

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Traitement des métastases vertébrales par radiofréquence bipolaire :  
évaluation de la gestion de la douleur et du contrôle tumoral**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre à 16H  
au Pôle Recherche  
**par Theo MAYER**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Anne COTTEN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Afshin GANGI**

**Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Roberto-Luigi CAZZATO**

---

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Liste des abréviations

**TGF- $\beta$**  : Transforming Growth Factor- $\beta$

**IGF** : Insulin Growth Factor

**PTH** : Parathormone

**OPG** : Ostéoprotégérine

**BMP** : Bone Morphogenetic Proteins

**IL** : InterLeukine

**MDSCs** : cellules myéloïdes suppressives

**TNF alpha** : Tumor Necrosis Factor alpha

**NGF** : Nerve Growth Factor

**BP** : Biphosphonates

**SRE** : Skeletal-Related Events

**PMMA** : polyméthylméthacrylate

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

## TABLE DES MATIERES

.....	5
Introduction.....	6
I. Rappels.....	6
A. Physiologie du tissu osseux.....	6
B. Anatomie du rachis.....	8
II. Métastases vertébrales.....	11
Physiopathologie des métastases osseuses.....	11
Epidémiologie.....	14
Complication des métastases vertébrales.....	14
III. Traitement généraux des métastases vertébrales.....	17
A. Traitement antalgiques.....	17
A. Inhibiteurs de la résorption osseuse.....	17
B. Radiothérapie.....	19
C. Chirurgie.....	20
IV Traitement percutanée des métastases vertébrales.....	23
A. Vertébroplastie percutanée et kyphoplastie.....	23
B. Alcoolisation percutanée.....	23
C. Cryothérapie.....	25
V La radiofréquence.....	26
A. Radiofréquence monopolaire : principes généraux.....	26
B. Radiofréquence bipolaire.....	28
C. Champs d'application.....	28
D. Effets secondaires.....	29
E. Radiofréquence des métastases vertébrales.....	31
Méthode.....	32
Résultats.....	37
Discussion.....	39
Références bibliographiques.....	43
Annexe : Article manuscrit Diagnostic and Interventional Imaging Elsevier.....	51

# Introduction

## I. Rappels

### A. Physiologie du tissu osseux

Le tissu osseux a quatre rôles principaux : il protège le système nerveux central grâce à la boîte crânienne et le squelette vertébral. Il participe au maintien de l'équilibre phosphocalcique, renfermant 99% du calcium et 90% du phosphore de l'organisme. La moelle osseuse située au sein de l'os spongieux est le principal lieu d'hématopoïèse. Il a aussi un rôle biomécanique en résistant aux contraintes mécaniques externes et aux forces des contractions musculaires.

Il est organisé en majorité en os compact (80%), constituant la paroi externe des pièces osseuses et la diaphyse des os longs. Le reste est représenté par l'os trabéculaire (20%) constitué par des travées reliées entre elles par du tissu adipeux et hématopoïétique richement vascularisé.

Cet os trabéculaire que l'on retrouve au niveau de l'épiphyse, de la métaphyse des os longs mais également des corps vertébraux, joue un rôle d'échange avec les liquides interstitiels tout en participant à la résistance aux contraintes mécaniques.

Le tissu osseux est un tissu conjonctif comprenant des cellules de la lignée ostéoblastique et ostéoclastique ainsi qu'une matrice extra cellulaire.

La matrice extra cellulaire est composée :

-d'une matrice organique faite principalement de fibres de collagène de type 1 associées à une substance fondamentale comportant des protéoglycanes (fibromoduline, biglycan)

et de très nombreuses protéines (ostéonectine, ostéocalcine, facteurs de croissance comme le Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ou apparentés aux Insulin-Like-Growth Factors (IGFs).

-d'une phase minérale avec des cristaux d'hydroxyapatite de calcium.

La lignée ostéoblastique comprend :

-les ostéoblastes, cellules matures dont la fonction principale est de synthétiser la matrice et de participer à sa minéralisation.

-les ostéocytes, différenciation terminale des ostéoblastes cellule aplatie avec de nombreux prolongements cytoplasmiques, organisés en réseau assurant la transmission d'informations chimiques et mécaniques. (1)

-les cellules bordantes, participant au réseau de communication intercellulaire et potentielle source de cellules ostéoblastiques de réserve.

La lignée ostéoclastique représentée par les ostéoclastes, dérivés de la lignée monoculaire. Ce sont des cellules géantes caractérisées par notamment la présence d'une enzyme contenue dans ses lysosomes : la phosphatase acide tartrate résistante.

Ces organites sont responsables de la résorption du tissu osseux. (2)

L'activité séquentielle et couplée des ostéoclastes résorbant l'os et des ostéoblastes apposant une matrice ostéoïde qui se minéralise correspond au remodelage osseux permettant de réguler l'équilibre du calcium mais également de réparer les dommages osseux. (3)

Ce remodelage est plus important dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical (5 à 8 fois plus vite). Il est soumis à l'influence de plusieurs facteurs systémiques :

-la parathormone (PTH) : sécrétée par les glandes parathyroïdes elle stimule la résorption osseuse de manière directe en se fixant sur ses récepteurs présents sur les ostéoblastes et de manière indirecte en synthétisant de nombreux facteurs locaux.

-la vitamine D, stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, la résorption osseuse et la minéralisation osseuse avec son rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la PTH.

-la calcitonine inhibe la résorption osseuse, se liant sur les récepteurs exprimés par les ostéoclastes.

Le remodelage dépend également de l'action des facteurs locaux : le système RANK-L/Ostéoprotégérine (OPG) : RANK-L est une cytokine favorisant la résorption osseuse et OPG inhibe l'action de RANK-L; le TGF- $\beta$  facteur chimiotactique des précurseurs ostéoblastiques; les Bone Morphogenetic Proteins (BMP) ou encore les IGFs stimulant la différenciation ostéoblastique. (4,5)

## 1.2 Anatomie du rachis

Le rachis ou colonne vertébrale est une structure osseuse mobile constituée d'un empilement de vertèbres de la base du crâne jusqu'au bassin. Ses deux rôles principaux sont d'une part mécanique avec le maintien de la posture en position assise et érigée, et d'autre part un rôle neurologique de protection de la moelle épinière au sein du canal vertébral.

Le rachis est formé par 7 vertèbres cervicales, 12 vertèbres thoraciques, 5 vertèbres lombaires, cinq vertèbres sacrées soudées entre elles formant le sacrum, et 4 à 6 pièces soudées entre elles formant le coccyx. Entre chaque corps vertébral se retrouve un disque intervertébral jouant un rôle d'amortisseur et de transmission des mouvements de la colonne vertébrale.

Chaque vertèbre à l'exception de la première et deuxième vertèbre cervicale (l'atlas et l'axis) est formée d'un corps vertébral et d'un arc postérieur qui circonscrivent le foramen vertébral :

. Le corps vertébral : de situation ventrale, c'est un élément statique de la vertèbre. Son épaisseur croît de manière caudale. Sa face antérieure est concave en avant, sa face postérieure est plane.

. L'arc vertébral : de situation dorsale, c'est un élément dynamique. C'est un arc concave en avant. Il comprend :

-2 pédicules s'insérant sur la partie postéro-latérale du corps vertébral. Leur bord présente une incisure qui délimite avec les incisures des vertèbres adjacentes le foramen intervertébral qui livre passage aux vaisseaux et nerfs spinaux.

-2 lames qui prolongent les pédicules délimitant le foramen vertébral.

-2 processus transverses à la jonction lame-pédicule, zone d'insertion des muscles extenseurs et fléchisseurs du rachis.

-1 processus épineux saillant en arrière sous la peau à la jonction des deux lames.

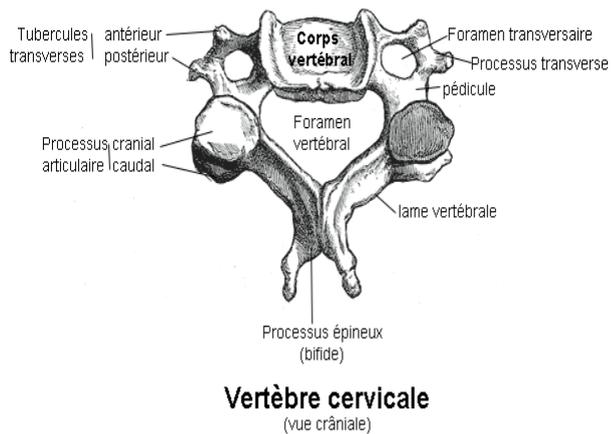
-4 processus articulaires (2 supérieurs et 2 inférieurs) à l'union des pédicules et lames, d'orientation verticale, ayant un rôle de stabilisation du rachis.

. Le foramen vertébral : c'est l'espace circonscrit par le corps et l'arc vertébral.

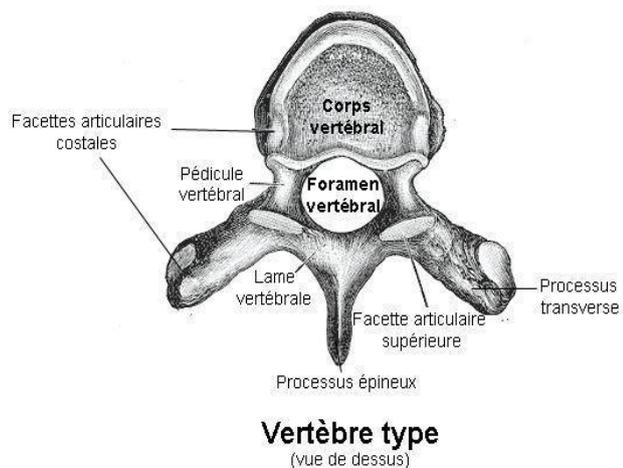
L'empilement de ces foramens constitue le canal vertébral. Il contient les méninges, la moelle spinale dont l'extrémité distale, appelée le cône médullaire se termine en regard de L1. En dessous, l'ensemble des racines nerveuses forment la queue de cheval.

Il existe des caractéristiques anatomiques propres à chaque étage vertébral, importantes à connaître notamment pour les abords percutanés :

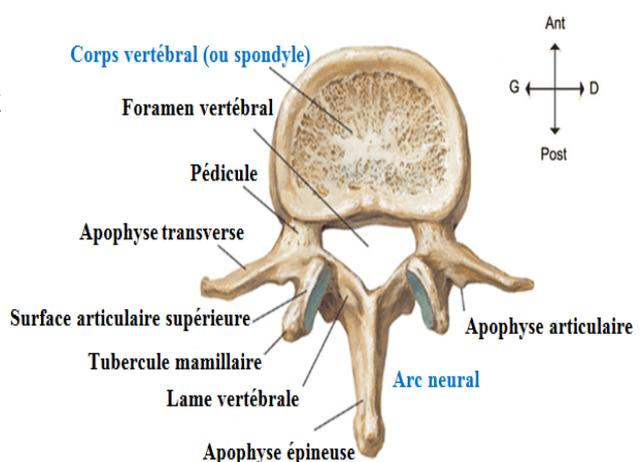
. A l'étage cervical : Les pédicules sont implantés à la partie postérieure des faces latérales des corps vertébraux, ils sont courts et orientés latéralement. Les racines des processus transverses délimitent le foramen transverse (à l'exception de C7), lieu de passage de l'artère vertébrale.



. A l'étage thoracique : Les vertèbres s'articulent avec l'arc postérieur des côtes par l'intermédiaire de facettes costales situées à la face postéro-latérale des corps vertébraux et sur le processus transverse. Les pédicules s'insèrent sur la face postérieure du corps vertébral et sont orientés dans un axe sagittal.



. A l'étage lombaire : Les corps vertébraux sont d'aspect réniforme, les pédicules s'insèrent à la face postérieure des corps vertébraux et sont épais.



La vascularisation vertébrale est assurée à l'étage cervicale par des branches ascendantes des artères sous clavières s'organisant en trois axes (pré vertébral, latéro vertébral, postérieur) largement anastomosés entre eux. A l'étage lombaire, ce sont les branches périostiques issues des artères intercostales qui vascularisent la portion périphérique des faces antérieures et latérales du corps vertébral. La plus grande partie de la vascularisation du corps vertébral provient de l'artère rétro-corporéale pénétrant la face postérieure du corps vertébrale par son hile vasculaire.

Le drainage veineux se fait par principalement par les plexus veineux épiduraux antérieurs et postérieurs. Ces plexus vertébraux internes sont reliés entre eux par des plexus transverses notamment développés à la partie postérieure et moyenne des corps vertébraux ou ils reçoivent l'anastomose des veines basi-vertébrales. Les plexus veineux épiduraux vont également communiquer par l'intermédiaire des veines foraminales aux veines vertébrales, intercostales ou lombaires.

## II Métastases vertébrales

### A. Physiopathologie des métastases osseuses.

La tumeur primaire relargue des cellules qui passent la matrice extra cellulaire, pénètrent la membrane basale des vaisseaux lymphatiques, et sont transportées aux organes via le système circulatoire. La majorité des cellules tumorales métastatiques meurent mais le micro-environnement osseux joue un rôle de réservoir et même de site pour les cellules tumorales dormantes pouvant s'activer de nombreuses années après le diagnostic initial. (6)

Bien que les métastases osseuses soient l'apanage de nombreuses tumeurs solides, tous les os ne sont pas atteints : les métastases ne se répartissent donc pas au hasard mais ne peuvent croître que dans un environnement approprié : c'est la théorie dite « graine-sol » élaborée dès 1889 par Stephen Paget.

Les métastases osseuses sont fréquemment retrouvées au niveau des régions riches en moelle rouge et dans l'os trabéculaire (sternum, côtes, vertèbres, ailes iliaques et épiphyses des os longs) (7). La présence d'os trabéculaire avec un remodelage très rapide, et une vascularisation riche contribueraient au développement des métastases (8).

En effet l'os trabéculaire se caractérise par un vaste réseau de larges sinusoides où le débit sanguin est lent, ce qui constitue un environnement favorable à la migration des cellules cancéreuses (9). L'endothélium de la moelle osseuse exprime une multitude de protéines d'adhésion nécessaires à la migration des cellules souches hématopoïétiques comme les sélectines, la galectin-3 ou Vascular Cell Adhesion Molecule 1 : ces protéines sont impliquées dans l'adhésion des cellules tumorales à la moelle osseuse (10) mais stimulent aussi la production de cytokines de résorption osseuse par les cellules tumorales (11).

Les ostéoblastes sécrètent plusieurs protéines pouvant favoriser le développement tumoral : l'IL-6, le TGF- $\beta$  (12,13). Plusieurs autres cellules du micro-environnement osseux participeraient à la constitution d'une niche osseuse métastatique : les adipocytes, les fibroblastes, les chondrocytes, les cellules endothéliales, les péricytes et les cellules mésenchymateuses. Les adipocytes sécrètent du Tumor Necrosis Factor alpha, IL-6, et la leptine qui stimulent la résorption osseuse ; ces facteurs sont aussi impliqués dans la prolifération et l'angiogenèse des cellules tumorales (14).

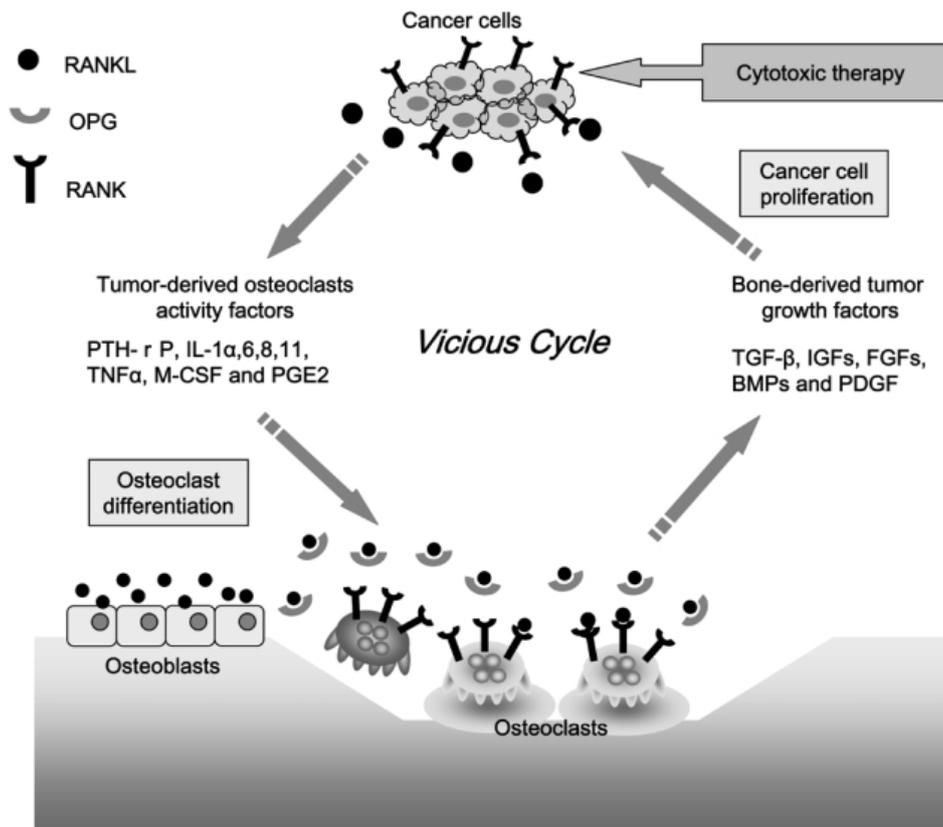


Schéma du cercle vicieux des métastases osseuses (15)

L'os possède un environnement immunitaire local unique avec une faible proportion de lymphocytes T cytotoxiques et Natural Killer (NK) et une grande proportion de lymphocytes T régulateurs et de cellules myéloïdes suppressives (MDSCs). Les MDSCs contribuent directement au développement de métastases ostéolytiques en servant de précurseurs aux ostéoclastes (16). Les macrophages CD169+ jouent un rôle critique dans la néoformation osseuse induite par les cellules cancéreuses notamment dans les lésions ostéocondensantes (17).

L'os est également un site pour les cellules tumorales dormantes, deux niches ont été identifiées : l'endoste riche en ostéoblaste et l'espace péri vasculaire (18,19). Le remodelage osseux est directement impliqué dans la prolifération des cellules dormantes : une étude a démontré que les ostéoclastes contrôlent la réactivation de cellules tumorales dormantes (20).

## B. Épidémiologie des métastases osseuses

L'os est le troisième site de métastases de la majorité des tumeurs solides après le poumon et le foie. C'est le premier site atteint des cancers métastatiques du sein et de la prostate avec une prévalence estimée jusqu'à 70% (21,22). L'incidence des métastases osseuses de tumeurs solides a été estimée à 8.4% 10 ans après le diagnostic initial dans une méta analyse récente (23).

Des études post mortem ont montré une incidence de métastases vertébrales de 30 à 90 % en fonction du type histologique du cancer (24). Les métastases vertébrales les plus fréquentes chez les adultes (60%) proviennent de cancer du sein, du poumon ou de la prostate (25).

## C. Complications des métastases vertébrales

Ces métastases, ostéolytiques, ostéocondensantes ou mixtes sont responsables de multiples complications notamment musculo-squelettiques ou skeletal-related events (SRE's) :

- La douleur. Les métastases osseuses sont la première cause de douleur liée au cancer. La physiopathologie de la douleur est complexe et implique la présence de différents mécanismes : mécaniques, inflammatoires et neuropathiques.

Il existe une part mécanique, avec une ostéolyse tumorale aboutissant à des fractures : les nocicepteurs (mécanorécepteurs, chémorécepteurs) transmettent des stimuli à la corne dorsale de la moelle épinière aux neurones spinothalamiques qui se connectent avec le cortex via le thalamus et les complexes amygdaliens.

Des mécanismes inflammatoires sont impliqués : les cellules tumorales qui produisent de nombreux médiateurs impliqués dans l'inflammation (Nerve Growth Factor (NGF), TNF alpha, bradykinine, IL-6). Ces derniers sensibilisent les afférences nerveuses

primaires, recrutent des nocicepteurs silencieux induisant une stimulation excessive de la corne dorsale spinale. (26)

La douleur peut comporter une part neuropathique : les cellules tumorales entraînent une réorganisation des fibres nerveuses sensorielles et des fibres sympathiques par l'intermédiaire entre autres du NGF. Ces changements sont à l'origine d'allodynie et d'hyperalgésies secondaires. (27)

La majorité des patients ayant des métastases osseuses présentent des douleurs, jusqu'à 75% pour ceux atteints de myélome multiple (28). Ces douleurs sont sources d'anxiété, de dépression, de baisse de la mobilité et responsables d'une baisse de la qualité de vie (29)

- L'hypercalcémie, conséquence de l'ostéolyse tumorale principalement causée par les métastases ostéolytiques notamment des cancers pulmonaires à petites cellules, cancers du sein ou des hémopathies comme le myélome ou le lymphome. Les niveaux élevés de PTH-related peptide circulants dans le sang chez les patients seraient responsables des hypercalcémies malignes (30).  
L'hypercalcémie est dans un premier temps asymptomatique, puis provoque des signes cliniques peu spécifiques comme de la fatigue, de l'anorexie. Non traitée elle entraîne des dysfonctions du système nerveux central, une insuffisance rénale aiguë et des troubles de rythme de cardiaque.
- Les fractures pathologiques. La destruction osseuse résulte des altérations architecturales de l'os trabéculaire et de micro-fractures. Les corps vertébraux et les côtes sont les deux sites les plus atteints. (31) Elles sont responsables de douleurs chroniques d'allure mécanique, de cyphoscoliose amenant à des limitations fonctionnelles (32)

- La compression médullaire. C'est une urgence médicale nécessitant une évaluation et un traitement rapide. Tous les segments rachidiens (cervicaux, dorsaux, lombaires) peuvent être atteints. Le mécanisme de compression est dû à l'extension de la lésion du corps vertébral vers l'arrière avec un envahissement de l'espace épidual. La pression sur le cordon médullaire entraîne des lésions mécaniques et ischémiques aboutissant à des déficits neurologiques sous-jacents (33). L'atteinte clinique dépend du niveau atteint : tétra parésie pour une atteinte cervicale, parapésie pour une atteinte thoracique ou syndrome de la queue de cheval (troubles vésico-sphinctériens et déficit sensitivo moteur) pour une atteinte lombaire. La morbidité de cette complication est importante : les patients qui présentent une compression médullaire séjournent deux fois plus de temps à l'hôpital dans leur dernière année de vie. (34)

### III Traitements généraux des métastases osseuses

#### A. Les traitements antalgiques.

Selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé de 2018, le traitement initial de la douleur chez des patients atteints de cancer doit comprendre du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des opioïdes (morphine, fentanyl, oxycodone, codéine...) seul ou en combinaison. Le choix des analgésiques, de leur dosage et de leur durée doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réponse au traitement antalgique. Les corticostéroïdes peuvent être utilisées pour améliorer la gestion de la douleur et diminuer l'inflammation tumorale : ils sont largement utilisés en cas de compression médullaire notamment. Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine doivent être utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques liées au cancer (35). Les effets secondaires ne sont pas négligeables notamment pour les opioïdes forts (morphine, fentanyl) : constipation, nausée, dépression respiratoire, dépendance. Avec ce protocole standard, 70 à 80 % des patients sont traités de manière efficace (36).

#### B. Inhibiteurs de la résorption osseuse

Les biphosphonates (BP's) sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique. Ils ont une forte affinité pour le phosphate de calcium solide présent à la surface de l'os. Ils sont captés sélectivement par les ostéoclastes dont ils altèrent le cytosquelette et empêchent l'activation de protéines de signalisation : ces modifications entraînent une inhibition de l'activité ostéoclastique et leur mort cellulaire (37). Les BP's ont un effet anti-angiogénique en inhibant la réponse angiogénique induite par les Fibroblast Growth Factor (38). Ils sont également protecteurs contre l'invasion tumorale :

ils inhibent l'activité protéolytique des métalloprotéases matricielles normalement dirigées contre les protéines de la membrane basale ou contre le collagène interstitiel présent dans le tissu conjonctif qui entoure les cellules tumorales (39). Ils inhibent également l'adhésion des cellules tumorales métastatiques aux cellules endothéliales et à la matrice osseuse avec un effet dose dépendant (40).

Les bénéfices du traitement par biphosphonates ont été démontrés par de nombreux essais cliniques randomisés (41) : L'acide zolédronique à une dose de 4 mg toutes les 3 semaines pendant 15 mois a réduit de 30% le risque de SRE's par rapport au placebo dans une étude réalisée sur 773 patients présentant des tumeurs solides métastatiques. L'apparition de la première fracture pathologique était retardée de 2 mois. (42) La réduction du nombre de SRE's a été prouvée dans les cancers du sein, de la prostate et pour le myélome multiple (43). Pour les cancers du sein, le traitement par biphosphonates couplé à une hormonothérapie a réduit le nombre de récurrences de l'ordre de 36% par rapport à l'hormonothérapie seule (40). Plus récemment, des anticorps monoclonaux inhibant le ligand RANK ont été développés (Denosumab) avec une efficacité et tolérance accrue par rapport aux biphosphonates. (45) Son utilisation largement répandue n'est pas sans risques : l'ostéonécrose de la mâchoire a une incidence non négligeable, entre 1 et 3% des patients traités.

## B. La radiothérapie

Son utilisation est largement répandue : en France plus de 200 000 personnes bénéficient d'une radiothérapie chaque année. L'objectif de ce traitement est d'obtenir le contrôle local de la tumeur tout en limitant la toxicité sur le tissu sain avoisinant. Il faut donc distribuer une dose optimale (quantité d'énergie en Gray) dans un volume cible.

Elle a bénéficié d'importants progrès technologiques :

- Les scanners de simulation permettent des reconstructions 3D du corps et des organes, les logiciels de dosimétrie aident le médecin à établir des plans virtuels de traitement 3D : c'est la radiothérapie conformationnelle.
- Le développement de techniques d'irradiation externe à l'aide de multiples faisceaux non coplanaires orientés dans les différents plans de l'espace : la radiothérapie stéréotaxique. Initialement réservée pour le traitement des lésions cérébrales, son utilisation s'est répandue pour le traitement de nombreux organes (foie, rachis, poumon...) Cette technologie initialement à dose unique a été adaptée pour être utilisée en dose fractionnée.

Le principal effet biologique de l'irradiation aboutit à une mort cellulaire par arrêt de la mitose (46). Des mécanismes de mort cellulaire supplémentaires seraient liés à l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique : lésions vasculaires/endothéliales (47), réponse immune anti tumorale (48).

La radiothérapie palliative des métastases osseuses permet une amélioration des douleurs : des réponses complètes dans 27% à 57% des cas selon différents essais randomisés (49,50) ou des réponses partielles dans 66%-73% des cas (51,52). La douleur décroît de manière plus rapide et plus importante avec l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique comparativement à la radiothérapie conventionnelle.

Toutefois le taux de réponse complète reste faible, estimé à 43.5 % à trois mois après la fin de la radiothérapie et le risque de fracture secondaire est augmenté (52).

Son efficacité dans le cadre du contrôle tumoral local est cliniquement démontrée à moyen terme (entre 1 et 2 ans), estimée entre 57% et 96% (46). Elle dépend de la technique utilisée (stéréotaxique supérieure à conformationnelle) et de la radiosensibilité de la tumeur : certains types histologiques de tumeurs sont moins sensibles au traitement par radiothérapie : c'est le cas des cancers du rein, de la thyroïde, du colon, des sarcomes et des mélanomes. (46)

Elle est également efficace dans le traitement des compressions médullaires épidurales en améliorant la marche et les troubles sphinctériens (53).

La principale limitation de la radiothérapie stéréotaxique est l'exposition des organes à risque : pour la radiothérapie vertébrale les structures limitantes sont la moelle épinière et l'œsophage. La myélopathie radio induite peut être sévère et entraîner des douleurs, paresthésies, paralysies, déficits sensitifs ou encore une incontinence urinaire ou rectale. (53). Cependant son incidence est faible : estimée à moins de 1% pour des doses maximales inférieures à 13Gy en une séance ou 20 Gy en trois séances (54). La toxicité œsophagienne est responsable d'ulcérations, hémorragies et fistules : son incidence est estimée jusqu'à 15 % (55).

L'apparition de fractures vertébrales après radiothérapie stéréotaxique n'est pas négligeable, estimé entre 11 à 39% (56). Ce risque est augmenté par la dose délivrée avec un risque relatif à 6.82 pour des lésions traitées par une dose > 20 Gy par rapport à celles traitées avec une dose < 20 Gy. Un des mécanismes suggérés serait l'ostéoradionécrose : l'os vertébral sain et le tissu tumoral seraient remplacés par un tissu nécrotique, friable ce qui augmenterait le risque de fracture (57).

3.La chirurgie. Il existe de multiples techniques chirurgicales dont les indications dépendent de l'envahissement sur la vertèbre, du niveau rachidien (cervical, dorsal, lombaire ou sacré), du risque neurologique et mécanique :

A l'étage cervical les abords trans nasaux ou trans cervicaux sont privilégiés pour les lésions de l'occiput jusqu'à C2 alors que les abords cervicaux antérieurs avec corporectomie et reconstruction par cage inter somatique sont plus appropriés pour les lésions de C3 à C6. A la jonction cervico-thoracique, les deux approches antérieures ou

postérieures peuvent être réalisées, seules ou combinées. De T2 à T5 la chirurgie est réalisée par voie postérieure en raison du risque hémorragique de la voie antérieure. Pour les lésions thoraciques situées en dessous de T5 et pour le rachis lombaire la voie d'abord dépend de la localisation de la lésion et des préférences chirurgicales : elle peut être antérieure, postérieure ou combinée. (58)

Avant l'essor de la radiothérapie, la chirurgie de décompression médullaire était le traitement de référence pour les compressions épidurales métastatiques. (59)

La laminectomie seule par voie ouverte a été abandonnée : elle n'est pas adaptée aux traitements des métastases vertébrales : en affaiblissant la colonne postérieure, elle augmente le risque d'instabilité vertébrale et donc de fracture vertébrale, cyphose et douleur. (60) Le développement de la chirurgie de décompression circonférentielle avec abords antérieurs et postéro-latéraux associée à des techniques de stabilisation a amélioré l'efficacité de la prise en charge des métastases vertébrales : couplée à la radiothérapie elle améliore la survie des patients et le statut ambulatoire (61). Cette technique dite hybride consiste à créer une séparation de 1 à 2 mm entre la tumeur et le cordon médullaire afin de maximiser la dose de rayon à délivrer sur la lésion tout en protégeant la moelle épinière. (62)

Cependant la chirurgie est source de morbidité et de mortalité non négligeable notamment pour ces patients ayant une maladie tumorale avancée avec une espérance de vie limitée : une revue de la littérature de 33 séries a estimé le taux de mortalité à 1 mois post opératoire à 5 % (0-22%) et un risque de complications post opératoires à 29 % (5-65%) les principales étant les infections du site opératoire et les pneumopathies. (63)

Afin de diminuer la morbidité post opératoire des techniques chirurgicales dites mini invasives ont été développées : utilisation d'instruments percutanées avec guidage par fluoroscopie, écarteurs musculaires tubulaires, endoscopie et microscope opératoire. Elles permettent une diminution des pertes sanguines peropératoires, un temps d'hospitalisation plus court aboutissant à un meilleur rétablissement post opératoire et une amélioration de la qualité de vie (64). L'indication chirurgicale doit donc être privilégiée pour des patients avec une espérance de vie d'au moins trois mois, pour les tumeurs radio résistantes, ou en cas de déformation ou d'instabilité rachidienne. Pour guider la décision thérapeutique un score pronostique standardisé et reproductible évaluant l'instabilité rachidienne dans le cadre de lésions tumorales a été validé : le score de SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) s'appuyant sur des éléments cliniques et sur l'imagerie. (65)

ITEM		SCORE
LOCALISATION	Charnières (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)	2
	Rachis semi-rigide ( T3-T10)	1
	Rachis rigide (S2-S5)	0
DOULEUR MECANIQUE	OUI	3
	Douleur non mécanique	1
	Indolore	0
LESION OSSEUSE	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensant	0
ALIGNEMENT	Subluxation/translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
TASSEMENT VERTEBRAL	> 50%	3
	< 50%	2
	Ostéolyse > 50% sans tassement	1
	Aucun	0
ATTEINTE DES ELEMENTS POSTERIEURS	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	Aucune	0
TOTAL		/ 18 pts
<b>Interprétation du score</b>		
0-6 points : stable / 7-12 points : potentiellement instable / 13-18 points : instable		

## IV. Traitements percutanés des métastases vertébrales

### A. La vertébroplastie percutanée (VTP) et la kyphoplastie

Cette technique a été inventée en 1984 en France par le professeur Deramond Hervé, neuroradiologue, et le professeur Galibert Pierre, neurochirurgien, pour traiter un hémangiome cervical douloureux. Le principe consiste à délivrer du ciment (le polyméthacrylate ou PMMA) au sein du corps vertébral, sous guidage radiologique. Ce geste peut être réalisé sous anesthésie locale, neuroleptanalgie ou anesthésie générale. La voie d'abord est uni ou bi-pédiculaire, ou antéro-latérale avec écartement manuel du faisceau vasculaire à l'étage cervical et lombaire ou intercosto-pédiculaire à l'étage thoracique à l'aide d'aiguille 11G ou 13G. L'injection est guidée grâce à l'utilisation de la fluoroscopie, de la tomodensitométrie ou de la combinaison des deux. (66)

L'indication de la VTP, initialement réservée aux hémangiomes vertébraux symptomatiques s'est élargie aux traitements des fractures vertébrales ostéoporotiques ou malignes. Son efficacité pour soulager la douleur à court terme et long terme et stabiliser le rachis a été démontrée par de nombreuses études prospectives pour les fractures vertébrales malignes (67–69). Son efficacité dans le traitement des fractures vertébrales ostéoporotiques reste controversée (70–72). Les mécanismes aboutissant au soulagement rapide des douleurs ne sont pas bien élucidés : stabilisation du rachis d'une part ; possible destruction de nocicepteurs grâce à l'effet exothermique de la polymérisation du PMMA (73) ; et possible destruction chimique des racines nerveuses liées à la composition du ciment (74).

Plusieurs complications liées à cette technique ont été décrites (75) :

- La fuite de ciment :

.au sein des tissus mous para vertébraux, elle est fréquente mais souvent asymptomatique.

.au niveau du disque intervertébral elle pourrait être associée à un risque augmenté de fracture vertébrale adjacente. (76)

.au sein de l'espace épidual ou foraminaux elle peut entraîner des radiculopathies, paraplégies voire des compressions médullaires.

.au niveau du plexus veineux péri vertébral elle peut entraîner des embolies pulmonaires souvent périphériques et asymptomatiques.

- L'infection du site opératoire, avec une incidence <1 %.

- Les fractures de côtes, ou des pédicules, avec une incidence <1 %.

La kyphoplastie est une technique dérivée de la vertébroplastie : le principe est de restaurer la hauteur du corps vertébral et corriger les cyphoses rachidiennes grâce à un ballon inséré au sein du corps vertébral créant une cavité remplie par du ciment (77). De manière similaire à la vertébroplastie, elle permet de réduire l'intensité de la douleur (78), de réduire la consommation d'analgésiques et d'améliorer la qualité de vie globale chez les patients présentant des métastases vertébrales symptomatiques (75). La technique est néanmoins plus invasive (nécessité d'un double abord, gonflement des ballons) et la procédure est plus longue que la vertébroplastie. Elle n'a pas démontré de supériorité par rapport à la vertébroplastie pour soulager les douleurs à court terme et long terme (74). Ces deux techniques présentent un risque théorique d'embolisation de cellules tumorales pendant la procédure et d'aggraver l'état métastatique du patient. Ce risque est majoré pour la kyphoplastie en raison de la multiplication des manipulations. En prenant en compte l'ensemble de ces paramètres l'utilisation de la kyphoplastie ne paraît pas justifiée pour le traitement des métastases vertébrales.

## B. Alcoolisation percutanée

Le principe de cette technique est d'injecter de l'éthanol concentré à 98 % dilué avec du produit de contraste au sein de métastases osseuses (81). Cette technique a été la première à être utilisée pour le traitement percutané des métastases douloureuses. Son analgésie est efficace mais de courte durée (<5 mois) et son absence de résultat avéré sur le contrôle tumoral ont conduit à son abandon suite à l'introduction des techniques thermiques ablatives.

## C. La cryothérapie

Initialement développée pour traiter les lésions dermatologiques au début du 20<sup>e</sup> siècle, les progrès technologiques (commercialisation d'azote liquide, utilisation d'argon et d'hélium à haute pression, miniaturisation des sondes de cryothérapie) la cryothérapie a vu son champ d'action s'étendre aux lésions plus profondes. L'argon stocké à haute pression (300 bars) est introduit dans la sonde de cryothérapie et sous l'effet de la chute de pression il en résulte une diminution immédiate et importante de la température (jusqu'à -180 °) : c'est le phénomène de détente de Joule-Thompson. Le premier cycle de refroidissement entraîne la formation de glaçon extra cellulaire et conduit à une déshydratation intra cellulaire. Ce processus est partiellement réversible. La phase de réchauffement, avec l'utilisation d'hélium, va permettre un transfert d'eau de l'espace extra cellulaire vers l'espace intracellulaire et donc d'éclater les cellules. Le second cycle de refroidissement entraîne la formation de glace intracellulaire aboutissant à une mort cellulaire. La destruction cellulaire intervient à partir de température inférieure à -20 ° mais nécessite des températures inférieures à -40 ° pour lyser les cellules tumorales (76).

Cette technique d'ablation percutanée présente plusieurs avantages : elle permet de visualiser en cours de procédure le glaçon et donc de déterminer les marges d'ablation sous échographie, scanner ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (83).

Contrairement à la radiofréquence, les lésions ostéocondensantes sont traitées efficacement (78). Dans le traitement des métastases vertébrales, les abords et technique de guidage sont les mêmes que pour la vertébroplastie.

Les complications spécifiques à cette technique sont les lésions neurologiques d'origines thermiques et les fractures secondaires avec une incidence estimée à 2,5 % (85). Des techniques de protection thermique (injection épidurale ou foraminale de dioxyde de carbone ou de solution saline réchauffée) peuvent diminuer l'incidence de ces complications. La cimentoplastie peut être réalisée en fin de procédure après réchauffement des tissus pour éviter les fuites de ciment ou dans un second temps opératoire pour éviter les fractures secondaires (86). Les inconvénients de la cryoablation sont un temps opératoire plus long en raison des alternances de cycle de congélation et de décongélation et un coût plus élevé comparativement à la radiofréquence. (87)

Elle est efficace pour soulager la douleur chez des patients algiques réfractaires à la chimiothérapie et radiothérapie, pour obtenir le contrôle tumoral local chez des patients oligo métastatiques et pour la prévention des SRE's. (84,88)

## V. La radiofréquence

### A. Radiofréquence monopolaire : principes généraux.

A l'inverse de la cryothérapie, cette technique repose sur l'utilisation de chaleur pour créer de manière focale des lésions cellulaires. C'est un procédé dérivé notamment de

l'électrocoagulation utilisée en chirurgie, pour contrôler les saignements peropératoires et couper les tissus. Le principe consiste à introduire une aiguille de radiofréquence par voie percutanée au sein de la lésion avec une électrode active. Une seconde électrode dite « passive » est une plaque de dispersion collée sur la peau du patient. Par induction d'un courant alternatif de moyenne fréquence (entre 400 et 500 kHz), une agitation ionique se produit à la pointe de l'aiguille. Cette agitation ionique est responsable d'une production de chaleur au sein des tissus avoisinants. L'énergie déposée dépend de plusieurs facteurs : distance par rapport à la pointe de la sonde, intensité du courant de radiofréquence, durée de l'application du courant, conductivité thermique tissulaire et convection thermique par les flux vasculaires (83). La chaleur générée varie en fonction de la distance (d) par un rapport de  $1/d^4$  ce qui explique l'aspect elliptique des lésions induites.

L'homéostasie cellulaire est maintenue avec une élévation de la température jusqu'à 40°C. Jusqu'à 45°C les cellules deviennent plus susceptibles aux lésions induites par d'autres agents (chimiothérapie, radiation). Au-delà de 45°C pendant une heure des lésions cellulaires irréversibles apparaissent. Au-delà de 50°C seules quelques minutes suffisent à induire une cytotoxicité. Entre 60 et 100°C des lésions irréversibles ciblent notamment le cytoplasme et les enzymes mitochondriales : entrée de calcium intracellulaire avec acidose, dénaturation protéique puis nécrose de coagulation. Dans un premier temps, une inflammation aiguë du tissu apparaît due notamment au relargage d'histamine par les cellules basophiles. Dans un second temps une néo-vascularisation apparaît avec une migration de fibroblastes aboutissant à une fibrose. Pour de températures supérieures à 100°C, la radiofréquence entraîne une vaporisation et une carbonisation des tissus ce qui réduit l'énergie transmise : l'ablation devient sous optimale. (90)

Une limitation majeure aux larges nécroses est représentée par le « heat sink effect » : dispersion de la chaleur générée lors de la radiofréquence à travers les flux sanguin des gros vaisseaux (> 3mm) adjacent à la zone d'ablation.

Pour optimiser la nécrose induite par la radiofréquence, une électrode dite mouillée ou « wet électrode » a été conçue : une électrode creuse comporte un ou plusieurs trous à son extrémité distale non isolée, au travers desquels on injecte une solution électrolytique (solution saline à concentration variable physiologique à 0,9% ou hypertonique à 14,6%).

La solution saline améliore la conductivité thermique et électrique du tissu, diminue l'impédance du tissu et augmente de fait la quantité maximale d'énergie déposée à distance de la pointe active (94).

La radiofréquence monopolaire nécessite un courant d'intensité élevé en raison de la longueur du circuit électrique. L'énergie déposée au sein du tissu est donc élevée et difficilement contrôlable. Pour cette raison, le risque de lésion thermique de la moelle épinière et des racines est important et ne plaide pas pour son utilisation pour le traitement des métastases vertébrales.

## B. La radiofréquence bipolaire.

Cette technique repose sur la génération d'un courant électrique alternatif entre deux dipôles situés au sein d'une même électrode ou entre deux électrodes placées de manière parallèle séparées par une courte distance. Au-delà de 2cm d'espacement, la coagulation produite est focale et incomplète entre les sondes.

L'optimisation de l'énergie déposée au sein des tissus a été permise grâce au développement d'un système de refroidissement interne : au sein de deux lumières creuses reliées à un collecteur externe, une solution saline refroidie jusqu'à 0°C permet

le refroidissement continu de la pointe active. Ceci permet d'éviter la carbonisation de l'interface entre l'électrode et le tissu et par conséquent d'augmenter l'énergie déposée. Les autres techniques de radiofréquence (pulsée, multipolaire) n'ont pas d'application pour le traitement des métastases vertébrales.

### C. Champs d'application

Les champs d'application de la radiofréquence sont nombreux et variés : ablation de fibrillation atriale en cardiologie, traitement des dysplasies œsophagiennes par voie endoscopique, thermo coagulation des nodules thyroïdiens bénins, destruction des rameaux nerveux postérieurs de la colonne vertébrale pour l'arthrose zygapophysaire, radiofréquence du ganglion trigéminé pour les algies vasculaires de la face, destruction percutanée des ostéomes ostéoïdes.

En oncologie, son utilisation est validée et intégrée dans les schémas décisionnels de prise en charge des lésions tumorales : traitement curatif du carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique des nodules < 3 cm non ré sécable chirurgicalement (90); ablation thermique des cancers pulmonaires non à petites cellules < 2-3 cm de stade I ou II ou traitement local du stade oligo métastatique (M1b) ou progression oligo-cible sous chimiothérapie selon le référentiel d'oncologie thoracique de 2019.

### D. Effets secondaires de la radiofréquence

Les principales complications sont principalement d'origine infectieuses ou hémorragiques et liées également à l'organe traité : abcès intra hépatiques et hémorragie intra péritonéale pour le traitement de lésions hépatiques ; pleurésie, pneumopathie, greffe aspergillaire sur la cavité résiduelle, fistule broncho-pleurale dans

le traitement des lésions pulmonaires (98). Ces complications sont peu fréquentes estimées entre 2 et 12%. La mortalité peropératoire, rapportée par des études sur 1000 procédures de radiofréquence pulmonaire et 2320 procédures de radiofréquence hépatique est faible, respectivement de l'ordre de 0,3 % et 0,4 % (99,100).

La radiofréquence entraîne également des lésions thermiques sur les structures proches de la zone à traiter : perforation colique et sténose biliaire pour les procédures hépatiques, lésions du nerf récurrent, du nerf phrénique ou plexus brachial pour les procédures pulmonaires, atteinte du pyélon ou de l'uretère pour les procédures rénales.

Au niveau vertébral, la moelle épinière et les racines nerveuses sont les éléments anatomiques à risque de lésions thermo-induites : en analysant les potentiels évoqués chez des lapins, une baisse de l'amplitude de ces derniers a été observée avant un retour au niveau de base pour une température mesurée au niveau de l'espace épidual de 44° C, les lésions nerveuses sont donc réversibles. Au-dessus de 45° les lésions nerveuses sont irréversibles (101). Des cas de paraplégies incomplètes permanentes ou transitoires et d'incontinence urinaire ont été décrites dans la littérature (102).

De manière similaire à la radiothérapie, l'ablation percutanée des tumeurs vertébrales sans conséquentes consolidation percutanée par vertébroplastie (ou technique similaire) entraîne un risque de tassement (ref).

#### E. Radiofréquence des métastases vertébrales

La première étude sur le traitement par radiofréquence des métastases vertébrales a été publiée par D.H Grönemeyer en 2002 : 10 patients présentant des métastases vertébrales, non résécables et non soulagés par chimiothérapie et radiothérapie ont bénéficié d'un traitement par radiofréquence monopolaire sous anesthésie locale à visée

palliative avec une efficacité de 90 %, sans complication neurologique. L'électrode monopolaire était repositionnée jusqu'à 4 fois pour couvrir l'ensemble de la lésion. (103)

Les premiers cas de patients traités par radiofréquence bipolaire à visée palliative ont été rapportés par X. Buy en 2006 : sous anesthésie locale, deux électrodes étaient positionnées au sein de la lésion. Le soulagement des douleurs a été obtenu chez les trois patients sans complication neurologique. (104)

Les premières mesures de prévention des lésions neurologiques thermo-induites ont été décrites à partir de 2007 : introduction de thermocouple pour monitorer la température intra canalaire (105), hydro dissection de l'espace épidual ou foraminal pour diminuer la température intra canalaire (106). Grâce à ces progrès techniques, les lésions situées à proximité du canal vertébral, auparavant exclues des protocoles car considérées à haut risque de lésions neurologiques (107), ont pu bénéficier de traitement par radiofréquence.

Plusieurs études récentes ont démontré l'efficacité d'un traitement par radiofréquence pour soulager la douleur chez les patients atteints de métastases vertébrales : L'équipe de Wallace et al. A rapporté chez 72 patients une diminution moyenne de 3.9 points sur l'échelle visuelle analogique de la douleur (EVA) à une semaine et de 2.9 points à 1 mois après le geste (108). Des résultats similaires ont été décrits par Cazzato et al. Sur une série de 11 patients avec une EVA moyenne à 7.8 avant le geste, et une EVA moyenne à 3.5 , 2 mois après la procédure (109).La radiofréquence bipolaire a aussi été évaluée dans le cadre du contrôle tumoral local : Sur 26 patients traités, 25 patients (96%) n'ont pas présenté de récurrence tumorale sur l'imagerie de suivi réalisée en moyenne à 16 semaines après le geste opératoire, dans l'étude de Tomasian et al (110) En raison d'une littérature relativement pauvre concernant cette technique et des améliorations techniques récentes notre hypothèse de recherche a été la suivante : en augmentant la température du traitement par radiofréquence au-dessus des valeurs

standards utilisées, la destruction tumorale obtenue serait plus importante avec un bénéfice clinique escompté sur la douleur et le contrôle tumoral.

## Méthode

This single-center retrospective observational study was approved by the institutional review board with permission to perform chart review and a waiver of written informed consent. Our institutional radiological information system (Xplore; EDL, La Seyne-sur-Mer, France) was queried to retrieve all consecutive patients with spinal malignancies who underwent bipolar radiofrequency ablation (b-RFA) from January 2016 to May 2019). Two keywords were entered simultaneously (“bipolar radiofrequency ablation” and “spine tumor”). This search identified 34 patients with 40 spinal tumors (39 metastases and 1 chondrosarcoma; 6 patients received b-RFA in 2 vertebral levels in the same or in different interventional sessions). Procedural reports were screened to identify tumors that were treated with an increased target temperature protocol ( $> 70^{\circ}\text{C}$ ); and the first 3 tumors (2 metastases and 1 chondrosarcoma) in the first 3 consecutive patients of the series were excluded since they were treated with a standard temperature protocol ( $70^{\circ}\text{C}$ ).

Therefore, in the whole, there were 31 patients (20 women, 11 men; mean age of  $62.4 \pm 10.5$  [SD] years; range: 40-78 years) with 37 (metastases) tumors that were included in the final analysis.

Patients were offered b-RFA following the decision of a multidisciplinary tumor board including medical and radiation oncologists, orthopedic surgeons, anesthesiologists, and interventional radiologists. Depending on the clinical status of the patient, extent of the metastatic disease and life expectancy, the multidisciplinary tumor board proposed the percutaneous treatment as a “stand-alone” treatment or as part of a more complex

therapeutic strategy for either pain management, prevention of complications or as a curative treatment. Pain management was considered for patients with pain scores  $\geq 4/10$  in the 24h period according to the 0-10 visual analogue scale (VAS) with or without analgesics; such palliative treatment was proposed as a first-line treatment or after failure of RT (*i.e.*, patients with persistent or recurring pain after RT without any prospect for further irradiation due to reaching the maximum permitted radiation dose).

Prevention of complications related to the growth of the target tumor was considered for patients with tumors growing towards the posterior 1/3 of the vertebral body to prevent invasion of the spinal canal. Curative treatment was considered in patients with an oligometastatic (*i.e.*, less than 3 bone or visceral metastases with a size  $<3$  cm) or oligoprogressive malignant disease (*i.e.*, single progressive metastasis despite good overall control of the systemic disease with systemic therapies to achieve complete tumor destruction).

Patients with irreversible coagulopathy, active sepsis, risks from anesthesia, limited life expectancy ( $< 1$  month), focal neurological signs related to the target tumor, and with unstable tumors (*i.e.*, spinal instability neoplastic score  $> 7$ ) were not treated.

### **Bipolar radiofrequency ablation**

B-RFA procedures were performed under cone-beam CT (CBCT) or combination of CT and fluoroscopy guidance by five interventional radiologists (RLC, PA, GK, JG, AG) with varying experience (3-27 years) in bone tumor ablation. All b-RFA were performed under general anesthesia. Antibiotic prophylaxis (2g cefazolin) was systematically administered intravenously before the procedure.

A low-power (maximum 20 Watts per electrode) b-RFA system (Osteocool<sup>®</sup>; Medtronic) was utilized in all cases with one or two internally cooled 17 Gauge (G) electrodes

deployed through 10-13 G vertebroplasty bone trocars (Optimed, Germany). Variable active electrode tip lengths (7, 10, 15 and 20 mm) were applied. The selected b-RFA system adapted energy delivery based on the impedance feedback coming from the target tumor. The goal was to progressively deliver the RFA energy to the index tumor until the target temperature established at the beginning of the procedure ( $> 70^{\circ}\text{C}$ ) was reached and kept constant for the remaining ablation time.

The standard treatment is based on a bi-pedicular approach performed with two electrodes, whose tips are spaced 8-10 mm apart as previously described. Briefly, the ablation zone resulting from each electrode coalesced in a single large ablation area, almost covering the entire vertebral body, including its posterior third in the midline.

Nevertheless, according to the size and location of the tumor, and the expected goal of the procedure, on a per-tumor basis, the operator selected the number of electrodes and their geometrical disposal (mono- or bi-pedicular, the length of their active tips, the target temperature, and the number of ablation cycles). Similarly, on a per tumor-basis, the operator chose whether to adopt or not ancillary protective measures to prevent injury to the spinal cord and nerve roots.

Regarding ablation parameters, a standard ablation protocol is automatically proposed by the manufacturer with fixed target temperature ( $70^{\circ}\text{C}$ ) and impedance cut-off at which the system paused energy delivery (200 Ohm above the baseline impedance measured by the system before starting ablation). Nevertheless, these and other ablation parameters could be adapted to boost or limit the ablation zone. Following the first 3 patients who were treated with the standard protocol proposed by the manufacturer and thus excluded from the present analysis, we systematically increased the target temperature above  $70^{\circ}\text{C}$  (up to  $95^{\circ}\text{C}$ ); as well as the impedance cut-off (above 200 but below 400 Ohm, especially when tumors with mixed density were treated) at which the generator paused energy delivery. These changes were done to avoid pausing during

ablation, thus granting continuous and effective temperature rise with the intent to achieve large ablation zones.

Two different protective systems were applied alone or in combination : 20G blunt-tip thermocouples to monitor temperature changes at the level of the posterior wall or the anterior epidural space; hydro-dissection of the epidural space performed with room-temperature 5% electrically inert dextrose solution, diluted 3-5% with iodinated contrast material to allow radiological visualization of the injected fluid. In particular, protective measures were systematically applied at the beginning of our experience with the b-RFA system; whenever the target tumor was 5 mm within the posterior wall or when a cortical disruption of this latter was noted.

At the end of the ablation, poly-methyl-methacrylate (PMMA, Osteopal<sup>®</sup>, Haraeus Medical GmbH) was injected under continuous fluoroscopic guidance through the bone trocars originally applied to deploy the electrodes, to attain vertebral augmentation.

Patients treated due to pain were followed-up clinically on an outpatient basis by the interventional radiologist performing the procedure or by the referring physician at varying intervals. In such cases, only pain evolution was evaluated. On the other hand, patients undergoing b-RFA to prevent complications or for curative reasons underwent both clinical and radiological follow-up at varying intervals and contrast-enhanced CT, MRI or PET-CT were used to assess residual (< 1 month) or recurring (> 1 month) local disease. Imaging follow-up was performed for all patients with post b-RFA complications or upcoming SREs (e.g., pain, fracture, etc.) being suspected during follow-up.

### **Data collection and definitions**

Several variables were collected. They included patients' characteristics (age, sex), tumor characteristics (location, histological nature, epidural involvement, imaging

features, associated treatments), goal of treatment (pain management, prevention of complications, curative treatment), procedure details (number of electrodes, mono- or bipedicular approach, b-RFA target temperature, total ablation time, neural protective measures, additional vertebroplasty, technical success, complications) and clinical outcome.

All treated tumors were centered on the vertebral body and their imaging presentation were classified into lytic or mixed type. For osteoblastic tumors hindering effective energy delivery due to high impedance, b-RFA was not applied and when possible, substituted with cryoablation given the easiness of the iceball to go across cortical/osteoblastic bone. Associated treatments included all the other non-percutaneous local treatments performed on the same tumor before or after b-RFA.

Technical success was defined as an index vertebra accessed with the intended number of electrodes (coaxially deployed through bone trocars) according to tumor size (*i.e.*, tumors up to 8 mm in greatest diameter were generally treated with a single electrode); ablation performed according to the temperature/impedance parameters set at the beginning of the procedure; and vertebral augmentation achieved with at least 50% of the vertebral body filled with PMMA without any clinically significant extra-osseous leakage.

Complications were classified according to the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) quality assurance document and standards for classification of complications. Major complications were defined as CIRSE grade 4-6; grade 1-3 complications were rated as minor.

Clinical outcome, specifically success, was evaluated at the last clinical/imaging follow-up available according to the treatment goal. In particular, for patients receiving b-RFA for pain management, clinical success was defined as a reduction of at least 3 points on the 0-10 VAS compared to preoperative VAS, with or without the concurrent action of

other associated treatments (e.g., analgesics such as non-steroidal drugs, opioids). For patients undergoing b-RFA to prevent complications or to achieve complete tumor destruction in oligometastatic/oligoprogressive disease, clinical success was defined as no enhancement on follow-up imaging examination or no tumor growth according to standard criteria. Clinical success was evaluated per category of intended goal.

## **Statistical analysis**

Categorical variables were expressed as raw number, proportions and percentages. continuous variables as means and standard deviations (SD). Clinical success was reported as the percentage of patients achieving the expected therapeutic result over the total number of patients included in the specific treatment group.

Fisher exact test was used to assess the clinically benefit of additional RT. *P* values <.05 were considered statistically significant.

## **RESULTATS**

Tumors were mainly located in the lumbar (22/37; 59.5%) or thoracic spine (13/37; 35.1%); the remaining were in the cervical (1/37; 2.7%) and sacral (1/37; 2.7%) regions.

The majority of tumors were metastases from breast (11/37; 29.7%) and lung (9/37; 24.3%) cancers. Metastatic epidural involvement was noted in 15/37 (40.5%) tumors.

Target tumors were lytic (25/37; 67.6%) or mixed (13/37; 32.4%); and 5/37 (13.5%) tumors extended beyond the vertebral cortical bone.

All (37/37; 100%) tumors were previously treated with one or multiple lines of systemic therapies before or after b-RFA. RT was applied in 13/37 (35.1%) tumors (5/37 [13.5%] before and 8/37 [21.6%] after b-RFA).

There were 20/37 (54.1%) tumors in 17/31 (54.8%) patients treated for pain management; 11/37 tumors (29.7%) in 9/31 (29.0%) patients to prevent tumor-related complications and 6/37 (16.2%) tumors in 5/31 (16.2%) patients to achieve complete tumor destruction due to an oligometastatic/oligoprogressive disease.

Among patients undergoing palliative treatment, 16/20 (80.0%) tumors were associated with a reduction of 3 or more points on the VAS (i.e. clinical success) at a mean follow-up of  $3.4 \pm 2.9$  (SD) months (range: 1-12 months).

In patients undergoing b-RFA to prevent complications, clinical success was calculated in 10/11 tumors since one patient with one tumor (1/37; 2.7%) was lost at follow-up. In these 10 tumors, a residual (1/10 tumor; 10.0%) or recurring (3/10 tumors; 30.0%) local disease was noted, thus accounting for a clinical success of 60.0% (6/10 tumors) with a mean follow-up of  $3.8 \pm 4.8$  (SD) months (range: 1-14 months). All recurring/residual tumors were located in the pedicle (1/4 tumor; 25.0%) or the posterior 1/3 of the vertebral body (3/4 tumors; 75.0%) but did not result in any major (grade 4-6) or minor (grade 1-3) complication at the last follow-up available.

Clinical success among patients undergoing b-RFA to achieve local tumor control due to an oligometastatic/oligoprogressive status, was 100% (6/6 tumors) with a mean follow up of  $5.0 \pm 4.6$  (SD) months (range: 0.75-10 months).

In the entire population, clinical success was achieved in 11/13 (84.6%) tumors receiving b-RFA and RT compared to 17/23 (73.9%) receiving b-RFA alone ( $P = 0.8$ );).

A double-electrode approach was applied in 30/37 (81.1%) tumors with a mono- or a bi-pedicular approach; one electrode was used in the remaining cases (7/37 tumors; 18.9%). Mean target temperature and ablation time were  $88.4 \pm 3.5$  (SD) °C (range: 80 - 90 °C) and  $17.2 \pm 8.1$  (SD) min (range: 7.5 - 45 min), respectively. In 30/37 (81.1%) tumors, ancillary protective measures were applied. A combined coaxial system allowing simultaneous thermal monitoring through the independent thermocouple and

hydrodissection of the epidural space was used in 27/37 (73.0%); thermocouple alone was used in 3/37 (8.1%) tumors.

All the treated vertebral levels (37/37; 100%) received further vertebral augmentation within the same session through simple PMMA injection (*i.e.*, vertebroplasty). No PMMA leakages resulting in a clinically evident complication were noted. Technical success was reached in all tumors (37/37; 100%).

One (1/37; 2.7%) major (grade 6) complication represented lethal sepsis in a patient with end-stage lung cancer who was treated with b-RFA and vertebral augmentation despite a paravertebral abscess misdiagnosed the day of the procedure. The abscess was drained two days after the procedure, and a targeted antibiotic therapy was established; nevertheless, the patient died 3 weeks later as a result of sepsis complications.

## DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, une procédure percutanée combinant un système de radiofréquence bipolaire et une vertébroplastie a été utilisée afin d'obtenir un soulagement des douleurs, un contrôle tumoral local ou en prévention des complications liée à la tumeur vertébrale. Notre analyse a montré que cette technique n'est pas source de morbidité : aucune complication notamment neurologique n'a été observée chez les 37 patients ; une seule complication majeure a été relevée, sans lien avec la procédure chez un patient traité alors qu'il présentait un abcès para-vertébral de petite taille non visualisé sur l'imagerie pré thérapeutique. Cette procédure est efficace pour traiter à but palliatif les douleurs des patients ou pour contrôler la tumeur au niveau local chez les patients mono/oligo métastatiques avec un objectif atteint dans respectivement 80% et 100 % des cas.

Sayed et al. ont de la même manière traité 30 patients par radiofréquence bipolaire combinée à une vertébroplastie percutanée : l'EVA moyenne notée à 5,77 est descendue à 2,64 à 1 mois et 2,61 à 3 mois après l'intervention (106). Dans une série rétrospective américaine portant sur une cohorte de 92 patients, l'EVA moyenne à 7,51 avant le geste descendant à 1,73, 2,25 et 1,75 à respectivement 1 semaine, 1 mois et 6 mois après la procédure (107). Wallace et al. a observé un taux de contrôle tumoral local de 89%, 74% et 70% à respectivement 3 mois, 6 mois et 1 an après le traitement de 55 métastases vertébrales (108). Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés dans la littérature.

Les résultats cliniques les moins favorables concernent le sous-groupe traité en prévention des complications liées à la tumeur vertébrale. Une partie des patients sélectionnés, en situation de multiples échecs thérapeutiques, présentait des lésions évoluées avec notamment une lyse corticale et un envahissement des parties molles péri vertébrales, facteurs de risque d'échec du traitement. 4 lésions traitées sur 10 ont récidivé sur les contrôles par imagerie à distance de l'intervention et ont été considérés comme un échec du traitement. Cependant cette récurrence n'a pas eu de conséquence sur le plan clinique : aucun symptôme à type de compression médullaire n'a été observé chez ces patients.

Dans notre série, la radiofréquence bipolaire était systématiquement couplée à un geste complémentaire de vertébroplastie afin d'éviter le risque de fracture secondaire.

Cazzato et al. ont démontré que cette procédure combinée est plus efficace que la radiofréquence bipolaire seule pour soulager les douleurs. Le meilleur résultat serait obtenu en couplant radiofréquence bipolaire, vertébroplastie et radiothérapie (109).

Dans l'étude de Di Staso, le taux de réponse global à 3 mois après la procédure était de 93,3% dans le groupe traité par radiofréquence et radiothérapie contre 59,9% dans le

groupe traité par radiofréquence seule sans différence significative décelée au niveau de la morbidité (110). Nous n'avons pas réussi à démontrer de manière significative cet effet synergique en raison d'un effectif limité de patients. D'après l'ensemble de ces données, et sachant que le risque de fracture secondaire après radiothérapie n'est pas négligeable (51), un traitement combiné par radiofréquence bipolaire, vertébroplastie et radiothérapie serait efficace pour soulager les douleurs chez les patients atteints de métastases vertébrales.

Les procédures ont été réalisées avec une température cible augmentée ( $>70^{\circ}$ ) par rapport aux protocoles standards proposés par le constructeur. L'élévation de la température étant un facteur clé pour optimiser la nécrose induite, ce changement de procédés a permis d'obtenir des résultats satisfaisants notamment dans le groupe des patients traités à but curatif (100% de contrôle tumoral). Il est d'autant plus important, avec ces températures élevées, d'associer des techniques de prévention des complications thermo-induites : avec le monitoring de la température intra canalaire associée à l'hydrodissection épidurale le geste peut être réalisé dans des conditions de sécurité optimale. D'autres mesures de prévention plus techniques sont apparues comme le monitoring neurophysiologique peropératoire : le principe est d'enregistrer les potentiels évoqués somesthésiques et moteurs en cours de procédure afin de détecter tout changement de la conduction nerveuse en temps réel. Cette technique est très efficace pour détecter les lésions nerveuses avec une sensibilité et spécificité calculée à 93% et 99% dans une étude prospective réalisée sur 2728 patients (111). La collaboration avec les anesthésistes est importante car les drogues utilisées (curares) peuvent interagir et inhiber les potentiels évoqués moteurs. Le temps de procédure est plus long, environ 45 minutes à une heure de plus, pour installer les électrodes et calibrer les données (111).

Les principales limites de cette étude sont liées à son caractère rétrospectif limitant par exemple l'évaluation de la gestion de la douleur pour les patients traités à but palliatif à un seul critère clinique quantitatif (échelle de l'EVA). Il est difficile d'extrapoler ces résultats car l'effectif de chaque sous-groupe est limité tout comme le suivi de ces patients (entre 4 et 5 mois en moyenne).

En conclusion, la radiofréquence bipolaire combinée à la vertébroplastie percutanée est une procédure efficace pour traiter les douleurs à but palliatif et pour contrôler localement les lésions des patients mono ou oligo-métastatiques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dallas SL, Bonewald LF. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte: Dallas & Bonewald. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2010;1192(1):437-43.
2. Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol.* août 1999;27(8):1229-41.
3. Department of Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Research Laboratories, Children's Hospital Boston, Boston MA, USA, Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater.* 1 avr 2008;15:53-76.
4. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop.* janv 1990;(250):261-76.
5. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* mai 2003;423(6937):337-42.
6. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2014;25 Suppl 3:iii124-137.
7. Kakhki VRD, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian A-S, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2013;16(2):66-9.
8. Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto LL, Madsen MT, Bushnell DL, et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood.* 15 févr 1994;83(4):958-63.
9. Chavez-Macgregor M, Aviles-Salas A, Green D, Fuentes-Alburo A, Gómez-Ruiz C, Aguayo A. Angiogenesis in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2005;11(15):5396-400.
10. Esposito M, Kang Y. Targeting tumor-stromal interactions in bone metastasis. *Pharmacol Ther.* févr 2014;141(2):222-33.
11. Michigami T, Shimizu N, Williams PJ, Niewolna M, Dallas SL, Mundy GR, et al. Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and alpha(4)beta(1)-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood.* 1 sept 2000;96(5):1953-60.
12. Jorcyk C, Tawara K, Jorcyk C. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies. *Cancer Manag Res.* mai 2011;177.
13. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell.* juin 2003;3(6):537-49.
14. Iyengar P, Combs TP, Shah SJ, Gouon-Evans V, Pollard JW, Albanese C, et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. *Oncogene.* 25 sept 2003;22(41):6408-23.

15. Ando K, Mori K, R dini F, Heymann D. RANKL/RANK/OPG: key therapeutic target in bone oncology. *Curr Drug Discov Technol.* sept 2008;5(3):263-8.
16. Sawant A, Deshane J, Jules J, Lee CM, Harris BA, Feng X, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells Function as Novel Osteoclast Progenitors Enhancing Bone Loss in Breast Cancer. *Cancer Res.* 15 janv 2013;73(2):672-82.
17. Batoon L, Millard SM, Wullschleger ME, Preda C, Wu AC-K, Kaur S, et al. CD169+ macrophages are critical for osteoblast maintenance and promote intramembranous and endochondral ossification during bone repair. *Biomaterials.* mars 2019;196:51-66.
18. Shiozawa Y, Eber MR, Berry JE, Taichman RS. Bone marrow as a metastatic niche for disseminated tumor cells from solid tumors. *BoneKEy Rep.* 2015;4:689.
19. Price TT, Burness ML, Sivan A, Warner MJ, Cheng R, Lee CH, et al. Dormant breast cancer micrometastases reside in specific bone marrow niches that regulate their transit to and from bone. *Sci Transl Med.* 25 mai 2016;8(340):340ra73-340ra73.
20. Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, Hua Khoo W, Terry RL, Down J, et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun.* 3 d c 2015;6:8983.
21. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* juin 2001;27(3):165-76.
22. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* janv 1987;55(1):61-6.
23. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer.* 06 2018;18(1):44.
24. Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine.* janv 1990;15(1):1-4.
25. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 1 janv 2000;50(1):7-33.
26. Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J, et al. Cancer Pain: Part 1: Pathophysiology; Oncological, Pharmacological, and Psychological Treatments: A Perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med.* mai 2010;11(5):742-64.
27. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci.* 30 nov 2019;20(23).
28. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. Bone and cancer: the osteoncology. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis.* mai 2013;10(2):121-3.
29. Rust en T, Moum T, Padilla G, Paul S, Miaskowski C. Predictors of Quality of Life in Oncology Outpatients with Pain from Bone Metastasis. *J Pain Symptom Manage.* sept 2005;30(3):234-42.

30. Grill V, Ho P, Body JJ, Johanson N, Lee SC, Kukreja SC, et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1991;73(6):1309-15.
31. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20):6243s-9s.
32. Alexandru D, So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J.* 2012;16(4):46-51.
33. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment: *Pain.* janv 1997;69(1):1-18.
34. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* juin 2003;15(4):211-7.
35. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 2 sept 2020]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/>
36. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician Med Fam Can.* juin 2010;56(6):514-7, e202-205.
37. Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Mönkkönen J, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* mai 1999;24(5):73S-79S.
38. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2002;302(3):1055-61.
39. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.* 1 juin 2000;60(11):2949-54.
40. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino FH, Delmas PD, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res.* 15 sept 1997;57(18):3890-4.
41. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* mars 2008;19(3):420-32.
42. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 août 2003;21(16):3150-7.
43. Campagnaro E, Reimers MA, Qin A, Alva AS, Schneider BJ, Van Poznak CH. Use of Bone-Modifying Agents in Myeloma and Bone Metastases: How Recent Dosing Interval Studies Have Affected Our Practice. *J Oncol Pract.* 2018;14(8):457-64.

44. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 févr 2009;360(7):679-91.
45. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures: Denosumab: rare toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol*. août 2017;13(4):266-76.
46. Osborn VW, Lee A, Yamada Y. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Malignancies. *Technol Cancer Res Treat*. 01 2018;17:1533033818802304.
47. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 16 mai 2003;300(5622):1155-9.
48. Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG, Lord EM. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juin 2005;174(12):7516-23.
49. Yarnold JR. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up On behalf of the Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol*. août 1999;52(2):111-21.
50. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 1999;52(2):101-9.
51. Wu JS-Y, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2003;55(3):594-605.
52. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Hees K, Bruckner T, et al. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases - a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):859.
53. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 mars 1995;31(5):1093-112.
54. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S42-49.
55. Cox BW, Jackson A, Hunt M, Bilsky M, Yamada Y. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2012;83(5):e661-667.
56. Sahgal A, Whyne CM, Ma L, Larson DA, Fehlings MG. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Lancet Oncol*. juill 2013;14(8):e310-320.

57. Al-Omair A, Smith R, Kiehl T-R, Lao L, Yu E, Massicotte EM, et al. Radiation-induced vertebral compression fracture following spine stereotactic radiosurgery: clinicopathological correlation. *J Neurosurg Spine*. mai 2013;18(5):430-5.
58. Nater A, Sahgal A, Fehlings M. Management - spinal metastases. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:239-55.
59. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. déc 1980;53(6):741-8.
60. Findlay GF. The role of vertebral body collapse in the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1987;50(2):151-4.
61. Lee C-H, Kwon J-W, Lee J, Hyun S-J, Kim K-J, Jahng T-A, et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: a meta-analysis. *Spine*. 20 avr 2014;39(9):E587-592.
62. Barzilai O, Laufer I, Robin A, Xu R, Yamada Y, Bilsky MH. Hybrid Therapy for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Technique for Separation Surgery and Spine Radiosurgery. *Oper Neurosurg Hagerstown Md*. 01 2019;16(3):310-8.
63. Kim JM, Losina E, Bono CM, Schoenfeld AJ, Collins JE, Katz JN, et al. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine*. 1 janv 2012;37(1):78-84.
64. Hansen-Algenstaedt N, Kwan MK, Algenstaedt P, Chiu CK, Viezens L, Chan TS, et al. Comparison Between Minimally Invasive Surgery and Conventional Open Surgery for Patients With Spinal Metastasis: A Prospective Propensity Score-Matched Study. *Spine*. 15 mai 2017;42(10):789-97.
65. 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 Lond Engl*. 4 mars 2014;9:69.
66. Deramond H, Depriester C, Galibert P, Le Gars D. PERCUTANEOUS VERTEBROPLASTY WITH POLYMETHYLMETHACRYLATE. *Radiol Clin North Am*. mai 1998;36(3):533-46.
67. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology*. août 1996;200(2):525-30.
68. Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, et al. Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2009;20(12):1943-7.
69. Sørensen ST, Kirkegaard AO, Carreon L, Rousing R, Andersen MØ. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine J*. juin 2019;19(6):1067-75.

70. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 25 sept 2010;376(9746):1085-92.
71. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 6 août 2009;361(6):569-79.
72. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, Homik J, Jones CA, Golmohammadi K, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Musculoskeletal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 4 avr 2018 [cité 15 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006349.pub3>
73. Wegener B, Zolyniak N, Gülecüyüz MF, Büttner A, von Schulze Pellengahr C, Schaffer V, et al. Heat distribution of polymerisation temperature of bone cement on the spinal canal during vertebroplasty. *Int Orthop*. mai 2012;36(5):1025-30.
74. Danilewicz-Stysiak Z. Experimental investigations on the cytotoxic nature of methyl methacrylate. *J Prosthet Dent*. juill 1980;44(1):13-6.
75. Tsoumakidou G, Too CW, Koch G, Caudrelier J, Cazzato RL, Garnon J, et al. CIRSE Guidelines on Percutaneous Vertebral Augmentation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. mars 2017;40(3):331-42.
76. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, Westesson P-L. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2004;25(2):175-80.
77. Cloft HJ, Jensen ME. Kyphoplasty: an assessment of a new technology. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2007;28(2):200-3.
78. Vrionis FD, Hamm A, Stanton N, Sullivan M, Obadia M, Miguel RV. Kyphoplasty for tumor-associated spinal fractures. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. janv 2005;9(1):35-9.
79. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mars 2011;12(3):225-35.
80. Gu CN, Brinjikji W, Evans AJ, Murad MH, Kallmes DF. Outcomes of vertebroplasty compared with kyphoplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerventional Surg*. juin 2016;8(6):636-42.
81. Gangi A, Kastler B, Klinkert A, Dietemann JL. Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. *J Comput Assist Tomogr*. déc 1994;18(6):932-5.
82. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*. déc 2009;59(3):229-43.
83. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, Farrell MA, Goetz MP, Rubin J, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation--prospective trial interim analysis. *Radiology*. nov 2006;241(2):572-80.

84. Tomasian A, Wallace A, Northrup B, Hillen TJ, Jennings JW. Spine Cryoablation: Pain Palliation and Local Tumor Control for Vertebral Metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2016;37(1):189-95.
85. Auloge P, Cazzato RL, Rousseau C, Caudrelier J, Koch G, Rao P, et al. Complications of Percutaneous Bone Tumor Cryoablation: A 10-year Experience. *Radiology.* 2019;291(2):521-8.
86. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2010;33(4):706-13.
87. Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, Koch G, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* déc 2016;33(12):140.
88. Deschamps F, Farouil G, Ternes N, Gaudin A, Hakime A, Tselikas L, et al. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur Radiol.* août 2014;24(8):1971-80.
89. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol.* 1977 1976;39(2):69-76.
90. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound Off J Eur Fed Soc Ultrasound Med Biol.* juin 2001;13(2):129-47.
91. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol.* août 1995;2(8):670-4.
92. Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, et al. Large (>or=5.0-cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology.* juill 2008;248(1):288-96.
93. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg.* juill 1999;230(1):1-8.
94. Leveillee RJ, Hoey MF. Radiofrequency Interstitial Tissue Ablation: Wet Electrode. *J Endourol.* oct 2003;17(8):563-77.
95. Mulier S, Miao Y, Mulier P, Dupas B, Pereira P, de Baere T, et al. Electrodes and multiple electrode systems for radiofrequency ablation: a proposal for updated terminology. *Eur Radiol.* avr 2005;15(4):798-808.
96. Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB, Clouse ME. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* août 1999;10(7):907-16.
97. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):908-43.
98. Alberti N, Buy X, Frulio N, Montaudon M, Canella M, Gangi A, et al. Rare complications after lung percutaneous radiofrequency ablation: Incidence, risk factors, prevention and management. *Eur J Radiol.* juin 2016;85(6):1181-91.

99. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2011;197(4):W576-580.
100. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study. *Radiology.* févr 2003;226(2):441-51.
101. Yamane T, Tateishi A, Cho S, Manabe S, Yamanashi M, Dezawa A, et al. The Effects of Hyperthermia on the Spinal Cord: *Spine.* nov 1992;17(11):1386-91.
102. Nakatsuka A, Yamakado K, Maeda M, Yasuda M, Akeboshi M, Takaki H, et al. Radiofrequency Ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *J Vasc Interv Radiol.* juill 2004;15(7):707-12.
103. Grönemeyer DHW, Schirp S, Gevargez A. Image-Guided Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors: Preliminary Experience with an Expandable Array Electrode. *Cancer J.* janv 2002;8(1):33-9.
104. Buy X, Basile A, Bierry G, Cupelli J, Gangi A. Saline-Infused Bipolar Radiofrequency Ablation of High-Risk Spinal and Paraspinal Neoplasms. *Am J Roentgenol.* mai 2006;186(5\_supplement):S322-6.
105. Nakatsuka A, Yamakado K, Takaki H, Uraki J, Makita M, Oshima F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful spinal tumors adjacent to the spinal cord with real-time monitoring of spinal canal temperature: a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* janv 2009;32(1):70-5.
106. Gangi A, Alizadeh H, Wong L, Buy X, Dietemann J-L, Roy C. Osteoid Osteoma: Percutaneous Laser Ablation and Follow-up in 114 Patients. *Radiology.* janv 2007;242(1):293-301.
107. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, et al. Percutaneous Image-Guided Radiofrequency Ablation of Painful Metastases Involving Bone: A Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 15 janv 2004;22(2):300-6.
108. Wallace AN, Greenwood TJ, Jennings JW. Radiofrequency ablation and vertebral augmentation for palliation of painful spinal metastases. *J Neurooncol.* août 2015;124(1):111-8.
109. Cazzato RL, Garnon J, Caudrelier J, Rao PP, Koch G, Gangi A. Low-power bipolar radiofrequency ablation and vertebral augmentation for the palliative treatment of spinal malignancies. *Int J Hyperthermia.* 17 nov 2018;34(8):1282-8.
110. Tomasian A, Hillen TJ, Chang RO, Jennings JW. Simultaneous Bipedicular Radiofrequency Ablation Combined with Vertebral Augmentation for Local Tumor Control of Spinal Metastases. *Am J Neuroradiol.* sept 2018;39(9):1768-73.
111. Sutter M, Eggspuehler A, Jeszenszky D, Kleinstueck F, Fekete TF, Haschtmann D, et al. The impact and value of uni- and multimodal intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) on neurological complications during spine surgery: a prospective study of 2728 patients. *Eur Spine J.* mars 2019;28(3):599-610.

**AUTEUR : Nom :** Mayer

**Prénom :** Théo

**Date de soutenance :** 13 Octobre 2020

**Titre de la thèse :** Traitement des métastases vertébrales par radiofréquence bipolaire : évaluation de la gestion de la douleur et du contrôle tumoral

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Imagerie interventionnelle

**DES + spécialité :** Radiodiagnostic et imagerie médicale

**Mots-clés :** métastases vertébrales ; radiofréquence ; bipolaire ; douleur ; contrôle tumoral

**Objectif :**

Les métastases osseuses sont un enjeu de santé publique source de plusieurs complications impliquant douleur, fractures, et compression médullaire. Le principe de l'étude est d'évaluer l'efficacité du traitement des métastases vertébrales par radiofréquence bipolaire dans le cadre de l'évaluation de la douleur et du contrôle tumoral local.

**Méthodes :**

31 patients avec 37 métastases vertébrales traités par radiofréquence bipolaire et vertébroplastie ont été inclus consécutivement de manière rétrospective entre Janvier 2016 et Mai 2019 : 20 femmes et 11 hommes avec une moyenne d'âge de 62,4 ans.

**Résultats :**

Le traitement par radiofréquence bipolaire couplée à une vertébroplastie a été un succès technique pour les 37 métastases (100%). Une seule complication majeure (2,7%) a été observée sans lien avec la technique opératoire. Dans le groupe de patients traités à visée palliative, 16 des 20 métastases (80%) ont été efficacement traitées avec une baisse de plus de trois points sur l'échelle visuelle analogique de la douleur avec un suivi moyen de 3,5 mois. Dans le groupe de patients traités à but de contrôle tumoral local, 6 sur 6 métastases (100%) ont été traitées de manière efficace sans récurrence ou reliquat avec un suivi moyen de 5 mois. Les résultats les moins favorables ont été obtenus dans le groupe traité en prévention des complications neurologiques liées à la métastase vertébrale : 6 des 10 métastases (60%) ont été traitées de manière efficace.

**Conclusion :**

La radiofréquence couplée à la vertébroplastie est efficace pour traiter les métastases vertébrales à but antalgique ou pour le contrôle tumoral local. Les résultats sont sous optimaux concernant les patients traités en prévention des complications liées à la progression tumorale.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Anne COTTEN

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Afshin GANGI - Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Roberto-Luigi CAZATTO