

Commission Douleurs et Cancer de la SFETD

WEBINAIRE 45' pour la Douleur du Cancer

Commission Douleurs et Cancer de la SFETD
WEBINAIRE
45' pour la Douleur du Cancer

Volet 4 :

Le cancer, l'os et ses métastases

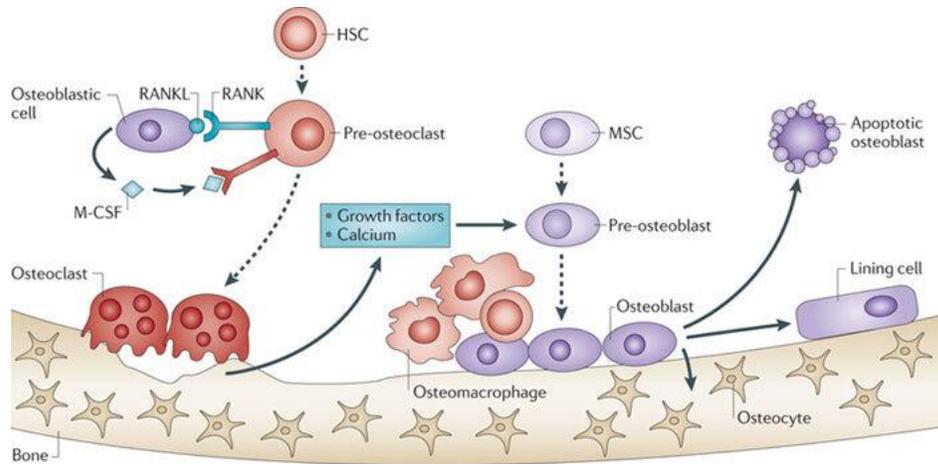
Les 13 Mai, 30 Mai et 13 Juin 2024

Volet 4 :
Le cancer, l'os et ses métastases

Pourquoi l'os est-il douloureux ?

L'os est un tissu de soutien et a plusieurs rôles :

- Déambulation
- Protection de certaines parties du corps
- La production des cellules sanguines par la moelle hématopoïétique (contenue dans l'os)

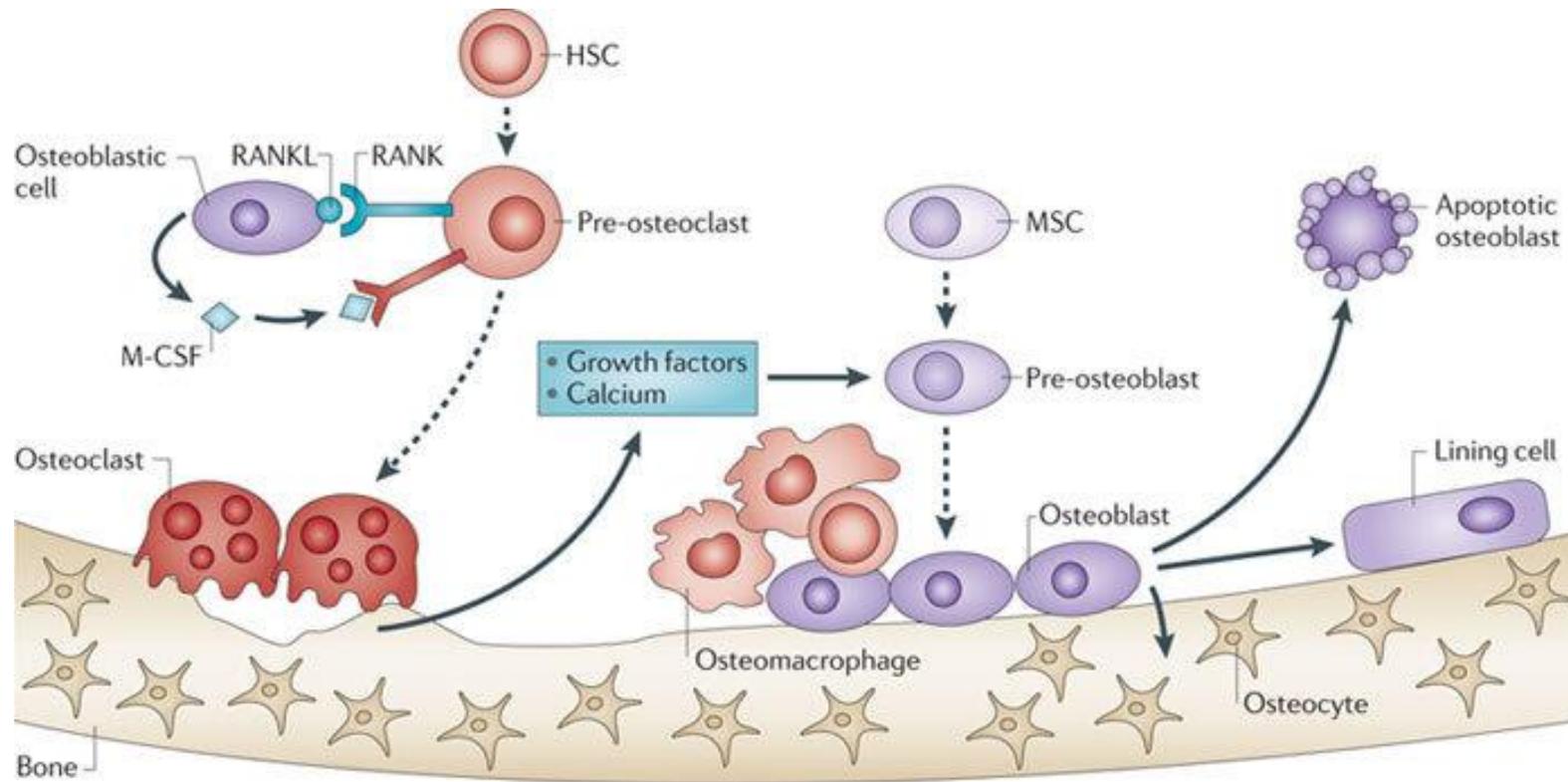


Nature Reviews | Cancer

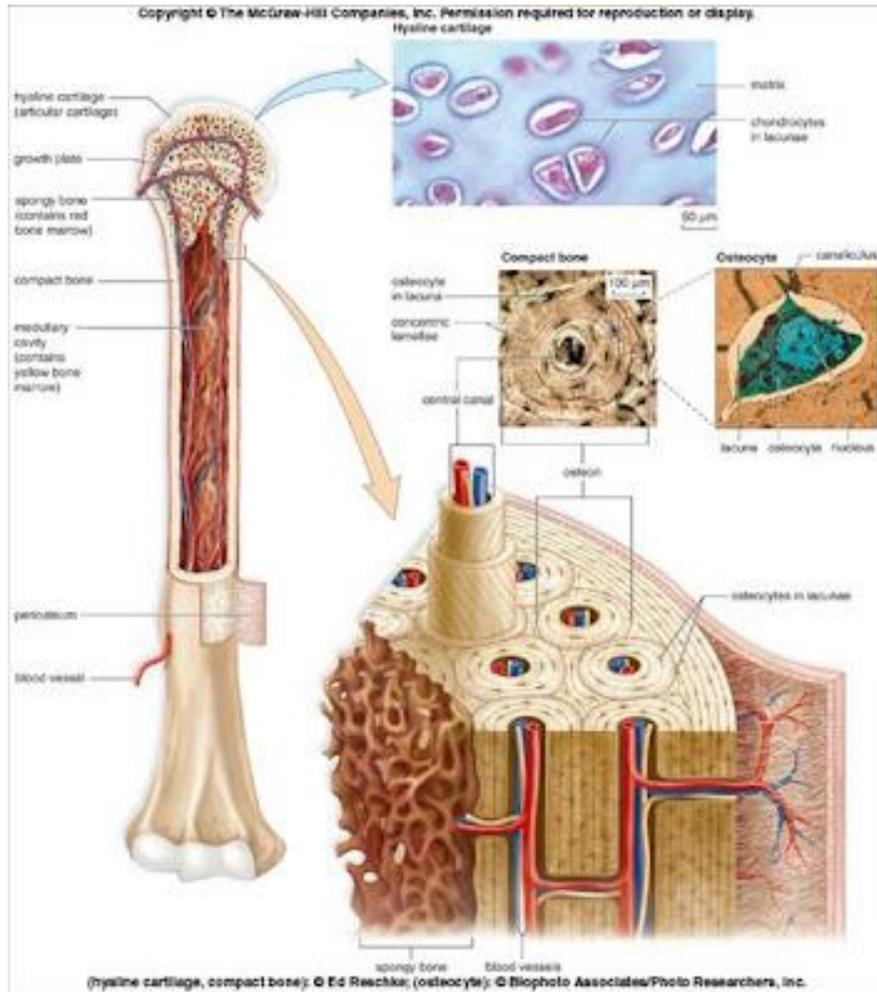
Le tissu osseux est composé de différentes cellules qui permettent le modelage osseux :

- **Les ostéoblastes** permettent la construction de l'os (**ostéogénèse**)
- **Les ostéoclastes** qui détruisent l'os (**ostéolyse**) et dont l'activité va être limitée par des facteurs synthétisés par les ostéoblastes
- Les ostéocytes sont responsables de l'agencement ou l'architecture des travées osseuses et sont influencés par les contraintes mécaniques

Calcium, Phosphore et Vitamine D sont indispensables à la minéralisation de l'os formé par les ostéoblastes



Nature Reviews | Cancer



L'os est le siège d'un remodelage osseux permanent qui permet le **maintien qualitatif et quantitatif du tissu osseux**

Le remodelage osseux est sous la dépendance de plusieurs hormones : PTH, Calcitonine, Vitamine D, Hormones sexuelles et Hormones thyroïdiennes

L'os a aussi un rôle important dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique : maintien de la calcémie et de la phosphorémie en relarguant ou accrétant en son sein calcium et phosphore selon les apports et les besoins

Le tissu osseux est **vascularisé**

Le tissu osseux osseux est **innervé**

Des dysfonctions de la vascularisation ou de l'innervation de l'os vont perturber son métabolisme

2017 : en France, 399 626 nouveaux cas de cancer

La douleur est un des principaux symptômes survenant au cours de la maladie cancéreuse

3/4 des douleurs sont en lien avec la maladie, tumeur primitive, évolution locorégionale et/ou métastases

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers (sein, prostate, poumon)

Les métastases osseuses sont la 1ere cause de douleurs dans le cancer

Le périoste de l'os est richement vascularisé et innervé, donc très sensible à toute variation et toute sensibilisation anormale

Epidémiologie

2017 : en France, 399 626 nouveaux cas de cancer

Les métastases osseuses sont fréquentes :

- 20% des patients atteints d'un cancer ont des métastases osseuses
- on retrouve des métastases osseuses chez 85% des patients décédés d'un cancer lors d'autopsie

Les métastases osseuses sont fréquentes au cours de l'évolution de nombreux cancers, en particulier pour les cancers du sein, les cancers du poumon et les cancers de la prostate

Les localisations osseuses secondaires les plus fréquentes :

- le rachis est la plus fréquente
- le bassin
- les hanches
- les os longs
- le crâne

Epidémiologie

La douleur est un des principaux symptômes survenant au cours de la maladie cancéreuse

3 / 4 des douleurs sont en lien avec le cancer, tumeur primitive, évolution loco-régionale et/ou métastases

Les métastases osseuses peuvent être responsables de douleur

Les métastases osseuses sont les 1ères causes de douleurs dans le cancer

Le périoste est richement innervé et vascularisé, donc très sensible à toute variation anormale

Physiopathologie des métastases osseuses

Les mécanismes qui précèdent la survenue des métastases osseuses font intervenir :

- Des étapes communes à toute dissémination métastatique :
 - niche pré-métastatique,
 - chimiotactisme des cellules tumorales,
 - invasion des cellules tumorales dans le tissu hôte
- Des étapes spécifiques à une dissémination dans le tissu osseux :
 - homing des cellules tumorales dans des niches de la moelle osseuse,
 - ostéomimétisme

Physiopathologie des métastases osseuses

Après une période de dormance (pouvant durer plusieurs années), les cellules tumorales vont proliférer et former des tumeurs qui vont perturber le remodelage osseux en agissant sur les fonctions des ostéoblastes et des ostéoclastes

Se forment alors :

- Des métastases ostéolytiques (destruction osseuse importante) : ostéolyse par stimulation de l'activité des ostéoclastes et inhibition de l'activité des ostéoblastes par les cellules tumorales
- Des métastases ostéo-condensantes (excès de formation osseuse) : ostéocondensation par stimulation de l'activité des ostéoblastes et inhibition de l'activité des ostéoclastes par les cellules tumorales
- Des métastases mixtes

Physiopathologie des métastases osseuses

La matrice osseuse minéralisée a également un rôle important dans la formation des métastases osseuses

Facteurs de croissance et calcium présents dans cette matrice osseuse vont être libérés au cours de la dégradation osseuse et vont avoir un rôle mitogène sur les cellules tumorales

Il y a donc un cercle vicieux au niveau du site métastatique osseux avec un entretien mutuel entre les phénomènes de résorption/formation osseuse et les phénomènes de prolifération tumorale

Physiopathologie des métastases osseuses

La douleur due à l'atteinte osseuse est en lien

- avec l'invasion osseuse directe par l'activation des nocicepteurs locaux
- et/ou de la compression des nerfs, des vaisseaux et des tissus environnants

L'infiltration nerveuse du périoste de l'os (le périoste est richement innervé) va participer à la douleur des métastases

- l'infiltration tumorale va détruire ces structures nerveuses de l'os

La destruction osseuse va entraîner une réaction inflammatoire locale également responsable de la douleur

Physiopathologie de la douleur des métastases osseuses

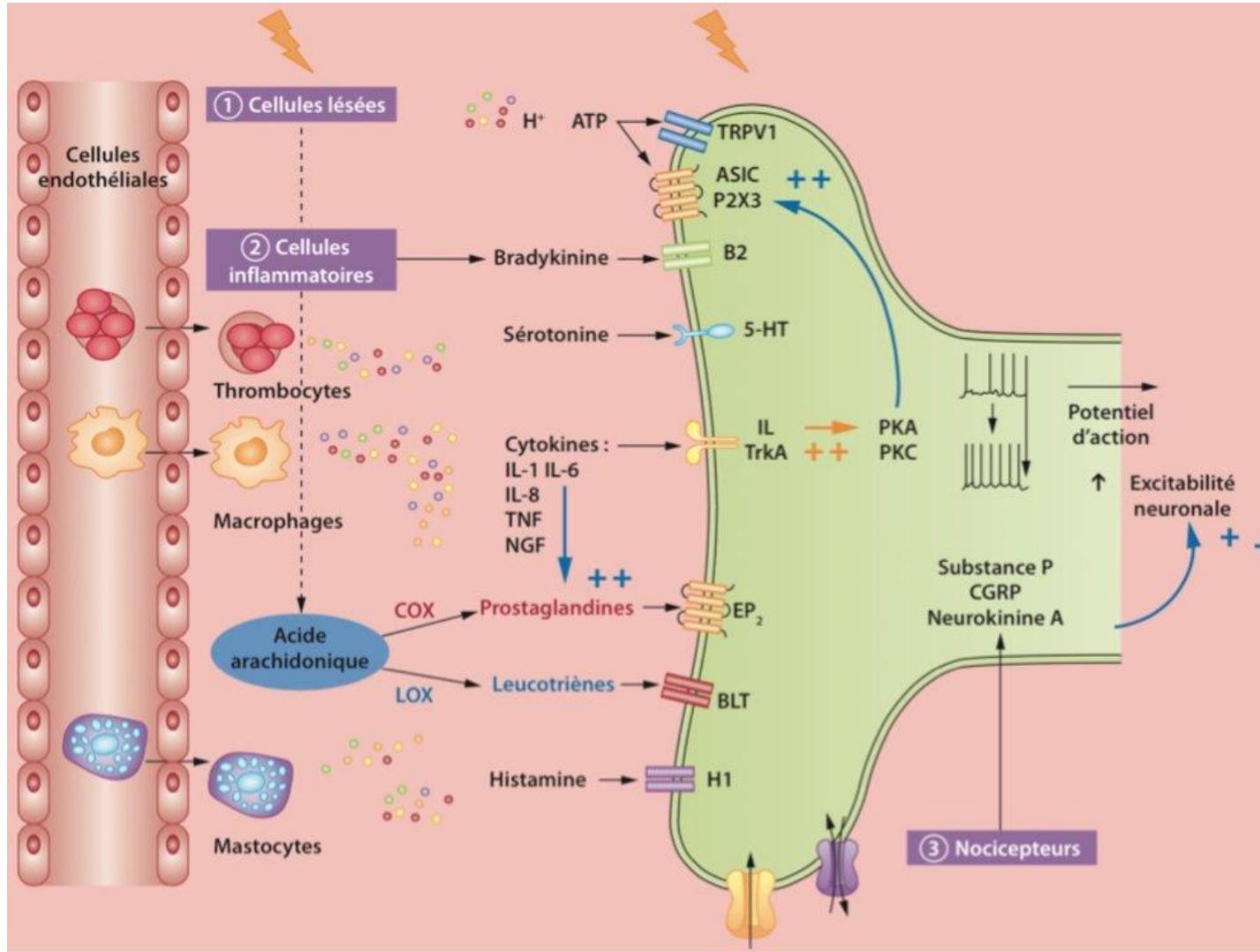
Les cellules de la tumeur osseuse métastasée et les cellules stromales qui lui sont associées vont être à l'origine de la douleur

- par libération de substances algogènes : médiateurs de l'inflammation (TNFalpha, Interleukine 1 Béta), protons, bradykinine, prostaglandines, endothélines, ...
- par une sensibilisation et une activation des terminaisons nerveuses sensorielles innervant l'os et le périoste

Certains de ces messagers chimiques vont entraîner une prolifération et une activation des ostéoclastes

La croissance tumorale va aussi entraîner une lésion et une activation des terminaisons nerveuses sensorielles et sympathiques et aussi leur bourgeonnement à l'origine de douleurs neuropathiques

Volet 4 : Le cancer, l'os et ses métastases Pourquoi l'os est-il douloureux ?



Selon Bernard CALVINO, Physiopathologie de la Douleur chronique

Physiopathologie de la douleur des métastases osseuses

La réorganisation périphérique de la structure des fibres nerveuses
Et une réorganisation cellulaire et neurochimique au niveau de la moelle épinière et du SNC
sont à l'origine d'une sensibilisation périphérique
et d'une sensibilisation centrale
responsable de la douleur chronique des atteintes osseuses du cancer

La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques des douleurs chroniques des métastases osseuses permet d'envisager de nouveaux traitements pour leur prise en charge

3 classes de molécule pour le traitement de ces douleurs : les bisphosphonates, les inhibiteurs de RANKL comme l'OPG (ostéoprotégérine) et les gabapentinoïdes, inhibiteurs de la sous-unité Alpha2Delta des canaux calciques voltage-dépendants présents sur les terminaisons nerveuses centrales pré-synaptiques (diminution de la libération spinale de neurotransmetteurs)

Clinique

L'atteinte osseuse va être responsable

- de la douleur
- d'une diminution de la mobilité, voire une impotence fonctionnelle

L'atteinte osseuse peut être responsable de complications

- Des fractures
- Hypercalcémie
- Compression médullaire

Clinique

La douleur des métastases osseuses

- Le plus souvent douleur par excès de nociception : compression, lyse, nécrose, inflammation
 - Douleur constante
 - d'intensité variable, modérée à sévère voire insupportable
 - Intensité augmentée la nuit
 - Bien localisée fonction des localisations des métastases
 - Intensité augmentée par les mobilisations, changements de position, et aussi toux, défécation, respiration, ...
 - Fond douloureux permanent, +/- ADP
- Caractère souvent mixte des douleurs lors de l'évolution métastatique osseuse
 - Par atteinte des structure nerveuses (épidurite, compression médullaire)
 - Aussi par atteinte de l'innervation du périoste de l'os atteint

Notion de douleur rebelle / douleur réfractaire

(HAS, Janvier 2020, Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie Méthode Recommandations pour la pratique clinique)

Douleur rebelle

Une douleur rebelle est définie comme une douleur n'ayant pas répondu aux thérapeutiques « habituelles » mais pour laquelle des solutions antalgiques peuvent encore exister.

Douleur réfractaire

Cette douleur est qualifiée de réfractaire lorsque tous les traitements antalgiques qui font l'objet de cette recommandation ne sont pas efficaces ou ne sont pas utilisables.

Les douleurs des métastases osseuses sont des douleurs chroniques **spécifiques par**
leur physiopathologie
leurs caractéristiques
leur traitement

Le traitement antalgique conventionnel peut être insuffisant

La prise en charge doit être

MULTIMODALE, GLOBALE et INTER (... PLURI, TRANS) DISCIPLINAIRE

Important de prendre des décisions **EN CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)**

en tenant compte de la douleur et du risque osseux

de la situation clinique

du stade évolutif et de l'évolution actuelle de la maladie

du pronostic fonctionnel et vital

Volet 4 : Le cancer, l'os et ses métastases Pourquoi l'os est-il douloureux ?

Ph. Clézardin, Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides, Revue du rhumatisme monographies 84 (2017), p 107-114

F. Dixmérias, J. Palussière Traitement des douleurs des métastases osseuses, Journal de radiologie, Vol.92, Issus 9, Septembre 2011, p 796-800

Ph. Clézardin, Physiopathologie des métastases osseuses et nouvelles cibles moléculaires impliquées dans le remodelage osseux, Bulletin du cancer, Vol. 100, Issue 11, November 2013, p 1083-1091

B. Calvino, Mécanismes physiopathologiques des métastases osseuses, Douleurs : Evaluation – Diagnostic – Traitement, Vol. 17, Issue 3, June 2006, p 109-121

L. Labrèze, Douleurs et Cancer, 2^{ème} édition 2022, mécanismes et sémiologie (chapitre 06)

T. Delorme, Douleurs et Cancer, 2^{ème} édition 2022, épidémiologie de la douleur en oncologie (chapitre 03)

CHU Toulouse, Physiologie de l'os, Janvier 2013



Merci pour votre attention

Métastases osseuses

Diagnostic radiologique

Prise en charge médicamenteuse

Dr Karima Mezaïb
CETD Gustave Roussy

Multidisciplinarité



La prise en charge optimale des métastases osseuses (MO)

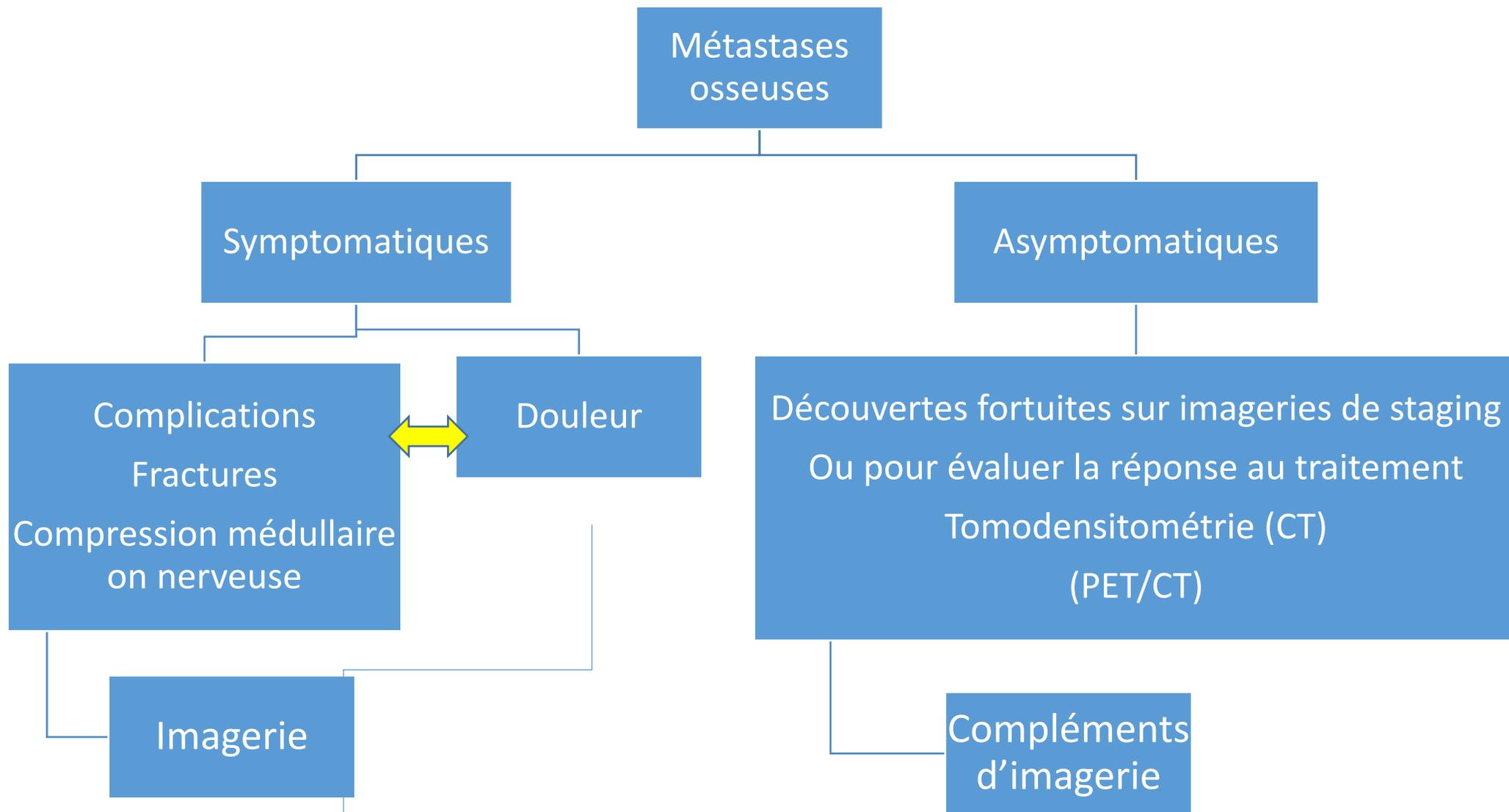
Approche multidisciplinaire ☺

- Oncologues
- Radio-oncolgues
- Radiologues interventionnels
- Radiothérapeutes
- Médecine nucléaire
- Chirurgiens (expertise oncologique)
- Médecins des soins de support (Douleur, soins palliatifs)

 **stratégie personnalisée** pour chaque patient

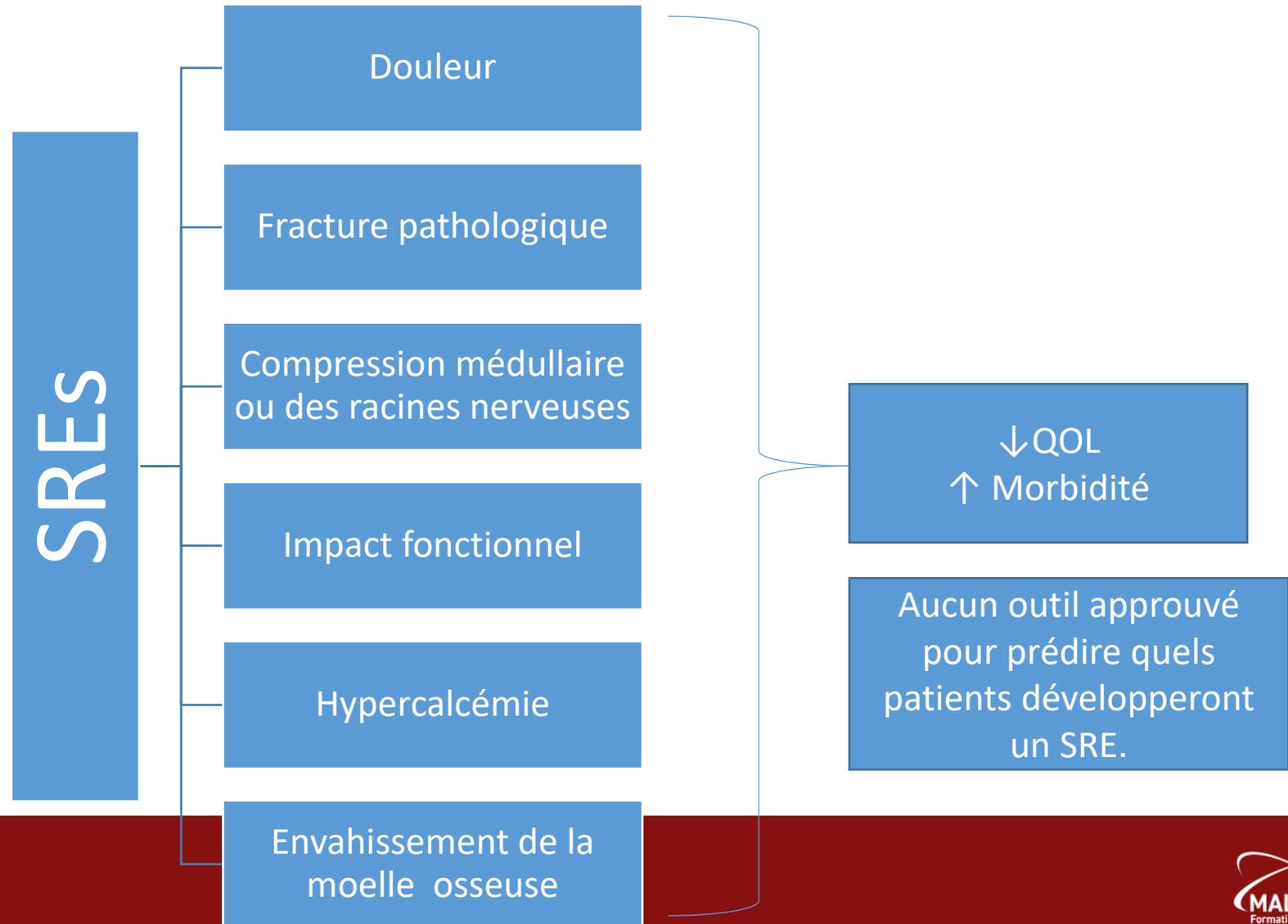
- Facteurs importants pour une optimisation de la prise en charge qui sera collégiale :
 - Diagnostic clinique : anamnèse et examen clinique exhaustif (OMS, état neurologique)
 - L'agressivité de la tumeur primitive
 - L'espérance de vie

- Les métastases osseuses sont associées à
 - Qualité de vie altérée
 - Fonction physique réduite
 - Perte d'autonomie



SREs : Skeletal-related events liés aux MO

A dépister , à traiter et à prévenir

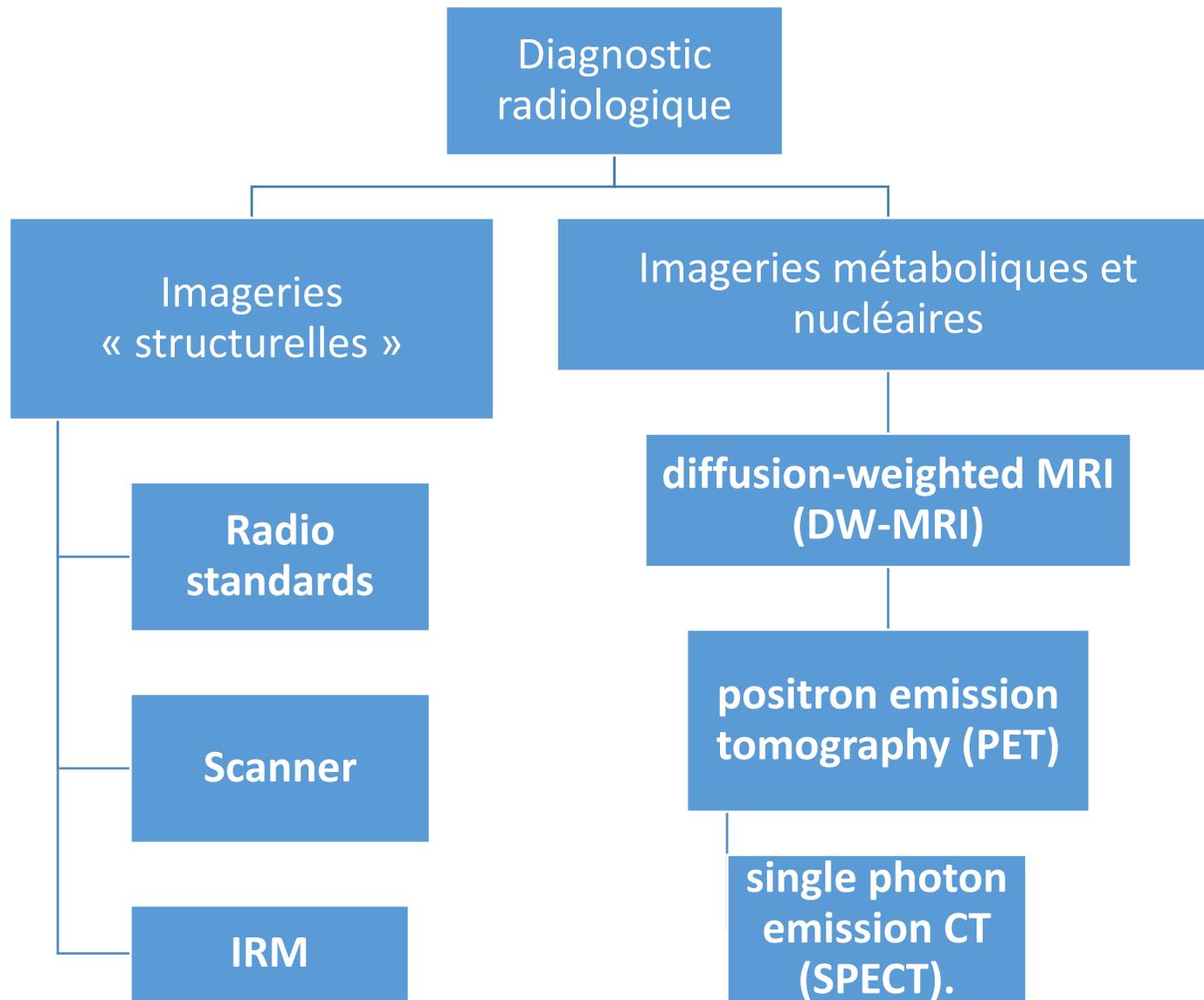


Les objectifs thérapeutiques ne se limitent pas à une prise antalgique mais aussi à **prévenir** la chronicisation de la douleur et la survenue de SREs

L'hypercalcémie peut être en rapport avec la résorption osseuse mais peut être exacerbée par la sécrétion paranéoplasique du peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) ou par une activation anormale de la 25-OH vitamine D

Diagnostic radiologique

- Avancées radiologiques permettant une grande variété d'imageries
- **Imageries structurelles** et **imageries métaboliques et moléculaires**
- Le diagnostic peut être difficile en **cas de confusion avec des pathologies bénignes**, ce qui constitue un problème particulier chez **les patients âgés**, chez lesquels les maladies dégénératives et l'ostéoporose sont fréquentes.



Radiographie standard

- Ne peut être utilisée que pour évaluer des **zones localisées**, des **lésions métastatiques de plus de 1 cm** et une destruction trabéculaire > 50 %.
- Examen de débrouillage (urgences) mais pas pour le Dg de MO
- +/- utile aux chirurgiens

Scanner Computed Tomography—CT

- **Premier examen** pour diagnostiquer MO
- Permet de visualiser les **lésions ostéolytiques et ostéocondensantes**.
- **Impossible de faire la différence entre les lésions osseuses métaboliquement actives et inactives**, ce qui limite son utilisation pour l'évaluation des effets du traitement
- **Pas suffisamment sensible aux métastases médullaires**.
- Images en **3D**
- Visualisation de **l'intégrité corticale** et évaluer **l'étendue de la destruction**, surpassant l'IRM sur cet aspect.
- Évalue la **stabilité des lésions**
- Nécessaire aux chirurgiens

IRM

- Sensibilité et spécificités élevées
- **Imagerie de choix** pour dg des MO en particulier du **rachis**
- Permet de distinguer les fractures vertébrales par **compression ostéoporotique** des **fractures vertébrales malignes**.
- Meilleure imagerie pour **évaluer une maladie locorégionale** : permet une évaluation précise de **l'étendue de la maladie et l'effet de la tumeur sur les structures environnantes**, notamment **les articulations, les structures neurovasculaires et la peau**
- Offre une **excellente résolution spatiale et de contraste pour les os et les tissus mous**.
- Meilleure imagerie pour décrire une **atteinte de la moelle osseuse**
- L'œdème peut être constaté dans MO mais aussi patho infectieuse, arthrosique.

Scintigraphie au 99mTc

- Peu spécifique
- **Faux positifs** / Lésions bénignes
- **Faux négatifs** : ne peut pas détecter directement lésions ostéolytiques. Constitue un marqueur de l'activité ostéoblastique
- Utilité : **staging initial et suivi des patients asymptomatiques**. évalue l'ensemble du système squelettique et est relativement peu coûteuse

Innovations en imagerie et progrès remarquables de la technologie permettent de **meilleures images en des temps réduits**. Intérêt pour une **meilleure détection , analyse et gestion des MO**.

En cours d'intégration dans l'imagerie de routine traditionnelle.

➤ **IRM**

- **IRM corps entier** : Détection des lésions cancéreuses > CT . Détection des lésions à distances . Permet la caractérisation des lésions, évaluer leur effet sur les tissus mous environnants , étudier les fractures pathologiques et les complications de la radiothérapie. Couteuse.
 - **IRM l'imagerie pondérée en diffusion (DWI) du corps entier**
- Nouvelle technologie **TEP corps entier** permet de couvrir l'ensemble du corps humain (temps d'acquisition plus court et moins de radioactivité injectée).

La révolution de l'imagerie médicale avec l'utilisation de **l'intelligence artificielle** présente un immense potentiel pour la détection des métastases osseuses.



Fig. 3 ◀ Standard protocols for whole-body magnetic resonance imaging (MRI) for bone metastasis include a short MRI protocol in <30 min (detection) and a comprehensive MRI protocol in 45 min (response). (Courtesy of Prof. Anwar Padhani, © Prof. Padhani. This content is not part of the Open Access License.)



Fig. 2 ▲ Computed tomography (CT) and multiparametric magnetic resonance imaging including T1-, T2- as well as pre- and postcontrast T1-weighted (T1w) fat-saturated (fatsat) imaging. Note the variable appearances of the lesions on T1, variable enhancement patterns, and superior demonstration of the soft tissue component of the metastatic bone disease at L3 and L4, extending into the spinal canal and posterior elements (arrows)

Computed tomography (CT) and multiparametric magnetic resonance imaging including T1-, T2- as well as pre- and postcontrast T1-weighted (T1w) fat-saturated (fatsat) imaging. Note the variable appearances of the lesions on T1, variable enhancement patterns, and superior demonstration of the soft tissue

Imagerie métabolique et moléculaire

Médecine nucléaire : **traceurs radiomarqués**

- La scintigraphie osseuse/ radionucléides **technétium-99 (99Tc)**
- **L'imagerie TEP (positron emission tomography (PET))** : Tomographie par **émission de positons** combinée à une tomodensitométrie

S'est répandue dans le monde entier.

Avantages significatifs / à la scintigraphie osseuse pour l'évaluation des maladies métastatiques du squelette avec

- précision diagnostique et résolution spatiale supérieures
- durées d'imagerie plus courtes

- **SPECT** : Single Photon Emission Computed Tomography ou TEMP en français

Produit radioactif émetteur d'un rayonnement gamma (photons)

excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic précoce des métastases osseuses Couteux et et non disponible dans de nombreux hôpitaux

Imagerie métabolique et moléculaire

➤ Le **18 F-fluorodésoxyglucose (FDG)-PET-CT**

- Technique la plus largement disponible.
- Évalue **l'activité métabolique des métastases osseuses**
- Les lésions à prolifération lente peuvent passer inaperçues.
- L'utilisation du FDG-PET-CT dans le **cancer de la prostate** n'est **généralement pas recommandée**, car une **absorption accrue du FDG n'est observée qu'aux stades tardifs et agressifs de la maladie**

➤ **D'autres traceurs** associés à des cibles spécifiques de la tumeur,

- un **antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)** dans le **cancer de la prostate** [par ex. gallium-68 (68Ga anti-PSMA)]
- **Récepteurs de la somatostatine** dans les **néoplasmes neuroendocrines** (par exemple 68 Ga-DOTATATE).

Les métastases osseuses **asymptomatiques** peuvent être identifiées grâce à des imageries telles que

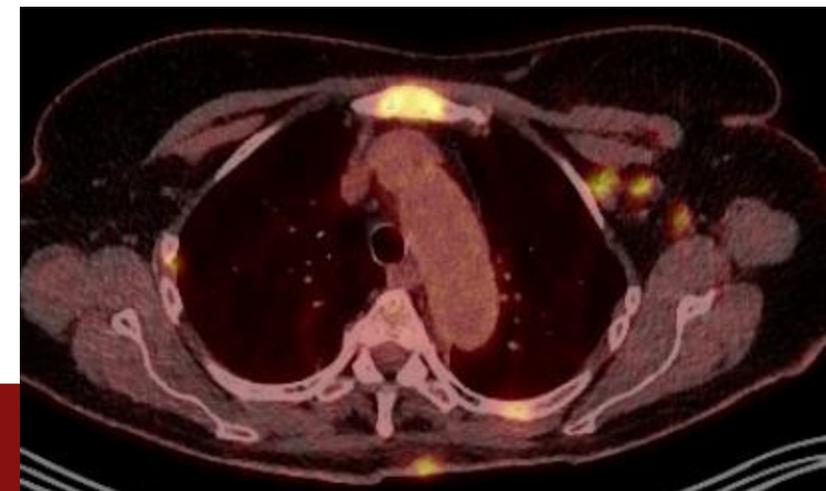
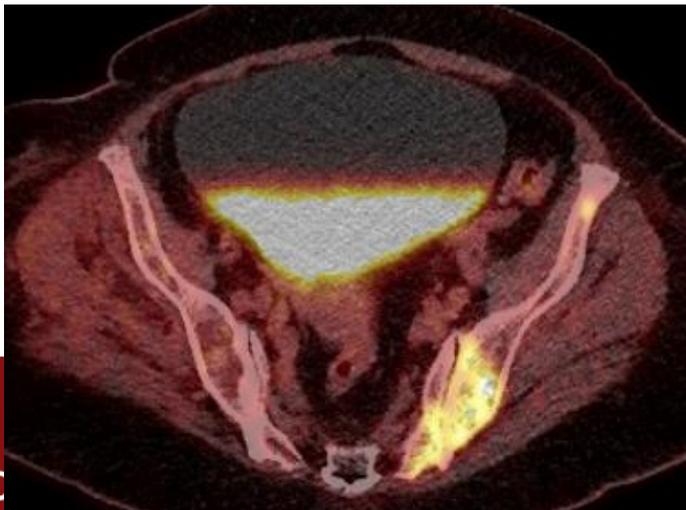
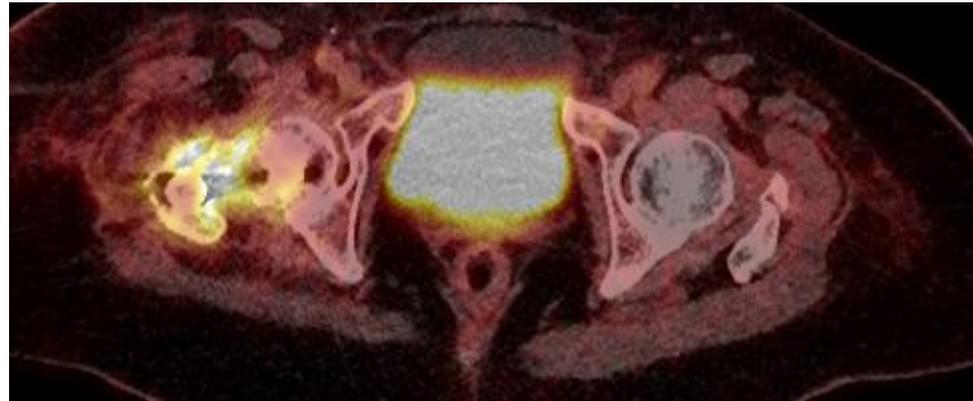
- la tomодensitométrie (TDM),
- la tomographie par émission de positons (TEP) (18Ffluorodésoxyglucose (FDG) ou autre radiotracteur)

L' évaluation d'un traitement par l'imagerie: **FDG-PET-CT**

- Moyen le plus précis pour **évaluer la réponse au traitement des métastases osseuses hypermétaboliques**
- Repose sur **l'évaluation quantitative** de l'absorption du FDG immédiatement avant, pendant et après le traitement.
- Les critères PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) : réponse partielle nécessitant une baisse de 30 % de la lésion osseuse (ou autre) la plus active
- **Les effets métaboliques** induits par le traitement apparaissent bien **plus tôt que les changements morphologiques** et facilitent une adaptation rapide du traitement.

18-FDG.PET scanner

F.77 ans. Cancer mammaire d'emblée multimétastatique (osseux, ganglionnaire et pulmonaire)
découvert sur une fracture pathologique fémorale droite, traité par enclouage centromédullaire le 24
mars 2024. Bilan initial

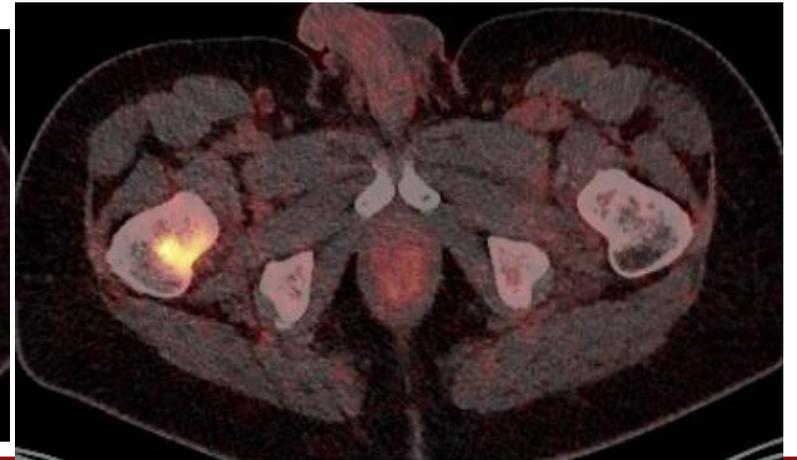
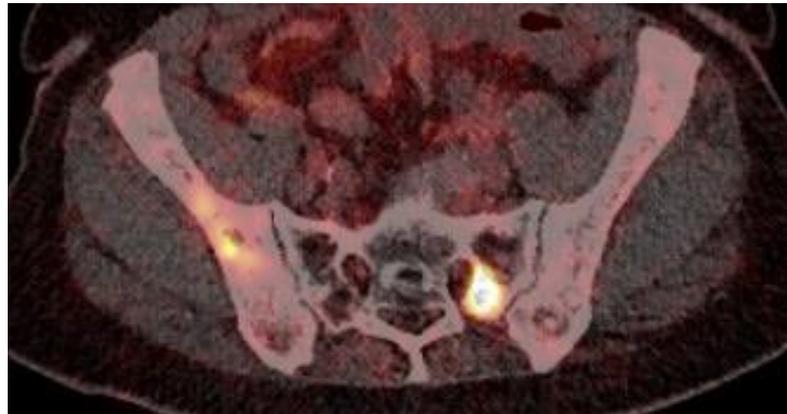
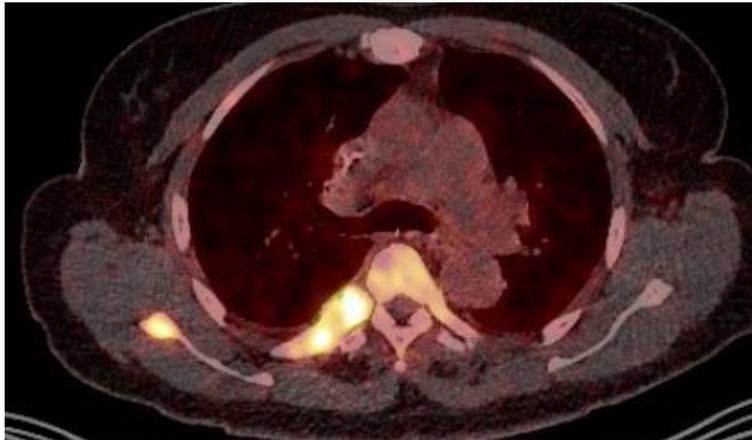
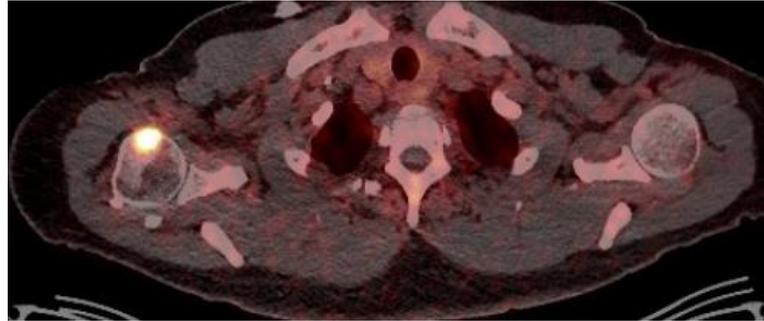
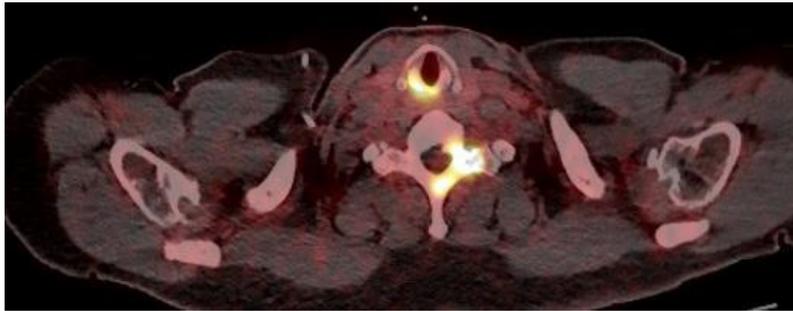


68Ga PSMA PET/scanner

H. 71 ans. Réévaluation après C6 cycle de traitement par 177Lu-PSMA (essai)

Carcinome prostatique métastatique résistant à la castration (CPRC)

Poursuite de la progression de la maladie au niveau osseux avec apparition de nouvelles lésions osseuses intensément avides pour le radiotraceur



Biopsie

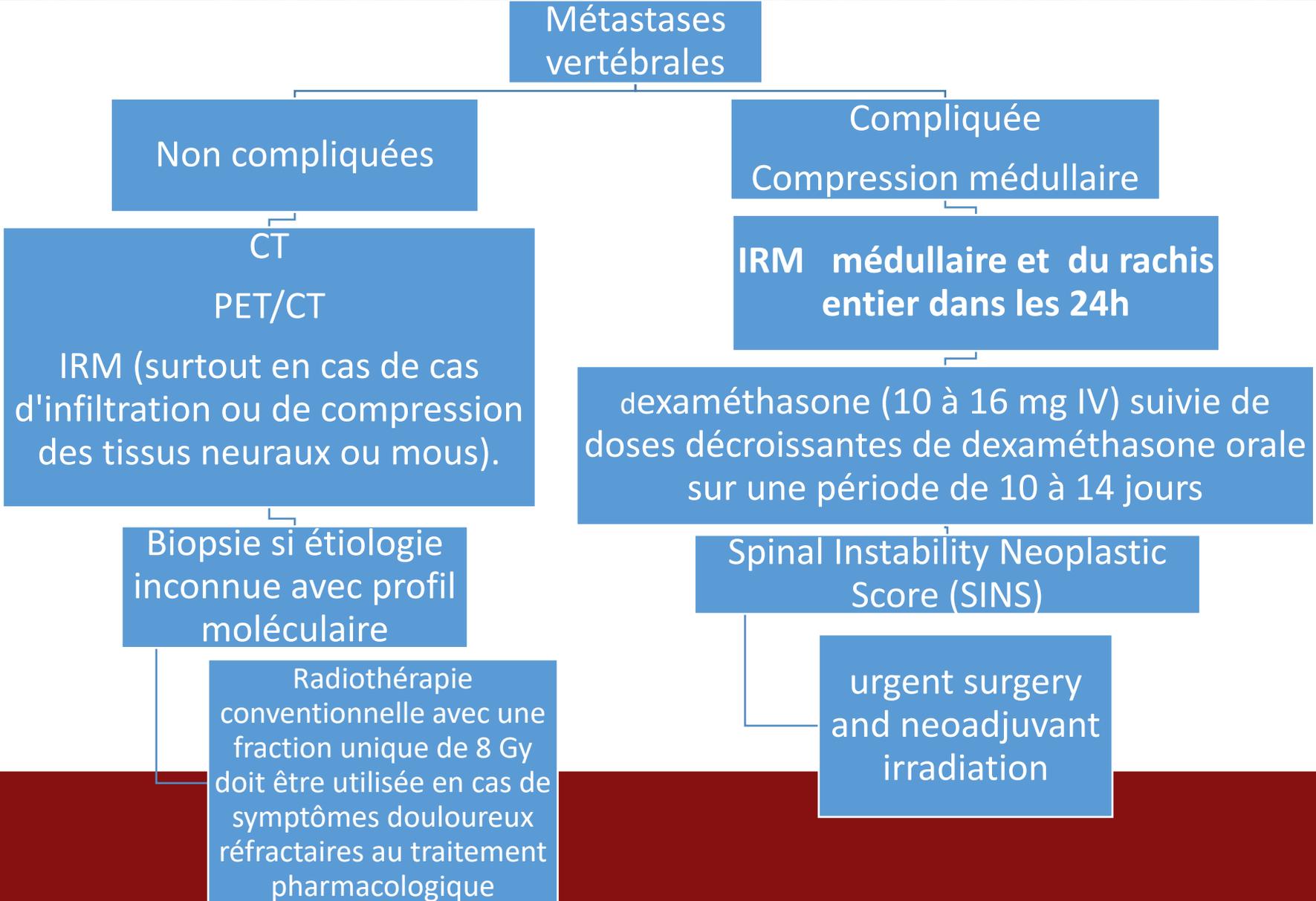
Confirmation histopathologique de l'étiologie des lésions

Utile surtout que seules des lésions osseuses sont retrouvées sans tumeur primitive

Evalue les biomarqueurs spécifiques de la tumeur pour orienter les recommandations thérapeutiques

Sous le contrôle du scanner ou de l'IRM

The European Society for Radiation and Oncology/Advisory Committee on Radiation Oncology Practice (ESTRO ACROP) formulated guidelines pour **diagnostic et PEC** des métastases vertébrales

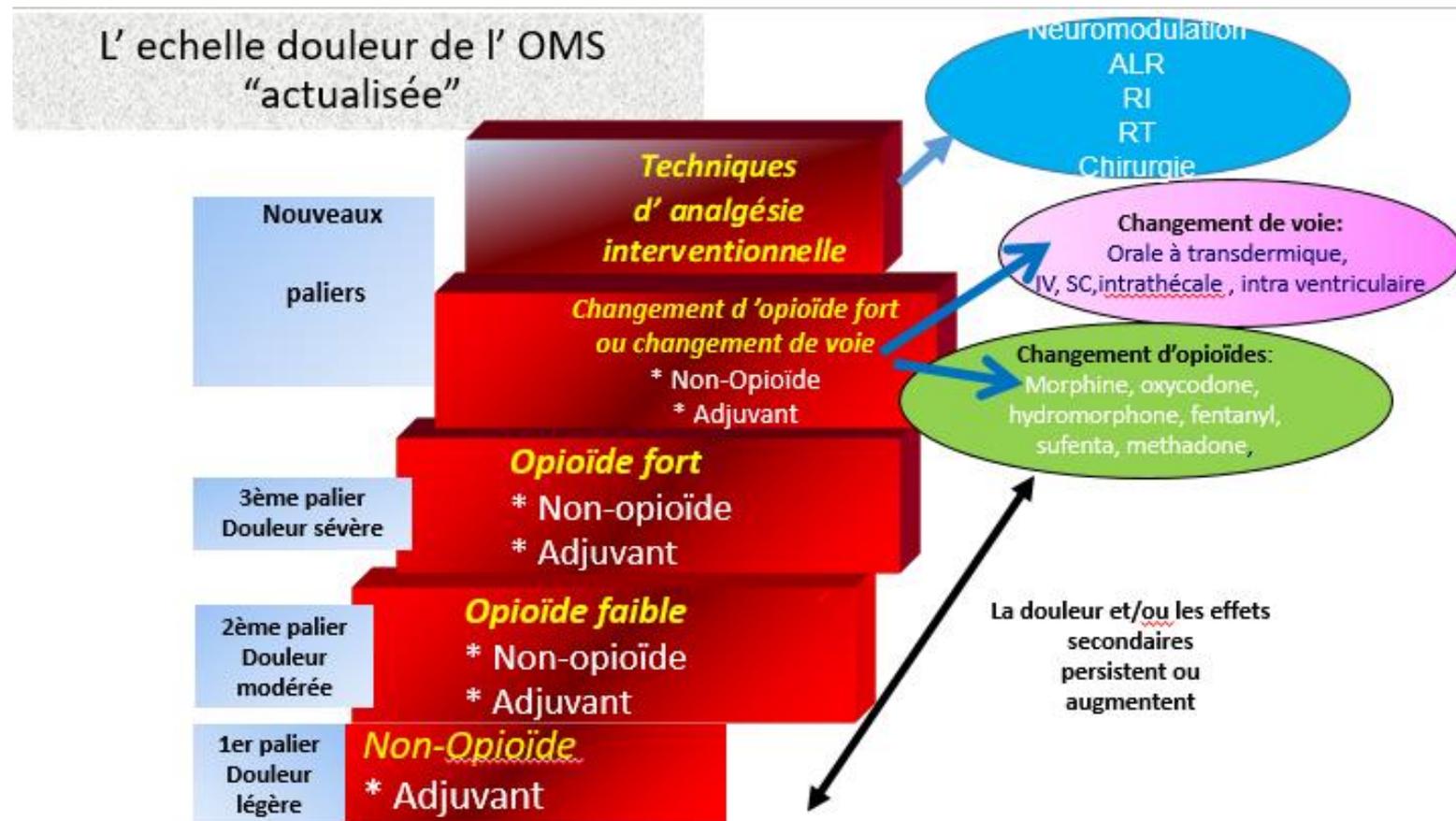


Prise en charge antalgique médicamenteuse des MO

- Les traitements médicaux comprennent
 - le traitement systémique antinéoplasique
 - Le traitement analgésique comprend:
 - Des analgésiques (analgésiques non opioïdes et opioïdes),
 - Les Bone Target agents BTAs (bisphosphonates et dénosumab)
 - Des adjuvants (stéroïdes, anticonvulsivants et antidépresseurs)
- Des mesures non thérapeutiques:
 - Modifications comportementales : éviter les exercices, les mouvements et le travail manuel rigoureux
 - Se reposer au moment des accès douloureux paroxystiques
 - Utiliser si besoin une canne ou un déambulateur.
- Sans oublier les moyens d'immobilisation : orthèses, corsets, plâtre

Traitements des douleurs de métastases osseuses

- Échelle OMS
- Adjuvants:
 - Biphosphonates / denosumab
 - Corticoïdes
 - Antiépileptiques / ATD
 - AINS
- Analgésie locorégionale
- Techniques non médicamenteuses:
 - Radiothérapie
 - Radionucléotides
 - Radiologie interventionnelle
 - chirurgie



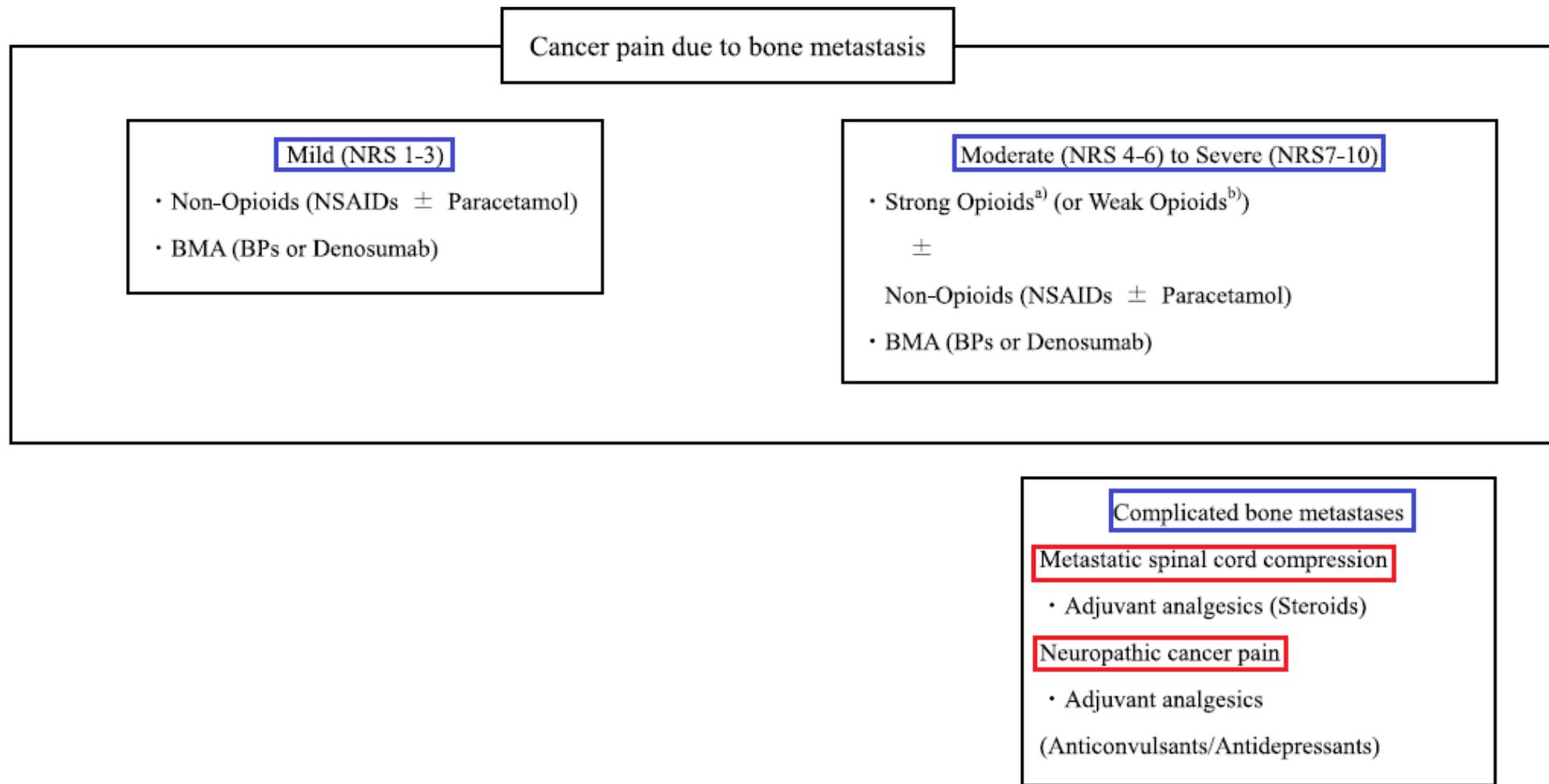


Fig. 1 Treatment of cancer pain due to bone metastasis. **a** Strong opioids: morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, and methadone. **b** Consider use where the administration of strong opioids is

not possible due to patient preferences, medical judgment, or medical environment. *NRS* numerical rating scale, *NSAID* nonsteroidal anti-inflammatory drug, *BMA* bone-modifying agent, *BP* bisphosphonate

Risque fracturaire accru / effet iatrogène

- Un risque accru de fracture est observé chez les utilisateurs d'opioïdes et/ou d'autres ttt (antineuropathiques)
- Risque de chutes dû aux effets centraux : vertiges, somnolence
- Or patients vulnérables / leurs MO

Douleurs de fond et ADP

Pour optimiser la PEC médicamenteuse , distinguer si douleur osseuse est **une douleur de fond** ou une **douleur paroxystique** dues aux MO

Les opioïdes à libération immédiate doivent être utilisés pour traiter les accès douloureux paroxystiques (ADP) susceptibles de réagir aux opioïdes.

Attention une dose excessive d'opioïdes à **libération prolongée pour traiter les ADP** dus à des métastases osseuses peut induire une somnolence. En effet, le repos peut permettre une antalgie pendant une majeure partie de la journée.

Les Opioïdes LP sont adaptés à la douleur de fond

Bien interroger le patient++++++

Accès douloureux paroxystique (ADP)

Définition HAS

Exacerbation transitoire de la douleur qui apparaît sur un **fond douloureux stable chez un patient recevant un traitement de fond opioïde**

- Paroxysme en moins de **3 minutes**
- Durent moins de **30 minutes** en moyenne
- Dans le cadre de **douleurs chroniques cancéreuses sous traitement de fond stabilisé et efficace depuis une semaine avec au moins : 60mg de morphine /j ou équivalent : 30 oxycodone/j ; 8mg/j Hydromorphone ; 25 µg/h de fentanyl transdermique**

Un traitement efficace (SOR 2003) :

- Douleur de fond absente ou d'intensité faible (EN < 3)
- Respect du sommeil
- moins de 4 accès douloureux par jour
- Efficacité des traitements d'au moins 50%(= EN divisée par 2)
- Activités habituelles possibles ou peu limitées par la douleur
- Effets indésirables des traitements mineurs ou absents

HAS
Mise à jour mai 2014
BON USAGE DU MÉDICAMENT
Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer

« Chez un patient ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, des accès douloureux transitoires et spontanés peuvent survenir malgré un traitement de fond opioïde à posologie stable. »

Les accès douloureux paroxystiques surviennent sans lien ni avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes. Dans la moitié des cas, la douleur dure plus de 30 minutes. Les ADP doivent être distingués des accès douloureux survenant en fin de dose et qui justifient une augmentation de la dose ou du nombre d'administrations de morphiniques.

Avant de commencer le traitement d'un ADP, le traitement de fond doit être stabilisé. Le fentanyl par voie transdermique est un traitement efficace des ADP chez les patients sous traitement de fond optimal par opioïdes. Cependant, il n'est pas recommandé dans le traitement de fond stabilisé associé.

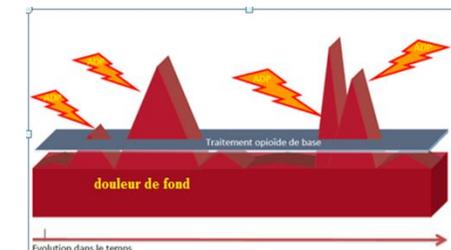
Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un nouveau accès paroxystique. La survenue de plus de 4 accès par jour nécessite une adaptation du traitement de fond.

L'utilisation dans cette indication des formes orales à libération immédiate de morphine est moins adaptée (délai d'action trop long).

Si des spécialités à base de fentanyl sont actuellement indiquées dans le traitement des ADP liés au cancer :

- Actéon® (100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg) comprimé sublingual à dissolution rapide.
- Actiq® (200, 400, 600, 800, 1 200 ou 1 600 µg) comprimé avec applicateur buccal.
- Effentora® (100, 200, 400, 600 ou 800 µg) comprimé gingival utilisant la technique de diffusion de principe actif transvasculaire.
- Instanyl® (50, 100 ou 200 µg/ose) solution pour pulvérisation nasale.
- Pfaffert® (100 ou 400 µg/ose) solution pour pulvérisation nasale.
- Rivotril® (07, 133, 267, 400, 533 ou 800 µg) comprimé sublingual.

Aucun de ces médicaments n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres. Le choix se fait en fonction du mode d'administration, en accord avec le patient et en tenant compte des affections éventuellement associées.



Accès douloureux paroxystique (ADP)

Donc si la douleur de fond n'est pas contrôlée (EN>3, sommeil non respecté..) ce n'est pas un ADP!!!

➤ Deux types d' ADP :

Prévisibles/ ou provoqués par les actions volontaires du patient : Le mouvement, la miction ou la défécation, les soins

Imprévisibles sont induits par des événements non volontaires, tels qu'une distension intestinale

➤ A différencier de l'effet fin de dose

➤ Étiologies :

- nociceptifs (méta os ; dl déclenchées par la marche, la toux..) ;
- neuropathiques (épidurite ; douleur déclenchée par le décubitus) ;
- douleurs viscérales déclenchées par l'alimentation, la déglutition,..

➤ Traitement : **Fentanyl transmuqueux** (selon HAS)

➤ Mésusages++

Adjuvants

- les anticonvulsivants/antidépresseurs : efficaces pour traitement des douleurs neuropathiques causées par des métastases osseuses

- Les AINS :

Des études montrent son efficacité

Expérience : efficace sur les douleurs osseuses++> CTS

Attention aux EI

- Le paracétamol

A proposer systématiquement sauf si CI

Alternative si CI aux AINS

Expérience : Efficacité peut être > opioïdes

Adjuvants : Stéroïdes

- Les stéroïdes doivent être administrés immédiatement lorsque le diagnostic clinique et radiologique de compression métastatique de la moelle épinière est confirmé. Puissants effets anti-inflammatoires et anti-œdèmes.
- Peu d'études sur l'efficacité des corticostéroïdes chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses dues à des métastases osseuses.
- Les stéroïdes à visée antalgique doit être soigneusement évalués, administrés pendant une durée la plus courte possible et arrêtés précocement en l'absence de soulagement des symptômes.
- Expérience : CTS peu efficaces sur les douleurs osseuses

Adjuvants

BMAAs : Bone metastases adjuvants
Ou BTAs : Bone-Targeted Agents
Bisphosphonates et Denosumab

- Cible : os
- Très efficaces : **Diminuer l'incidence des SREs, retarder l'apparition des premiers SREs et améliorer la qualité de vie** des patients.
- **La norme** pour traitement des patients atteints de lésion osseuse maligne
- **Importance des BTAs chez les patients présentant des MO** et dont la survie globale croit grâce à l'efficacité du ttt oncologique
- Débuter BTA **dès le diagnostic de métastases osseuses** et qu'elles soient symptomatiques ou non.
- BTA : A ne pas arrêter si apparition d'un premier SRE pendant le traitement ; cela ne doit pas être considéré comme un échec du traitement

Adjuvants

BMAAs : Bone metastases adjuvants

Ou BTAs : Bone-Targeted Agents

Bisphosphonates et Denosumab

- Durée de ttt / BTA : non établie

Arrêt possible si caractéristiques de bon pronostic : maladie oligométastatique, un faible risque de complications osseuses et une réponse durable au traitement systémique.

Arrêt si AEG ou si toxicité sévère

- La majorité des études ont démontré une **supériorité significative du dénosumab sur le ZA** (acide zolédronique) pour retarder l'apparition des premiers SREs et le développement de plusieurs SREs.

Adjuvants

BMAs : Bone metastases adjuvants
Ou **BTA**s : Bone-Targeted Agents
Bisphosphonates et Denosumab

- Bien que la **RT** soit le traitement de choix pour les **douleurs osseuses localisées**, les **BTA** constituent une approche thérapeutique supplémentaire pour le soulagement de la douleur osseuse, **d'ampleur similaire à la RT**.
- L'intervalle des prises des BTA :

Le plus grand risque de SREs survient au cours de la première année de traitement par BTA : injections toutes les 4 semaines .

Cependant, pour les bisphosphonates (>acide zolédronique) , un traitement toutes les 12 semaines s'est révélé non inférieur au programme standard. Le passage d'un programme de 4 semaines à 12 semaines peut être bénéfique en raison d'une diminution des effets indésirables , en particulier l'insuffisance rénale.

Bisphosphonates

Effet apoptotique direct sur les ostéoclastes empêchant la résorption osseuse.

Efficacité sur l'hypercalcémie, diminuent l'incidence des SRE et réduisent les douleurs osseuses et l'utilisation d'analgésiques.

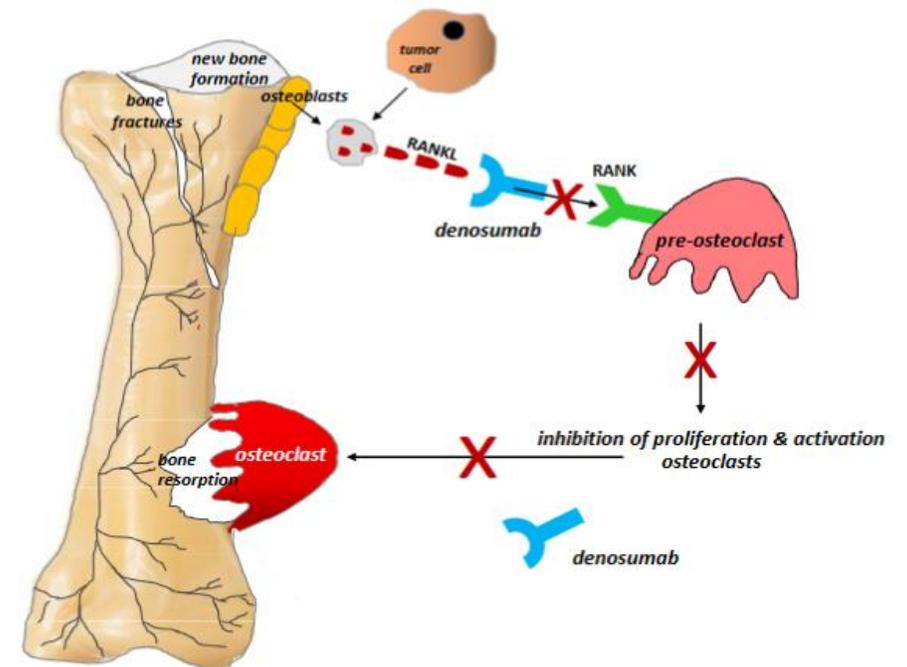
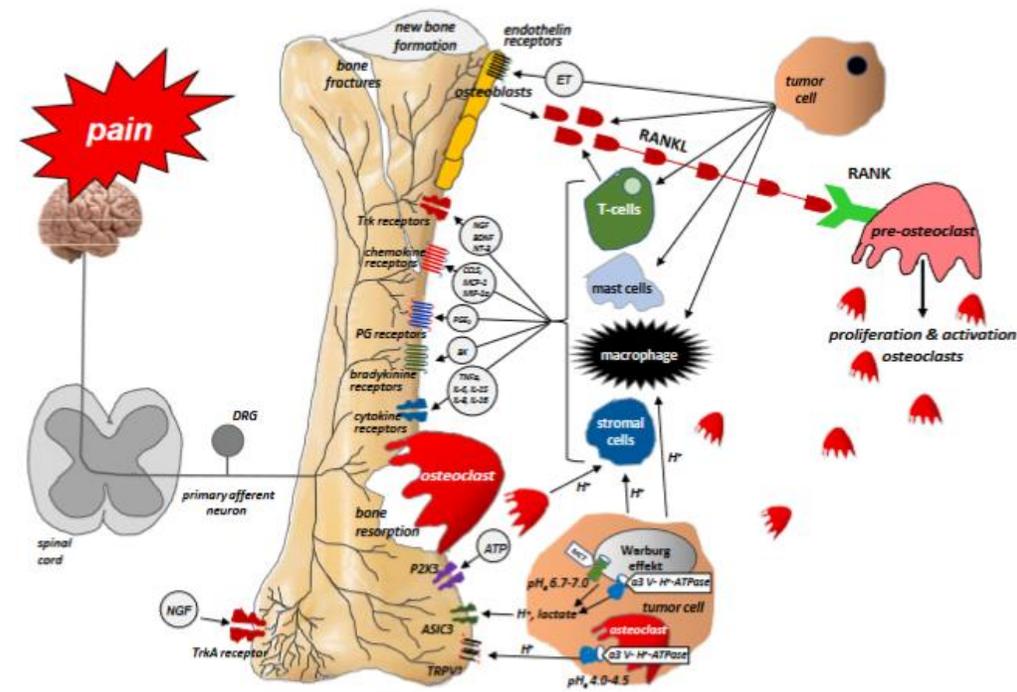
Sur la base de preuves de qualité moyenne, l'**OMS** recommande fortement l'utilisation de bisphosphonates pour **prévenir et traiter les douleurs osseuses**.

« Reco de l'OMS 2018 :

- Chez les adultes (y compris les personnes âgées) et les adolescents présentant des métastases osseuses, un **bisphosphonate doit être utilisé pour prévenir et traiter les douleurs osseuses** ((Recommandation forte ; données probantes de qualité modérée) .
- Précaution : Surveillance de la fonction rénale (Toxicité rénale des bisphosphonates)
- **Longue demi-vie bisphosphonates** . Les effets après une dose unique étant encore détectables plusieurs années après. **Pas d'effet rebond à leur arrêt** »

Action du dénosumab sur le système RANKL/RANK

- **RANKL** (ligand du facteur nucléaire kappa B) est une protéine sécrétée par les **cellules tumorales et la lignée cellulaire ostéoblastique** (les ostéoblastes matures et leurs précurseurs).
- RANKL se lie aux **récepteurs RANK** situés à la **surface des ostéoclastes**, ce qui déclenche la prolifération et la maturation des ostéoclastes, initiant ainsi leur effet néfaste sur les os.
- **Dénosumab** = anticorps monoclonal humain IgG. Se caractérise par une **affinité et une spécificité élevées pour le RANKL**.
- Il **empêche l'activation des récepteurs RANK** à la **surface des ostéoclastes** et de leurs précurseurs, inhibant ainsi la formation, la prolifération et la survie des ostéoclastes, ce qui **réduit la résorption osseuse ostéoclastique**.



Dénosumab (Xgeva[®])

- La demi-vie biologique du dénosumab n'est que de quelques semaines
- **Effet Rebond (Rebound osteolysis)** peut survenir après l'arrêt du dénosumab, avec **une perte osseuse accélérée** et, chez quelques patients, une **incidence accrue de fractures vertébrales** 12 à 36 mois après l'arrêt du traitement.
- Après l'arrêt du dénosumab, **un traitement par bisphosphonates doit être envisagé** pour réduire ou prévenir le rebond et le risque excessif potentiel de fractures vertébrales.
- Injections sous cutané / 4 semaines
- Pas de toxicité rénale
- **Indications distinctes entre OMS et ESMO**
 - **OMS** : L'utilisation du dénosumab présente peu d'avantages par rapport aux bisphosphonates, et l'OMS ne le recommande pas par rapport aux bisphosphonates, compte tenu du coût relativement plus élevé du traitement.
 - **ESMO** (European Society for Medical Oncology) : : De par son l'efficacité, sa commodité et sa non tixixité rénale, **le dénosumab est l'agent préféré**. Le problème : effet rebond à son arrêt (pas d'effet rebond avec les bisphosphonates)

Table 2 Drug therapy of pain due to bone metastases according to ESMO, WHO.

	WHO	ESMO*
Bisphosphonates	In adults (including older persons) and adolescents with bone metastases, a bisphosphonate should be used to prevent and treat bone pain. (Strong recommendation; moderate-quality evidence)	Bisphosphonates should be considered especially when pain is not localized or RT is not readily accessible [II,C]
Denosumab	Not recommendation	Denosumab is indicated as an alternative to bisphosphonates for the treatment of patients with metastatic bone disease from solid tumors and myeloma [I, A] Denosumab is effective in delaying bone pain recurrence [II, C]
Adjuvant analgesics	In adults (including older persons) and adolescents with pain related to cancer, adjuvant steroids should be given to achieve pain control when indicated. (Strong recommendation; moderate-quality evidence)	Dexamethasone should be prescribed in patients with metastatic spinal cord compression [II, A] in a dose of 8–16 mg daily [III, B]

Complications des BTA

Les bisphosphonates(BPP) et le dénosumab : généralement bien tolérés

Leur utilisation de plus en plus courante et à long terme entraine une augmentation de la prévalence des effets secondaires:

- Troubles de la cicatrisation
- Ostéonécrose de la mâchoire,
- hypocalcémie : une supplémentation en vitamine D et en calcium est cruciale, notamment dans le cas du dénosumab, qui est l'agent antirésorbant le plus puissant parmi les BTA
- Fractures Fémorales Atypiques
- insuffisance rénale observée chez des patients traités de manière prolongée par des bisphosphonates, en particulier du ZA.
- Myalgies- fièvre / Injection IV BPP
- Oesophagite- diarrhée / BPP PO

Ostéonécrose de la mâchoire

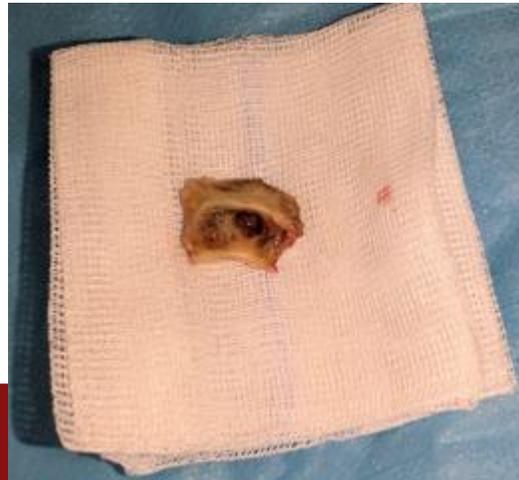
Avec un traitement mensuel, l'incidence de l'ONM est similaire pour le zolédronate et le dénosumab, soit environ 1 % par an sous traitement.

Le risque est directement proportionnel à la durée du traitement et à la posologie.

Plus fréquente en cas **d'administration intraveineuse**

Complication grave et morbide. Se caractérise par (généralement) une **destruction osseuse douloureuse, infection secondaire et un retard de guérison au niveau de la mandibule et/ou du maxillaire.**

Importance des soins bucco-dentaires



Ostéonécrose de la mâchoire

Avant le début du traitement par BTA:

- Examen buccal et une dentisterie préventive appropriée sont fortement recommandés.
- Les patients doivent éviter si possible les procédures dentaires invasives (extractions et implants) pendant le traitement,
- Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire
- Assurer un examen régulier de la chirurgie dentaire/buccale.
- Lorsqu'une extraction dentaire ne peut être évitée, des antibiotiques prophylactiques sont conseillés et le BTA doit être suspendu jusqu'à ce que la cicatrisation de l'alvéole dentaire semble complète.

Arrêt du tabac

Fractures fémorales atypiques

- Affecte la région **sous-trochantérienne et la diaphyse** du fémur
- sous **bisphosphonates ou du dénosumab** mais risques faibles
- Semblent être plus fréquents chez les patients qui ont été exposés à un **traitement à long terme** (médiane 7 ans) ; **le risque peut diminuer à l'arrêt du traitement.**

Equilibre calcique sous TBA

- Hypocalcémie sous BTA > plus prononcé avec l'utilisation du dénosumab.
- Surveillance du taux de calcium > au cours des premiers mois de traitement,
- **Taux de vitamine D doit être évalué avant de commencer le traitement.**
- Les niveaux de vitamine D sont généralement faibles chez les patients atteints de cancer
- carence en vitamine D : correction par la vitamine D3 par voie orale (25 à 50 000 UI par semaine pendant 4 à 8 semaines).
- Les niveaux de vitamine D doivent être maintenus avec des suppléments quotidiens (800 à 2 000 UI par jour) de vitamine D3.
- supplémentation calcique peut également être nécessaire. Il faut un apport quotidien adéquat de 1 000 à 1 200 mg par jour.

European Society for Medical Oncology (ESMO) guideline TBA

Les BTA doivent être instaurées dès le diagnostic de métastases osseuses et envisagées tout au long de l'évolution de la maladie.

- **Zoledronate or denosumab** is recommended in patients with **CRPC and bone metastases**, whether they are **symptomatic or not**
- **Zoledronate or denosumab** is recommended in patients with advanced lung cancer, renal cancer and other solid tumours with a **life expectancy of >3 months** and clinically significant **bone metastases**
- **Zoledronate, pamidronate or denosumab** should be initiated at diagnosis of **MM**
- **Denosumab is the agent of choice in MM patients with renal impairment** (creatinine clearance <60 ml/min)

European Society for Medical Oncology (ESMO) guideline

TBA

- Therapy with a **bisphosphonate** can be **interrupted after 2 years in patients in remission**
- Most patients selected for treatment with **zoledronate** can **de-escalate** this agent safely to administration every 12 weeks, preferably after monthly treatment for 3-6 months
- **Denosumab** should be administered **every 4 weeks**.
- Discontinuation of treatment after an arbitrary duration other than perhaps for those patients with oligometastatic bone disease in disease remission is not recommended
- Patients should have a **dental evaluation** and, when feasible, complete invasive dental treatments before initiating a BTA
- **Correction of vitamin D deficiency and vitamin D supplementation** with adequate intake of **calcium** throughout treatment to maintain normal serum calcium
- **Bisphosphonate treatment (e.g. zoledronate) to suppress rebound osteolysis** is recommended if denosumab is discontinued for more than 6 months

En pratique PEC médicamenteuse

Douleur aiguë

Douleur chronique

EN<4

EN≥4

Gestion en externe
+/-Opiïdes
Adjuvants (dont BTA++)
Surveillance

Hospitalisation
PCA opioïde voire Méthadone
+/- K étamine
+/- ALR
Adjuvants
Laroxyl (hypnotique et antalgique)
Gestion des douleurs induites
Si complications neuro: CTS +
antineuropathiques

Fonction sévérité et
caractéristiques
Pas de stéroïdes au long cours
Antineuropathiques
BTA++
+/- opioïdes
Si douleurs rebelles :
Méthadone
ALR
PIT

PREMIÈRE AMM POUR LA MÉTHADONE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR EN FRANCE : ZORYON GÉLULE ET SIROP

ZORYON est un nouvel opioïde fort de synthèse à base de chlorhydrate de méthadone commercialisé en France, en ville et à l'hôpital.

À la différence des autres spécialités à base de méthadone déjà disponibles, METHADONE AP-HP gélule et sirop, ZORYON dispose d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère.

Dans cette indication, ZORYON est réservé aux adultes et aux adolescents à partir de 15 ans qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

Deux formes galéniques sont disponibles, chacune sous 4 dosages différents :

- en gélule à 5, 10, 20 ou 40 mg ;
- en sirop (flacon unidose) de 5, 10, 20 ou 40 mg.

L'instauration et la titration de ZORYON doivent être réalisées à l'hôpital afin de surveiller étroitement les patients, notamment le risque respiratoire (détresse respiratoire) et cardiaque (torsades de pointe).

Deux protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone ont été évalués et sont présentés dans l'AMM :

- protocole à la demande : autocontrôle de la dose par le patient, sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur ;
- protocole 3DS, à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

ZORYON est un médicament stupéfiant ; la prescription est limitée à 28 jours et la délivrance fractionnée par périodes de 7 jours (sauf mention contraire du prescripteur). En outre, ZORYON est soumis à prescription initiale hospitalière.

Encadré 1 - Indication thérapeutique de ZORYON gélule et sirop (tous dosages)

ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs (cf. VIDAL Reco "Soins palliatifs et accompagnement").

Principaux traitements intrathécaux

	Morphine	Ropivacaïne Bupivacaïne	Ziconotide
Posologie initiale	Entre 1/50 et 1/100 par rapport à l'IV en mg/jour	6 à 8 mg/jour	0,25 à 0,50 µg/jour
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire • Rétention Aigue Urinaire : RAU • Œdèmes MI 	<ul style="list-style-type: none"> • RAU • hypoTA • peu de bloc moteur • si bloc ou clonie des membres inférieurs: augmentation trop brutale 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsy: vertiges, hallucinations, confusion, syndrome dépressif, agressivité
Incrémentation	Quotidienne	Quotidienne	Toutes les 48 à 72H
Stabilité à 30 jours	excellente	excellente	-1 %/jour

Nausées :

- si nausées et céphalées: penser à une fuite de LCR par brèche secondaire
- si nausées sans céphalée: penser à un surdosage de morphine

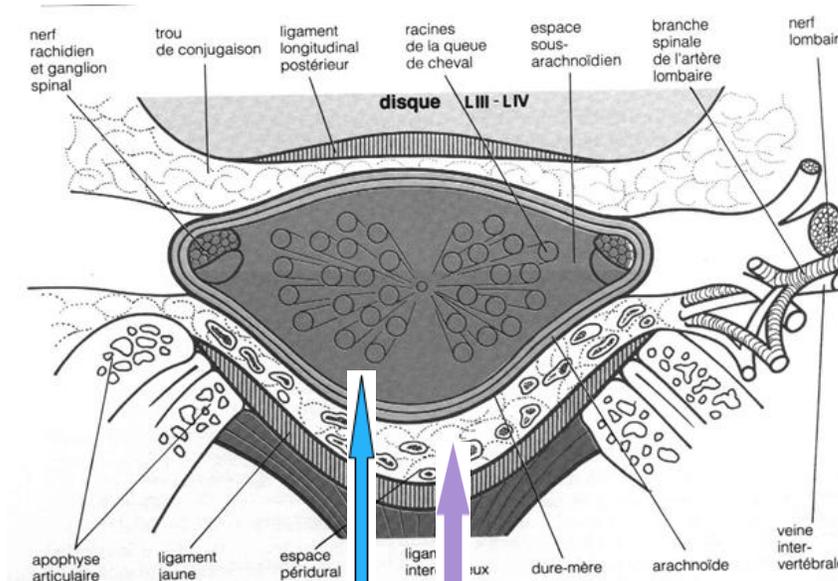
Copyright AFSOS, version validée du 15/12/2014
MAJ du 15/02/2018

12

Morphine orale	Morphine IV	Morphine péridurale	Morphine intrathécale
300mg	100mg	10mg	1mg

Pompe Intrathécale & Périurale

Quelle est la différence?



Périurale = espace périurale graisseux

Périurale = espace périurale graisseux

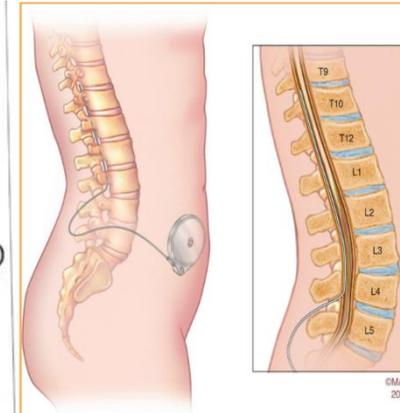


FIGURE 2. Intrathecal drug delivery device. The catheter is inserted into the intrathecal space. From there it is tunneled subcutaneously to the pump, which contains the drug reservoir.

➤ Programmation de la PIT :

- Taux de base
- Bolus (délai d'action variant selon les patients)
- Période réfractaire selon délai d'action du bolus
- Nombre maximum de bolus par 24h

➤ Remplissage régulier



Targeted radioisotope therapy

Prochain webinair

13 juin 2024

13h30

Traitements des douleurs de métastases osseuses

L'echelle douleur de l'OMS "actualisée"

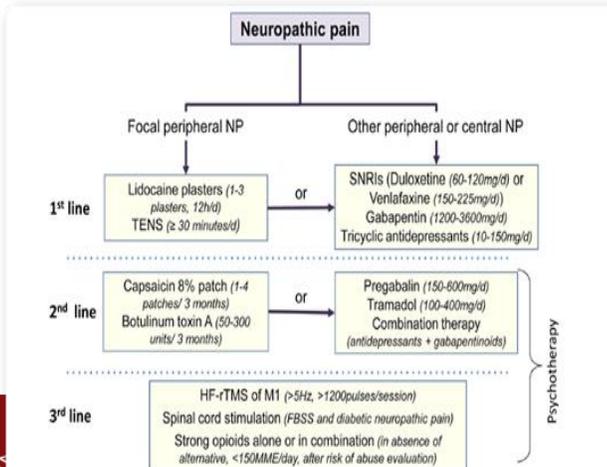
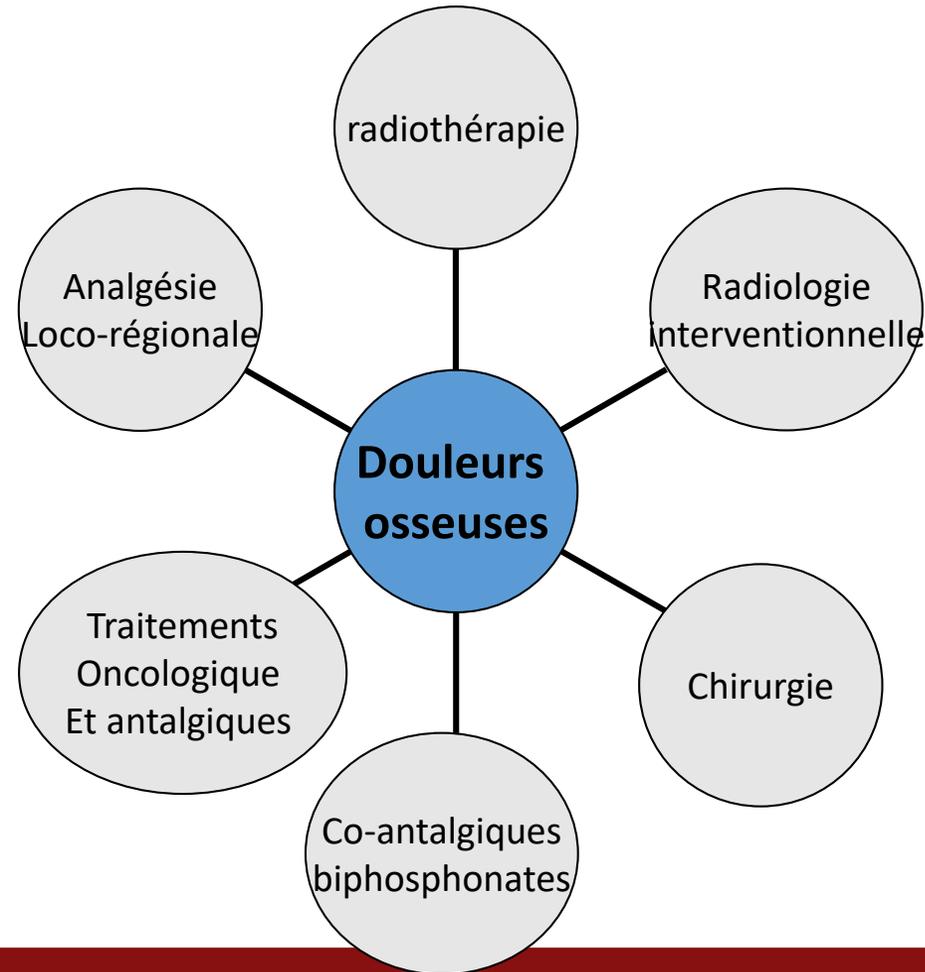
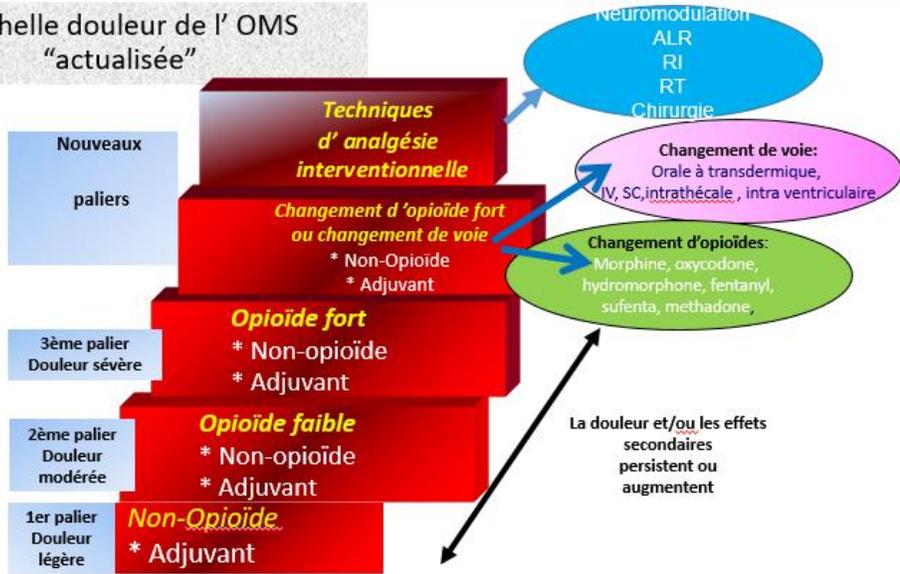
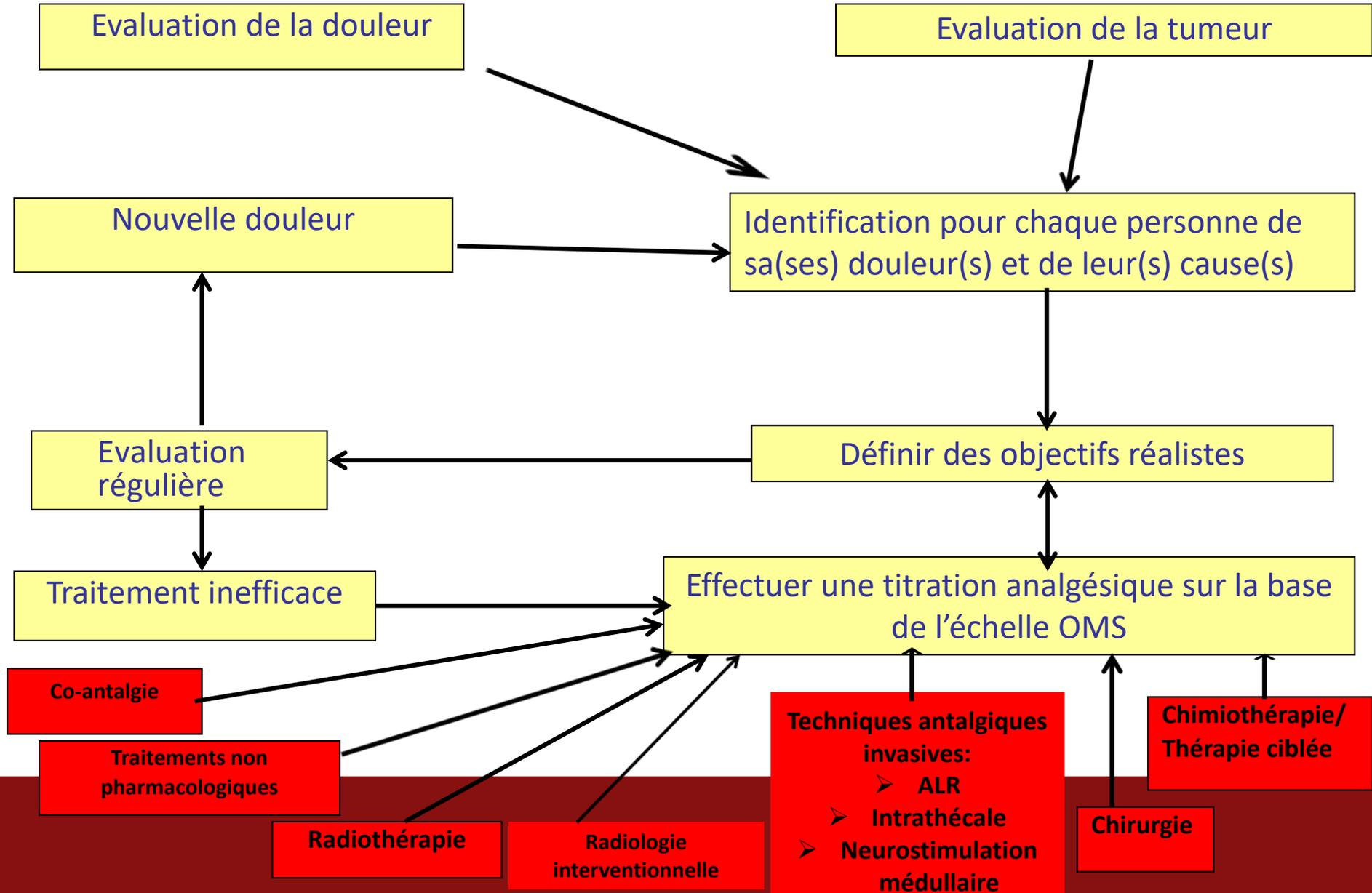


Fig. 2 - Proposed therapeutic algorithm for neuropathic pain treatment in adults. Only treatments available in France in June 2019 were considered. For practical considerations, see Table 4. NP: neuropathic pain; TCAs: tricyclic antidepressants; TENS: transcutaneous electrical nerve stimulation; HF-rTMS: high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; M1: primary motor cortex; BTX-A: botulinum toxin type A; FBSS: failed back surgery syndrome; MME: mg morphine equivalent.

Schéma de traitement d'une douleur cancéreuse



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

**J'ESPÈRE QUE VOUS AVEZ APPRIS
QUELQUE CHOSE, DES QUESTIONS?**

makeameme.org

Métastases osseuses

Traitements interventionnels

Dr Karima Mezaïb

CETD

Gustave Roussy

- Introduction
- Targeted radioisotope therapy
- Radiothérapie
- Chirurgie
- Radiologie interventionnelle
- Neurochirurgie lésionnelle
- Situations cliniques : Rachis et os périphériques
- Conclusion

Méta os

Prise en charge thérapeutique

Pluridisciplinarité

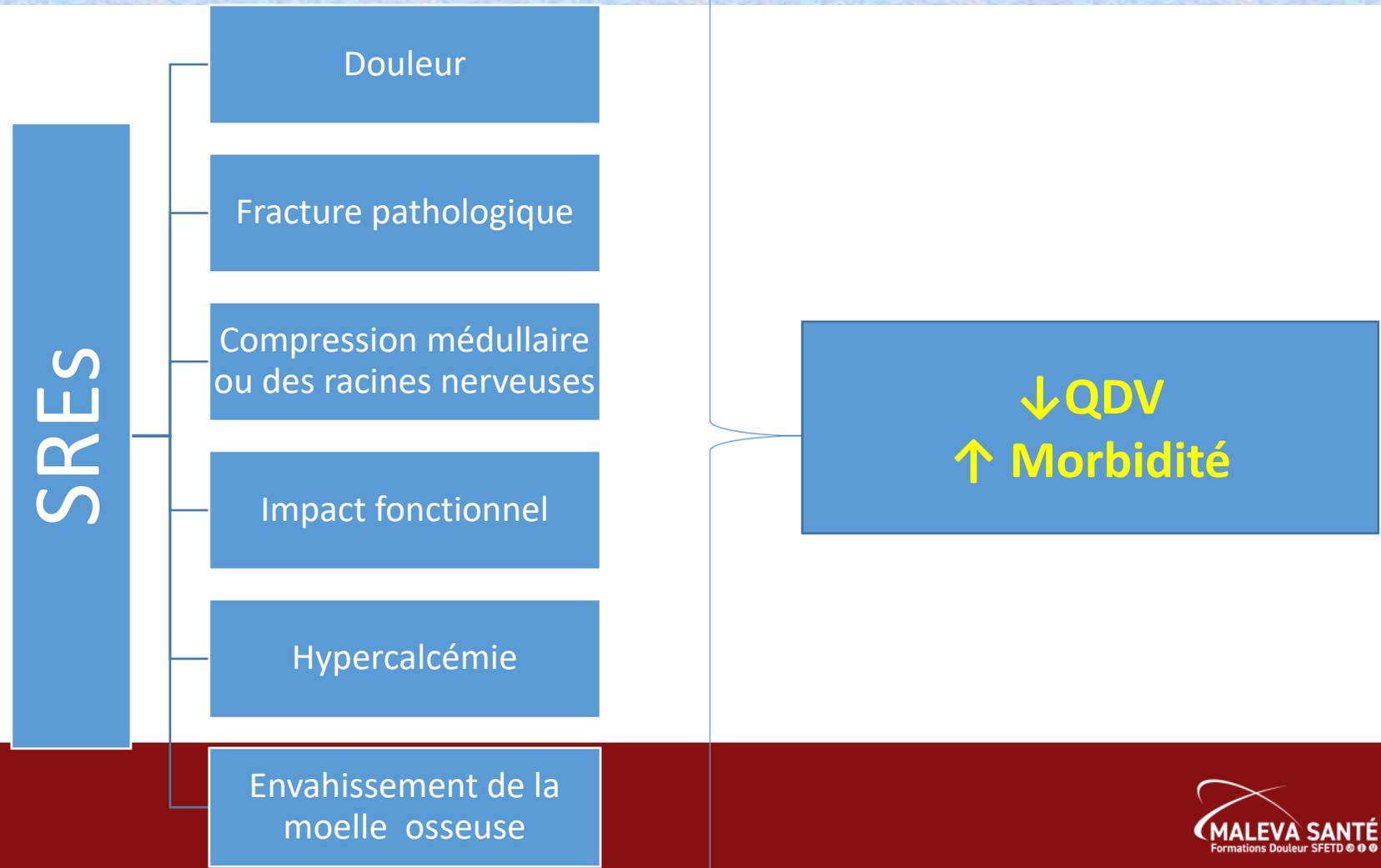
Médecine personnalisée



SREs : Skeletal-related events liés aux MO

Evènements osseux

A dépister , à traiter et à prévenir



L' échelle douleur de l' OMS "actualisée"

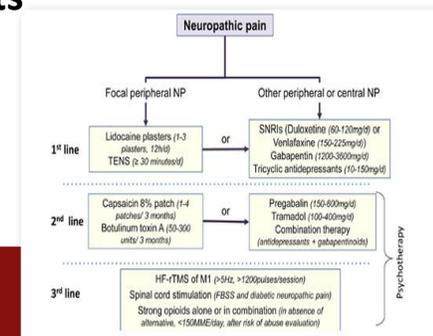
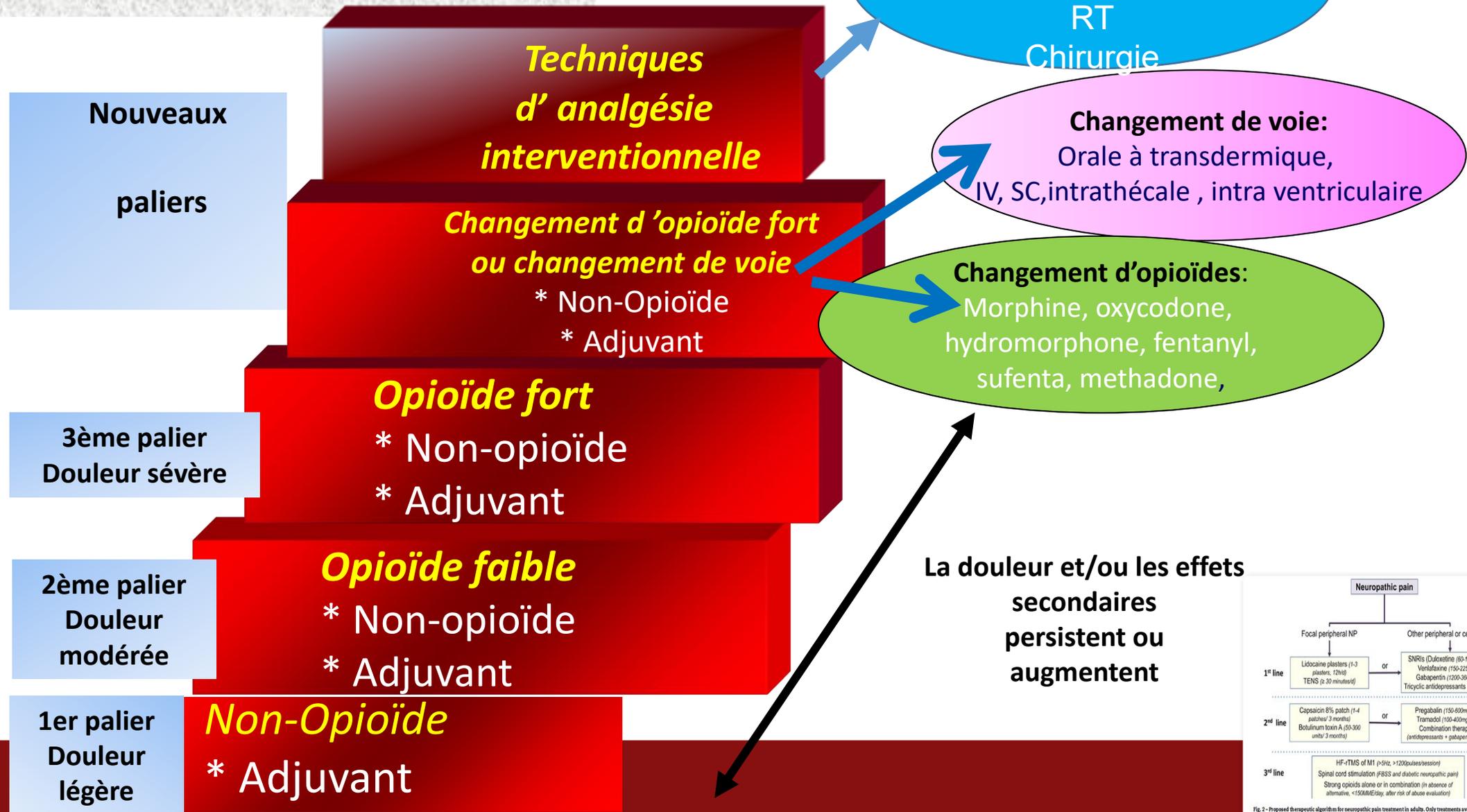


Fig. 2 - Proposed therapeutic algorithm for neuropathic pain treatment in adults. Only treatments available in France in June 2019 were considered. For practical considerations, see Table 4. NP: neuropathic pain; TCA: tricyclic antidepressants; TENS: transcutaneous electrical nerve stimulation; HF-rTMS: high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; M1: primary motor cortex; BTX-A: botulinum toxin type A; FBS: failed back surgery syndrome; MMq: mg morphine equivalent.

Prise en charge des MO

Les décisions thérapeutiques dépendent de:

- Caractère **localisé ou étendu** de la maladie osseuse
- Présence ou non de **métastases extra-squelettiques**
- Présence de **fracture pathologique**
- **L'histologie** de la tumeur
- Le **caractère agressif** ou non de la tumeur et sa **sensibilité aux traitements**
- **Espérance de vie et qualité de vie**
- **Eligibilité à la chirurgie**

Objectifs thérapeutiques

Antalgie

Prévention

Douleur liée à
FRACTURE

Douleur liée à
TUMEUR



Stabilisation

Destruction tumorale

Risque fracturaire

Risque compressif
(ME, nerf, plexus)

Consolidation prophylactique

Destruction tumorale prophylactique + consolidation

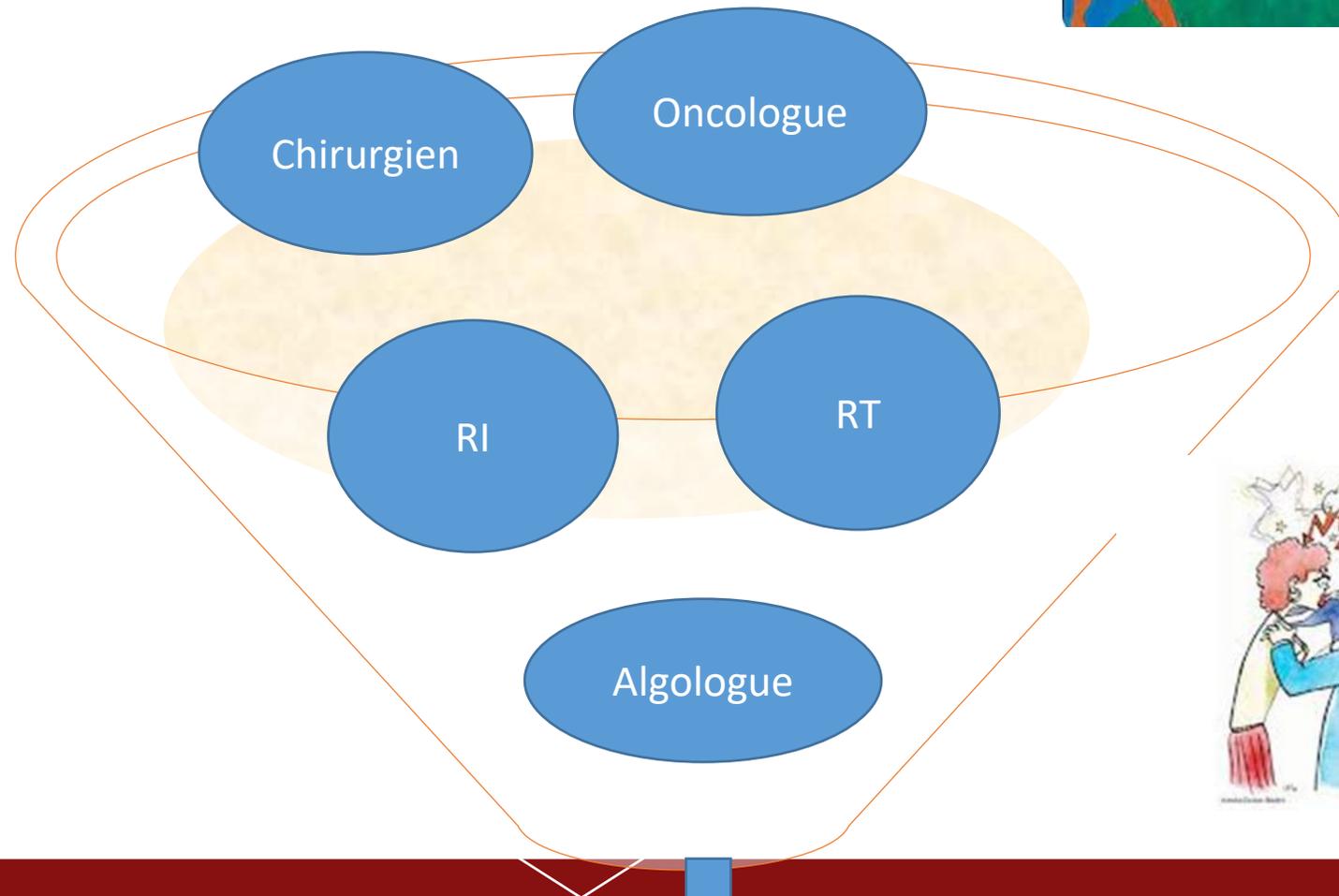
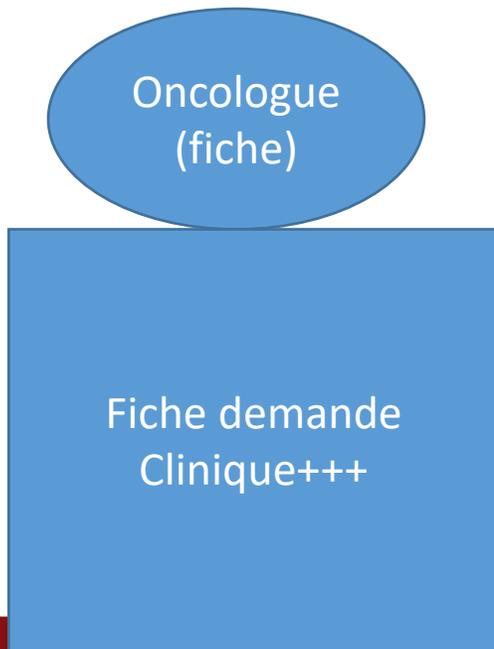
- *Chirurgie stabilisatrice
- *Stabilisation percutanée

- *Traitement antinéoplasique (CT, Thérapie ciblée, immunothérapie)
- *+/- CTS
- *Chirurgie décompressive
- *Radiothérapie externe
- *Destruction thermique percutanée (RF, cryo)

- *Chirurgie stabilisatrice
- *Stabilisation percutanée

- *Chirurgie carcinologique
- *SBRT+ Stab percut
- *Destruction thermique percut+ Stab percut

RCP ANALGOS Brainstorming



Décision thérapeutique

Fiche de demande pour comité DOULOS

A envoyer par email à : xxxxx@gustaveroussy.fr (demander une adresse mail rcpqs)

NB : Pour toute demande de biopsie osseuse, veuillez-vous adresser directement aux RI (fax 5278)

Date de la demande :

Identité patient : Age : statut OMS :

Médecin référent : Médecin demandeur : (nom + tél) :

Type de cancer primitif :

- Projet oncologique : le patient est-il en soins de confort exclusif ? oui non
- Une chirurgie invasive est-elle envisageable? oui non à discuter
- Contre-indication éventuelle à des gestes ? oui non
- Si oui lesquels (anticoagulants, anticoagulants, protocoles...) ?
- ATCD de RTE (à renseigner ++ si fait hors GR) ?

Question(s) posée(s) au comité :

- **prise en charge de la douleur ?** oui non
- a-t-il un traitement morphinique en cours ? oui non
- Localisation et description de la douleur (latéralité ++):

- **traitement préventif** (pour consolidation ou contrôle local) ? oui non
- si oui décrivez :

le patient est-il douloureux sur la lésion en question ? oui non

- **question diagnostique ?** oui non
- si oui décrivez :

• Autre/ précisez :

Réponse du comité :

Traitement par les radio-isotopes

- La **Radiothérapie métabolique ciblée** : **radio-isotopes par voie systémique** .
- Administration plus spécifique de la dosimétrie au niveau de **plusieurs sites tumoraux avec une relative épargne des tissus normaux** par rapport à la radiothérapie conformationnelle (EBRT).
- Thérapie palliative. Amélioration de la survie

Exemples :

- **Carcinome folliculaire de la thyroïde** avec métastases osseuses. **l'iode 131** (^{131}I).
- **Le radium 223 (Lutéций)** : recommandé comme isotope de choix pour le **mCRPC*** avec MO symptomatiques , mais sans métastases viscérales.
- métastatique (metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)

Radiothérapie

Thérapie palliative

- Effet antalgique
- Améliorer la qualité de vie
- Réduire le risque fracturaire (# pathologiques)
- Décompression médullaire
- Favorise la recalcification des lésions lytiques

2 techniques :

- **EBRT** : External beam radiation therapy
- **SRBT** : stereotactic body radiotherapy

Radiothérapie

External beam radiation therapy (EBRT)

Radiothérapie conformationnelle

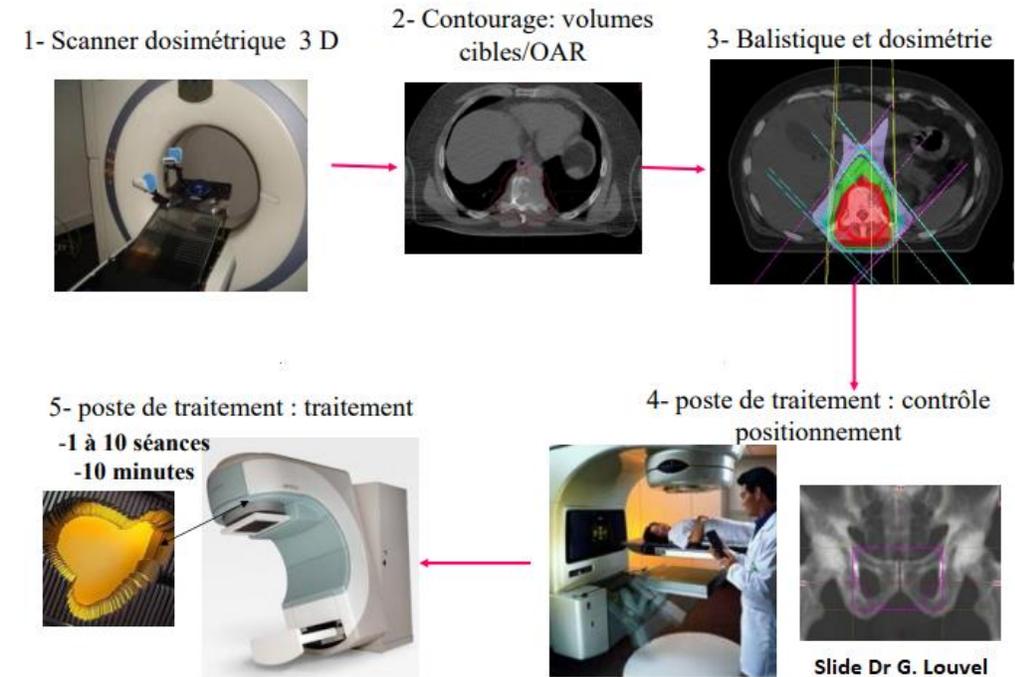
Rayons X de haute énergie.

Différents schémas de traitement :

- 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy (MF)
- 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy (MF)
- 8 Gy en 1 fraction (SF)

Comparaison SF (Single Fraction) et MF (Multiple Fraction):

- Survie globale : identique
- Réponse antalgique complète : identique
- Retraitement du même site :
 - 20% en SF
 - 8% en MF
 - 2,5 fois plus de retraitements avec SF



Radiothérapie

External beam radiation therapy (EBRT)

Radiothérapie conformationnelle

- Réponse partielle 70 % des patients

Réponse complète 30 % des patients

Réponse complète : EN= 0 au site traité sans augmentation concomitante des analgésiques

Réponse partielle : réduction de la douleur de ≥ 2 (EN) ou au niveau du site traité sans augmentation analgésique ou réduction analgésique de ≥ 25 %

- Réponse après 1 à 4 semaines, **durée médiane de palliation 6 mois** (entre 3 et 20 mois)
- **Effet de rebond douloureux** (30-40 % des pts) . Probablement limité par l'usage des corticoïdes
- Possibilités de ré irradiations limitées : myélite . **Dose à la moelle**

Radiothérapie

External beam radiation therapy (EBRT)

Radiothérapie conformationnelle

Quel fractionnement ?

En pratique
Comment choisir ?

Fraction unique

- Espérance de vie courte (<4 mois)
- Sans risque d'instabilité
- Compression médullaire de mauvais pronostic

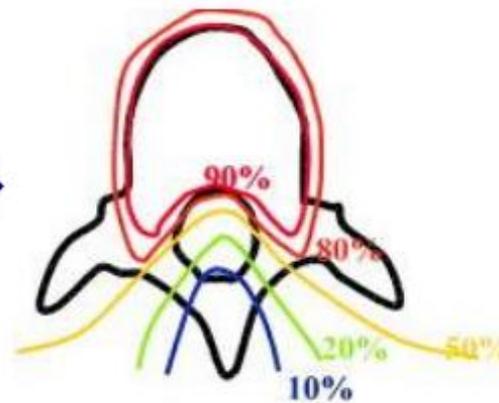
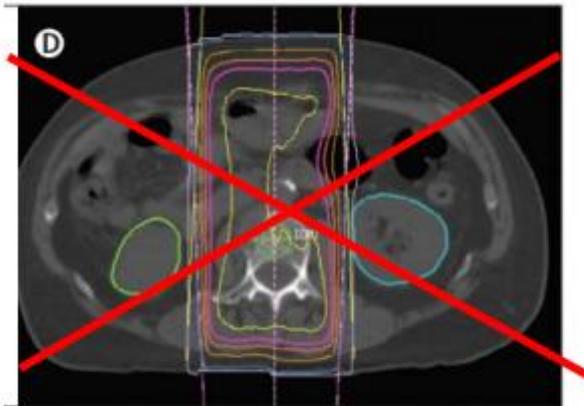
Multiples fractions

- Espérance de vie longue
- Risque fracturaire
- Compression neurologique
- Douleur neuropathique
- Post-opératoire

Radiothérapie

SRBT Stereotactic Body Radiotherapy

- Radiothérapie stéréotaxique : **Doses de rayonnement très élevées, ablatives, sans endommager les tissus normaux.**
- Radiothérapie **de haute précision.** Permet **d'épargner la moelle épinière**
- Hypofractionnée en 1 à 5 séances (ex : 1x20 Gy; 3x10 Gy; 5x7 Gy)



Accélérateurs dédiés
Type Novalis



Cyberknife

Nécessité d'importants gradients de dose pour épargner la moelle

Slide Dr G. Louvel

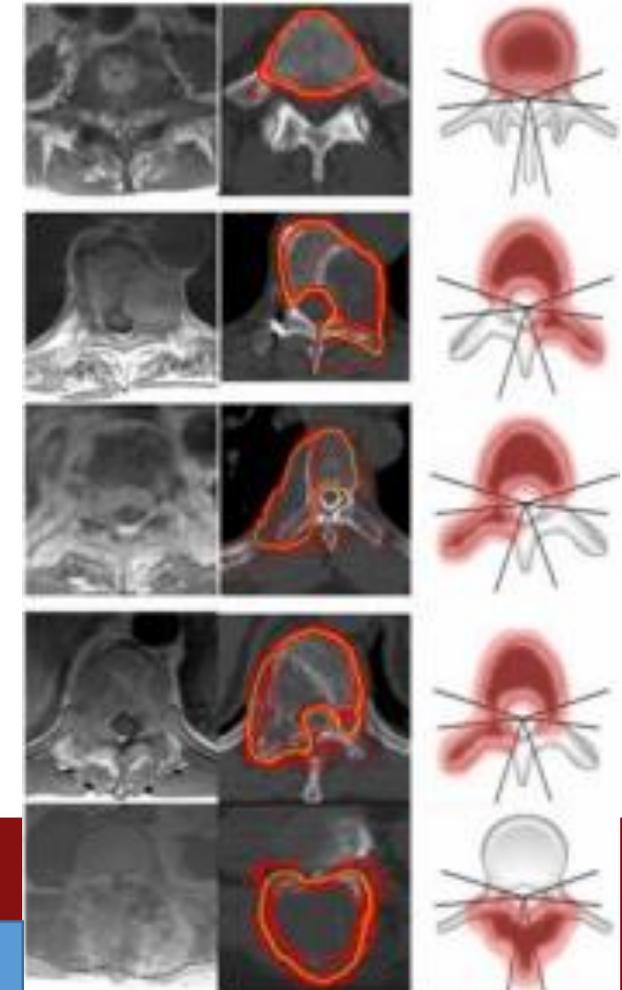
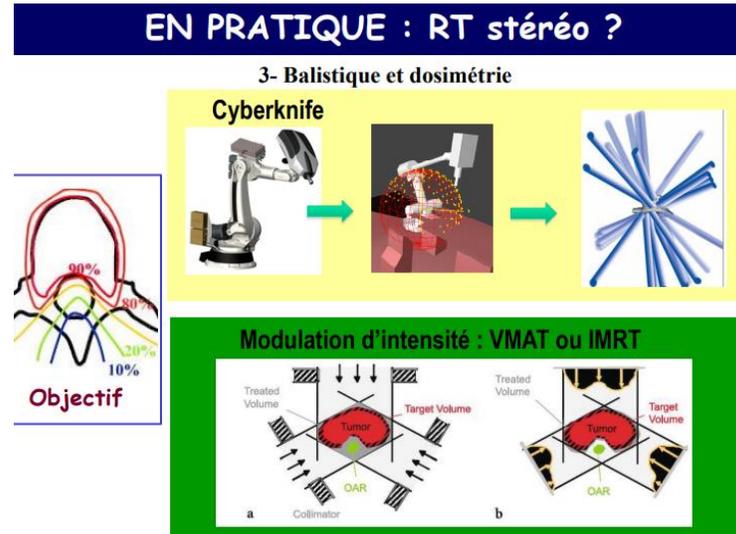
Radiothérapie

SRBT Stereotactic Body Radiotherapy

- Le volume cible intègre **tous les compartiments atteints par la tumeur**
- Bénéfice fonctionnel et antalgique
- Effet de rebond douloureux

Quelles situations:

- **Exclusif**
- **En post opératoire**
- **En combinaison avec un geste de radiologie interventionnelle**
- **En ré-irradiation (avec intervalle > 6 mois)**



Radiothérapie

SRBT Stereotactic Body Radiotherapy

INDICATIONS OPTIMALES

LE PATIENT

- Bon état général
- Oligométastatique (≤ 5 lésions)
- 3 vertèbres maximum à traiter
- Tumeur radiorésistante
- supporte l'immobilisation longue et l'IRM

LA LÉSION

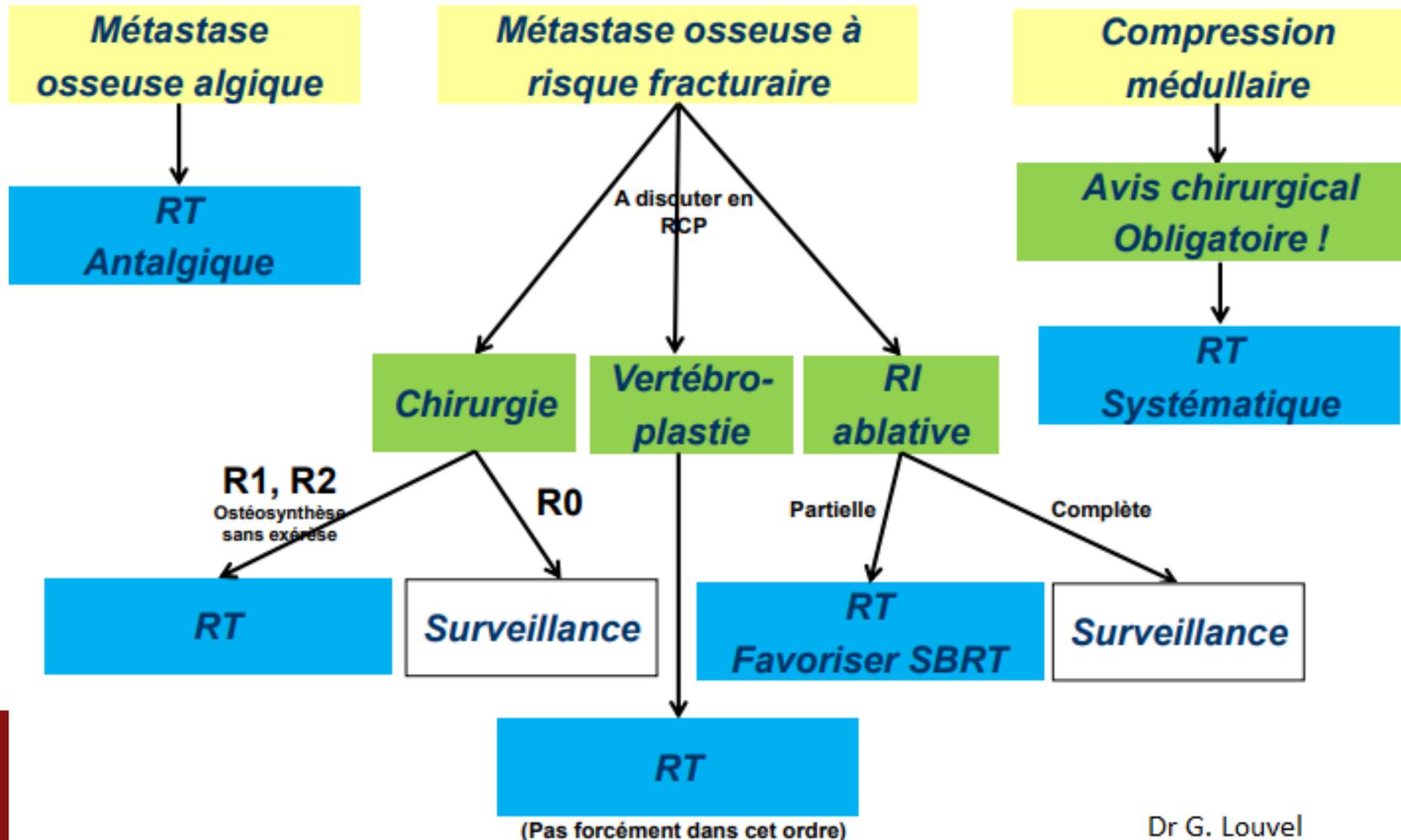
- Pas d'instabilité vertébrale (SINS 0-6)
- Atteinte épidurale limitée (Bilsky 0-1)
- Pas d'Atcdt de RT (ou > 6 mois)

Slide Dr G. Louvel

Radiothérapie

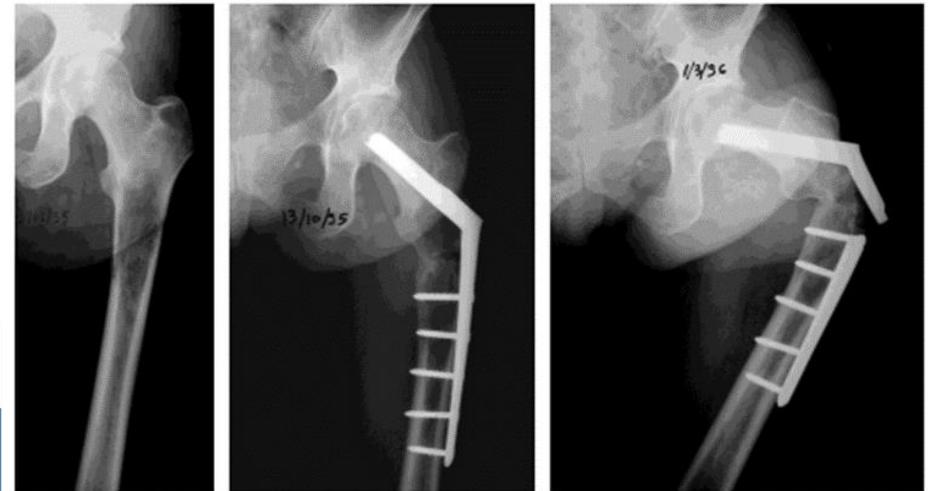
Comment positionner la RT ?

Proposition PRATIQUE de combinaisons des traitements



La chirurgie des MO

- Objectifs multiples: **antalgie, contrôle local, résultat fonctionnel, récupération rapide, prévention des complications,...** -
- Importance des **réunions de concertations pluridisciplinaires : centres de référence +++**
- **Dedicated orthopedic metastasis services** : Peu de place pour les techniques « basiques » de l'orthopédiste « de base »...Risque d'échec +++
- Plutôt s'abstenir que de faire une chirurgie non durable
- Essor de la **chirurgie excisionnelle pour le contrôle local +++**



La chirurgie des MO

- Quand discuter une chirurgie? Tout le temps
- **Sans retarder la prise en charge médicale** à la phase initiale
- Grâce à **amélioration pronostic des patients métastatiques** → **Le contrôle local** est devenu un enjeu majeur
- Il ne s'agit plus de distinguer **entre chirurgie palliative et chirurgie curative, mais d'améliorer la qualité de la vie : comment rendre service au patient?**
- Essor de la **chirurgie excisionnelle pour le contrôle local +++**

Essor de la chirurgie excisionnelle

- A visée antalgique+++
- **Contrôle local +++**
- Fait appel à toutes les techniques de la **chirurgie des tumeurs primitives** (Tumorectomie, vertebrectomie) : chirurgies invasives le plus souvent possibles, **même à un stade avancé**

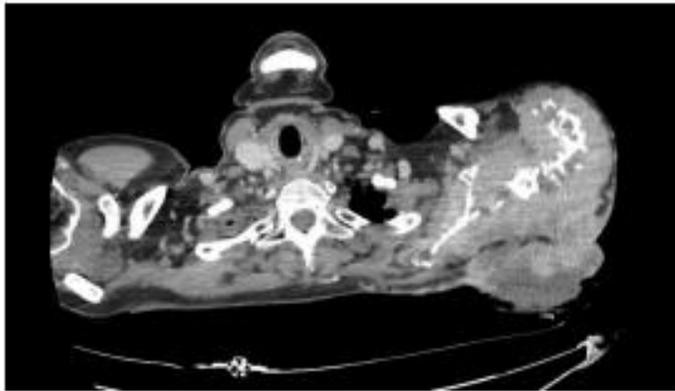
Dr S. Briand

Prise en charge chirurgicale de la progression locale Il n'est « jamais » trop tard...



Métastase fistulisée de TNE
de l'épaule gauche

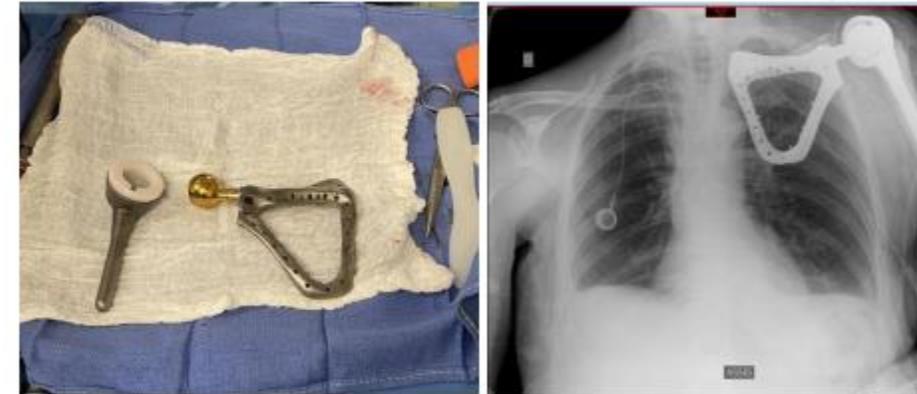
Envahissement complet de
l'omoplate



Chirurgie de scapulectomie totale, couverture
par lambeau musculo-cutané de grand dorsal



Reconstruction par prothèse de scapula totale



Chirurgie

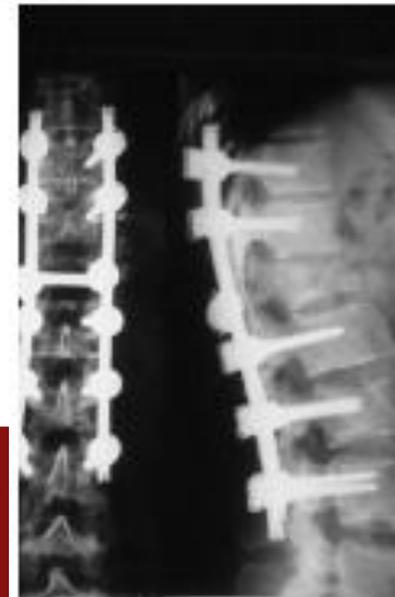
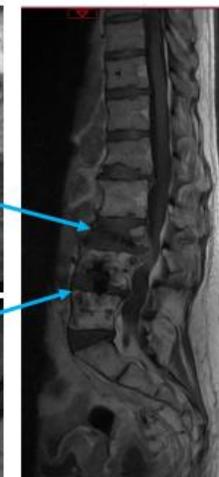
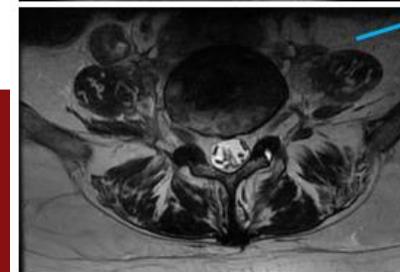
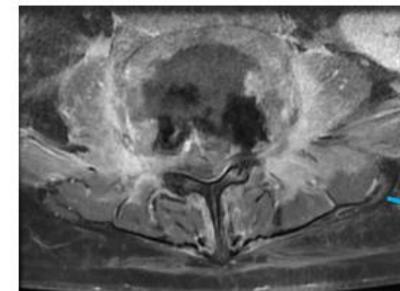
Métastases osseuses rachidiennes

Indications chirurgicales :

➤ Lésion **mécaniquement instable**

- **Fixation préventive** (le plus svt postérieure)
- **Effet antalgique**
- **Prévention des déformations et des troubles neurologiques**

➤ En cas de **compression médullaire**



Radiologie interventionnelle

- **Stabilisation** de la # ou lésion menaçante : fixation interne / **ostéosynthèse cimentée (FICS)**
- Traitements mini-invasifs / **Ablatifs : Radiofréquence et cryothérapie** permettent une destruction de la tumeur et une diminution de la progression locale
- **Embolisation vasculaire**
- **Electrochimiothérapie**

RI : Traitement préventif

Toutes ces techniques peuvent s'associer

Radiologie interventionnelle

Cimentoplastie:

- injection de ciment permettant d'immobiliser le foyer de fracture.
- Bénéfice antalgique immédiat
- Risque: diffusion du ciment en dehors du foyer de #

Cimentoplastie associée à une **ostéosynthèse per cutanée** : fixation du foyer de # par des vis.

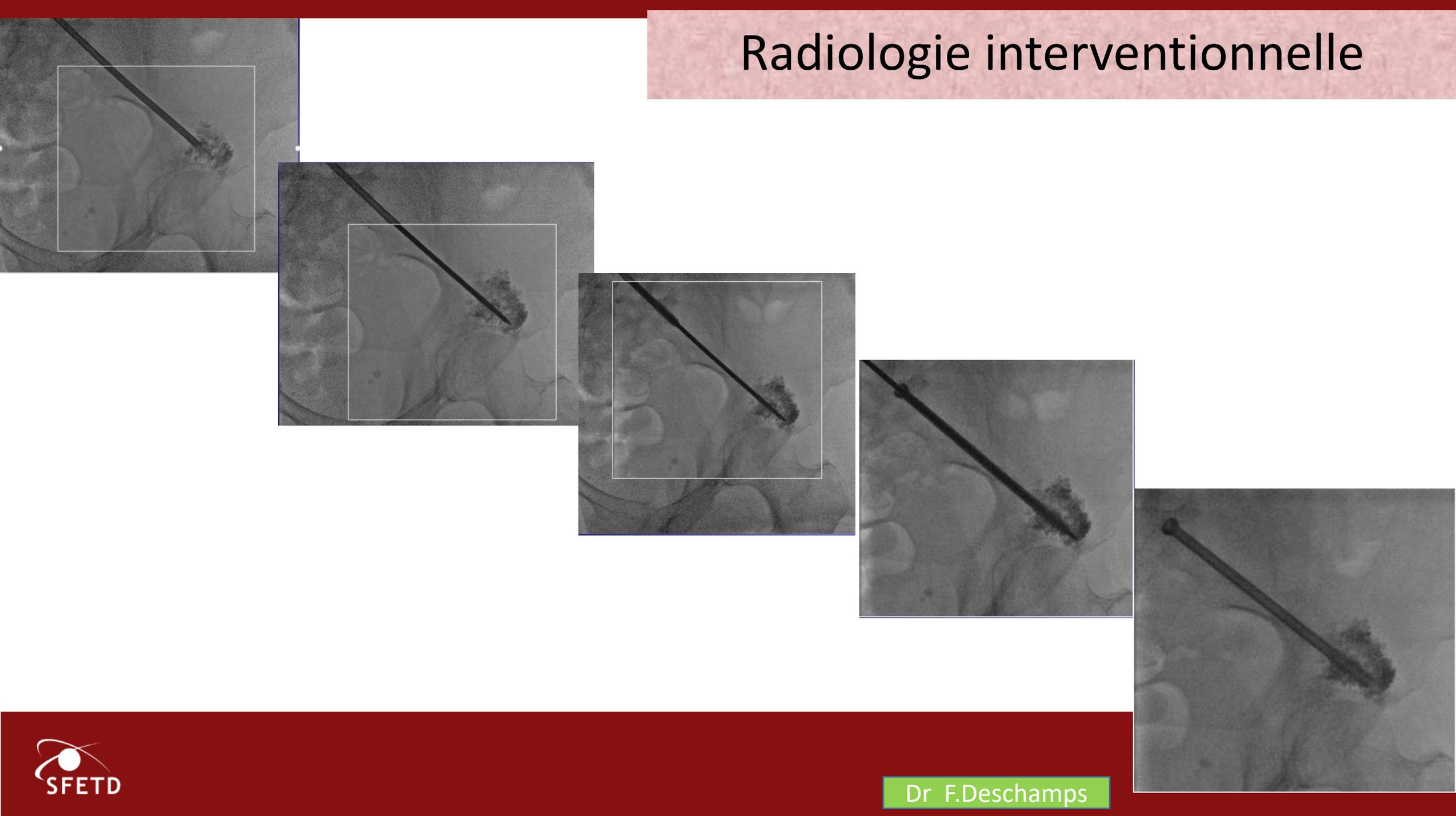
- **Ostéosynthèse cimentée = Fixation by Internal Cemented Screws (FICS)**

- Sur un os pathologique, le ciment sert de point d'encrage à la vis.
- FICS : **Très rapidement efficace permettant une diminution rapide des antalgiques**
- Incision minime sans dommage musculaire ni risque hémorragique.
- Ostéosynthèse per cutanée px non associée à une cimento en cas de risque de fuite du ciment

Radiologie interventionnelle

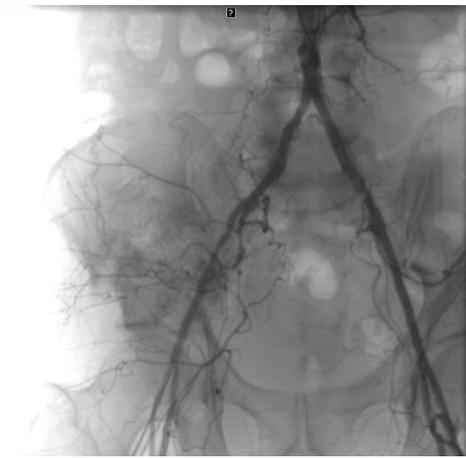


Radiologie interventionnelle



Radiologie interventionnelle

Association of techniques for multifactorial pain mechanism



**Destruction tumorale
et consolidation**

Radiothérapie

Embolisation
artérielle

Stabilisation
fracture
FICS

Si
inefficacité
PIT?

Radiologie interventionnelle

Prévention

La stratégie de prévention est plus difficile.

Nécessité d'une réflexion multidisciplinaire.

Le traitement préventif des MO permet d'éviter la survenue d'évènements osseux (SRE)

Le traitement d'une MO asymptomatique dépend :

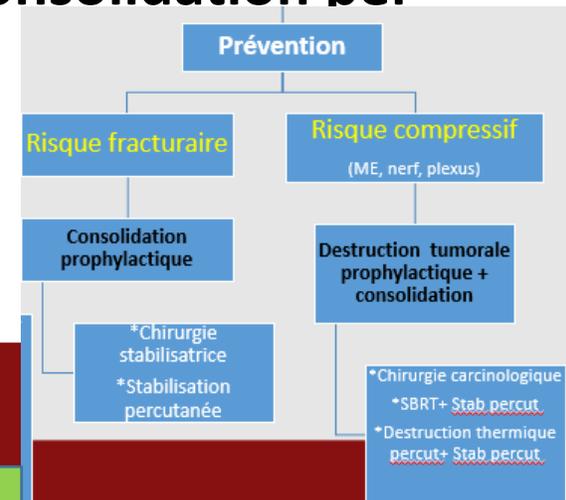
- **Pronostic**
- **Évaluer le risque local de progression**
- **Évaluer le risque de # qui pourrait bénéficier d'une consolidation prophylactique**
- **Certaines histologies tumorales dont l'espérance de vie est prolongée malgré les MO : Rein , Thyroïde et Phéochromocytome .**

Radiologie interventionnelle

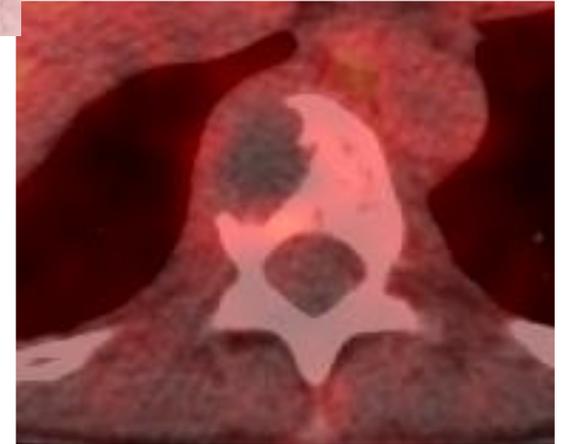
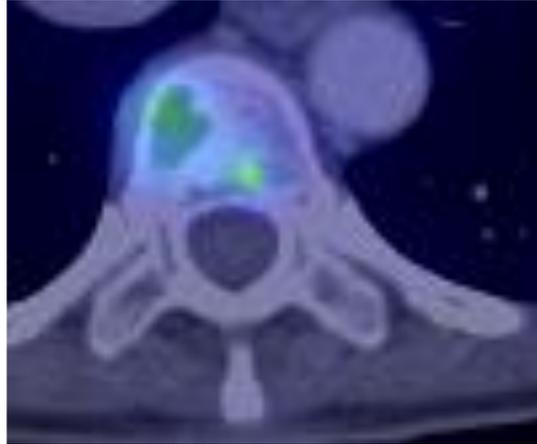
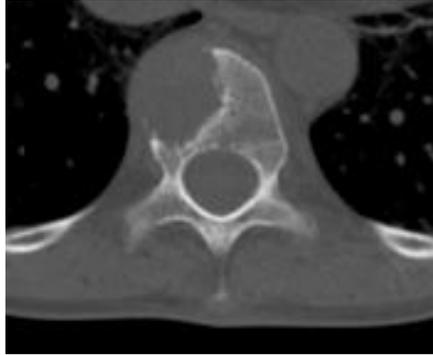
Prévention

Le contrôle local de la lésion métastatique osseuse asymptomatique peut être assuré par

- 1) **Chirurgie carcinologique** (tumerectomie, vertebrectomie) (sans retarder le traitement systémique)
- 2) **RT stéréotaxique** permettant une destruction localisée . **Associée à une consolidation per cutanée** (ex: vertebroplastie)
- 3) **Destruction thermique ou par le froid per cutanée associée à une consolidation per cutanée**



Radiologie interventionnelle Prévention



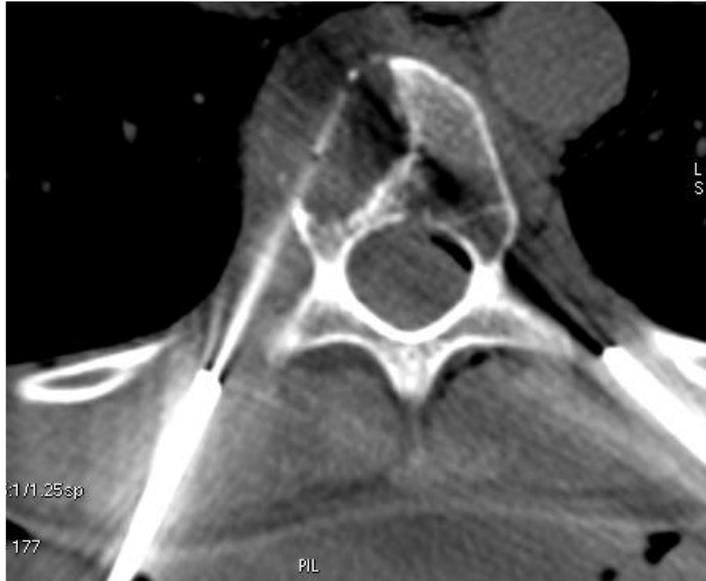
- F. 45 ans
- Carcinome Thyroïdien
- Une seule MO
- Asymptomatique
- Début de PEC

Objectif préventif

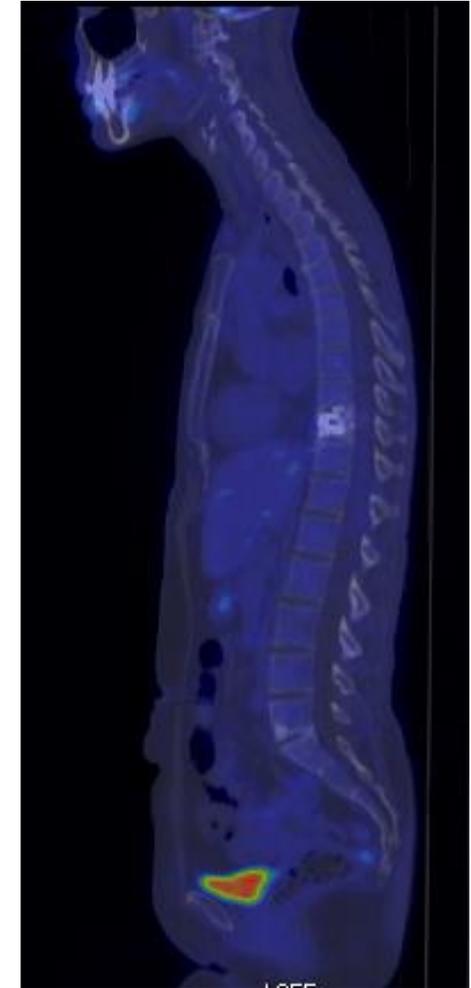
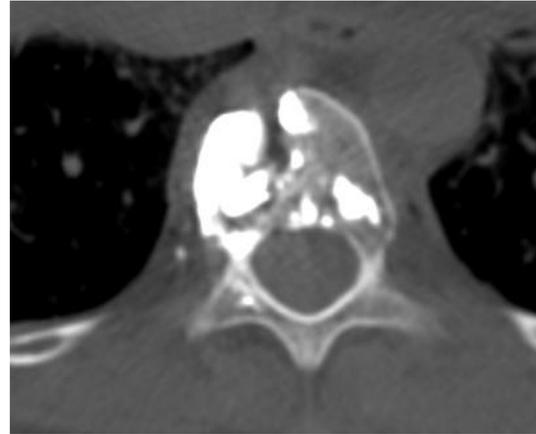
- *Vertebral consolidation : Cimentoplastie*
- *Local tumour control: Cryoablation*



Radiologie interventionnelle Prévention



Cryotherapy sous contrôle
scannographique + cimentoplastie



PET 1 year

Radiologie interventionnelle

Electrochimiothérapie

- Thérapie **mini-invasive**
- L'électrochimiothérapie (ECT) = application concomitante d'une **electroporation réversible** et d'une **administration intraveineuse de chimiothérapie** (Bléomycine).
- **Améliore l'absorption de la chimiothérapie dans les cellules tumorales.**

Radiologie interventionnelle

Electrochimiothérapie

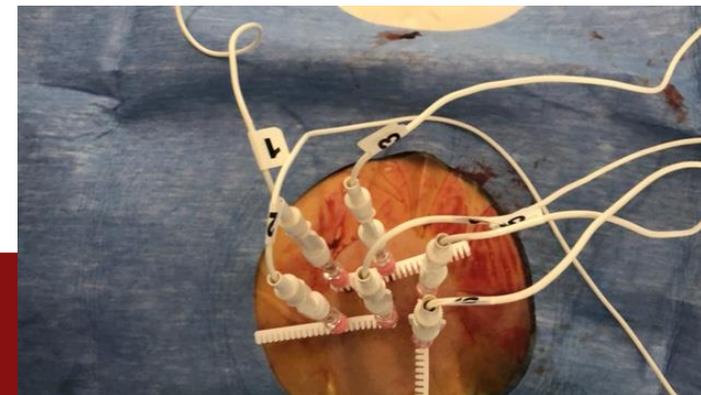
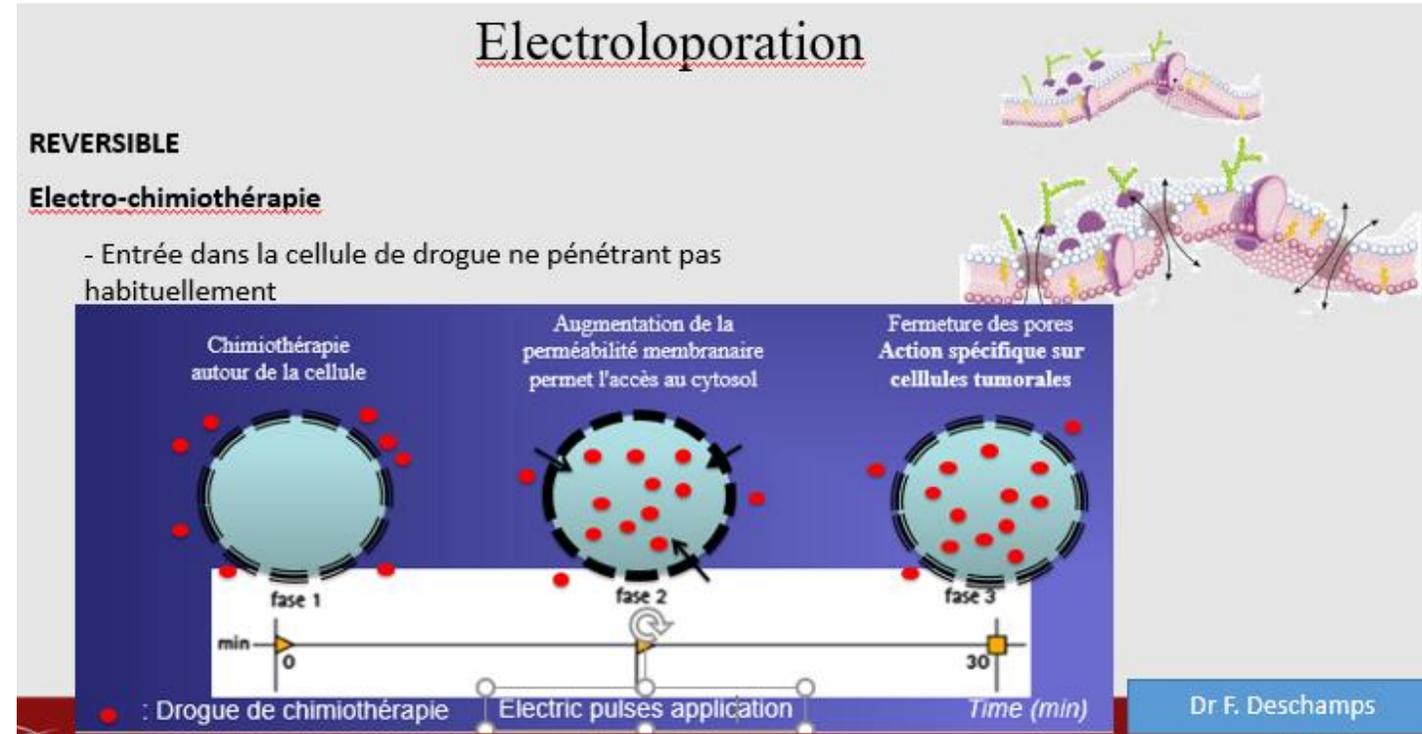
Electroporation:

Des électrodes sont positionnées au niveau de la lésion tumorale.

Des **impulsions électriques** de haute intensité sont générées à **travers le tissu tumoral**, provoquant des dommages au niveau de la membrane cellulaire.

L'augmentation de la perméabilité membranaire permet la pénétration intracellulaire du médicament.

- Augmentation de l'efficacité des médicaments



Radiologie interventionnelle

Electrochimiothérapie

- L'action cytotoxique de l'électrochimiothérapie agit également sur les cellules endothéliales des **vaisseaux sanguins tumoraux**, réduisant ainsi l'apport sanguin au cancer → mort des cellules tumorales entourant les vaisseaux
- L'ECT permet **épargne des tissus sains tout en assurant un contrôle tumoral local**.
- **Amélioration QDV**

Electrochemotherapy in radiotherapy-resistant epidural spinal cord compression in metastatic cancer patients

Frederic Deschamps ^{a,b,*}, Lambros Tselikas ^a, Steven Yevich ^a,

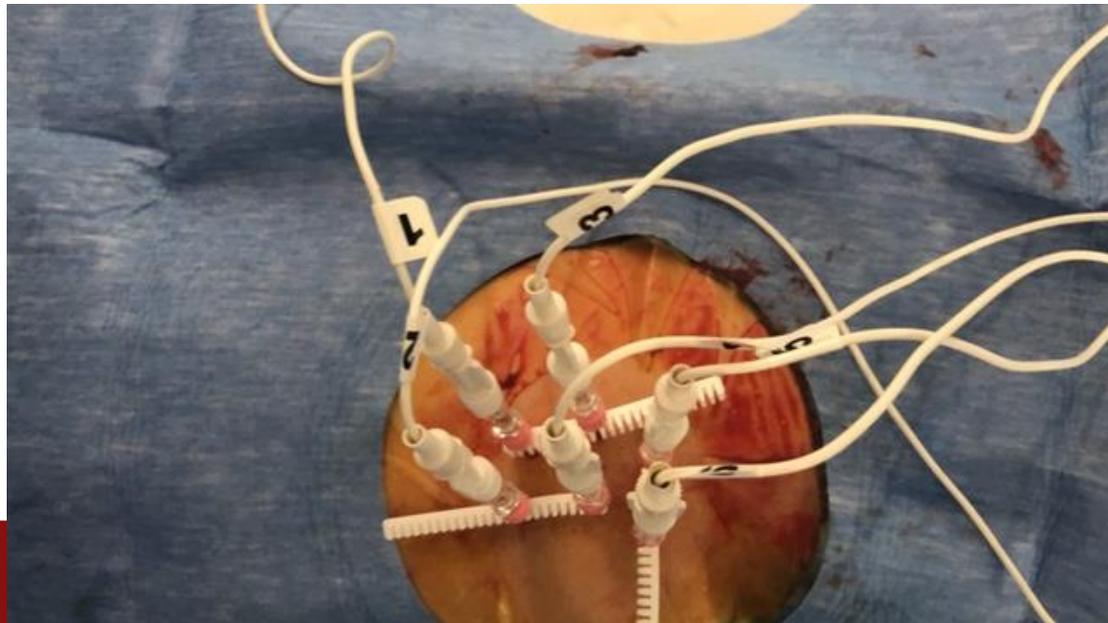
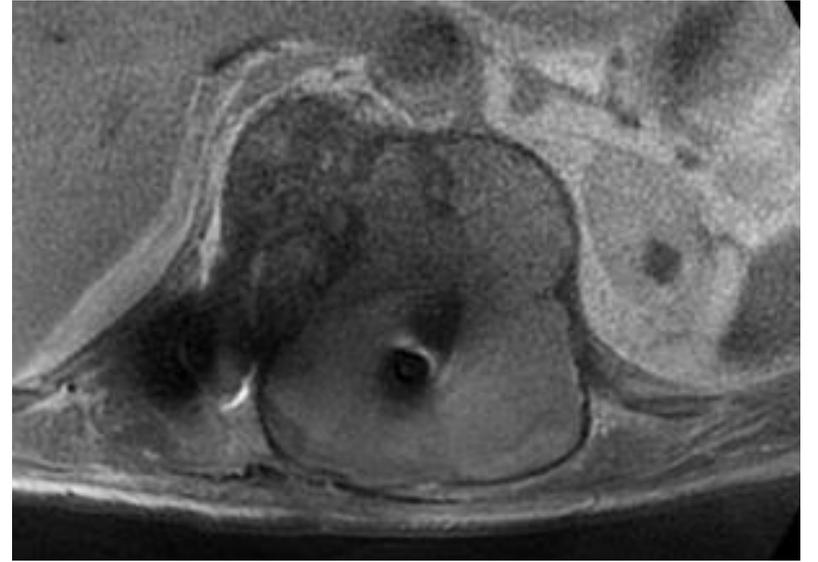
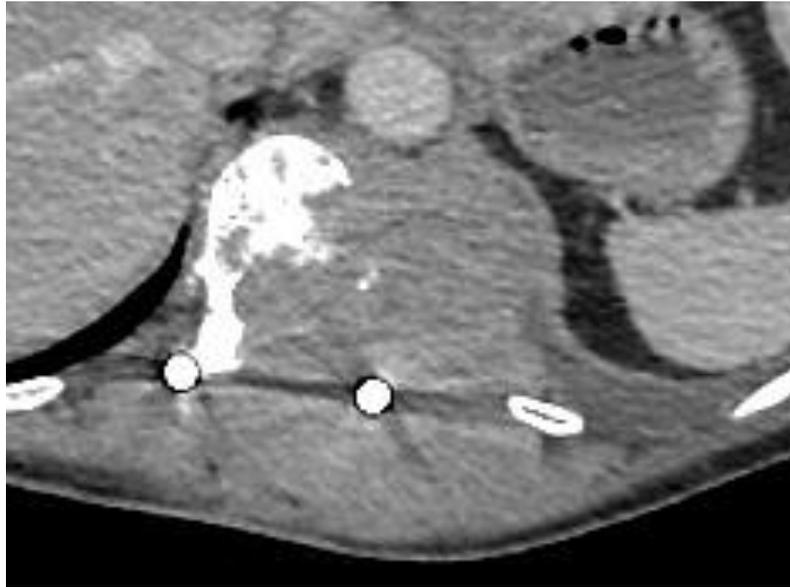
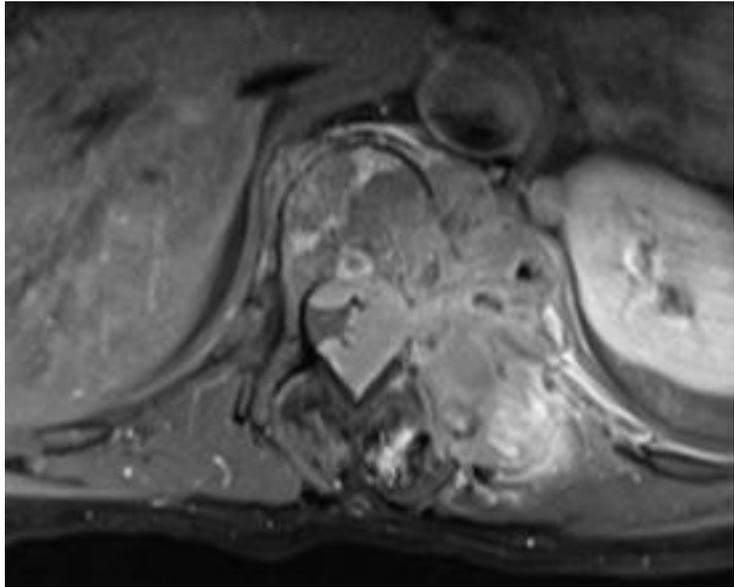
Electrochemotherapy in radiotherapy-resistant epidural spinal cord compression in metastatic cancer patients

Frederic Deschamps ^{a,b,*}, Lambros Tselikas ^a, Steven Yevich ^a,

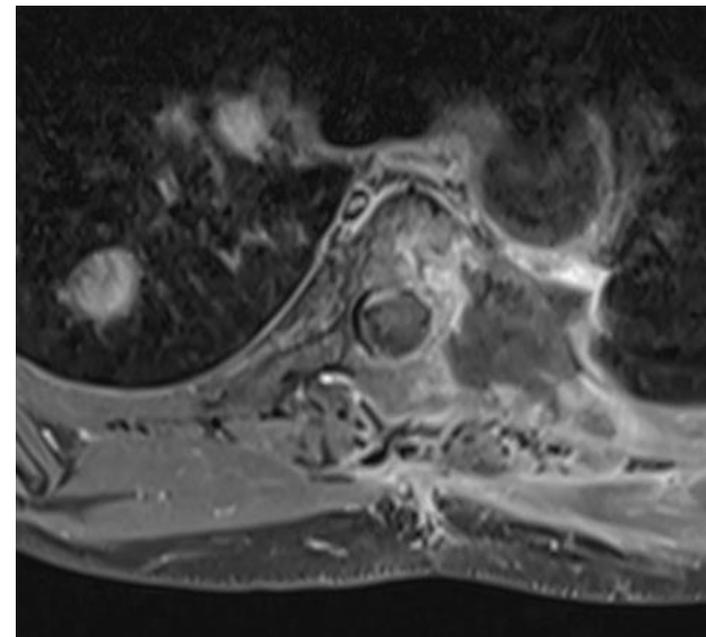
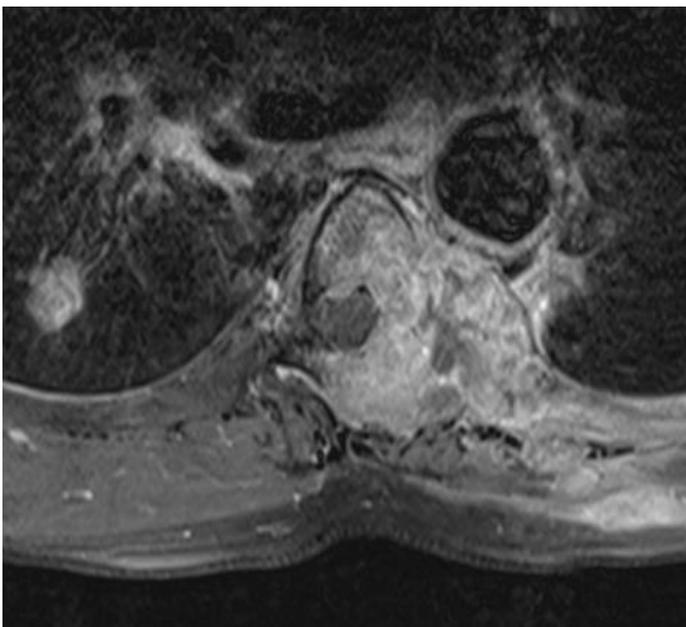
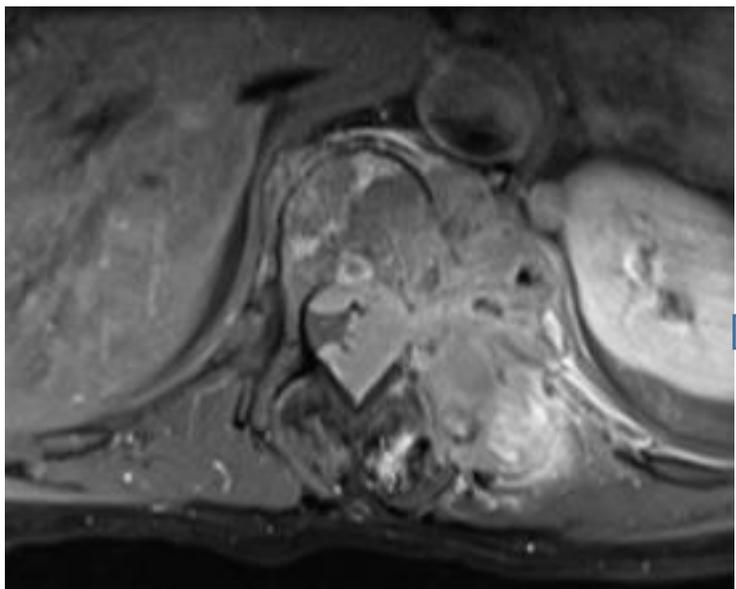
Etude : l'ECT permet une prise en charge de **MESCC* résistant à la radiothérapie**, permettant une **antalgie rapide et durable** et une **amélioration neurologique** dans le contexte d'un **cancer avancé**.

*MESCC : Metastatic epidural spinal cord compression

Un traitement systémique peut être efficace . Mais , le temps de réponse est généralement trop long pour les lésions à progression neurologique rapide, laissant le patient avec des dommages neurologiques permanents



Dr F. Deschamps



Triste nouvelle

Vous avez répondu à ce message le 09/09/2020 15:37.

Envoyé : mer. 09/09/2020 14:42

À : DESCHAMPS Frederic

Bonjour,

J'ai la tristesse de vous informer du décès de ma compagne
progressait et son corps devait être épuisé.

l survenu le 31 août. La maladie

Sachez que votre intervention lui avait fait un bien énorme, physiquement d'une part, mais aussi et surtout
morale. Je la revois sortir de l'IGR le lendemain de vos 4 heures d'intervention, venant seule à la voiture avec
un grand sourire. Elle s'était promise de revenir voir le radiothérapeute, qui lui promettait la chaise roulante à brève
échéance, sur ses 2 jambes afin de lui montrer qui elle était. Vous le lui avez permis et je vous en suis grandement
reconnaissant.

Continuez vos recherches et j'espère sincèrement qu'elles seront couronnées de succès.

Bien à vous,

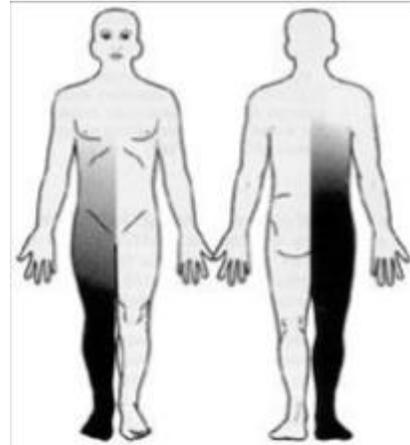
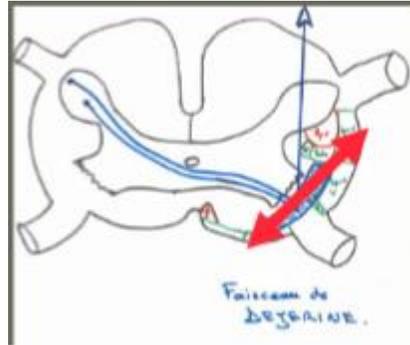
Dr F. Deschamps

Techniques analgésiques neurochirurgicales »invasives »

- PIT
- Stimulation médullaire (per cutanée; chirurgicale)
- Techniques lésionnelles = **Neurochirurgie lésionnelle**

Neurochirurgie lésionnelle

- **Cordotomie antréo-latérale** : Interruption de la voie nociceptive au niveau du faisceau spinothalamique dans le **cordons antérolatéral** à l'origine d'une anesthésie thermoalgique controlatérale

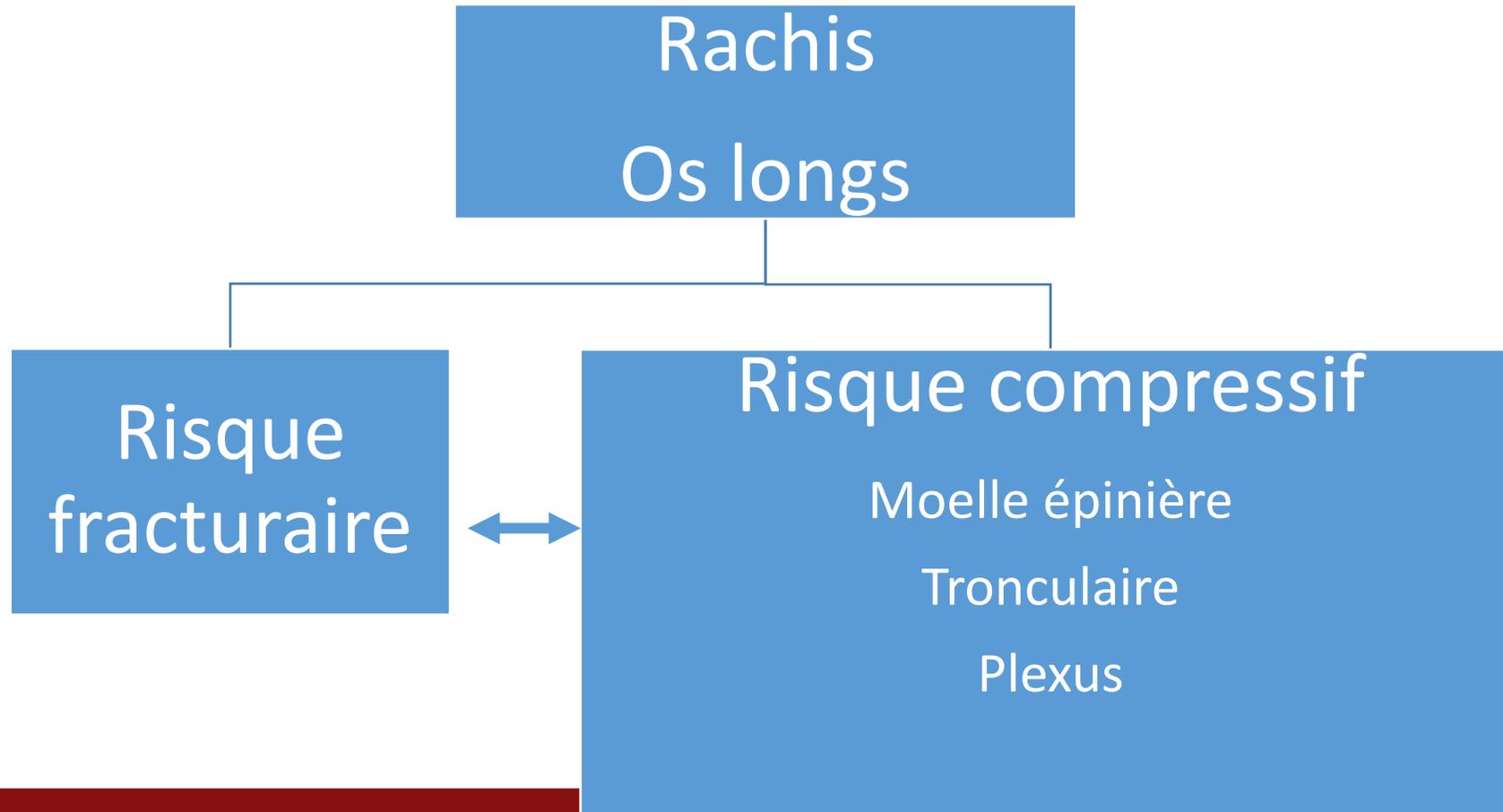


- Drez-otomie (Corne postérieure de la ME) (syndrome de Pancoast)
- Tractotomie **pédonculaire stéréotaxique** ou **tractomie mésencéphalique**
= interruption du trajet endocrânien du faisceau spinothalamique



Situations cliniques

Métastases osseuses du rachis ou des os longs



Compression médullaire métastatique

Urgence

➤ Diagnostique

- IRM rachis entier . Urgent dans les <24h

SI CI IRM: scanner rachis entier sans et avec injection.

➤ Stéroïdes

La dexaméthasone IV (10-16 mg) doit être débutée immédiatement puis relais PO pendant 10 à 14 j

*The European Society for Radiation and Oncology/Advisory Committee on Radiation Oncology Practice (ESTRO ACROP) formulated guidelines that aim to assist clinicians in accurately **diagnosing and managing spinal metastases***

Compression médullaire métastatique

Urgence

➤ Instabilité vertébrale:

Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC) unique de <48h et espérance de vie ≥ 3 mois : contacter en **urgence les chirurgiens pour décompression et stabilisation ++ puis radiothérapie**

Pour les patients **non éligibles à la chirurgie**, RCP multidisciplinaire : **radiothérapie décompressive , +/- stabilisation percutanée voire ECT**

Note:

- ✓ **Cancers avancés : décompression et une stabilisation palliatives puis radiothérapie**, Améliorer la **qualité de vie**.
- ✓ Si une **survie globale prolongée** est estimée (tumeur à croissance très lente ou de bon pronostic) : des interventions plus **agressives** peuvent être justifiées (**chirurgie excisionnelle**)

Fracture et menace de fracture

- **Dépister+++** lésions métastatiques présentant un **risque élevé de fracture = fixation rapide et prophylactique.**
- Comment évaluer au mieux **le risque de fracture** ?
 - Os longs : **Le score de Mirels** et **l'atteinte corticale**
 - Rachis : **Spine Instability Neoplastic Score (SINS)** pour évaluer La stabilité de la colonne vertébrale

Évaluer le risque fracturaire os longs (Fémur)

Score de Mirel : classer le risque de fracture pathologique.

Quatre caractéristiques :

- 1. **Site** de la lésion
- 2. **Nature** de la lésion
- 3. **Taille** de la lésion
- 4. **Douleur**

Selon Mirels:

- **Fixation prophylactique est fortement recommandée pour une lésion/ score global ≥ 9 .**
- **Les lésions avec un score global ≤ 7 peuvent être traitées par radiothérapie.**
- un score de 8 présente un dilemme clinique : utiliser son jugement clinique dans de tels cas

Table 4 Mirels' score: the classification (adapted from [59])

Variable	Score		
	1	2	3
Location	Upper extremity	Lower extremity	Intertrochanteric
Radiographic appearances	Blastic	Mixed	Lytic
Size (cortical thickness)	<1/3	1/3–2/3	>2/3
Pain	Mild	Moderate	Functional pain (aggravated by movement)

Table 5 Mirels' score: considerations for intervention

Total score	Fracture risk (%)	Recommendations
≤ 7	<5	Observation and radiotherapy
8	15	Clinically correlate
≥ 9	33–100	Prophylactic fixation recommended

Évaluer le risque fracturaire os longs

Recommandations :

- **Le score de Mirels** est utilisé pour prédire le risque de fracture des os longs. **Mais faible valeur prédictive de fracture** et a ses limites pour les os longs autres que le fémur.
- **Une atteinte corticale axiale de 30 mm** doit être utilisée pour l'évaluation clinique du risque de fracture comme alternative à Mirels.

En pratique : Risque fracturaire :

- Douleur
- Lésion corticale > 3 cm (+++)
- Épaisseur corticale > ½
- Os porteur (col fémoral)

Evaluer le risque de fracture spinal

La stabilité de la colonne vertébrale peut être évaluée grâce au score **SINS : Spine Instability Neoplastic Score**

Développé dans les maladies néoplasiques par le Spine Oncology Study Group

Le score stratifie les patients en **trois catégories** avec colonne vertébrale

- **Stable** (score de 0 à 6),
- **Potentiellement instable** (score de 7 à 12)
- **Instable** (score de 13 à 18).

Selon cette classification, une **consultation chirurgicale** est recommandée pour les patients présentant un score **SINS > 7**

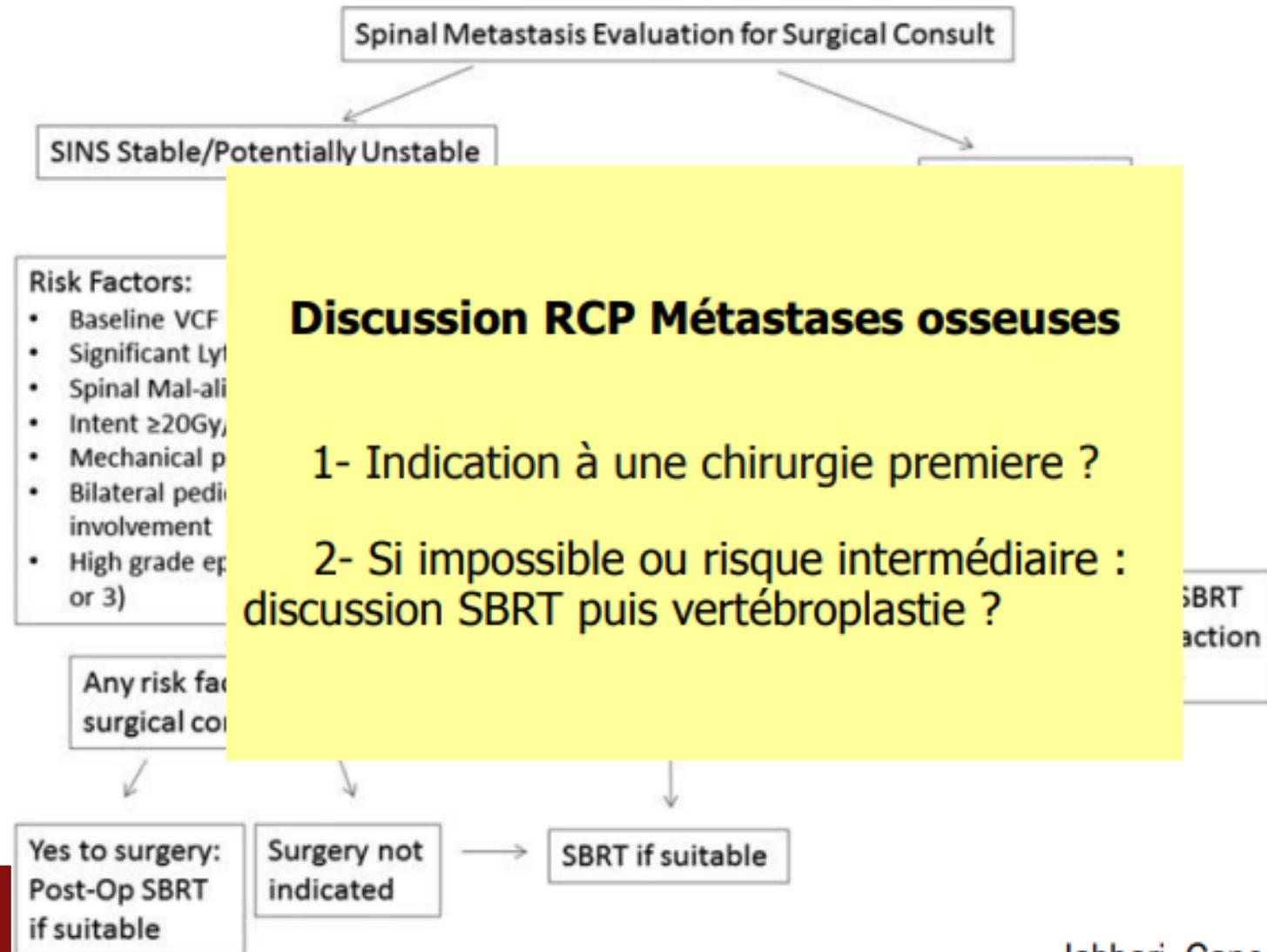
Table 6 SINS Score: Assessment of spinal instability (adapted from [62])		
SINS component scoring	Parameter	Score
<i>Localization</i>	Junctional zone (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
	Semi-rigid (T3-T10)	1
	Rigid (S2-S5)	0
<i>Pain relief with recumbency and/or pain with movement/loading of the spine</i>	Yes	3
	No (occasional pain but not mechanically provoked)	1
	Pain-free lesion	0
<i>Bone lesion</i>	Lytic	2
	Mixed (lytic/osteoblastic)	1
	Osteoblastic	0
	Lytic	2
<i>Radiographic spinal alignment</i>	Subluxation/translation present	4
	De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
	Normal alignment	0
<i>Vertebral body collapse</i>	>50% collapse	3
	<50% collapse	2
	No collapse, but >50% of body involved	1
	None of the above	0
	>50% collapse	3
<i>Posterolateral involvement of the spinal elements</i>	(Facet, pedicle, or CV joint fracture or replacement with tumor)	-
	Bilateral	3
	Unilateral	1
	None of the above	0
	(Facet, pedicle, or CV joint fracture or replacement with tumor)	-

SINS spine instability neoplastic score, CV cervical vertebra

Table 7 Spine Instability Neoplastic Score (SINS, 0–18)

Total 7 (SINS 0–18)	
Stable situation	0–6
Indeterminate (possibly impending) instability	7–12
Unstable situation	13–18

Fracture/Tassement Score SINS



PEC charge locale en cas de **risque fracturaire**

Si risque fracturaire, quelle que soit sa localisation anatomique :

- **Discussion multidisciplinaire**
- **Stabilisation chirurgicale (ou per cutanée)+ radiothérapie postopératoire (> os porteur)**

Stabilisation fracture vertébrale per cutanée: Kyphoplastie ou Vertébroplastie percutanée

➡ **Restaurer la hauteur et réduire cyphose vertébrale + effet antalgique**

En cas de mauvais indice de performance (PS) : **Radiothérapie seule**

Objectifs thérapeutiques

Antalgie

Prévention

Douleur liée à
FRACTURE

Douleur liée à
TUMEUR



Stabilisation

Destruction tumorale

Risque fracturaire

Risque compressif

(ME, nerf, plexus)

Consolidation prophylactique

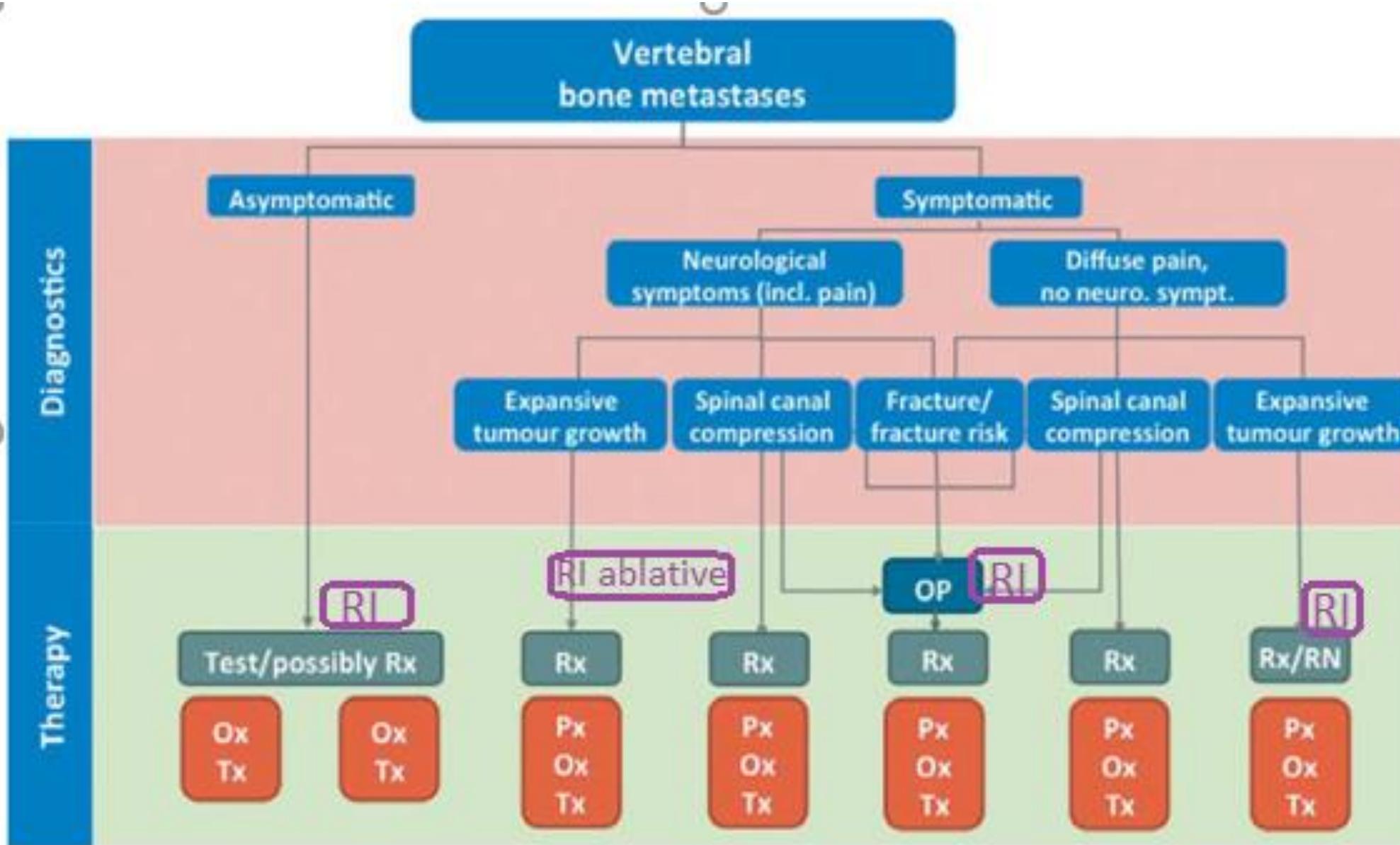
Destruction tumorale prophylactique + consolidation

*Chirurgie stabilisatrice
*Stabilisation percutanée

*Traitement antinéoplasique (CT, Thérapie ciblée, immunothérapie)
*CTS
*Chirurgie décompressive
*Radiothérapie externe
*Destruction thermique percutanée (RF, cryo)

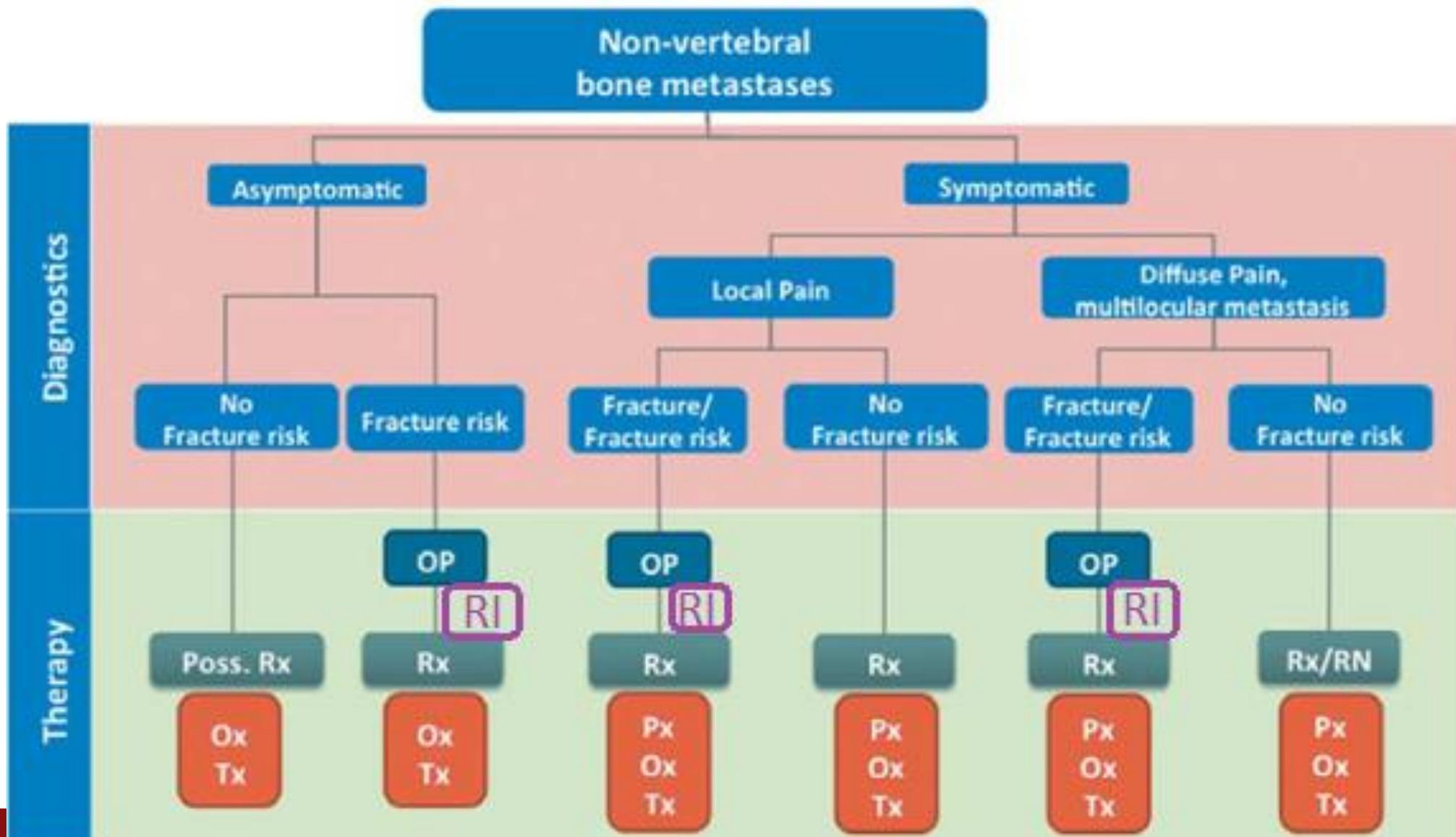
*Chirurgie stabilisatrice
*Stabilisation percutanée

*Chirurgie carcinologique
*SBRT+ Stab percut
*Destruction thermique percut+ Stab percut



- OP, Surgical treatment
- RI : Radiologie interventionelle
- Ox, osteoprotective therapy;
- Px, pain therapy;
- Rx, radiotherapy;
- Tx, cancer treatment;
- Rx/RN, radiotherapy and/or radionuclide therapy.
- **RI: stabilisation et/ou ablatif**

Osteoprotective therapy: denosumab or bisphosphonates, calcium and vitamin D supplementation



- OP, Surgical treatment
- RI : Radiologie interventionnelle
- Ox, osteoprotective therapy;
- Px, pain therapy;
- Rx, radiotherapy;
- Tx,cancer treatment;
- Rx/RN, radiotherapy and/or radionuclide therapy.
- **RI: stabilisation et/ou ablatif**
- Osteoprotective therapy: denosumab or bisphosphonates , calcium and vitamin D supplementation

ement of Metastatic Bone Disease Algorithms for Diagnostics and Treatment

CHRISTIAN F. JEHN¹, INGO J. DIEHL², FRIEDRICH OVERKAMP³, ANDREAS KURTH⁴, REINHOLD SCHAEFER⁵, KURT MILLER⁶ and DIANA LÜFTNER¹

Conclusion



- Les maladies osseuses métastatiques : fréquence élevée
- IRM corps entier et TEP/TDM : Sensibilité et spécificité élevées pour détection des MO.
- IRM : diag des compressions des structures nerveuses
- Pister les **urgences: fracture et/ ou compression**
- **Réunions multidisciplinaires +++** : cibler les investigations et les modalités thérapeutiques
- Le discussions multidisciplinaires : impact positif significatif sur les soins
- Des services orthopédiques experts : **Dedicated orthopedic metastasis services**
- **Risque fracturaire** évalué par des scores (Mirels; os longs ou atteinte corticale et SINS pour rachis)
- **La chirurgie prophylactique** en cas de **risque fracturaire** est généralement préférée à la fixation après fracture

Conclusion

- Essor des techniques de **radiologie interventionnelle**: à visée **préventive, stabilisatrice, ablative et antalgique**
- Répandre l'**ECT** : technique mini-invasive ablative. Efficace sur le plan **fonctionnel et antalgique**
- L'**EBRT** reste le traitement de choix pour les douleurs osseuses localisées modérées à sévères liées aux MO. Une fraction unique de 8 Gy est recommandée pour les MO douloureuses et non compliquées
- **La RT postopératoire** doit suivre la fixation orthopédique d'un os long ou la décompression et/ou la stabilisation de la colonne vertébrale.
- Apports positifs du ^{223}Ra : MO multiples symptomatiques d'un mCPRC
- Recommandation: Débuter le zolédronate ou le dénosumab chez tous les patients atteints d'un cancer présentant des métastases osseuses, qu'elles soient symptomatiques ou non

Bibliographie

- Oldenburger, Eva, et al. "ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases." *Radiotherapy and Oncology* 173 (2022): 240-253.
- Fallon, Marie, et al. "Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology* 29 (2018): iv166-iv191.
- Damron, Timothy A., and Kenneth A. Mann. "Fracture risk assessment and clinical decision making for patients with metastatic bone disease." *Journal of Orthopaedic Research*® 38.6 (2020): 1175-1190.
- Nguyễn, Mỹ-Vân, et al. "Fracture risk of long bone metastases: a review of current and new decision-making tools for prophylactic surgery." *Cancers* 13.15 (2021): 3662.
- Kimura, Takahiro. "Multidisciplinary approach for bone metastasis: a review." *Cancers* 10.6 (2018): 156.
- Crenn, Vincent, et al. "High rate of fracture in long-bone metastasis: Proposal for an improved Mirels predictive score." *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 106.6 (2020): 1005-1011.

Bibliographie

- Bocchi, Maria Beatrice, et al. "Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Systematic Review." *Journal of Clinical Medicine* 12.19 (2023): 6150
- Deschamps, Frederic, et al. "Electrochemotherapy in radiotherapy-resistant epidural spinal cord compression in metastatic cancer patients." *European Journal of Cancer* 186 (2023): 62-68.
- Aielli, Federica, Marco Ponzetti, and Nadia Rucci. "Bone metastasis pain, from the bench to the bedside." *International Journal of Molecular Sciences* 20.2 (2019): 280.
- Takei, Daisuke, and Keita Tagami. "Management of cancer pain due to bone metastasis." *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 41.3 (2023): 327-336.
- Nguyễn, Mỹ-Vân, et al. "Fracture risk of long bone metastases: a review of current and new decision-making tools for prophylactic surgery." *Cancers* 13.15 (2021): 3662.
- Jehn, Christian F., et al. "Management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment." *Anticancer research* 36.6 (2016): 2631-2637.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

**J'ESPÈRE QUE VOUS AVEZ APPRIS
QUELQUE CHOSE, DES QUESTIONS?**

makeameme.org