

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

LE 22.10.2020 à POITIERS

par **NICOLAS DANTHEZ**, interne en médecine

**Impact du score de Tokuhashi dans l'orientation du traitement des métastases vertébrales des tumeurs solides, focus sur les tumeurs pulmonaires en 2020.**

**COMPOSITION DU JURY :**

**PRESIDENT :**

Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT.

**MEMBRES :**

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE.

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND.

Monsieur le Docteur Antoine BERGER.

**DIRECTEUR DE THESE :**

Monsieur le Docteur Antoine BERGER.



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

LE 22.10.2020 à POITIERS

par **NICOLAS DANTHEZ**, interne en médecine

**Impact du score de Tokuhashi dans l'orientation du traitement des métastases vertébrales des tumeurs solides, focus sur les tumeurs pulmonaires en 2020.**

**COMPOSITION DU JURY :**

**PRESIDENT :**

Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT.

**MEMBRES :**

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE.

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND.

Monsieur le Docteur Antoine BERGER.

**DIRECTEUR DE THESE :**

Monsieur le Docteur Antoine BERGER.



## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

### Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

#### **Professeurs émérites**

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGUI IS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale



## REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Chef de service d'Oncologie Médicale

Chef du Pôle régional de cancérologie

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

Vous encadrez mon parcours en oncologie depuis l'année 2019. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse et vous témoigne mon plus profond respect ainsi que ma plus grande admiration.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Chef du pôle Oncologie Radiothérapie

Chef de Service de Radiothérapie

Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges

Vous avez spontanément accepté de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,

Professeur des Universités

Chef de service dans l'Unité d'Epidémiologie et Biostatistiques

Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers.

Vous avez su apporter de la lumière lorsque nous étions égarés. Merci pour le travail accompli à nos côtés. Je tiens à vous exprimer mon entière gratitude pour cela, ainsi que l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon maître et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Antoine BERGER,

Praticien Hospitalier

Service de Radio-Oncologie

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

J'ai eu le privilège de travailler à tes côtés et ainsi de profiter de ton expérience. Tu as accepté de diriger mon travail de thèse et de m'épauler dans cette aventure. Tu trouveras ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

A AB parce que j'ai tellement aimé découvrir cette spécialité avec toi. Parce que tu m'as fait confiance et que ça m'a fait grandir. L'internat se termine et c'est dur de partir. Mais on se donnera des nouvelles j'en suis sûr.

A mes parents, qui m'ont apporté tout le soutien dont j'avais besoin au moment où c'était nécessaire. Merci de m'avoir élevé comme votre fils (ça tombe bien), merci de m'avoir apporté les bagages indispensables à la constitution des miens.

A ma sœur, qui a toujours été présente à mes côtés et ce depuis qu'on se connaît. Tu me fais redescendre sur terre à chaque fois que je me perds un peu. A Arnaud qui la supporte tous les jours.

Aux affreux Jojos qui sont aujourd'hui comme une famille, je vous aime. Antoine, Arnaud, Cedric, Charlotte, Christophe, Elodie, Emilie, Jade, Jaimie, Jérôme, Manon, Mathilde, Matthieu, Mickael, Quentin, Simon et Stéphanie.

A celui que j'ai rencontré pendant l'externat et qui a été un ami bien avant d'être un sous-colleur hors pair, Quentin Defrenet. On se referra du jet ski un de ces quatre mon pote.

A celui qui a partagé ma vie dans ce magnifique appartement de Poitiers et à qui je dois encore un peu d'argent, Quentin Saint-Genis. Que des souvenirs incroyables. Je n'aurais troqué cette collocation pour aucune autre au monde.

A l'équipe de Radiothérapie et aux internes que j'ai rencontrés à Poitiers puis à Saintes puis à Poitiers de nouveau, en début comme en fin d'internat. Vous m'avez guidé et enseigné mon métier et je vous en remercie infiniment. C'était un vrai plaisir d'apprendre à vos côtés et de partager tout ce savoir.

A tous ceux dont j'ai croisé le chemin plus ou moins longtemps dans cette enfilade de semestres, et avec qui j'ai pu avoir une complicité partagée. C'était une expérience inédite et j'ai adoré la vivre telle que je l'ai vécue.

A Rudy Ferré, parce que l'internat n'aurait pas pu se finir plus agréablement. On se retrouvera à Lausanne ou ailleurs mon ami.

A Clara Portères pour son soutien à mon égard tout au long de cet ouvrage. Ta bonne humeur contagieuse était toujours au rendez-vous. On en oubliait presque le travail.

## Liste des abréviations

Biomol : Biologie moléculaire

FDG : fluorodésoxyglucose.

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

FNA : Fluorure de Na (Na = Sodium)

NGS : Next generation sequencing (séquençage ADN de nouvelle génération)

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positron – Fluorodésoxyglucose

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
I. I. DEFINITION DES METASTASES OSSEUSES ET DE LEURS COMPLICATIONS.....	17
I. II. EPIDEMIOLOGIE .....	18
I. III. DIAGNOSTIC DES METASTASES OSSEUSES .....	18
I. IV. INDICATIONS ACTUELLES DE TRAITEMENT DES METASTASES RACHIDIENNES .....	20
I. IV. A. CHIRURGIE .....	20
Généralités : .....	20
Bénéfices du traitement : .....	21
Risques chirurgicaux : .....	22
Recommandations actuelles : .....	22
I. IV. B. RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE .....	23
Généralités : .....	23
Bénéfices du traitement : .....	25
Risques des techniques radiologiques interventionnelles : .....	25
Indications actuelles : .....	26
I. IV. C. LA RADIOTHERAPIE.....	26
Généralités : .....	26
Bénéfices du traitement : .....	27
Risques des techniques de radiothérapie : .....	28
Synthèse et indications actuelles : .....	28
I. V. SCORES PRONOSTICS GUIDANT LE TRAITEMENT .....	29
I. VI. IMPACT PRONOSTIQUE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE .....	33
I. VI. A. FACTEUR PRONOSTIQUE INDEPENDANT.....	33
I. VI. B. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX BIOTHERAPIES .....	33
I. VII. BIOLOGIE MOLECULAIRE ET SCORE DE TOKUHASHI.....	35
<b>II. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>36</b>
II. I. PATIENTS. ....	36
II. II. TYPE D'ETUDE .....	36
II. III. DESCRIPTION DES INDICATEURS .....	36
II. IV. ANALYSE STATISTIQUE.....	38
II. V. CRITERES DE JUGEMENT.....	39
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>41</b>
III. I. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	41
III. II. DESCRIPTION DE LA SURVIE.....	46
III. III. VALEUR DISCRIMINATIVE DU SCORE DE TOKUHASHI.....	48

III. IV. ASSOCIATION ENTRE SURVIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE AJUSTEE SUR LE SCORE DE TOKUHASHI.	49
III. V. PERTINENCE DU SCORE DE TOKUHASHI SUR LA PREDICTION DE LA SURVIE .....	50
<b><u>IV. DISCUSSION .....</u></b>	<b><u>52</u></b>
IV. I. LE RESULTAT PRINCIPAL ET SON IMPLICATION MAJEURE .....	52
IV. II. LES FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE REALISEE .....	53
IV. III. APPRECIATION DE LA LITTERATURE .....	53
IV. IV. HYPOTHESES SUR LES OBSERVATIONS FAITES ET L'INTERPRETATION DES RESULTATS .....	54
<b><u>V. CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b><u>VI. REFERENCES.....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b><u>VII. ....</u></b>	<b><u>ANNEXES.</u></b>
<b><u>67</u></b>	
VI. I. ANNEXE 1 .....	67
VI. II. ANNEXE 2 .....	68
VI. III. ANNEXE 3.....	69
<b><u>RESUME .....</u></b>	<b><u>72</u></b>
<b>SERMENT .....</b>	<b>74</b>



# I. INTRODUCTION

## i. Définition des métastases osseuses et de leurs complications

Les métastases osseuses constituent un tournant péjoratif dans la maladie cancéreuse. Elles sont le 3<sup>ème</sup> site métastatique après le poumon et le foie, tous primitifs confondus.(1) Lorsqu'elles apparaissent, elles grèvent largement la survie des patients en comparaison avec ceux qui n'ont pas de métastases osseuses.(2)

La propagation aux os par voie hématogène ou lymphatique, d'un cancer extra-osseux désigne les métastases osseuses. Elles peuvent être uniques ou multiples. Un déséquilibre entre résorption et formation osseuse se crée et donne naissance à des lésions ostéolytiques ou ostéocondensantes.

Le mécanisme physiopathologique d'apparition des métastases osseuses est partiellement élucidé. Grâce au chimiotactisme, les cellules tumorales rejoignent les cellules osseuses en utilisant le gradient de concentration des chimiokines produites par l'os.(3) Les cellules tumorales sont indirectement responsables de la résorption osseuse en détournant à leur profit l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes normaux. Une activité synergique appelée « cercle vicieux » se met en place : la cellule tumorale produit des facteurs stimulant la résorption osseuse et freinant la formation osseuse. Il en découle la libération de facteurs de croissance piégés dans la matrice osseuse qui stimulent à leur tour la croissance des cellules tumorales.(4)

Ces métastases ont des conséquences répertoriées comme événements squelettiques ou événements osseux. Ils sont représentés notamment par des douleurs, des fractures pathologiques, des compressions médullaires, des actes chirurgicaux en lien avec les métastases, et de l'hypercalcémie.(4)

Environ 50% des patients qui présentent des métastases osseuses développeront au moins un événement osseux s'ils ne bénéficient pas d'un traitement spécifique à visée osseuse.(5) Les patients qui ont présenté un événement osseux ont un risque augmenté de survenue d'un nouvel événement osseux même dans un intervalle de temps court.(4) Ces complications doivent être évitées et les métastases osseuses doivent donc bénéficier d'un traitement approprié.(6)

Lorsque les patients présentent des métastases osseuses et qu'un traitement doit être envisagé, se pose le problème de la survie du patient et du traitement le plus adapté. On proposera plus facilement un traitement invasif telle qu'une chirurgie d'exérèse carcinologique chez des patients dont le pronostic est favorable, et ce d'autant plus que le pronostic fonctionnel est engagé par la lésion métastatique vertébrale. En revanche, on proposera plus aisément des traitements non invasifs (radiothérapie ou soins de confort) chez des patients dont la probabilité de survie à moyen/long terme est faible. Concernant les cancers bronchiques 70% des patients présentent une maladie localement avancée et/ou métastatique lors du diagnostic et ne sont pas opérables.(7)

## I. ii. Epidémiologie

L'incidence des métastases osseuses tous cancer confondu est de l'ordre de 36%.(8) Les types de cancers les plus susceptibles de connaître une extension métastatique osseuse sont les cancers du sein (50-80%), du poumon (30-50%) notamment lors du diagnostic initial(9,10), de la prostate (65-75%), du rein (30-50%) et de la thyroïde (40-60%). Les localisations préférentielles des métastases osseuses sont les vertèbres, les côtes, le bassin, le sternum et le crâne, ainsi que les humérus et les fémurs. Au sein du rachis, l'étage thoracique est le plus touché (60-80%) suivi par le rachis lombaire (15-30%) et par les vertèbres cervicales (moins de 10%).(11,12) Au sein des vertèbres, c'est le corps qui est atteint par les cellules tumorales dans environ 80% des cas.(13)

## I. iii. Diagnostic des métastases osseuses

**La scintigraphie osseuse au Bisphosphonate-99mTc:** elle permet d'explorer l'ensemble du squelette et de détecter des métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles. Elle est habituellement couplée à une tomодensitométrie améliorant le ciblage des métastases. Elle jouit d'une bonne sensibilité (98%) et d'une bonne spécificité (81%) lorsqu'elle est couplée au scanner. Les faux négatifs sont liés dans la majeure partie des cas à des lésions ostéolytiques très agressives sans réaction ostéoblastique associée comme on peut l'observer pour des cancers broncho-pulmonaires, du rein, ou de la thyroïde.(4) Une attention toute particulière doit être portée à l'effet « flare up ». C'est une réaction ostéoblastique à l'introduction d'un

traitement anti-tumoral, qui va entraîner une fixation importante du marqueur au niveau des zones ostéolytiques, en lien avec l'éradication de la colonisation métastatique.(14)

**La scintigraphie TEP-FDG :** l'avidité des métastases ostéolytiques pour le 18FDG est supérieure à celle des métastases ostéocondensantes. Sa sensibilité est donc plus élevée dans les cancers mammaires, coliques ou bronchiques, que dans le cancer de la prostate.(15)

**La scintigraphie osseuse TEP-18FNa :** elle est caractérisée par un tropisme osseux très important (similaire aux radiobisphosphonates), et procure des images très fines, permettant une sensibilité et une spécificité supérieures à la scintigraphie osseuse couplée à la TDM. Elle est cependant moins disponible. (15)

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :** elle est très utile dans la discrimination des métastases osseuses et de leur extension dans le canal médullaire, ou dans les tissus mous adjacents. C'est elle qui permet la meilleure visualisation des compressions médullaires ou de la queue de cheval, de la présence ou non d'une épидurite métastatique, et de la présence des éventuelles métastases intra-médullaires.(1)

**La biopsie osseuse :** les biopsies sous scanner peuvent être réalisées lorsque les autres sites tumoraux sont peu accessibles à une biopsie ou non contributifs lors du diagnostic initial. Elles peuvent également être réalisées lorsqu'un doute persiste malgré l'exhaustivité des imageries réalisées. Elles permettent un diagnostic histologique et moléculaire si elles sont bien effectuées à la zone frontière entre la tumeur et l'os, évitant ainsi les zones de nécrose.(16)

#### I. iv. Indications actuelles de traitement des métastases rachidiennes

Les cancers métastatiques osseux nécessitent une prise en charge multidisciplinaire associant des traitements systémiques ainsi que des traitements locaux. Ces derniers permettent notamment de limiter les complications locales induites par les métastases osseuses vertébrales.(12)

#### I. iv. a. Chirurgie

##### *Généralités :*

Un bilan préalable est nécessaire afin d'évaluer au mieux le risque fracturaire au niveau vertébral. Ce bilan doit comprendre une TDM et une IRM du rachis afin d'évaluer quantitativement et qualitativement l'atteinte métastatique. Une angiographie est également nécessaire en cas de métastase hypervascularisée nécessitant une embolisation avant la prise en charge chirurgicale. (4)

**Chirurgie d'exérèse complète monobloc :** il s'agit d'une résection en bloc de l'ensemble de la vertèbre concernée par l'atteinte tumorale métastatique, connue sous le terme de spondylectomie (ou vertébrorectomie) totale en bloc. L'objectif de cette chirurgie est carcinologique. Elle est réalisée en deux étapes incluant la résection en bloc de l'élément postérieur et la résection en bloc de l'élément antérieur, afin de préserver la moelle épinière. La voie d'abord chirurgicale (postérieure, antéro-postérieure ou postéro-antérieure) est choisie en fonction du volume tumoral et de l'étage vertébral atteint.(17)

**Chirurgie non monobloc et/ou partielle :** c'est l'intervention la plus fréquemment utilisée dans un contexte de néoplasie métastatique. Elle a pour objectifs la décompression des structures nerveuses, la stabilisation du foyer de fracture et du rachis avec si possible la correction ou la prévention de la déformation, et la réduction du volume tumoral. Elle sera dans tous les cas complétée par une radiothérapie post-opératoire pour prévenir la récurrence et favoriser la consolidation osseuse.(4) La laminectomie est une technique réservée à l'existence d'une compression épidurale postérieure sans atteinte du corps vertébral antérieur. Elle est complétée d'une stabilisation postérieure dans la majorité des cas, en prévention du risque de déformation en cyphose. Les autres types de résection tumorale peuvent associer des voies d'abord antérieures et postérieures et en

cas de résection située au niveau d'un corps vertébral, un temps de reconstruction avec une « cage intervertébrale » est souvent associé.(4)

***Bénéfices du traitement :***

La chirurgie peut avoir des avantages en matière de contrôle de la douleur, de stabilité du rachis, d'amélioration du retentissement neurologique, d'action préventive anti-fracturaire et de diagnostic histologique.(18)

Impact sur la survie : la chirurgie complète monobloc offre un contrôle local optimal, avec un taux de récurrence local très faible, et survenant à presque 2 ans de la chirurgie en moyenne. De plus la survie globale est largement améliorée par rapport aux autres types d'interventions chirurgicales qui n'ont pas d'objectif carcinologique. Enfin les complications en lien avec cette chirurgie sont rares et de faible retentissement, malgré la lourdeur de l'intervention, et ce grâce à l'évolution des techniques chirurgicales.(17,19-22)

L'étude de Patchell qui avait bouleversé la prise en charge des métastases vertébrales montrait un bénéfice quant à la survie chez les patients qui bénéficiaient d'une chirurgie partielle et/ou non monobloc. (23)

Impact en matière de bénéfice fonctionnel et de qualité de vie : on constate une amélioration de la qualité de vie et du déficit neurologique évalué grâce à l'avis du clinicien et du patient sur des échelles validées dans la littérature (Frankel, American Spinal Injury Association (ASIA), Impairment Scale, Health Related Quality of Life, International Standards For Neurologic Classification of Spinal Cord Injury, Short Form 36 Health Survey version 2, EuroQol 5 dimensions, et Oswestry Disability Index). (24) L'étude de Patchell montrait également des scores d'ASIA et Frankel en faveur du traitement comprenant la chirurgie, témoignant d'une amélioration fonctionnelle.(23) En comparant radiothérapie seule versus chirurgie puis radiothérapie, on constate un plus grand nombre de patients capables de marcher dans le groupe « traitement combiné ». Ces patients marchent plus longtemps et il y a plus de patients qui récupèrent une capacité à la marche après le traitement. Ils ont également moins besoin d'antalgiques et de corticoïdes que ceux traités par radiothérapie seule.(23,25)

### **Risques chirurgicaux :**

Les complications chirurgicales constituent un facteur potentiellement limitant de ce type de traitement. Un taux de 15-30% de complications en lien avec la chirurgie est observé dans les différentes études. Elles sont dominées par les complications pulmonaires (pneumothorax, embolies), les hématomes postopératoires, les maladies thromboemboliques et les infections. Des complications mécaniques et neurologiques sont également possibles.(12,26) À titre d'exemple, la laminectomie expose au risque de déstabilisation du rachis avec majoration de l'attitude cyphotique. (4)Un modèle de prédiction des complications en lien avec la chirurgie est disponible sur internet et peut aider la décision chirurgicale. (27,28) Peu de patients sont accessibles à la chirurgie. En effet, on constate dans les critères d'exclusion la pluralité des sites métastatiques symptomatiques (>1), l'espérance de vie limitée (inférieure à 3 mois), ou encore les compressions de la queue de cheval ou des nerfs spinaux uniquement. (23,24) Mais ces critères de sélection peuvent être amenés à évoluer avec l'amélioration constante des techniques chirurgicales.(17) La chirurgie doit idéalement être réalisée avant la radiothérapie pour éviter au maximum le risque d'infection et de complication du site opératoire. Le lancement de la radiothérapie est donc tributaire du temps de cicatrisation. (29)

### **Recommandations actuelles :**

Historiquement, les indications chirurgicales étaient basées sur les signes de déficit neurologiques, sur la présence de douleurs réfractaires, ou encore sur l'instabilité vertébrale.(30) Les indications de la chirurgie monobloc ont été basées sur le Score de Tomita (décrit dans le paragraphe sur les scores pronostics). (17) La chirurgie partielle est le traitement de référence des compressions médullaires localisées, chez des patients ayant un état général compatible avec la chirurgie, et une espérance de vie de plus de 3 mois.(23)Les critères décisionnels de l'indication opératoire sont locaux, en lien avec la maladie, et en lien avec l'état général du patient. Concernant l'aspect local, le déficit sensitivo-moteur peut être évalué par la classification fonctionnelle de Frankel (31). La stabilité du rachis est quant à elle évaluée par le score de SINS (*Spinal Instability Neoplastic Score*) et lorsque ce score est supérieur à 7, on peut retenir une indication chirurgicale.(13) La chirurgie est adaptée (dans sa voie d'abord et dans son type de résection) en fonction de l'étage rachidien atteint, de l'emplacement de la tumeur sur la vertèbre, du caractère instable, et du caractère compressif de la lésion. Ainsi, une

ostéosynthèse et/ou une cimentoplastie peuvent être utilisées dans le même temps opératoire à des fins stabilisatrices/consolidatrices.(4,18,23,32) Les contre-indications actuelles de la chirurgie comprennent une survie estimée à moins de 3mois, une profonde altération de l'état général (AEG) (Karnofsky  $\leq$  40%), une immunodépression sévère, des métastases osseuses multiples touchant les 3 étages rachidiens, une tumeur disséminée avec des métastases viscérales ou cérébrales (à nuancer en fonction du statut moléculaire et des perspectives thérapeutiques) et un déficit neurologique datant de plus de 24h. (4,13)

#### I. iv. b. Radiologie interventionnelle

##### **Généralités :**

La radiologie interventionnelle consiste en un acte « mini-invasif » local, chez des patients sélectionnés, où l'imagerie (TDM ou fluoroscopie) va permettre le guidage du geste. Elle permet le traitement de la douleur et la consolidation osseuse avec la cimentoplastie et la kyphoplastie. Des techniques d'ablations tumorales thermiques ou endovasculaires emboliques peuvent également avoir un objectif carcinologique. À noter que des biopsies osseuses peuvent être réalisées lors des techniques percutanées.

**Tableau 1 : classification des différentes procédures de radiologie interventionnelle sur l'os**

Classe	Agent utilisé	Voie d'abord	Dénomination
Destruction tumorale	Chimique	Percutanée mini-invasive	Alcoolisation
	Thermique	Percutanée mini-invasive	Laser
			Radiofréquence
	Destruction non thermique	Non-invasive	Micro-ondes
			Cryothérapie
Ultrasons focalisés			
Destruction non thermique	Percutanée mini-invasive	Electroporation irréversible	
Dévascularisation	Cathétérisation vasculaire	Embolisation	
Chimiothérapie	Cathétérisation vasculaire	Chimio-embolisation	
Consolidation osseuse	Ciment acrylique	Percutanée mini-invasive	Membre isolé perfusé
			Vertébroplastie
			Cyphoplastie
			Cimentoplastie

	Matériel d'ostéosynthèse	Percutanée mini- invasive	Ostéosynthèse radioguidée
--	-----------------------------	------------------------------	------------------------------

Ce tableau résume les différentes techniques disponibles actuellement et est tiré du journal bulletin du cancer de novembre 2013. (33)

**La cimentoplastie vertébrale** (ou vertébroplastie) consiste en l'injection percutanée sous contrôle radiologique, d'un ciment au sein d'un segment osseux (vertébral ou extra axial) qui est le siège d'une métastase afin d'en obtenir la consolidation. Dans les suites immédiates, un scanner de contrôle est réalisé pour vérifier la répartition du ciment et l'absence de fuites extra-rachidiennes.(33)

**La kyphoplastie** est basée sur le principe de gonfler un ou deux ballonnets dans la lésion afin de générer une cavité plus aisément comblée par le ciment. Cette technique n'est pas associée à un meilleur contrôle antalgique par rapport à la vertébroplastie.

**L'ablation tumorale percutanée** (par radiofréquence ou cryothérapie), grâce à un applicateur thermique (chaleur entre 60°C et 100°C ou froid en dessous de 20°C) au contact direct de la tumeur, permet également la formation d'une cavité pour faciliter le remplissage par le ciment. L'association à la cimentoplastie est indispensable pour garantir la stabilisation osseuse. (33) L'embolisation percutanée consiste en l'injection au sein de la tumeur, d'alcool à 98% mélangé à un opacifiant, permettant d'obtenir une nécrose chimique. Elle ne doit pas être confondue avec l'embolisation endovasculaire.

Des **techniques endovasculaires** d'embolisation ou de chimioembolisation sont également disponibles mais moins fréquemment utilisées dans ces indications. L'embolisation endovasculaire correspond en l'injection aussi distalement que possible dans les artères alimentant la tumeur, de matériaux d'embolisation pour obtenir une dévascularisation tumorale conduisant à une nécrose. Cette dernière technique peut être couplée à une perfusion d'antimitotiques ou de microparticules chargées en antimitotiques : c'est la chimioembolisation. Ces techniques peuvent encadrer un geste chirurgical avant la réalisation de ce dernier, notamment pour les métastases hypervascularisées (exemple métastases de cancer du rein). (33)

### *Bénéfices du traitement :*

Concernant la vertébroplastie, le bénéfice antalgique est présent chez 90% des patients dont 60 à 70% rapportent une sédation complète de la douleur. Son efficacité peut être attribuée en premier lieu à une consolidation et à une stabilisation du corps vertébral par le ciment induisant une réduction des douleurs mécaniques liées à la métastase, mais également à un effet cytotoxique des cellules tumorales.(33,34)

Les techniques d'ablation tumorale percutanée ont une efficacité antalgique de l'ordre de 70 à 90% pour la radiofréquence et de plus de 75% pour la cryothérapie.(35) La cryothérapie, bien que plus coûteuse, permet la visualisation de la sphère de glace formée par toutes les techniques d'imagerie.(33)

Il semble y avoir une tendance à l'amélioration de la survie chez les patients bénéficiant d'une vertébroplastie associée à une radiothérapie externe, par rapport aux patients ne recevant qu'une radiothérapie externe.(36)

On peut également constater des améliorations sur le plan fonctionnel (capacités ambulatoires) chez les patients bénéficiant d'un traitement de radiologie interventionnelle percutanée.(37)

### *Risques des techniques radiologiques interventionnelles :*

La cimentoplastie expose à un risque de lésion de l'artère médullaire d'Adamkiewicz (qui devra être repérée au préalable par un angioscanner), et à des fuites de ciment qui peuvent occasionner des douleurs radiculaires et exceptionnellement des compressions médullaires.(33) Les résultats en matière de contrôle antalgique ont surtout été décrits pour les métastases ostéolytiques car l'injection de ciment est plus délicate avec un taux de complications locales plus important pour les métastases mixtes.(38)

En ce qui concerne les techniques d'ablation tumorale percutanée, il conviendra de repérer les structures nobles avoisinantes afin de ne pas les léser, notamment pour les techniques de radiofréquence (qui ne permettent pas la visualisation de la zone lésée en cours de traitement). Les complications de ces potentielles lésions se traduisent par des névralgies ou des neuropathies déficitaires.

#### *Indications actuelles :*

Pour les vertèbres, la cimentoplastie est surtout utilisée lors de l'échec d'un traitement chirurgical et/ou par radiothérapie sur le caractère douloureux des lésions. Les lésions ostéolytiques apparaissent comme les meilleures candidates à ce type de traitement étant donné la meilleure diffusion du ciment. Une à quatre vertèbres peuvent être traitées pendant le même geste. Cette technique est contre indiquée en cas de fracture, de douleurs non localisées, de troubles sévères de la coagulation, ou de syndrome infectieux. (33)

#### **I. iv. c. La Radiothérapie**

##### *Généralités :*

Elle intervient dans plusieurs situations : le traitement de la douleur, la prévention des événements osseux locaux, le traitement de la compression médullaire, en adjuvant d'un traitement chirurgical, ou bien à visée curative en présence d'oligo-métastases.

On distingue la radiothérapie conformationnelle (3D et IMRT) de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Une TDM dosimétrique est effectuée afin d'organiser la délimitation de la lésion cible et des organes à risques, ainsi que la dosimétrie.

En radiothérapie conformationnelle, le traitement englobe la vertèbre atteinte ainsi que la première vertèbre sus et sous-jacente. À noter qu'en cas d'épidurite, on étendait historiquement le volume cible aux deux vertèbres sus et sous-jacentes. À ce jour, une extension sus et sous-jacente plus importante n'est pas toujours justifiée à la lumière des données de l'IRM. (4,39,40) Les métastases osseuses non compliquées (sans risque imminent de fracture ou de compression nerveuse) doivent bénéficier d'un traitement monofractionné de 8 Gy. Les schémas de traitement en 10 fractions (30 Gy), 6 fractions (24 Gy) ou 5 fractions seront préférés dans les cas contraires. (41) Cependant nous devons rester prudents avec les patients « longs survivants » qui sont plus à même de bénéficier d'un traitement fractionné. En effet, la toxicité aiguë est étudiée, ce qui est moins le cas de la toxicité tardive, et en matière de radiobiologie, la fraction unique de 8 Gy expose davantage le patient au risque d'effets indésirables sur les tissus à renouvellement lent et donc à la toxicité tardive.(42-44) De plus, chez les patients présentant une épidurite, le contrôle local peut varier (81% à un an sur des schémas dont

le fractionnement est de 3 Gy maximum contre 61% sur des schémas de fractionnement de 1 x 8 Gy ou 5 x 4 Gy), prônant les traitements fractionnés.(45)

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet de délivrer une dose totale plus élevée, d'atténuer le caractère radio-résistant de certaines tumeurs, et d'épargner les organes à risque grâce à un gradient de dose plus élevé.(46) La dose délivrée varie de 16 à 24 Gy en 1 séance, 24 à 27 Gy en 3 fractions et 20 à 30 Gy en 5 fractions, 3 à 5 séances par semaine. La réponse thérapeutique varie de 75 à 100% selon l'histologie. Le taux de contrôle de la douleur varie de 50% à 90% après quelques semaines et l'efficacité semble plus durable qu'après la radiothérapie classique.(47) La délimitation des lésions a fait l'objet de recommandations afin d'harmoniser les pratiques. (48)

À titre d'exemple, les patients atteints de métastases vertébrales d'un primitif pulmonaire bénéficient de plus en plus de radiothérapie stéréotaxique (radio-chirurgie). Cette radio-chirurgie est liée à un allongement de la survie globale par rapport aux patients traités par radiothérapie externe.(9) Cependant la radiothérapie externe reste la technique la plus utilisée pour le traitement des métastases vertébrales.

#### *Bénéfices du traitement :*

**Impact sur la survie et le contrôle local :** la survie des patients avec une épидurite métastatique est faible, allant de 2,3 à 6 mois. Lorsque les épидurites métastatiques étaient irradiées, la survie était prolongée pouvant aller jusqu'à 68% de patients survivants à 2 ans. Le contrôle local quant à lui varie en fonction du fractionnement lors du traitement des métastases avec épидurite. Ainsi le taux de récurrence dans le champ de traitement, à 2 ans, varie de 7% à 24% (en faveur des traitements avec un fractionnement proche de 2 Gy).(45)

**Dans le traitement de la douleur,** elle constitue le traitement numéro un des métastases osseuses douloureuses non compliquées résistantes aux traitements antalgiques médicamenteux. L'effet antalgique est obtenu dans au moins 70% des cas, avec une réponse complète dans au moins 30% des cas. (39,45,49-51)

**Pour les métastases vertébrales avec compression médullaire**, la radiothérapie est utilisée soit seule quand la prise en charge chirurgicale est contre-indiquée ou non pertinente, soit en post-opératoire.(25) Lorsque le patient présente un **retentissement fonctionnel** moteur de sa/ses métastases, le traitement par irradiation va permettre dans environ 85% des cas l'absence d'aggravation ou l'amélioration (spécifiquement environ 27%) du déficit moteur.(45)

**La radiothérapie est utilisée en adjuvant post-opératoire**, de manière systématique, pour le traitement de la maladie microscopique et du syndrome algique. Elle peut être débutée une fois la cicatrisation acquise et diminue le risque de récurrence locale, la progression du syndrome algique local, et le risque de nouvelle intervention chirurgicale sur le même site (52)

**On peut proposer au patient un traitement d'oligo-métastases à visée ablative.** Le but est d'agir sur le syndrome douloureux et de contrôler localement la maladie. Ce traitement nécessite l'avis d'un expert. Le concept d'oligo-métastase reste cependant flou. Cela témoigne d'une maladie lentement évolutive à faible masse tumorale pour laquelle les experts s'accordent à proposer un traitement maximaliste à visée « curative ». (53,54) En 2018, le concept d'oligo-métastatique regroupait les cancers avec une à trois, voire cinq métastases, localisées au maximum dans trois organes différents.(46) Le nombre de métastases doit donc être limité et on pourra proposer un traitement hypofractionné en stéréotaxie, ou bien un traitement normofractionné avec une dose totale pseudo-curative. (4,55)

#### *Risques des techniques de radiothérapie :*

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques implique un taux de fractures plus élevé, pouvant atteindre 20% en cas de facteurs de risque (localisation entre T10 et sacrum, lésion ostéolytique, envahissement > 20% du corps vertébral, dose par fraction > 20 Gy).(56)

#### *Synthèse et indications actuelles :*

La radiothérapie s'intègre dans la prise en charge des métastases osseuses, soit seule, soit en combinaison avec les traitements locaux sus-cités. Elle a plusieurs indications : prévenir et lutter contre la douleur, faciliter la recalcification osseuse, limiter le risque de fracture, lutter contre les événements osseux, améliorer la qualité de vie.(39) La radiothérapie conformationnelle est préférentiellement utilisée pour les patients

présentant des métastases volumineuses et/ou diffuses. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est surtout utilisée dans les indications suivantes : lésions de cancers radorésistants, lésions en terrain irradié pour lesquelles la dose délivrée à la moelle n'est pas compatible avec un traitement classique, et patients présentant une maladie oligométastatique pour lesquels un traitement à visée curative est envisagé.(39,46) En revanche, cette technique est contre indiquée en cas de compression médullaire symptomatique, d'instabilité vertébrale, de radiothérapie métabolique, de radiothérapie de moins de 3 mois sur le même site, ou d'une espérance de vie de moins de 3 mois.

#### I. v. Scores pronostics guidant le traitement

À ce jour, la prise en charge des métastases osseuses peut faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ou bien doit être décidée en urgence lorsqu'un déficit neurologique fait son apparition. Dans ce dernier cas, le chirurgien peut être amené à prendre une décision à distance, et le recours aux scores pronostics est fréquent dans le but de guider cette décision. On constate que même lorsque le patient n'est pas dans un contexte de prise en charge urgente, ces scores pronostics trouvent leur place en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le plus utilisé d'entre eux est le score de Tokuhashi. Il a tout d'abord été publié en 1990 (57) puis révisé en 2004.(58)

Ce score multiparamétrique permet de guider le traitement des patients vers des traitements conservateurs ou palliatifs lorsqu'il est de 8 points ou moins, ou bien lorsque les métastases sont multi-étagées. Des procédures d'excision sont en revanche réalisées lorsque le score est supérieur ou égal à 12, ou bien lorsqu'il est situé entre 9 et 11 et que la métastase ne concerne qu'une seule vertèbre. Il permet en théorie de répondre rapidement à la question du type de traitement chez un patient porteur de métastases rachidiennes.

Le score de Tomita publié en 2001 a également été développé afin d'aider à la prise en charge chirurgicale des patients présentant des métastases osseuses. Ce score est basé sur l'analyse de 67 patients de 1987 à 1991 pour la mise en évidence des facteurs pronostiques ; et de 61 patients de 1993 à 1996 pour l'attribution du score pronostique.

Le coefficient de corrélation entre la survie réelle et le score pronostique était de -0.690 ( $p < 0.0001$ ). À nouveau ce score trouve son utilité dans l'orientation rapide d'un patient vers un type de traitement des métastases osseuses.

**Tableau 2 : score de Tokuhashi révisé (2004)**

	<b>Critères</b>	<b>Catégories</b>	<b>Points</b>
1	Etat général	Médiocre (PS 10%-40%) Moyen (PS 50%-70%) Bon (PS 80%-100%)	0 1 2
2	Métastases osseuses extra-rachidiennes	$\geq 3$ 1-2 0	0 1 2
3	Nombre de vertèbres atteintes	$\geq 3$ 2 1	0 1 2
4	Métastases viscérales	Non résécables Résécables Aucune	0 1 2
5	Tumeur primitive	. Poumon, ostéosarcome, estomac, vessie, œsophage, pancréas . Foie, vésicule biliaire, non identifié . Autres . Rein, utérus . Rectum . Thyroïde, sein, prostate, tumeur carcinoïde	0 1 2 3 4 5
6	Déficit neurologique	Complet (Frankel A, B) Incomplet (Frankel C, D) Aucun (Frankel E)	0 1 2

<b>TOTAL</b>	<b>Survie</b>
0-8	< 6 mois
9-11	≥ 6 mois
12-15	≥ 12 mois

**Tableau 3 : score de Tomita (2001)**

	<b>critères</b>	<b>catégories</b>	<b>points</b>
1	Tumeur primitive	Croissance lente (sein, prostate, thyroïde, etc)	1
		Croissance modérée (rein, utérus, etc)	2
		Croissance rapide (poumon, foie, estomac, colon, inconnu, etc)	4
2	Métastases viscérales	Aucune	0
		Accessibles à un traitement	2
		Non accessibles à un traitement	4
3	Métastases osseuses	Unique ou isolée	1
		Multiple	2
	<b>Score Total</b>	<b>Objectif de traitement</b>	<b>Stratégie chirurgicale</b>
			<b>Survie moyenne dans l'étude</b>
	2-3	Contrôle local à long terme	Excision large ou marginale
			49,9 mois (21 patients)
	4-5	Contrôle local à moyen terme	Excision marginale ou intralésionnelle
			23,5 mois (13 patients)
	6-7	Palliation à court terme	Chirurgie palliative
			17 mois (17 patients)
	8-10	Soins terminaux	Soins de support
			5,9 mois (17 patients)

D'autres scores pronostiques ont vu le jour et sont répertoriés dans les annexes.

En 2013, le score NOMS (Neurologic, Oncologic, Mechanical and Systemic) qui s'oriente vers une approche du retentissement neurologique, du caractère radiosensitif ou non de la tumeur, du caractère instable des lésions, et de l'état général du patient, a été développé à partir d'une revue de la littérature. Il oriente le traitement vers de la chirurgie de stabilisation ou de décompression, ou vers un traitement par radiothérapie classique ou en conditions stéréotaxiques en fonction des caractéristiques sus-citées. (59)

En 2014, le score LMNOP a vu le jour, basé sur une revue de la littérature. La conclusion était que les anciens scores donnaient surtout des indications sur les patients « à ne pas opérer » et ne comprenaient pas dans leurs orientations thérapeutiques les traitements de type kyphoplastie ou radiologie interventionnelle. Ce score avait pour critères de décision le niveau et la localisation de la métastase rachidienne (L), l'instabilité mécanique (M), les symptômes neurologiques (N), les particularités oncologiques de la tumeur (O), et les caractéristiques du patient (P). Ces auteurs attachent une importance particulière à la biologie tumorale, à son caractère prédictif de prolifération et de croissance volumique, ainsi qu'à la présence de caractéristiques de certaines cellules tumorales qui modifient le pronostic (tel que la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les cancers du sein). (60) Cette dernière notion avait été introduite notamment par *Sciubba et al* en 2007.(61)

On remarque que l'instabilité mécanique fait souvent partie des arguments en faveur de la chirurgie dans les différents score pronostiques. Le score de SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) permet une évaluation fiable, y compris par les oncologues radiothérapeutes, de la stabilité rachidienne lors d'une atteinte métastatique, guidant ainsi la prise en charge. (62) Ce score coté sur 18, inclut 6 paramètres : localisation, douleur, alignement vertébral, ostéolyse, fracture vertébrale, et implication des éléments vertébraux postéro-latéraux. Une chirurgie stabilisatrice est indiquée pour des scores élevés.

Récemment, de nouveaux scores pronostiques ont été développés. Notamment en 2019, *Choi et al*, à partir d'une cohorte prospective de 1264 patients, ont élaboré un score pronostique d'estimation de la survie après chirurgie, dans les métastases rachidiennes. Ce score montre une meilleure précision que celle de Tokuhashi et Tomita. Il est de plus disponible en ligne, mais il ne prend pas en compte la biologie moléculaire des cancers. (63) En 2020, une équipe a fait une étude prospective pour la validation d'un score de

survie des patients avec métastases spinales. Ce score repose sur 160 patients et semble être adapté dans le pronostic de survie de cette population. (64)

#### **I. vi. Impact pronostique de la biologie moléculaire**

La survie globale des patients atteints d'un cancer a tendance à s'améliorer, quelle que soit la localisation du primitif.(65) De plus en plus d'additions oncogéniques sont mises en évidence dans les différents cancers, notamment dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.(66)

##### **I. vi. a. Facteur pronostique indépendant**

En 2002, l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) faisait partie des nouveaux et prometteurs facteurs pronostiques dans les cancers bronchiques non à petites cellules à un stade avancé.(67) Dans une méta-analyse de 2006, sa simple surexpression n'avait pas d'impact sur la survie des patients. En revanche les mutations oncogéniques qui intéressent fréquemment les exons 19 et 21 de l'EGFR sont associées à un meilleur pronostic dans trois essais de phase III ayant comparé un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) de l'EGFR à un placebo. Dans le bras placebo, la survie sans progression des patients avec une tumeur mutée pour l'EGFR était significativement plus longue que celle des tumeurs non mutées. (68–72)

##### **I. vi. b. Facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies**

De nombreuses études ont mis en évidence la réponse au ITK des patients mutés pour l'EGFR que ce soit en matière de survie globale, de survie sans progression, ou de complications liées à la tumeur ou aux métastases osseuses.

Les patients traités par des ITK des récepteurs EGFR et qui ont des métastases vertébrales ont une médiane de survie globale allongée de 15,3 mois. De plus, la présence d'une mutation de l'EGFR confère aux patients métastatiques osseux une survie égale aux patients non métastatiques (18,5 mois VS 17,8 mois).(73) Chez ces patients, un faible *Perfomans Status* et les facteurs pronostiques habituels n'étaient pas associés à une baisse de la survie globale. Les patients présentant une mutation de l'EGFR et qui sont accessibles à un traitement par ITK ont une réduction globale de 63% du risque de progression ou de décès par rapport aux patients traités par une chimiothérapie. Parmi ces patients, ceux présentant une délétion de l'exon 19 ont une survie plus longue que ceux qui présentent une substitution L858R de l'exon 21. (74)

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les inhibiteurs de l'EGFR ont montré un meilleur contrôle de la douleur, une réponse osseuse prolongée, et un retard de survenue de complications osseuses. (75,76)

D'autres facteurs prédictifs ont été étudiés tels que la présence de réarrangements du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) ou de ROS1 (proto-oncogene receptor tyrosine kinase). Les patients mutés pour ALK traités par ITK versus chimiothérapie, ont un meilleur taux de réponse et une meilleure survie globale.(77) La réponse aux ITK était également mise en évidence chez les patients avec une mutation de ROS1.(78)

Ces addictions oncogéniques sont retrouvées essentiellement dans les adénocarcinomes pulmonaires.(79) La mutation EGFR est plus présente chez les patients non-fumeurs, chez les femmes et chez les asiatiques.(80)

On retrouve également dans le cancer bronchique non à petites cellules une indication majeure à l'utilisation des inhibiteurs de « check points » immunologiques. Les cibles principales des traitements actuels dans le cancer bronchique non à petites cellules sont le PD-L1 (programmed death ligand 1) et le PD-1. Le pembrolizumab est notamment utilisé en première ligne métastatique, en association à la chimiothérapie, chez des patients porteurs d'un cancer bronchique sans mutation ALK ou EGFR, avec une expression de PD-L1  $\geq 50\%$ . Les patients qui bénéficient de ce traitement voient une amélioration significative de leur survie globale. À 12 mois, ils sont 69,2% encore vivants dans le groupe pembrolizumab contre 49,4% dans le groupe chimiothérapie seule.(81)

D'autres inhibiteurs de checkpoints immunologiques tels que l'association nivolumab et ipilimumab, le nivolumab seul, ou encore le durvalumab, ont été étudiés dans le traitement des cancers non à petites cellules. Ils montrent une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en comparaison à l'utilisation de la chimiothérapie seule ou d'un placebo. Les patients inclus ont des taux d'expression de PD-L1  $\geq 50\%$ , ou  $\geq 1\%$ .(82,83) Il a été évoqué que le taux d'expression de PD-L1 semblait corrélé à la réponse thérapeutique.(84) Mais on remarque que l'efficacité de ce type de traitement est également supérieure à celle de la chimiothérapie ou d'un placebo chez les patients dont l'expression du PD-L1 est inférieure à 1% ou si son taux d'expression est inconnu.(85,86)

## I. vii. Biologie moléculaire et score de Tokuhashi

Le score de Tokuhashi est adapté aux situations où la biologie moléculaire ne rentre pas en jeu dans la stratégie thérapeutique. En revanche, dans tous les cancers où la présence d'une addiction oncogénique transforme la survie estimée du patient, on peut se poser la question de sa pertinence. Et notamment dans les cancers bronchiques qui ont vu apparaître ces dernières années de nouvelles thérapeutiques avec un retentissement significatif sur la survie globale et la survie sans progression. En effet, le score de Tokuhashi classe le cancer pulmonaire à 0/5 dans le type de tumeur. Le score total étant de 15 points, il est rare d'arriver à un score  $\geq 9$  et les tumeurs pulmonaires sont très souvent classées dans le groupe avec une estimation de la survie  $< 6$  mois, et ce sans qu'aucune nuance ne soit faite sur la biologie moléculaire.

## II. MATERIEL ET METHODES

### II. i. Patients.

La population cible était les patients présentant une tumeur solide avec une extension métastatique vertébrale et pour lesquels la question d'un traitement ciblé de l'extension osseuse se posait.

La méthodologie de recueil des données pour la population source, consistait en la recherche exhaustive des patients dont le dossier était présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'ostéolyse maligne au CHU de Poitiers, sur le Réseau Onco-Poitou-Charentes depuis sa création en 2010, jusqu'à aujourd'hui.

Les critères d'inclusion étaient les patients de plus de 18 ans qui présentaient une extension vertébrale de leur cancer primitif. Les patients qui étaient discutés plusieurs fois au cours de leur maladie pour des lésions vertébrales différentes étaient inclus pour chacune de ces nouvelles lésions.

Les critères d'exclusion étaient les patients qui présentaient un myélome, un primitif osseux vertébral, ou dont la discussion portait sur une métastase extra-rachidienne.

### II. ii. Type d'étude

Cette étude rétrospective était réalisée à l'échelle régionale sur une cohorte de patients du CHU de Poitiers et des CH alentours (Niort, La rochelle, Saintes, etc).

### II. iii. Description des indicateurs

Pour chaque patient inclus, le score de Tokuhashi était calculé selon la version révisée de 2005. Le pronostic est attribué en fonction du résultat du score calculé. On peut définir chaque groupe pronostique comme appartenant à une classe du score de Tokuhashi comme illustré dans le tableau suivant :

<b>Score de Tokuhashi (nombre de points/15)</b>	<b>Pronostic attribué (durée de survie en mois)</b>	<b>Classe de Tokuhashi</b>
0-8	< 6	Défavorable
9-11	6-12	Intermédiaire
12-15	≥ 12	Favorable

Pour évaluer la survie des patients la date de référence était soit la date de la RCP, soit la date de l'examen d'imagerie permettant le diagnostic de l'atteinte vertébrale secondaire. Cette imagerie devait être un scanner, une IRM, une scintigraphie osseuse ou encore un TEP scanner. La date de censure correspondait à la date des dernières nouvelles, qu'elles correspondent au décès ou non. Nous avons également relevé la date diagnostique qui correspondait à la date de l'examen anatomopathologique. Pour certains patients le cancer primitif était inconnu. Pour d'autres, les arguments cliniques, biologiques et radiologiques permettaient une validation diagnostique de la tumeur primitive sur accord d'expert (à l'instar du *Prostatic Specific Antigen* dans l'adénocarcinome prostatique ou encore d'une lésion pulmonaire d'allure primitive au scanner thoracique, confirmée comme seule hypothèse de primitif par TEP scanner). On pouvait donc parfois observer que les dates diagnostiques de la tumeur primitive étaient postérieures à la date de diagnostic des métastases osseuses.

Le type de traitement et sa date étaient également recensés avec une distinction faite entre :

- les traitements à but carcinologique par chirurgie d'exérèse
- les traitements de chirurgie palliative ou de radiologie interventionnelle
- la radiothérapie
- l'abstention de traitement local.

Pour chacun de ces types de traitement, un traitement général n'était pas exclu. Ainsi, qu'un traitement local soit validé ou non, de nombreux patients bénéficiaient d'un traitement systémique tels qu'une chimiothérapie, une thérapie ciblée ou encore une immunothérapie. Enfin l'âge, le sexe, la présence ou non d'une épидурite et le caractère

présent ou non d'une cible de biologie moléculaire, étaient également répertoriés. Les statuts positifs de biologie moléculaire correspondaient à :

- EGFR : sans précision, mutation des exons 11, 18(G719S), 19(E746\_A750del, Leu747\_Ala750del, Leu747\_Thr751del, Glu746\_serdelinsVal), 20(T790M), 21(Leu858Arg), avec des données plus ou moins exhaustives en fonction de la date de diagnostic et du laboratoire l'ayant établi.
- ALK
- ROS1
- C-MET
- BRAF V600E
- Statut PDL-1  $\geq 1\%$

Ces statuts étaient obtenus en anatomopathologie grâce à une étude immunohistochimique pour ALK, ROS1 et PDL-1. La confirmation diagnostique était obtenue par FISH en biologie moléculaire pour ALK et ROS1. Concernant le statut EGFR muté, une étude était réalisée en biologie moléculaire auparavant. Il bénéficie maintenant de la recherche NGS.

Les articles sélectionnés pour appuyer ce travail ont été recherchés dans « *Google scholar* », dans « *PubMed* » avec ou sans utilisation de la « *MeSH Database* ». Les mots clefs utilisés étaient : « *epidural metastasis* », « *metastatic spine tumor* », « *spinal cord compression* », « *bone metastasis* », « *radiation therapy* », « *tokuhashi score* », ou encore « *surgery* ».

## II. iv. Analyse statistique

Les survies estimées par le score de Tokuhashi étaient comparées avec les survies de la cohorte par un test d'association par log rank univarié. Les résultats étaient donnés avec un intervalle de confiance à 95% et le degré de significativité était :  $p < 0,05$ . Ce test était également effectué pour chacune des variables du score de Tokuhashi, puis sur d'autres éventuels facteurs pronostiques : l'âge, le sexe, la présence ou non d'une épидурите, et le statut biomol. Le résultat était donné avec un intervalle de confiance à 95 % et on considérait les variables comme pertinentes sur le plan pronostique si un seuil de  $p < 0,2$  était atteint. Les variables atteignant ce seuil étaient alors incluses dans une analyse

multivariée par modèle de Cox comparant les survies estimées par le score de Tokuhashi et les survies de la cohorte. Les résultats étaient donnés avec un intervalle de confiance à 95% et un degré de significativité  $p < 0,05$ . On comparait les survies à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

## II. v. Critères de Jugement

Le critère de jugement de cette étude était l'efficacité pronostique du score de Tokuhashi dans l'orientation du traitement des tumeurs pulmonaires en fonction du statut de biologie moléculaire.

On évaluait également la pertinence des variables utilisées par le score de Tokuhashi dans la détermination du pronostic.



### III. RESULTATS

#### III. i. Description de la population

Nous avons extrait 804 patients du 06/06/2007 au 05/10/2019, pour lesquels une problématique métastatique vertébrale a été discutée en RCP d'ostéolyse maligne. Parmi ces derniers, 220 patients présentaient un cancer du poumon. L'étude de la population des cancers du poumon montre les résultats illustrés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : caractéristiques des patients avec un cancer pulmonaire :**

Caractéristiques	
Nombre de patients	220
Age moyen	65,06 ans [34-91]
Sexe Masculin	151 (69,0%)
Sexe Féminin	69 (31,0%)
Présence d'un épидurite	147 (66,8%)
Index de Karnofsky :	
(PS 10%-40%)	27 (12,3%)
(PS 50%-70%)	54 (24,5%)
(PS 80%-100%)	139 (63,2%)
Métastases osseuses extra rachidiennes :	
≥3	110 (50%)
1-2	39 (17,7%)
0	67 (30,4%)
Statut inconnu	4 (1,8%)
Nombre de vertèbres atteintes	
≥3	145 (65,9%)
2	36 (16,4%)

1	39 (17,7%)
Métastases viscérales	
Non résécables	135 (61,2%)
Résécables	4 (1,8%)
Aucune	80 (36,4%)
Statut inconnu	1 (0,5%)
Déficit neurologique	
Complet (Frankel A, B)	3 (1,5%)
Incomplet (Frankel C, D)	28 (12,7%)
Aucun (Frankel E)	189 (85,9%)
Score de Tokuhashi	
0-8	201 (91,4%)
9-11	19 (8,6%)
12-15	Aucun
Type de traitement :	
Chirurgie d'exérèse monobloc/Tumorectomie	1 (0,4%)
Chirurgie palliative/Radiologie-interventionnelle	20 (9%)
Radiothérapie	172 (78,2%)
Abstention thérapeutique	42 (19,1%)
Statut Biologie Moléculaire :	
EGFR	20 (9,1%)
ALK	6 (2,7%)
ROS1	1 (0,5%)
C-MET	1 (0,5%)
BRAF	1 (0,5%)

PDL-1	9 (4,1%)
Non Muté	134 (60,9%)
Non connu	48 (21,8%)

Dans cette population de cancers pulmonaires avec tous les types histologiques confondus, on retrouve une proportion de 17,3% de patients qui présentent une cible de biologie moléculaire avec une majorité de patient mutés pour l'EGFR.

On ne retrouvait pas de patients classés avec un pronostic favorable selon le score de Tokuhashi. Presque tous les patients (91,4%) étaient classés avec un pronostic défavorable.

Les caractéristiques des patients avec biologie moléculaire positive, négative, ou non déterminée sont résumées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Caractéristiques des patients porteurs d'une tumeur pulmonaire en fonction de leur statut de biologie moléculaire.**

Caractéristiques	biomol négative	biomol positive	statut biomol inconnu
Nombre de patients	134	38	48
Age moyen (années)	65,06 ans	65,6 ans	65.1 ans
Sexe Masculin	99 (73,9%)	15 (39,5)	37 (77,1%)
Sexe Féminin	35 (26,1%)	23 (60,5%)	11 (22,9%)
Présence d'un épидurite	89 (66,4%)	23 (60,5%)	35 (72,9%)
Index de Karnofsky :			
Médiocre (PS 10%-40%)	19 (14,2%)	1 (2,6%)	7 (14,6%)
Moyen (PS 50%-70%)	36 (26,9%)	8 (21,1%)	10 (20,8%)
Bon (PS 80%-100%)	79 (58,9%)	29 (76,3%)	31 (64,6%)
Métastases osseuses extra rachidiennes :			
≥3	72 (53,7%)	14 (36,8%)	24 (50,0%)
1-2	22 (16,4%)	12 (31,6%)	5 (10,4%)
0	37 (27,6%)	12 (31,6%)	18 (37,5%)
Nombre de vertèbres atteintes			
≥3	97 (72,4%)	20 (52,6%)	28 (58,3%)
2	17 (12,7%)	7 (18,4%)	12 (25,0%)
1	20 (14,9%)	11 (29,0%)	8 (16,7%)

Métastases viscérales			
Non résécables	89 (66,4%)	23 (60,5%)	23 (47,9%)
Résécables	2 (1,5%)	1 (2,6%)	1 (2,1%)
Aucune	42 (31,3%)	14 (36,8%)	24 (50,0%)
Statut inconnu	1 (0,8%)	aucun	aucun
Déficit neurologique			
Complet (Frankel A, B)	3 (2,2%)	aucun	aucun
Incomplet (Frankel C, D)	17 (12,7%)	5 (13,2%)	6 (12,5%)
Aucun (Frankel E)	114 (85,1%)	33 (86,8%)	42 (87,5%)
Score de Tokuhashi			
0-8	127 (94,8%)	34 (89,5%)	40 (83,3%)
9-11	7 (5,2%)	4 (10,5%)	8 (16,7%)
12-15	aucun	aucun	aucun
Type de traitement :			
Chirurgie d'exérèse monobloque/Tumorectomie	1 (0,7%)	aucun	aucun
Chirurgie palliative/Radiologie-interventionnelle	12 (9,0%)	3 (8,0%)	5 (10,4%)
Radiothérapie	102 (76,1%)	30 (79,0%)	40 (83,3%)
Abstention thérapeutique	28 (20,9%)	7 (18,4%)	7 (14,6%)

### III. ii. Description de la survie

Les patients qui présentaient une tumeur pulmonaire montraient les effectifs du tableau 7 en matière de survie :

**Tableau 7 : Effectifs des patients survivants à 3, 6 et 12 mois.**

	biomol négative	biomol positive	statut biomol inconnu	Global
Survivants à 3 mois	76 (56,7%)	30 (78,9%)	25 (52,1%)	131 (59,5%)
Survivants à 6 mois	43 (32,0%)	22 (57,9%)	14 (29,2%)	79 (35,9%)
Survivants à 12 mois	13 (9,7%)	17 (44,7%)	7 (14,6%)	37 (16,8%)

L'illustration de la survie des patients montrait un gain significatif en survie médiane qui passait de 3,61 mois avec un statut biomol négatif, à 10,22 mois lorsque le statut biomol était positif ( $\text{Chi}^2 = 23,3$ ,  $p > 0,0001$ ). Ces résultats sont représentés sur la figure 1 et dans le tableau 8 et confortent l'hypothèse d'un meilleur pronostic lorsqu'une addiction oncogénique est présente.

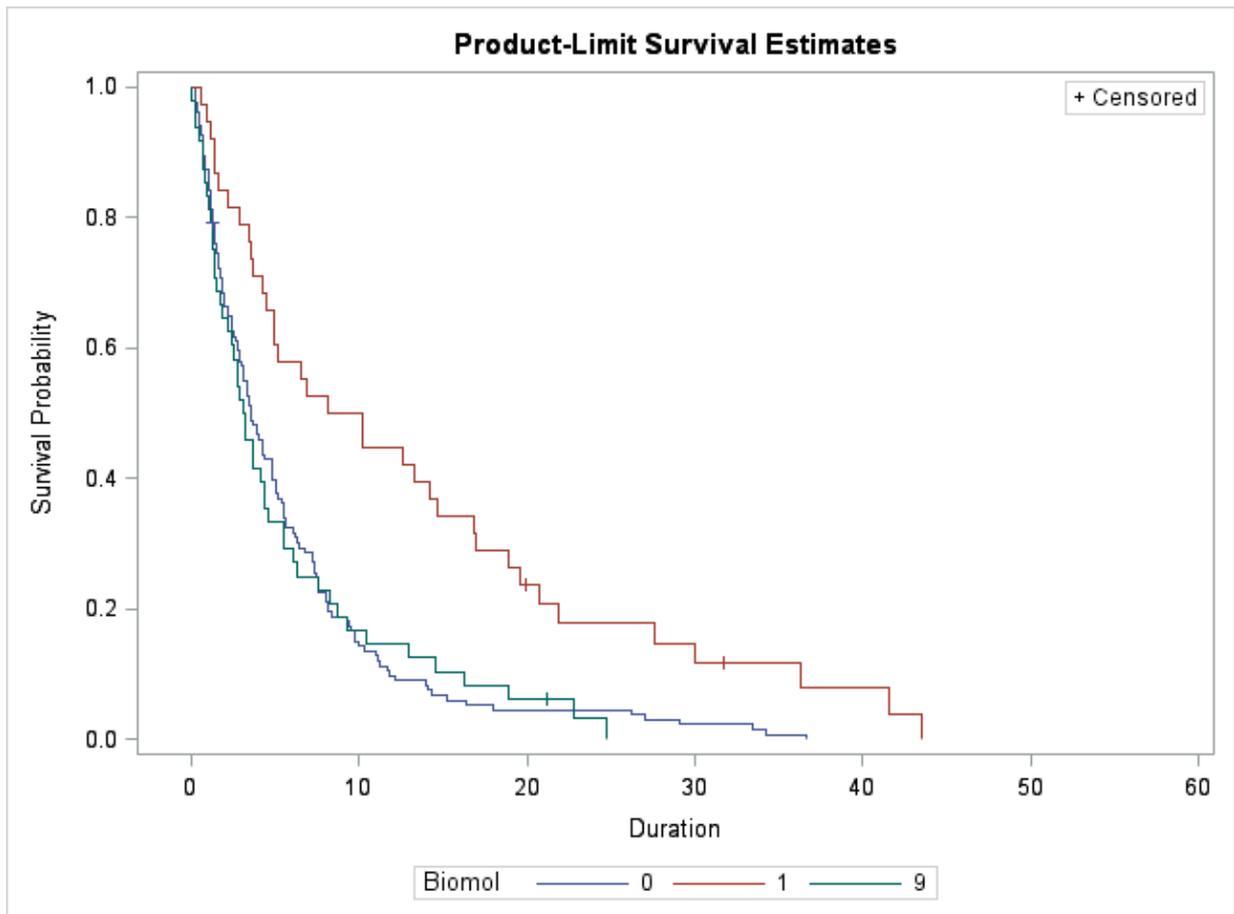


Figure 1 : Survie des patients présentant (1) ou non (0) une cible de biologie moléculaire, ou un statut indéterminé (9).

Tableau 8 : Résultats de la survie médiane des patients en fonction de la présence ou non (ou statut inconnu) d'une cible de biologie moléculaire.

	Survies médianes	Intervalle de confiance (0.05-0.95)
Global	4.24	3.45 – 4.96
Biomol positive	10.22	4.96-16.83
Biomol négative	3.61	2.89-4.83
Biomol inconnue	3.05	1.81-4.37

### III. iii. Valeur discriminative du score de Tokuhashi

On pouvait voir illustré dans le tableau 9 un récapitulatif des effectifs des patients, exprimé en matière de survie, selon leur statut de biomol et selon leur classe pronostique initiale.

**Tableau 9 : Expression des effectifs de survie des patients selon leur classe pronostique et leur statut biomol**

Statut biomol	Classe pronostique	Survie
positif	0-8 : 34 (89,5 %)	0-6 mois : 16 (42,1%)
	9-11 : 4 (10,5%)	> 6 mois : 22 (57,9%)
	12-15 : 0	> 12 mois : 17 (44,7%)
négatif	0-8 : 127 (94,8%)	0-6 mois : 91 (67,9%)
	9-11 : 7 (5,2%)	> 6 mois : 43 (32,1%)
	12-15 : 0	> 12 mois : 13 (9,7%)

En ce qui concerne les trois classes pronostiques du score de Tokuhashi, on réalisait un test d'association par logrank univarié avec la survie des patients porteurs d'un cancer du poumon et on ne montrait pas de lien statistique avec un  $\text{Chi}^2 = 2,2$ ,  $p = 0,14$ .

En ce qui concerne la valeur du score de Tokuhashi, on réalisait un test d'association par logrank univarié avec la survie des patients. Le résultat montrait un lien statistique avec un  $\text{Chi}^2 = 29,1$ ,  $p < 0,0001$ . Ces résultats étaient obtenus en formant différents sous classes parmi les patients appartenant à la classe défavorable. Ils sont exprimés dans la figure 2.

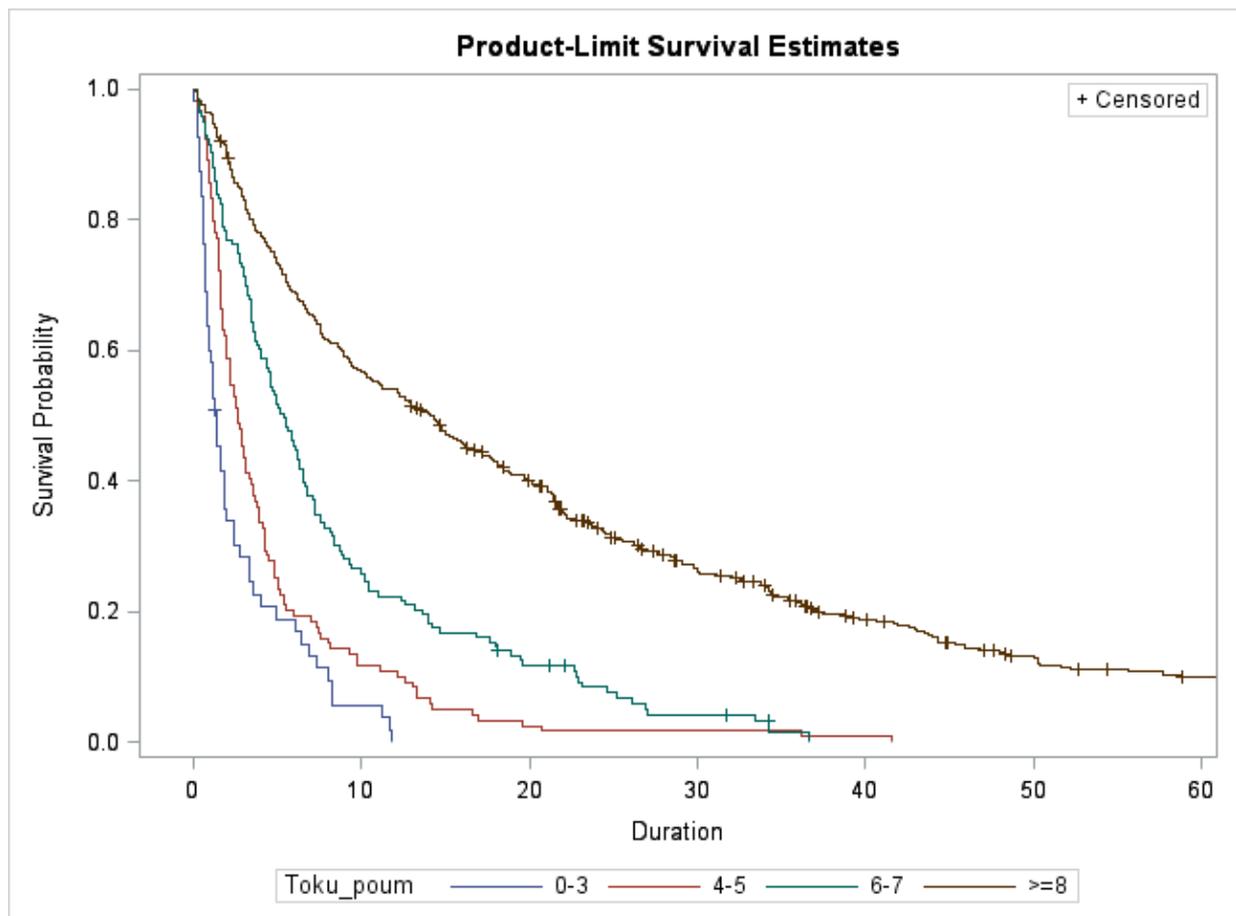


Figure 2 : Survie en fonction du temps (mois) pour différentes sous classes du score de Tokushashi.

### III. iv. Association entre survie et biologie moléculaire ajustée sur le score de Tokushashi.

Les patients porteurs d'une tumeur pulmonaire bénéficiaient d'un test d'association par modèle de Cox bivarié entre survie et biomol, ajusté sur le score Tokushashi. Ce test permettait de confronter les patients présentant une biomol positive à ceux dont la recherche en biologie moléculaire était négative. On excluait alors les patients dont le statut biomol était inconnu. La survie globale était associée de façon indépendante au score Tokushashi d'une part ( $p < 0,0001$ ) et la positivité de la biologie moléculaire d'autre part :  $p = 0,0001$  ; HR = 0.47 IC 95% [0,32 – 0,70].

### III. v. Pertinence du score de Tokuhashi sur la prédiction de la survie

Dans la population des patients porteurs d'une tumeur pulmonaire, en excluant les patients dont le statut biomol était inconnu, nous avons utilisé un test logrank univarié pour chacune des variables choisies, dans l'analyse de leur association avec la survie des patients de la cohorte. Les résultats sont représentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Résultats de l'association des variables choisies avec la survie des patients porteurs d'une tumeur pulmonaire : analyse univariée**

*Les variables apparaissant comme pertinentes sur le plan pronostique en analyse univariée ont le degré de significativité qui apparaît en gras.*

	Statut biomol	Âge	Sexe	Epidurite	Etat général	Métastase osseuse extra-rachidienne	Métastase vertébrale	Métastase viscérale	Déficit neurologique
Survie à 3 mois	IC 95% [1,39-8,16]  p = <b>0,0071</b>	IC 95% [0,39-1,32]  p = 0,2899	IC 95% [0,95-3,64]  p = <b>0,0681</b>	IC 95% [0,80-1,09]  p = 0,3862	IC 95% [1,39-3,39]  p = <b>0,0007</b>	IC 95% [0,98-2,02]  p = <b>0,0675</b>	IC 95% [1,14-2,81]  p = <b>0,0117</b>	IC 95% [1,35-2,87]  p = <b>0,0004</b>	IC 95% [0,66-2,80]  p = 0,4006
Survie à 6 mois	IC 95% [1,50-6,53]  p = <b>0,0023</b>	IC 95% [0,49-1,62]  p = 0,6914	IC 95% [1,06-3,74]  p = <b>0,0326</b>	IC 95% [0,83-1,14]  p = 0,7167	IC 95% [1,21-3,20]  p = <b>0,0065</b>	IC 95% [0,87-1,75]  p = 0,2301	IC 95% [0,73-1,57]  p = 0,7357	IC 95% [1,29-2,48]  p = <b>0,0005</b>	IC 95% [0,52-2,25]  p = 0,8347
Survie à 12 mois	IC 95% [3,44-17,93]  p < <b>0,0001</b>	IC 95% [0,60-2,73]  p = 0,5253	IC 95% [1,23-5,66]  p = <b>0,0125</b>	IC 95% [0,85-1,22]  p = 0,8619	IC 95% [1,23-5,60]  p = <b>0,0128</b>	IC 95% [0,96-2,24]  p = <b>0,0757</b>	IC 95% [0,73-1,85]  p = 0,5265	IC 95% [1,61-3,62]  p < <b>0,0001</b>	IC 95% [0,61-6,50]  p = 0,2515

Les variables retenues étaient utilisées pour une analyse multivariée de leur association avec la survie des patients de la cohorte. Les résultats sont représentés dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Résultats de l'association des variables retenues avec la survie des patients porteurs d'une tumeur pulmonaire : analyse multivariée**

*Les variables apparaissant comme pertinentes sur le plan pronostique en analyse multivariée ont le degré de significativité qui apparait en gras.*

	Statut biomol	Âge	Sexe	Epidurite	Etat général	Métastase osseuse extra-rachidienne	Métastase vertébrale	Métastase viscérale	Déficit neurologique
Survie à 3 mois	IC 95% [0,90-6,38]  p = 0,0789		IC 95% [0,88-4,12]  p = 0,1015		IC 95% [1,14-3,16]  p = <b>0,0136</b>	IC 95% [0,56-1,37]  p = 0,5555	IC 95% [1,15-3,22]  p = <b>0,0131</b>	IC 95% [1,42-3,27]  p = <b>0,0003</b>	
Survie à 6 mois	IC 95% [1,07-5,31]  p = <b>0,0345</b>		IC 95% [0,86-3,52]  p = 0,1225		IC 95% [1,03-2,94]  p = <b>0,0368</b>			IC 95% [1,27-2,52]  p = <b>0,001</b>	
Survie à 12 mois	IC 95% [2,85-21,58]  p = <b>0,0001</b>		IC 95% [0,79-5,26]  p = 0,14		IC 95% [0,87-5,23]  p = 0,0996	IC 95% [0,62-1,81]  p = 0,8329		IC 95% [1,70-4,69]  p = <b>0,0001</b>	

## IV. DISCUSSION

### IV. i. Le résultat principal et son implication majeure

Nos résultats mettent en évidence la mise en défaut du score de Tokuhashi pour les patients qui présentent un cancer pulmonaire avec la présence d'une addiction oncogénique accessible à un traitement ciblé, dans son attribution aux différentes classes pronostiques. Ce score doit donc être utilisé avec beaucoup de prudence lorsqu'il s'agit d'estimer la survie des patients avec une tumeur bronchique. Dans la pratique courante il faut que la question de l'addiction oncogénique ou de l'accès à un traitement de type thérapie ciblée ou inhibiteurs de checkpoints immunitaires prenne une place dans la discussion de l'orientation thérapeutique des métastases vertébrales. Ces résultats peuvent être généralisés aux patients qui présentent un cancer bronchique et chez lesquels se pose la question du traitement d'une extension métastatique vertébrale.

Le poids pronostic défavorable donné à l'item « tumeur pulmonaire » (0/5) offre peu d'opportunité pour ces patients d'être classés « favorables » par le score de Tokuhashi. Cela se traduit par le fait que presque tous les patients de cette étude appartenaient à la classe défavorable (91,4%). En cela les classes du score de Tokuhashi apparaissent peu pertinentes.

En revanche les variables utilisées à visée pronostiques paraissent largement pertinentes étant donné le pouvoir de discrimination du score de Tokuhashi lorsqu'on divise la classe défavorable en plusieurs sous-classes.

L'étude univariée puis multivariée de différentes variables fait ressortir la biologie moléculaire et les métastases viscérales comme ayant un poids majeur dans l'orientation pronostique des patients ayant un cancer du poumon.

Sur la population globale étudiée, le score de Tokuhashi montrait une bonne force de discrimination de la survie globale entre ses différentes classes pronostiques. Cela met en doute l'hypothèse selon laquelle ce score manquerait de pertinence pour pronostiquer la survie des patients, tous cancers confondus.

#### IV. ii. Les forces et faiblesses de l'étude réalisée

La description de l'arsenal thérapeutique actuel comprenant les techniques de radiologie interventionnelle peu invasives, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, et l'évolution des pratiques chirurgicales, permet de reconsidérer la discussion autour du traitement des métastases vertébrales. En effet ces traitements peuvent présenter un taux de complication plus faible qu'attendu. Les critères associés à un taux de complication plus faible sont le caractère programmé de la chirurgie et l'absence de déficit neurologique, ainsi que l'absence de radiothérapie préopératoire. Un patient qui autrefois aurait été récusé de toute intervention, pourrait aujourd'hui bénéficier d'une approche mini-invasive. (87) Ces techniques pourraient notamment être proposées aux patients dont la survie peut être supérieure à 3 mois. Nous avons inclus dans nos analyses cette limite des 3 mois car elle est employée dans les études chirurgicales comme contre-indication. (88-91)

Lorsque l'espérance de vie du patient métastatique vertébral doit être évaluée, le score le plus populaire et le plus utilisé est le score de Tokuhashi, bien que sa valeur prédictive ne soit que de 60 à 66%. (92,93) La question de la pertinence de ce score est donc cruciale à l'époque des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

La méthodologie de recueil des données permettait d'obtenir des informations complètes et précises. Notre étude portait sur un grand nombre de patients. L'évaluation de la survie de nos patients était donc représentative de la population cible. Les patients sélectionnés étaient tous dans un contexte où un traitement osseux vertébral pouvait être envisagé mais à des instants différents de l'évolution de leur maladie et de leur traitement. Ceci permettait en partie d'éviter un biais de sélection.

Notre étude a l'inconvénient d'être rétrospective. De plus nous n'avons pas pu étudier le lien entre la survie de nos patients et le traitement qui avait été décidé lors de la RCP par manque de données concernant ces traitements.

#### IV. iii. Appréciation de la littérature

Lors de sa première publication en 1990, le score de Tokuhashi, était moins exhaustif concernant les tumeurs primitives et leur attribution de points (poumon et estomac : 0,

rein, foie, utérus, autres et non identifiés : 1, thyroïde, prostate, sein et rectum : 2). Sur 246 patients étudiés, 85,3% des patients qui avaient un score de 0 à 8 vivaient moins de 6 mois, 73,1% de ceux avec un score de 9 à 11 vivaient plus de 6 mois, et 95,4% de ceux avec un score de 12 à 15 vivaient plus d'un an. Dans l'orientation de la stratégie thérapeutique, les patients avec un pronostic de moins de 6 mois étaient orientés vers des traitements non chirurgicaux ou de la chirurgie palliative. Ceux dont le score était situé entre 9 et 11 étaient orientés vers de la chirurgie palliative, et ceux dont le score était supérieur à 12 pouvaient bénéficier d'une tumorectomie. La capacité de discrimination des différents groupes de survie par le score de Tokushashi est performante, mais l'estimation même de la survie peut être discutable étant donné les résultats mis en évidence dans notre étude avec un plus grand nombre de patients. Il faut de plus noter que la base de données exploitée pour l'attribution du nombre de points aux groupes de tumeurs primitives date d'avant 1997 pour le score de Tokushashi.(58)

La précision des scores de Tomita et Tokushashi est légèrement en faveur du score de ce dernier même si les deux scores montrent des faiblesses dans la prédiction de la survie à 6 mois. (94) Il a été récemment reproché au score de Tokushashi de prôner une attitude non chirurgicale chez des patients qui pourraient potentiellement avoir un réel gain de survie avec la chirurgie.(93)

Le score de Tokushashi connaît des interprétations différentes selon les auteurs qui l'ont critiqué. Notamment en ce qui concerne le groupe 2 du score pronostique. En effet, il n'est pas clairement explicité si ce groupe 2 correspond à une prédiction de survie entre 6 et 12 mois ou si elle est de plus de 6 mois simplement. Plusieurs auteurs ont fait le choix de retenir la première option.(92,95)

#### IV. iv. Hypothèses sur les observations faites et l'interprétation des résultats

La différence de survie pour les cancers bronchiques a été mise en évidence alors que les patients ont été recrutés à partir de 2010. La biologie moléculaire ne faisait alors pas partie de la routine de la prise en charge des patients sur le CHU de Poitiers et sa région. On peut donc penser que la poursuite du recrutement des patients dans les prochaines années pourrait montrer une différence de survie encore plus grande par rapport à celle annoncée par le score de Tokushashi. De plus les indications des thérapies ciblées et de

l'immunothérapie ne cessent de s'étendre, et de nouvelles molécules font leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. (96)

Dans les différentes tumeurs où le pronostic a radicalement changé (notamment le mélanome), le nombre de patients étudiés (15 patients), n'était pas assez important pour montrer une différence entre la survie et le pronostic du score de Tokuhashi. De plus, les traitements ayant permis l'amélioration du pronostic dans ce type de cancer n'ont été utilisés en routine qu'aux alentours des années 2015. (97-99)

Les facteurs pronostiques utilisés dans le score de Tokuhashi sont pertinents et toujours d'actualité. C'est pourquoi, sur notre population globale on montre toujours une bonne discrimination du score de Tokuhashi. Certains facteurs pronostiques semblent indiscutables tels que le site métastatique, et les métastases viscérales qui sont associées à un pronostic plus mauvais que les métastases osseuses isolées. (8) Ces métastases viscérales marquent donc un tournant péjoratif dans l'évolution de la maladie cancéreuse, notamment dans les cancers du sein et les cancers bronchiques non à petites cellules.(73,100) Il persiste cependant une hétérogénéité des facteurs pronostiques utilisés dans les différents scores publiés. Une méta-analyse de 2016 a tenté de mettre en évidence les facteurs pronostiques indépendants qui affectent la survie des patients porteurs de métastases rachidiennes. Dans les quarante-trois études incluses dans la méta-analyse, dix-sept facteurs (apparaissant dans au moins trois publications) diminuant la survie des patients ont été identifiés : la présence d'un déficit neurologique avant chirurgie, le statut non ambulatoire avant radiothérapie, le statut non ambulatoire avant chirurgie, la présence de métastases osseuses, la présence de plus de 2 sites métastatiques osseux, la présence de plus de 3 sites métastatiques osseux, le développement d'un déficit moteur dans les 7 jours avant l'initiation de la radiothérapie, le développement d'un déficit moteur dans les 14 jours avant l'initiation de la radiothérapie, un intervalle de temps entre le diagnostic de cancer et la radiothérapie de moins de 15 mois, un KPS (*Karnofsky Performans Status*) entre 10 et 40%, entre 50 et 70%, et < 70%, un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans status de grade 3-4, le genre masculin, la présence de métastases viscérales, les tumeurs à croissance modérée et celles à croissance rapide dans le score de Tomita. On mettait en évidence 25 facteurs pronostiques péjoratifs applicables à tous les groupes, et 13 facteurs pronostiques péjoratifs spécifiques de chaque tumeur primitive. Ces facteurs apparaissent pertinents

pour déterminer plus précisément le pronostic du patient et ainsi guider la prise en charge thérapeutique. Dans les facteurs péjoratifs spécifiques de cancers du sein, on retrouve notamment les récepteurs hormonaux, et dans le cancer du poumon, les cancers non adénocarcinomes et l'absence de thérapie ciblée anti-EGFR (epidermal growth factor receptor).(101)

L'étude spécifique de l'utilisation d'une thérapie avec cible moléculaire comme facteur pronostique avait montré une augmentation de la survie mais pas en analyse multivariée. (102)

Au total, beaucoup d'études ont tenté de trouver le meilleur score pronostique, ou de mettre en évidence des facteurs pronostiques applicables à tous les patients qui présentent des métastases osseuses rachidiennes, afin de déterminer si une attitude chirurgicale peut être pertinente. Ces scores sont anciens ou plus récents, mais il apparaît un point commun, celui de la rare prise en compte de la biologie moléculaire des tumeurs et le lien avec les traitements à type de thérapie ciblée ou d'immunothérapie.

## V. CONCLUSION

Le score de Tokuhashi apparait moins pertinent aujourd'hui étant donné l'introduction des techniques de radiologie interventionnelle peu invasives, de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, et de l'évolution des pratiques chirurgicales mini invasives. Il semble que des patients autrefois récusés de la chirurgie pourraient bénéficier soit d'un traitement chirurgical, soit de radiologie interventionnelle. On pourrait actuellement reprocher au score de Tokuhashi d'orienter la thérapeutique vers des soins de confort lorsque les thérapeutiques actuelles pourraient trouver une place. Les patients atteints d'un cancer pulmonaire en sont l'exemple même. La prise en compte de la biologie moléculaire comme facteur pronostique doit devenir systématique car on a ici prouvé que le score de Tokuhashi ne permet pas une évaluation fiable de la survie de ces patients.

Un nouveau score pronostique pourrait voir le jour en intégrant la possibilité d'utiliser des traitements de thérapie ciblée ou d'inhibiteur de checkpoint immunitaire comme facteur correcteur mélioratif.



## VI. REFERENCES

1. Tsao MN, Barnes EA, Chow E. Multiple bone metastases: what the palliative care specialist should know about the potential, limitations and practical aspects of radiation therapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8:709–709.
2. Debiais F. Données épidémiologiques et cliniques des métastases osseuses. *Oncologie*. 2015;17(3):63–8.
3. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2001;410(6824):50–6.
4. Confavreux PC. Méta Os Poumon. 2019;
5. Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008;16(8):879–89.
6. Py C, Dietrich PY, Ben Aïssa A. Vademecum des complications osseuses des cancers. *Rev Med Suisse*. 2013;9(387):1108–13.
7. Pache J. pulmonaire : tests moléculaires à partir d' échantillons cytologiques Thérapies ciblées du cancer. 2011;1486–90.
8. Coleman RE, Roodman, Smith, Body, Suva, Vessella. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 PART 2):6243–50.
9. Kelly PD, Zuckerman SL, Than KD, Attia A, Jaboin JJ. Metastatic spine disease in lung cancer patients : national patterns of radiation and surgical care. 2019;5(6):320–8.
10. Dohzono S, Sasaoka R, Takamatsu K, Nakamura H. Overall survival and prognostic factors in patients with spinal metastases from lung cancer treated with and without epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2017;22(4):698–705. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1116-z>
11. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007;12(1):20–37.
12. Bartels RHMA, van der Linden YM, van der Graaf WTA. Spinal Extradural Metastasis: Review of Current Treatment Options. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(4):245–59.
13. Ejima Y, Ishihara T, Miyawaki D, Kakutani K, Nishida K, Inoue J, et al. New Paradigms of Radiotherapy for Bone Metastasis. *Radiotherapy*. 2017;3–26.
14. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalzman G, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4):491–6.
15. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride

- PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1807–12.
16. Confavreux CB, Girard N, Pialat J-B, Bringuier P-P, Devouassoux-Shisheboran M, Rousseau J-C, et al. Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC). *Bonekey Rep*. 2014;3(October):1–7.
  17. Tomita K, Kawahara N, Murakami H, Demura S. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: Improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci*. 2006;11(1):3–12.
  18. Laufer I, Sciubba DM, Madera M, Bydon A, Witham TJ, Gokaslan ZL, et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2012;19(2):122–8.
  19. Spine N. Total en bloc spondylectomy for lung cancer metastasis to the spine. 2010;13(October):414–7.
  20. Kato S, Murakami H, Demura S, Yoshioka K. More Than 10-Year Follow-Up After Total En Bloc Spondylectomy for Spinal More Than 10-Year Follow-Up After Total En Bloc Spondylectomy for Spinal Tumors. 2015;(October 2013).
  21. Kato S, Murakami H, Demura S, Nambu K. Spinal Metastasectomy of Renal Cell Carcinoma : A 16-Year Single Center Experience With a Minimum 3-Year Follow-Up. 2016;(January):587–92.
  22. Demura S, Murakami H, Abdel-wanis M, Kato S. *Journal of neurosurgery. Spine* · February 2011. 2011;14(May 2014):172–6.
  23. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643–8.
  24. Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, Kopjar B, Arnold P, Dekutoski M, et al. Survival and clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: Results of the prospective multicenter AOSpine study. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):268–76.
  25. Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):861–8.
  26. Barbanti-Brodano G, Griffoni C, Halme J, Tedesco G, Terzi S, Bandiera S, et al. Spinal surgery complications: an unsolved problem—Is the World Health Organization Safety Surgical Checklist an useful tool to reduce them? *Eur Spine J* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06203-x>
  27. Kasperek MF, Boettner F, Rienmueller A, Weber M, Funovics PT, Krepler P, et al. Predicting medical complications in spine surgery: evaluation of a novel online risk calculator. *Eur Spine J* [Internet]. 2018;27(10):2449–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5707-9>
  28. Patil CG, Lad SP, Santarelli J, Boakye M. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002. *Cancer*. 2007;110(3):625–30.
  29. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(7):818–24.
  30. From BY, Harrington KD, Francisco SAN. Current Metastatic Concepts Disease Review of the

- Spine \*. 1987;1110–5.
31. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, et al. The Value of Postural Reduction in the Initial Management of Closed Injuries of the Spine with Paraplegia and Tetraplegia Part I. Paraplegia [Internet]. 1969;7(3):179–92. Available from: <https://www.nature.com/articles/sc196930>
  32. Ciftdemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalniz E. Tumors of the spine. World J Orthop. 2016;7(2):109–16.
  33. Eurotext JL, Iannesi A, Garnon J, Chiras J. Synthèse des métastases osseuses Interventional radiology for bone metastases. 2013;100:1163–73.
  34. Th D. L'. 2007;94(2):161–9.
  35. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33(4):706–13.
  36. Huang M, Zhu H, Liu T, Cui D, Huang Y. Comparison of external radiotherapy and percutaneous vertebroplasty for spinal metastasis. 2016;201–8.
  37. Evans AJ, Jensen ME, Kip KE, Denardo AJ, Lawler GJ, Negin GA, et al. Fractures : Pain Reduction and Improvement in Functional Mobility after Percutaneous Polymethylmethacrylate Vertebroplasty — Retrospective Report of 245 Cases 1. 2003;(1).
  38. Valle J, Rose M. Osteoblastic and Mixed Spinal Metastases : 2007;570–4.
  39. Thureau S, Vieillard MH, Supiot S, Lagrange JL. Radiothérapie des métastases osseuses. Cancer/Radiothérapie [Internet]. 2016;20:S227–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.027>
  40. Klish DS, Grossman P, Allen PK, Rhines LD, Chang EL. Irradiation of spinal metastases: Should we continue to include one uninvolved vertebral body above and below in the radiation field? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1495–9.
  41. Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. Radiother Oncol. 2019;141:56–61.
  42. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol [Internet]. 2018;126(3):547–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.003>
  43. McBride WH, Schae D. Radiation-Induced Tissue Damage and Response. J Pathol. 2020;
  44. Lam TC, Uno H, Krishnan M, Lutz S, Groff M, Cheney M, et al. Adverse outcomes after palliative radiation therapy for uncomplicated spine metastases: Role of spinal instability and single-fraction radiation therapy Presented in abstract form as a poster presentation at the Annual Meeting of the American Society for . Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2015;93(2):373–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.006>
  45. Rades D, Schiff D. Epidural and intramedullary spinal metastasis: clinical features and role of fractionated radiotherapy [Internet]. 1st ed. Vol. 149, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 227–238 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00015-3>

46. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. Bases référentielles de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs ou métastases bronchopulmonaires, hépatiques, prostatiques, des voies aérodigestives supérieures, cérébrales et osseuses. *Cancer/Radiothérapie*. 2018;22(6–7):660–81.
47. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A, Funaro M, Glover J, Hayashi M, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: Systematic review International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *J Neurosurg Spine*. 2017;27(3):295–302.
48. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2012;83(5):e597–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.009>
49. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clin Oncol*. 2006;18(10):747–60.
50. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423–36.
51. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965–76.
52. Wolanczyk MJ, Fakhrian K, Adamietz IA. Radiotherapy, bisphosphonates and surgical stabilization of complete or impending pathologic fractures in patients with metastatic bone disease. *J Cancer*. 2016;7(1):121–4.
53. Thariat J, Vignot S. Les concepts d'oligométastase et d'oligoprogression. *Bull Cancer [Internet]*. 2016;103(6):548–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0007-4551\(16\)30145-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0007-4551(16)30145-X)
54. Annede P, Chargari C. Oligometastases and oligoprogessions: Concepts and natural history. *Cancer/Radiothérapie [Internet]*. 2019;23(6–7):475–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.141>
55. Thariat J, Vignot S, Bensadoun RJ, Mornex F. Traitement locaux ablatifs de la maladie oligométastatique : Les progrès technologiques modifient les profils évolutifs cliniques. *Cancer/Radiothérapie*. 2012;16(5–6):325–9.
56. Jawad MS, Fahim DK, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Grills IS, et al. Multinational Evaluation. 2016;24(June):1–9.
57. Tokuhashi Scoring System for Preoperative Evaluation 1990.
58. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(19):2186–91.
59. Tumors M. Oncologist The NOMS Framework : Approach to the Treatment of Spinal. 2013;744–51.
60. Ivanishvili Z, Fourney DR. Incorporating the Spine Instability Neoplastic Score into a Treatment Strategy for Spinal Metastasis: LMNOP. *Glob Spine J*. 2014;4(2):129–35.

61. Sciubba DM, Gokaslan ZL, Suk I, Suki D, Maldaun MVC, McCutcheon IE, et al. Positive and negative prognostic variables for patients undergoing spine surgery for metastatic breast disease. *Eur Spine J*. 2007;16(10):1659–67.
62. Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL, Boriani S, Varga PP, Rhines LD, et al. Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: An assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol [Internet]*. 2014;9(1):1–7. Available from: Radiation Oncology
63. Choi D, Pavlou M, Omar R, Arts M, Balabaud L, Buchowski JM, et al. A novel risk calculator to predict outcome after surgery for symptomatic spinal metastases; use of a large prospective patient database to personalise surgical management. *Eur J Cancer [Internet]*. 2019;107:28–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.011>
64. Schoenfeld AJ, Ferrone ML, Schwab JH, Blucher JA, Barton LB, Tobert DG, et al. Prospective Validation of a Clinical Prediction Score for Survival in Patients with Spinal Metastases: The New England Spinal Metastasis Score. *Spine J [Internet]*. 2020;000. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152994302030053X>
65. Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). 2019;391(10125):1023–75.
66. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol [Internet]*. 2011;12(2):175–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5)
67. D BM, Diane D, Mb MWJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer \*. *Chest [Internet]*. 2002;122(3):1037–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.3.1037>
68. Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Ch B, et al. new england journal. 2020;123–32.
69. Ruppert A, Wislez M, Poulot V. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR A simple view on lung cancer biology : The EGFR pathway. *Rev Mal Respir [Internet]*. 2011;28(4):565–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.03.005>
70. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. 2006;(November 2004):140–5.
71. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer : a multicentre , randomised , placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2010;11(6):521–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70112-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70112-1)
72. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Gene Amplification in Non – Small-Cell Lung Cancer : Molecular Analysis of the IDEAL / INTACT Gefitinib Trials. 2020;23(31):8081–92.
73. Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans AMC, van Lindert ASR, van den Heuvel MM, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121(November 2017):76–81.
74. Lee CK, Wu YL, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of specific Epidermal Growth

- Factor Receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1958–65.
75. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(3):729–36.
  76. Zampa G, Moscato M, Brannigan BW, Morabito A, Bell DW, Normanno N. Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Lung Cancer.* 2008;60(3):452–4.
  77. Thomas M, Byrne KJO, Moro-sibilot D, Camidge DR, Ph D, Mok T, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced. 2020;2385–94.
  78. Varella-garcia M, Ph D, Shapiro GI, Ph D, Costa DB, Ph D, et al. new england journal. 2020;1963–71.
  79. Magrassi SF, Lanzara A. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. 2020;
  80. Sequist L V, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular Predictors of Response to Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in Non – Small-Cell Lung Cancer. 2020;25(5).
  81. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–92.
  82. Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Ph D, Tafreshi A, et al. new england journal. 2020;1823–33.
  83. Arance A, Ph D, Grob JJ, Ph D, Mortier L, Ph D, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. 2020;2521–32.
  84. Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. 2020;1627–39.
  85. Hellmann MD, Ares LP, Caro RB, Zurawski B, Kim S, Costa EC, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. 2020;
  86. Chiappori A, Lee KH, Wit M De, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. 2020;
  87. Rao PJ, Thayaparan GK, Fairhall JM, Mobbs RJ. Minimally Invasive Percutaneous Fixation Techniques for Metastatic Spinal Disease. 2014;(January):187–95.
  88. Logroscino CA, Proietti L, Tamburrelli FC. Minimally invasive spine stabilisation with long implants. *Eur Spine J.* 2009;18(SUPPL. 1):75–81.
  89. Pascal-Moussellard H, Broc G, Pointillart V, Siméon F, Vital JM, Sénégas J. Complications of vertebral metastasis surgery. *Eur Spine J.* 1998;7(6):438–44.
  90. Choi D, Crockard A, Bungler C, Harms J, Kawahara N, Mazel C, et al. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: The consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J.* 2010;19(2):215–22.
  91. Barzilai O, Boriani S, Fisher CG, Sahgal A, Verlaan JJ, Gokaslan ZL, et al. Essential Concepts for the Management of Metastatic Spine Disease: What the Surgeon Should Know and Practice.

- Glob Spine J. 2019;9(1\_suppl):98S-107S.
92. Quraishi NA, Manoharan SR, Arealis G, Khurana A, Elsayed S, Edwards KL, et al. Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J.* 2013;22(SUPPL.1):21–6.
  93. Mezei T, Horváth A, Pollner P, Czigléczi G, Banczerowski P. Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01612-w>
  94. Lee CH, Chung CK, Jahng TA, Kim K jeong, Kim CH, Hyun SJ, et al. Which one is a valuable surrogate for predicting survival between Tomita and Tokuhashi scores in patients with spinal metastases? A meta-analysis for diagnostic test accuracy and individual participant data analysis. *J Neurooncol.* 2015;123(2):267–75.
  95. Gruenberg M, Mereles ME, Willhuber GOC, Valacco M, Petracchi MG, Solá CA. Usefulness of Tokuhashi score in survival prediction of patients operated for vertebral metastatic disease. *Glob Spine J.* 2017;7(3):260–5.
  96. Yuan M, Huang L, Chen J, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non- small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2019;(September). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-019-0099-9>
  97. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877–88.
  98. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandal M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813–23.
  99. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320–30.
  100. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(2):336–40.
  101. Luksanaprukpa P, Buchowski JM, Hotchkiss W, Tongyai S, Wilatratsami S, Chotivichit A. Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J* [Internet]. 2017;17(5):689–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2016.12.003>
  102. Uei H, Tokuhashi Y. Prognostic factors in patients with metastatic spine tumors derived from lung cancer — a novel scoring system for predicting life expectancy. 2018;1–9.



## VII. ANNEXES.

### VI. i. ANNEXE 1

Tableau 4 : Score NOMS

Neurologique	Oncologique	Mécanique	Systémique	Décision
Faible grade CME + pas de myélopathie	Radiosensitif	stable		RTc
	Radiosensitif	Instable		Stabilisation + RTc
	Radorésistant	Stable		RCS
	Radorésistant	Instable		Stabilisation + RCS
Haut grade CME +/- myélopathie	Radiosensitif	Stable		RTc
	Radiosensitif	Instable		Stabilisation + RTc
	Radorésistant	Stable	Peut tolérer une chirurgie	Décompression/Stabilisation + RCS
	Radorésistant	Stable	Ne peut pas tolérer une chirurgie	RTc
	Radorésistant	Instable	Peut tolérer une chirurgie	Décompression/Stabilisation + RCS
	Radorésistant	Instable	Ne peut pas tolérer une chirurgie	Stabilisation + RTc

Le faible grade ESCC est défini comme un grade 0 ou 1 du système de score du Spine Oncology Study Group et le haut grade ESCC correspond à un grade 2 ou 3. (CITATION dans clefs USB à « tableau 6... »). La stabilisation inclut la cimentoplastie percutanée, l'instrumentation à vis pédiculaire percutanée, et l'instrumentation ouverte. Cette dernière n'est pas une option pour les patients ne pouvant pas tolérer de chirurgie. CME : Compression Médullaire Epidurale. NOMS : Neurologique Oncologique Mécanique Systémique. RTc : Radiothérapie conventionnelle. RCS : Radio-Chirurgie Stéréotaxique.

VI. ii. ANNEXE 2

Tableau 5 : Score de SINS

ITEM		SCORE
LOCALISATION	Charnière (Occiput-C2, C7-D2, D11-L1, L5-S1)	3
	Mobile (C3-C6, L2-L4)	2
	Semi-Rigide (D3-D10)	1
	Rigide (S2-S5)	0
DOULEUR	oui	3
	Occasionnelle mais non mécanique	1
	Lésion sans douleur	0
LESION OSSEUSE	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensant	0
ALIGNEMENT SPINAL RADIOGRAPHIQUE	Subluxation/Translation	4
	Déformation préexistante (Cyphose, Scoliose)	2
	Normal	0
TASSEMENT CORPS VERTEBRAL	>50%	3
	<50%	2
	Envahissement tumoral >50% sans tassement	1
	Aucun des items sus-cités	0
ATTEINTE POSTERO-LATERALE DES ELEMENTS SPINAUX	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	Aucun des items sus-cités	0

## VI. iii. ANNEXE 3

Les caractéristiques des patients inclus et représentant la population globale sont exprimées dans le tableau 4 et dans la figure 4.

**Tableau 6 : caractéristiques des patients inclus**

Caractéristiques	
Age moyen	65,07 ans
Sexe Masculin	434 (54,0%)
Sexe Féminin	389 (46,0%)
Présence d'un épидurite	457 (56,8%)
Etat Général :	
Médiocre (PS 10%-40%)	99 (12,3%)
Moyen (PS 50%-70%)	167 (20,8%)
Bon (PS 80%-100%)	538 (66,9%)
Métastases osseuses extra rachidiennes :	
≥3	435 (54,1%)
1-2	142 (17,7%)
0	222 (27,6%)
Statut inconnu	5 (0,6%)
Nombre de vertèbres atteintes	
≥3	564 (70,1%)
2	98 (12,2%)
1	142 (17,7%)
Métastases viscérales	
Non résécables	450 (56,0%)
Résécables	6 (0,7%)

Aucune	347 (43,2%)
Statut inconnu	1 (0,1%)
Tumeur primitive	
. Poumon, ostéosarcome, estomac, vessie, œsophage, pancréas	253 (31,5%)
. Foie, vésicule biliaire, non identifié	66 (8,2%)
. Autres	80 (10,0%)
. Rein, utérus	73 (9,1%)
. Rectum	18 (2,2%)
. Thyroïde, sein, prostate, tumeur carcinoïde	314 (39,0%)
Déficit neurologique	
Complet (Frankel A, B)	12 (1,5%)
Incomplet (Frankel C, D)	111 (13,8%)
Aucun (Frankel E)	681 (84,7%)
Score de Tokuhashi	
0-8	416 (51,7%)
9-11	314 (39,0%)
12-15	74 (9,3%)
Type de traitement :	
Chirurgie d'exérèse monobloque/Tumorectomie	14 (1,7%)
Chirurgie palliative/Radiologie-interventionnelle	90 (11,2%)
Radiothérapie	619 (77,0%)
Abstention thérapeutique	161 (20,0%)

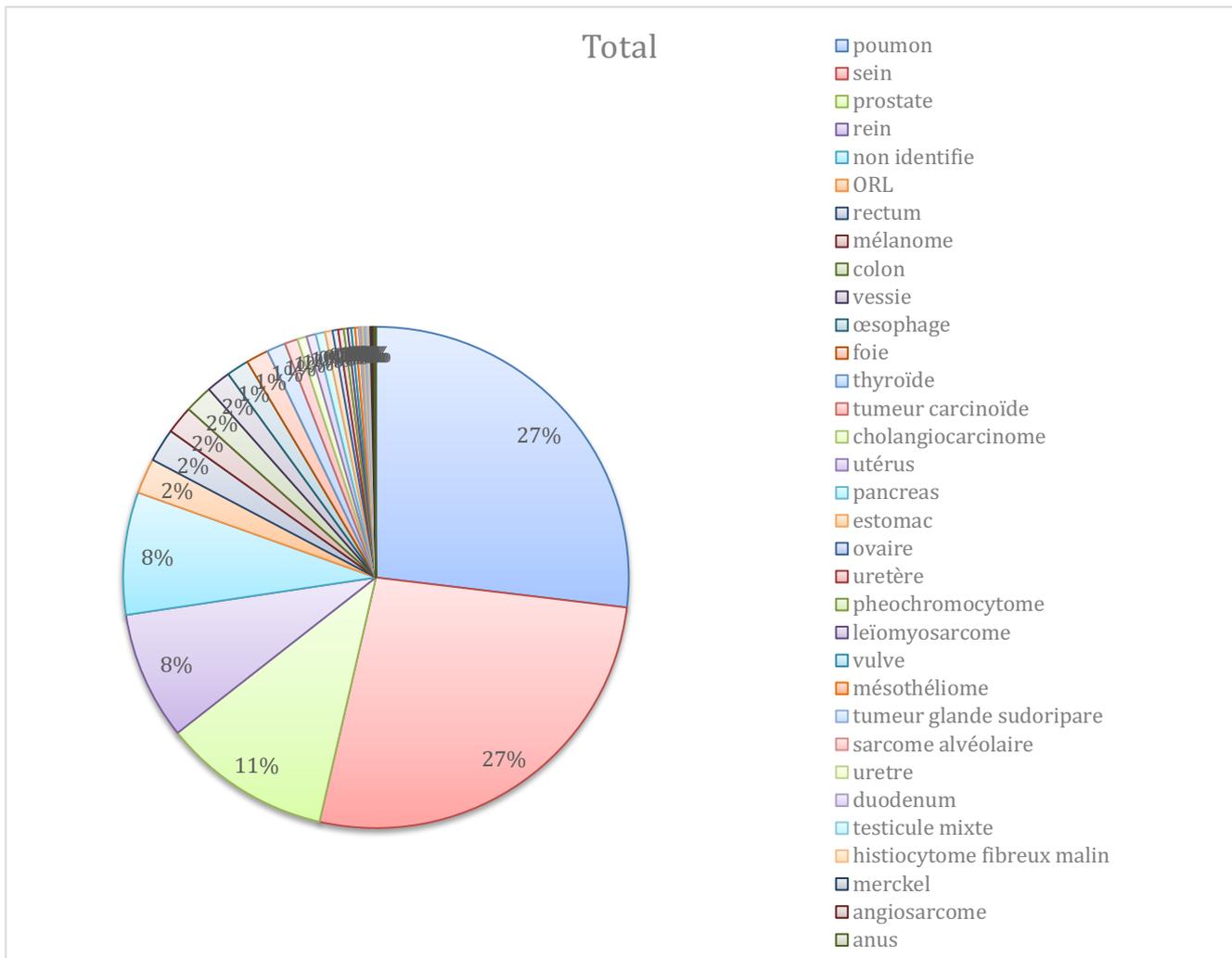


Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tumeurs primitives

## RESUME

Introduction : Le score de Tokuashi est un score pronostic populaire guidant le traitement des métastases osseuses rachidiennes des patients ayant un cancer solide. Les tumeurs solides et notamment les cancers bronchiques non à petite cellules ont bénéficié du développement des thérapies ciblées et inhibiteurs de checkpoints immunitaires qui ont transformé le pronostic des patients. L'utilisation de ce score publié en 2005 paraît aujourd'hui obsolète. Le score de Tokuhashi est-il toujours pertinent pour établir le pronostic et guider le traitement des patients ayant un cancer pulmonaire à l'heure de la biologie moléculaire ?

Matériel et méthodes : Les patients qui présentaient une extension métastatique rachidienne d'un cancer primitif solide, étaient inclus lorsque la question du traitement de cette (ces) métastase(s) se posait. Une étude rétrospective régionale utilisant les données des patients présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'ostéolyse maligne permettait l'analyse statistique de leur survie. Le critère de jugement principal était l'efficacité pronostique du score de Tokuhashi dans l'orientation du traitement des tumeurs pulmonaires.

Résultats : Sur les 804 patients inclus, 220 présentaient une tumeur pulmonaire, et 38 de ces derniers avaient une biologie moléculaire positive. On trouvait 92% des cancers du poumon dans la classe péjorative (0-8points) du score de Tokuhashi. L'association entre survie et classe du score de Tokuhashi était :  $\text{Chi}^2=2,2$   $p=0,14$ . La biologie moléculaire était associée à une meilleure survie :  $\text{Chi}^2=23,6$   $p<0,0001$ . La survie était associée de manière indépendante au score de Tokuhashi d'une part et à la biologie moléculaire d'autre part  $p = 0,0001$  ; HR = 0.47 IC 95% [0,32 – 0,70].

Discussion : Le score de Tokuhashi n'est pas fiable dans son attribution à une classe pronostique pour les patients présentant un cancer pulmonaire avec une cible thérapeutique telle que les thérapies ciblées ou les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, en lien avec l'étude de la biologie moléculaire.

Mots Clefs : Tokuhashi, tumeur pulmonaire, métastase vertébrale, biologie moléculaire.





UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## RESUME

Introduction : Le score de Tokuashi est un score pronostic populaire guidant le traitement des métastases osseuses rachidiennes des patients ayant un cancer solide. Les tumeurs solides et notamment les cancers bronchiques non à petite cellules ont bénéficié du développement des thérapies ciblées et inhibiteurs de checkpoints immunitaires qui ont transformé le pronostic des patients. L'utilisation de ce score publié en 2005 paraît aujourd'hui obsolète. Le score de Tokuhashi est-il toujours pertinent pour établir le pronostic et guider le traitement des patients ayant un cancer pulmonaire à l'heure de la biologie moléculaire ?

Matériel et méthodes : Les patients qui présentaient une extension métastatique rachidienne d'un cancer primitif solide, étaient inclus lorsque la question du traitement de cette (ces) métastase(s) se posait. Une étude rétrospective régionale utilisant les données des patients présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'ostéolyse maligne permettait l'analyse statistique de leur survie. Le critère de jugement principal était l'efficacité pronostique du score de Tokuhashi dans l'orientation du traitement des tumeurs pulmonaires.

Résultats : Sur les 804 patients inclus, 220 présentaient une tumeur pulmonaire, et 38 de ces derniers avaient une biologie moléculaire positive. On trouvait 92% des cancers du poumon dans la classe péjorative (0-8points) du score de Tokuhashi. L'association entre survie et classe du score de Tokuhashi était :  $\text{Chi}^2=2,2$   $p=0,14$ . La biologie moléculaire était associée à une meilleure survie :  $\text{Chi}^2=23,6$   $p<0,0001$ . La survie était associée de manière indépendante au score de Tokuhashi d'une part et à la biologie moléculaire d'autre part  $p = 0,0001$  ; HR = 0.47 IC 95% [0,32 – 0,70].

Discussion : Le score de Tokuhashi n'est pas fiable dans son attribution à une classe pronostique pour les patients présentant un cancer pulmonaire avec une cible thérapeutique telle que les thérapies ciblées ou les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, en lien avec l'étude de la biologie moléculaire.

Mots Clefs : Tokuhashi, tumeur pulmonaire, métastase vertébrale, biologie moléculaire.