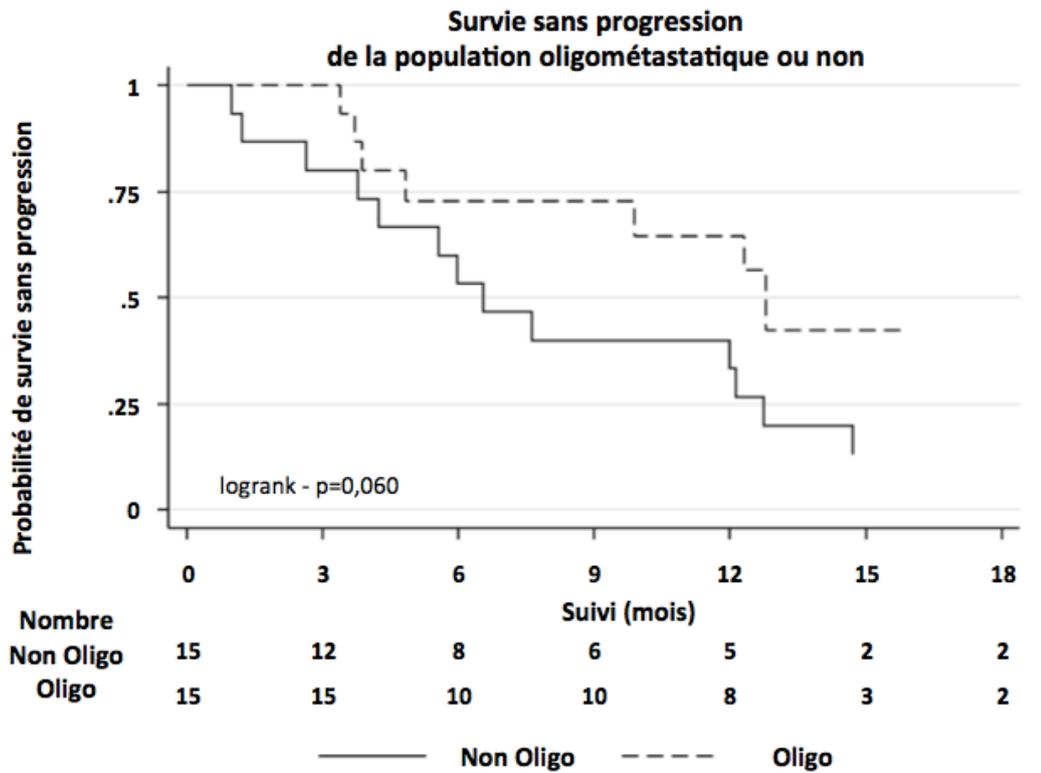
Le contrôle tumoral local a été obtenu dans 94% (3 récurrences en site irradié parmi les 49 vertèbres traitées) basé sur l'analyse IRM à 3, 6 et 12 mois. La survie sans progression à distance à 6 mois, 12 mois et 18 mois, définie sur l'analyse de l'imagerie IRM et TDM, était respectivement de 63% (IC 95% [43%-77%]), 48% (IC 95% [29%-65%]) et 26% (IC 95% [10%-44%]) (Figure 3A).

Figure 3A. Survie sans progression tumorale de la population



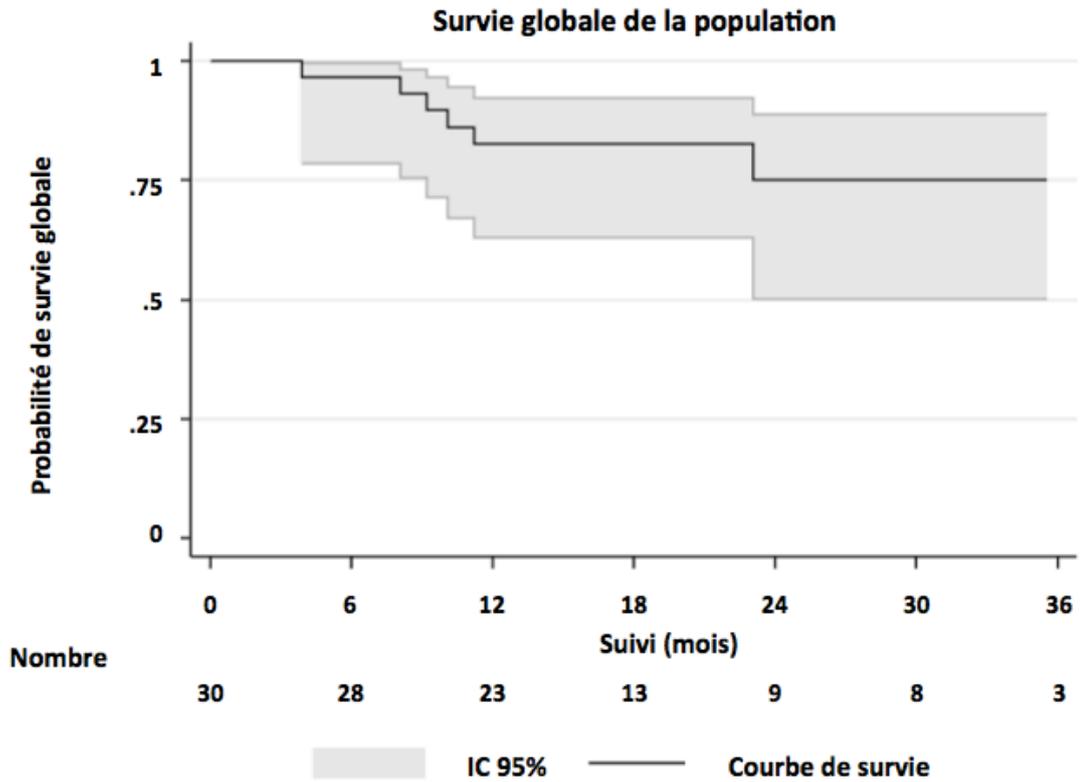
La survie sans progression à un an était plus élevée chez les patients oligométastatiques (65%, IC 95% [34%-84%]) que les patients non oligométastatiques (33%, IC 95% [12%-56%]) avec un résultat à la limite de la significativité ($p=0,06$) (Figure 3B).

Figure 3B. Comparaison de la survie sans progression tumorale dans la population oligométastatique ou non



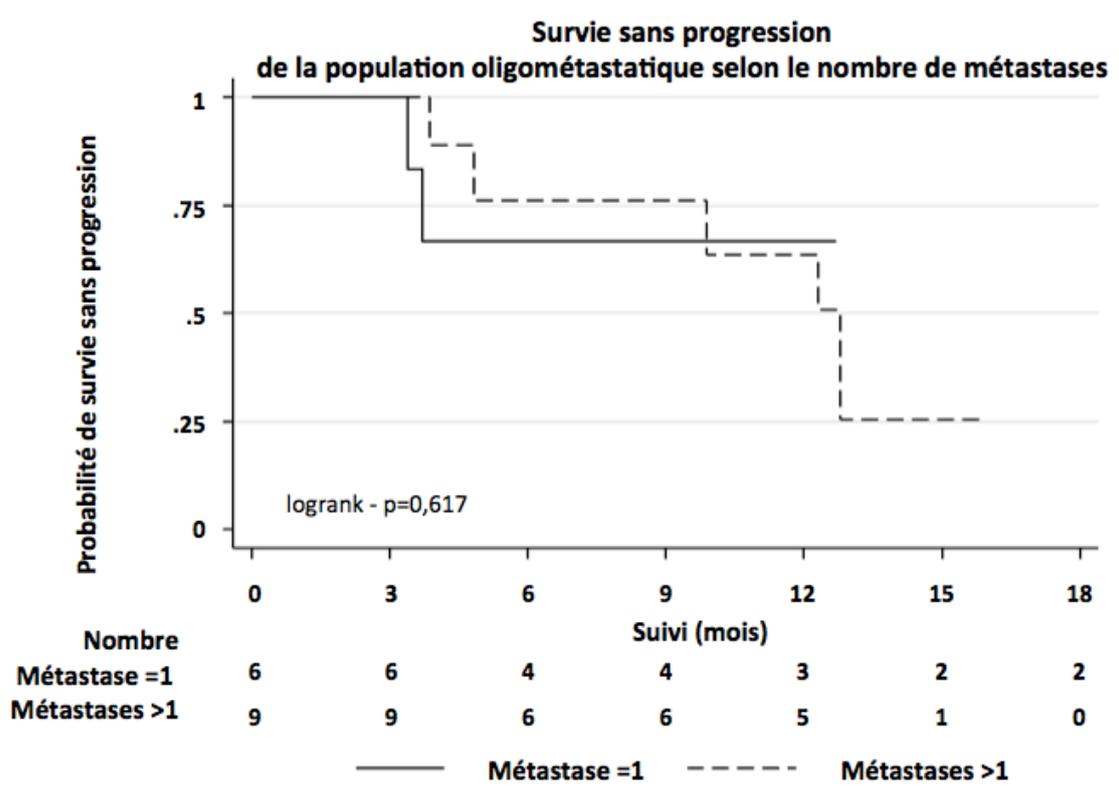
Au moment de l'analyse statistique, 23 patients sur 30 étaient toujours en vie (77% de la population) (Figure 3C).

Figure 3C. Survie globale de la population



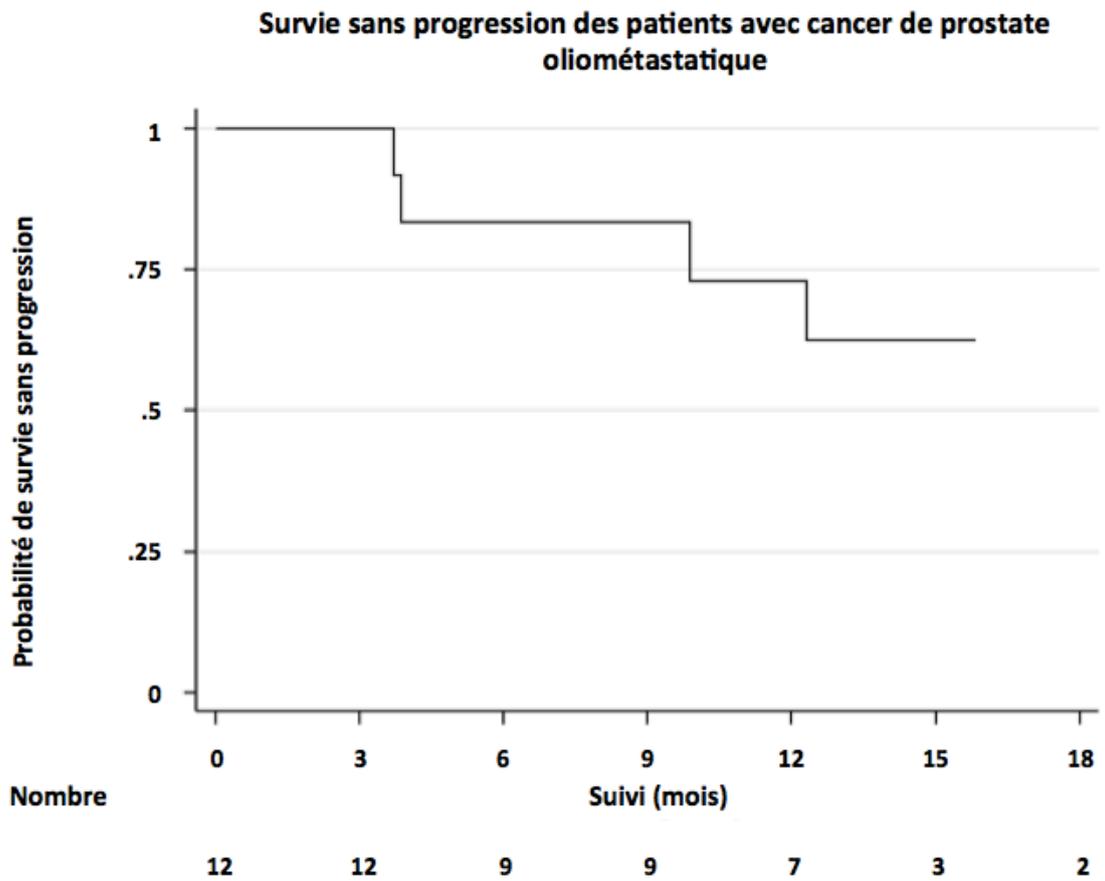
A titre exploratoire, le nombre d'oligométastases (1 vs >1) n'était pas prédictif de la survie sans progression ($p > 0,05$) (*Suppléments Figure 1*).

Suppléments Figure 1. Evaluation de la survie sans progression dans la population oligométastatique en fonction du nombre de métastases



Parmi les 15 patients oligométastatiques, on ne notait aucune rechute locale. La survie sans progression biochimique ou clinique de la maladie était de 83% (IC95% 48%-96%) à 6 mois et 73% (IC 95% 37%-90%) à 1 an chez les patients oligométastatiques affectés par un cancer de prostate (*Suppléments Figure 2*).

Suppléments Figure 2. *Survie sans progression des patients avec cancer de prostate oligométastatique*



II.4. Discussion

Cette étude de phase I visait à évaluer la tolérance de l'AZ en association à une irradiation hypofractionnée à fortes doses (3 x 9 Gy) de MV de cancers solides. A 12 mois et chez les patients longs survivants, aucune toxicité neurologique n'a été rapportée. La tolérance aiguë (< 90j) a été satisfaisante et nous avons observé une diminution significative de la douleur lors de la première année suivant le traitement par SBRT. Le contrôle local était excellent et très peu d'évènements osseux ont été rapportés. Les résultats de survie sans progression et de survie globale étaient encourageants.

Concernant la tolérance clinique du traitement, des études avaient rapporté une augmentation de la toxicité de grade supérieur ou égale à 3 lors de SBRT de MV en association avec un traitement systémique de type sunitinib (54,55). Peu de drogues ont fait l'objet d'études en association à la SBRT de MV mais il est à noter, dans le cas de cette étude avec une molécule de la famille des biphosphonates, que peu de patients ont été affectés par une toxicité de grade 3 pendant le traitement (1/30 soit 3,3%) et à un mois (2/30 soit 6,7%). Par ailleurs, aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Ainsi, la toxicité ne semble pas majorée par l'AZ en comparaison à celle décrite dans la littérature en cas de SBRT sans AZ associé (22,71). Par ailleurs, aucune toxicité médullaire n'a été observée. L'AZ ne semble pas augmenter le risque de myélite radique décrit en cas de SBRT pour le traitement de MV (72).

D'autre part, peu d'évènements osseux sont survenus après SBRT associée à l'AZ. On ne dénombrait que deux évènements osseux (4%) à type de fracture/tassement sur les 49 vertèbres irradiées dont un déjà présent avant le traitement et l'autre d'allure lytique préfracturaire. *Sahgal et al.* ont rapporté 14% de fractures post SBRT, avec 47% (27 sur 57) de nouvelles fractures et 53% (30 sur 57) de lésions tumorales lytiques fracturaires sur progression (63). En cas d'utilisation concomitante de biphosphonates, le taux de tassement vertébral était de 10,3% toutes histologies confondues. Ces bons résultats corroborent le fait que l'AZ contribue à renforcer la densité minérale osseuse après irradiation comme cela a déjà été montré *in vitro* (56). Dans leur étude, les cancers du rein se compliquaient dans

15,9% de fractures (36/227), contre 8,3% (1/12) dans la nôtre. Néanmoins, ils n'observaient aucun tassement en cas de cancer de la prostate (0/15) alors qu'un a été décrit dans la population de notre étude (1/22, soit 4,5%). Nous n'avons pas observé de fracture tassement post SBRT sur MV de cancers intestinaux, du sein, du poumon, et de sarcomes contre respectivement 25, 5,7, 13,7 et 13,3% des MV issues de ces cancers d'après leurs résultats. Selon les auteurs, les MV lytiques se compliquaient plus fréquemment de fracture tassement (18,8%) qu'en cas de lésion condensante (4,6%) ou mixte (6,7%). Une étude en analyse multivariée indiquait que les atteintes vertébrales en dessous de T10, avaient un risque 4,6 fois plus accru de lésion par fracture tassement post SBRT (73), ce qui n'était pas le cas dans notre étude (2/19 au dessus de T10 et 0/30 en dessous de T10) avec deux tassements sur lésions C6 et T4 irradiées.

Les principales toxicités (grade 3) ont été observées chez des patients avec des volumes irradiés importants (>170 cc) du fait d'une atteinte vertébrale de contiguïté. Nous avons montré que le volume du PTV était prédictif de la toxicité à court terme. La tolérance du traitement semble donc acceptable et réalisable et nous préconisons, en pratique clinique, de limiter ce volume à moins de 150 cc lors d'une irradiation stéréotaxique en association avec l'AZ. Les toxicités biologiques à type de leucopénie de grade 3 et 4 étaient également notées dans l'étude de *Lee et al.* en cas de SBRT de métastases multiples à la Tomotherapy® (Accuray®), sans association à l'AZ (41). Un seul cas d'insuffisance rénale a été retrouvé à 12 mois, malgré l'adaptation de posologie, chez une patiente avec une insuffisance rénale dont la clairance à l'inclusion était déjà de 39mL/min. Nous déconseillons donc l'adjonction d'AZ en cas d'insuffisance rénale limite à l'inclusion. A propos du cas de nécrose mandibulaire, nous recommandons la plus grande prudence en cas de switch de traitements systémiques pouvant majorer le risque d'ostéonécrose. Son incidence peut atteindre plus de 6 à 10 % avec l'acide zolédronique selon les études (74,75). Une récente revue de la littérature classait les quatre molécules prises par le patient comme pourvoyeurs d'ONM (76).

L'efficacité antalgique, appréciée vis à vis de celle notée à l'inclusion, était excellente. Nous avons montré une diminution significative de l'EVN moyenne tout au long de la première année en comparaison à l'EVN moyenne initiale. Il a également été noté une diminution de la prise d'antalgiques (paliers OMS 1, 2 et 3) à 6 mois et une majoration croissante du

nombre de patients sans aucune douleur les trois premiers mois. Ces résultats corroborent ceux de la littérature (62) mais ne peuvent être confrontés directement, l'évaluation de l'efficacité antalgique n'étant pas effectuée sur les mêmes critères.

L'efficacité anti-tumorale était, quant à elle, tout à fait acceptable. Nous avons observé un contrôle local de 93,9%. Les résultats sont semblables et tout aussi excellents dans les études de SBRT de MV rapportés dans une revue récente de la littérature (71). Au sein de la population oligométastatique, les résultats étaient encore meilleurs avec un contrôle local de 100% en association avec l'AZ. Dans la littérature, des résultats encourageants ont été décrits par *Milano et al.* (77) avec un contrôle local à 2 ans de 87%.

La survie sans progression à distance à un an de la population oligométastatique était plus importante que celle de la population non oligométastatique. Ce résultat à la limite de la significativité peut s'expliquer par le faible effectif de la population dans notre étude.

La survie globale était de 75 % à deux ans (IC 95% 50-89%) dans la population générale et de 92% dans la population oligométastatique (IC 95% 57-98%). Pour comparaison, les résultats de survie globale à deux ans décrits dans les études de patients oligométastatiques étaient de 39% après SBRT de MV secondaires à une néoplasie autre que le cancer du sein (77). Ces données vont dans le sens des données préliminaires d'une possible potentialisation de l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie par l'AZ comme décrit en préclinique (67) d'autant que l'on sait déjà que l'utilisation des biphosphonates, inhibiteurs de la résorption osseuse, a également été approuvée pour le traitement de la maladie osseuse métastatique (78–80).

Salama et al. ont exprimé des résultats de contrôle local, survie sans progression et survie globale à 2 ans de respectivement 53%, 22%, et 57% dans un essai d'escalade de dose en SBRT (81). Ces résultats ne sont pas directement comparables car les populations étaient très hétérogènes en termes d'histologies primitives.

L'effet abscopal est un phénomène dans lequel une radiothérapie locale est associée à la régression d'un cancer métastatique, à distance du site irradié et peut être médié par l'activation du système immunitaire. L'effet abscopal de la radiothérapie localisée sur des métastases non irradiées à distance a été démontré chez des patients ayant reçu un traitement par ipilimumab (82). Les biphosphonates, dont l'AZ, affectent la biologie des

tumeurs et présentent des propriétés immunomodulatrices (68) par la voie du mévalonate stimulant le lymphocyte T (69,70). Les cellules tumorales sont particulièrement sensibles à l'inhibition de cette voie. Les amino-biphosphonates inhibent la prénylation de GTPases (Rho, Ras, Rac, ...) qui jouent un rôle dans les mécanismes de signalisation intracellulaire et stoppent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes (83). L'inhibition de la voie du mévalonate dans les cellules dendritiques par l'AZ stimule l'activation d'antigènes spécifiques des cellules lymphocytaires $\gamma\delta$ -T. Les lymphocytes Natural Killer (NK), et cellules $\gamma\delta$ -T induisent alors la sécrétion d'interféron- γ qui exerce, secondairement, une puissante cytotoxicité anti-tumorale (84). C'est possiblement ce rôle d'immunomodulation qui est observé indirectement dans cette étude avec l'hypothèse d'un effet systémique et une survie sans progression à distance à 6 mois de 62,7%. Le peu de lymphopénies observées dans notre étude ne réduisait pas la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes. Ceci ouvre des perspectives intéressantes en termes de ciblage médié par la réponse immunitaire avec des molécules de type anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA4. Une étude a montré que des doses de 8 à 10 Gy par fraction, fractionnement de notre étude, semble produire le maximum d'effets lors d'un traitement par radiothérapie combiné à un anticorps anti-CTLA-4 (85). De nombreuses molécules ont été testées mais plusieurs questions demeurent quant au fractionnement à choisir chez des patients sélectionnés pour adapter les drogues utilisées afin que les résultats immuno-modulateurs soient pertinents (86).

Autre point à nuancer, la majorité des patients (56,7%) de la population étaient affectés par un adénocarcinome prostatique. Les bons résultats obtenus peuvent donc être supérieurs à ceux obtenus dans une population plus hétérogène d'un point de vue anatomopathologique d'autant que la survie de ce type d'histologie primitive est relativement meilleure. Malgré cela, nos résultats en termes de survie globale et de survie sans progression, notamment pour les patients oligométastatiques, restent tout à fait concordants avec ceux publiés dans la littérature (87). Un autre point est l'absence de prise en compte de l'évaluation de la qualité de vie. Des études ont en effet prouvé que la réduction de la douleur, secondaire à des métastases osseuses s'accompagnait également d'une amélioration fonctionnelle des symptômes associés, tels que fatigue, détresse, troubles du sommeil et somnolence (88,89). Des outils ont donc été créés, dont le MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory), comme méthodes d'évaluation de la douleur et de ces symptômes associés au sein d'une cohorte de

patients traités par SBRT de MV (62). Les auteurs ont montré une amélioration fonctionnelle de ces symptômes au fil du temps, après traitement, en plus de l'amélioration antalgique. Ceci présage une possible amélioration de la qualité de vie des patients de notre étude du fait des bons résultats observés.

II.5. Conclusion

L'association d'AZ combiné à la SBRT dans le traitement des métastases vertébrales est bien tolérée et semble réduire le taux de tassements vertébraux. Ces résultats sont prometteurs à long terme avec une excellente efficacité antalgique et un bon contrôle tumoral local, sans toxicité neurologique tardive. Ils devront être validés par des études de phase II/III.

II.6. Résumé

Introduction : La radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (SBRT) des métastases vertébrales (MV) donne de bons résultats en termes de contrôle local, mais augmente le risque fracturaire sur le volume traité. De plus, la SBRT peut avoir un effet sur les taux de rechute systémique, même si la plupart des patients rechutent encore à distance du site irradié. Des études précliniques et cliniques ont démontré que l'acide zolédronique (AZ) réduit non seulement le risque fracturaire, active le remodelage osseux, mais augmente également la réponse immunitaire et la radiosensibilité. Cette étude visait à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'AZ en association à la radiothérapie.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude multicentrique de phase 1 combinant la SBRT (3 x 9 Gy, 90% de la dose prescrite sur 90% du PTV) et l'AZ (12 injections mensuelles) chez des patients atteints de MV (NCT01219790). Les critères d'inclusion étaient la présence de MV avec une distance minimale de 5 mm entre le GTV et la moelle épinière, une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Les critères d'exclusion étaient un antécédent d'irradiation de la MV, ou un déficit neurologique symptomatique ou progressif. Les GTV, CTV et PTV ont été définis selon le consensus international de radio-chirurgie (ISRC). L'objectif principal était l'absence de toxicité médullaire à un an. Les objectifs secondaires étaient la tolérance aiguë, la survenue d'évènements osseux, le contrôle antalgique et local, la survie sans progression à distance et la survie globale.

Résultats : Trente patients (25 hommes, 5 femmes, âge médian 66 ans, suivi médian de 19,2 mois) ont été traités sur 49 MV (8 cervicales, 19 thoraciques, 19 lombaires, 3 sacrées) secondaires à des cancers solides de la prostate (17), du rein (3), du sein (3), du poumon (3), du côlon-rectum (2), et de sarcomes (2). Vingt-sept cancers sur trente étaient des adénocarcinomes. Le volume moyen du PTV était de 77,3 cc (min 6,5 cc ; max 207,9 cc). Une toxicité aiguë muqueuse de grade ≥ 3 a été notée chez 1 patient durant le traitement et chez 2 patients à un mois. Ces patients avaient de gros volumes irradiés (PTV > 170 cc). Il n'y avait aucune toxicité neurologique tardive à un an mais une névralgie cervico-brachiale de grade 2, résolutive, a été rapportée à 3 mois sur une vertèbre C7 irradiée. L'EVN moyenne de la

douleur a diminué significativement à 1 mois (1,35 ; $p=0,0125$), 3 mois (0,77 ; $p<0,0001$), 6 mois (1,64 ; $p=0,04$) et 1 an (0,65 ; $p=0,0002$) par rapport à l'inclusion (2,49). Un tassement vertébral en zone irradiée a été noté sur deux vertèbres traitées (4%). Le contrôle local a été obtenu dans 94 % des irradiations (3 récurrences locales).

Conclusion: L'association d'AZ combiné à la SBRT dans le traitement des métastases vertébrales est bien tolérée et semble réduire le taux de tassements vertébraux. Les résultats sont prometteurs à long terme avec une excellente efficacité antalgique et un bon contrôle tumoral local, sans toxicité neurologique tardive.

III. Conclusion générale

Les difficultés de prise en charge de la maladie métastatique rachidienne imposent des traitements multidisciplinaires par l'emploi de techniques de plus en plus perfectionnées (chirurgie, radiologie interventionnelle, molécules à usage systémique, radiothérapie, médecine nucléaire, etc.) chez des patients au pronostic souvent réservé.

En radiothérapie, dans des cas sélectionnés, l'avènement de la SBRT permet de s'affranchir de l'éventuelle radiorésistance des tumeurs en augmentant les doses par fraction pour améliorer le contrôle local tout en préservant la moelle épinière à proximité. La détermination du volume cible est alors primordiale pour ne pas entraîner de toxicité médullaire iatrogène.

Fort de données précliniques prometteuses, cette étude prospective multicentrique de phase I s'est donc intéressée à la tolérance et l'efficacité d'une telle technique en association à l'AZ. Nous avons montré que la tolérance clinico-biologique de la SBRT rachidienne combinée à l'AZ est satisfaisante en phase aiguë avec très peu de toxicité de grade 3. De plus, aucune toxicité médullaire à un an n'a été observée. Le faible taux de tassements vertébraux observé au sein de la population laisse présager un effet protecteur de l'AZ sur le risque fracturaire en zone irradiée. L'efficacité antalgique décrite par notre équipe est très bonne et le contrôle local excellent. Comme cela a déjà été montré avec certains immunomodulateurs, nos résultats de survie sans progression et de survie globale peuvent faire espérer un effet abscopal de cette association et il semblerait que les patients oligométastatiques puissent en tirer un bénéfice encore plus important.

Toutes ses données devront être confirmées par de futurs essais randomisés de phase III pour valider ce type de traitement en routine.

IV. Références

1. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *The oncologist*. 2004;9 Suppl 4:14–27.
2. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997 Jan;69(1-2):1–18.
3. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1423–36.
4. 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 Apr;75(1):54–63.
5. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):291–8.
6. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct 1;57(2):452–64.
7. Noël G, Boisserie G, Feuvret L, Mazon J-J. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales : réflexions, controverses et questions sans réponse en 2004. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Jan;91(1):81–93.
8. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol*. 1998 Jun;47(3):233–40.
9. Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning A-M, Hoffmann T, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol*. 1995 Mar;34(3):179–84.
10. Hennequin C, Dubray B. Le rapport alpha/bêta revisité à l'heure de l'hypofractionnement. *Cancer Radiothérapie*. 2013 Oct;17(5-6):344–8.
11. Supiot S, Paris F. Radiobiologie appliquée à l'endothélium. *Cancer Radiothérapie*.

2012 Feb;16(1):11–5.

12. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101 Suppl 3:413–8.
13. De Salles AAF, Pedroso AG, Medin P, Agazaryan N, Solberg T, Cabatan-Awang C, et al. Spinal lesions treated with Novalis shaped beam intensity-modulated radiosurgery and stereotactic radiotherapy. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101 Suppl 3:435–40.
14. Ryu S, Jin J-Y, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer*. 2007 Feb 1;109(3):628–36.
15. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101 Suppl 3:402–5.
16. Gerszten PC, Burton SA, Welch WC, Brufsky AM, Lembersky BC, Ozhasoglu C, et al. Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2244–54.
17. Gerszten PC, Burton SA, Belani CP, Ramalingam S, Friedland DM, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for the treatment of spinal lung metastases. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2653–61.
18. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007 Jan 15;32(2):193–9.
19. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jan 1;55(1):162–7.
20. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, Bilsky MH, Hunt MA, Zatzky J, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):53–61.
21. Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, Lovelock M, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Neurosurgery*. 2004 Apr;54(4):823–30; discussion 830–1.
22. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine*. 2007 Aug;7(2):151–60.

23. Chang EL, Shiu AS, Lii M-F, Rhines LD, Mendel E, Mahajan A, et al. Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5):1288–94.
24. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, Sanford D, Collins BT, Moulds JC, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1796–802.
25. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu M-R, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82(2):185–90.
26. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):947–52.
27. Thariat J, Fric D, Kerr C, Leysalle A, Angellier G, Dejean C, et al. Métastases osseuses : les nouvelles techniques d'irradiation et traitements combinés ablatifs décalent-ils les standards ? *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Nov 1;100(11):1187–97.
28. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology*. 1976 Dec;121(3 Pt. 1):663–7.
29. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e597–605.
30. Patel VB, Wegner RE, Heron DE, Flickinger JC, Gerszten P, Burton SA. Comparison of whole versus partial vertebral body stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat*. 2012 Apr;11(2):105–15.
31. Nelson JW, Yoo DS, Sampson JH, Isaacs RE, Larrier NA, Marks LB, et al. Stereotactic body radiotherapy for lesions of the spine and paraspinal regions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1369–75.
32. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):215–22.
33. Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, Bauer HJ, Rose PS, Olivier KR, et al. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):e803–9.
34. Al-Omair A, Masucci L, Masson-Cote L, Campbell M, Atenafu EG, Parent A, et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine

stereotactic body radiotherapy. *Neuro-Oncol.* 2013 Oct;15(10):1413–9.

35. Amdur RJ, Bennett J, Olivier K, Wallace A, Morris CG, Liu C, et al. A prospective, phase II study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases. *Am J Clin Oncol.* 2009 Oct;32(5):515–20.

36. Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):499–506.

37. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis J-M, 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 May;2(5):540–9.

38. Gagnon GJ, Nasr NM, Liao JJ, Molzahn I, Marsh D, McRae D, et al. Treatment of spinal tumors using cyberknife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery.* 2009 Feb;64(2):297–306; discussion 306–7.

39. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR Jr, Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery.* 2009 Feb;64(2 Suppl):A67–72.

40. Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang Y-F, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine.* 2011 Apr;14(4):537–42.

41. Lee IJ, Seong J, Lee CG, Kim YB, Keum KC, Suh CO, et al. Early clinical experience and outcome of helical tomotherapy for multiple metastatic lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr 1;73(5):1517–24.

42. Levine AM, Coleman C, Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. *Neurosurgery.* 2009 Feb;64(2 Suppl):A54–9.

43. Sahgal A, Ames C, Chou D, Ma L, Huang K, Xu W, et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 1;74(3):723–31.

44. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Lerner J. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery.* 2009 Dec;65(6):1052–61; discussion 1061–2.

45. 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 Aug;6(4):347–54.
46. Tsai J-T, Lin J-W, Chiu W-T, Chu W-C. Assessment of image-guided CyberKnife radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):119–27.
47. Wowra B, Zausinger S, Drexler C, Kufeld M, Muacevic A, Staehler M, et al. CyberKnife radiosurgery for malignant spinal tumors: characterization of well-suited patients. *Spine*. 2008 Dec 15;33(26):2929–34.
48. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):484–90.
49. Chung Y, Yoon HI, Kim JH, Nam KC, Koom WS. Is helical tomotherapy accurate and safe enough for spine stereotactic body radiotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Feb;139(2):243–8.
50. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, Lis E, Shi W, Zhang Z, et al. Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine*. 2013 Mar;18(3):207–14.
51. Thariat J, Leysalle A, Vignot S, Marcy P-Y, Lacout A, Bera G, et al. Traitement local ablatif de la maladie oligométastatique osseuse (hors chirurgie). *Cancer Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5-6):330–8.
52. Tubiana M. La prévention du cancer et la relation dose–effet : l’effet cancérogène des rayonnements ionisants. *Cancer/Radiothérapie*. 2009 Jul;13(4):238–58.
53. A. Cochet, C. Rousseau, S. Dewas, S. Supiot, F. Brunotte, G. Truc, S. Bourdin, P. Maingon, G. Crhange, J. Talbot. Fluorocholine (F-18)(FCH) PET/CT for guiding Image-Guided Salvage Intensity-Modulated Radiation Therapy (IG-sIMRT) in occult recurrence of prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 37. Available from: http://download.springer.com/static/pdf/507/art%253A10.1007%252Fs00259-010-1557-3.pdf?auth66=1391165639_4d0038f494a72908c4235ddf29b7d971&ext=.pdf
54. Kao J, Chen C-T, Tong CCL, Packer SH, Schwartz M, Chen S-H, et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases : Final report of a prospective clinical trial. *Target Oncol*. 2013 May 10;

55. Straka C, Kim DWN, Timmerman RD, Pedrosa I, Jacobs C, Brugarolas J. Ablation of a site of progression with stereotactic body radiation therapy extends sunitinib treatment from 14 to 22 months. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):e401–3.
56. Arrington SA, Damron TA, Mann KA, Allen MJ. Concurrent administration of zoledronic acid and irradiation leads to improved bone density, biomechanical strength, and microarchitecture in a mouse model of tumor-induced osteolysis. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):284–90.
57. Supiot S, Thillays F, Lisbona A, Paumier A, Carrie C, Pommier P. Étude en cours de phase I de radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques avec acide zolédronique pour les métastases osseuses vertébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5-6):545.
58. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 May 1;84-B(4):521–9.
59. Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine*. 1990 Jan;15(1):1–4.
60. 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 Mar 15;79(4):965–76.
61. Garg AK, Wang X-S, Shiu AS, Allen P, Yang J, McAleer MF, et al. Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3509–16.
62. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Selek U, Gning I, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):395–402.
63. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, Al-Omair A, Boehling N, Balagamwala EH, et al. Vertebral Compression Fracture After Spine Stereotactic Body Radiotherapy: A Multi-Institutional Analysis With a Focus on Radiation Dose and the Spinal Instability Neoplastic Score. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3426–31.
64. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458–68.
65. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al.

Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):36–43.

66. Mañas A, Casas F, Ciria JP, López C, Sáez J, Palacios A, et al. Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. *Clin Transl Oncol*. 2008 May;10(5):281–7.

67. Algur E, Macklis RM, Häfeli UO. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2):535–42.

68. Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 1;18(13):3524–31.

69. Dieli F, Gebbia N, Poccia F, Caccamo N, Montesano C, Fulfaro F, et al. Induction of gammadelta T-lymphocyte effector functions by bisphosphonate zoledronic acid in cancer patients in vivo. *Blood*. 2003 Sep 15;102(6):2310–1.

70. Dieli F, Vermijlen D, Fulfaro F, Caccamo N, Meraviglia S, Cicero G, et al. Targeting human {gamma}delta T cells with zoledronate and interleukin-2 for immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2007 Aug 1;67(15):7450–7.

71. Pichon B, Thillays F, Bourgier C, Mahé M-A, Supiot S. [Hypofractionated stereotactic radiotherapy of bone metastases]. *Cancer Radiothérapie*. 2014 Aug;18(4):342–9.

72. Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Crocker I, Shu H-KG. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: an evidence-based review. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:979214.

73. Rose PS, Laufer I, Boland PJ, Hanover A, Bilsky MH, Yamada J, et al. Risk of Fracture After Single Fraction Image-Guided Intensity-Modulated Radiation Therapy to Spinal Metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5075–9.

74. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580–7.

75. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99–102; discussion 99–102.

76. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015 May;41(5):455–64.

77. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic

body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):878–86.

78. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3719–36.

79. Gnant M. Can Oral Bisphosphonates Really Reduce the Risk of Breast Cancer in Healthy Women? *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3548–51.

80. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for Treatment and Prevention of Bone Metastases. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 10;23(32):8219–24.

81. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2962–70.

82. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):925–31.

83. Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone*. 2001 Dec;29(6):553–9.

84. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*. 2000 Jul 15;96(2):384–92.

85. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5379–88.

86. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jun;41(6):503–10.

87. Kirkpatrick JP, Kelsey CR, Palta M, Cabrera AR, Salama JK, Patel P, et al. Stereotactic body radiotherapy: A critical review for nonradiation oncologists. *Cancer*. 2014 Apr 1;120(7):942–54.

88. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt

2):6236s – 6242s.

89. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2007;(37):16–21.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de thèse :

Etude de phase 1 multicentrique prospective de radiothérapie hypofractionnée à fortes doses de métastases osseuses vertébrales non compressives en association avec l'acide zolédronique : efficacité et tolérance.

RESUME

Cette étude multicentrique de phase 1 visait à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'acide zolédronique (AZ) combiné à une radiothérapie stéréotaxique chez 30 patients atteints de métastases vertébrales (MV) (n=49) (NCT01219790). L'objectif principal était la toxicité médullaire à un an. Les objectifs secondaires étaient la tolérance aiguë, la survenue d'évènements osseux, le contrôle antalgique et local. Il n'y avait aucune toxicité neurologique tardive à un an. L'association d'AZ combiné à la SBRT dans le traitement des MV a été bien tolérée et semble réduire le taux de tassements vertébraux (4%). Une toxicité aiguë muqueuse de grade ≥ 3 a été notée chez 1 patient durant le traitement et chez 2 patients à un mois. Les résultats sont prometteurs à long terme avec une excellente efficacité antalgique et une diminution significative de l'EVN moyenne de la douleur à 1 mois ($p=0,0125$), 3 mois ($p<0,0001$), 6 mois ($p=0,04$) et 1 an ($p=0,0002$) par rapport à l'inclusion. Le contrôle tumoral local était excellent (93,9%).

MOTS-CLES

Radiothérapie stéréotaxique, SBRT, acide zolédronique, efficacité, tolérance, métastases vertébrales, toxicité, contrôle local