



**HAL**  
open science

# Evaluation du contrôle local des oligo-métastases osseuses traitées par cyberknife entre 2007 et 2015 à L'Institut de Cancérologie de Lorraine

Jean-François Py

► **To cite this version:**

Jean-François Py. Evaluation du contrôle local des oligo-métastases osseuses traitées par cyberknife entre 2007 et 2015 à L'Institut de Cancérologie de Lorraine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01947069

**HAL Id: hal-01947069**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947069>**

Submitted on 12 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2018

## **THESE**

pour obtenir le grade de

## **DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Jean-François PY**

Le 15 juin 2018

**EVALUATION DU CONTROLE LOCAL DES OLIGO-METASTASES OSSEUSES  
TRAITEES PAR CYBERKNIFE ENTRE 2007 ET 2015  
A L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE**

### **Examineurs de la thèse :**

Monsieur	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
Madame	Sophie COLNAT-COULBOIS	Professeure	Juge
Monsieur	Pedro GONDIM TEIXEIRA	Professeur	Juge
Monsieur	Guillaume VOGIN	Maître de Conférences	Juge
Monsieur	Jean-Christophe FAIVRE	Docteur	Directeur



**Président de l'Université de Lorraine :**

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

### **Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

#### **Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

#### **Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

#### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

#### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU  
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL -  
Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2ème sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4ème sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1ère sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2ème sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2ème sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3ème sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4ème sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2ème sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3ème sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL** Professeur Walter BLONDEL **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

*2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)*

Docteure Isabelle THAON

*3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)*

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)*

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)*

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)*

Docteur Antoine KIMMOUN

*3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

*4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)*

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)*

Docteure Anne-Christine RAT

*3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)*

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

*4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

*3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)*

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

*5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)*

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE**

**DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE** Madame

Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS

Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section :**

**PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-

PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (Allemagne)*

# Remerciements

## **A notre Maître et Président du jury**

Monsieur le Professeur **Didier PEIFFERT**

Professeur en Oncologie-Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse et de juger notre travail. Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir accueillis avec bienveillance dans votre service et pour l'enseignement que vous nous avez donné durant ces cinq années.

Votre savoir et votre jugement critique nous ont beaucoup apporté.

Votre soutien et votre présence à nos côtés, au sein et en dehors du service, dans les épreuves les plus difficiles ont été profondément appréciés.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération sincère et notre profonde gratitude.

## **A nos Juges**

Madame la Professeure Sophie **COLNAT COULBOIS**

Professeure des Universités - Neurochirurgie

Monsieur le Professeur **Pedro GONDIM TEIXEIRA**

Professeur des Universités - Radiologie et Imagerie Médicale

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger notre travail.

Monsieur le Docteur **Guillaume VOGIN**

Maître de Conférences des Universités - Oncologie-Radiothérapie

Nous vous remercions pour votre participation à ce jury de thèse. Nous admirons vos compétences cliniques et l'étendue de vos connaissances encyclopédiques, nous apprécions grandement votre dynamisme et votre humanisme au sein et en dehors du service. Nous vous remercions de nous transmettre avec tant de passion et d'enthousiasme votre savoir et de nous encourager dans nos projets divers.

**A notre Directeur,**

Monsieur le Docteur **Jean-Christophe FAIVRE**

Nous vous remercions chaleureusement de nous avoir confié ce travail qui n'aurait pas pu être mené à bien sans votre grande disponibilité et vos conseils toujours avisés. Vous nous avez guidé à chaque étape de sa réalisation avec une immense patience.

Nous apprécions profondément votre engagement dans la transmission de votre Art, votre combat pour assurer un enseignement de grande qualité aux futures générations.

Que ce travail soit le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## **A nos aînés qui ont contribué à notre formation :**

### *Radiothérapeutes :*

Pr. Didier Peiffert  
Dr. Véronique Beckendorf  
Dr. Claire Charra-Brunaud  
Dr. Valérie Bernier-Chastagner  
Dr. Mihaï Levichi  
Dr. Guillaume Vogin  
Dr. Sophie Renard  
Dr. Anne-Sophie Baumann  
Dr. Anne-Agathe Serre  
Dr. Hinda Mecerem  
Dr. Philippe Royer  
Dr. Jean-Christophe Faivre  
Dr. Maria Jolnerovski  
Dr. Marie-Hélène Baron  
Dr. Myriam Khadige  
Dr. Marc Faraldi

### *Oncologues médicaux :*

Pr. Thierry Conroy  
Dr. Lionnel Geoffrois  
Dr. Céline Gavaille  
Dr. Maria Rios  
Dr. Mathilde Deblock  
Dr. Lionel Uwer  
Dr. Marie Christine Kaminsky  
Dr. Yolanda Fernandez  
Dr. Christelle Clément-Duchene  
Dr. Pierre Lehair  
Dr. Marie François  
Dr. Anne Kieffer  
Dr. Aurélien Lambert  
Dr. Vincent Massard  
Dr. Cyril Abdeddaim  
Dr. Marie Muller

### *Physiciens médicaux :*

Dr. Isabelle Buchheit  
Dr. Vincent Marchesi  
Mr. Florent Courrech  
Mr. Noé Grandgirard  
Mme Lucie Guinement  
Dr. Karine Herlevin  
Dr. Sandrine Huger  
Mme. Emilie Meknaci  
Dr. Fleur Saunier  
Mr. Nicolas Villani

### *Médecins du SISSPO :*

Pr. Ivan Krakowski  
Dr. Hubert Rousselot  
Dr. Nathalie Cretineau  
Dr Aline Henry  
Dr. Cecile Delattre  
Dr. Etienne Duflot

### *Chirurgiens :*

Pr. Frédéric Marchal  
Dr. Philippe Rauch  
Dr. Jean Luc Verhaeghe  
Dr. Emilie Beulque  
Dr. Julie Buhler  
Dr. Sophie Cortese  
Dr Gilles Dolivet  
Pr. Pascal Eschwege  
Dr. Magali Fau  
Dr Judicaël Hotton  
Dr. Lea Leufflen  
Dr. Anthony Manuguerra  
Dr. Romina Mastronicola  
Dr. Marion Pierret  
Dr. Bérengère Phulpin  
Dr. Caroline Denizart

## **A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail :**

A Julia, pour ton aide précieuse dans la préparation et la réalisation de ce projet.

A Florian Baumard, Alexis Sharify et Virginie Morge pour votre aide et vos conseils avisés.

A Florent et Vincent, pour m'avoir accueilli au Cyber et m'avoir grandement facilité le recueil de données.

A Coline et Martine, merci pour cette relecture attentive.

A Guillaume Oldrini, pour ta patience pendant les pauses déjeuner, à lire et relire des images plus ou moins bien préparées.

## **A ceux qui m'ont accompagné pendant ces longues années :**

Au Dr Claire Charra-Brunaud, pour m'avoir si bien encadré tout au long de mon internat. Alors que vos responsabilités multiples dans le service pourraient vous rendre moins disponible, vous avez toujours été présente quand nous en avons besoin. Je vous estime grandement pour votre sens clinique et votre bienveillance auprès de l'équipe.

Au Dr Véronique Beckendorf, passionnée et passionnante radiothérapeute. J'admire votre enthousiasme et vos connaissances encyclopédiques qui dépassent la sphère de l'Oncologie. Nous savions parfaitement vers qui nous tourner dès qu'une question nous dépassait.

Au Dr Valérie Bernier, pour vos compétences et votre douceur dans l'exercice délicat de l'oncopédiatrie.

Au Dr Mihai Levichi, pour votre bienveillance en particulier lors de mon stage à Epinal. Merci pour votre grande disponibilité.

A Anne-Sophie, Maman de rayon. J'admire ta douceur, ta gentillesse auprès des malades. Je te remercie mille fois pour ton compagnonnage en particulier au Cyber et au 5<sup>ème</sup> étage. Merci pour la transmission de tes connaissances avec tant de dynamisme et toujours dans la bonne humeur. Mila en profite pour te remercier également.

A Sophie, pour ta gentillesse et ta disponibilité. J'admire ton organisation et ton sens pratique. J'espère grandement poursuivre l'apprentissage de la curiethérapie à tes côtés.

A Anne-Agathe, ta joie de vivre nous manque déjà. J'admire la rigueur et la précision de ton travail. J'espère que tu reviendras nous voir régulièrement (et je te promets, les trombones dans le café ce n'était pas moi).

Aux « jeunes » radiothérapeutes, Maria, Myriam et Philippe. C'est un plaisir de travailler à vos côtés depuis mes débuts. Merci pour vos précieux conseils et votre patience dans l'encadrement de ce début de « séniorisation ».

Aux médecins du service d'oncologie médicale. Merci de m'avoir accueilli au 2<sup>ème</sup> Daum et de m'avoir tant appris : Pr. Thierry Conroy, Dr. Lionnel Geoffrois, Dr. Céline Gavaille, Dr. Maria Rios, Dr. Mathilde Deblock, Dr. Lionel Uwer, Dr. Marie-Christine Kaminsky, Dr. Yolanda Fernandez, Dr. Christelle Clément-Duchene, Dr. Pierre Lehair, Dr. Anne Kieffer, Dr Aurélien Lambert, Dr. Cyril Abdeddaim et Dr. Marie François.

Aux médecins du SSSPO, merci pour votre patience et vos enseignements, nous admirons votre bienveillance auprès des malades : Pr. Ivan Krakowski, Dr. Hubert Rousselot, Dr. Nathalie Cretineau, Dr. Aline Henry et Dr. Etienne Duflot.

A mes amis et co-internes (actuels et anciens) de rayon :

Ninisse (à ton tour !), Paul(ou), Lapin(ou), Aude (Jade!), Jipounet le surfeur, Andres, Mathou, Nath, Julien, Thomas, Nico (DD), Dany, Raphael, Claire.

A ceux du côté obscur de la force :

Natacha (tu as réussi à me faire apprécier l'hémato !), Guigui (car tu n'es pas comme les autres formes de vie carbonée), Julie (pour m'avoir évité bien des boulettes au 2D), Lorraine G (Laurène ?), Aurélien, Cyril, Marie, Camille S., Delphine, Charlotte, Carole, Chloé, Julie, Jean-Baptiste, Imane, Mathilde C2C., Simon, Albane (verrouille ta session !), Camille J., Théo, Pierre-Olivier.

Et aux autres :

Benoit et Marie, Mister J, House, Boubou, Matthieu, Riazate, Yazan, Médarine, Chaton, Aurélien B., Judicaël, Marion, Lorraine B., Pierre, Magda, Marie G., Anne-Bé, Samantha, Adèle, Hortense et à ceux que j'oublie.

A toute l'équipe d'Hématologie du CHU :

Pour m'avoir accueilli dans votre service, ce stage a été très enrichissant. Un merci tout particulier à Dana pour ta bienveillance et ta gentillesse.

A toute l'équipe de Radiothérapie du CHR d'Epinal :

Merci de m'avoir initié à la Radiothérapie pendant ma première année d'internat.

A toutes les manipulatrices (et aux trop rares manipulateurs) en électroradiologie, à toute l'équipe de physique :

Merci de m'avoir accueilli avec bienveillance, de m'avoir appris les bases de la radiothérapie (avec ce légendaire cours d'initiation à la dosimétrie de Catherine !) et de continuer à m'instruire chaque jour à vos côtés. Merci pour votre patience (et pour ne jamais crier trop fort) quand on se trompe dans les 10 coupes de rectum... Vous participez énormément à la qualité et la bonne ambiance du service.

Un merci tout particulier à Vincent et Florent de m'avoir éclairé sur le fonctionnement du Cyberknife et ses spécificités dosimétriques.

A toute la super équipe de secrétaires du service :

Vous participez grandement à la bonne ambiance de notre service. Merci d'être toujours agréables, souriantes et disponibles et surtout de ne pas trop nous taper sur les doigts quand on ne respecte pas les consignes !

A toutes les infirmières, infirmiers, aides-soignantes et aides-soignants du 1<sup>er</sup> Daum, 1<sup>er</sup> Gallé, 2<sup>ème</sup> Gallé et 2<sup>ème</sup> Daum :

Pour tout ce que vous m'avez appris auprès des patients et que l'on n'apprendra jamais dans les livres.

## **A ma famille :**

A mes parents, qui ont su croire en moi et qui m'ont apporté toute leur aide quand j'en ai eu besoin. Je ne saurais jamais vous dire assez combien je vous aime.

A Cindy, que ce travail soit gage de mon amour, à nos beaux projets en cours et futurs.

A Mila, mon Cœur, tu grandis si vite. Ton petit sourire est mon bien le plus précieux. Comme tu nous le dis si bien, tu es une grande fille, et tu vas t'occuper avec bienveillance de ton « ptit frère » qui arrive bientôt.

A Catherine et Jean-Baptiste, Bénédicte et Ramazan, mes sœurs et beaux-frères, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A ma belle-famille, Martine et Patrick mes beaux-parents, à Cédric et Mélanie, Vincent et Elodie, Tiphanie et Arnaud, mes belles-sœurs et beaux-frères.

A Elena, Lucas, Paul, Lalie, Alan, Léo, Maxime, Rose et Clément, mes nièces et neveux.

A Catherine et Henry.

A Colette, Ghislaine, Jacques et Éric. A la mémoire de Claude.

A la mémoire de mes grands-parents.

## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## **TABLES DES MATIERES**

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	20
A. Epidémiologie .....	20
B. Physiopathologie .....	20
C. Concept d'oligométastases .....	21
D. Prise en charge des métastases osseuses .....	22
1. Médicaments ciblant l'os .....	22
2. Traitements chirurgicaux .....	23
3. Radiologie interventionnelle.....	24
4. Radiothérapie interne vectorisée (RIV).....	25
5. Radiothérapie externe .....	25
a. Radiothérapie conformationnelle conventionnelle .....	25
b. Radiothérapie stéréotaxique.....	26
<b>II. ARTICLE</b> .....	37
A. Résumé en français.....	39
B. Abstract .....	40
C. Introduction .....	42
D. Methods and Materials .....	43
E. Results .....	47
F. Discussion .....	49
G. Conclusion.....	53
H. References .....	54
I. Annexes.....	60
<b>III. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	70

## **I. INTRODUCTION**

### **A. Epidémiologie**

Avec le poumon et le foie, l'os constitue un site propice au développement de la maladie métastatique. Les cancers les plus ostéophiles sont par ordre d'incidence au stade métastatique ceux de la prostate, du sein, de la thyroïde, du poumon, de la vessie et du rein (1).

Les métastases osseuses se développent préférentiellement au niveau du squelette axial (50%), puis dans les os longs (30 %), et dans le gril costal (20 %).

Qu'elles soient lytiques ou condensantes, les métastases osseuses sont responsables d'une morbidité importante du fait de complications spécifiques, regroupées sous le terme d'Evénements Osseux (EO) (2). Ces EO désignent cinq complications objectives de la maladie osseuse :

- fractures pathologiques,
- nécessité d'un traitement par radiothérapie au niveau osseux,
- nécessité d'une intervention chirurgicale osseuse,
- compression médullaire ou nerveuse,
- +/- hypercalcémie, ce critère est aujourd'hui remis en cause puisque ce dernier peut souvent être d'origine paranéoplasique.

Ces complications, en plus de grever la qualité de vie des patients, diminuent leur survie globale. Dans une étude de cohorte de près de trente-six mille patientes nouvellement diagnostiquées pour un cancer du sein, la survie médiane des patientes présentant des métastases osseuses était de 16 mois contre 7 mois pour les patientes métastatiques osseuses présentant un EO associé (3).

### **B. Physiopathologie**

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la colonisation de la moelle osseuse (MO) par les cellules métastatiques (4,5).

La première étape, non spécifique, est l'extravasation des cellules tumorales en dehors des vaisseaux sanguins. La circulation des cellules hématopoïétiques entre les vaisseaux et la MO est facilitée par la présence dans la MO de vaisseaux naturellement fenêtrés appelés sinusoides.

Les cellules tumorales peuvent entrer en compétition avec les cellules souches hématopoïétiques (CSH) au niveau de « niches endostéales ». Ces dernières permettent habituellement le maintien en quiescence des CSH. En exprimant certains chémorécepteurs, les cellules tumorales peuvent se loger dans ces niches, entrer en quiescence, se protéger de l'action cytotoxique d'agents anticancéreux et provoquer des rechutes plusieurs années après le diagnostic (6).

Dans le micro-environnement osseux, les cellules tumorales ont la capacité de produire une large gamme de cytokines et facteurs de croissance qui vont stimuler la production de différents facteurs produits par les ostéoblastes et cellules stromales :

- chémokines (CXCL-12, CXCL-13, XC3CL-1, CCL22),
- cytokines, notamment RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), dont le récepteur est exprimé à la surface des ostéoclastes et conduit à une stimulation de la résorption osseuse,
- métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13),
- sérines protéases (urokinases, hepsines).

Au fur et à mesure la matrice osseuse se décompose, un riche apport en facteurs dérivés de l'os est libéré, entraînant une augmentation de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales. Ces interactions multiples entre cellules tumorales et microenvironnement osseux peuvent contribuer au développement de métastases à la fois à l'intérieur et, potentiellement, à l'extérieur de l'os.

### **C. Concept d'oligométastases**

Le traitement des cancers solides de stade avancé repose sur l'utilisation de thérapies systémiques comprenant chimiothérapies cytotoxiques, manipulations hormonales, thérapies ciblées et immunothérapies. La finalité de ces traitements est de ralentir la progression de la maladie.

Dans l'histoire de la cancérologie, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'évolution naturelle des cancers.

Helmann et Weichselbaum ont développé la théorie des spectres dans laquelle le cancer pourrait se présenter sur un large spectre allant du cancer localisé au cancer métastatique diffus. Il existerait un stade intermédiaire, le stade oligométastatique, dans lequel le nombre de métastases et le nombre de sites atteints seraient limités. L'association d'un traitement

radical de la tumeur primitive à un traitement loco-ablatif des sites métastatiques pourrait alors prolonger la survie des patients (7,8).

Nordlinger *et al.* publiaient en 1996 les résultats d'un registre de 1568 malades traités par résections hépatiques de métastases de cancers colorectaux avec une survie globale à 5 ans de 28 % (9).

De même un registre international des métastases pulmonaires a montré le potentiel curatif des métastasesectomies pulmonaires, tout primitif confondu, avec une survie globale de 36 % à 5 ans chez 5206 malades évalués (10).

La définition de ce stade reste néanmoins inhomogène dans la littérature avec des seuils compris entre trois et cinq métastases et un à trois organes affectés. Le groupe DATECAN (*Definition for the Assessment of Time to Event endpoints in CANcer trials*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) travaille actuellement à une harmonisation des définitions pour améliorer l'inter comparabilité des études cliniques.

#### **D. Prise en charge des métastases osseuses**

La prise en charge des métastases osseuses est multimodale et multidisciplinaire, elle est discutée si possible en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée à l'oncologie osseuse secondaire (RCP OOS). Elle doit s'adapter à l'état général et aux comorbidités du malade, au diagnostic histologique et au stade de la maladie carcinologique.

Les objectifs peuvent être :

- l'obtention d'un contrôle local prolongé,
- la prévention des complications osseuses,
- l'obtention d'un contrôle antalgique satisfaisant,
- la consolidation osseuse.

##### **1. Médicaments ciblant l'os**

On distingue deux classes d'agents anti-résorptifs osseux :

- les Biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate ayant une forte affinité pour l'hydroxyapatite, ils diminuent la résorption osseuse et augmentent la minéralisation en inhibant spécifiquement les ostéoclastes,

- le Denosumab est un anticorps synthétique monoclonal qui se lie au RANKL avec une forte affinité, empêchant son interaction avec RANK.

Les indications approuvées par l'Agence Européenne du Médicament comprennent :

- la prévention des événements osseux dans les cancers solides,
- la prévention des pertes osseuses induites par les traitements antitumoraux dans les cancers du sein et de la prostate.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont également évalué ces traitements en situation adjuvante, en particulier dans les cancers localisés du sein et de la prostate (11–13). Une méta-analyse de 18.766 femmes traitées pour un cancer du sein localisé a montré que l'utilisation d'un biphosphonate en situation adjuvante, chez les femmes ménopausées, induisait une réduction significative des récurrences (toutes récurrences, récurrences à distance, récurrences à distance osseuse), et améliorait la survie spécifique (14).

## 2. Traitements chirurgicaux

Il convient de distinguer la chirurgie à visée carcinologique de celle palliative. L'évaluation préopératoire permet de guider les modalités de la prise en charge, quatre éléments majeurs seront évalués (15) :

- l'espérance de vie, à l'aide du score de Tokuhashi révisé (16), les malades ayant une espérance de vie supérieure à 12 mois (score  $\geq 12$ ) sont potentiellement candidats à une chirurgie ablative, inversement une prise en charge chirurgicale doit être extrêmement réfléchie en cas d'espérance de vie inférieure à 6 mois (score  $\leq 8$ ),
- le statut neurologique, en utilisant le score de Frankel (17) qui classe l'atteinte neurologique en cinq catégories. La durée des symptômes et la cinétique d'aggravation sont deux autres éléments à recueillir,
- l'extension lésionnelle pour s'assurer du caractère résécable de la lésion en cas de chirurgie carcinologique et pour ne pas méconnaître des localisations vertébrales multiples voire une compression médullaire multifocale en cas de chirurgie palliative,

- le risque fracturaire, à l'aide du *Spinal Instability Neoplastic Score* (SINS) (18) pour les métastases rachidiennes, ou le score de Mirels (19) pour les métastases extra rachidiennes.

Dans les atteintes rachidiennes, la chirurgie à visée carcinologique repose sur des procédures de vertébrotomies « en bloc » sans réaliser d'effraction de la capsule tumorale. Quant à la chirurgie à visée palliative, elle est indiquée en cas de compression neurologique évolutive, de fracture pathologique ou de risque fracturaire élevé. Elle repose sur des gestes de décompression circonférentielle du fourreau dural, associée à des gestes de stabilisation pour restaurer les propriétés mécaniques du rachis (implants, vis pédiculaires sus et sous-jacentes reliées par des tiges en titane).

Des techniques mini-invasives ont été développées pour limiter la morbidité chirurgicale et permettre l'initiation rapide des thérapies complémentaires (ostéosynthèse percutanée, décompression percutanée) (15).

### 3. Radiologie interventionnelle

Les abords percutanés mini-invasifs ou vasculaires limitent la morbidité d'une chirurgie invasive. Chaque technique possède ses limites et inconvénients, l'objectif peut être carcinologique (destruction tumorale), ou palliatif (consolidation osseuse, effet antalgique).

Les techniques percutanées comprennent :

- la cimentoplastie (ou vertébroplastie dans le cadre des métastases du rachis) permettant un effet antalgique très rapide et une consolidation osseuse ainsi qu'un effet cytotoxique par nécrose liée à l'hyperthermie dégagée lors de la polymérisation du ciment, la cyphoplastie à ballonnet associe en plus un geste d'expansion intravertébrale stabilisant le rachis,
- l'embolisation alcoolique percutanée permet l'obtention d'une nécrose chimique et un effet antalgique quasi immédiat mais d'une durée ne dépassant habituellement pas cinq mois,
- la radiofréquence, à l'aide d'un courant alternatif, produit une chaleur comprise entre 60 et 100 °C entraînant une destruction des tissus autour de l'aiguille,
- la cryothérapie consiste en une congélation des tissus à l'aide de gaz tel que l'argon,
- l'ablation par ultrasons focalisés permet la destruction tumorale en profondeur sans effraction cutanée.

Les techniques endovasculaires comprennent l'embolisation, préopératoire ou exclusive à visée antalgique, et la chimio-embolisation associant une embolisation endovasculaire à une infusion locale de produit antimitotique.

#### **4. Radiothérapie interne vectorisée (RIV)**

Egalement nommée radiothérapie métabolique, elle consiste en l'administration de radioéléments en source non scellée dont les rayonnements vont détruire les cellules ayant accumulé ce produit. Les substances utilisées en France dans la pathologie métastatique osseuses sont :

- le chlorure de Strontium ( $^{89}\text{Sr}$ ) (METASTRON®), indiqué comme traitement adjuvant ou alternatif à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate (20),
- le Samarium ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam (QUADRAMET®), indiqué dans le traitement des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples d'origines diverses (21),
- le chlorure de Radium ( $^{223}\text{RaCl}$ ) (XOFIGO®), indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastase viscérale connue (22).

L'efficacité de la RIV sur les douleurs osseuses secondaires est démontrée par plusieurs essais cliniques randomisés (23). L'utilisation de ces produits est déconseillée en cas d'altération de la MO en raison de son hématotoxicité.

#### **5. Radiothérapie externe**

##### **a. Radiothérapie conformationnelle conventionnelle**

Sa première indication est antalgique, elle est le standard thérapeutique des métastases osseuses douloureuses avec des taux de réponses antalgiques d'environ 85% et des réponses antalgiques complètes chez un patient sur deux. La douleur est le plus souvent soulagée dans les deux semaines suivant l'irradiation. Les fractionnements utilisés classiquement (8 Gy en 1 fraction, 20 Gy en 5 fractions, 24 Gy en 6 fractions et 30 Gy en 10 fractions) ont une efficacité antalgique comparable et une tolérance similaire, mais le schéma à une fraction est associé à un taux de retraitement plus important (24).

En cas de compression médullaire, véritable urgence thérapeutique, la RCC doit être précédée d'un geste de décompression chirurgicale associé à une stabilisation rachidienne chez les patients opérables dont l'espérance de vie est supérieure à trois mois. En effet les résultats fonctionnels (capacité à marcher, continence, force musculaire) et le contrôle antalgique sont meilleurs avec l'association chirurgie – radiothérapie par rapport à la chirurgie seule (25). Pour les patients présentant une espérance de vie limitée, Maranzano et al. ont évalué dans un essai randomisé deux schémas hypofractionnés (5 Gy x 3 puis 3 Gy x 5 vs 8 Gy x 2) sans différence significative entre les deux bras en matière de réponse, de survie et de toxicité (26). En cas d'irradiation exclusive la radiothérapie doit être commencée sans délai, en cas de chirurgie préalable, elle est débutée deux semaines après l'intervention.

Bien que de nombreux essais randomisés aient documenté l'effet antalgique de la RCC, l'interprétation de ces résultats est un défi compte tenu de la variabilité dans l'évaluation de la réponse. Quand des outils robustes tels que le Brief Pain Inventory (BPI) ou l'International Consensus Palliative Radiotherapy End Point Definition (ICPRED) sont utilisés, le taux de réponse complète varie de 0 à 15% après RCC (27,28).

## **b. Radiothérapie stéréotaxique**

- **Généralités**

La radiothérapie stéréotaxique (RTS) est une technique de radiothérapie utilisant un nombre important de mini-faisceaux convergents au centre de la cible. Elle permet une irradiation très ciblée (précision millimétrique) et à haute dose (doses élevées par fraction et faible nombre de séances) de cibles de faible volume.

Le premier appareil de RTS, nommé Gamma Knife®, fut développé par Lars Leksell en 1967 et est composé de sources convergentes de Cobalt 60 permettant le traitement de lésions intracrâniennes.

La RTS est réalisée à partir d'appareils dits (29) :

- non dédiés, appareils de traitements conventionnels de type accélérateurs linéaires sur lesquels des éléments spécifiques sont ajoutés afin de satisfaire les contraintes géométriques et dosimétriques de la radiothérapie en condition stéréotaxique (ajout

d'un système de collimation type collimateurs circulaires ou collimateurs multilames (MLC) de faible largeur de lames, dits mini- ou micro-MLC),

- dédiés, spécifiquement conçus pour permettre un traitement en conditions stéréotaxiques (Novalis TX®, TrueBeam STX®, Vero®, Versa HD®, Cyberknife®, MRIDian®).

- **Le Cyberknife®**

Le Cyberknife®, développé dans les années 1980, est un système de radiothérapie robotisée guidée par l'image en temps réel. L'accélérateur linéaire de 6 MV est monté sur un bras robotisé à six degrés de liberté. Le système d'imagerie, composé de deux tubes à rayons X, permet la réalisation de clichés orthogonaux pour le contrôle du positionnement du patient.

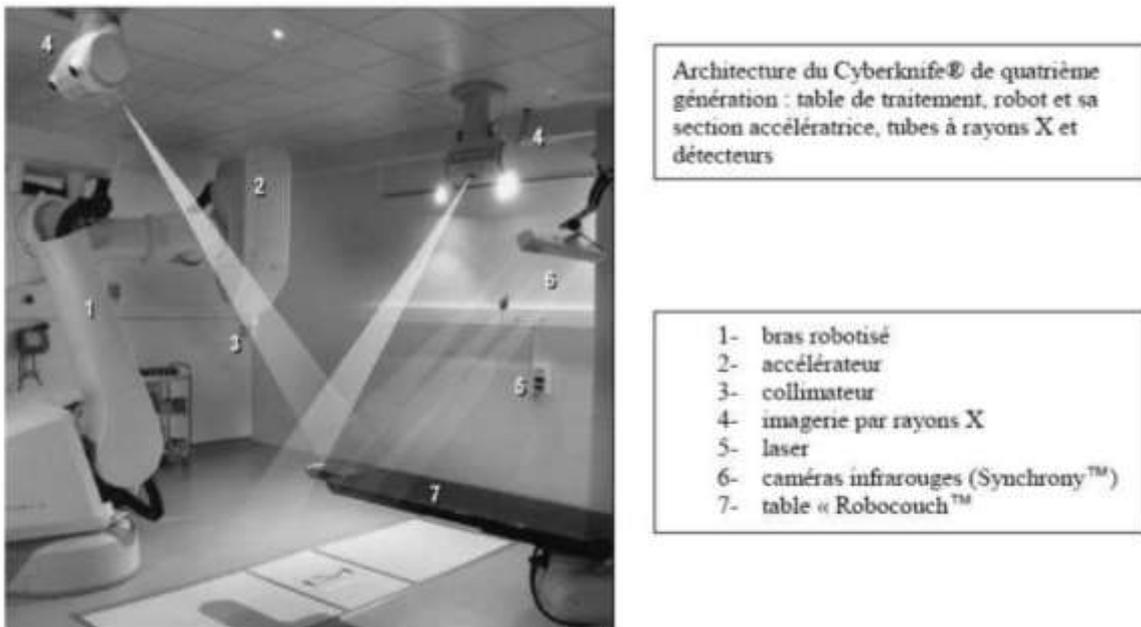


Figure 1. Composants du Cyberknife.

- **Radiobiologie**

La perte de capacité de la cellule à se diviser, causée principalement par la création de cassures double-brin de l'ADN est la cause principale de mort cellulaire (mitotique) après irradiation normo-fractionnée.

Après un siècle de recherche en radiobiologie, cinq facteurs fondamentaux ont été décrits pour interpréter la réponse radiobiologique à l'irradiation (30,31) :

- la repopulation des cellules tumorales,
- la redistribution des cellules dans le cycle cellulaire,
- la réoxygénation des cellules survivantes,
- la radiosensibilité intrinsèque.

Bien après la description des premières courbes de survie cellulaire après irradiation (32), des investigateurs ont développé différents modèles mathématiques pour essayer de modéliser ces courbes. Seul le modèle Linéaire Quadratique (MLQ) est suffisamment consensuel pour qu'il soit utilisé en pratique courante par les radiothérapeutes et radiobiologistes. L'équation du MLQ est la suivante :  $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$ , chaque tissu présente des caractéristiques de radiosensibilité spécifiques (paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  et rapport de radiosensibilité  $\alpha/\beta$ ), le paramètre  $\alpha$  est proportionnel à la dose totale  $D$ , et le paramètre  $\beta$  proportionnel au carré de la dose ( $D^2$ ). L'interprétation radiobiologique de la courbe dose-effet n'est pas consensuelle, Kellerer et Rossi ont développé l'hypothèse que la mort cellulaire était causée soit par une trace de particule dans le noyau, pouvant expliquer la composante linéaire de la courbe, soit par deux traces simultanées qui conduiraient à un événement sublétal et expliqueraient la composante quadratique (33). D'autres hypothèses plus récentes ont été proposées notamment le rôle du transit nucléoplasmique de la protéine kinase ATM qui pourrait fournir une interprétation biologique cohérente de ce modèle (34).

La RTS associe un traitement hypo-fractionné poussé, accéléré (un jour à deux semaines de traitement), possiblement pulsé (si utilisation de multiples mini faisceaux à chaque séance) et un temps d'irradiation augmenté à chaque séance (> 30 minutes).

On considère classiquement qu'il n'y a pas de réparation durant les séances normofractionnées, alors que pour la RTS, la durée prolongée des séances pourrait favoriser la réparation des lésions per-irradiation (35). La repopulation tumorale est en revanche de moindre importance après irradiation à haute dose du fait d'un étalement plus court. Après une irradiation à dose modérée, la progression dans le cycle est ralentie au cours des phases G1 et S et les cellules s'arrêtent en phase G2, les cellules bloquées vont soit compléter leur mitose et progresser en phase G1, soit aboutir à une mort mitotique. Une irradiation à forte dose entraîne un fort retard dans la progression du cycle et beaucoup de cellules meurent dans le cycle où elles ont été irradiées par apoptose ou nécrose cellulaire (36). Enfin du fait des dommages vasculaires après irradiation à forte dose, il est très improbable que la réoxygénation des cellules hypoxiques se produise dans les tumeurs.

Cependant il est possible que la diminution majeure de la consommation en oxygène induite par la mort cellulaire massive après irradiation à haute dose, permette aux cellules hypoxiques survivantes de se réoxygéner (37).

Enfin des éléments majeurs doivent entrer en considération pour analyser la réponse biologique après irradiation à fortes doses par fraction ( $> 10\text{Gy}$ ) : (a) l'apoptose des cellules endothéliales renforce l'effet cytotoxique de l'irradiation sur les cellules tumorales (38,39), (b) les dommages vasculaires induits conduisent indirectement à la mort des cellules tumorales (40) et (c) la réaction immunitaire antitumorale pourrait être renforcée (41).

L'utilisation du MLQ dans cette sphère est de ce fait très controversée, le modèle présenterait de nombreuses limites (22) :

- une incapacité à expliquer les résultats observés cliniquement,
- il est développé sur des cultures cellulaires in vitro et n'évalue donc pas l'effet du rayonnement sur le micro environnement,
- il ne tient pas compte des sous populations clonogènes radiorésistantes telles que les cellules souches tumorales,
- il créait de fausses croyances risquant de faire passer ce modèle comme vérité absolue.

- **RTS et métastases osseuses**

Plusieurs éléments justifient l'évaluation de la RTS dans le traitement des métastases osseuses (42).

Peu d'essais cliniques ont évalué le contrôle local après un traitement par RCC, l'objectif principal étant généralement l'évaluation du contrôle antalgique. Une importante série rétrospective de 603 patients traités par schéma court (8 Gy en 1 fraction ou 20 Gy en 5 fractions) ou long (30 Gy en 10 fractions ou 40 Gy en 20 fractions) rapporte des contrôles locaux à un an de 86% pour les lésions dites « non-mass type » et de 45% pour les lésions « mass type » définies comme franchissant clairement la corticale osseuse. Cette étude rapporte donc un contrôle limité de ces dernières lésions. En supposant une relation dose-effet dans la réponse tumorale des métastases osseuses, ces tumeurs seraient éligibles à une escalade de dose seulement possible par RTS.

Dans le cadre des réirradiations, on peut préjuger que l'efficacité d'un nouveau traitement par RCC sera limitée. En effet une tumeur ayant résisté à une première irradiation ne devrait pas répondre à une nouvelle irradiation avec des doses souvent inférieures à la première. Chow et al. ont randomisé 425 patients nécessitant une réirradiation antalgique en deux bras (8 Gy en 1 fraction vs 20 Gy en plusieurs fractions), les taux de réponses complètes étaient respectivement de 7 et 8% et les taux de réponses partielles de 19 et 25% (43). Dans les deux bras, la réponse antalgique était donc particulièrement faible. La RTS pourrait permettre l'obtention d'une meilleure réponse antalgique et un contrôle local plus prolongé dans le cadre de ces réirradiations.

En situation post-opératoire (compression médullaire, risque fracturaire élevé), une RCC est classiquement réalisée dans les deux semaines suivant l'intervention. Pour ces patients sélectionnés, qui ont une espérance de vie souvent prolongée et qui ont bénéficié d'une chirurgie de réduction tumorale et de stabilisation, un simple traitement adjuvant par RCC, non optimisé pour l'amélioration du contrôle local, peut sembler insuffisant.

- **Indications et non indications**

L'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) recommande de n'utiliser la RTS comme traitement des métastases osseuses rachidiennes que dans le cadre d'essais cliniques (24).

Jabbari et al. ont classifié les critères d'éligibilité et de contre-indications à la réalisation d'un traitement par RTS dans le traitement des métastases osseuses rachidiennes (42) :

- critères d'inclusion optimaux : excellent état général, maladie oligométastatique ou oligo-progressive, cancer primitif contrôlé, atteinte rachidienne limitée à 3 étages vertébraux contigus ou non, stabilité rachidienne (SINS < 7), absence d'extension épidurale ou atteinte minime (Bilsky 0-1), histologie radio-résistante, absence d'antécédent d'irradiation dans les 5 derniers mois,
- critères contre-indiquant le traitement : état général médiocre (ECOG 3-4), progression métastatique diffuse, cancer primitif non contrôlé, atteintes rachidiennes multiples (>3 étages atteints), instabilité rachidienne (SINS 13-28), épiburite de haut grade (Bilsky 3), antécédent de radiothérapie dans les 3 derniers mois, contre-indication à la réalisation d'une IRM ou d'un myélo-scanner.

L'« International Spine Oncology Consortium » a publié un algorithme guidant la prise en charge pluridisciplinaire des métastases rachidiennes (Figure 2 et 3) (44).

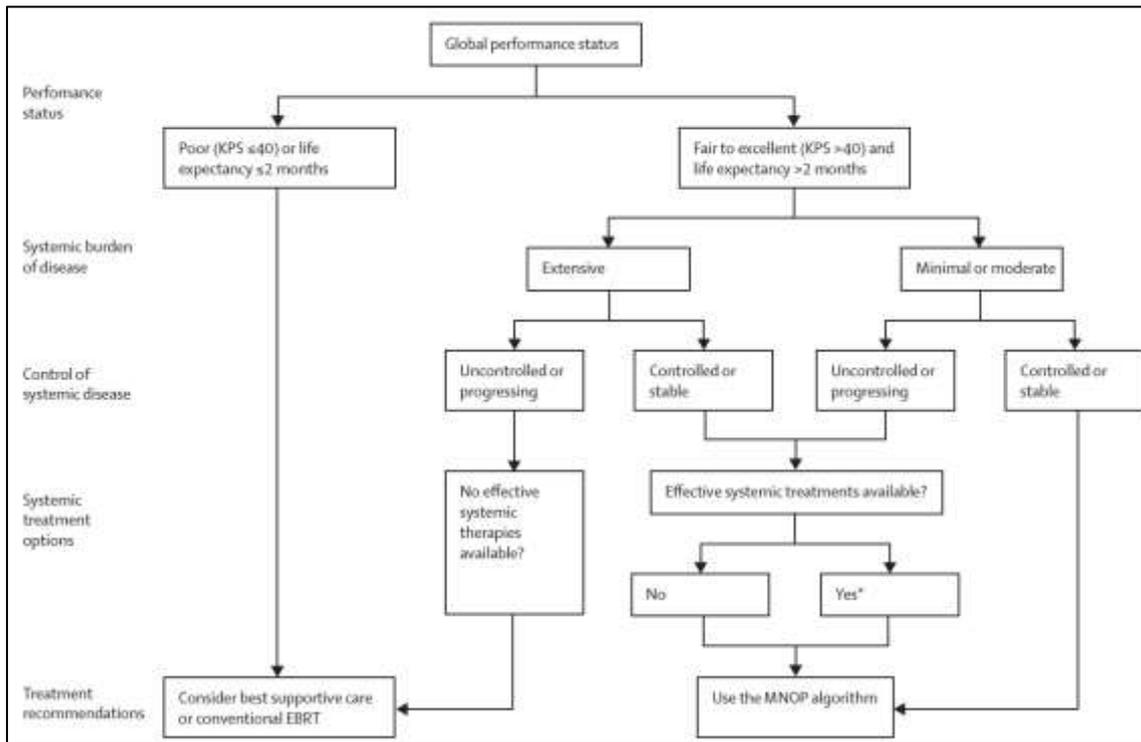


Figure 2. Algorithme d'évaluation initiale des patients atteints de métastases rachidiennes. *KPS = Karnofsky Performans Status, EBRT = External Beam Radiation Therapy. MNOP = Mechanical, Neurological, Oncological, Preferred treatment.*

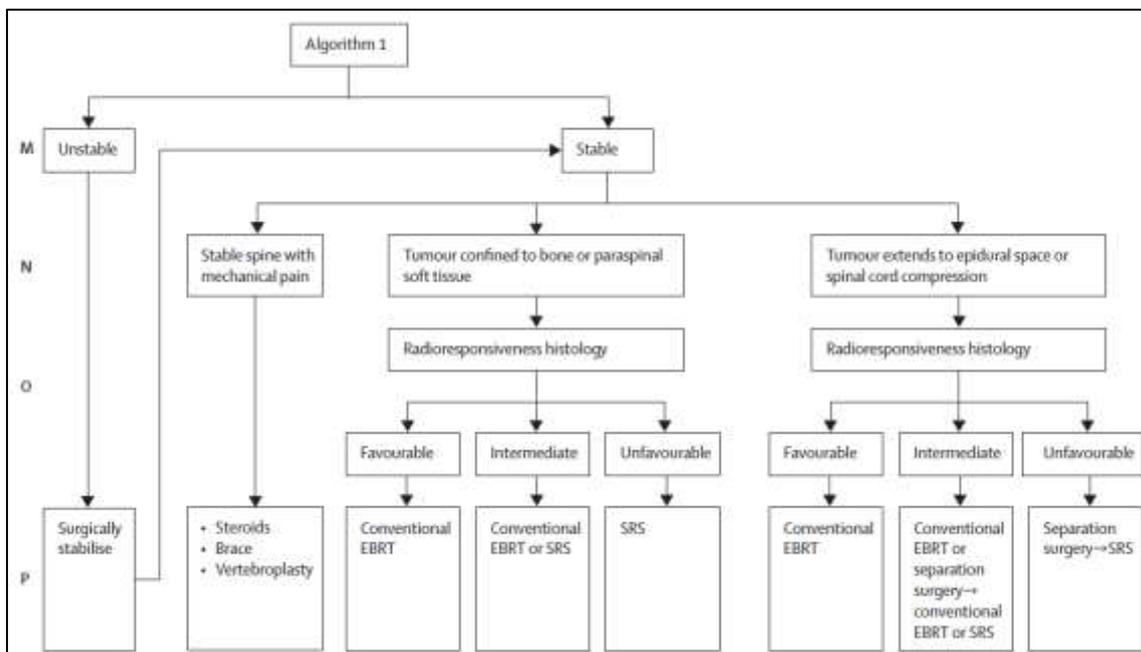


Figure 3. Algorithme MNOP secondaire de prise en charge des métastases rachidiennes. *MNOP = Mechanical, Neurological, Oncological, Preferred treatment, EBRT = External Beam Radiation Therapy. SRS = Stereotactic RadioSurgery*

- **Résultats**

Il n'existe à notre connaissance aucun essai randomisé comparant la RTS à la RCC dans la prise en charge des métastases osseuses. L'essai du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0631 de phase II/III, dont les inclusions pour la phase III sont en cours lors de la rédaction de ce travail, compare le bras RTS avec une fraction unique de 16 à 18 Gy et le bras RCC avec une fraction unique de 8 Gy dans les métastases osseuses du rachis (45).

En l'absence d'essai clinique randomisé, la comparaison des résultats entre ces deux types d'irradiations est difficile d'autant plus que le contrôle local était rarement évalué dans les essais évaluant la RCC.

- **RTS de novo**

Wang et al. ont évalué 149 patients et 166 métastases rachidiennes ayant reçu 20 à 30 Gy en 3 fractions, la réponse antalgique était évaluée par le BPI et 54% des patients présentaient une réponse antalgique complète à 6 mois, le contrôle local était de 72,5% avec 41 récurrences locales sur 149 cas, la médiane de progression était de 13 mois. La survie sans progression était de 80,5% à un an (46). Garg et al. ont suivi 61 patients pour 63 métastases rachidiennes dans un essai clinique de phase I/II évaluant l'effet d'une fraction unique de 16 à 24 Gy, ils rapportent un contrôle local de 88% et une survie globale de 64% à 18 mois, la réponse antalgique n'était pas documentée, deux patients ont présenté une toxicité neurologique de grade supérieur ou égal à 3 (47).

Les résultats de ces deux essais prospectifs sont corroborés par de multiples séries rétrospectives objectivant des contrôles locaux de 85 à 95% à un an (48–50).

- **RTS dans le cadre des réirradiations**

Seul un essai prospectif de phase I/II a évalué la RTS dans le cadre des réirradiations chez 59 patients et 63 métastases (51). Le contrôle local et la survie globale à un an étaient de 76% pour ces deux critères, deux patients ont présenté une toxicité neurologique de grade 3.

Plusieurs séries rétrospectives confortent ces résultats avec des contrôles locaux à un an compris entre 65 et 95% et des taux de réponse antalgique autour de 65% (52–54).

## ➤ RTS post opératoire

Aucun essai randomisé n'a évalué spécifiquement la RTS après chirurgie. Dans une série de 186 patients souffrant d'une compression médullaire et ayant bénéficié d'une chirurgie de « séparation » suivie d'une RTS (24 Gy en une fraction unique ou 18 à 36 Gy en 3 à 6 fractions), le contrôle local était de 84,6% à un an (55). D'autres séries rétrospectives aux effectifs plus réduits, présentent des contrôles locaux semblables compris entre 85 et 90% à un an (56,57).

### • Toxicité

L'irradiation stéréotaxique des métastases osseuses périphériques est particulièrement bien tolérée avec une absence de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 rapportée dans les deux plus importantes séries (58,59), le principal risque étant la fracture radio-induite.

Dans les irradiations du rachis, la complication la plus redoutée est la myélopathie radio induite (MRI). Alors qu'il existe une littérature importante évaluant la tolérance de la moelle après radiothérapie conformationnelle normo fractionnée, avec un risque de MRI < 1% et < 10% pour des doses respectives maximales de 54 Gy et 61 Gy (41). Ces résultats sont basés sur une irradiation homogène de la moelle. Au contraire la RTS expose à des doses très élevées sur de petits segments, la moelle étant un organe dit « en série », elle est de ce fait très sensible aux points chauds au sein de son volume.

Bien que la MRI après RTS soit rare (<1% de cas rapportés), ses conséquences sont désastreuses (45,60). Le Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) recommande une dose maximale de 13 Gy en une fraction et 20 Gy en 3 fractions (41).

Une autre complication spécifique à l'irradiation du rachis est le risque de fracture-compression du corps vertébral, l'incidence de cette complication est mal évaluée du fait de nombreuses fractures asymptomatiques. Dans un essai multicentrique incluant 252 patients et 410 métastases, Sahgal et al. ont rapporté 57 fractures (17%) après RTS avec un délai d'apparition médian de 2,5 mois après traitement (61). Une dose par fraction élevée, la présence d'une fracture préexistante, un composant tumoral lytique et une déformation du rachis préalable étaient des facteurs prédictifs de cette complication.

- **Evaluation de la réponse tumorale**

La standardisation de l'évaluation du contrôle local par imagerie des métastases osseuses est un enjeu majeur pour permettre la comparabilité des futurs essais cliniques.

En imagerie par résonance magnétique (IRM), comme le souligne le rapport du Spine Response Assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group (62), des modifications du signal osseux T1 et T2 avec ou sans rehaussement peuvent s'observer après RTS sans forcément s'associer à une progression ou à une réponse tumorale du fait d'une fibrose, d'une ostéonécrose ou bien d'une fracture vertébrale.

La tomodensitométrie (TDM) fournit une haute résolution spatiale et permet une détection précise de la destruction osseuse corticale ou trabéculaire. Elle permet également de classer les tumeurs en ostéolytiques, ostéocondensantes ou à composantes mixtes. Ses limites sont le manque de détail dans l'analyse des tissus mous notamment en cas d'extension épidurale et l'incapacité à différencier une destruction osseuse tumorale avec des remaniements dégénératifs ou ostéoporotiques.

Enfin l'utilisation du morpho-TEP au 18-FDG n'est pas recommandée pour l'évaluation de la réponse tumorale dans cette pathologie, notamment du fait de la faible affinité des tumeurs ostéoblastiques au glucose. Des rapports préliminaires suggèrent que de nouveaux traceurs, tel que le 18F-Fluoride, apporteront une meilleure précision dans le diagnostic et le suivi des métastases osseuses chez les patients atteints de cancers de la prostate, du sein et du poumon (63).

L'utilisation des critères du Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 est limitée car seules les lésions lytiques ou mixtes avec une extension aux tissus mous de plus de 10 mm sont considérées comme lésions cibles. Les métastases ostéocondensantes ne sont pas mesurables. L'université du Texas MD Anderson Cancer Center (MDACC) a développé ses propres critères d'évaluation pour les métastases osseuses (Tableau 1).

Tableau 1. Comparaison des classifications RECIST v.1 et du MDACC.

	RECIST v1.1	MDACC
Réponse complète	Disparition des lésions cibles	Normalisation de l'intensité du signal en IRM ou de la densité osseuse en TDM, remplissage sclérotique complet des lésions lytiques en TDM, ou les deux
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des lésions cibles	Diminution $\geq 50\%$ des lésions mesurables (subjectivement si lésions mal définies), développement d'une sclérose en anneau ou remplissage sclérotique partiel d'une lésion lytique en TDM, ou les deux
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des lésions cibles et augmentation absolue $\geq 5\text{mm}$ , apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions, progression non équivoque d'une lésion non cible.	Augmentation $\geq 25\%$ des lésions mesurables (subjectivement si lésions mal définies)
Maladie stable	Toute autre réponse	Toute autre réponse

Aucune de ces classifications n'est actuellement validée pour l'évaluation de la réponse tumorale après RTS des métastases osseuses. Le SPINO recommande :

- l'utilisation de l'IRM de préférence,
- l'interprétation conjointe d'un radiologue et d'un radiothérapeute,
- la définition du contrôle local comme l'absence de progression dans la région traitée sur une série d'images consécutives (2 ou 3 IRM successives tous les 2 mois),
- la définition de la progression comme :
  - o une augmentation non équivoque du volume tumoral ou de ses dimensions linéaires,
  - o toute progression dans l'espace épidural,
  - o une détérioration des fonctions neurologiques attribuable à une atteinte épidurale préexistante et progressant à l'IRM,
  - o la prise en compte des pseudo-progressions et ostéonécroses avec la répétition des imageries en cas de doute et la réalisation d'une biopsie au besoin,
- la non utilisation des critères RECIST 1.1 dans cette situation.

Des pseudo-progressions et ostéonécroses ont été rapportées après RTS (64,65) alors qu'elles n'avaient jamais été décrites après RCC. Ces pseudo-progressions apparaissent précocement, 3 à 6 mois après l'irradiation et sont plus fréquentes en cas de radiochirurgie (fraction unique).

## **II. ARTICLE**

Cette thèse d'exercice de Médecine est présentée au format d'une thèse-article.

## Original article

### **Title**

Conventionally Fractionated Radiation Therapy coupled with Stereotactic Body Radiation Therapy could improve local control in oligobone metastases

### **Short title**

Oligobone metastases and Stereotactic Body Radiation Therapy

### **Authors list**

JF. Py<sup>a</sup>, J. Salleron<sup>b</sup>, Guillaume Vogin<sup>a</sup>, Florent Courrech<sup>a</sup>, Pedro Teixeira<sup>c</sup>, Sophie Colnat-Coulbois<sup>d</sup>, Florian Baumard<sup>b</sup>, Sébastien Thureau<sup>e</sup>, Stéphane Supiot<sup>f</sup>, Didier Peiffert<sup>a</sup>, Guillaume Oldrini<sup>g</sup>, JC. Faivre<sup>a</sup>

*a Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

*b Department of Biostatistics and Data Management, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

*c Department of Radiology, CHU de Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

*d Department of Radiosurgery, CHU de Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

*e Department of Radiation Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France*

*f Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France*

*g Department of Radiology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

### **Corresponding author**

Jean-François Py

Academic Department of Radiation Therapy & Brachytherapy

Lorraine Institute of Cancerology – Alexis-Vautrin CLCC [Centre de lutte contre le cancer – Cancer Center] – Unicancer

6 avenue de Bourgogne – CS 30 519

Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, F-54 511, France

Tel. +336 32 09 35 23

Email: [py.jean.francois54@gmail.com](mailto:py.jean.francois54@gmail.com)

## A. Résumé en français

**Objectif de l'étude.** Décrire les résultats cliniques de la radiothérapie stéréotaxique (RS) seule ou en association avec une radiothérapie conformationnelle de fractionnement standard (RCFS) dans le traitement des oligo-métastases osseuses.

**Matériel et Méthode.** Cette étude de cohorte rétrospective a inclus des patients traités par RS entre janvier 2007 et décembre 2015 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Etaient inclus les adultes avec un score ECOG  $\leq 2$  présentant une à trois métastases osseuses synchrones ou métachrones, issues d'une tumeur primitive solide histologiquement prouvée et contrôlée. Les épидurites métastatiques de grade  $> 1B$  étaient exclues. L'incidence sans récurrence locale (ISRL), la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), l'incidence de la progression osseuse (IPO), la survie sans événement osseux (SSEO), la toxicité et la réponse antalgique ont été évaluées.

**Résultats.** Quarante-six patients et 52 métastases osseuses ont été traités. Vingt-trois métastases (44,2%) ont reçu un traitement par RS exclusive et 29 (55,8%) une association de RS et RCFS. Le suivi médian était de 22 mois. Cinq récurrences locales (9,6%) ont été observées et l'ISRL était de 95,6% et 92,0% à 1 et 2 ans. La SG à 1 et 2 ans était de 90,8% et 87,4%. La présence de métastases viscérales (HR 3.40 [1.10-10.50]) et un délai entre le diagnostic initial de la maladie et la RS  $> 30$  mois (HR 0.22 [0.06-0.82]) étaient des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale. La SSP à 1 et 2 ans était de 66,8% et 30,9% avec un temps médian de progression de 18 mois. L'IPO à 1 et 2 ans était de 27.7 % et 55.3%. En analyse multivariée, une histologie de groupe défavorable était associée à une IPO plus courte (HR 3,19 [1,32-7,76]). Le SSEO était de 93,3% et 78,5% à 1 et 2 ans. Le taux de réponse global antalgique était de 75% chez les patients évaluables (9/12). Aucune toxicité de grade  $\geq 3$  ni aucune myéлоpathie radio-induite n'ont été observées. Deux patients ont développé des fractures vertébrales radio-induites asymptomatiques.

**Conclusion.** La RS seule ou associée à une RCFS est un traitement efficace et bien toléré qui permet l'obtention d'un contrôle local élevé des oligo-métastases osseuses.

## B. Abstract

**Background:** To describe clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy (SBRT) applied alone or as a boost after a Conventionally Fractionated Radiation Therapy (CFRT) for the treatment of oligobone metastases.

**Methods:** This retrospective cohort study included patients treated with SBRT from January 2007 to December 2015 in the Institut de Cancérologie de Lorraine in France. The inclusion criteria involved adults treated with SBRT for one to three bone metastases from a histological proven solid tumor and a primary tumor treated, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score inferior or equal to 2. Local control (LC), overall survival (OS), Progression Free Survival (PFS), Bone Progression Incidence (BPI), Skeletal Related Events free survival (SRE-FS), toxicity and pain response were evaluated.

**Results:** Forty-six patients and 52 bone metastases were treated. Twenty-three metastases (44.2%) received SBRT alone and 29 (55.8%) a combination of CFRT and SBRT. The median follow-up time was 22 months (range 4 – 89 months). Five local failures (9.6%) were observed and the cumulative incidences of local recurrence at 1 and 2 years respectively were 4.4% and 8% with a median time of local recurrence of 17 months (range 4 – 36 months). The 1 and 2 years OS were 90.8 % and 87.4%. Visceral metastasis (HR 3.40, 95% confidence interval [1.10–10.50]) and a Time From Primary diagnosis (TPD) > 30 months (HR 0.22 [0.06–0.82]) were independent prognostic factors of OS. The 1 and 2 years PFS were 66.8 % and 30.9 % with a median PFS time of 18 months [13-24]. The 1 and 2 years BPI were 27.7 % and 55.3%. In multivariate analysis, unfavorable histology was associated with worse BPI (HR 3.19 [1.32–7.76]). The SRE-FS was 93.3 % and 78.5 % at 1 and 2 years. The overall response rate for pain was 75% in the evaluable patients (9/12). No grade  $\geq$  3 toxicity nor especially no radiation induced myelopathy (RIM), two patients developed asymptomatic vertebral compression fractures without evidence of tumor progression.

**Conclusion:** The sole use of SBRT or its association with CFRT is an efficient and well-tolerated treatment that allows high LC for oligobone metastases.

**MeSH terms:** retrospective studies – adult - bones – neoplasm metastasis - neoplasm staging  
- neoplasms / mortality - neoplasms / radiotherapy – radiosurgery / pathology – prognosis –  
safety - survival rate

## **C. Introduction**

### ***Background***

Conventionally Fractionated Radiation Therapy (CFRT) is an effective treatment against painful bone metastases with an overall response rate around 60% and no significant differences between single and multiple fractions techniques (1,2). CFRT induces a remineralization of bone which reduce the risk of pathological fractures and neurological complications including spinal cord (SC) compression thereby impacting on quality of life (3). Improvement of systemic therapies has led to longer survival rates so that improving local control (LC) of metastases has become a relevant issue.

SBRT allows the delivery of high and ablative dose of radiation to the tumor with relative sparing of nearby critical structures. Prospective trials have demonstrated stereotactic body radiation therapy (SBRT) to be a safe and effective treatment for metastatic bones (4–6). Local control rates after bone SBRT is above 80% at 1 year (7–12). Prescribed dose is correlated with LC rates (13–15) but dose escalation is limited by the proximity of critical structure such as SC.

The pattern of failures is poorly assessed. Regarding spinal metastases, Chang et al described in a prospective trial two mechanisms, recurrences in the bone adjacent to the site of previous treatment and recurrence in the epidural space adjacent to the SC (5). To our knowledge, no study has evaluated the potential benefits of the association CFRT plus SBRT. With CFRT, the epidural tissue surrounding the spinal cord circumferentially receive the prescribed dose due to the nature of the technique, it could prevent local recurrence in this area.

### ***Objectives***

This retrospective study presents the outcomes of patients treated with SBRT alone or in association with CFRT for bone oligometastases in our institute.

## **D. Methods and Materials**

### ***Study design***

Our research was a monocentric retrospective cohort study.

### ***Setting***

We retrieved the medical records of patients who received SBRT for bone metastases from January 2007 to January 2015 in the Institut de Cancérologie de Lorraine – Alexis Vautrin (Comprehensive Cancer Center).

### ***Population***

The eligibility criteria involved adults treated with SBRT for one to three bone metastases with a maximum individual metastasis diameter inferior to 5 cm, from a histological proven solid tumor, primary tumor treated and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score inferior or equal to 2. Patients with a Metastatic Epidural Spinal Cord Compression (MESCC) grade > 1B were excluded (16). The study included patients suffering from extra-bone disease, provided it was potentially treatable with surgery, radiochemotherapy or ablative therapy. Patients who previously received SBRT at the site of treatment were excluded. Patients were assessed by a multidisciplinary team including surgeons, medical oncologists, radiation oncologists, radiologists and pathologists. The follow-up included physical examination, and serial imaging (contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and/or Computed Tomography (CT) and/or Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET-CT)).

### ***Intervention***

Patient treatment planning began with a planning CT with 1mm-thick slice axial images. Tracking required fiducial marker when the XSight spine skeletal tracking system (Accuray, Synnyvale, CA) could not be used. Patients were immobilized during CT simulation and treatment with a customized, external vacuum mattress type contention. SBRT was delivered alone or as a boost in association with CFRT.

The Gross Tumor Volume (GTV) was defined on the planning CT, using MRI fusion approach when feasible. The CFRT Clinical Target Volume (CTV<sub>CFRT</sub>) included the entire vertebra plus one vertebra superior and inferior to the index one for spinal metastases. The definition of SBRT Clinical Target Volume (CTV<sub>SBRT</sub>) depended on tumor site and physician

experience since the first guideline for target volume definition was published in 2012 (17). An additional isotropic margin (0-3mm) was added to obtain the SBRT Planning Target Volume (PTV<sub>SBRT</sub>).

Delineated Organs at risk (OAR) included the thecal sac (TS) and the partial thecal sac (PTS), defined as the TS at the level of the tumor and 6 mm above and below the PTV<sub>SBRT</sub>. Dosimetric constraints to OAR are presented in Appendix 1, compared to the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) recommendations (18) and AAPM task group 101 (19) recommendations.

The dose and fractionation schedule were chosen by the referring physicians, taking into consideration the histology, the size and location of the metastasis.

### ***Parameters***

The following variables were collected:

- patient-related variables [gender, age, ECOG score, Numeric Pain Rating Scale (NPRS) at baseline, analgesic drug use],
- cancer related variables [histology classified according to the International Spine Oncology Consortium report (20), visceral metastases, number of bone metastases],
- metastasis-related variables [site, diameter, volume, soft tissue extension, cortical bone disruption, osteolytic component. The Spinal Instability in Neoplastic Disease (SINS) score (21) and epidural disease components were also collected for spinal metastases,
- dosimetric-related variables, CFRT-related variables (dose prescription, fractionation) and SBRT-related variables (dose prescription, fractionation, isodose line prescription, target volume prescription coverage, conformity index, heterogeneity index, PTV  $D_{\text{near-max}}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{\text{near-min}}$ , thecal sac  $D_{35\text{mm}^3}$ ,  $D_{0,1\text{cm}^3}$ ,  $D_{0,5\text{cm}^3}$ ,  $D_{1,2\text{cm}^3}$ ) and to compare dosimetric parameters among the various fractionation schemes, the Biological Effective Dose (BED) was calculated;
- prognostic and predictive score with the Recursive Partitioning Analysis (RPA) index (22) and the Prognostic Index for Spine Metastasis (PRISM) (23,24).

### ***End point***

Local control (LC) assessed in the « lesion » sample:

- each bone metastasis was a target lesion independently assessed for response criteria by an independent musculoskeletal radiologist who was blinded to the condition of the patient and the clinical outcomes,
- the SPine response assessment In Neuro-Oncology (SPINO) group definition was used to assess LC (25), compared with the MD Anderson (MDA) criteria (26) and the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 (27). We distinguished in-field recurrences (occurring within the PTV) to marginal recurrences.

Secondary end points assessed in the « patient » sample:

- Overall survival (OS) was defined as the time elapsed from the date of completion of SBRT to death,
- Progression-Free Survival (PFS) was defined as the time elapsed from the date of completion of SBRT to tumor progression or death (whichever comes first),
- Bone Progression Incidence (BPI), was defined as the time elapsed from the date of completion of SBRT to new bone metastasis or local failure of at least one treated bone metastasis,
- Skeletal Related Events Free Survival (SRE-FS) was defined as the time elapsed from the date of completion of SBRT and the SRE event defined according to the ESMO clinical practice guidelines (28),
- toxicity was evaluated and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. Acute toxicity was defined as adverse effect occurring within the 3 months after completion of SBRT,
- pain response was assessed using NPRS and then classified as no or mild pain (NPRS < 4), moderate pain (NPRS  $\geq 4$  and  $\leq 7$ ) and severe pain (NPRS > 7). Analgesic drug consumption was also reported. We defined pain response as a pain reduction of one level without analgesic increase, or analgesic reduction without an increase of pain.

### ***Statistical methods***

Quantitative variables were described by median and range and qualitative variables by frequency and percentage. OS, PFS, BPI, SRE-FS and LC were described by the Kaplan-Meier method. For OS and BPI, the prognostic value of each factor was investigated using bivariate Cox proportional hazards model and the results were expressed with the hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals. The validity of the Proportional Hazard (PH)

assumption was checked using the Scaled Schoenfeld Residuals. The parameters with a p-value less than 0.2 in bivariate analysis were introduced in a multivariate Cox proportional hazards regression, with backward. For LC, only a description of potential prognostic factors was performed due to the small number of events.

### ***Ethics***

All patients have been managed according to the standards of good clinical practice and all patients signed an informed consent to be treated. This retrospective study was approved by the local institutional review board on April tenth of 2017 and has been declared to the French National Data Protection Commission (CNIL).

This article was written in compliance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (29).

## **E. Results**

### ***Participants***

The flowchart is presented in Figure 1. A total of 46 patients (« patient » sample) and 52 bone metastases (« lesion » sample) were reviewed. Fourteen patients (30.4%) had a bone biopsy before treatment attesting bone metastasis. Patients and metastasis characteristics are listed in Table 1. Median follow-up was 22 months (from 4 to 89).

### ***Treatments***

Prescription dose summary and dosimetric characteristics are described in Table 2.

### ***Local control***

LC was assessed using MRI (40.4%), CT (71.1%) and FDG PET-CT (55.8%). The same five metastases (9.6%) exhibited imaging progression using SPINO, MDACC and RECIST criteria. The cumulative incidence of local recurrence at 1 and 2 years respectively was 4.4%[1.1%-16.3%] and 8%[2.5%-23.8%] with a median time to local recurrence of 17 months (from 4 to 36 months). Variables which could influence local control are presented in Table 3. All five metastases with local failure were located in the spine, had an osteolytic component, a cortical bone disruption and an epidural extension. There were 1 in-field recurrence and 4 marginal recurrences. Patterns of failure are presented in Table 4.

### ***Overall Survival***

Median survival time was 52 months. Overall Survival was 90.8%[77.3%-96.5%] and 87.5%[72.0%-94.7%] at 1 and 2 years respectively (Figure 2). Bivariate and multivariate analyses of OS are presented in Table 5. In multivariate analysis, visceral metastasis associated (HR 3.40 [1.10–10.50]) and a Time from Primary Diagnosis (TPD) > 30 months (HR 0.22 [0.06–0.82]) were independent prognostic factors for OS.

### ***Bone Progression Incidence***

BPI at 1 and 2 years was 27.7% and 55.2% respectively. The median bone progression time was 23 months. Unfavourable histology was the only factor associated with worse BPI (HR 3.19 [1.32–7.76]) in multivariate analysis (Table 5).

### ***Progression Free Survival***

PFS were 66.8 %[51.1%-78.5%] and 30.9 %[14.4%-49.0%] at 1 and 2 years (Figure 3). The median PFS time was 25 months. Among the 25 cases of progression, 21 had a metastatic bone progression, 18 had a visceral metastatic progression and 6 had a locoregional recurrence of the primary tumour.

### ***SRE Free Survival***

SRE-FS rates were 93.3 %[80.5%-97.8%] and 78.5 %[59.2%-89.4%] at 1 and 2 years corresponded to twelve patients at maximal follow-up. Two patients had a Vertebral Compression Fracture (VCF) of the treated vertebra, without evidence of tumour progression, one of which also received a second irradiation for a new bone metastasis. Two patients had a bone metastasis local failure after SBRT that evolved to a symptomatic MESCC, one of which also received a second irradiation for a new and painful metastasis. Altogether 9 patients received a second bone irradiation to a new site: one associated with bone surgery (total hip prosthesis) for a lytic lesion of the acetabulum, one for an oligobone progression treated with a new SBRT, and the others with CFRT for painful metastases.

### ***Pain response***

At baseline, 33 patients (71.7%) were pain free or suffered from mild pain and 28 (60.9%) with no pain treatment. In opposite, 13 (28.3%) suffered from mild to severe pain and 8 (17.4%) needed strong opioid drugs. The overall response rate was 75% in the evaluable patients (9/12).

### ***Toxicity***

Toxicities are reported in Table 6. There were no grade  $\geq 3$  toxicity. No case of radiation-induced myelopathy was observed. Radiological evidence of VCF was seen in 2 patients, both were asymptomatic.

## F. Discussion

We report durable LC for oligobone metastases treated with SBRT alone or coupled with CFRT. The cumulative incidence of local recurrence at 1 and 2 years was 4.4% and 8% respectively. Comparing the 5 local recurrences to the 47 other metastases, we observed: poorer tumour coverage reflected in lower GTV  $D_{98\%}$  (median 15.1 Gy versus 18.8 Gy), larger GTV (median 8.5cc vs 4.3cc), more unfavourable histology (median 80.0% vs 27.6%) and more painful (NPRS >3) metastases (median 80.0% vs 29.8%). These data must be treated with caution because we did not conduct an analyse on predictors due to the small number of events in our series. Visceral metastasis (HR 3.40, 95% confidence interval [1.10–10.50]) and a time from primary diagnosis > 30 months (HR 0.22 [0.06–0.82]) were independent prognostic factors of OS and unfavorable histologies were associated with worse BPI (HR 3.19 [1.32–7.76]). Treatment was well tolerated with no grade > 2 toxicity and no RIM.

This study is the first reporting oligobone metastases treated with an association of SBRT and CFRT and thus with two dose levels, especially for vertebral bone metastases. This is a particularly innovative association of two irradiation techniques. When other institutes developed this indication using SBRT alone in one to five fractions, we started a dose escalation using SBRT as a boost after CFRT, usually 30 Gy in 12 fractions, one fraction per day and five days a week. Thus, tissue surrounding the spinal cord circumferentially and the vertebra above and below received a minimum CFRT relatively homogeneous dose due to the nature of the technique, making it possible to reduce local recurrence in this area. Moreover, at this time, safety of spinal SBRT was unclear and we feared a higher rate of RIM using SBRT alone for spine metastases.

A major point of this study was local control assessment; an independent musculoskeletal radiologist who was blinded to the condition of the patient and the clinical outcomes evaluated all metastases using the SPINO group definition (25). We found same number (same patients and metastases) of progression using SPINO, MDA criteria (26) and RECIST v1.1 (27). Although RECIST v1.1 was developed to include lytic bone metastases with identifiable soft tissue components as a measurable site to track, its use must be limited because most tumors are confined to the bone and are frequently osteoblastic. We can point

out that we found the same number of progressions only because all five local failures were associated with an epidural or paraspinal extension.

To facilitate comparison with other series, we reported the dosimetric data according to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report number 91, dedicated to stereotactic treatments with small photon beam.

This retrospective, single-institution is prone to selection biases that are inherent in all retrospective studies. We also observed a gradual change in practice with the emergence of new systemic therapy.

Oligometastatic disease is usually defined as the presence of 1 and 5 distant metastases in < 2 organs. Correct recognition of OMD is therefore imperative in offering patients optimal management strategies. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) has recently published recommendations for OMD imaging (30). In our study, only 63% (29/46) of patients had a 18F-FDG-PET-CT and 56% (26/46) a bone scintigraphy before treatment. Four patients among the 11 (36%) with prostate cancer had a 18F-Choline PET-CT before SBRT. Therefore, we have probably underestimated the number of metastases in some patients.

Despite a centralized review of all pre-treatment imaging by an independent radiologist, one major flaw was the lack of MRI prescription before SBRT, only 44.2% of patients had MRI before treatment. The definition of a precise GTV is of crucial importance, since without using MRI, there is a risk that could lead to an underestimation of the number of epidural diseases. Furthermore dedicated MRI with patient positioned in the custom immobilization cradle, or a planning scan with a CT myelogram are needed for accurate spinal cord delineation (31). In our institute, the entire thecal sac, instead of the spinal cord itself was contoured, allowing a safety margin of 0,5 – 1 mm beyond the spinal cord itself.

The dose and fractionation vary significantly in literature and there is no established optimal practice since there has been no clinical trial to compare different regimens. In these series, in order to compare dose prescriptions, we calculated the BED and the EQD2 as reported in Table 2. However, the validity of the Linear-Quadratic Model (LQM) for calculating isoeffect doses has been debated (32,33). The LQM should be used with caution to model

high dose per fraction effects in radiosurgery because: (a) it does not accurately explain the observed in vivo clinical data, (b) it was derived largely from in vitro observations and does not consider the impact of ionizing radiation on the supporting tissue and (c) it does not consider the impact of the subpopulation of radioresistant clonogens (33).

With respect to local control, we report a cumulative incidence of local recurrence of 4.4% at 1 year. Other studies reported results of SBRT for bone metastases, LC rates at 1 year ranged from 85 to 95% (8–11,34). Tumours that progressed had poorer prescription dose coverage because of their proximity to the spinal cord and the need to respect SC dose constraint. Similar findings were reported by Bishop et al (15); they observed a statistically significant correlation between poorer dosimetric coverage of the GTV ( $D_{min}$ ,  $D_{98}$ ,  $D_{95}$ ) and local relapses. Unfavourable histology also appeared to be correlated with local failures. These results corroborate the findings by Guckenberger et al. (11), showing that non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell cancer (RCC) and melanoma metastases were correlated with worse LC. More recently, Bernard et al. (35), in a series of 148 spine stereotactic radiosurgery-treated metastatic lesions, revealed that when analyzed together, NSCLC and colorectal cancers had significantly greater cumulative incidence rates at 1 and 2 years than other histologies. Eighty percent of the local failure (4/5) occurred at the margin of the isodose line prescription. Three patterns of failure were identified: 1) epidural space, 2) latero-posterior elements and 3) paraspinal tissue. Recurrences in the epidural space were documented in 4 cases. These recurrences might be explained as due to an underdosing of this area to respect SC dose constraints. Sahgal et al. reported in a series of 60 tumors treated a significant risk of failure when the distance from the PTV to the thecal sac was  $< 0.1\text{mm}$  (9). Latero-posterior element progressions were reported for three tumors, these elements were not routinely included in SBRT volume even if pedicles were affected. We also reported 2 cases of paraspinal tissue (PT) progression; one had PT disease at baseline. These failures might be explained because we did not apply a margin for paravertebral disease. Lastly, we did not report any case of adjacent vertebral body tumor progression, Ryu and al. (36) reported a risk of 4% (3/61) of failure at this level. With CFRT, at least 1 vertebrae above and one below the tumor were included in the fields and received at least 25 Gy (range 25 – 32); this prophylactic dose might explain the absence of failure at this level.

In this study, median overall survival time was 52 months, this result was higher than other studies that usually report median survival time between 10 to 30 months (5,6,10,37). We can

explain this difference in part because we used restrictive selection criteria, especially since only oligometastatic disease were selected for treatment. We showed that visceral metastasis and a TPD > 30 months were independent prognostic factors for OS. Multiple indexes have been developed to predict OS and which patients may benefit the most from SBRT. Chao et al. performed a Recursive Partitioning Analysis (22) and Tang et al. created a Prognostic Index for Spine Metastasis (PRISM) to stratify OS (23). In our study, only the RPA index (class 1 vs 2) was associated with better OS (HR 5.27 [1.40-19.88]) in univariate analysis. Guckenberger et al. evaluated in a multi-institutional analysis 387 spinal metastases treated with SBRT, they identified several clinical parameters which were correlated with OS: gender, Performance Status, presence of visceral metastases, uncontrolled systemic disease and number of involved vertebra (11).

Regarding tolerance, our series present excellent results with no grade 3 or more toxicities and no RIM. The QUANTEC report (38) stress that RIM from SBRT to spinal lesions appeared rare (<1%) when the maximum spinal cord dose was limited to 13 Gy in single fraction and 20 Gy in three fractions. Sahgal et al. compared Dose-Volume Histogram (DVH) results for 9 cases of post spine SBRT radiation myelopathy with a cohort of 66 spine SBRT without RIM, a risk of 5% or less was observed when limiting the thecal sac maximum point volume (Pmax) doses to 12.4 Gy in 1 fraction, 17.0 Gy in 2 fractions, 20.3 Gy in 3 fractions and 25.3 Gy in 5 fractions (39). We reported 2 cases (5.7%) of VCF. Sahgal et al. reported a rate of 14% VCF in a multi-institutional analysis from the MD Anderson Cancer Center. Boyce-Fapiano et al. (40), in a retrospective analysis that included 1905 vertebral body lesions, showed a fracture rate of 12%. The VCF predictors were the dose per fraction, a baseline VCF, lytic tumors, spinal misalignment (40,41) and a volume of lytic vertebral body > 11,6% (42).

## **G. Conclusion**

In conclusion, SBRT alone or in association with CFRT is an efficient and well-tolerated treatment in selected patients for oligobone metastases, allowing for robust LC rates while minimizing toxicities (no case of radiation-induced myelopathy in our series). This study is the first reporting oligobone metastases treated with an association of SBRT and CFRT and thus with two dose levels, especially for vertebral bone metastases. This is a particularly innovative association of two irradiation techniques that suggests the possibility of a SBRT dose escalation with better definition of the spinal cord and associated dose constraints. However, there is no level 1 evidence proving better survival outcomes of this treatment. Prospective studies are in progress to determine its place in oligometastatic disease therapeutic strategy.

**Acknowledgements:** Virginie MORGE, Alexy SHARIFY.

**Financing:** Université de Lorraine and Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy – France

## H. References

1. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Feb;7(1):4–12.
2. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Mar;126(3):547–57.
3. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 1999 Oct;175(10):500–8.
4. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu M-R, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2007 Feb;82(2):185–90.
5. 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.
6. 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 306-307.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang X-S, Allen P, Brown BW, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):5069–77.
11. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 Oct 16;9:226.
12. Ghia AJ, Chang EL, Bishop AJ, Pan HY, Boehling NS, Amini B, et al. Single-fraction versus multifraction spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma: secondary analysis of Phase I/II trials. *J Neurosurg Spine*. 2016 May;24(5):829–36.
13. 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.
14. Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J, Bekelman J, Bilsky M, et al. Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):1282–7.
15. Bishop AJ, Tao R, Rebuena NC, Christensen EN, Allen PK, Wang XA, et al. Outcomes for spine stereotactic body radiation therapy and an analysis of predictors of local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Aug 1;92(5):1016–26.

16. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010 Sep;13(3):324-8.
17. 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.
18. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 0):S10–9.
19. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010 Aug;37(8):4078–101.
20. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e720–30.
21. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine*. 2010 Oct 15;35(22):E1221-1229.
22. Chao ST, Koyfman SA, Woody N, Angelov L, Soeder SL, Reddy CA, et al. Recursive partitioning analysis index is predictive for overall survival in patients undergoing spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1738–43.
23. Tang C, Hess K, Bishop AJ, Pan HY, Christensen EN, Yang JN, et al. Creation of a Prognostic Index for Spine Metastasis to stratify survival in patients treated with spinal stereotactic radiosurgery: secondary analysis of mature prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Sep 1;93(1):118–25.

24. Jensen G, Tang C, Hess KR, Bishop AJ, Pan HY, Li J, et al. Internal validation of the prognostic index for spine metastasis (PRISM) for stratifying survival in patients treated with spinal stereotactic radiosurgery. *J Radiosurgery SBRT*. 2017;5(1):25–34.
25. Thibault I, Chang EL, Sheehan J, Ahluwalia MS, Guckenberger M, Sohn M-J, et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):e595-603.
26. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 2010 Jun 28;1:80–92.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009 Jan;45(2):228–47.
28. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124-137.
29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.
30. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers BE, et al. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018 Mar;91:153–63.
31. Thariat J, Castelli J, Chanalet S, Marcie S, Mammar H, Bondiau P-Y. CyberKnife stereotactic radiotherapy for spinal tumors: value of computed tomographic myelography in spinal cord delineation. *Neurosurgery*. 2009 Feb;64(2 Suppl):A60-66.

32. Brenner DJ. Point: The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):234–9.
33. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):240–3.
34. 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.
35. Bernard V, Bishop AJ, Allen PK, Amini B, Wang XA, Li J, et al. Heterogeneity in treatment response of spine metastases to spine stereotactic radiosurgery within “radiosensitive” subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 01;99(5):1207–15.
36. 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.
37. 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.
38. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S42-49.
39. Sahgal A, Weinberg V, Ma L, Chang E, Chao S, Muacevic A, et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):341–7.
40. Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L, Ryu S, Siddiqui MS, Chetty I, et al. Analysis of the factors contributing to vertebral compression fractures after spine stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Feb 1;97(2):236–45.

41. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3426–31.
  
42. Thibault I, Whyne CM, Zhou S, Campbell M, Atenafu EG, Myrehaug S, et al. Volume of lytic vertebral body metastatic disease quantified using computed tomography-based image segmentation predicts fracture risk after spine stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jan 1;97(1):75–81.

## I. Annexes

**Figure 1: Flowchart.**

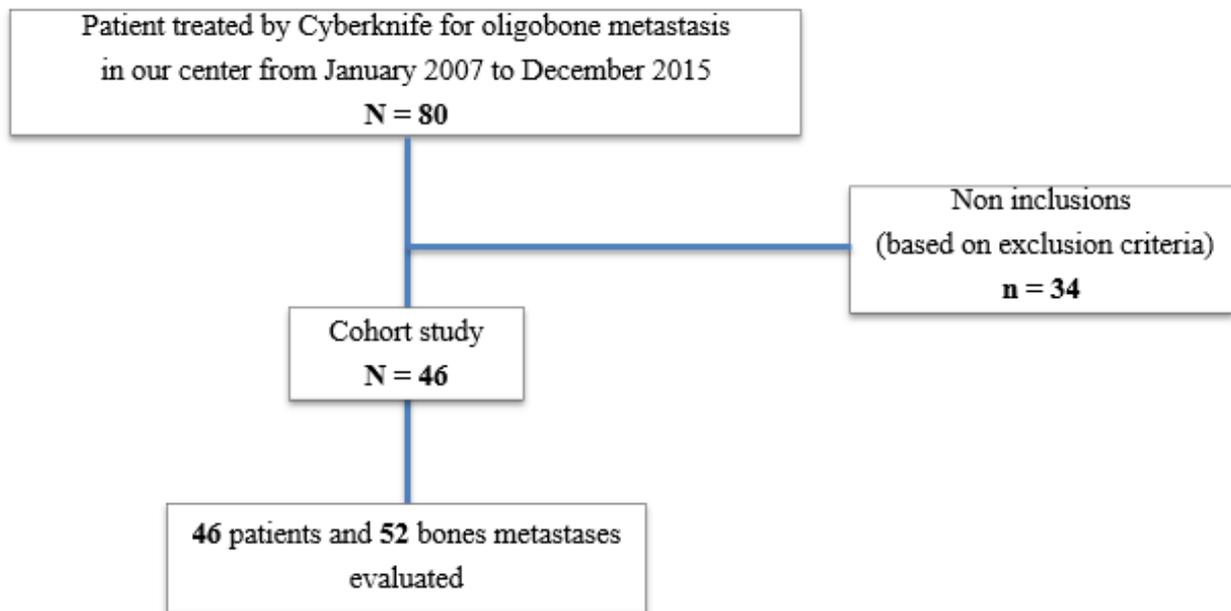


Figure 2: Kaplan-Meier curve for Overall Survival.

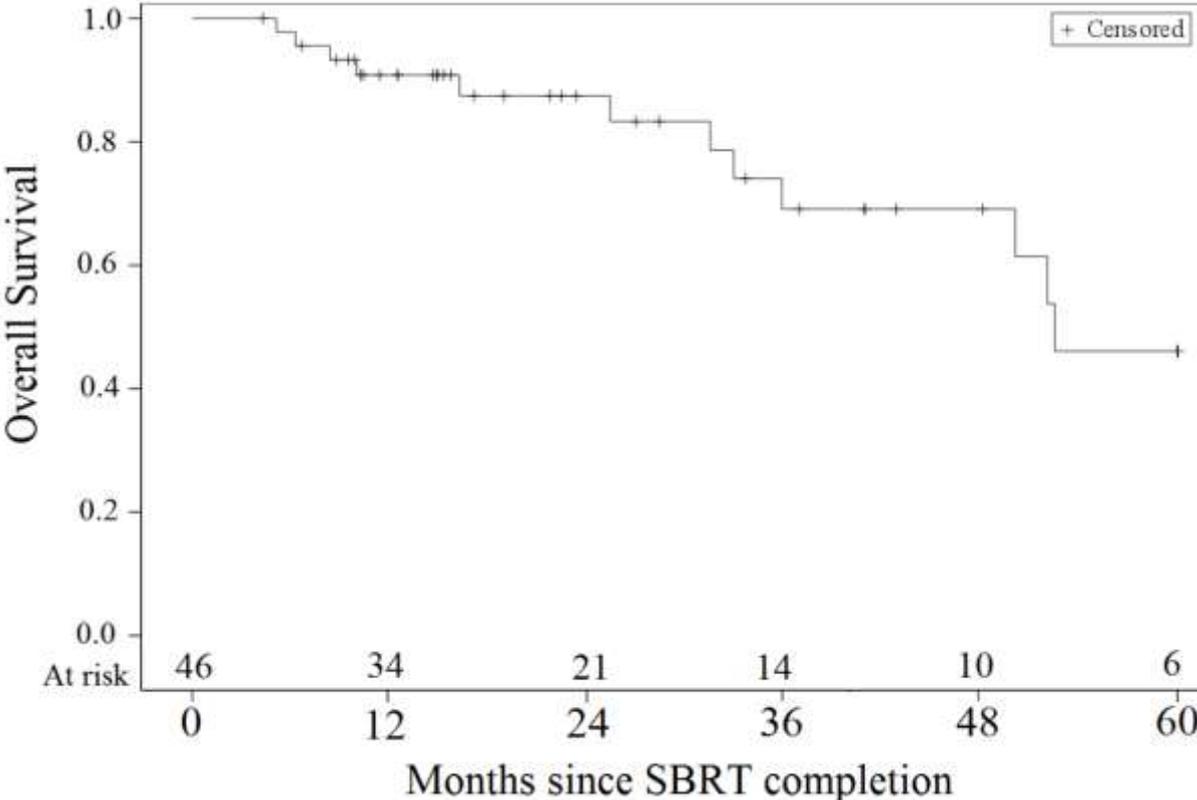
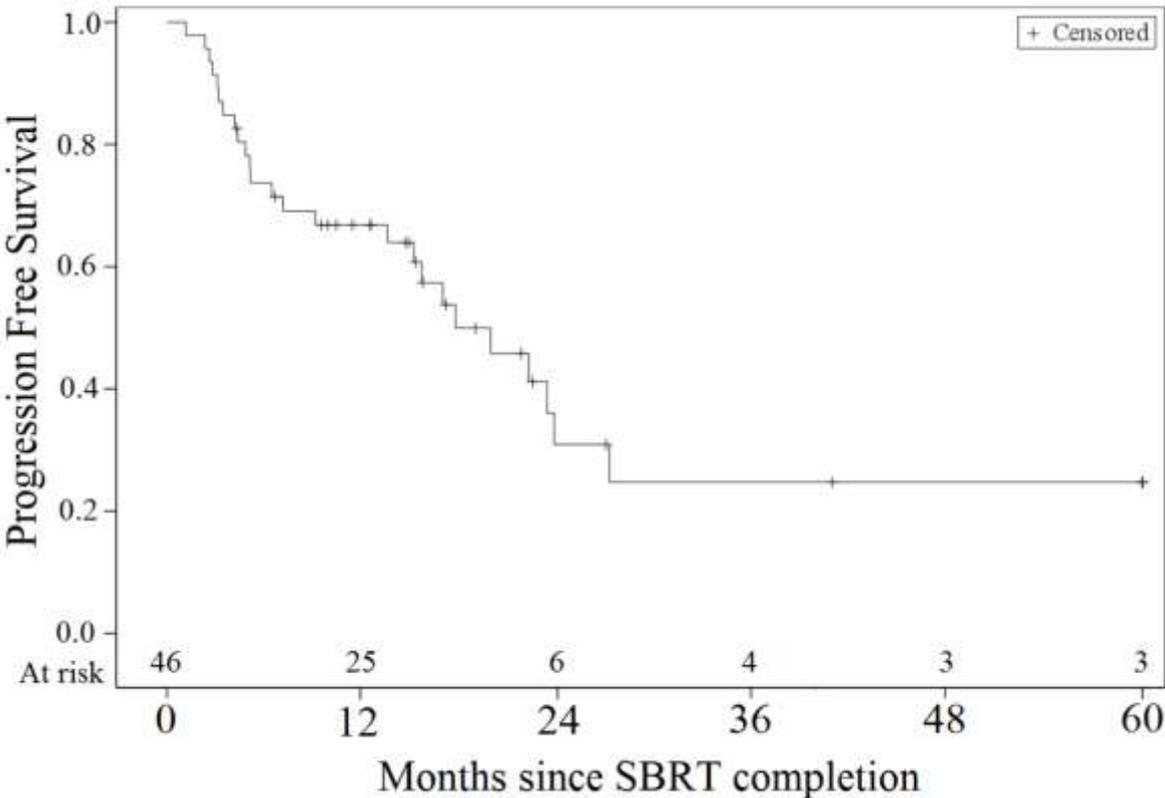


Figure 3: Kaplan-Meier curve for Progression Free Survival.



**Table 1: Patients and metastases characteristics.**

<b>Patients characteristics (n= 46)</b>	<b>No. (%) or median [range]</b>
Age (y)	64.0 [56.8-70.9]
Gender (male)	25 (54.3)
ECOG score	
0	25 (54.4)
1	20 (43.4)
2	1 (2.2)
Histology	
Prostate	11 (23.9)
Breast	16 (34.8)
Lung	8 (17.4)
Thyroid	2 (4.3)
Others	9 (19.6)
Histology *	
Favourable	1 (2.0)
Intermediate	29 (63.0)
Unfavourable	16 (34.0)
Number of bone metastases	
1	40 (87.0)
2	6 (13.0)
Sum of metastases diameters (mm)	25.5 [18.0 – 36.0]
Visceral metastases associated	9 (19.6)
RPA score	
1	23 (50.0)
2	23 (50.0)
PRISM score	
0	1 (2.2)
1 – 3	9 (19.6)
4 – 7	33 (71.7)
> 7	3 (6.5)
<b>Metastases characteristics (n= 52)</b>	<b>No. (%) or median [range]</b>
Sites	
Spine	35 (67.3)
Cervical	4 (7.7)
Thoracic	13 (25.0)
Lumbar	12 (23.1)
Sacro-coccygeal	6 (11.5)
Non-spine bone	17 (32.0)
Hip	9 (17.3)
Rib	3 (5.7)
Sternum	3 (5.7)
Other	2 (3.0)
Bone density	
Lytic	27 (51.9)
Mixed	11 (21.5)
Blastic	14 (26.9)
Cortical disruption	23 (44.2)
Soft tissue extension	7 (13.4)
Pain (NPRS)	
0 – 3: mild / pain-free	36 (69.0)
4 – 7: moderate pain	13 (25.0)
8 – 10: severe pain	3 (5.0)
Analgesic drug use	
None	29 (55.0)
Non-opioid	22 (42.0)
Weak opioid	5 (9.0)
Strong opioid	10 (19.2)
SINS (only spine metastases)	(n = 29)
0 – 6	20 (69.0)
7 – 12	1 (3.4)
13 – 18	8 (27.6)

*Footnotes*

\* Favourable histology = seminoma, germinoma, small cell carcinoma; intermediate = prostate cancer, breast cancer, HPV+ squamous cell carcinoma; unfavourable = sarcoma, melanoma, NSCLC, renal cancer, and GI cancers

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RPA = Recursive Partitioning Analysis; PRISM = Prognostic Index for Spine Metastasis; NPRS = Numeric Pain Rating Scale; SINS = Spine Instability Neoplastic Score; HPV = Human Papilloma Virus; NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer; GI = Gastro Intestinal

**Table 2: Treatment characteristics.**

<b>Associated treatments</b>	<b>n (%) median [IQR]</b>		
<b>Systemic treatments (n = 46 patients)</b>			
Antiresorptive bone therapy	15 (32.6 %)		
Chemotherapy	3 (6.5 %)		
Hormonotherapy	20 (43.5 %)		
Targeted therapy	4 (4.4%)		
<b>Local treatments associated to SBRT (n = 52 metastases)</b>			
Stabilization surgery	1 (1.9%)		
Interventional radiology	2 (3.8 %)		
<b>SBRT prescription dose summary (n = 52 metastases)</b>			
<b>Protocol</b>			
SBRT alone	23 (44.2%)		
CFRT plus SBRT	29 (55.8%)		
Prescription dose (Gy)	18.0 [15.0-26.0]		
<b>Number of fractions</b>			
3	48 (92.3%)		
4	1 (1.9%)		
5	3 (5.8%)		
Isodose line prescription (%)	80.0 [80.0-80.0]		
<b>SBRT dosimetric characteristics (n = 52 metastases)</b>			
<b>Target volume</b>			
PTV volume (cm <sup>3</sup> )	16.9 [11.0-30.4]		
CTV volume (cm <sup>3</sup> )	9.6 [4.7-21.9]		
GTV volume (cm <sup>3</sup> )	5.2 [2.0-12.0]		
PTV D <sub>near-min</sub> (Gy)	15.7 [14.3-23.9]		
GTV D <sub>near-min</sub> (Gy)	22.0 [18.3-29.9]		
PTV D <sub>50%</sub> (Gy)	20.4 [17.0-27.0]		
GTV D <sub>50%</sub> (Gy)	20.6 [17.1-28.5]		
PTV D <sub>near-max</sub> (Gy)	22.1 [18.3-30.5]		
GTV D <sub>near-max</sub> (Gy)	18.0 [15.2-25.9]		
Conformality index	1.4 [1.2-1.5]		
Heterogeneity index	1.3 [1.3-1.3]		
PTV prescription coverage (%)	98.6 [89.7-99.7]		
CTV prescription coverage (%)	99.9 [96.9-100.0]		
GTV prescription coverage (%)	99.9 [96.2-100.0]		
<b>BED and EQD2 values (n = 52 metastases)</b>			
	<b>n</b>	<b>BED (Gy<sub>10</sub>)</b>	<b>EQD2 (Gy<sub>10</sub>)</b>
<b>SBRT alone</b>			
3 fractions / 18 – 24 Gy	8	28.8 – 43.2	24.0 – 36.0
3 fractions / 27 – 36 Gy	8	51.3 – 79.2	42.8 – 66.0
3 fractions / 45 Gy	3	112.5	93.8
4 fractions / 24 Gy	1	38.4	32.0
5 fractions / 25 Gy	1	37.5	31.3
5 fractions / 35 – 40 Gy	2	59.5 – 72.0	49.6 – 60.0
<b>CFRT plus SBRT</b>			
20 Gy / 5 fractions plus 24 Gy / 3 fractions	1	71.2	59.3
25 – 30 Gy / 10 – 12 fractions plus 15 – 18 Gy / 3 fractions	25	60.1 – 67.8	50.0 – 56.5
32 – 45 Gy / 16 – 25 fractions plus 15 – 21 Gy / 3 fractions	3	74.1 – 81.9	61.8 – 68.3

*Footnotes:*

BED = Biological Effective Dose =  $n \cdot d \cdot [1 + d / \alpha/\beta]$ ; EQD2 = Biological Equivalent Doses in 2 Gy fractions =  $n \cdot d \cdot [d + \alpha/\beta] / [2 + \alpha/\beta]$  with n = the number of fractions, d = the dose per fraction and  $\alpha/\beta = 10$  for tumor

**Table 3: Local control descriptive data.**

Characteristics †	Local failure (n = 5)	Local control (n = 47)
Patients and metastases characteristics		
Age > 65 years	3 (60%)	25 (53.2%)
Unfavourable histology *	4 (80.0%)	13 (27.6%)
Painful metastases (NPRS >3)	4 (80.0%)	14 (29.8%)
Site: spine	5 (100%)	24 (51.1%)
Osteolytic component	5 (100%)	33 (70.2%)
Cortical bone disruption	5 (100%)	18 (38.3%)
Epidural disease	5 (100%)	5 (20.8%)
BED total dose (Gy <sub>10</sub> )	61.5 [60 – 61.5]	60.0 [51.3 – 66.3]
Treatment characteristics		
GTV volume (cm <sup>3</sup> )	8.5 [7.9 – 51.5]	4.3 [1.9 – 10.4]
PTV volume (cm <sup>3</sup> )	24.1 [19.7 – 91.4]	16.6 [10.8 – 8.1]
GTV D <sub>near-min</sub> (Gy)	15.1 [12.3 – 16.2]	18.8 [15.6 – 26.8]
PTV D <sub>near-min</sub> (Gy)	14.3 [9.5 – 15.1]	18.3 [14.8 – 24.1]
GTV prescription coverage (%)	98.5 [94.1 – 99.1]	100.0 [96.6 – 100.0]
PTV prescription coverage (%)	91.8 [86.7 – 98.5]	98.6 [91.1 – 99.6]

*Footnotes:*

† No bivariate analysis due to the small number of events

\* unfavourable histology = sarcoma, melanoma, NSCLC, renal cancer, and GI cancers

NPRS = Numeric Pain Rating Scale; BED = biologically effective dose; GTV = Growth

Tumor Volume; PTV = Planning Target Volume; NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer, GI = Gastro Intestinal

**Table 4: Patterns of failure.**

Patient no.	Primary	Level	Original site	BED (Gy <sub>10</sub> )	Tumor vol (cm <sup>3</sup> )	TTP (months)	Site of failure	LR classification *
Patient 26	Thyroid	L3-L4	VB, LPE, EC	60	7.8	36	LPE, ES	Marginal
Patient 30	Thyroid	L1	VB, LPE, PT, EC	60	60.9	17	LPE, ES	Marginal
Patient 35	Rectum	T8	VB, LPE, EC	61.5	4.9	4	VB, ES	Marginal
Patient 38	Melanoma	T1	VB, LPE, EC	61.5	8.5	7	ES, PT	Marginal
Patient 42	Prostate	L4	VB, LPE, EC	61.5	51.5	24	LPE, PT	In-field

*Footnotes:*

BED = Biologically Effective Dose; TTP = Time to Tumour Progression, LR = Local Recurrence; VB = vertebral body; LPE = Latero-Posterior Elements; EC= Epidural Component; ES = Epidural Space; PT = Paraspinal Tissue

**Table 5: BPI and OS prognosis factors.**

Variables	Bone Progression Incidence				Overall Survival			
	Bivariate analysis		Multivariate analysis		Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Gender (male)	1.14 [0.48;2.71]	0.765			0.90 [0.30;2.69]	0.851		
Age (> 65 years)	0.47 [0.18;1.21]	0.118			0.63 [0.17;2.38]	0.499		
ECOG (1-2 vs 0)	0.77 [0.31;1.93]	0.583			2.35 [0.73;7.53]	0.151		
Histology (unfavourable) *	3.19 [1.32;7.76]	0.010	3.19 [1.32;7.76]	0.0102	2.19 [0.70;6.83]	0.177	3.40 [1.10;10.50]	0.033
Visceral metastasis associated	1.13 [0.41;3.09]	0.816			3.92 [1.29;11.90]	0.016		
Number of bone metastases (≥ 2)	0.70 [0.21;2.40]	0.571			0.73 [0.16;3.42]	0.687		
Time from Primary Diagnosis (>30 months)	0.96 [0.40;2.29]	0.918			0.19 [0.05;0.72]	0.014	0.22 [0.06;0.82]	0.024
NPRS ≥ 4	1.01 [0.41;2.47]	0.988			1.25 [0.41;3.81]	0.689		
Spine bone metastasis (vs non-spine bone metastasis)	1.66 [0.63;4.32]	0.303			0.67 [0.21;2.08]	0.485		
Sum of treated metastases diameter (> 25 mm)	1.47 [0.59;3.66]	0.408			0.97 [0.31;3.07]	0.955		
Osteolytic component	1.16 [0.45;3.00]	0.760			1.19 [0.36;3.99]	0.777		
Cortical disruption	1.39 [0.58;3.30]	0.457			1.44 [0.47;4.42]	0.523		
Soft tissue extension	1.52 [0.56;4.16]	0.414			2.83 [0.85;9.45]	0.090		
Antiresorptive bone therapy	0.62 [0.25;1.55]	0.308			0.52 [0.16;1.69]	0.273		
Systemic treatment associated †	0.34 [0.14;0.83]	0.018			0.14 [0.03;0.66]	0.012		
RPA score (2 vs 1)	1.05 [0.44;2.51]	0.919			5.27 [1.40;19.88]	0.014		
PRISM score (≥ 5)	0.79 [0.32;1.92]	0.597			0.48 [0.15;1.53]	0.213		
Local failure of the treated metastases	-	-			2.05 [0.55;7.61]	0.284		

*Footnotes:*

\* Unfavourable histology = sarcoma, melanoma, NSCLC, renal cancer, and GI cancers

† Not included in the multivariate analysis due to strong correlation with Histology

HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NPRS = Numeric Pain Rating Scale, RPA = Recursive Partitioning Analysis, PRISM = Prognostic Index for Spine Metastasis

**Table 6: Acute and long-term toxicities.**

Acute toxicities	Grade	n (%)	Long-term toxicities	Grade	n (%)
RIM	any grade	0 (0.0)	RIM	any grade	0 (0.0)
Dermatitis	1	1 (2.1)	VCF	1	2 (4.3)
Dysphagia	2	2 (4.3)	Radiculitis	1	3 (6.5)
Laryngitis	2	1 (2.1)	Radiculitis	2	1 (2.1)
			Pleural effusion	2	1 (2.1)

*Footnotes:*

RIM = Radiation Induced Myelopathy; VCF = Vertebral Compression Fracture

### III. BIBLIOGRAPHIE

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* juin 2001;27(3):165-76.
2. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res.* juill 2003;9(7):2394-9.
3. Yong M, Jensen AÖ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Fryzek JP, Sørensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast Cancer Res Treat.* sept 2011;129(2):495-503.
4. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* juin 2011;11(6):411-25.
5. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bull Cancer.* nov 2013;100(11):1083-91.
6. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the « soil »: the premetastatic niche. *Cancer Res.* 1 déc 2006;66(23):11089-93.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* janv 1995;13(1):8-10.
8. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2011;8(6):378-82.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1 avr 1996;77(7):1254-62.
10. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 1997;113(1):37-49.
11. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* févr 2013;24(2):398-405.
12. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 13 oct 2011;365(15):1396-405.
13. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 7 janv 2012;379(9810):39-46.

14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 3 oct 2015;386(10001):1353-61.
15. Zairi F, D'Houtaud S, Assaker R. Surgical treatment of vertebral metastases. *Bull Cancer*. nov 2013;100(11):1141-51.
16. Quraishi NA, Manoharan SR, Arealis G, Khurana A, Elsayed S, Edwards KL, et al. Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J*. mars 2013;22(Suppl 1):21-6.
17. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. nov 1969;7(3):179-92.
18. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine*. 15 oct 2010;35(22):E1221-1229.
19. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res*. déc 1989;(249):256-64.
20. Robinson RG. Strontium-89--precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer*. 1 déc 1993;72(11 Suppl):3433-5.
21. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. avr 1998;16(4):1574-81.
22. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):213-23.
23. Roqué I, Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2011;(7):CD003347.
24. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. févr 2017;7(1):4-12.
25. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 20 août 2005;366(9486):643-8.
26. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3358-65.

27. Nguyen J, Chow E, Zeng L, Zhang L, Culleton S, Holden L, et al. Palliative response and functional interference outcomes using the Brief Pain Inventory for spinal bony metastases treated with conventional radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. sept 2011;23(7):485-91.
28. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol*. nov 2008;89(2):150-5.
29. Marchesi V, Dedieu V, Lacornerie T, Buchheit I. Equipment and positioning technologies in stereotactic body radiation therapy. *Cancer Radiother*. août 2014;18(4):253-7.
30. Withers HR. The four R's of radiotherapy. *Advances in Radiation Biology*. 1975;5:241-7.
31. Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol*. déc 1989;56(6):1045-8.
32. Puck TT, Marcus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med*. 1 mai 1956;103(5):653-66.
33. Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res*. 1972;8:85-158.
34. Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Biol*. 2016;92(3):117-31.
35. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2004;59(1):242-9.
36. Park H, Lyons JC, Griffin RJ, Lim BU, Song CW. Apoptosis and cell cycle progression in an acidic environment after irradiation. *Radiat Res*. mars 2000;153(3):295-304.
37. Kim M-S, Kim W, Park IH, Kim HJ, Lee E, Jung J-H, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J*. déc 2015;33(4):265-75.
38. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 16 mai 2003;300(5622):1155-9.
39. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*. août 2005;8(2):89-91.
40. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res*. mars 2012;177(3):311-27.

41. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S42-49.
42. Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M, Larson DA, Lo SS, Sahgal A. Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: Practice Guidelines, Outcomes, and Risks. *Cancer J*. août 2016;22(4):280-9.
43. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. févr 2014;15(2):164-71.
44. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. déc 2017;18(12):e720-30.
45. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin F-F, Timmerman RD, Hitchcock YJ, et al. RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Localized (1-3) Spine Metastases: Phase II Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2011;81(2):S131-2.
46. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Seleck 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*. avr 2012;13(4):395-402.
47. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang X-S, Allen P, Brown BW, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*. 15 oct 2012;118(20):5069-77.
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*. 1 juin 2008;71(2):484-90.
49. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol*. 16 oct 2014;9:226.
50. Anand AK, Venkadamani G, Punnakal AU, Walia BS, Kumar A, Bansal AK, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in spinal metastasis - with or without epidural extension. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. juin 2015;27(6):345-52.
51. 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*. 1 août 2011;117(15):3509-16.
52. 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*. 1 oct 2010;78(2):499-506.

53. 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.* 1 juill 2009;74(3):723-31.
54. Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Jeyapalan S, Groff M, Kasper E. Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2011;81(5):1500-5.
55. 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.* mars 2013;18(3):207-14.
56. 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-oncology.* oct 2013;15(10):1413-9.
57. Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM, Zhang Z, Yamada Y, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *J Neurosurg Spine.* juill 2010;13(1):87-93.
58. Owen D, Laack NN, Mayo CS, Garces YI, Park SS, Bauer HJ, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Pract Radiat Oncol.* avr 2014;4(2):e143-149.
59. Ito K, Shimizuguchi T, Nihei K, Furuya T, Ogawa H, Tanaka H, et al. Patterns of Intraosseous Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Coxal Bone Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2018;100(1):159-61.
60. Sahgal A, Weinberg V, Ma L, Chang E, Chao S, Muacevic A, et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2013;85(2):341-7.
61. 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.* 20 sept 2013;31(27):3426-31.
62. Thibault I, Chang EL, Sheehan J, Ahluwalia MS, Guckenberger M, Sohn M-J, et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol.* déc 2015;16(16):e595-603.
63. Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, Kumar L, Kumar P, Malhotra A, et al. The role of 18F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol.* avr 2013;31(4):262-9.
64. Bahig H, Simard D, Létourneau L, Wong P, Roberge D, Filion E, et al. A Study of Pseudoprogression After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 2016;96(4):848-56.

65. Amini B, Beaman CB, Madewell JE, Allen PK, Rhines LD, Tatsui CE, et al. Osseous Pseudoprogession in Vertebral Bodies Treated with Stereotactic Radiosurgery: A Secondary Analysis of Prospective Phase I/II Clinical Trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2016;37(2):387-92.

VU

NANCY, le 14 mai 2018  
Le Président de Thèse

NANCY, le 16 mai 2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Didier PEIFFERT**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10273

NANCY, le 18 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RESUMÉ DE LA THÈSE

**Objectif de l'étude.** Décrire les résultats de la radiothérapie stéréotaxique (RS) seule ou en association avec une radiothérapie conformationnelle de fractionnement standard (RCFS) dans le traitement des oligo-métastases osseuses.

**Matériel et Méthode.** Cette étude de cohorte rétrospective a inclus des patients traités par RS entre janvier 2007 et décembre 2015 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Etaient inclus les adultes avec un score ECOG  $\leq 2$  présentant une à trois métastases osseuses synchrones ou métachrones, issues d'une tumeur primitive solide histologiquement prouvée et contrôlée. Les épидуритес métastatiques de grade  $> 1B$  étaient exclues. L'incidence sans récurrence locale (ISRL), la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), l'incidence de la progression osseuse (IPO), la survie sans événement osseux (SSEO), la toxicité et la réponse antalgique ont été évaluées.

**Résultats.** Quarante-six patients et 52 métastases osseuses ont été traités. Vingt-trois métastases (44,2%) ont reçu un traitement par RS exclusive et 29 (55,8%) une association de RS et RCFS. Le suivi médian était de 22 mois. Cinq récurrences locales (9,6%) ont été observées et l'ISRL était de 95,6% et 92,0% à 1 et 2 ans. La SG à 1 et 2 ans était de 90,8% et 87,4%. La présence de métastases viscérales (HR 3.40 [1.10-10.50]) et un délai entre le diagnostic initial de la maladie et la RS  $> 30$  mois (HR 0.22 [0.06-0.82]) étaient des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale. La SSP à 1 et 2 ans était de 66,8% et 30,9% avec un temps médian de progression de 18 mois. L'IPO à 1 et 2 ans était de 27.7 % et 55.3%. En analyse multivariée, une histologie de groupe défavorable était associée à une IPO plus courte (HR 3,19 [1,32-7,76]). Le SSEO était de 93,3% et 78,5% à 1 et 2 ans. Le taux de réponse global antalgique était de 75% chez les patients évaluables (9/12). Aucune toxicité de grade  $\geq 3$  ni aucune myéлоpathie radio-induites n'ont été observées. Deux patients ont développé des fractures vertébrales radio-induites asymptomatiques.

**Conclusion.** La RS seule ou associée à une RCFS est un traitement efficace et bien toléré qui permet l'obtention d'un contrôle local élevé des oligo-métastases osseuses.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Conventionally Fractionated Radiation Therapy coupled with Stereotactic Body Radiation Therapy could improve local control in oligobone metastases.

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLEFS :** métastases osseuses – radiothérapie stéréotaxique – Cyberknife

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCE

---