

Traitement antalgique des métastases osseuses par radiothérapie externe à l'Institut National d'Oncologie du Maroc: Données d'une année de suivi de 86 patients.

Radiotherapy in management of painful bone metastases at the National Institute of Oncology in Morocco: Data from one year follow-up of 86 patients.

Amine Lachgar, Ahmedou Toulba, Tayeb Kebdani, Brahim khalil Elgueddari, Noureddine Benjaafar

Service de radiothérapie de l'Institut National d'Oncologie- Rabat. Maroc

RÉSUMÉ

Prérequis : La radiothérapie joue un rôle primordial dans le soulagement de la douleur causée par les métastases osseuses

But : Évaluer la réponse à la radiothérapie en termes de soulagement de la douleur causée par les métastases osseuses.

Méthodes: Nous avons effectué une étude prospective chez 86 patients souffrant de douleurs liées à des métastases osseuses traités dans notre service entre septembre 2010 et décembre 2011 par radiothérapie externe. L'évaluation de l'intensité de la douleur à l'échelle numérique et de la prise antalgique a été effectuée avant et à la fin de l'irradiation, puis toutes les semaines pendant un mois, puis tous les mois pendant un an.

Résultats: L'âge médian des patients était de 54 ans (28-75 ans). Il y avait 45 (52,3%) femmes et 41 (47,7%) hommes. La radiothérapie a été délivrée selon deux schémas: le schéma fractionné délivrant une dose totale de 30 Gy réalisé chez 72% des malades et le schéma monofractionné avec une dose unique de 8 Gy réalisé chez 28% des patients. Une réponse antalgique favorable a été observée chez 59 (68,6%) patients avec 8 (9,3%) réponses complètes et 51 (59,3%) réponses partielles. Le délai médian entre la fin de l'irradiation et l'obtention d'une réponse antalgique était de 2 semaines (0-7 semaines), et la durée médiane de la sédation de la douleur était de 22 semaines (9-46 semaines).

Conclusion: La radiothérapie est efficace pour soulager la douleur liée aux métastases osseuses chez la majorité des patients.

Mots-clés

Cancer, Métastases osseuses, Radiothérapie, Soulagement de la douleur.

SUMMARY

Background: Radiation therapy plays an essential role in the management of pain caused by bone metastases

Objectives: Evaluate the effect of radiation for the relief of pain caused by bone metastases.

Methods: We conducted a prospective study of 86 patients suffering from pain associated with bone metastases treated at our department by external radiotherapy between September 2010 and December 2011. Patients recorded pain severity in the numeric rating scale and analgesic requirements before, at the end of irradiation, then weekly for a month, and every month for a year.

Results: The median age of patients was 54 years (28-75 years). There were 45 (52.3%) women and 41 (47.7%) men.

Radiotherapy was delivered in a multifraction schedule to a total dose of 30 Gy in 72% of patients or in a single fraction of 8 Gy in 28% of patients. A favorable analgesic response was observed in 59 (68.6%) patients with 8 (9.3%) complete responses and 51 (59.3%) partial responses. The median time-to-response was 2 weeks (0-7 weeks), and the median duration of pain relief was 22 weeks (9-46 weeks).

Conclusion: Radiotherapy is effective in relieving pain associated with bone metastases in the majority of patients.

Key- words

Cancer, Bone metastases, Radiotherapy, Pain relief.

Les métastases osseuses sont des complications sévères et communes de plusieurs types de cancer pouvant causer des douleurs invalidantes et une dégradation sévère de la qualité de vie [1]. La radiothérapie joue un rôle primordial dans le soulagement de la douleur causée par les métastases osseuses [2]. Nous avons suivi durant une année 86 patients ayant bénéficiés au sein du service de radiothérapie de l'Institut National d'Oncologie du Maroc d'une irradiation antalgique pour des métastases osseuses douloureuses. Le but de cette étude était d'évaluer la réponse à la radiothérapie en termes de soulagement de la douleur.

MÉTHODES

De septembre 2010 à décembre 2011, 86 patients avec des localisations osseuses métastatiques douloureuses ont bénéficié au sein de notre service d'une radiothérapie externe à visée antalgique. L'identification clinique du site douloureux était réalisée lors de la consultation et la confirmation radiologique de l'atteinte osseuse était nécessaire. L'évaluation de l'intensité de la douleur était réalisée par le malade lui-même grâce à une échelle numérique de 11 points (0 à 10) [3] et l'utilisation des médicaments analgésiques était notée en convertissant les doses en équivalent morphine orale sur 24 heures. L'irradiation était réalisée selon deux schémas, le traitement fractionné délivrant une dose totale de 30 Gy en 10 séances de 3 Gy en deux semaines, ou le traitement monofractionné délivrant une dose unique de 8 Gy. Le choix du schéma à utiliser a été discuté durant le staff médical du service, le schéma monofractionné a été indiqué surtout en cas d'irradiation d'un volume limité et quand l'effet de consolidation n'était pas nécessaire, ce schéma vu sa commodité a été proposé chez les patients multi-métastatiques avec une mauvaise condition générale.

Nous avons établi un suivi prospectif jusqu'à un an de la fin de l'irradiation ou jusqu'au décès du malade. L'évaluation de l'intensité de la douleur et de la prise antalgique était effectuée à la fin de l'irradiation, puis toutes les semaines pendant un mois, puis tous les mois. Ces évaluations étaient basées sur l'interrogatoire des patients lors des visites au sein du service, ou par des appels téléphoniques. La réponse à la radiothérapie était définie selon les critères de l'International Bone Metastases Consensus Working Party Guideline [4]. Ainsi une réponse antalgique complète, était définie par l'absence de douleur au site traité (EN = 0) sans augmentation de la prise d'analgésiques. La réponse partielle était définie par la diminution de la douleur au site traité d'au moins deux points sur l'échelle de la douleur sans augmentation de la prise d'analgésiques, ou par une réduction de cette dernière supérieure à 25% sans augmentation de la douleur. L'absence de réponse ou la progression étaient définie par la persistance ou la réapparition d'une douleur d'une intensité identique ou supérieure à la valeur initiale, ou par l'augmentation de 25% ou plus du traitement antalgique médical.

Les statistiques descriptives ont été rapportées en pourcentages pour les variables qualitatives et en médianes pour les variables quantitatives. Les tests statistiques étaient utilisés pour les comparaisons entre les variables, et le risque de première espèce alpha a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

Etude de la population :

Quatre-vingt-six patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian était de 54 ans (extrêmes 28-75 ans). Il y avait 45 (52,3%) femmes et 41 (47,7%) hommes. Le cancer primitif était celui du sein, du poumon et de la prostate chez 51,2%, 29% et 19,8% des patients respectivement. Le score médian de la douleur sur l'échelle numérique avant l'irradiation était de 8 (extrême 6-10). Le score médian du performance status de l'OMS était de 1 (extrême 1-4).

Au moment de l'irradiation les métastases osseuses étaient isolées, chez 57 (66,3%) patients et associées à des métastases viscérales ou ganglionnaires chez 29 (33,7%) patients. 54 (62,8%) patients étaient sous chimiothérapie, 14 (16,2%) sous hormonothérapie, 9 (10,5%) bénéficiaient d'une chimiothérapie associée à une hormonothérapie et 9 (10,5%) patients n'étaient sous aucun traitement cytotoxique. Les inhibiteurs de la résorption osseuse étaient administrés chez 27 (31,4%) malades et ils étaient associés dans 16 cas à une chimiothérapie, dans 6 cas à une hormonothérapie et dans 5 cas à une association d'hormonothérapie et de chimiothérapie. Le traitement antalgique médical consistait en des antalgiques du palier 3 de l'OMS chez 47 (54,7%) patients, du palier 2 chez 28 (32,5%) patients, et du palier 1 chez 6 (7%) patients, enfin 5 (5,8%) patients n'étaient sous aucun antalgique. 62 (72%) malades ont bénéficié d'une radiothérapie fractionnée à la dose totale de 30 Gy en 3 Gy par séance étalée sur 2 semaines et 24 (28%) malades ont bénéficié d'un traitement en une seule fraction de 8 Gy. Les sites douloureux irradiés étaient le rachis chez 40 (46,5%) patients, le pelvis chez 25 (29%) patients, les membres inférieurs chez 14 (16,3%) patients et les membres supérieurs chez 7 (8,2%) patients. Le taux de survie à un an pour l'ensemble de la population était de 37,2%. Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients.

Tableau 1: Caractéristiques des patients

	Radiothérapie fractionnée	Radiothérapie monofractionnée	P
Nombre	62	24	
Age médian	54,5	56	>0,05
Sexe			>0,05
Homme	27 (44%)	14 (58%)	
Femme	35 (56%)	10 (42%)	
Cancers primitifs			>0,05
Sein	35 (56%)	9 (37%)	
Poumon	17 (27%)	12 (50%)	
Prostate	10 (16%)	3 (13%)	
Métastases viscérales	11 (18%)	16 (67%)	0,0001
Score médian de la douleur	8	8	>0,05
Traitement antalgique	38 (61%)	23 (96%)	>0,05
1	4 (11%)	2 (9%)	
2	20 (53%)	8 (35%)	
3	34 (88%)	13 (54%)	
Performance status < 2	56 (90%)	15 (63%)	0,0001
Survie à 1 an	30 (48%)	2 (8%)	0,0001

Efficacité antalgique:

Une réponse antalgique favorable a été observée chez 59 (68,6 %) patients avec 8 (9,3%) réponses complètes et 51 (59,3%) réponses partielles. La réponse favorable était notée chez 43 (43/62 = 69,3%) patients parmi les patients ayant reçu une radiothérapie fractionnée et chez 16 (16/24 = 66,6%) patients parmi les patients traités par une irradiation monofractionnée. Chez les patients ayant présentés un effet antalgique favorable l'irradiation a permis de diminuer le traitement antalgique médical de 38 malades, avec une diminution d'un palier chez 12 malades et une diminution des dosages sans changer de palier chez 22 malades, l'arrêt de tout traitement antalgique a été observé chez 4 malades. Le délai médian entre la fin de l'irradiation et l'obtention d'une réponse antalgique significative était de 2 semaines (extrêmes 0-7) pour les deux schémas d'irradiation. La durée médiane de la sédation de la douleur était de 22 semaines (extrêmes 9-46), elle était de 23 semaines chez les patients ayant reçu une irradiation fractionnée et de 19 semaines chez ceux ayant reçu une irradiation monofractionnée.

DISCUSSION

La radiothérapie externe constitue le traitement local le plus souvent utilisé dans la palliation des douleurs causées par les métastases osseuses [5]. Pour évaluer l'efficacité de ce traitement on a suivi durant une année 86 malades ayant bénéficié au sein de notre service d'une radiothérapie externe antalgique. Le schéma d'irradiation fractionné à la dose totale de 30 Gy en 10 fractions était le schéma le plus utilisé, ce schéma d'irradiation était utilisé chez 72% des patients de cette série, alors que l'irradiation monofractionnée n'était utilisée que chez 28% des malades.

Dans la présente étude le taux de réponse favorable après la radiothérapie externe était de 68,6% (avec 59,3% de réponse partielle et 9,3% de réponse complète), ces taux sont conformes aux données de la littérature estimant qu'une réponse antalgique partielle est obtenue chez 60% à 80% des malades et qu'une réponse complète est observée chez 15% à 40% des patients [2,6]. Une réponse favorable était notée chez 69,3% des patients ayant reçu une radiothérapie fractionnée, et chez 66,6% des patients ayant reçu une irradiation monofractionnée, toutefois, la présente étude ne nous permet pas de comparer les deux schémas d'irradiation à cause des biais de sélection.

Plusieurs essais randomisés [7-16] ont comparé différents schémas d'irradiation et n'ont pas retrouvé de différence entre l'irradiation monofractionnée et l'irradiation fractionnée.

Deux grands essais randomisés ont des résultats similaires. Le premier, l'essai néerlandais [15] a inclus 1171 patients avec des métastases osseuses douloureuses secondaires à des tumeurs solides qui ont été randomisés entre 8 Gy en une seule fraction et 24 Gy en six fractions. Cet essai ne retrouvait pas de différence en taux de réponse globale ou complète entre les deux schémas, avec 71% de réponse favorable dont 35% de réponse complète.

Le second essai était le RTOG 9714 [16], et comparait une irradiation en une seule fraction de 8 Gy à une irradiation de 30 Gy en 10 fractions. Encore une fois il n'y avait pas de différences significatives dans le taux de réponse antalgique complète (17%) et le taux de réponse partielle (49%) entre les deux groupes de traitement.

Par ailleurs, plusieurs méta-analyses ont étudié la dose d'irradiation optimale pour le traitement des métastases osseuses douloureuses [2, 6, 17]. La plus récente [6] a regroupé un total de 16 essais randomisés, n'a retrouvé aucune différence significative entre les deux schémas d'irradiation, avec un taux de réponse antalgique globale de 58% pour l'irradiation fractionnée et de 59% pour l'irradiation monofractionnée, et un taux de réponse complète de 23% pour le traitement fractionné et de 24% pour le monofractionné.

Dans notre série le délai médian entre la fin de l'irradiation et l'obtention de l'effet antalgique était de 2 semaines pour les deux schémas d'irradiation (avec des extrêmes de 0 à 7 semaines). Plusieurs essais ont étudié ce délai, il était de 3 semaines dans l'étude néerlandaise, sans aucune différence entre les deux bras [15]. D'autres auteurs ont rapporté un délai médian de 1 à 4 semaines après la fin du traitement [7, 11, 13, 14], ainsi au-delà de 8 semaines la probabilité d'obtenir une réponse antalgique est presque nulle imposant l'utilisation d'autres thérapeutiques.

Dans notre série la durée médiane de la sédation de la douleur était de 22 semaines, elle était de 23 semaines pour le traitement fractionné et de 19 semaines pour le traitement monofractionné, cette différence est à considérer avec précaution vue la survie médiocre des malades ayant reçu une irradiation monofractionnée. Dans la littérature cette durée varie entre 11 et 24 semaines [12, 13, 15] sans différence entre le traitement fractionné et le traitement monofractionné, en outre une analyse des survivants à un an de l'essai Dutch Bone Metastasis Study n'a pas mis en évidence de différence de la durée de l'effet antalgique entre les deux schémas d'irradiation affirmant ainsi que le régime monofractionné devrait être le standard dans le traitement des métastases osseuses douloureuses [18]. Paradoxalement la radiothérapie peut entraîner une majoration transitoire de la douleur (flaire-up). Loblaw et al [19] a déterminé que l'incidence de ce phénomène était de 34,1% après radiothérapie antalgique, il a également conclu que les patients recevant une fraction unique avaient un risque plus élevé de présenter une exacerbation de la douleur (44% versus 24%). Cet effet a été observé chez 18,6% de nos malades, chez 14,5% des patients ayant reçu un traitement fractionné et 29,2% des patients ayant reçu une radiothérapie monofractionnée. Devant cette aggravation de la douleur un traitement antalgique médical est nécessaire mais le rôle d'un traitement prophylactique par les stéroïdes n'est pas clair [20].

CONCLUSION

La radiothérapie externe est une méthode très efficace pour la palliation des douleurs des métastases osseuses. Actuellement une dose unique de 8 Gy est appropriée pour la plupart des cas non compliqués. Par rapport à notre pratique, il y aurait lieu de mener une étude prospective évaluant les résultats de l'irradiation monofractionnée chez les malades avec un pronostic favorable.

Références

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(Suppl):1588.
2. Wu JS, Wonge R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:594.
3. Farrar JT, Young JP Jr, Lamoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149.
4. Chow E, Wu J, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 2002; 64:275.
5. Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1117.
6. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:1423.
7. Yarnold JR. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52:111.
8. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109.
9. Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado K, et al. A multi-institutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1988; 48(11): 1425.
10. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006; 79:278.
11. Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: A randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995; 34: 179.
12. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47:233.
13. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:161.
14. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:500.
15. Stenland E, Leer JW, Van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 1999; 52:101.
16. Hartsell WF, Scot CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:798.
17. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – A systemic review of randomized trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15:345.
18. Van Der Linden YM, Steenland E, Van Houwelingen HC, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006; 78: 245.
19. Loblaw D, Wu J, Kirkbride P, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy - a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 2007; 15:451.
20. Hird A, Zhang L, Holt T, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21:329.