

R. Hustinx
B. Sautois
G. Jérusalem
J. Foidart

Radiothérapie métabolique des douleurs osseuses métastatiques

La radiothérapie métabolique des métastases osseuses est un traitement palliatif de la douleur. Cet objectif est rempli dans la grande majorité des cas, sans effets secondaires cliniquement ressentis par le patient. Tous les patients en dissémination osseuse ne peuvent cependant bénéficier de cette approche qui, lorsqu'elle est choisie, doit toujours être appliquée dans un cadre multidisciplinaire. Les lésions accessibles à ce traitement doivent avoir démontré leur caractère ostéocondensant en scintigraphie. La fonction rénale

et la réserve médullaire sont des paramètres importants, l'élimination des radiopharmaceutiques étant urinaire et leur toxicité, médullaire. Les situations particulières telles que risque fracturaire important ou compression médullaire sont des contre-indications. Le traitement est simple dans son principe et dans sa réalisation. Il permet une amélioration très significative de la qualité de vie, tout en réalisant des économies substantielles en terme de coût de santé publique.

Mots-clés :

- radiothérapie métabolique
- douleurs osseuses
- métastases osseuses

Radionuclide therapy for bone pain palliation

Radionuclide therapy of bone metastases is aimed at pain palliation. This objective is fulfilled in most cases, without experiencing any clinically observable side effects. Not all patients may benefit from this approach however, which, when chosen, should always be applied within a multidisciplinary setting. Lesions amenable to this treatment must have demonstrated their osteoblastic character on bone scan. Renal function and medullary reserve are important parameters, as the radiopharmaceuticals are cleared through the urinary system and their toxicity affects the bone marrow. Specific situations such as high fracture risks or medullary compression constitute contraindication to the treatment. This approach is very simple in both its principle and its realization. It significantly improves the quality of life, while reducing the overall health care costs.

Med Hyg 2003; 61 : 1560-4

Introduction

La dissémination métastatique osseuse est une complication rencontrée dans de nombreuses pathologies néoplasiques, les plus fréquemment impliquées étant les cancers du sein et de la prostate. La douleur constitue un problème d'importance pour de nombreux patients dans cette situation. On estime que celle-ci constitue le symptôme majeur chez 75% des sujets en dissémination osseuse.¹ La douleur a un impact considérable sur la qualité de vie des patients, leur niveau d'autonomie et leurs activités quotidiennes.

Les traitements symptomatiques systémiques (antidouleurs, anti-inflammatoires) sont largement prescrits dans ce contexte, mais leur efficacité se réduit avec la progression de la maladie. Dans un grand nombre de cas, les dérivés opiacés doivent être administrés à doses croissantes, avec des effets secondaires souvent non négligeables. La radiothérapie externe palliative est le plus souvent bien tolérée et très efficace. Jusqu'à 80% des patients ainsi traités rapportent une amélioration subjective. Néanmoins, l'apparition de sites secondaires multiples, associés à des douleurs dont la localisation peut être imprécise ou varier dans le temps, limite l'utilisation de la radiothérapie externe locale. L'irradiation hémicorporelle peut être utile, mais sa toxicité en limite la répétition.

La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique constitue une option thérapeutique séduisante dans le cadre des néoplasies disséminées au squelette. Il s'agit d'administrer au patient un radiopharmaceutique dont l'accumulation est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux. De façon schématisée, on distingue deux types de métastases osseuses : les lésions ostéocon-

densantes ou ostéoblastiques, et les lésions ostéolytiques. Les premières présentent un remodelage accru avec une prépondérance de la néoformation osseuse. Elles accumulent les diphosphonates marqués et sont donc aisément visualisées en scintigraphie osseuse. Les secondes présentent essentiellement, voire quasi exclusivement une ostéolyse périlésionnelle de telle sorte que la scintigraphie squelettique peut être négative par défaut relatif d'accumulation du traceur, si la vitesse de croissance de la métastase est très élevée. Le caractère lytique ou condensant des lésions est un paramètre essentiel, qui va conditionner l'accessibilité de la maladie à une éventuelle radiothérapie métabolique. Quel que soit le mode prépondérant néanmoins, le turn-over résorption/adsorption est très largement supérieur au turn-over physiologique. L'avantage d'une telle approche thérapeutique est son caractère à la fois systémique et ciblé : de multiples sites lésionnels sont ainsi traités, tout en épargnant, relativement, les tissus sains. Ces traitements sont donc le plus souvent bien tolérés, avec une toxicité inférieure à celle des autres thérapies systémiques.

Les différents radiopharmaceutiques proposés dans la palliation des algies osseuses secondaires sont exposés dans le tableau 1, avec leurs caractéristiques physiques. Le ³²P n'est plus utilisé depuis longtemps, et n'est mentionné qu'à titre anecdotique. En Belgique et en Suisse, seuls le ¹⁵³Sm-EDTMP (Quadramet®) et le ⁸⁹Sr (Métastron®) sont commercialisés. Tous reposent sur le même principe : il s'agit d'administrer par voie intraveineuse un radio-isotope émetteur de rayonnement β et présentant un tropisme ostéoblastique propre ou couplé à un pharmacologique dont l'accumulation est directement proportionnelle à l'activité ostéoblastique. Ainsi, les lésions secondaires osseuses seront irradiées préférentiellement, avec l'effet biologique attendu. Il est important de bien comprendre que dans ce type de traitement, la zone

	³² P	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm-EDTMP	⁸⁶ Re-HEDP	^{117m} Sn-DTPA
Demi-vie (en jours)	14,3	50,5	1,95	3,77	13,6
Energie β moyenne	0,70	0,58	0,22	0,33	–
Parcours moyen (en mm)	8,7	8	3	5	0,3
Dose	444 MBq	150 MBq	37 MBq.kg ⁻¹	1.3 GBq	2-10 MBq.kg ⁻¹
Temps de réponse (en jours)	14	14-28	2-7	2-7	5-19
Durée de réponse (en semaines)	10	12-26	8	8-10	12-16
Imagerie γ	Non	Non	Oui	Oui	Oui

Tableau 1. Caractéristiques des différents radiopharmaceutiques.

de remaniement osseux pérítumorale, responsable des douleurs osseuses constitue la cible principale, et non les cellules néoplasiques. S'il existe un effet tumoricide, celui-ci n'est rien d'autre qu'un bénéfice collatéral, ces traitements n'ont pas la capacité de contrôler l'évolution tumorale.

Les propriétés physiques et la biodistribution du radiopharmaceutique idéal peuvent être définies en termes physiques et biologiques.

- L'énergie du rayonnement β est un paramètre essentiel. Elle conditionne le parcours moyen, et donc l'effet thérapeutique. L'énergie doit cependant être limitée de manière à réduire l'irradiation des tissus sains périlésionnels, en l'occurrence les cellules souches de la moelle hématopoïétique.
- La biodistribution du radiopharmaceutique doit entraîner un bon rapport cible/bruit de fond, avec une élimination urinaire rapide de la fraction libre.
- La période effective doit réaliser le compromis entre un débit de dose efficace d'une part des mesures de radioprotection limitées et une toxicité modérée d'autre part. Le traitement doit en effet rester compatible avec une activité et un mode de vie aussi normaux que possible.
- L'émission d'un rayonnement γ concomitant constitue un atout supplémentaire, car il permet la réalisation d'une imagerie.

Réponse thérapeutique

Quel que soit le radiopharmaceutique, le taux de réponse est de l'ordre de 60 à 80%, parmi lesquels 30% des patients rapportent une suppression totale des douleurs.^{2,3,4}

Le temps de réponse et la durée de celle-ci varie largement suivant la molécule employée. L'amélioration se fait sentir dès les quelques

jours qui suivent l'injection de ¹⁵³Sm-EDTMP, mais il faut attendre deux à quatre semaines pour le ⁸⁹Sr. Ces différences sont en relation avec le débit de dose, plus haut pour le premier que pour le second. En corollaire, l'effet bénéfique persiste plus longtemps pour le ⁸⁹Sr (trois à six mois) que pour le ¹⁵³Sm-EDTMP (deux à trois mois). Dans 10 à 20% des cas, une exacerbation temporaire des douleurs peut s'observer peu après l'injection du traceur. Cette exacerbation est d'intensité modérée et limitée dans le temps, mais il est important d'en avertir les patients et d'adapter le traitement antalgique en conséquence. Elle est par ailleurs souvent prédictive d'une bonne réponse.⁵

Lorsqu'un premier traitement s'est révélé efficace, il peut éventuellement être répété à plusieurs reprises par la suite, de manière sûre et avec une efficacité qui souvent se maintient.^{6,7}

Toxicité

La toxicité est essentiellement hématologique et se limite à une thrombopénie et une leucopénie transitoires. Son importance est liée à la dose administrée d'une part et à la réserve médullaire d'autre part. Elle aura tendance à être plus marquée lorsque le radiopharmaceutique est administré en conjonction avec des drogues cytotoxiques ou après une irradiation hémicorporelle. Aux doses recommandées, et chez la plupart des patients, elle n'a pas d'expression clinique. Le temps nécessaire à la récupération médullaire dépend du traitement: quatre à six semaines pour le ¹⁵³Sm-EDTMP, douze semaines pour le ⁸⁹Sr. Bien entendu, elle pourra n'être qu'incomplète chez les patients présentant une infiltration tumorale médullaire. Il a également été rapporté deux cas de leucémies myéloïdes aiguës chez des patients traités par ⁸⁹Sr pour cancer prostatique.⁸ Ces patients avaient préalablement reçu d'autres traitements potentiellement leukémogènes. Il conviendra néanmoins d'être attentif à cet effet toxique potentiel, surtout si la tendance à proposer la radiothérapie métabolique de plus en plus tôt dans le décours de la maladie se confirme.

Indications

Le choix des indications et la sélection des patients conditionnent la réussite du traitement. Les patients souffrant de métastases osseuses issues de cancer prostatique et dans une moindre mesure de cancer mammaire sont les plus susceptibles de bénéficier du traitement. Néanmoins, toutes les lésions osseuses à caractère ostéoblastique peuvent potentiellement répondre à la radiothérapie métabolique. Il est important d'effectuer une sélection des patients sur base de la scintigraphie osseuse.

Bibliographie

- 1 Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: Pathophysiology

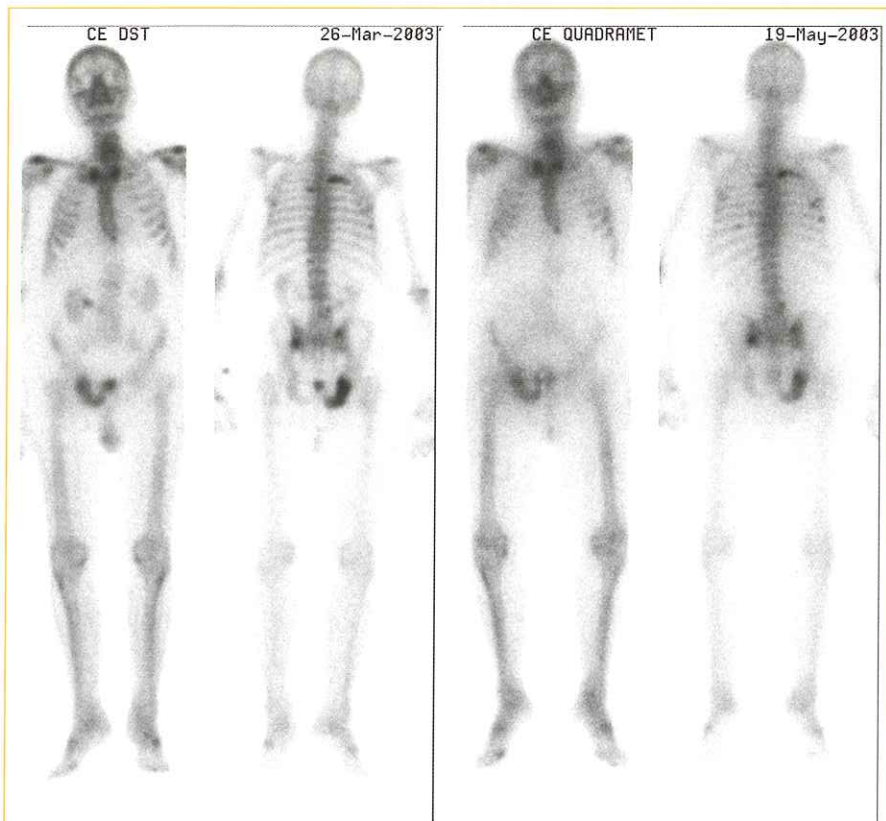


Fig. 1. Scintigraphie osseuse obtenue après injection de ^{99m}Tc -HDP (images de gauche) montrant des métastases costales, sacro-iliaques et au niveau du bassin. La scintigraphie réalisée six heures après l'administration de 2,6 GBq de ^{153}Sm -EDTMP (images de droite) montre une distribution tout à fait similaire.

- and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-24.
- 2 Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 therapy for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64: 816-22.
 - 3 Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Rhenium-186 HEDP for the treatment of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 33-40.
 - 4 Collins C, Eary JF, Donalson G, et al. Sm-153 EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-44.
 - 5 ■ ■ Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42: 895-906.
 - 6 ■ ■ Silberstein EB. Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000; 20: 240-9.
 - 7 Fuster D, Herranz R, Alcover J, et al. Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 270-4.
 - 8 Kossman SE, Weiss MA. Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2000; 88: 620-4.
 - 9 Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64: 816-22.
 - 10 Quilty PM, Kirk D, Bolder JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33-40.
 - 11 Sciuto R, Festa A, Tofani A, et al.

Celle-ci prédit en effet la biodistribution du radiopharmaceutique thérapeutique. La scintigraphie permet également d'évaluer, en conjonction avec l'hémogramme, l'éventuelle infiltration médullaire et son étendue. Un envahissement tumoral extensif, indiqué à la scintigraphie par un aspect de «super scan» ou une hyperfixation des diaphyses des os longs constitue un facteur de mauvais pronostic. Une anamnèse et un examen physique approfondis sont également nécessaires, afin de déterminer avec précision la source des douleurs. Les symptômes résultant de lésions des tissus mous ou les douleurs neurogènes ne seront évidemment pas soulagés, et le choix erroné d'une radiothérapie métabolique prive les patients du traitement approprié. Des signes de compression médullaire sont une contre-indication absolue, et doivent être rapidement investigués. Ces patients doivent bénéficier d'une radiothérapie externe réalisée en urgence. L'insuffisance rénale aiguë ou chronique, la grossesse, une leucopénie (< 3000/ml), et une thrombopénie (< 100 000/ml) sont les autres contre-indications au traitement.

La radiothérapie métabolique est un traitement palliatif des douleurs osseuses. Une réponse tumorale a été observée dans les études d'escalade de dose, mais elle est inhabituelle aux doses couramment utilisées. L'emploi de doses supérieures est cependant limité par la toxicité médullaire.

L'action sur la douleur est souvent inversement corrélée à l'extension de la maladie. Un traitement réalisé de façon précoce, sur un nombre limité de métastases, est généralement plus efficace que lorsque la maladie est étendue.⁹ En outre l'apparition de douleurs liées à des métastases préexistantes mais cliniquement silencieuses est retardée par un traitement précoce.¹⁰

Des développements possibles sont en cours d'évaluation. Par exemple, la réponse peut être améliorée, sans augmentation de la toxicité, par l'utilisation de radiosensibilisants tels que les dérivés du platine à faible dose.¹¹ L'administration combinée de radiopharmaceutiques à période courte et à période longue serait intéressante, avec une action à la fois rapide et prolongée.

Aspects pratiques

Sur le plan de la radioprotection, les mesures appliquées après un tel traitement sont réduites. L'administration est réalisée en ambulatoire. Pour le ^{89}Sr l'absence de rayonnement γ limite le potentiel d'exposition de la population générale et de l'entourage du patient. Les précautions sont essentiellement destinées à éviter les contaminations. En effet, le sang, les fèces et l'urine restent modérément radioactives en particulier la semaine qui suit l'injection. Pour autant que le patient ne soit pas incontinent, aucune collecte des déchets n'est nécessaire. Il n'existe pas de recommandations strictes concernant l'isolement des patients, mais d'une manière générale les mesures de radioprotection appliquées s'inspirent de celles en usage après un traitement par I-131 pour hyperthyroïdie. Le délai permettant la crémation de sujets décédés peu après l'injection de ^{89}Sr , avec la libération dans l'atmosphère de traces d'isotopes à longue période (^{90}Sr), est un problème particulier non résolu.

La distribution du ^{153}Sm -EDTMP est en tous points comparable à celle des agents diagnostiques utilisés en scintigraphie osseuse. Les études de pharmacocinétique montrent une clairance sanguine rapide, de l'ordre de 85% de l'activité injectée en trente minutes. L'élimination est exclusivement rénale avec 35% environ de l'activité retrouvée dans l'urine dans les six heures suivant l'injection. Le squelette concentre deux tiers environ de l'activité injectée. La présence d'un rayonnement γ et les doses totales administrées, relativement élevées vont évidemment modifier les règles de radioprotection par rapport à celles appliquées pour le ^{89}Sr . L'irradiation γ du personnel médical, une heure après l'injection de 3,7 GBq a été estimée à 300 $\mu\text{Sv/h}$ au contact de la poitrine du patient, 20 $\mu\text{Sv/h}$ à un mètre et 1 $\mu\text{Sv/h}$ à trois mètres. Toutes les mesures effectuées dans notre service ont montré un débit de dose, à hauteur de poitrine et à un mètre, inférieur à 20 $\mu\text{Sv/h}$ six

Platinum compounds as radiosensitizers in strontium-89 metabolic radiotherapy. *Clin Ter* 1998; 149: 42-7.

Adresse des auteurs :

Drs Roland Hustinx et
Jacqueline Foidart
Médecine nucléaire
Drs Brieuc Sautois et
Guy Jérusalem
Oncologie médicale
Centre hospitalier universitaire
de Liège
Sart Tilman, B35
4000 Liège
Belgique
rhustinx@chu.ulg.ac.be

heures après l'injection. Les mesures de radioprotection sont donc assez simples. Préalablement à l'administration du radiopharmaceutique et après celle-ci, il convient d'assurer une bonne hydratation du patient, favorisant l'élimination urinaire. L'injection est réalisée dans un local isolé, dans le service de médecine nucléaire, et le patient y reste pendant six heures. Une scintigraphie corps entier est ensuite réalisée et le patient est alors autorisé à quitter le service. Une sonde urinaire est préalablement mise en place chez les patients incontinents.

Conclusion

La radiothérapie métabolique reste large-

ment sous-employée. Il s'agit pourtant d'un traitement efficace et sûr. La clé du succès dépend largement d'une sélection appropriée des patients. Les meilleurs candidats sont des sujets présentant plusieurs sites algiques, mais dont la dissémination reste limitée. Le cancer de la prostate répond souvent mieux que le cancer du sein. Les lésions isolées sont préférentiellement traitées par irradiation externe. Les effets secondaires et les contre-indications du traitement sont limités, mais doivent être bien connus. Si le rapport coût/efficacité de ce type de traitement reste méconnu, les études préliminaires sont extrêmement encourageantes, et l'impact sur la qualité de vie est formellement établi.

QCM D'AUTOÉVALUATION

(Suite à la page 1580)

- **Intérêt des médicaments anti-obésité dans le traitement du diabète de type 2**
(voir article p. 1535)

1. Les études cliniques contrôlées versus placebo réalisées récemment avec les deux nouveaux médicaments anti-obésité chez les patients obèses diabétiques de type 2 montrent que :

- L'orlistat entraîne une perte de poids généralement plus importante que la sibutramine
- La diminution du taux d'HbA_{1c} sous sibutramine est indépendante de la perte de poids observée
- L'orlistat provoque une diminution plus ample et plus reproductible de l'HbA_{1c} que la sibutramine
- La sibutramine entraîne une amélioration plus globale du profil de risque cardiovasculaire que l'orlistat
- La sibutramine améliore la sensibilité à l'insuline en réduisant l'activité sympathique

- **Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1**
(voir article p. 1540)

2. La technique de monitoring du glucose interstitiel en continu :

- Est basée sur la mesure directe et continue du glucose sanguin permettant l'arrêt de l'autosurveillance glycémique capillaire
- Présente l'avantage d'être intrapéritonéale et donc peu encombrante pour le patient

- Est basée sur la mesure du courant électrique généré par l'oxydation du glucose
- Est utilisée dans les unités de soins intensifs en étant reliée directement à une perfusion intraveineuse d'insuline
- Estime la concentration du glucose interstitiel dont les variations sont identiques à celles de la glycémie

- **Essais de prévention du diabète de type 1 : déceptions et espoirs**
(voir article p. 1546)

3. Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles est (sont) correcte(s) ?

- L'administration d'anticorps monoclonaux anti-CD3 permet d'éradiquer les auto-anticorps retrouvés dans le diabète de type 1
- Le diabète de type 1 peut être prévenu grâce à l'administration sous-cutanée d'insuline chez des sujets à haut risque de développer la maladie
- Le fait de trouver un seul type d'auto-anticorps chez un sujet confère à celui-ci un risque moindre de développer un diabète de type 1 qu'un autre sujet porteur de plusieurs types d'autoanticorps
- Les facteurs prédictifs de développer un diabète de type 1 sont essentiellement d'ordre génétique
- L'administration précoce de lait de vache à des nouveau-nés à haut risque de développer un diabète de type 1 est contre-indiquée

Les réponses se trouvent à la page 1583