



HAL
open science

Caractérisation des complications osseuses éligibles pour une vertébroplastie chez des patients atteints d'un cancer de prostate

Julie Lallier

► **To cite this version:**

Julie Lallier. Caractérisation des complications osseuses éligibles pour une vertébroplastie chez des patients atteints d'un cancer de prostate . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01417664

HAL Id: dumas-01417664

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01417664>

Submitted on 15 Dec 2016

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

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

Université de Bordeaux – Victor Segalen

U.F.R des sciences médicales

Année 2016 - Thèse n°3085

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Oncologie médicale

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Le 3 Octobre 2016

par

Julie LALLIER

Née le 29 Novembre 1987 à Nantes (44)

**CARACTERISATION DES COMPLICATIONS OSSEUSES ELIGIBLES POUR UNE
VERTEBROPLASTIE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE PROSTATE**

**VERTEBROPLASTY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RAISES SKELETAL MORBIDITY
CHARACTERIZED BY BONE LOSS**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD

Rapporteur : Madame le Professeur Nadine HOUEDE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD	Président
Monsieur le Professeur Ivan KRAKOWSKI	Juge
Monsieur le Professeur Pierre SOUBEYRAN	Juge
Madame le Professeur Nadine HOUEDE	Juge
Monsieur le Docteur Xavier BUY	Juge
Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD	Juge

REMERCIEMENTS

À mon directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD

Guilhem, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton implication à mener à bien ce projet et de m'avoir accompagné dans cette aventure qui m'a menée jusqu'à l'autre bout du monde. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. Je te suis reconnaissante de tout ce que ce travail m'a apporté, professionnellement, humainement et émotionnellement. Tu comprendras que cette thèse représente bien plus pour moi qu'un ouvrage formel. Il s'agit d'une expérience unique que j'ai vécu grâce et avec toi, qui m'a construite et reconstruite. Merci pour ta rigueur, tes encouragements, ta disponibilité et ta réactivité malgré la distance géographique (mails, skype, whatsapp, tous les moyens étaient bons). J'espère te rendre tout ce que tu m'as apporté.

À mon rapporteur

Madame le Professeur Nadine HOUEDE

Madame, vous avez accepté d'être mon rapporteur de thèse. Merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir fait le déplacement. Merci d'avoir accepté d'emblée de vous impliquer dans ce travail, pour l'intérêt que vous avez manifesté et pour votre rapport favorable.

À mon Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Monsieur, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci d'avoir spontanément accepté cette invitation en ce jour si important pour moi.

Merci pour votre disponibilité, votre humanité, et votre implication dans mon parcours mais aussi dans celui de chacun de vos internes, qui ont la chance de vous avoir comme coordonnateur de DES.

Monsieur le Docteur Xavier BUY

Xavier, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Ton aide et tes conseils m'ont été précieux. Merci pour ton soutien, merci de m'avoir apporté quelques connaissances dans ce domaine merveilleux qu'est la radiologie interventionnelle. Merci pour tout le travail que tu as fourni malgré ton emploi du temps très chargé. Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme. Ta gentillesse et ta disponibilité m'ont beaucoup touché.

Monsieur le Professeur Pierre SOUBEYRAN

Monsieur, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Merci d'avoir accepté d'emblée et de comprendre l'importance de ce moment.

J'espère que ce travail aura suscité votre intérêt.

Monsieur le Professeur Ivan KRAKOWSKI

Monsieur, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Merci d'avoir accepté spontanément.

Merci d'avoir exprimé de l'intérêt pour mon travail, et de vous être associé à ce projet.

À mes parents. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels. Grâce à vous j'ai gardé le cap au long de ces onze années d'études, mais aussi dans la vie parfois tumultueuse. Merci pour vos encouragements sans failles. Merci de croire en moi. Je vous aime et ces quelques lignes ne sont pas assez pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir et j'espère vous rendre fiers.

À Benjamin, merci pour ta joie de vivre communicative. Merci pour le bonheur et les émotions que tu me procures avec ta musique qui me fait tant de bien. Je suis heureuse et fière de t'avoir comme petit frère.

À mamie, merci d'être toujours là pour moi depuis mon enfance et pour l'amour que tu me donnes. Merci pour le réconfort et l'apaisement que tu m'apportes.

À papy, Au Grand Gana, À Chantal, À Julien et sa petite famille, merci pour vos encouragements tout au long de mon parcours depuis « we are the champions » dans le salon la veille de mon concours de première année jusqu'aux 10% de mon salaire que je devrais bientôt vous reverser !

À mes amis du lycée, qui ont été des véritables piliers de ma vie, pour les moments inoubliables partagés et pour tous les prochains. A Ced, Flo, Gonzi, Leo, Li, Marine, Toto, Toutoune, Sam, mon SC et à Clara qui vient agrandir le club des filles ! Merci pour la joie toujours intacte que vous m'apportez à chaque retrouvaille ! Je vous souhaite le meilleur dans tous les domaines...

À Benjamin et Bruno, les 2B, merci pour ces années de fous rires, j'espère que la vie nous rapprochera à nouveau...

À Emmanuelle, merci d'avoir commencé ces études avec moi, et bon vent pour la suite !

À Hélène et Arthur et à leur petite Judith, merci pour votre soutien ces derniers mois ! Pour le plaisir de vous avoir comme nouveaux voisins !

À mes amis Bordelais,

À Claudia, merci pour ta présence, pour ton soutien. Merci pour ton amitié depuis le premier jour de notre arrivée à Bordeaux (et même avant !).

À Valérie, demoiselle d'honneur de thèse, merci pour tes conseils avisés dans tous les domaines, et pour tous ces fous rires qui nous suivent depuis cet inoubliable 2^{ème} semestre.

À Anne-Laure, merci pour tes encouragements, pour notre osmose parfaite en tant que colocataires, pour le soutien mutuel qu'on s'apporte et pour nos virées nocturnes sympathiques !

À mes co-internes radiothérapeutes et oncologues, pour partager les moments drôles et moins drôles au boulot, et pour nos réunions anonymes qui ont fait du bien pendant la thèse et qui feront du bien pendant l'assistantat et au-delà : À Camille, Coriolan, Eivind, Félix, Florent, Fred, Laura, Guillaume, Mario, Mathieu (dédicace à la soirée détente pré-impression !), Mylène, Pauline, Thomas, Valérie, Vardouhie.

Aux anciens internes devenus chefs, pour avoir montré l'exemple (ou pas !) : À Amaury, Aurélie, Charlotte, Clément, Camille, Fanny, Florie, Louis et sa Lulu, Thomas.

Au Dr Amandine Quivy, ma première chef de clinique, qui a su confirmer mon goût pour l'oncologie.

À mes co-internes et chefs d'autres horizons,

À Pierre pour m'avoir affublé d'un petit surnom qui va me suivre pour mes prochaines années à Libourne.

À Benoît, pour tes goûts musicaux certains, et Sophie pour ce 3^{ème} semestre bien sympa !

À Claire, Fanny, Simon, Gildas pour ces quelques mois de folie en réanimation.

À Déborah, Lisa, Magali, pour m'avoir fait découvrir l'anapath et pour m'avoir soutenu pendant ce semestre difficile.

À Coraline, Jonathan et Gaëlle pour leur soutien dans cette dernière ligne droite.

À Houde, pour ta gentillesse et tes pâtisseries tunisiennes. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie de maman.

À Benji, pour ton humour et ton énorme potentiel en tant que rappeur !

À Emmanuel, pour nos débriefs bachelor du mardi !

À mes amis nantais, rencontrés sur les bancs de la fac, pour s'être serrés les coudes pendant nos études et surtout pour avoir décompressé lors de quelques bonnes soirées !

À Noémie, merci pour cette année de P1 que tu as su rendre agréable.

À Elodie, partie trop tôt, merci pour ce trio de P1 que tu complétais si bien.

À Aline, Antoine, Claire, Cécile, Chloé, Florian, Géraldine, Maxime, Marine, Marion : je ne garde que de bons souvenirs !! (Oublié celui du repassage de la LCA qui me rendait inconsolable !)

À Bouclettes, le meilleur de mes copains et Candice. Beaucoup de bonheur les jeunes mariés !

Aux amis nantais rencontrés lors de mon inter-CHU à Nantes pour votre accueil.

À Charlotte, Diane, Matthieu, Valentine et au plaisir de se recroiser lors de congrès.

À Mathilde, devenue bordelaise depuis, pour mon plus grand plaisir! Merci pour tes encouragements!

À Astrid, ma fidèle Germaine, pour ton amitié précieuse. Merci d'être toujours là pour moi malgré la distance.

À ceux qui ont participé à ma construction dans les activités extra-scolaires,

À Roland, merci de m'avoir fait prendre confiance en moi.

À J.A., merci pour ces jeudis soir où on a parfois plus parlé que fait de la musique...

À Chrystel, merci de m'avoir appris la rigueur et le dépassement de moi-même, même si ce n'était pas toujours drôle à l'époque !

À l'équipe des Kylian's puis des Amazones, merci de m'avoir intégrée dans l'équipe et pour les beaux moments de sport, de podiums et de chutes dominos !

Aux équipes médicales et para-médicales rencontrées au cours de mes différents stages et qui ont participé à ma formation d'interne, au CHU de Bordeaux, à l'institut Bergonié (le 4 !!!), et au Centre René Gauducheau.

À l'équipe de Libourne, qui m'a vu faire mes premiers pas d'interne et qui s'apprête à m'accueillir en tant que Docteur !

À Anna, Maylis, Muriel, Samir, qui m'ont appris les ficelles du métier (dont l'humour noir indispensable !)

À Isa (et ton rire que j'adore) et Lucie, super-secrétaires !!

Aux IDE et AS, qui ont su m'encadrer et qui ont été patientes avec le bébé Docteur que j'étais!

Au Dr Mikael Desroches (ça va l'orthographe ?), pour ton soutien et pour ton aide dans la réalisation de mon projet en Australie.

Au Dr Marine Gross-Goupil, au Dr Jean Palussière et au Dr Paul Sargos, pour s'être associés à notre projet et pour m'avoir soutenue.

À Véronique Brouste et Benoît, pour votre aide pour la réalisation des statistiques.

Au Dr Jean-Louis Reynoard, pour votre sympathique accueil à l'Hôpital d'Angoulême.

À Anita et Boris pour leur aide et leur soutien (plus que financier !)

Enfin, merci à tous d'être là en ce jour si important pour moi...

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	11
A. GENERALITES SUR LE CANCER DE PROSTATE	11
1. Épidémiologie du cancer de prostate	11
2. Diagnostic du cancer de prostate	12
a) Examen clinique et dosages biologiques	12
b) Anatomopathologie	12
c) Dépistage	12
3. Pronostic et classifications.....	13
a) Examen clinique.....	13
b) Dosages biologiques.....	13
c) Anatomopathologie.....	14
d) IRM	14
e) Classifications	14
4. Bilan d'extension du cancer de prostate	15
B. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DE PROSTATE.....	16
1. Bases de physiopathologie	16
a) Androgéno-dépendance.....	16
(1) Récepteurs aux androgènes	16
(2) Androgènes	16
(3) Thérapies anti-androgéniques.....	18
b) Mécanismes de résistance à la castration.....	20
(1) Amplification et mutation du RA.....	20
(2) Co-activateurs et co-inhibiteurs	21
(3) Activation aberrante des voies de signalisation	21
(4) Altération de la stéroïdogénèse	21
(5) Variants des récepteurs aux androgènes	22
2. Cancer de prostate localisé.....	22
a) Tumeur à faible risque selon la classification de d'Amico	22
b) Tumeur à risque intermédiaire selon la classification de d'Amico.....	23
c) Tumeur à risque élevé selon la classification de d'Amico	23
3. Rechute biologique.....	23
4. Cancer de prostate métastatique sensible à la castration.....	24
5. Cancer de prostate métastatique résistant à la castration.....	25
a) Traitements de première ligne	25
b) Traitements de deuxième ligne et plus	28
c) Traitements en cours d'évaluation	28
d) Arbre décisionnel pour le choix des traitements dans le CPRC métastatique	29
6. Effets secondaires de l'hormonothérapie	30
a) Castration chimique ou chirurgicale.....	30
b) Hormonothérapies de seconde génération	31
C. GENERALITES SUR LA MORBIDITÉ OSSEUSE DANS LE CANCER DE PROSTATE.....	32
1. Épidémiologie de la survenue des complications osseuses dans le cancer de prostate	32
2. Nature des complications osseuses	32
3. Enjeux concernant la prise en charge de ces complications.....	34
a) Intérêt d'une prise en charge précoce	34

b) Retentissement Clinique	35
c) Retentissement Economique.....	35
4. Physiopathologie	36
a) Le tissu osseux normal.....	36
b) Métastases osseuses	37
c) Insuffisance osseuse	38
d) Mécanisme d'action des thérapies anti-resorptives	40
5. Diagnostic des complications osseuses : fractures vertébrales	41
a) Examen clinique.....	41
b) Imagerie	42
c) Anatomopathologie.....	48
D. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS OSSEUSES DANS LE CANCER DE PROSTATE.....	49
1. Mesures préventives	49
a) Prévention de l'insuffisance osseuse hormono-induite	49
(1) Evaluation du risque fracturaire	49
(2) Mesures hygiéno-diététiques.....	52
(3) Mesures médicamenteuses.....	52
(4) Arbre décisionnel	54
b) Prévention des métastases osseuses dans les CPRC	55
c) Prévention des événements osseux chez les patients métastatiques osseux	56
(1) Thérapies anti-résorptives.....	56
(2) Autres agents médicamenteux.....	58
(3) Techniques locales	58
2. Modalités thérapeutiques dans la prise en charge des fractures vertébrales.....	59
a) Prise en charge des fractures vertébrales sur ostéoporose	59
(1) Traitement « conservateur ».....	59
(2) Vertébroplastie.....	60
(3) Cyphoplastie	62
b) Prise en charge des fractures vertébrales sur métastase osseuse	62
(1) Chirurgie	62
(2) Radiothérapie externe.....	62
(3) Vertébroplastie.....	63
E. HYPOTHÈSE DE L'ÉTUDE	64
II. MATERIEL ET METHODE	65
A. Objectifs.....	65
B. Sélection des patients	66
C. Constitution de la base de données	66
D. Analyses statistiques.....	68
III. ARTICLE	70
IV. DISCUSSION	88
V. CONCLUSION.....	92
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	93
VII. ANNEXES	110

SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Production de testostérone par l’axe hypothalamo-hypophysaire	17
Figure 2 - Mécanisme d’action des androgènes extrait de Feldman <i>et al.</i> , <i>The development of androgen-independent prostate cancer</i> , <i>Nat Rev Cancer</i> , 2001 (28).....	18
Figure 3 - Mécanisme d’action de l’acétate d’abiratérone, extrait de Bastide <i>et al.</i> , <i>Le traitement Hormonal du Cancer de la Prostate</i> , <i>Progrès en Urologie</i> , 2013 (34)	19
Figure 4 - Mécanisme d’action de l’enzalutamide, extrait de Bastide <i>et al.</i> , <i>Le Traitement Hormonal du Cancer de la Prostate</i> , <i>Progrès en Urologie</i> , 2013 (34)	20
Figure 5 – Arbre décisionnel pour traitement dans le CPRC métastatique d’après les recommandations de l’EAU 2015 (70)	30
Figure 6 - Les principaux effets secondaires de l’hormonothérapie, d’après Isbarn <i>and al.</i> , <i>Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks</i> , <i>Eur Urol</i> , 2009 (91).....	31
Figure 7 - Le cercle vicieux des métastases osseuses, extrait de Gartrell <i>et al.</i> , <i>Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer</i> , <i>Nat Rev Clin Oncol</i> , 2014 (132).....	37
Figure 8 - Régulation de l’activité cellulaire ostéoblastique et ostéoclastique par l’oestradiol, extrait de Coleman <i>et al.</i> , <i>Management of cancer treatment-induced bone loss</i> , <i>Nat Rev Rheumatol</i> , 2013 (105).....	38
Figure 9 – Métastase lytique en L3 (flèche blanche) sur coupe sagittale scannographique.....	43
Figure 10 - Métastases condensantes ou ostéoblastiques (flèches blanches) sur coupe scannographique sagittale	43
Figure 11 - Métastases mixtes lytiques à prédominance ostéoblastiques de T8, T9 et T10 sur coupe scannographique coronale (a), sagittale (b) et axiale (c)	44
Figure 12 - Fracture vertébrale sur atteinte ostéoporotique avec fissure osseuse parallèle au plateau vertébral (flèche blanche) sur coupe sagittale scannographique.	44
Figure 13 - Métastase de L3 lytique (flèches blanches) sur coupes sagittales en IRM en séquence T1 (a) et T1 FS (Fat Sat : saturation de la graisse) avec injection de Gadolinium (b)	45
Figure 14 - Métastases mixtes lytiques à prédominance ostéoblastique de T8, T9 et T10 sur coupe IRM sagittale en séquence T1 (a), sagittale en séquence T1 FS gadolinium (b) et axiale T1 FS gadolinium (c)	46
Figure 15 – Fractures bénignes se traduisant par un hyposignal T1 en bande sur une IRM en coupe sagittale.....	46
Figure 16 - Scintigraphie osseuse couplée au scanner retrouvant les foyers hyperfixants osseux au niveau de T8 à T10 et L3 à L4	48
Figure 17 – Arbre décisionnel pour la prévention des complications osseuses chez les patients traités par un traitement induisant une perte osseuse, d’après Coleman <i>et al.</i> , <i>Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines</i> , <i>Annals of Oncology</i> , 2014 (108).....	55
Figure 18 – Mise en place des trocarts de vertébroplastie sous contrôle scopique	60
Figure 19 – Préparation de la résine acrylique (« ciment ») utilisée pour la technique de vertébroplastie.....	61
Figure 20 – Injection de la résine acrylique dans les corps vertébraux sous contrôle scopique.....	61

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classification pronostique du cancer de prostate localisé selon d'Amico <i>et al.</i> , <i>Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, JAMA, 1998.</i>	14
Tableau 2 – Traitements de première ligne dans le CPRCm	27
Tableau 3 – Définition des SRE et SSE correspondants	33
Tableau 4 - Estimation du risque fracturaire en fonction du nombre d'injection d'agoniste de GnRH, d'après Coleman <i>et al.</i> , <i>Management of cancer treatment-induced bone loss, Nat Rev Rheumatol, 2013 (105)</i>	34
Tableau 5 - Causes d'ostéoporose secondaire, adapté de Walsh <i>and al.</i> , <i>Osteoporosis in men, Nat Rev Endocrinol, 2013 (141)</i>	39
Tableau 6 – Diagnostic différentiel entre fracture vertébrale bénigne et maligne en radiographie standard, adapté de Laredo <i>et al.</i> , <i>Diagnostic d'un tassement vertébrale non traumatique récent, Imagerie ostéo-articulaire, (156)</i>	42
Tableau 7 – Diagnostic différentiel entre fracture vertébrale bénigne et maligne en tomodensitométrie, adapté de Laredo <i>et al.</i> , <i>Acute Vertebral collapse : CT findings in benign and malignant nontraumatic cases, Radiology, 1995 (157)</i>	45
Tableau 8 – Diagnostic différentiel entre fractures bénigne et maligne en IRM, adapté de Cuenod <i>and al.</i> , <i>Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy : Appearance on unenhanced and Gadolinium-enhanced MR-Images, Radiology, 1996 (160)</i> et de Yuh <i>and al.</i> , <i>Vertebral compression fractures : distinction between benign and malignant causes with MR Imaging, Radiology, 1989 (161)</i>	47
Tableau 9 – Éléments permettant de faire le diagnostic différentiel entre fracture vertébrale bénigne et maligne en tomodensitométrie, adapté de Laredo <i>et al.</i> , <i>Acute Vertebral collapse : CT findings in benign and malignant nontraumatic cases, Radiology, 1995 (157)</i>	67
Tableau 10 – Éléments permettant de faire le diagnostic différentiel entre fractures bénigne et maligne en IRM, adapté de Cuenod <i>and al.</i> , <i>Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy : Appearance on unenhanced and Gadolinium-enhanced MR-Images, Radiology, 1996 (160)</i> et de Yuh <i>and al.</i> , <i>Vertebral compression fractures : distinction between benign and malignant causes with MR Imaging, Radiology, 1989 (161)</i>	68

ABREVIATIONS :

3 β HSD1 : 3 β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 1

AANS : Anti-Androgènes Non Stéroïdiens

ACTH : Adrenocorticotropique Hormone : Hormone Adrénocorticotrope

ADL : Activities of Daily Living : Activités de la vie quotidienne

AFU : Association Française d'Urologie

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide Ribonucléique messager

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BAC : Blocage Androgénique Complet

CPRC : Cancer de Prostate Résistant à la Castration

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

DMO : Densité Minérale Osseuse

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGS : Évaluation Gériatrique Standardisée

ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Gy : Gray : un Gray = un joule par kilogramme

HIFU : Ultrasons Focalisés à Haute Intensité

IADL : Instrumental Activities of Daily Living : Activités instrumentales de la vie quotidienne

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

LBD : Ligand Biding Domain : Domaine Liant le Ligand

LH : Luteinizing Hormone : Hormone Lutéinisante

LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone : Hormone de Libération des gonadotrophines Hypophysaires

MMSE : Mini-Mental State Examination

MNA : Mini-Nutritional Assessment

NTD : N-Terminal Domain : Domaine Amino-Terminal

OPG : Ostéoprotégérine

OS : Overall Survival (Survie Globale)

PAL : Phosphatases Alcalines

PFS : Progression Free Survival (Survie Sans Progression)

PGE2 : Prostaglandine

PMMA : Polyméthylmétacrylate

PSA : Prostate Specific Antigen

PSAd : Densité du PSA : Taux du PSA rapporté au volume prostatique

PSAdtz : Densité du PSA : Taux du PSA rapporté au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate

PSA L/T : Prostate Specific Antigen Libre sur Total

PTH : Parathormone

RA : Récepteur aux Androgènes

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

RE : Récepteurs aux oestrogènes

SHBG : Sex-Hormone Binding Globulin

SRC : Steroid Receptor Coactivators : Récepteurs aux Stéroïdes Co-activateurs

SRE : Skeletal Related Events

SSE : Symptomatic Skeletal Events

STIR : Short TI Inversion Recovery

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor

TR : Toucher Rectal

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION

A. GENERALITES SUR LE CANCER DE PROSTATE

1. Épidémiologie du cancer de prostate

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique. Il regroupe différentes histologies dont la plus fréquente est l'adénocarcinome qui se développe préférentiellement dans la partie périphérique de la prostate. Les autres formes histologiques beaucoup plus rares sont le carcinome neuro-endocrine, de type à petites cellules et le sarcome.

- DANS LE MONDE

Le cancer de la prostate est la 4^{ème} cause de cancer dans le monde (et 2^{ème} cause chez les hommes) avec 1,1 million de nouveaux cas et 307 000 décès par an. C'est la 5^{ème} cause de décès par cancer chez les hommes. L'incidence est beaucoup plus importante dans les pays développés (presque 70% des cas), reflétant la pratique plus fréquente des dosages de PSA. La mortalité varie géographiquement mais de manière moins importante avec un taux standardisé qui passe de 3 à 30/100 000. Les pays en voie de développement sont plus touchés avec 165 000 décès par an malgré un taux d'incidence faible. Le taux de mortalité est plus important dans la population noire (1).

- EN FRANCE

En France, le cancer de la prostate se situe au premier rang des cancers chez l'homme, nettement devant les cancers du poumon et colorectaux. L'incidence a été estimée par l'Institut National du Cancer (l'INCa) en 2012 à 56 841 nouveaux cas par an. Ceci repose sur l'hypothèse d'une stabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012. L'évolution de l'incidence est assez chaotique avec une forte augmentation entre 1980 et 2005 puis un ralentissement de la croissance : le taux d'incidence standardisé est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-année en 1980 à 127,1 en 2005, et n'est plus que de 99,4 en 2009. La mortalité a diminué avec 8 876 décès estimés en 2012 (2). Le taux de mortalité augmente avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (*Annexes 1, 2*). La majoration de l'incidence s'explique par le vieillissement de la population, l'amélioration des techniques diagnostiques et la pratique croissante des dosages de PSA, alors que la baisse de mortalité est le fait de diagnostics plus précoces et de progrès thérapeutiques constants. Il s'agit de la 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon et de la 4^{ème} cause sur l'ensemble de la population (3).

2. Diagnostic du cancer de prostate

a) Examen clinique et dosages biologiques

Le toucher rectal (TR) en association avec le dosage des PSA reste recommandé pour le diagnostic du cancer de la prostate. Un cancer de prostate est évoqué devant un nodule dur, irrégulier, non douloureux. Une induration est une indication à la réalisation de biopsies. L'examen clinique peut également rechercher des signes d'extension ganglionnaire ou métastatique tels qu'un œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par adénopathies métastatiques) ou des douleurs osseuses. La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/mL. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % (4). Le dosage sérique du PSA libre peut être utilisé en 2^{ème} intention chez les hommes qui ont déjà eu une première série de biopsies négatives. La valeur seuil du rapport PSA L/T (PSA Libre/Total) qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % (4).

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdtz). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/mL.

L'évolution du PSA (cinétique, temps de doublement) est enfin un élément qui rentre en ligne de compte dans le diagnostic, même si son utilisation est mal standardisée.

Le score PCA3, un gène non codant exprimé par le cancer de la prostate dont l'ARNm (Acide Ribonucléique messenger) est dosé dans les urines, n'est pas recommandé en pratique clinique. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt pour réduire le risque d'une seconde série de biopsie inutile après une première série négative (5).

b) Anatomopathologie

Le diagnostic anatomo-pathologique s'effectue sur biopsies prostatiques. Un schéma à 12 prélèvements reste recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. L'anatomo-pathologiste doit préciser : la longueur de la biopsie, la longueur du foyer tumoral, le type histologique, le score de Gleason, la présence ou non d'une extension extra-capsulaire, d'une infiltration péri-nerveuse et d'une invasion vasculaire (*Annexes 3, 4, 5*).

c) Dépistage

L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande une détection précoce individualisée du cancer de prostate. La détection est fondée sur le TR et le dosage du PSA total chez les hommes sans poly-pathologie à partir de 50 ans. Selon l'European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), un bénéfice en termes de survie spécifique de 21 %

est démontré à 11 ans chez les hommes de 55 à 69 ans avec une diminution de 41 % du risque de métastases dans le groupe dépisté au prix d'un risque de sur traitement estimé à environ 55% (6). En pratique, il faut dépister 1055 hommes et faire 37 diagnostics pour éviter un décès. La détection précoce reste recommandée à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial de cancer de prostate (au moins 2 cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). L'Association Européenne d'Urologie (EAU) propose de faire un premier dosage à 40-45 ans et d'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale (7).

3. Pronostic et classifications

a) Examen clinique

Le stade T clinique, qui fait référence à la classification TNM 2010 (*Annexe 6*), doit être évalué par le toucher rectal. Un stade cT3 qui correspond à une extension extra-prostatique retrouvée lors de l'examen clinique par toucher rectal est associé à un risque évolutif majoré après traitement local (8).

b) Dosages biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie. La vélocité du PSA (PSAV) correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/mL/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75 ng/mL/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages. Le temps de doublement du PSA correspond à l'augmentation exponentielle de celui-ci et s'exprime en mois. Il est souvent utilisé chez les patients présentant une récurrence biologique. Plus il est court, et plus la maladie est considérée comme agressive. Il peut se calculer à partir de nomogrammes comme celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer qui s'appuie sur la formule de Pound (9). (Site internet du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>).

Le nadir du PSA < 0,5 ng/mL après radiothérapie ou curiethérapie indépendamment d'une hormonothérapie associée est un facteur de bon pronostic.

c) *Anatomo-pathologie*

Le score de Gleason sur les biopsies, s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le plus péjoratif. La présence de grade 4 ou 5 sont des facteurs prédictifs majeurs de la récurrence biologique (10). Le pourcentage de biopsies positives ainsi que la longueur de cancer ont également un intérêt pronostique (11). Si la mise en évidence d'embols tumoraux intravasculaires est un signe péjoratif, il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'invasion tumorale périnerveuse (12).

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit également des éléments pronostics concernant le risque de récurrence et permet de guider la mise en place d'éventuels traitements complémentaires : score de Gleason sur la pièce (qui s'établit en additionnant les 2 grades les plus représentés), stade pTNM et statut des limites d'exérèse (importance de la longueur de marge atteinte) (13).

d) *IRM*

Si nécessaire, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut être réalisée pour une meilleure évaluation de l'extension locale, de la graisse, et de l'atteinte ganglionnaire (14). Elle permet également par des séquences de diffusion de détecter des grades élevés (15).

e) *Classifications*

La classification TNM 2010, comme évoquée précédemment, constitue un des critères pronostiques. Elle doit figurer sur le compte rendu anatomo-pathologique après prostatectomie totale (16).

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle. Une maladie localisée est classée selon d'Amico en bas risque, risque intermédiaire ou risque élevé avec une probabilité de contrôle biologique à 5 ans respectivement de 90%, 60% et 30%. Les 3 sous-groupes sont définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques, à partir du stade TNM, du score de Gleason et du taux de PSA (Tableau 1) (17).

Tableau 1 - Classification pronostique du cancer de prostate localisé selon d'Amico et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, JAMA, 1998.*

Risque faible	PSA < à 10 ng/mL et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c

Un nouveau système de classification a été proposé en 2014 notamment devant les différences pronostiques observées entre les scores 3+4 et 4+3 dans le groupe à risque intermédiaire et entre les scores 8 et 9-10 dans le groupe à risque élevé (18). La classification pronostique de d'Amico guide en partie la décision thérapeutique au stade localisé.

4. Bilan d'extension du cancer de prostate

Les recommandations sont en faveur de la réalisation d'une scintigraphie osseuse en cas de cancer prostatique localisé à haut risque ou de risque intermédiaire selon la classification de d'Amico si : point d'appel clinique osseux, PSA supérieur à 10 ou score de Gleason 4+3. La sensibilité varie de 46 à 70% et la spécificité est faible. Il est indispensable de compléter cet examen par une tomoscintigraphie couplée à un scanner basse dose qui permet d'accroître la sensibilité et la spécificité qui deviennent supérieures à 90% (19).

Une IRM pelvienne doit être envisagée pour les cancers de prostate localisés à haut risque et pour les risques intermédiaires selon la classification de d'Amico si une radiothérapie est envisagée, malgré une sensibilité plus faible qu'avec curage lympho-nodal (19).

La TEP (Tomographie par Émission de Positons) choline a obtenu son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la recherche et la détection précoce de métastases osseuses. C'est l'examen le plus performant pour déceler les métastases osseuses infra-radiologiques. De plus, elle permet d'identifier le site de rechute lors des récurrences occultes du cancer prostatique (élévation du PSA mais imagerie négative) avec une sensibilité de 85% pour un seuil de PSA à 1 ng/mL et une vélocité supérieure à 1 ng/mL/an ou temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois (20). Il existe une bonne corrélation entre la localisation de choline intra prostatique et le foyer tumoral (prostatectomie) si celui-ci est supérieur à 5 mm, ce qui confère à cet examen un intérêt pour guider des biopsies restées négatives. Dans le bilan d'extension des cancers à haut risque selon d'Amico, la TEP-choline peut détecter des ganglions métastatiques dont la taille est supérieure à 5 mm, notamment ceux situés hors du territoire de curage. Elle permet ainsi le diagnostic du statut ganglionnaire et métastatique en un seul examen chez les patients à haut risque et peut se substituer aux autres examens pour la détection des métastases à un stade précoce (21).

B. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DE PROSTATE

1. Bases de physiopathologie

a) *Androgéno-dépendance*

Le cancer de prostate a la particularité d'être hormono-dépendant. Ceci est connu depuis les travaux du Dr Huggins en 1941 (22), qui lui ont permis d'obtenir le Prix Nobel en 1966.

(1) Récepteurs aux androgènes

Le gène codant pour les récepteurs aux androgènes (RA) est situé sur le chromosome X en q11-12 et code pour un récepteur aux androgènes nucléaire constitué de 4 domaines : le domaine amino-terminal (NTD), le domaine liant l'ADN, la région charnière, et le domaine liant le ligand (LBD). Le récepteur intra-cytoplasmique est maintenu par des protéines (HSP90) dans son état inactivé (23). Lors de la liaison d'androgènes, notamment la testostérone ou la dihydrotestostérone (DHT) sur le domaine liant le ligand, il y a un changement de conformation du récepteur qui conduit à la dissociation du complexe HSP90, à l'homo-dimérisation du récepteur et à sa translocation dans le noyau. Le récepteur se fixe sur la région promotrice des gènes contrôlés par les androgènes. Cette interaction est sous l'influence de nombreux co-facteurs de régulation (24–26).

(2) Androgènes

La survie et la croissance des cellules du cancer de la prostate dépendent des androgènes, le ligand principal du récepteur aux androgènes. La sécrétion des androgènes est stimulée par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète une hormone, la LHRH (Hormone de Libération des gonadotrophines Hypophysaires) qui stimule la production de LH (Hormone Lutéinisante) par l'hypophyse. La LH agit directement sur la production d'androgènes en stimulant les cellules.

La testostérone est le principal androgène circulant, avec 90% de production par les cellules de Leydig dans le testicule et 10% par les glandes surrénales (Figure 1).

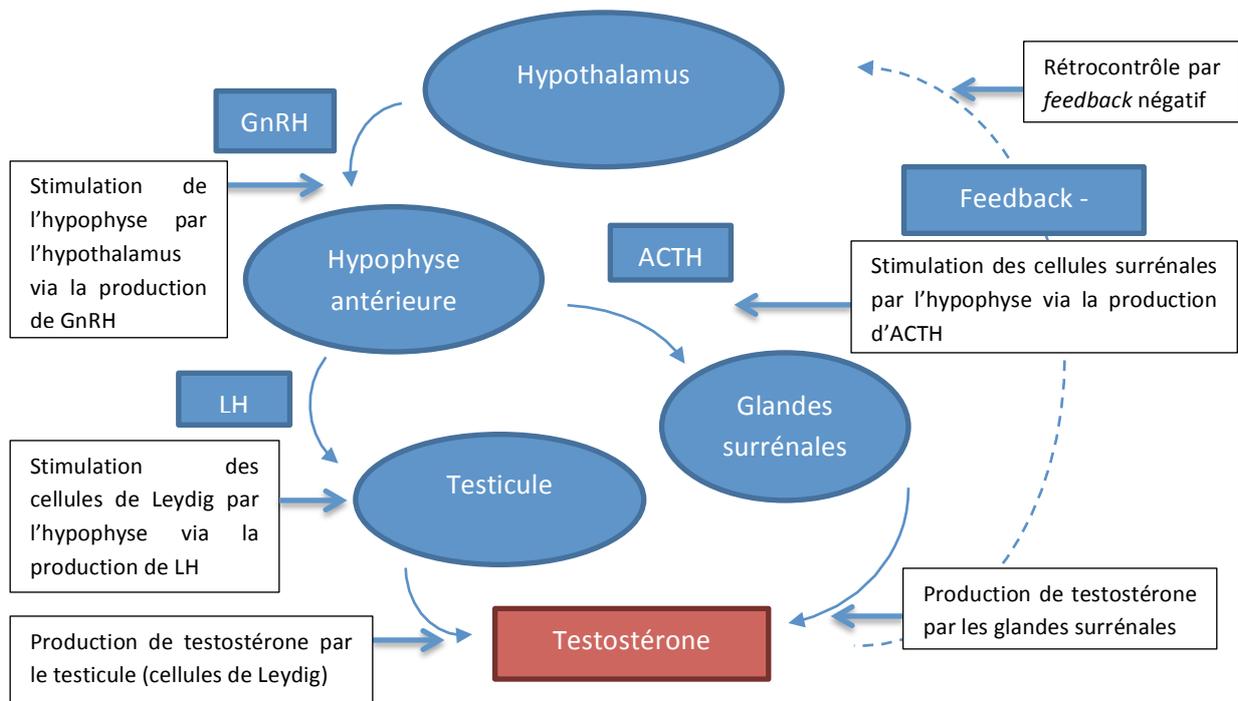


Figure 1 – Production de testostérone par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Seulement une petite proportion (environ 3%) de la testostérone est libre et active. Le reste est lié à l'albumine et à la sex-hormone binding globulin (SHBG). Cependant la testostérone n'est pas le principal androgène actif (27). En effet, lors de sa diffusion intra-cytoplasmique, la testostérone est convertie par l'enzyme 5 α -réductase en DHT, qui a une affinité cinq fois plus importante pour le LBD des récepteurs aux androgènes (28). La voie de signalisation médiée par le RA régule essentiellement le fonctionnement des cellules épithéliales luminales avec production de protéines du liquide séminal (comme le PSA), et activation de la transcription de gènes permettant la synthèse de lipides et protéines (29) (Figure 2).

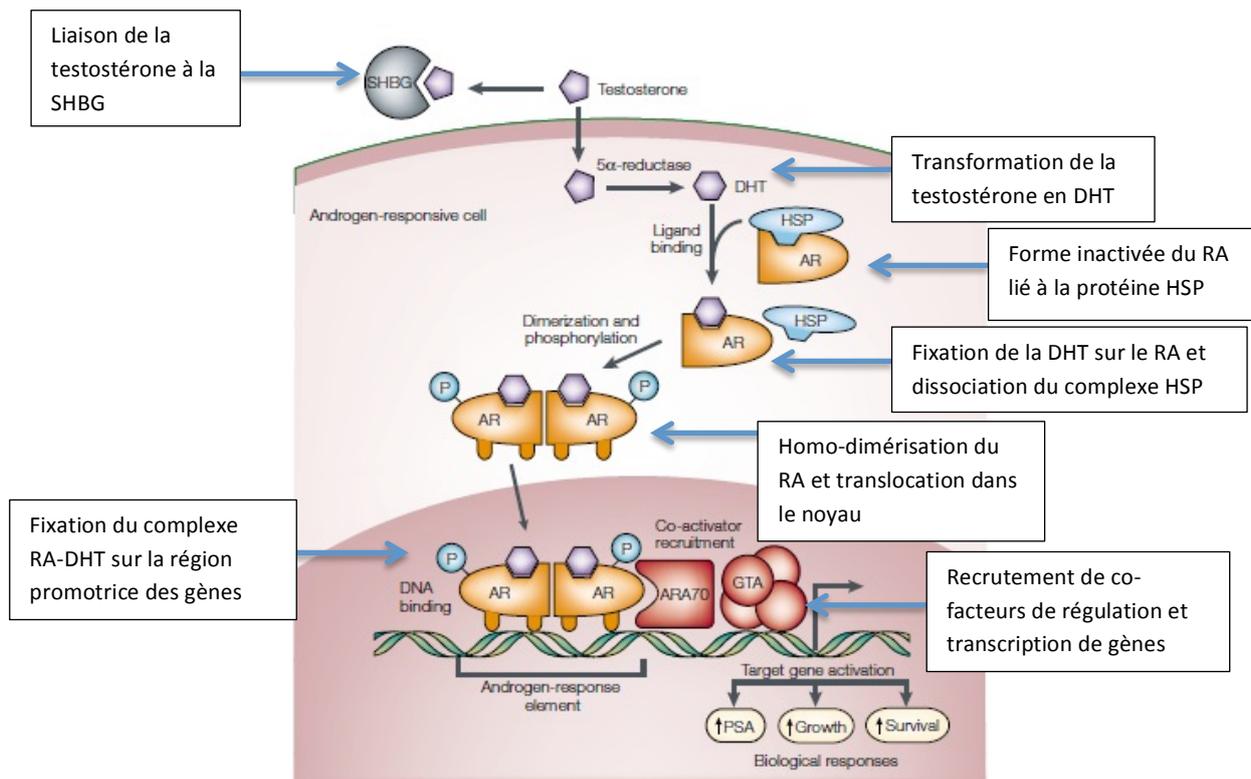


Figure 2 - Mécanisme d'action des androgènes extrait de Feldman *et al.*, *The development of androgen-independent prostate cancer*, *Nat Rev Cancer*, 2001 (28)

AR : Androgen Receptor - DHT : DiHydroTestostérone - HSP : Heat Shock Proteins : Protéines de choc thermique

(3) Thérapies anti-androgéniques

Il existe trois mécanismes qui permettent d'empêcher la liaison entre le RA et l'androgène (30) :

- **Le premier** consiste à réduire le taux d'androgènes circulants en utilisant la castration chirurgicale ou chimique (31,32). La castration médicamenteuse est obtenue à partir de l'utilisation de plusieurs classes médicamenteuses. Les agonistes ou antagonistes de LHRH freinent la production de LH (Luteinizing Hormone) par *feedback* négatif ou inhibition compétitive respectivement. Cet effet inhibe par la suite la production de testostérone par le testicule. Des nouveaux agents, tel que l'acétate d'abiratérone, inhibent la 17 α -hydroxylase, une enzyme indispensable à la synthèse des androgènes (conversion de la pregnénolone en androgène) quelque soit leur lieu de production : les testicules, mais aussi les glandes surrénales et la tumeur prostatique (33) (Figure 3).

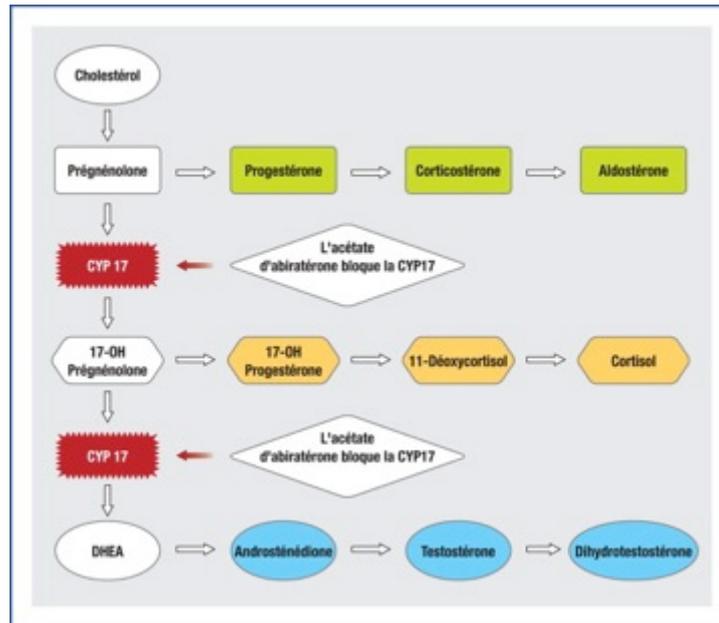


Figure 3 - Mécanisme d'action de l'acétate d'abiraterone, extrait de Bastide *et al.*, *Le traitement Hormonal du Cancer de la Prostate, Progrès en Urologie, 2013 (34)*

- **Le deuxième** mécanisme consiste à empêcher la transformation de la testostérone en DHT en ciblant l'enzyme 5 α -réductase (35).
- **La troisième approche** vise à bloquer la liaison des androgènes au RA en utilisant des antagonistes compétitifs (tel que le bicalutamide). Ceci nécessite une affinité 30 fois plus importante pour le LBD que la DHT (36). L'enzalutamide est un anti-androgène de nouvelle génération qui agit à différents niveaux : il permet une inhibition compétitive du RA, plus efficace que le bicalutamide du fait d'une meilleure affinité, inhibe la translocation du RA dans le noyau, sa liaison à l'ADN et le recrutement de co-activateurs formant le complexe de transcription (37) (Figure 4).

Le blocage androgénique complet (BAC) est défini par l'association d'un agoniste de LHRH à un anti-androgène périphérique de première génération comme le bicalutamide.

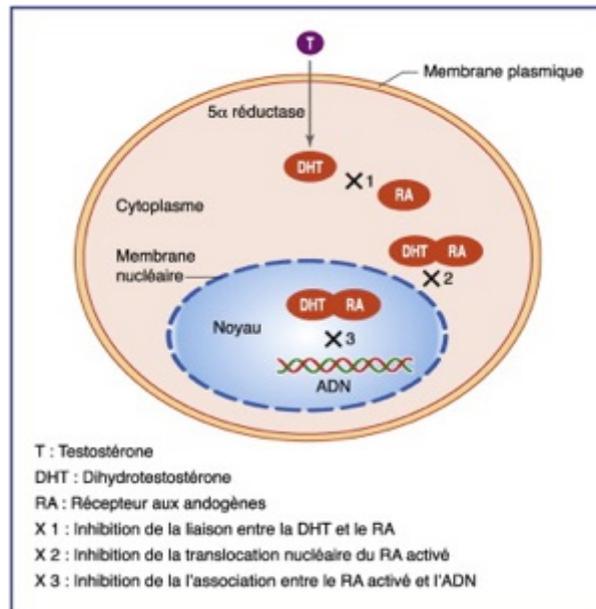


Figure 4 - Mécanisme d'action de l'enzalutamide, extrait de Bastide *et al.*, *Le Traitement Hormonal du Cancer de la Prostate, Progrès en Urologie*, 2013 (34)

b) Mécanismes de résistance à la castration

Dans les formes avancées, la survenue de la résistance à la castration est inéluctable, avec une majorité de patients résistants à la castration, dans les 2 à 3 ans après instauration du traitement (38). La résistance à la castration est définie comme un échappement du cancer à la castration (chimique par agonistes ou antagonistes de la LR-RH, ou chirurgicale) se caractérisant par une ascension du taux de PSA en présence d'une testostéronémie inférieure à 50 ng/mL, avec ou sans progression clinique, avec ou sans métastase, avec ou sans progression en imagerie. La cinétique d'évolution du PSA doit être évaluée et correspondre à 3 augmentations successives à une semaine d'intervalle (39).

La résistance à la castration résulte de plusieurs mécanismes.

(1) Amplification et mutation du RA

Un faible niveau d'androgènes persiste malgré la thérapie anti-androgénique. Certaines cellules développent une sensibilité à ce faible niveau par l'intermédiaire d'une amplification du taux de RA. De plus, le développement de mutations du RA mène à l'activation des voies de signalisation par d'autres molécules que les androgènes comme d'autres stéroïdes : progestérone, hydrocortisone et oestradiol ou certains antagonistes du RA qui deviennent des agonistes (27). Bien que la plupart des mutations identifiées ait lieu sur le LBD, il existe également d'autres mutations au niveau du NTD et du domaine liant l'ADN. Une amplification des RA est notée dans 20 à 30% et une mutation dans 10 à 25% des cancers de prostate résistants à la castration (26,40).

(2) Co-activateurs et co-inhibiteurs

Plus de 150 molécules différentes ont été considérées comme co-activateurs ou co-inhibiteurs du RA (41). Le RA recrute des co-régulateurs qui majorent ou répriment l'activité transcriptionnelle. Les récepteurs aux stéroïdes co-activateurs (SRC) sont une classe de co-activateurs des RA. Ils ont une activité acétyl-transférase qui entraîne la transcription par formation d'un complexe de transcription. Des études ont montré que les 3 classes de ces protéines (SRC-1, SRC-2 et SRC-3) sont associées à une progression de la maladie. Elles sont souvent sur-exprimées dans le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC). Les co-inhibiteurs ont été au contraire trouvés à un niveau plus bas dans les CPRC (27).

(3) Activation aberrante des voies de signalisation

L'activation des voies de signalisation indépendamment du ligand au RA est un mécanisme important de la résistance à la castration. L'identification et la caractérisation de ces voies de signalisation sont importantes pour le développement de nouvelles thérapeutiques.

Le rôle de la famille de protéines NF- κ B a été mis en évidence dans plusieurs études. Il y a cinq protéines distinctes incluant l'hétéro-dimère p65/p50 qui est constitutivement activé dans le cancer de prostate. Un autre hétéro-dimère p100/p52 a montré son rôle dans le cancer de prostate en induisant une résistance à la castration sous l'effet de molécules comme la lymphotoxine β , stat3, le ligand CD40 en empêchant l'action de la thérapie androgénique. Le récepteur aux androgènes est activé par p52 indépendamment du ligand par interaction avec le NTD.

La voie PI3K joue aussi un rôle important. La perte de la protéine PTEN suppresseur de tumeur, qui est inhibitrice de la voie PI3K/AKT est identifiée dans presque tous les cancers de prostate métastatiques. Cette voie est régulée par les récepteurs de tyrosine kinase tels que Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Insulin Growth Factor Receptor (IGFR) et c-met mais certaines études suggèrent une activation constitutive indépendante. AKT phosphoryle directement le récepteur aux androgènes sur 2 localisations, et cela permet l'activation du récepteur qui entraîne la croissance des cellules cancéreuses.

Le RA peut être activé par d'autres voies de signalisation, comme la voie MAPK, les Src kinases (famille de kinase non Récepteur Tyrosine Kinase) ainsi que par des facteurs de croissance comme l'Insulin Growth Factor (IGF) (27).

(4) Altération de la stéroïdogénèse

La tumeur peut synthétiser ses propres androgènes. Ils sont obtenus à partir du cholestérol : il subit un clivage par l'enzyme desmolase (CYP11A1) qui le convertit en prégnénolone puis en progestérone via la 3 β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 1 (3 β HSD1). Après ces étapes, la prégnénolone ou la progestérone sont transformées en 17-OH prégnénolone ou

17-OH progestérone par CYP17A1. Elles sont respectivement converties en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en androsténédione puis en testostérone et DHT par la 5 α -réductase. Ces enzymes sont régulées positivement pour combler le manque d'androgènes sous thérapie anti-androgénique. Une mutation a été découverte récemment sur la 3 β HSD1 entraînant une résistance à la poly-ubiquitylation et une accumulation de DHT.

Une surexpression de la 5 α réductase peut également entraîner une augmentation de la production d'androgènes (27,30).

(5) Variants des récepteurs aux androgènes

Récemment, on a identifié des variants d'épissage au RA (RA-Vs). Ceux-ci sont constitutionnellement actifs de par la perte du domaine C-terminal de LBD.

Vingt-deux ont été identifiés et le RA-V7 a été le plus largement étudié. Ils se développeraient à partir d'une altération du gène du RA, souvent dans la région non codante, par un mécanisme de recombinaison homologue et est à l'initiative d'un programme transcriptionnel distinct de la forme complète. Leur expression est régulée positivement par l'inhibition des voies de signalisation sous l'influence du RA par des agents hormonaux comme l'acétate d'abiraterone ou l'enzalutamide. Le niveau d'expression de RA-V - et donc son ratio par rapport à la forme native complète du RA - augmente avec le stade de la maladie cancéreuse, ainsi il est plus important en phase métastatique résistante à la castration et est associé à une résistance aux hormonothérapies (31,32).

2. Cancer de prostate localisé

a) Tumeur à faible risque selon la classification de d'Amico

Les traitements standards validés sont la prostatectomie totale, la curiethérapie avec implants d'iode 125, la radiothérapie externe prostatique et la surveillance active selon les critères tumoraux (4).

En effet, l'étude PIVOT n'a pas trouvé de différence entre prostatectomie radicale et surveillance active en termes de survie spécifique et de survie globale dans le groupe à bas risque (42). La première étude scandinave avait retrouvé un bénéfice en survie globale et sans métastase dans le groupe chirurgie chez les moins de 65 ans, mais dans une population essentiellement composée de risques intermédiaires et de haut risques (43). Les différentes études ont défini les critères d'inclusion dans un programme de surveillance active ainsi que les critères devant faire arrêter cette surveillance et débiter un traitement.

b) Tumeur à risque intermédiaire selon la classification de d'Amico

Les traitements standards validés dans cette indication sont la prostatectomie totale avec curage lympho-nodal, la radiothérapie externe prostatique conformationnelle avec augmentation de doses > 76 Gy (Gray) et la radiothérapie associée à une hormonothérapie courte (6 mois) (4).

c) Tumeur à risque élevé selon la classification de d'Amico

L'association d'un hormonothérapie longue (durée d'au moins 2 ans d'agoniste ou antagoniste de la LH-RH) à une radiothérapie prostatopelvienne est recommandée (4). Ce traitement a prouvé un bénéfice supérieur à la radiothérapie seule sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 10 ans. L'efficacité en termes de contrôle biochimique, survie sans métastase et survie globale est également plus importante qu'avec une hormonothérapie seule (44,45). L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie globale n'est retrouvé que dans le sous-groupe des patients avec un score de Gleason 8–10 (46,47). Dans certains cas sélectionnés, on peut proposer une chirurgie à type de prostatectomie radicale associée à un curage lympho-nodal (certains cT3aN0M0).

3. Rechute biologique

La rechute biologique correspond à une ascension du PSA > 0,2 ng/mL après prostatectomie totale ou de plus de 2 ng/mL au-dessus du nadir après radiothérapie (48,49). Il est important de déterminer le caractère localisé ou « à distance » de la rechute par des arguments cliniques et/ou d'imagerie (IRM pelvienne, TEP-TDM au fluorure de sodium-(18F) (FNa) ou a TEP-TDM à la choline).

Si l'on suspecte une récurrence locale après prostatectomie radicale, une radiothérapie de rattrapage est recommandée le plus précocement possible (au mieux avec un PSA inférieur à 0,5 ng/mL quel que soit le temps de doublement) du fait d'un contrôle du PSA plus durable (50).

Aucun traitement de rattrapage local après radiothérapie externe ou curiethérapie n'a été évalué de manière prospective. Il existe plusieurs options telles que la prostatectomie radicale, la curiethérapie, l'HIFU (Ultrasons Focalisés à Haute Intensité) et la cryothérapie.

En cas de suspicion de récurrence métastatique, une hormonothérapie peut être réalisée. Aucune étude n'a montré dans ce cas un bénéfice à l'introduction précoce. Dans cette indication, une hormonothérapie intermittente peut être proposée et n'est pas inférieure à une hormonothérapie continue en termes de survie globale (51).

4. Cancer de prostate métastatique sensible à la castration

La castration, initialement chirurgicale par orchidectomie, est le traitement standard de 1^{ère} ligne depuis les années 1940. Les premiers agonistes de la LH-RH sont apparus dans les années 1980. Un anti-androgène est à associer pendant le 1^{er} mois afin d'éviter un effet de *flare-up* dû à l'augmentation des androgènes circulants et pouvant majorer les symptômes de la maladie dans 10% des cas.

La castration immédiate est préférable à la castration différée avec un bénéfice en survie spécifique et contrôle local (52).

Il a été démontré une équivalence de la castration chimique par rapport à l'orchidectomie en termes de survie (53,54).

Dans une méta-analyse, Seidenfeld *et al.* ont conclu à la supériorité d'un traitement par agoniste de LH-RH en termes de survie globale par rapport à un anti-androgène (55).

Une méta-analyse retrouve un bénéfice en faveur du blocage androgénique complet avec un gain de 2 à 3% de survie à 5 ans comparé au bras castration seule. Cependant, ce gain modeste est à contraster avec les effets secondaires engendrés et le BAC n'est en pratique plus recommandé comme manipulation hormonale dans le cadre d'une castration continue (56).

L'hormonothérapie intermittente n'est pas recommandée dans cette situation (57).

Dans certains cas, on peut observer un syndrome de retrait qui correspond à la baisse du PSA lors de l'arrêt de l'anti-androgène. Cela s'explique par une mutation activatrice du RA sous anti-androgènes non stéroïdiens (AANS). Il survient dans 15 à 20% des cas avec une durée souvent courte de quelques mois. Il est pertinent de le rechercher uniquement en cas d'hormonothérapie par BAC, avant de définir une résistance à la castration.

Il existe plusieurs agonistes de LHRH dont le prix est d'environ 130 euros par mois. Le seul antagoniste utilisé en France est le Dégarélix (Firmagon®) et son prix est de 148 euros par mois.

Récemment, l'étude CHAARTED a démontré un bénéfice en survie globale à l'instauration précoce d'une chimiothérapie par docétaxel (Taxotère®), poison du fuseau, en association à l'hormonothérapie chez les patients présentant un haut volume tumoral avec 17 mois de gain en survie globale (58). L'étude STAMPEDE retrouve également un gain en survie globale avec ajout du docétaxel (59). Ces 2 études, ainsi que l'étude du GETUG 15 qui était négative mais incluait une population moins à risque (60), ont fait l'objet d'une récente méta-analyse. Celle-ci a conclu en faveur de l'ajout du docétaxel chez les patients métastatiques sensibles à la castration avec un gain de 9% en survie globale à 4 ans de suivi (61). L'instauration de ce traitement est donc à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, si le patient présente un volume tumoral important (comme défini dans l'étude CHAARTED, c'est-à-dire présence de métastase viscérale ou au moins 4 métastases osseuses dont une appendiculaire, à savoir hors rachis et bassin) et pour les patients métastatiques d'emblée.

5. Cancer de prostate métastatique résistant à la castration

L'analyse épidémiologique de ce groupe est difficile compte tenu d'une hétérogénéité concernant les terminologies et définitions qui sont mal standardisées. Cette phase intervient 24 à 36 mois après l'instauration d'un traitement hormonal chez des patients métastatiques hormono-sensibles.

Une revue de la littérature a étudié l'épidémiologie du CPRC et les données recueillies retrouvent que 10 à 20% des patients atteints d'un cancer de prostate développeront un CPRC après 5 ans de suivi. Lors du diagnostic, 84% des patients sont métastatiques et parmi les patients non métastatiques, 33% d'entre eux verront apparaître des métastases après 2 ans de suivi. La progression au stade de CPRC est associée à une baisse de la qualité de vie et à un pronostic plus sombre (62). Plusieurs études de phase III datant d'avant 2010 retrouvaient une médiane de survie globale entre 12,2 mois et 21,7 mois (63–68). Cependant, l'apparition de nouvelles thérapeutiques a contribué à améliorer la survie et la qualité de vie de ce groupe de patient et une étude rétrospective datant de 2013 avait montré une amélioration de la médiane de survie globale ces dernières années avec l'apparition de nouvelles thérapies : celle-ci était passée de 10,6 mois chez les hommes diagnostiqués de 2006 à 2008 à 32,5 mois de 2008 à 2012 ($p < 0,0001$) (69).

Bien que cette recommandation repose sur un niveau de preuve modeste (70), la castration chimique est poursuivie dans le but de bloquer le clone hormono-sensible. Le rationnel repose sur des arguments biologiques qui sont le maintien de l'activité du RA voire sa surexpression et l'observation chez un modèle murin d'une efficacité supérieure du docétaxel chez les souris castrées *versus* non castrées (71). De plus, la castration chimique a été utilisée dans les schémas des études de phase III ayant prouvé l'efficacité des différents traitements (docétaxel, cabazitaxel, acétate d'abiratéron, enzalutamide) (63,64,72–76).

À noter que pour les cancers de prostate résistants à la castration non métastatiques, il n'existe aucun traitement ayant démontré une amélioration de la survie globale. Une simple surveillance tout en maintenant la castration chimique est recommandée.

a) Traitements de première ligne

La chimiothérapie, à savoir le docétaxel (Taxotère®) à la dose de 75 mg/m² associé à la prednisone à la dose de 10 mg par jour tous les 21 jours a été le premier traitement validé à prouver un bénéfice en termes de survie globale dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration (64,65). Les données actualisées de 2008 confirment ce bénéfice avec une médiane de survie globale qui est passée de 16,3 mois à 19,2 mois ($p = 0,004$) (63). L'autre chimiothérapie, le cabazitaxel, n'a pas démontré de bénéfice en survie comparée au docétaxel (77).

Les hormonothérapies de seconde génération, telles que l'acétate d'abiratérone (Zytiga®) et l'enzalutamide (Xtandi®) ont d'abord prouvé leur efficacité en post-chimiothérapie puis ont obtenu l'AMM en première ligne de résistance à la castration sur la base d'études de phase III ayant démontré une augmentation de la survie globale contre placebo.

Le Sipuleucel-T (Provenge®) est la première immunothérapie fondée sur une technique de vaccination par des cellules dendritiques activées, à démontrer un bénéfice en termes de survie globale (78).

Le chlorure de radium 223 (Alpharadin®, Xofigo®) a reçu son AMM fin 2013 en France chez les patients métastatiques osseux résistants à la castration (79). C'est un mimétique du calcium qui a un tropisme osseux (matrice d'hydroxyapatite) et un émetteur α qui induit des lésions doubles brins de l'ADN des cellules adjacentes. Il délivre une forte énergie avec une pénétration dans les tissus $< 0,1$ mm et par conséquent, il présente moins d'effet de myélosuppression que les β émetteurs (Strontium-89 et Samarium-153)(81,82).

Tableau 2 – Traitements de première ligne dans le CPRCm

Etude	Schéma	Critères de sélection	Résultats principaux	Coût du traitement
Docétaxel (Taxotère®) : Taxane, inhibe la dépolymérisation des microtubules				
SWOG 99-19 (65) n = 770	Docétaxel 60 mg/m ² en IV tous les 21 jours + estramustine vs mitoxantrone + prednisone	CPRCm	OS : 17,5 vs 15,6 mois ($p = 0,02$) PFS : 6,3 vs 3,2 mois ($p < 0,001$)	25 euros par cycle
TAX 327 (63) n = 1006	Docétaxel 75mg/m ² en IV tous les 21 jours + prednisone vs mitoxantrone + prednisone		OS : 18,9 mois vs 16,5 mois ($p=0,004$)	
Acétate d'abiratéron (AA) (Zytiga®)				
Hormonothérapie de deuxième génération, inhibe la 17 α-hydroxylase				
COU-AA-302 (74) n = 1088	AA (4 cp de 250 mg) + prednisone vs placebo + prednisone	CPRCm avant docétaxel ECOG 0-1 Peu de symptômes Pas de métastases viscérales	OS : 34,7 mois vs 30,3 mois ($p = 0,0033$) PFS : 16,5 vs 8,3 mois ($p < 0,0001$)	3600 euros par mois
Enzalutamide (Xtandi®)				
Hormonothérapie de deuxième génération, inhibe la liaison du ligand avec le RA, la translocation du RA dans le noyau, la liaison à l'ADN, le recrutement des co-activateurs				
PREVAIL (76) n = 1717	Enzalutamide (4 capsules de 40 mg) vs placebo	CPRCm avant docétaxel ECOG 0-1 Peu de symptômes 10% avec métastases viscérales	OS : 32,4 vs 30,2 mois ($p < 0,001$) PFS : médiane non atteinte vs 3,9 mois ($p < 0,001$)	3600 euros par mois
Sipuleucel-T (Provenge®) : Immunothérapie : vaccin autologue				
Kantoff (78) n = 512	Sipuleucel-T vs placebo	CPRCm en 1 ^{ère} ligne ou après docétaxel ECOG 0-1 Peu de symptômes	OS : 25,8 mois vs 21,7 mois ($p = 0,017$) PFS : 3,7 vs 3,6 mois ($p = 0,63$)	70000 euros
Radium-223 (Alpharadin®, Xofigo®)				
émetteur α à tropisme osseux, induit des lésions double brin de l'ADN				
ALSYMPCA (80) n = 921	Radium-223 vs placebo	CPRCm pré ou post-docétaxel ECOG 0-2 ≥ 2 métastases osseuses Pas de métastases viscérales	OS : 16,1 mois vs 11,5 mois ($p = 0,01$) PFS : 4 vs 3,5 mois (PSA progression) ($p < 0,0001$)	4000 euros par injection (6 injections au total)

OS : Overall Survival (Survie Globale) – PFS : Progression Free Survival (Survie Sans Progression) – ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

Le choix du traitement utilisé en première intention dépend des populations définies dans chaque étude de phase III et d'une décision partagée avec le patient.

Ainsi, les patients pouvant bénéficier d'une hormonothérapie de seconde génération en première ligne seront les patients peu ou pas symptomatiques, avec pas ou peu de métastases viscérales (74,76). Les patients présentant des métastases viscérales ou symptomatiques avec un état général conservé bénéficieront davantage d'un traitement premier par chimiothérapie. Le Radium-223 peut être utilisé en première intention chez les patients symptomatiques métastatiques osseux non éligibles pour une chimiothérapie (80). Si il a obtenu l'AMM, le Xofigo® n'est toujours pas remboursé en France. Le Sipuleucel-T n'est pas accessible en France.

b) Traitements de deuxième ligne et plus

Le docétaxel et les hormonothérapies de seconde génération ont l'AMM pour le traitement de 2^{ème} ligne du cancer de prostate métastatique résistant à la castration.

Le cabazitaxel (Jevtana®) à la dose de 25 mg/m² tous les 21 jours associé à la prednisone à la dose de 10 mg/j a montré un bénéfice en survie globale et survie sans progression comparé à la mitoxantrone et prednisone en post-docétaxel (72). Ce traitement nécessite une prophylaxie primaire par facteurs de croissance granulocytaire devant un taux important de neutropénies fébriles.

L'acétate d'abiratérone paraît être une bonne option après l'utilisation du docétaxel avec une médiane de survie globale de 37 mois (82).

Une résistance croisée est suggérée pour les patients ayant reçu l'acétate d'abiratérone avant le docétaxel (73) contrairement à ceux ayant reçu l'acétate d'abiratérone avant le cabazitaxel (83). Des études rétrospectives de petit effectif ont montré que l'enzalutamide avait une activité modeste chez des patients pré-traités par docétaxel et acétate d'abiratérone (84,85). Le radium 223 représente une option en 2^{ème} ligne de traitement (81,82).

Afin d'optimiser la prise en charge, il serait nécessaire de développer des biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements.

c) Traitements en cours d'évaluation

Le cabozantinib est un inhibiteur multi-kinases administré par voie orale. Une étude de phase II a retrouvé une activité de cette molécule avec amélioration significative des douleurs et réduction de la masse tumorale chez les patients atteints de CPRC (86). Cependant, COMET-1, une étude de phase III comparant le cabozantinib à la prednisone chez des patients lourdement pré traités n'a pas retrouvé de bénéfice en survie globale, avec

un taux important de toxicité de grade III, IV (87) L'étude COMET-2 qui avait pour objectif principal l'amélioration des douleurs est également négative (88).

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui empêche l'activité inhibitrice des lymphocytes T en se fixant sur l'antigène CTLA-4 et qui restaure une réponse immunitaire. Il a été évalué contre placebo après chimiothérapie par docétaxel dans le CPRC. L'étude était négative en survie globale (89). Un autre essai de phase III en pré-chimiothérapie est en cours (90).

d) Arbre décisionnel pour le choix des traitements dans le CPRC métastatique

Cet arbre décisionnel est issu des recommandations de l'EAU 2015 (70). Il synthétise la stratégie thérapeutique à adopter en fonction du profil du patient et de sa maladie (Figure 5).

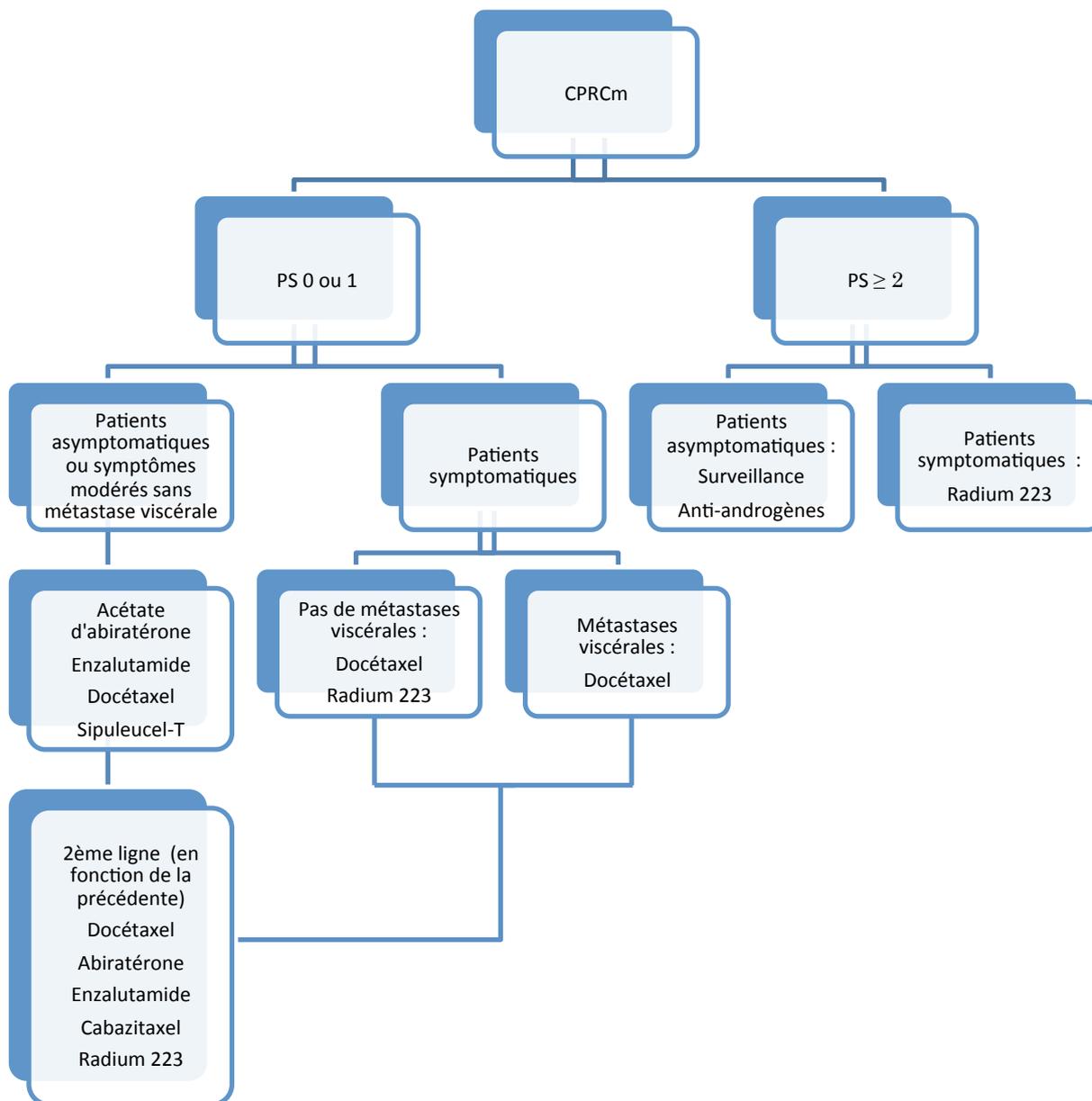


Figure 5 – Arbre décisionnel pour traitement dans le CPRC métastatique d'après les recommandations de l'EAU 2015 (70)

6. Effets secondaires de l'hormonothérapie

a) Castration chimique ou chirurgicale

Les effets secondaires précoces de l'hormonothérapie sont : des bouffées de chaleur, une diminution de la libido et une impuissance. En termes d'effets secondaires tardifs, on observe des troubles métaboliques (dyslipidémie, diabète, prise de poids), psychologiques avec des dépressions possibles et osseux avec perte de la densité minérale osseuse (Figure 6).

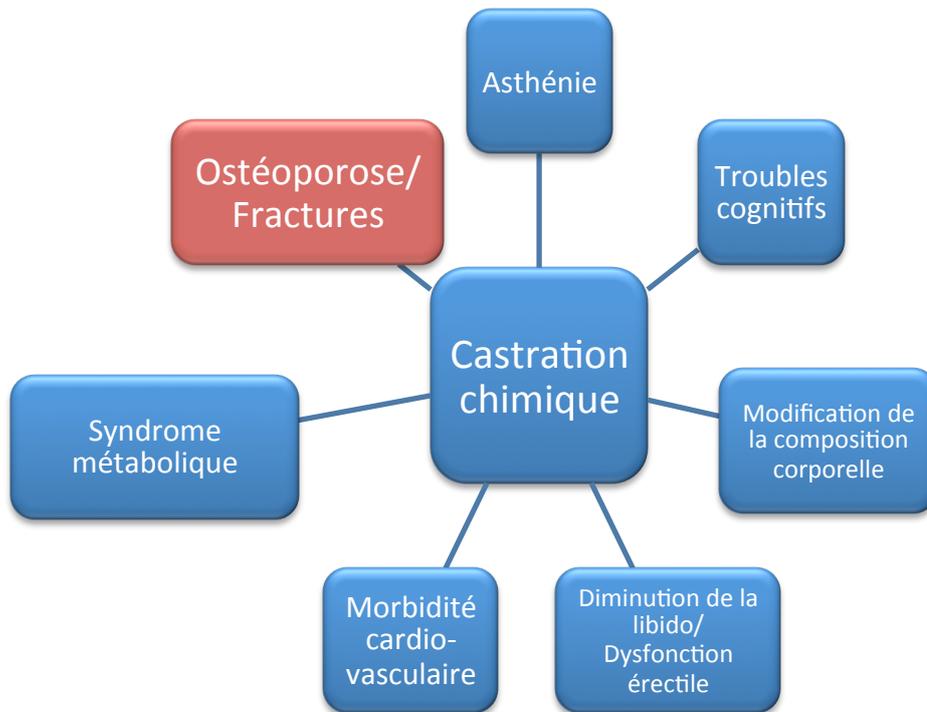


Figure 6 - Les principaux effets secondaires de l'hormonothérapie, d'après Isbarn *and al.*, *Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks, Eur Urol*, 2009 (91)

b) Hormonothérapies de seconde génération

Les principaux effets secondaires de l'acétate d'abiratérone découlent du mécanisme d'action de cette molécule et sont donc dominés par les symptômes d'hyperminéralocorticisme secondaire : rétention hydrique, hypokaliémie, hypertension artérielle. Les anomalies du bilan hépatique sont à surveiller ainsi que l'apparition de troubles cardiaques liés essentiellement à l'hypokaliémie (73). C'est pour cette raison qu'une association à une corticothérapie est nécessaire afin de freiner la sécrétion d'ACTH (Hormone Adrénocorticotrope) responsable de l'hyperminéralocorticisme. Une étude de phase II randomisée, comparant deux schémas de corticothérapie, suggère que la dexaméthasone à une dose quotidienne de 0,5 mg conférerait un avantage en termes de réponse biologique, par rapport au schéma classique (92).

En ce qui concerne l'enzalutamide, les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, l'asthénie, la sécheresse cutanée, l'HTA, les céphalées, les diarrhées et les œdèmes périphériques. La crise d'épilepsie est rare (75).

C. GENERALITES SUR LA MORBIDITÉ OSSEUSE DANS LE CANCER DE PROSTATE

1. Épidémiologie de la survenue des complications osseuses dans le cancer de prostate

Le cancer de la prostate est particulièrement ostéophile. En effet, l'incidence de diffusion à l'os est de 65-70% pour les cancers de prostate avancés et il est à noter que 10% des patients atteints d'un cancer de prostate sont d'emblée métastatiques osseux au diagnostic. De plus, presque tous les décès secondaires à ce cancer concernent des hommes métastatiques osseux.

Différents événements osseux détaillés dans le paragraphe suivant peuvent survenir lors de l'évolution de la maladie d'un patient atteint d'un cancer de prostate métastatique osseux.

Dans une étude comparant l'acide zolédronique à un placebo chez 643 patients atteints d'un CPRC, 49% des patients ont subi au moins un événement osseux dans le groupe placebo et 38% dans le groupe biphosphonate sur 24 mois de suivi. La durée médiane d'apparition de l'événement osseux dans cette étude était de 10,5 mois dans le groupe placebo et 16 mois dans le groupe biphosphonate (66). Fizazi *et al.* ont comparé l'acide zolédronique au dénosumab et 41% des patients dans le groupe acide zolédronique ont eu un événement osseux contre 36% dans le groupe dénosumab avec une durée médiane d'apparition de respectivement 17,1 mois contre 20,7 mois, pour un suivi médian de 41 mois (93).

Les sites les plus fréquemment touchés en ce qui concerne les métastases osseuses sont le rachis, le bassin et les côtes (94,95).

La perte de densité minérale osseuse (DMO) est fréquemment rapportée dans le cancer de prostate. Elle a pour principale cause l'hormonothérapie, traitement incontournable de cette pathologie, que l'on ait affaire à un stade localisé, avancé ou métastatique.

Elle reste la préoccupation de beaucoup de médecins chez la femme ménopausée mais est plus souvent méconnue ou sous-estimée chez l'homme (96,97).

Dans la population générale, un tiers des fractures ostéoporotiques ont lieu chez des hommes. Les sites les plus touchés sont les vertèbres (16%), le fémur proximal (14%), le radius distal (10%) et l'humérus proximal (5%) (98).

Un élément important repose sur le fait que la mortalité est 2 à 3 fois plus élevée après une fracture de hanche chez les hommes que chez les femmes (99).

2. Nature des complications osseuses

Les événements osseux qui surviennent chez les patients métastatiques sont recensés de manière « agnostique » dans les différentes études de phase III, c'est à dire sans présager de l'origine bénigne ou maligne. Ces événements ont été décrits en 2001 par Coleman *et al* et appelés Skeletal Related Events (SRE). Ils sont répartis en quatre groupes : fracture

pathologique (qui comprend donc les fractures sur ostéoporose et qui sont les événements les plus fréquents), recours à la radiothérapie, recours à la chirurgie et compression médullaire (pathological fracture, the need for radiotherapy to bone, the need for surgery to bone and spinal cord compression). L'hypercalcémie est parfois citée dans les événements liés à l'atteinte osseuse bien qu'elle soit souvent d'origine néoplasique (100). Les Symptomatic Skeletal Events (SSE) sont définis comme les SRE symptomatiques (Tableau 3).

Tableau 3 – Définition des SRE et SSE correspondants

Skeletal Related Events	Symptomatic Skeletal Events
Recours à la radiothérapie	Recours à la radiothérapie
Recours à la chirurgie	Recours à la chirurgie
Fracture pathologique	Fracture pathologique symptomatique
Compression médullaire	Compression médullaire symptomatique

De plus, il existe des complications osseuses chez les patients non métastatiques du fait de l'ostéoporose induite par les traitements telles que l'hormonothérapie ou la corticothérapie souvent associée aux traitements spécifiques ou à visée palliative (101–103).

En effet, le traitement par castration chimique ou chirurgicale entraîne une baisse de la DMO. Dans une étude, la moyenne de perte de DMO a été de 3,3% au niveau de la hanche et de 5,3% au niveau du radius distal après 12 mois de traitement. Ces taux étaient statistiquement significatifs, alors que dans le groupe contrôle composé de sujets atteints de cancer de prostate appariés sur l'âge, il n'y avait pas de perte osseuse significative (104). Une autre étude a confirmé ces résultats en retrouvant dans un groupe de 89 patients traités par hormonothérapie une prévalence d'ostéopénie à 50,6% et d'ostéoporose à 26,9% sur la mesure de la DMO au niveau de la hanche et lombaire. Lorsque la mesure radiale était prise en compte, le taux d'ostéoporose atteignait 53% (101). Le risque de fracture a été rapporté comme étant directement lié au nombre de doses d'agoniste de LH-RH (105).

Dans une méta-analyse, l'administration d'une corticothérapie chez 42 500 patients était associée à une baisse de la DMO et une majoration du risque fracturaire avec un risque relatif de 2,63 à 50 ans et 1,71 à 85 ans pour les fractures ostéoporotiques (103). Or ce traitement est souvent prescrit chez les patients présentant un cancer de prostate, en association avec une thérapie anti-cancéreuse afin de prévenir les effets secondaires du docétaxel, du cabazitaxel et de l'acétate d'abiratérone et/ou d'agir sur les symptômes (106). De faibles doses de corticoïdes (6 mg par jour) pendant 6 mois peuvent augmenter le taux de fracture ostéoporotique. Cet anti-inflammatoire stéroïdien augmente la résorption et inhibe la formation osseuse. Il a également une action indirecte en diminuant l'absorption intestinale de calcium et en majorant son excrétion rénale (107). La dose de 7,5 mg par jour pendant plus de 6 mois d'équivalent prednisone est la dose seuil utilisée pour considérer la corticothérapie comme un facteur de risque de fracture sur ostéoporose (108).

Le sujet de notre étude porte sur les fractures osseuses qui intéressent à la fois l'os métastatique et ostéoporotique.

3. Enjeux concernant la prise en charge de ces complications

a) Intérêt d'une prise en charge précoce

Il est primordial de prendre en charge par des mesures préventives et le plus précocement possible les complications osseuses spécifiquement dans la population d'hommes atteints d'un cancer de prostate.

En effet, la perte de DMO est précoce à partir du début d'une castration chimique et maximale la première année (109). Elle se poursuit avec le traitement anti-androgénique au long cours (110). Plus le nombre d'injections d'agoniste de la LH-RH est important et plus le risque fracturaire augmente (Tableau 4). Après 12 mois d'hormonothérapie, les hommes ont perdu entre 2 et 10% de leur densité minérale osseuse (111), avec une augmentation du marqueur de résorption osseuse, le N-télopeptide urinaire, dès les 6 premiers mois de thérapie.

De plus, devant l'apparition de nouvelles thérapies dans le cancer de prostate résistant à la castration, la survie globale de ces patients est considérablement prolongée (69). Il en est de même concernant leur exposition à l'hormonothérapie et leur risque accru de développer ces complications. Aux Etats-Unis, il a été noté que sur 2 millions de patients diagnostiqués pour un cancer de prostate 60 000 (30%) subiront une castration chirurgicale ou chimique continue (112).

Tableau 4 - Estimation du risque fracturaire en fonction du nombre d'injection d'agoniste de GnRH, d'après Coleman *et al.*, *Management of cancer treatment-induced bone loss, Nat Rev Rheumatol, 2013 (105)*

	Survie sans fracture (%)		
	A 3 ans	A 5 ans	A 8 ans
Sans agoniste de GnRH (n = 32931)	93	86	77
1-4 doses d'agoniste de GnRH (n = 3763)	93	86	77
5-8 dose d'agoniste de GnRH (n = 2171)	89	81	66
≥ 9 doses d'agoniste de GnRH (n = 5061)	83	72	58
Orchidectomie (n = 3399)	81	69	55

b) Retentissement Clinique

La perte de DMO entraîne un risque plus important de fractures (102,113,114).

Le retentissement de ces complications est important avec une baisse notable de la qualité de vie, une impotence fonctionnelle entraînant complications de décubitus tels qu'événements thrombo-emboliques, escarres, surinfections respiratoires, ainsi qu'un impact direct sur la mortalité (115–117). Les hommes ayant une fracture de hanche sur ostéoporose ont un taux de mortalité deux à trois fois plus important que les femmes (99).

Il est intéressant de noter que dans la population ostéoporotique, malgré ces retentissements majeurs et la population vieillissante, l'utilisation de thérapies anti-résorptives dans un but préventif de fractures a baissé en Europe. Cela nécessite une prise de conscience urgente de la part des praticiens (118).

Les manifestations cliniques chez les patients métastatiques ont déjà été évoquées précédemment et incluent la douleur, la fracture pathologique, la compression médullaire, et les possibles signes d'hypercalcémie associée (95). Le risque de décès après événement osseux peut être deux fois plus important par rapport aux hommes n'ayant pas fait d'événement (119). Dans cette étude, la fracture pathologique est la plus pourvoyeuse de décès.

Plusieurs paramètres osseux ont été identifiés comme des facteurs pronostiques dans le CPRC métastatique osseux. Ainsi, sept variables ont été associées à une survie plus longue : le taux de phosphatases alcalines (PAL) inférieur à 143 U/l, le taux de PAL osseuses inférieur à 146 U/l, le taux de N-télopeptide urinaire inférieur à 50 nmol/mmol, l'absence ou la présence d'une douleur modérée, l'absence d'événement osseux dans les antécédents, un délai plus important entre le diagnostic et le développement d'une première métastase osseuse, un délai plus important entre la première métastase osseuse et la randomisation dans l'étude (120).

c) Retentissement Economique

Il existe un impact important concernant les coûts de prise en charge de ces patients (119,121). En Europe, le coût des fractures ostéoporotiques survenues en 2010 additionnées à celles déjà prises en charge à cette époque a été estimé à 37 milliards d'euros. La population devenant plus âgée, ces coûts sont amenés à augmenter de 25% en 2025. Alors que les fractures nouvellement diagnostiquées en 2010 représentent 66% du budget, celles diagnostiquées auparavant toujours en cours de traitement représentent 29% et la prévention médicamenteuse par thérapie anti-résorptive (alendronate, risédronate, étidronate, ibandronate, raloxifène, acide zolédronique, ranélate de strontium, tériparatide) seulement 5% (118).

4. Physiopathologie

a) *Le tissu osseux normal*

Le tissu osseux est formé :

- De cellules osseuses : 1-les ostéoblastes sont des cellules d'origine mésenchymateuses produisant la matrice non calcifiée qui se minéralise par la suite pour former le tissu osseux, 2-les ostéoclastes dérivent des précurseurs monocytaires et macrophagiques et résorbent le tissu osseux par sécrétion d'enzymes lytiques dans une vacuole de résorption, 3-les ostéocytes ; 4-les cellules bordantes (122).
- D'une matrice osseuse calcifiée répartie en tissu osseux cortical (80% de la masse osseuse totale) et trabéculaire (20% de la masse osseuse totale) se présentant sous la forme de travées osseuses interconnectées définissant des espaces médullaires où se trouve la moelle hématopoïétique.

L'os normal est en renouvellement constant : il s'agit d'un processus qui vise à préserver l'intégrité de la structure et à éviter les fractures de fragilité. Les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques travaillent ensemble pour équilibrer résorption et formation osseuse (123).

Elles sont sous l'influence d'un triple contrôle :

-**Local** avec sensibilité aux facteurs de croissance (TGF β , IGF, PDGF), aux inhibiteurs ostéocytaires de la voie Wnt de formation osseuse (DKK1, sclérostine), et aux cytokines (IL-1, IL-6, TNF α ou IL-17) qui stimulent l'activité de résorption des ostéoclastes mais aussi l'ostéoclastogénèse. RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) est une protéine transmembranaire membre de la famille des TNF (Tumor Necrosis Factor). Elle est sécrétée par les ostéoblastes, les cellules stromales, les cellules cancéreuses et les lymphocytes T. Elle subit un clivage protéolytique qui permet la libération d'une forme soluble. Elle stimule le développement, la fonction et la survie des ostéoclastes par le biais de sa cible, le récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B), exprimé par les ostéoclastes (124–126). L'ostéoprotégérine (OPG) est membre de la famille des TNFR (TNF récepteurs) et est exprimée par les ostéoblastes. C'est un récepteur soluble qui agit comme un leurre pour RANKL et inhibe ainsi la liaison RANKL-RANK (127,128).

-**Systémique** avec régulation par la parathormone (PTH), les hormones thyroïdiennes, les corticostéroïdes qui favorisent la résorption osseuse et la prostaglandine (PGE2), les œstrogènes, la calcitonine, la forme active de la vitamine D (la 1,25 (OH) 2 vitamine D3) et l'hormone de croissance (GH) qui inhibent la résorption et favorisent la formation osseuse.

-**Central** avec contrôle de la masse osseuse par l'intermédiaire du système nerveux sympathique dont l'action freine l'ostéoformation (129). L'intégration se fait au niveau de l'hypothalamus et des neurones sérotoninergiques (130).

b) *Métastases osseuses*

La tumeur primitive libère des cellules cancéreuses qui passent à travers la matrice extracellulaire et franchissent la membrane basale des vaisseaux. Ces cellules sont ensuite transportées via le réseau circulatoire jusqu'à des organes à distance. La plupart des cellules disséminées ainsi meurent mais le microenvironnement de la moelle osseuse peut constituer un réservoir de cellules tumorales.

L'aspect radiologique est souvent « ostéoblastique », c'est-à-dire ostéocondensant avec des zones de densification osseuse observées sur les radiographies standards. Cependant, les métastases osseuses exposent à une activité ostéoblastique mais aussi ostéoclastique plus importante (131).

La résorption osseuse par les ostéoclastes libère des facteurs tels que le TGF- β qui stimule la croissance et la survie des cellules tumorales. De leur côté, les cellules cancéreuses sécrètent des protéines comme la PTH-rp contrôlant la production de RANKL par les ostéoblastes et les cellules stromales, qui interagissent avec les ostéoclastes par l'intermédiaire de RANK, un récepteur membranaire, pour stimuler l'activité ostéoclastique. Il en résulte un cercle vicieux (Figure 7).

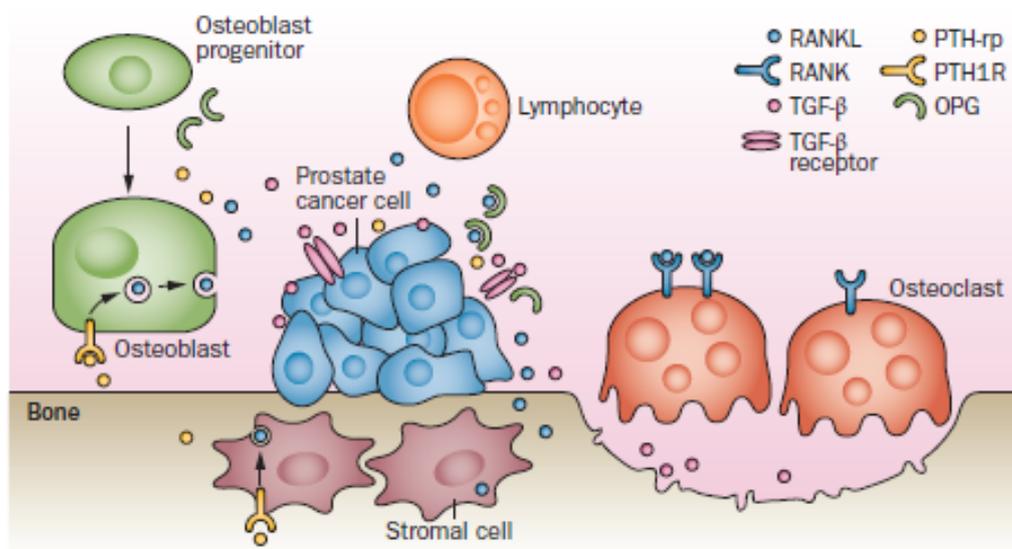


Figure 7 - Le cercle vicieux des métastases osseuses, extrait de Gartrell *et al.*, *Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer*, *Nat Rev Clin Oncol*, 2014 (132)

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand, RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B, TGF- β : Transforming Growth Factor β , TGF- β receptor : Transforming Growth Factor- β Receptor, PTH-rp : Parathormone related peptide, PTH1R : Parathormone 1 Receptor, OPG : Ostéoprotégérine

c) Insuffisance osseuse

L'ostéoporose est un trouble caractérisé par une perte de la densité osseuse, qui entraîne une susceptibilité particulière aux fractures.

o Mécanisme

Les deux éléments principaux influençant la solidité osseuse sont la masse osseuse et la qualité osseuse dépendante de la structure (matrice, minéralisation) et de l'architecture de l'os (133).

Le vieillissement est associé à un renouvellement osseux plus important et conduit à un déséquilibre entre résorption osseuse et formation osseuse. Cela aboutit à une baisse de DMO d'environ 1% par an débutant après le pic de masse osseuse atteint à environ 40 ans. De plus, on observe une détérioration de la microarchitecture de l'os avec augmentation de la porosité corticale et diminution de l'épaisseur trabéculaire (134,135).

Ces modifications de résistance osseuse liées à l'âge ont plusieurs causes d'origine endocrinienne. Les stéroïdes sexuels sont le déterminant majeur du renouvellement osseux (Figure 8). Les niveaux de testostérone et d'œstrogènes diminuent avec l'âge en partie à cause des taux élevés de sex hormone-binding globulin (SHBG). Bien qu'il ait été démontré que l'association entre taux plasmatiques d'œstrogènes et densité minérale osseuse soit plus importante qu'avec la testostérone, des études ont prouvé que ces deux hormones sont importantes pour le renouvellement osseux de l'homme adulte (136,137).

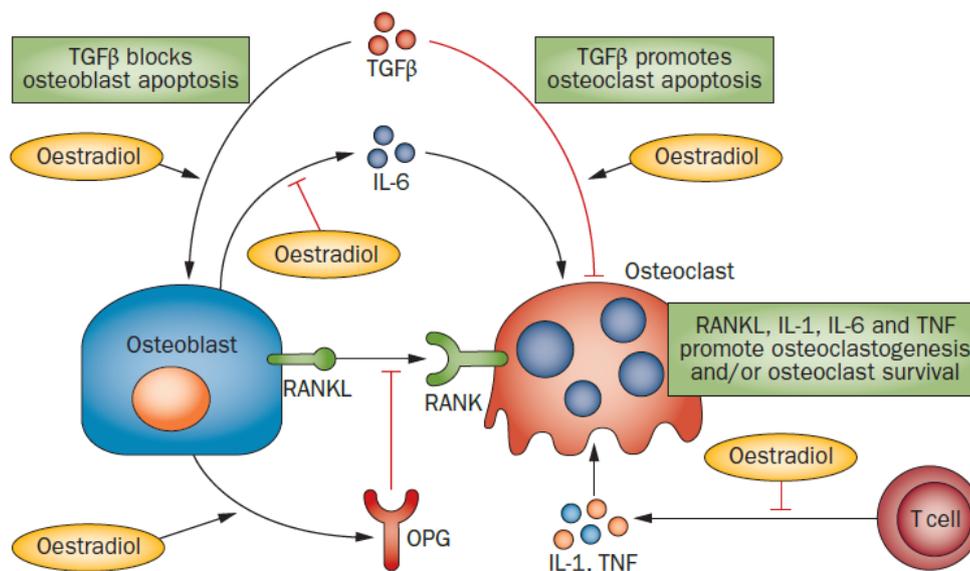


Figure 8 - Régulation de l'activité cellulaire ostéoblastique et ostéoclastique par l'œstradiol, extrait de Coleman *et al.*, *Management of cancer treatment-induced bone loss, Nat Rev Rheumatol*, 2013 (105)

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand, RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B, TGF-β : Transforming Growth Factor-β, TGF-β receptor : Transforming Growth Factor-β Receptor, PTH-rp : Parathormone related peptide, PTH1R : Parathormone 1 Récepteur, OPG : Ostéoprotégérine, IL-1 : Interleukine-1, IL-6 : Interleukine-6

Les niveaux de PTH augmentent avec l'âge, secondairement à l'installation d'une insuffisance rénale, à la synthèse réduite de 25(OH) vitamine D (diminution de l'exposition solaire, de la production cutanée ou des apports alimentaires), et à la diminution d'absorption calcique (138). Cela contribue à une majoration de la résorption osseuse.

Le production d'IGF-1 par le foie diminue et peut être la cause de niveaux élevés de SHBG (139). Elle est associée positivement à la densité minérale osseuse (140).

- Ostéoporose secondaire

L'ostéoporose « primaire » est définie par l'ostéoporose liée à l'âge survenant suite aux différentes perturbations endocriniennes exposées dans le paragraphe précédent. Dans la littérature, il est très difficile de différencier les facteurs de risque d'ostéoporose des causes d'ostéoporose secondaire. Une revue de l'ostéoporose chez les hommes a proposé de classer les items suivants en causes d'ostéoporose secondaire. Cependant, certains aspects se recoupent avec les facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture qui seront évoqués par la suite (Tableau 5) (141).

L'hypogonadisme à travers un traitement par castration est une cause d'ostéoporose secondaire. Ceci s'explique par une diminution des œstrogènes circulants obtenus par aromatisation de la testostérone (141).

Tableau 5 - Causes d'ostéoporose secondaire, adapté de Walsh and al., *Osteoporosis in men, Nat Rev Endocrinol, 2013* (141)

Causes secondaires au mode de vie	Ethylisme chronique
	Tabagisme
	Exercice physique excessif
Causes secondaires à des carences alimentaires	Troubles alimentaires
	Malabsorption
	Carence en vitamine D
Causes secondaires à des maladies chroniques et à leurs traitements	Insuffisance rénale chronique
	Bronchopneumopathie chronique obstructive
	Retard de puberté
	Excès de glucocorticoïdes
	VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et thérapie par inhibiteur de protéase
	Hypercalciurie
	Hypogonadisme (incluant castration chimique)
	Arthrite
	Mastocytose
	Myélome multiple
	Ostéogénèse imparfaite
	Hyperparathyroïdie primaire
	Thyrotoxicose

d) Mécanisme d'action des thérapies anti-resorptives

Il existe trois principales classes de traitements médicamenteux ayant une action protectrice de l'os.

- Les SERMs (Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Oestrogènes):

Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Oestrogènes sont des substances capables de se lier aux récepteurs aux oestrogènes (RE) et d'induire un effet oestrogénique ou anti-oestrogénique selon le tissu considéré et selon la prédominance d'un type d'isoforme. En effet, il existe deux isoformes de RE : RE- α et RE- β , exprimés différemment en fonction du tissu. Dans l'os, le récepteur β est prédominant. Deux SERM de seconde génération ont été étudiés dans l'indication de protection osseuse : le torémifène (dérivé du tamoxifène avec un pouvoir anti-oestrogénique plus faible) et le raloxifène. Alors qu'en présence du RE- α présent notamment dans le sein, le raloxifène induit une action anti-oestrogénique par plusieurs processus, dans l'os avec la liaison au récepteur β , il active le processus transcriptionnel et permet une diminution du turn-over osseux. Sa demi-vie est de 7,7 jours (142).

- Biphosphonates :

Ils agissent en diminuant la résorption osseuse et en augmentant la minéralisation par inhibition de l'activité ostéoclastique. Ce sont des analogues de pyrophosphate, avec un atome de carbone central qui remplace l'atome d'oxygène. Les chaînes latérales de carbone confèrent à chaque biphosphonate une affinité particulière avec l'hydroxyapatite. Ils sont ensuite incorporés dans l'os et libérés dans le milieu acide des vacuoles de résorption, puis absorbés par les ostéoclastes activés. Ils cassent le cercle vicieux de résorption osseuse et induisent l'apoptose des ostéoclastes en inhibant la farnésyl diphosphate synthase (FDPS), une enzyme clé dans la synthèse du cholestérol. Son inhibition affecte de nombreuses voies de signalisations impliquées dans l'organisation du cytosquelette, la survie et la prolifération cellulaire (143,144). Leur demi-vie est de 146 heures avec une élimination rénale mais ils peuvent persister dans l'os beaucoup plus longtemps.

- Dénosumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de synthèse qui se lie à RANKL avec une affinité importante et empêche ainsi son interaction avec RANK (145). Contrairement aux biphosphonates qui n'agissent qu'aux sites de résorption osseuse, ces anticorps monoclonaux peuvent avoir une distribution plus homogène dans le tissu osseux. On observe lors de son administration un arrêt de sécrétion de N-téloptide (marqueur de la résorption osseuse) dans les heures qui suivent avec un effet qui peut durer jusqu'à 6 mois

(146). Sa demi-vie est d'environ 1 mois. L'élimination est indépendante de l'excrétion rénale et un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire (147).

5. Diagnostic des complications osseuses : fractures vertébrales

Nous nous concentrerons par la suite sur les fractures vertébrales (*vertebral compression fracture*) observées chez les hommes atteints du cancer de prostate qui sont l'objet de ce travail. Ce site est particulièrement intéressant car c'est le plus fréquemment touché par la maladie métastatique et ostéoporotique comme vu précédemment. De plus, les techniques de radiologie interventionnelle telles que la cimentoplastie ont surtout été étudiées et pratiquées à ce niveau (148).

a) Examen clinique

Les fractures vertébrales peuvent survenir spontanément ou à la suite d'un traumatisme. Elles peuvent être symptomatiques dans environ 20 à 30% des cas ou asymptomatiques et malgré leur fort taux de prévalence, plus de deux tiers restent méconnues (149). Elles doivent cependant être prises en charge car le risque de survenue d'une nouvelle fracture est plus élevé (150,151).

La douleur est le symptôme le plus fréquent. Elle est classiquement d'installation insidieuse, progressivement croissante pour devenir très intense. Elle peut également être brutale notamment dans le cadre d'un traumatisme. Elle est souvent permanente à recrudescence nocturne. L'inspection recherche une tuméfaction ou une déformation. La palpation et la percussion des épines rachidiennes peuvent être douloureuses.

Dans le cadre des fractures symptomatiques, les signes de compression médullaire doivent être recherchés. En effet, 10 à 20% des fractures vertébrales entraînent une compression médullaire. Celle-ci se situe dans 70% dans la région thoracique, dans 20% au niveau lombaire et dans 10% des cas au niveau du rachis cervical (152). Ces signes neurologiques sont exceptionnels dans le cas des fractures bénignes.

Les signes à rechercher sont : 1- un syndrome rachidien (douleurs, raideur segmentaire du rachis), 2- un syndrome lésionnel (syndrome radiculaire), 3- un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal). Ces signes s'observent en cas de recul du mur postérieur avec compression sur la structure neurologique sous-jacente. L'interrogatoire peut aussi orienter vers l'étiologie de la fracture. Les éléments en faveur d'une origine maligne sont : la présence d'une altération de l'état général, un antécédent de cancer, une douleur intense d'horaires inflammatoires, la présence de signes neurologiques.

b) Imagerie

Les fractures vertébrales asymptomatiques sont découvertes fortuitement sur divers examens d'imagerie. Plusieurs études montrent que les fractures vertébrales sont loin d'être toujours mentionnées dans les comptes rendus radiologiques (153,154).

Le clinicien recherchera avant tout l'imputabilité des lésions repérées sur l'imagerie à la symptomatologie rapportée par le patient.

Les clichés radiographiques simples permettent de faire le diagnostic et de préciser le siège, la forme et la texture de la vertèbre. Ils permettent également d'évaluer la gravité de la fracture selon la méthode de Genant (155) (*Annexe 7*). Ils peuvent être évocateurs de la nature de la complication osseuse (Tableau 6).

Tableau 6 – Diagnostic différentiel entre fracture vertébrale bénigne et maligne en radiographie standard, adapté de Laredo et al., *Diagnostic d'un tassement vertébrale non traumatique récent, Imagerie ostéo-articulaire*, (156)

	En faveur de la bénignité	En faveur de la malignité
Siège des fractures	Siège lombaire et charnière dorso-lombaire	Siège au-dessus de T4
Nombre de fractures	Fractures multiples	Fracture unique
Forme des fractures	Fracture symétrique de face (sauf si scoliose)	Fracture asymétrique de face
�tat des corticales osseuses	Corticale parfois fractur�e mais non effacée Mur postérieur normal ou trait de refend isolant un coin postérieur du corps vertébral	Corticales effacées
�tat de l'os spongieux corporeal	Condensation modérée sous le plateau fracturé	Condensation de tout le corps vertébral Ostéolyse à distance du foyer de fracture

Dans la plupart des cas, si l'IRM est réalisable, le scanner n'a pas d'intérêt. Les principes de l'analyse en scanner sont les mêmes qu'en radiographie. Il permet une meilleure caractérisation lésionnelle (rupture corticale, appositions périostées, type de matrice osseuse).

- Les métastases lytiques apparaissent sous forme d'une masse tissulaire non minéralisée avec atteinte fréquente de la corticale. En général les limites sont floues sans sclérose en périphérie (Figure 9).

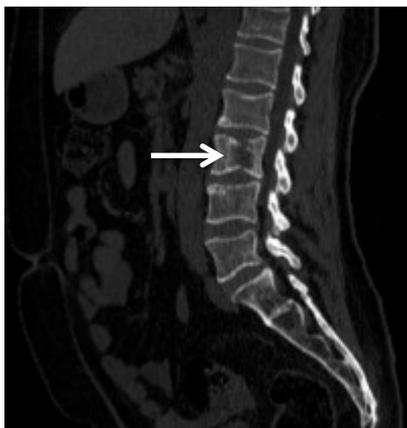


Figure 9 – Métastase lytique en L3 (flèche blanche) sur coupe sagittale scannographique

- Les métastases condensantes apparaissent sous forme d'une augmentation de la densité de l'os médullaire et parfois aussi cortical. Elles présentent le plus souvent un aspect nodulaire ou en plages avec une densité élevée non homogène. Les limites peuvent être floues ou nettes et une réaction périostée peut parfois être visible. A noter que la vertèbre ivoire classiquement décrite est peu fréquente (Figure 10).

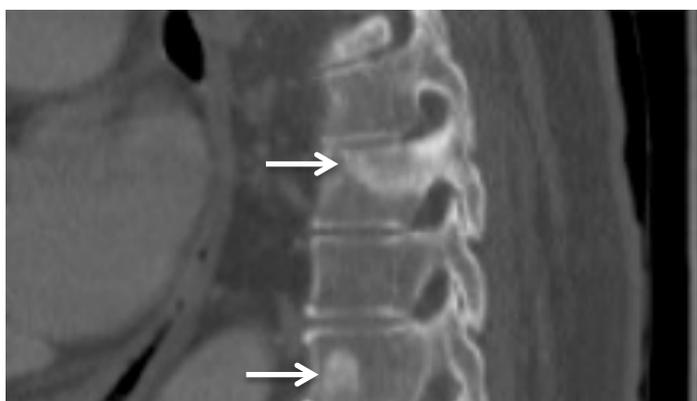


Figure 10 - Métastases condensantes ou ostéoblastiques (flèches blanches) sur coupe scannographique sagittale

- Les métastases mixtes associent des plages d'ostéolyse mal limitée et une sclérose hétérogène (Figure 11).

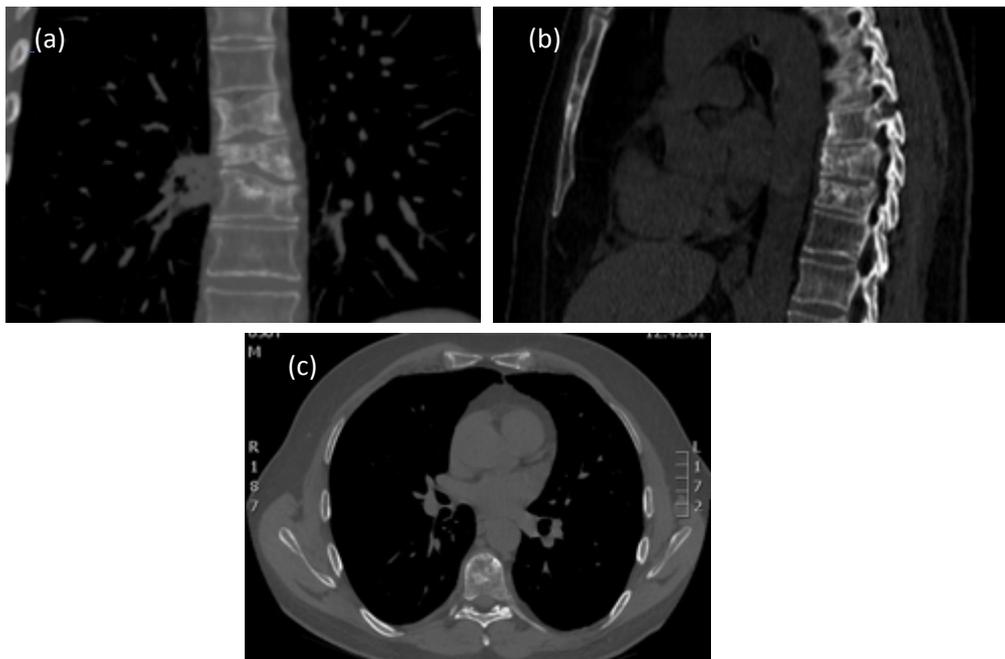


Figure 11 - Métastases mixtes lytiques à prédominance ostéoblastiques de T8, T9 et T10 sur coupe scannographique coronale (a), sagittale (b) et axiale (c)

- Les atteintes bénignes avec fracture ostéoporotique peuvent comporter une fracture des corticales qui ne sont souvent pas effacées avec une fissure parallèle aux plateaux vertébraux (Figure 12).

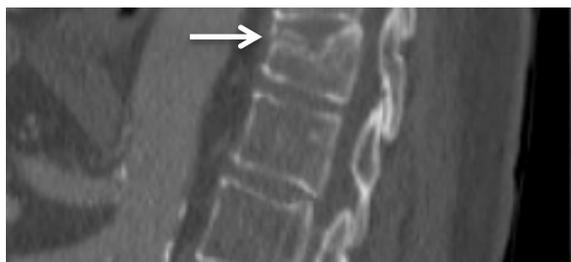


Figure 12 - Fracture vertébrale sur atteinte ostéoporotique avec fissure osseuse parallèle au plateau vertébral (flèche blanche) sur coupe sagittale scannographique.

Les critères tomodensitométriques d'orientation devant une fracture vertébrale non traumatique sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Diagnostic différentiel entre fracture vertébrale bénigne et maligne en tomodensitométrie, adapté de Laredo et al., *Acute Vertebral collapse : CT findings in benign and malignant nontraumatic cases, Radiology, 1995 (157)*

	En faveur de la bénignité	En faveur de la malignité
�tat des corticales osseuses	Corticales antérolatérales du corps vertébral fractur�es mais non effacées Fracture de la corticale postérieure du corps vertébral Fragment de la corticale postérieure refoulé dans le canal rachidien	Corticales antérolatérales du corps vertébral effacées Destruction de la corticale postérieure du corps vertébral
�tat de l'os spongieux corporel	Ligne de fracture visible au sein du corps vertébral Vide intrasomatique	Lyse de l'os spongieux corporel Extension aux pédicules dans 50% des cas
Parties molles para-vertébrales	Tuméfaction circonférentielle des parties molles moins de 1 cm	Envahissement focal des parties molles et de l'espace épidural

L'IRM est la modalité la plus performante (la plus sensible) pour la détection de lésions osseuses (158,159). L'IRM corps entier est en pratique peu réalisée du fait de sa durée d'acquisition, et l'exploration rapide standard comprend une IRM rachidienne souvent complétée par une IRM du bassin.

- Les métastases lytiques apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2, avec réhaussement après injection de gadolinium en intra-veineux (Figure 13).

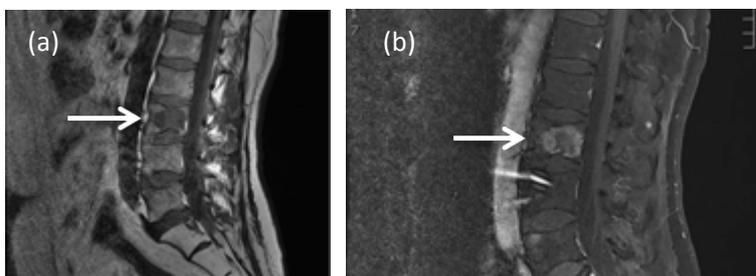


Figure 13 - Métastase de L3 lytique (flèches blanches) sur coupes sagittales en IRM en séquence T1 (a) et T1 FS (Fat Sat : saturation de la graisse) avec injection de Gadolinium (b)

- Les métastases condensantes apparaissent en hyposignal T1 et hyposignal T2 hétérogène avec réhaussement variable après injection de gadolinium en intra-veineux.
- Les métastases mixtes se présentent avec un signal intermédiaire, hétérogène (Figure 14)

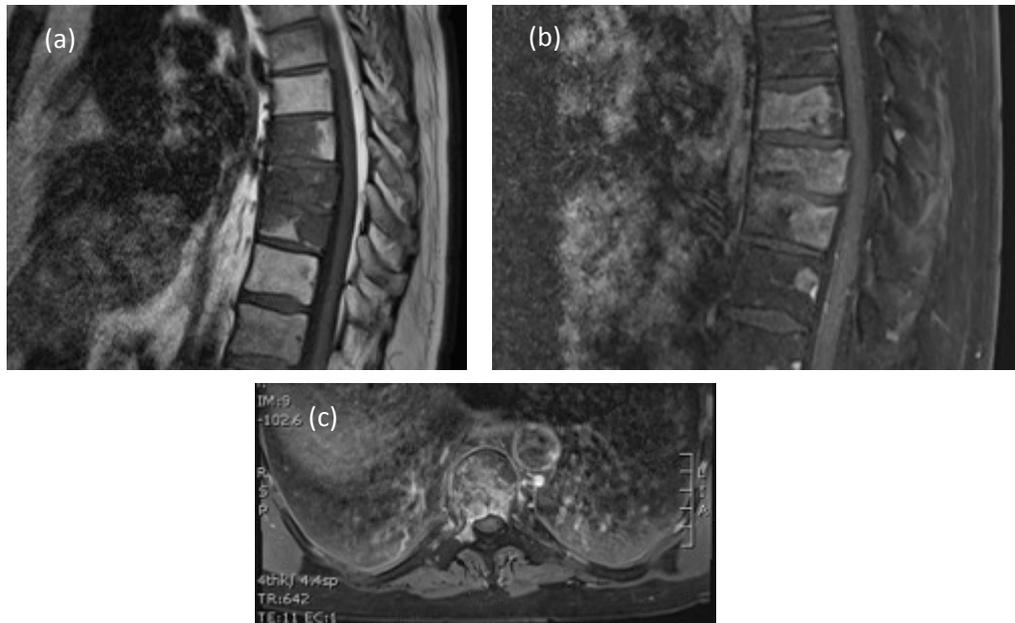


Figure 14 - Métastases mixtes lytiques à prédominance ostéoblastique de T8, T9 et T10 sur coupe IRM sagittale en séquence T1 (a), sagittale en séquence T1 FS gadolinium (b) et axiale T1 FS gadolinium (c)

- Les atteintes ostéoporotiques se traduisent par un hyposignal T1 en bande respectant une partie du corps vertébral. Les fractures ostéoporotiques plus anciennes ont un signal normal, voire peuvent être le siège d'un signal plus intense, car enrichies en moelle adipeuse (Figure 15).



Figure 15 – Fractures bénignes se traduisant par un hyposignal T1 en bande sur une IRM en coupe sagittale

Les critères IRM qui permettent de différencier un tassement vertébral malin de bénin sont énumérés dans le tableau 8.

Tableau 8 – Diagnostic différentiel entre fractures bénigne et maligne en IRM, adapté de Cuenod *and al.*, *Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy : Appearance on unenhanced and Gadolinium-enhanced MR-Images, Radiology, 1996 (160)* et de Yuh *and al.*, *Vertebral compression fractures : distinction between benign and malignant causes with MR Imaging, Radiology, 1989 (161)*

	En faveur de la bénignité	En faveur de la malignité
Signal T1	Hyposignal T1 respectant une partie du corps vertébral et les pédicules dans le premier mois Signal normal voire hypersignal par la suite	Hyposignal de tout le corps vertébral en T1 s'étendant souvent aux pédicules
Signal après injection de gadolinium	Prise de contraste diffuse et homogène avec normalisation du signal	Prise de contraste diffuse ou hétérogène, en mottes
Signal STIR (Short TI Inversion Recovery)	Hypersignal linéaire sous le plateau fracturé si fracture récente Signal normal par la suite	Hypersignal diffus ou hétérogène en mottes non linéaire
Aspect du mur postérieur	Recul d'un angle postérieur du corps vertébral dans le canal rachidien	Mur postérieur convexe vers l'arrière
Parties molles para-vertébrales	Absence d'envahissement des parties molles	Envahissement des parties molles et de l'espace épidural

Les séquences IRM classiques utilisées sont donc T1 et STIR (Short TI Inversion Recovery), avec possibilité d'injection de gadolinium en cas de doute. La séquence STIR est basée sur la technique d'inversion-récupération et elle est utilisée pour la suppression du signal provenant de la graisse. Dans certains cas, la séquence T1 FS avec injection de gadolinium est utilisée à la place de la séquence STIR : elle permet également la suppression du signal graisseux, mais avec une pondération T1. Elle a l'avantage de détecter une éventuelle épidurite associée mais ne présente pas de supériorité pour détecter l'œdème par rapport à la séquence STIR.

D'autres séquences plus récentes peuvent avoir un intérêt en cas de difficultés diagnostiques :

- Les séquences de diffusion avec pour hypothèse de base que la mobilité de l'eau est différente dans les deux types de fracture (plus grande dans les fractures bénignes que malignes du fait d'une hypercellularité). Les fractures d'origine

malignes sont typiquement en hypersignal contrairement aux fractures bénignes (162).

- Les séquences en phase/opposition de phase (in-phase/opposed-phase) permettent d'apprécier la présence de graisse ou d'eau dans un voxel. La plus grande perte de signal s'observe quand la quantité d'eau et de graisse est à peu près équivalente. Ainsi, dans le cas de fractures bénignes, on observe une baisse d'intensité du signal et dans le cas de fractures malignes, un signal élevé (163).

La scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt diagnostique. L'existence de foyers hyperfixants périphériques et la dissémination des lésions laissent augurer une étiologie maligne (Figure 16).

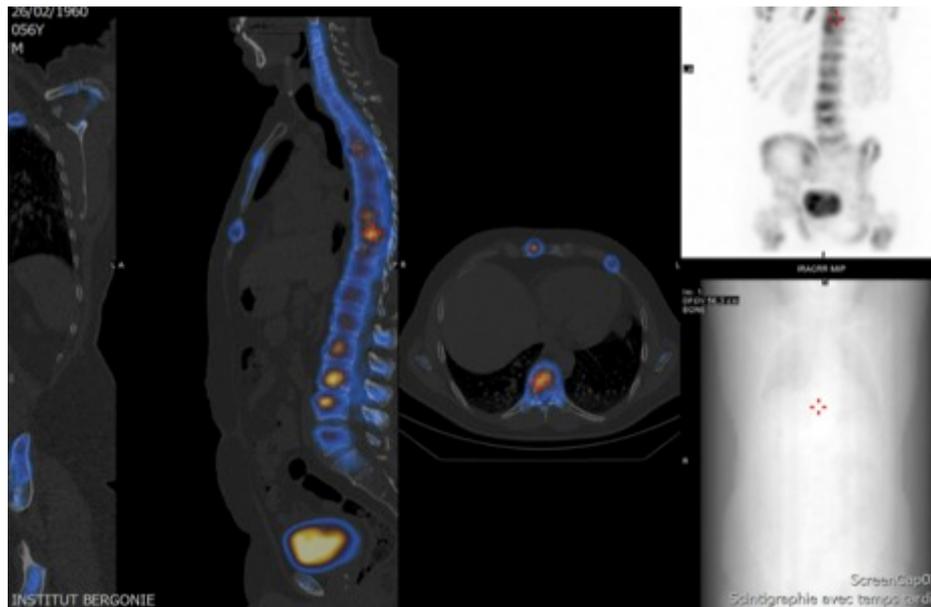


Figure 16 - Scintigraphie osseuse couplée au scanner retrouvant les foyers hyperfixants osseux au niveau de T8 à T10 et L3 à L4

c) *Anatomo-pathologie*

La biopsie d'une lésion osseuse lors d'une intervention peut parfois être nécessaire pour déterminer s'il s'agit d'une lésion bénigne ou maligne, ce qui aura des implications pronostiques et thérapeutiques différentes. Dans une étude qui évaluait la rentabilité d'une biopsie dans le diagnostic d'une lésion osseuse ayant entraîné un tassement vertébral, la cause de la fracture était maligne chez 11 des 75 patients et dans tous les cas sauf un, l'histologie confirmait le diagnostic préétabli à partir de radiographies standards, d'une IRM, d'un scanner corps entier et de bilans sanguins. L'origine métastatique de la seule discordance avait bien été validée mais le primitif restait non identifié (164).

Dans la plupart des cas, les critères radiologiques suffisent à conclure en une origine bénigne ou maligne. Cela autorise à s'affranchir d'une biopsie et celle-ci est recommandée uniquement dans les cas douteux (165).

D. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS OSSEUSES DANS LE CANCER DE PROSTATE

1. Mesures préventives

a) *Prévention de l'insuffisance osseuse hormono-induite*

(1) Evaluation du risque fracturaire

- Identification des facteurs de risque d'ostéoporose

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures sur ostéoporose doivent être identifiés dès le début de la prise en charge du patient et plus précisément lors de l'initiation du traitement hormonal.

Ils peuvent être recherchés simplement par l'interrogatoire.

Les principaux sont (108) :

- L'âge supérieur à 65 ans
- Les antécédents familiaux de fracture de hanche (166)
- Les antécédents personnels de fracture après 50 ans (167)
- Un Index de Masse Corporel inférieur à 20 kg/m² (168)
- Un tabagisme actif ou passif (169)
- Un éthylysme avec prise de plus de 3 verres de 10 g d'alcool par jour (170)
- Une corticothérapie longue supérieure à 6 mois (103)

Ces facteurs de risque sont importants à prendre en compte car ils vont déterminer par la suite la prise en charge des patients avec décision ou non de mise en place d'un traitement médical.

- Identification des facteurs de risque de chute et évaluation gériatrique

Il existe par ailleurs des facteurs de risque de chute du patient qui sont donc des facteurs de risque de fractures à rechercher systématiquement et à évaluer, notamment chez les sujets âgés :

- Facteurs de risque intrinsèques : altération de l'état neurologique, altération de l'état musculaire, altération de l'état cognitif, réduction de l'acuité visuelle, polymédication (psychotropes), antécédent de chute.

- Facteurs de risque extrinsèques : les principaux étant la nécessité d'aide à la marche (cane), la prise de risque, l'habitat mal adapté.

Quelques tests simples peuvent être réalisés en consultation afin de dépister un risque de chute comme le timed up and go test qui consiste à chronométrer le patient réalisant un parcours ou le test unipodal. Des tests plus poussés avec évaluation gériatrique standardisée (EGS) peuvent être nécessaires chez les patients plus fragiles (ADL (Activities of Daily Living) (*Annexe 8*), IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (*Annexe 9*), MMSE (Mini-Mental State Examination) (*Annexe 10*), MNA (Mini-Nutritional Assessment) (*Annexe 11*)) comprenant une évaluation de l'habitat (171). Dans le cadre de l'essai français multicentrique ONCODAGE, un nouvel outil de dépistage gériatrique permettant d'individualiser les patients atteints d'un cancer devant bénéficier d'une EGS a été validé : le G8 (172,173) (*Annexe 12*). Le G8 permet d'identifier les patients devant bénéficier d'une EGS avant la décision thérapeutique. Ce questionnaire comprend 8 items : 7 items du questionnaire MNA et une indication sur l'âge, côtés au total de 0 à 17. Un score inférieur ou égal à 14 reflète une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique qui devra être précisée par une EGS. Ce questionnaire est réalisé en moins de 10 minutes contre 1 heure pour l'EGS, et de plus par un personnel non oncogériatrique (oncologue médical par exemple). L'utilisation de cette grille comme outil de dépistage gériatrique est maintenant validée et peut être réalisée pour tout patient âgé atteint de cancer avant traitement.

- Modalités et indication de l'ostéodensitométrie

Étant donnée la difficulté à étudier la qualité osseuse, le diagnostic d'ostéoporose s'est porté sur la quantification de la masse osseuse.

La définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1994 se fonde sur le T-score calculé comme la différence entre la valeur de la DMO observée et la DMO moyenne d'une population d'adultes jeunes du même sexe (28 à 30 ans) divisée par l'écart-type de cette même population.

La classification qui en résulte est la suivante :

T-score > -1 : densité osseuse normale

-2,5 < T-score ≤ -1 : ostéopénie

T-score ≤ -2,5 : ostéoporose

T-score ≤ -2,5 et fracture : ostéoporose sévère

Le calcul de ce T-score doit être réalisé sur 2 sites différents, de préférence l'extrémité supérieure du fémur et le rachis. Malgré des résultats parfois discordants entre les sites (rachis, fémur, radius), chaque site est prédictif en terme de risque de fracture, le plus prédictif étant la hanche (174).

Les avantages majeurs sont qu'il s'agit d'une technique fiable, approuvée et accessible avec un coût limité. De plus, cet examen est peu irradiant et les résultats sont obtenus instantanément par traitement informatique automatisé.

Sa principale limite est cependant la prédiction incomplète du risque fracturaire. En effet, 40% des patientes présentant une fracture sont au-dessus du seuil défini par l'OMS (patientes ostéopéniques) (175,176).

La qualité osseuse, déterminant majeur de la maladie ostéoporotique, n'est pas évaluée avec cet examen.

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie au moment de l'instauration de l'hormonothérapie, puis tous les 2 ans (108,177).

- Evaluation du risque (FRAX)

L'index FRAX[®], publié en 2008, est l'outil proposé par l'Organisation mondiale de la santé pour la quantification du risque de fracture (178). Celui-ci a initialement été conçu pour une évaluation du risque fracturaire chez les femmes en période post-ménopausique. Il est accessible à tous et en ligne sur Internet.

Il s'agit d'une évaluation semi-quantitative du risque basée sur la DMO et les facteurs cliniques de risque. Il pondère ces facteurs les uns par rapport aux autres afin d'estimer pour un patient, sa probabilité de risque absolu à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures », regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les seules fractures vertébrales cliniques.

Les facteurs de risque retenus sont :

- l'âge,
- l'indice de masse corporelle,
- l'antécédent personnel de fracture,
- l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur,
- l'intoxication tabagique en cours,
- la prise de corticoïdes,
- la polyarthrite rhumatoïde,
- les autres causes d'ostéoporose secondaire parmi lesquels l'hypogonadisme,
- la consommation excessive d'alcool,
- la densité osseuse du col fémoral.

Ce score est composite avec des données cliniques et radiologiques et peut même se baser uniquement sur les facteurs cliniques. Malgré des apports évidents pour une estimation du risque plus précise, il existe quelques limites : 1-l'absence de prise en compte de l'effet-dose de la corticothérapie, 2-le col fémoral, choisi comme unique site pour la mesure de la DMO alors qu'il existe certaines discordances entre deux zones de mesure de DMO et que cette mesure est la moins reproductible.

Se pose par la suite le problème de l'interprétation du résultat. Plusieurs démarches ont été effectuées afin de définir un seuil de traitement. Dans un but médico-économique, un seuil thérapeutique à 3% de risque de fracture de hanche à dix ans a été considéré comme coût-efficace aux États-Unis, sur une population définie par le résultat de leur densitométrie (179). Kanis *et al.* ont proposé de fixer le seuil d'intervention au niveau de risque absolu de fracture équivalent à celui d'une femme faisant une première fracture (180), en calculant qu'au Royaume-Uni, ce seuil correspondait à une probabilité de fracture ostéoporotique majeure à dix ans de 7,5% à 50 ans et augmentait progressivement avec l'âge, jusqu'à 30% à 80 ans. En France, un groupe d'experts rhumatologues a proposé un seuil de traitement pour les patients qui atteignent un risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur à dix ans d'au moins 5 à 7%, un risque de fractures non vertébrales d'au moins 10 à 15% ou un risque de fracture vertébrale de 15 à 20% (181).

Dans le cadre des patients suivis pour un cancer de prostate sous hormonothérapie, l'outil FRAX sans renseignement sur la DMO permet d'identifier plus d'hommes à risque éligibles à un traitement que le score FRAX contenant la DMO, lui-même identifiant également plus d'hommes à risque que la seule évaluation de la DMO par ostéodensitométrie. Ainsi, la mesure de la DMO semble peu informative et il est nécessaire de se fier davantage aux facteurs de risque cliniques présentés par le patient (182,183).

(2) Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques visent principalement à supprimer les facteurs de risque de perte osseuse. Il s'agit de faire de l'exercice afin de majorer sa masse musculaire, de réduire la consommation tabagique et éthylique ainsi que les doses de glucocorticoïdes si cela est possible (105,184). Dans une étude prospective, seulement 11% des hommes traités par hormonothérapie continue ont été informés des mesures hygiéno-diététiques à adopter, ce qui reflète le manque de prise en charge des complications bénignes qui peuvent se développer par la suite (185).

(3) Mesures médicamenteuses

- Supplémentation vitamino-calcique

Les hommes atteints d'un cancer de prostate ont souvent des taux insuffisants de vitamine D et calcémie. Un déficit en vitamine D est associé à une baisse de la DMO (186). Il en résulte que tous les patients traités par des thérapies connues pour affecter la qualité osseuse doivent recevoir un apport en vitamine D de 1000 à 2000 unités par jour (108). Ces recommandations sont issues notamment d'une méta-analyse réalisée dans une population

de sujets âgés dans la population générale, cependant les données concernant les patients atteints d'un cancer de prostate sont manquantes (187). On peut déplorer l'absence d'étude comparant l'administration d'une supplémentation vitamino-calcique à l'absence de supplémentation dans cette population en termes d'amélioration de la densité minérale osseuse. Une autre méta-analyse dans la population générale des plus de 50 ans a mis en évidence le bénéfice du calcium en association avec la vitamine D en termes de réduction du risque de fracture et de réduction de la perte de DMO. Il a de plus été démontré un effet-dose avec un effet plus important pour des doses de calcium supérieures à 1200 mg et des doses de vitamine D supérieures à 800 unités par jour (188).

Les recommandations issues du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) - qui cite les recommandations du National Osteoporosis Foundation - du Us Too International Prostate Cancer Education And Support Network, du Prostate Cancer Research Institute, et du Bone and Cancer Foundation, diffèrent variant de 800 à 2000 unités de vitamine D et de 1200 à 1500 mg de calcium par jour chez les hommes atteints d'un cancer de prostate sous hormonothérapie. Il n'y a pas recommandations de l'ASCO ou de l'EAU concernant les posologies de cette supplémentation.

Ceci est à nuancer avec les risques cardio-vasculaires occasionnés décrits dans certaines études chez des patients sous supplémentation vitamino-calcique. En effet, des taux élevés de calcium sérique ont été associés à une augmentation de l'épaisseur de la plaque carotidienne, de la probabilité de calcification de l'aorte abdominale, et du risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité (189). Ainsi, la balance bénéfico-risque d'une telle supplémentation doit être estimée chez les patients (190).

- Thérapies anti-résorptives

Les SERMs oraux tels que le raloxifène et le torémifène ont prouvé leur efficacité en permettant une amélioration de la DMO (191,192). Le torémifène a également montré une diminution de l'incidence des fractures vertébrales en comparaison avec un placebo. Cependant, ces traitements sont associés à une augmentation du risque thrombo-embolique notamment chez les sujets âgés (193). Une analyse *post hoc* a montré que le sous-groupe de patients de moins de 80 ans ne présentait pas de majoration du risque thrombo-embolique (194). Malgré cela, ces traitements n'ont pas l'AMM dans l'indication de la prévention de l'ostéoporose hormono-induite.

Plusieurs biphosphonates ont montré une efficacité dans la prévention de la perte de masse osseuse tels que l'alendronate, le pamidronate, le nérédronate et l'acide zolédronique (195–201). Cependant aucune étude n'a montré de baisse du risque fracturaire, probablement en rapport avec un manque de puissance. Une méta-analyse évaluant l'efficacité des différents biphosphonates chez les hommes atteints d'un cancer de prostate recevant une castration chimique a cependant retrouvé une diminution du taux de fracture et d'ostéoporose,

prouvant ainsi que ces traitements sont actifs contre la perte osseuse dans cette population, avec un bénéfice plus important pour l'acide zolédronique (202).

Le seul agent ayant obtenu l'AMM dans cette indication est le dénosumab, mais n'est pas remboursé. L'étude d'enregistrement avait inclus les patients de 70 ans et plus ayant un T-score ≤ -1 (sur l'épineuse lombaire, la hanche ou le col fémoral) et retrouvait un gain significatif en densité minérale osseuse à 24 mois au niveau de l'épineuse lombaire (5,6% de gain contre 1,0% de perte; $p < 0,001$) et une diminution de l'incidence des fractures vertébrales à 36 mois (1,5% *versus* 3,9%; RR 0,38; 95% CI 0,19–0,78; $p = 0,006$) (203). Dans cette indication le dénosumab (Prolia®) est prescrit à la posologie de 60 mg en sous-cutané tous les six mois.

(4) Arbre décisionnel

Hadji *et al.* ont proposé en 2008 un arbre décisionnel pour la prévention des complications osseuses dues à la perte de densité minérale osseuse chez les femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par anti-aromatase (204).

Ce schéma a été repris par la Société Européenne d'Oncologie Médicale afin d'établir des recommandations pour les patients subissant un traitement pouvant induire une perte osseuse (Figure 17).

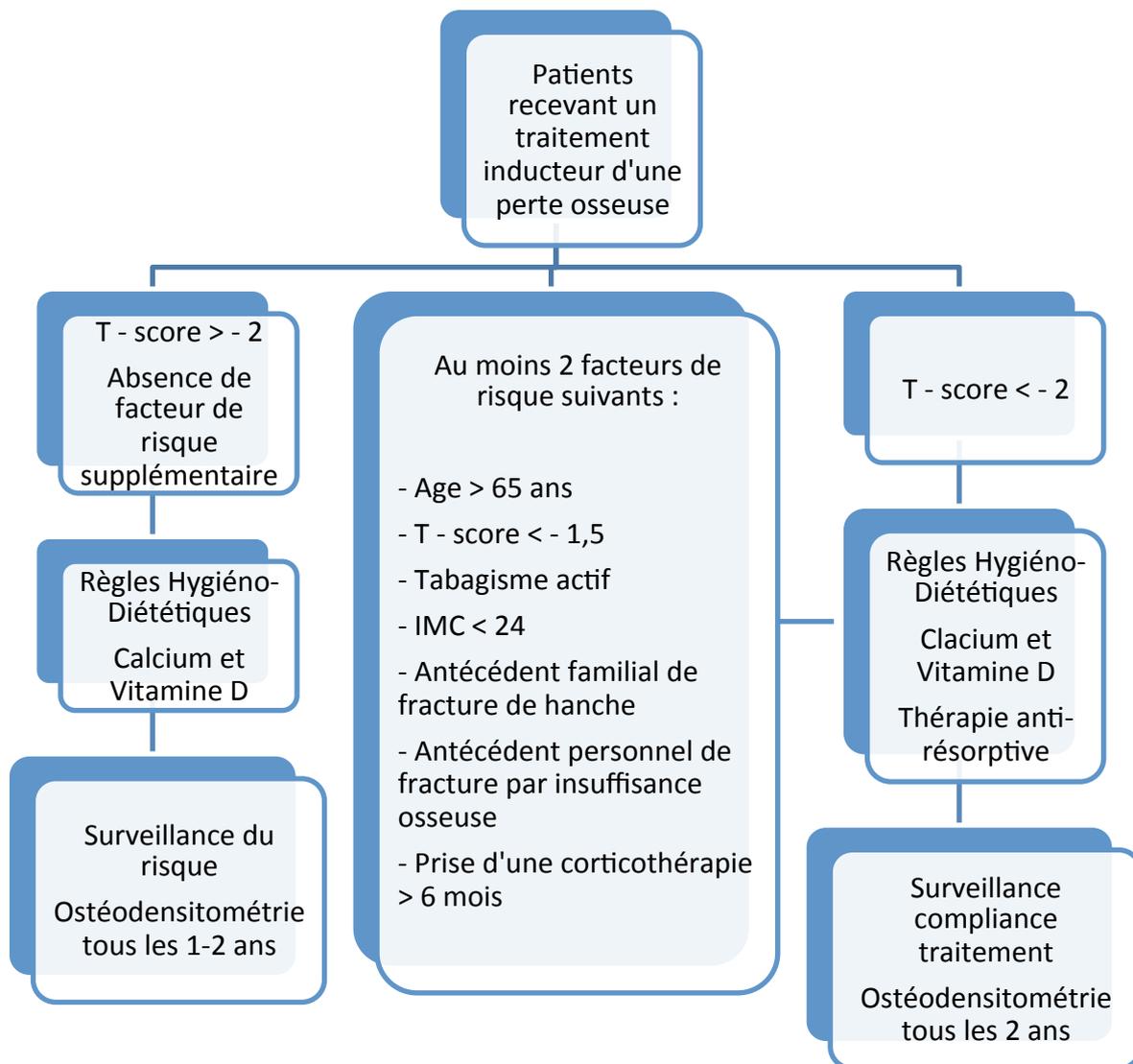


Figure 17 – Arbre décisionnel pour la prévention des complications osseuses chez les patients traités par un traitement induisant une perte osseuse, d'après Coleman *et al.*, *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology, 2014 (108)*

b) Prévention des métastases osseuses dans les CPRC

Cette question concerne les hommes atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatiques osseux. L'intérêt de prévenir l'apparition de métastases osseuses en phase de résistance est sous tendu par la large majorité (80-90%) de métastases osseuses chez les patients résistant à la castration, inclus dans les essais de phase III (65,72,73).

Le dénosumab à la dose de 120 mg toutes les 4 semaines en sous-cutané est le seul traitement à avoir démontré un retard d'apparition des métastases osseuses. Les critères d'inclusion de l'étude de phase III comprenaient un temps faible de doublement du PSA (≤ 10 mois) et une valeur de PSA ≥ 8 ng/dL. L'étude était positive avec une amélioration du temps de survie sans métastase étant de 29,5 mois dans le bras expérimental *versus* 25,2 mois avec placebo (HR = 0.85; 95% CI 0.73–0.98; $p = 0.028$) (205). Les résultats en termes de survie globale ne différaient pas cependant et le médicament n'a pas obtenu son AMM dans cette indication du fait du rapport bénéfice/risque en défaveur de son utilisation dans cette indication. L'étude a en revanche permis de montrer une probabilité exponentielle de survenue de métastases osseuses pour un temps de doublement < 8 mois.

c) Prévention des événements osseux chez les patients métastatiques osseux

(1) Thérapies anti-résorptives

Les essais cliniques ont intéressé deux populations : les patients hormono-sensibles (ou sensible à la castration) et les patients résistants à la castration métastatiques osseux.

- Patients sensibles à la castration :

Aucun traitement anti-résorptif n'a prouvé de bénéfice en termes d'événements osseux dans ce groupe. Le clodronate a été étudié en comparaison à un placebo et n'apporte pas de bénéfice en termes de progression osseuse de la maladie ou de survie spécifique au cancer de prostate (206). Cependant, le suivi au long cours a retrouvé un bénéfice significatif en survie globale (22% contre 14% à 8 ans de suivi; HR = 0,77, 95% CI 0,60–0,98, $p = 0,03$), suggérant un potentiel anti-cancéreux de telles thérapies (207).

Un essai randomisé a comparé l'acide zolédronique (à la dose de 4mg toutes les 4 semaines) à un placebo dans cette indication. Malheureusement, cette étude a dû s'arrêter précocement devant le retrait de distribution du médicament par les sociétés commanditaires. Au moment de l'arrêt de l'étude, 645 des 680 patients prévus étaient inclus et 284 des 470 événements osseux prévus avaient eu lieu. Les analyses primaires n'ont pas retrouvé de retard significatif d'apparition des événements osseux (32,5 mois avec l'acide zolédronique *versus* 29,8 mois avec le placebo; HR 0,96, 95% CI 0,76–1,22) (208). Les résultats de l'étude STAMPEDE n'ont pas montré de bénéfice en survie globale concernant l'ajout d'acide zolédronique dans deux des bras de traitement (acide zolédronique et traitement standard, acide zolédronique et docétaxel et prednisolone et traitement standard) chez les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-sensible (59).

Le dénosumab n'a pas été testé dans cette indication.

La castration chimique permet aussi de prévenir les événements osseux dans cette population. Du fait que la réponse à l'hormonothérapie en première ligne chez les patients hormono-sensibles rend ces événements moins fréquents, un bénéfice thérapeutique supplémentaire par un agent anti-résorptif peut être plus difficile à démontrer (209).

Les AMM Européennes du dénosumab et de l'acide zolédronique sont assez larges pour inclure l'utilisation de ces molécules dans le cancer de prostate métastatique osseux hormono-sensible : ceci est fondé sur les bénéfices observés dans la population résistante à la castration ainsi que dans les cancers du sein métastatiques à l'os. Cependant, une méta-analyse récente a rapporté que la prescription d'acide zolédronique dans cette population apportait un bénéfice clinique non significatif sans majoration de la survie. Cela suggère que la balance bénéfice/risque serait en défaveur de la prescription de la molécule à ce stade de la maladie (61), ce qui n'a pas été démontré pour le dénosumab.

- Patients résistants à la castration :

L'acide zolédronique a été le premier agent à démontrer son efficacité dans cette indication. Il a été comparé à un placebo dans une étude de phase III randomisée de 643 hommes atteints de CPRC métastatiques osseux. L'essai a initialement étudié deux doses d'acide zolédronique (4 et 8 mg toutes les 3 semaines) mais la dose de 8 mg a ensuite été réduite à 4 mg devant l'observation de néphrotoxicités. Le critère de jugement principal était la proportion d'hommes qui subissaient au moins un événement osseux. Après 15 mois de suivi, 44% des hommes dans le groupe placebo et 33% dans le groupe expérimental avaient subi au moins un événement osseux ($p = 0,02$). La médiane de temps jusqu'au premier événement était améliorée par le traitement (> 420 contre 321 jours; $p = 0,01$). Il n'y avait pas d'augmentation de la survie globale (66).

La néphrotoxicité du produit nécessite la réalisation d'un bilan rénal afin d'ajuster la posologie si nécessaire. Un bilan stomatologique est recommandé afin d'évaluer le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une étude de phase III randomisée a par la suite comparé le dénosumab à l'acide zolédronique sur une population de 1904 hommes atteints d'un CPRCm osseux. Le critère de jugement principal était défini par le temps jusqu'au premier événement osseux (*skeletal related event* ou SRE) selon un *design* de non-infériorité. L'évaluation de la supériorité était un critère de jugement secondaire. L'étude était positive avec une médiane de temps jusqu'au premier événement significativement plus longue dans le bras dénosumab (20,7 contre 17,1 mois; HR = 0,82; 95% CI 0,71–0,95; $p = 0,0002$ pour non-infériorité; $p = 0,008$ pour supériorité). La survie n'était pas significativement différente entre les 2 bras (93). Le taux d'ostéonécrose de la mâchoire est superposable à celui observé avec l'acide zolédronique mais l'hypocalcémie est prédominante. Une supplémentation vitamino-calcique systématique est nécessaire ainsi qu'un bilan stomatologique avant instauration du

traitement. Il n'y a pas d'adaptation de dose à prévoir par rapport à la fonction rénale, en revanche une surveillance de la calcémie est préconisée (93). Le dénosumab a montré sur une analyse *post hoc* de la même étude la même efficacité dans la prévention des événements osseux symptomatiques (*symptomatic skeletal events* ou SSE) (210).

Trois études suggèrent une efficacité supérieure du dénosumab à travers une inhibition plus importante de l'activité ostéoclastique : 1- par le temps médian jusqu'au premier événement osseux qui est plus important (93), 2- par l'hypocalcémie plus fréquente qui est un reflet du ciblage osseux du médicament (93,211), 3- par la normalisation du N-télopeptide, marqueur de l'activité ostéoclastique plus fréquente avec le dénosumab qu'avec les thérapies contrôles (acide zolédronique ou pamidronate en IV) avec un turn-over osseux qui continuait à être important malgré un traitement par acide zolédronique ou pamidronate (147).

Il n'existe pas de recommandations quant à la durée optimale de prescription de ces traitements, en pratique les schémas des études avait préconisé une durée maximale de 2 ans compte tenu du risque cumulé de toxicité comme l'ostéonécrose de mâchoire.

(2) Autres agents médicamenteux

A partir de l'étude de phase III évaluant l'acétate d'abiratérone en post-chimiothérapie chez les patients atteints de CPRC, les auteurs se sont intéressés dans une étude reprenant cette population à la réduction des événements osseux. Le temps jusqu'au premier événement était de 25 mois avec l'acétate d'abiratérone comparé à 20,3 mois avec le placebo ($p = 0,0001$) (212).

Il en a été de même pour les études *princeps* ayant évalué l'enzalutamide, dont la population a été reprise pour étudier l'impact de ce traitement sur les événements osseux. Ainsi, les résultats obtenus à partir de l'étude AFFIRM évaluant l'enzalutamide contre placebo après chimiothérapie montrent un bénéfice en termes de retard du premier événement osseux (16,7 mois *versus* 13,3 mois; $p < 0,001$) (213). De même, une analyse *post hoc* de l'étude de phase III PREVAIL a évalué spécifiquement le taux d'événements osseux et le temps jusqu'au premier événement dans cette population. Lors de l'analyse, 278 (32%) des 872 patients dans le groupe enzalutamide et 309 (37%) des 845 patients dans le groupe placebo ont développé un événement osseux. Le temps médian jusqu'au premier événement était de 31,1 mois dans le groupe enzalutamide (95% CI 29,5–non atteint) et de 31,3 mois (95% CI 23,9–non atteint) dans le groupe placebo (HR = 0,72 [95% CI 0,61–0,84]; $p < 0,0001$) (214).

(3) Techniques locales

- Radiothérapie externe : La radiothérapie externe peut être utilisée en prévention dans un but de consolidation, effet qui peut être tardif.

- Radiothérapie métabolique : L'efficacité du Radium-223 dans la prévention des événements osseux a été évaluée dans l'étude ALSYMPCA. Le temps jusqu'à premier événement était de 15,6 mois *versus* 9,8 mois dans le bras placebo (HR = 0,66, 95% CI 0.52– 0.83; $p < 0.001$) (81).
- Radiologie interventionnelle : Une vertébroplastie peut être indiquée dans un but préventif, c'est à dire pré-fracturaire malgré l'existence d'une lyse osseuse déjà présente, afin d'éviter une complication osseuse. La technique est détaillée dans les paragraphes suivants.

2. Modalités thérapeutiques dans la prise en charge des fractures vertébrales

Les différents traitements visent à obtenir deux effets liés et indissociables : l'un mécanique afin de restaurer une stabilité correcte et l'autre antalgique.

a) *Prise en charge des fractures vertébrales sur ostéoporose*

(1) Traitement « conservateur »

Dans la grande majorité des cas, le tassement vertébral sur os porotique se traite par des mesures simples comme le repos strict au lit, les traitements antalgiques médicamenteux tels que les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), et une contention comme une ceinture de maintien. Cependant, l'alitement peut entraîner des complications de décubitus comme une atrophie musculaire, une aggravation de l'ostéoporose, des accidents thrombo-emboliques, et les AINS ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. De plus, le rendement de ce traitement est faible : coûts importants ; temps de traitement long (215).

(2) Vertébroplastie

La technique de vertébroplastie consiste en l'injection d'une résine acrylique composée de polyméthylmétacrylate (PMMA), d'hydroxyapatite et d'un opacifiant (sulfate de baryum ou dioxyde de zirconium) dans le corps vertébral touché. Cette technique a une action consolidatrice et antalgique.

Ce geste a pour la première fois été pratiqué en 1984 par Galibert et *col.* dans le cas d'un hémangiome vertébral douloureux à Amiens en France (216). La vertébroplastie a depuis été effectuée dans le cadre de fractures porotiques douloureuses et c'est aujourd'hui la principale indication (217,218). Elle peut se pratiquer sous anesthésie locale ou générale en fonction de l'état général du patient et du temps estimé de la procédure (219). Le patient devant être strictement immobile, l'anesthésie générale est cependant préférable. Le patient est installé en décubitus ventral sur la table d'intervention. L'intervention se réalise sous contrôle radiologique et ceci permet de placer correctement l'aiguille dans le corps de la vertèbre, puis de vérifier la bonne répartition du ciment et de surveiller l'apparition de fuites (220). Les différentes étapes de la procédure sont résumées dans les figures 18, 19 et 20.

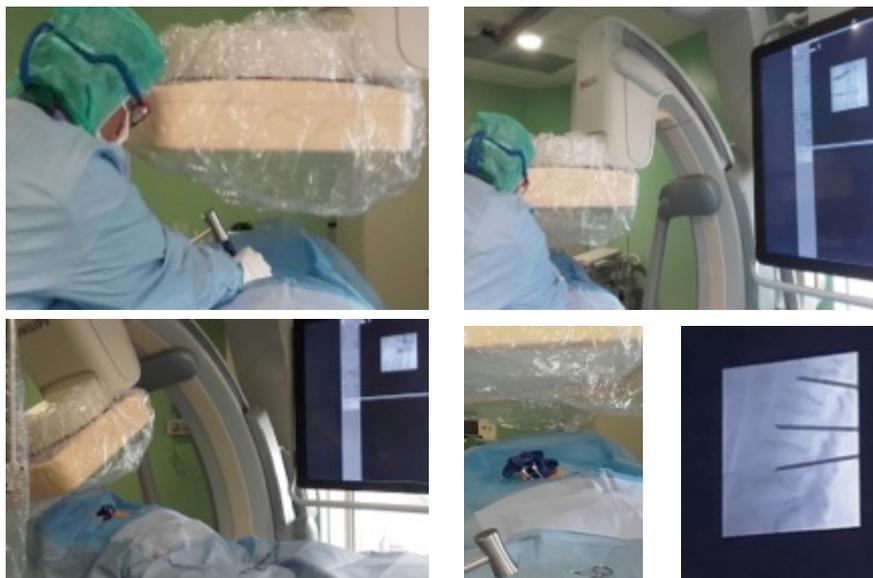


Figure 18 – Mise en place des trocars de vertébroplastie sous contrôle scopique

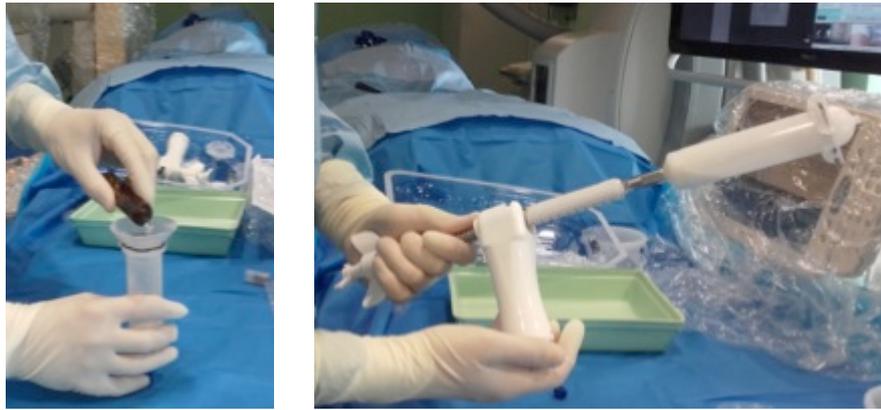


Figure 19 – Préparation de la résine acrylique (« ciment ») utilisée pour la technique de vertébroplastie



Figure 20 – Injection de la résine acrylique dans les corps vertébraux sous contrôle scopique

L'avantage est un soulagement très rapide de la douleur (215,221). L'efficacité a été contestée dans cette indication dans deux études (222,223). Cependant, des problèmes de méthodologie ont été mis en évidence : 1- la population incluse différait de celle traitée en routine, avec inclusion de patients qui souffraient de manière chronique de leur ostéoporose, et exclusion de la population hospitalisée, 2- une IRM n'était pas réalisée de manière systématique (224).

La compression médullaire est une complication qui reste rare si l'intervention est bien menée. La principale complication est liée à la fuite de ciment plus fréquente dans les vertébroplasties sur tumeur (225). Les fuites intravasculaires sont possibles générant un risque d'embolie pulmonaire (226). De plus, il avait été décrit un risque de fractures adjacentes et de nouvelles fractures plus élevées devant les propriétés mécaniques du ciment qui procurent une certaine rigidité rachidienne. Cependant, une méta-analyse a contesté cette hypothèse (227).

(3) Cyphoplastie

La cyphoplastie est une technique introduite plus récemment analogue à la vertébroplastie qui vise à réduire les risques de fuite de ciment. Elle consiste à gonfler un ballonnet afin de réduire la fracture et la déformation rachidienne. La cavité formée permet par la suite d'injecter une quantité de ciment estimée par le volume du ballon. Cette technique est en pratique peu utilisée du fait de son coût et de l'absence de supériorité prouvée par rapport à une vertébroplastie simple (228).

b) Prise en charge des fractures vertébrales sur métastase osseuse

Les décisions de traitement concernant les fractures sur métastase osseuse sont en général prises en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire qui regroupe un chirurgien, un radiothérapeute et un radiologue afin de discuter de la prise en charge initiale et de la séquence thérapeutique à adopter.

(1) Chirurgie

Avant toute prise en charge chirurgicale, des considérations comme l'état général du patient, ses comorbidités, son espérance de vie et son bénéfice attendu d'une telle prise en charge doivent être prises en compte. En effet, il s'agit d'un traitement lourd et invasif et des solutions alternatives discutées par la suite sont possibles. Elle peut être envisagée pour stabiliser ou restaurer la stabilité vertébrale et pour prévenir une compression médullaire ou décompresser la moelle épinière. Il y a donc un but préventif et un but curatif dans chaque indication (229,230). La prise en charge d'une compression médullaire doit se faire le plus tôt possible dans les 24h après le diagnostic. La chirurgie de référence dans ce cas consiste en une laminectomie postérieure avec vis pédiculaire de stabilisation. Dans certains cas, on peut envisager une reconstruction antérieure que ce soit par greffe osseuse ou fixation instrumentale (230). Ces mesures peuvent être complémentaires de technique de cimentoplastie ou cyphoplastie. Le ciment injecté peut ainsi permettre au matériel orthopédique de se fixer dans des corps renforcés et plus solides (220).

(2) Radiothérapie externe

Elle s'associe à une autre modalité thérapeutique (chirurgicale ou radiologie interventionnelle) dans le cas d'une fracture pathologique ou d'une compression médullaire

ou seule si impossibilité d'autres traitements. Le soulagement de la douleur est obtenu chez 50 à 80% des patients avec un soulagement total chez 30% des patients (231). Il existe plusieurs schémas de fractionnement qui peuvent varier classiquement de 10 séances de 3 Gy à 1 séance de 8 Gy (232,233).

(3) Vertébroplastie

Le but de l'intervention est essentiellement d'avoir une action consolidatrice et antalgique et l'objectif est atteint dans environ 70% des cas (234–239). Elle peut également avoir une action anti-tumorale très modeste générée par la température (localement 75°C) de polymérisation du PMMA (240). L'indication se porte lorsque le patient métastatique se plaint d'une douleur mécanique rachidienne.

Les lésions **condensantes sont peu concernées** car l'os est compact et difficile à remplir de ciment. Cependant, il existe un risque de fracture sur ces lésions et une injection de ciment peut se discuter si elles sont symptomatiques (241). La **lésion lytique caractérisée par la perte osseuse est donc la candidate idéale pour cette intervention**. L'existence de signes neurologiques doit faire envisager un traitement chirurgical ou une radiothérapie externe.

A noter qu'il est possible d'avoir recours à deux techniques de manière séquentielle et ainsi de réaliser une vertébroplastie en complément d'une radiothérapie ou d'une chirurgie (220).

E. HYPOTHÈSE DE L'ÉTUDE

Comme nous l'avons vu le cancer de prostate est associé à une morbidité osseuse. Chez les patients avec métastases osseuses, ces événements font référence aux *Skeletal Related Events* (SRE) ou *Symptomatic Skeletal Events* (SSE). En revanche, cette morbidité osseuse est majoritairement associée aux complications de l'ostéoporose chez les patients sans métastases osseuses.

Si le cancer de prostate est surtout connu pour ses métastases "ostéoblastiques" plus rares sont les données dans la littérature concernant la morbidité osseuse caractérisée par une perte osseuse, que cette perte osseuse soit de nature bénigne ou maligne. Quelque soit leur cause, ces événements ont des conséquences sur la qualité de vie voire la mortalité chez les patients âgés, particulièrement lorsqu'ils surviennent sur le rachis responsable de fractures vertébrales ou *Vertebral Compression Fractures* (VCF).

Depuis quelques années, les patients atteints d'un cancer de prostate vivent plus longtemps et cette survie plus longue est associée à une plus longue prescription de traitements responsables d'une perte osseuse comme la castration chimique ou la corticothérapie au long cours. La corticothérapie n'est pas seulement prescrite en association avec les traitements spécifiques (l'acétate d'abiratérone, le docétaxel ou le cabazitaxel) chez les patients atteints d'un CPRCm, mais elle est aussi utilisée à visée palliative ou symptomatique pour traiter la douleur, les nausées ou la fatigue. De plus, le recours aux traitements puissants ciblant le récepteur aux androgènes comme l'enzalutamide et l'acétate d'abiratérone pourrait induire l'émergence de formes de cancers dédifférenciés de type neuro endocrine, dont l'un des critères prospectivement validé est la présence de métastases ostéolytiques.

Pour toutes ces raisons, nous faisons l'hypothèse que les fractures vertébrales caractérisées par une perte osseuse pourraient constituer un problème émergent.

La vertébroplastie, procédure détaillée précédemment, constitue une option appropriée pour traiter les fractures vertébrales. Ainsi, nous faisons la deuxième hypothèse que la vertébroplastie pourrait sélectionner une population ayant une telle morbidité osseuse.

Nous avons donc choisi de caractériser les fractures vertébrales (« bénignes » *versus* « malignes ») chez les patients atteints d'un cancer de prostate, éligibles pour une vertébroplastie.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Objectifs

L'objectif principal est de caractériser les fractures vertébrales ou *vertebral compression fracture* (VCF) éligibles pour une vertébroplastie chez les patients atteints d'un cancer de prostate. La nature de celles-ci est répartie en **deux catégories : les complications osseuses bénignes**, c'est à dire survenant sur un os sans signe de lésion cancéreuse **et malignes**, c'est à dire survenant sur une localisation métastatique osseuse.

Pour effectuer cette distinction, un **critère de jugement principal composite** a été choisi.

Il comportait deux éléments :

- L'imagerie de référence effectuée avant le geste de vertébroplastie : il pouvait s'agir au moins d'une IRM ou d'un scanner, plus ou moins associé à une scintigraphie osseuse. Les critères utilisés pour différencier une origine bénigne de maligne sont énumérés par la suite.
- L'histologie de la lésion responsable réalisée lors de l'intervention lorsque celle-ci était disponible.

L'objectif secondaire consistait à décrire la population de l'étude, en précisant sa durée d'exposition aux traitements ostéopéniants, les autres facteurs de risque de fractures ostéoporotiques présents, ainsi que la mise en place de mesures protectrices de l'os.

Nous avons défini plusieurs critères de jugement secondaires :

- La durée médiane de la castration jusqu'à la vertébroplastie (dont les modalités de calcul sont expliquées par la suite),
- La présence d'une prescription de corticoïdes à une dose supérieure ou égale à 7,5mg/j d'équivalent prednisonne pendant 6 mois avant la vertébroplastie (dont les modalités de calcul sont expliquées par la suite),
- La présence d'autres facteurs de risques de fractures ostéoporotiques : tabagisme, ethylisme défini comme 3 verres d'alcool par jour (Kanis), IMC inférieur à 24,
- L'existence d'une ostéodensitométrie,
- La présence d'une supplémentation de vitamine D et/ou calcium avant et après la date de vertébroplastie,
- La présence d'une prescription de traitements anti-résorptifs (biphosphonates ou dénosumab) avant et après la date de vertébroplastie.

B. Sélection des patients

Notre étude a inclus de façon rétrospective, de décembre 2008 à mai 2015, les patients traités à l'Institut Bergonié à Bordeaux comprenant les caractéristiques suivantes :

- Carcinome prostatique histologiquement prouvé
- Réalisation d'une ou plusieurs vertébroplasties par le service de radiologie interventionnelle de l'Institut Bergonié

Les patients présentant un autre primitif que le cancer de prostate ont été exclus.

Les patients ont été sélectionnés sur une base PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) croisant les deux critères d'inclusion préalablement cités.

C. Constitution de la base de données

Les données cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques et d'imagerie ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et saisies dans une base de données.

Nous avons étudié les données correspondant :

- **Aux caractéristiques générales des patients et de leur maladie** : date de naissance, âge lors de l'intervention, *Performance Status* (PS), Indice de Masse Corporelle (IMC), intoxication éthylique ou tabagique, score de Gleason au diagnostic, stade de la maladie lors de la complication osseuse, date des dernières nouvelles, date de décès.
- **Aux traitements reçus par les patients relatifs au cancer de prostate** : date du début de la castration, castration continue ou intermittente (dans le cadre d'une castration chimique), date de fin de la castration (dans le cadre d'une castration chimique), administration d'une corticothérapie avant l'intervention, dose équivalente de corticoïde supérieure ou égale à 7,5mg/j pendant plus de 6 mois, antécédent de radiothérapie pelvienne si atteinte sacrée ou antécédent de radiothérapie au niveau de la complication osseuse si atteinte d'une autre zone, traitements spécifiques reçus par le patient depuis le diagnostic de sa maladie.
- **Aux caractéristiques de la vertébroplastie** : type d'imagerie de référence, indication de la vertébroplastie, date de l'intervention, nombre de niveaux cimentées, niveau de la vertébroplastie (cervical, dorsal, lombaire, sacré, mixte), réalisation d'une biopsie.
- **Aux mesures protectrices de l'os mises en place avant et après la complication osseuse** : prescription d'une ostéodensitométrie, prescription d'une supplémentation par calcium et/ou vitamine D, prescription d'une thérapie anti-résorptive (biphosphonates ou dénosumab).

Les données d'imagerie ont été lues par deux radiologues qui se sont basés sur les critères publiés pour établir l'origine maligne ou bénigne de la lésion. Ainsi, pour les patients ayant réalisé un scanner, les critères radiologiques publiés par Laredo *et al.* (157) ont été utilisés (Tableau 9).

Tableau 9 – Éléments permettant de faire le diagnostic différentiel entre fracture vertébral bénigne et maligne en tomographie assistée par ordinateur, adapté de Laredo *et al.*, *Acute Vertebral collapse : CT findings in benign and malignant nontraumatic cases, Radiology, 1995 (157)*

	En faveur de la bénignité	En faveur de la malignité
�tat des corticales osseuses	Corticales antérolatérales du corps vertébral fractur�es mais non effacées Fracture de la corticale postérieure du corps vertébral Fragment de la corticale postérieure refoulé dans le canal rachidien	Corticales antérolatérales du corps vertébral effacées Destruction de la corticale postérieure du corps vertébral
�tat de l'os spongieux corporel	Ligne de fracture visible au sein du corps vertébral Vide intrasomatique	Lyse de l'os spongieux corporel Extension aux pédicules dans 50% des cas
Parties molles para-vertébrales	Tuméfaction circonferentielle des parties molles moins de 1 cm	Envahissement focal des parties molles et de l'espace épidural

Pour les patients ayant réalisé une IRM, les critères publiés par Cuénod *et al.* et Yuh *et al.* (160,161) ont été repris (Tableau 10).

Tableau 10 – Éléments permettant de faire le diagnostic différentiel entre fractures bénigne et maligne en IRM, adapté de Cuenod *and al.*, *Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy : Appearance on unenhanced and Gadolinium-enhanced MR-Images, Radiology, 1996 (160)* et de Yuh *and al.*, *Vertebral compression fractures : distinction between benign and malignant causes with MR Imaging, Radiology, 1989 (161)*

	En faveur de la bénignité	En faveur de la malignité
Signal T1	Hyposignal T1 respectant une partie du corps vertébral et les pédicules dans le premier mois Signal normal voire hypersignal par la suite	Hyposignal de tout le corps vertébral en T1 s'étendant souvent aux pédicules
Signal après injection de gadolinium	Prise de contraste diffuse et homogène avec normalisation du signal	Prise de contraste diffuse ou hétérogène, en mottes
Signal STIR (Short TI Inversion Recovery)	Hypersignal linéaire sous le plateau fracturé si fracture récente Signal normal par la suite	Hypersignal diffus ou hétérogène en mottes non linéaire
Aspect du mur postérieur	Recul d'un angle postérieur du corps vertébral dans le canal rachidien	Mur postérieur convexe vers l'arrière
Parties molles para-vertébrales	Absence d'envahissement des parties molles	Envahissement des parties molles et de l'espace épidural

La nature « lytique » ou « blastique » de la lésion responsable de la fracture vertébrale a été analys e et reportée.

D. Analyses statistiques

Les données recueillies rétrospectivement ont été « anonymisées » puis saisies dans une base de données Excel®. Elles ont été ensuite transférées dans le logiciel SAS pour être analysées.

La durée de traitement par castration a été calculée à partir de la somme de toutes les périodes de traitement avant la vertébroplastie. La durée de chaque période a été calculée à partir de la date d'initiation et de la date de fin de castration. Lorsque le patient était toujours sous hormonothérapie lors de la vertébroplastie, la date de fin de castration correspondait à la date de vertébroplastie. La dose de corticothérapie était calculée en additionnant les prises journalières du patient et en utilisant un convertisseur de doses si le traitement était diff rent de la prednisone (Steroid Equivalent Converter sur

www.medcalc.com). Pour ces deux paramètres, chaque procédure était analysée de façon distincte.

Le recul de la série a été calculé selon la méthode de Kaplan-Meier inversée et les probabilités de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

Ces paramètres ont concerné les patients et non les procédures, et pour les patients ayant bénéficié de plusieurs interventions, le temps de participation a donc été calculé à partir de la date de la première vertébroplastie à la date des dernières nouvelles ou décès.

III. ARTICLE

Vertebroplasty in patients with prostate cancer raises skeletal morbidity characterized by bone loss

Julie Lallier¹, Xavier Buy², Jean Palussière², Véronique Brouste³, Benoît Delavelle³, Paul Sargos⁴, Anne-Laure Cazeau⁵, Jean-Luc Hoepffner⁶, Nadine Houédé⁷, Ivan Krakowski^{1, 8}, Marine Gross-Goupil¹, Guilhem Roubaud¹

¹ Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

² Department of Radiology, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

³ Epidemiology Unit, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

⁴ Department of Radiation Oncology, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

⁵ Department of Nuclear Medicine, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

⁶ Department of Urology, Saint Augustin Clinic, Bordeaux, France

⁷ Centre Hospitalier Universitaire Carremeau 30000 Nîmes, France

⁸ Supportive care unit (CARE) Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

Corresponding author:

Guilhem Roubaud

Abstract

Objectives: To characterize vertebral compression fractures (VCF), benign (bVCF) versus malignant VCF (mVCF) in prostate cancer (PCa) patients (pts) who underwent vertebroplasty, and describe respective populations. **Methods:** An observational monocenter retrospective study, from 2008 to 2015. Characterization of VCF was made using a composite criterion (bone scan, CT scan, MRI +/- bone biopsy). **Results:** Fifty-one pts, mean age 71.3 (52-89) and 67 VCFs were reported: 38 (57%) mVCF and 29 (43%) bVCF. Among bVCF, 8 (12%) occurred in bone metastatic pts. Among mVCF, 13 (34%) of bone metastases were purely osteolytic and 25 (66%) with osteolytic component. Regarding bVCF, continuous androgen deprivation therapy and high doses of corticosteroids (> 6 months, ≥ 7.5 mg/day prednisone equivalent) were given in 87% and 34% of cases respectively. Dual X-ray Absorptiometry was performed in 18% of pts. Vitamin D supplementation was prescribed in 43% of pts. **Conclusion:** These data remind the necessary prevention of bVCF even in patients with bone metastases with consequences on patient management, while studies for bone targeted agents approval used skeletal related events with no definition of the cause, i.e. benign or malignant. Occurrence of bVCF is a rising concern since these pts, and especially those with bone metastasis are experiencing longer survival and then are more exposed to such events, also favored by longer exposure to corticosteroids and chemical castration. Finally, mVCF were mostly with osteolytic component, which constitutes one feature of rising dedifferentiated phenotype. Vertebroplasty may play a major role in these newly defined populations.

Key words: prostate cancer – bone - osteoporosis – skeletal related events – vertebral compression fracture

Introduction

Prostate cancer (PCa) is associated with skeletal morbidity (1,2). In patients with bone metastases, these events are defined as Skeletal Related Events (SRE) or Skeletal Symptomatic Events (SSE), when associated with symptoms (3–5). Skeletal morbidity is in contrast mostly related to osteoporotic complications in patients with no bone metastases (6). While PCa is well known for “osteoblastic” metastases, scarcer is skeletal morbidity characterized by “bone loss” irrespective to the cause (on bone metastasis or not). These events affect quality of life and even mortality in older patients (7–

10), especially when occurring on spine, responsible of vertebral compression fracture (VCF) (11,12). Since recently, patients with PCa experience longer survival with frequent and longer prescription of treatment responsible of bone loss, such as androgen deprivation therapy (ADT) (6,13) and glucocorticoids (14). Corticosteroids are not only used in association with treatments (abiraterone acetate, docetaxel and cabazitaxel) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC), but also prescribed for symptoms relief, such as anorexia, nausea, pain and fatigue (15). Furthermore, while they contributed to dramatically increase overall survival in mCRPC, new androgen receptor targeted agents such as abiraterone acetate and enzalutamide may promote the emergence of dedifferentiated phenotypes of PCa, in part defined by predominant osteolytic metastasis (16). For these reasons, we assume that VCF occurring on bone loss may be a rising concern in PCa patients.

Vertebroplasty is an interventional radiology technique, offering a minimally invasive treatment, with a short time procedure as well as a rapid achievement on pain, and then constitutes an appropriate option to prevent or treat VCF (17). Therefore, we assume that vertebroplasty could select a population of patients presenting with PCa and VCF on bone loss.

We then carried out a single centre retrospective study aiming to characterize VCF in PCa patients who underwent vertebroplasty. Malignant VCF were considered as VCF occurring on bone metastasis while benign VCF occurred on a location without evidence of bone metastasis.

Methods

Patients

This monocentre retrospective study included all patients with histologically proven prostate cancer, who underwent one or several vertebroplasties between December 2008 and May 2015. Patients with another primary tumour were excluded. Patients with cementoplasty of the acetabulum or the iliac wings were excluded, since these procedures are more dedicated for pathological fractures.

Data from clinical records were retrospectively collected regarding population characteristics, parameters of the disease, and treatments at the time of VCF, as well as levels and number of levels

of vertebroplasty. Follow-up elements i.e. new VCF in the next year, date of last follow-up or death were also collected.

Characterization of Vertebral Compression Fractures (VCF)

Vertebral compression fractures (VCF) were classified in two categories: benign VCF related to osteoporotic complication (bVCF) *versus* malignant VCF occurring on bone metastasis (mVCF).

A composite criterion was used including both imaging (bone scan, Computer-Tomography scan (CT-scan) and/or Magnetic Resonance Imaging (MRI)) and histologic data, when available.

Published criteria were used to characterize bVCF *versus* mVCF on imaging. Arguments for benign VCF were as follows on CT-scan: cortical fractures of the vertebral body without cortical bone destruction, a retropulsed posterior bone fragment with angular margins and absence of pedicle involvement, fracture lines within the cancellous bone of the vertebral body (intravertebral cleft formation), an intravertebral vacuum phenomenon, and a thin diffuse paraspinal soft-tissue mass (PSTM). Conversely, destruction of the anterolateral or posterior cortical bone of the vertebral body, destruction of the cancellous bone of the vertebral body, destruction of a vertebral pedicle, the presence of a focal paraspinal mass and/or an epidural mass were the elements associated with malignant VCF (18).

On MRI, retropulsion of a bone fragment, preservation of normal signal intensity on T1-weighted images, return to normal signal intensity after gadolinium injection with horizontal bandlike patterns, and isointense vertebrae on T2-weighted images were suggestive of benign VCF. In opposition, convex posterior cortex, epidural mass, diffuse low signal intensity within the vertebral body on T1-weighted images and in the pedicles, high or inhomogeneous signal intensity after gadolinium injection and on T2-weighted images were in favour of malignant VCF (19,20).

Interpretations were made by two expert radiologists in vertebroplasty and cancer. Moreover, osteoblastic or lytic features of a given metastasis were reported. Histologic data were obtained from bone biopsies performed during procedure, and in case of equivocal imaging features.

Vertebroplasty procedure

Vertebroplasty required a short hospitalization and was performed by an interventional radiologist. Under imaging guidance, a large calibre needle was inserted into the affected vertebral body usually *via* a transpedicular route and bone cement, polymethylmethacrylate (PMMA), was injected. Indications were vertebral compression fracture whatever the cause, with the aim to consolidate and to induce a quick analgesic effect. Vertebroplasty can be associated with other focal treatments (surgery and/or radiotherapy).

Population description

Following data were collected from medical records. These data included osteoporosis risk factors such as Body Mass Index (BMI), continuous castration, duration of castration before vertebroplasty, corticosteroid treatment (high cumulated dose corresponding to $\geq 7.5\text{mg/jour}$ of equivalent prednisone, along more than 6 months (21) and prior radiotherapy at VCF zone (the occurrence of pelvic radiotherapy was taken into account for sacral vertebroplasties). Also, parameters regarding bone health management were reported i.e. Dual X-Absorptiometry (DXA), vitamin D and/or calcium supplementation and data relative to bone targeted agents (bisphosphonates or denosumab) at the time of VCF.

Statistical analysis

Median duration of castration was calculated from the sum of all the periods of castration before vertebroplasty. Duration of each period was calculated from the initiation date of castration to the end date.

If patient was still receiving chemical castration (LH-RH agonist or antagonist) at the time of the procedure of vertebroplasty, corresponding date was noted for the end date.

Corticosteroid dose was calculated by adding daily doses and reported in equivalent prednisone dose. For these two types of treatment, each intervention was analysed independently.

Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and median follow-up duration with inversed Kaplan-Meier method.

These parameters concerned patients and no procedures, and for patients who underwent several interventions, participation time was calculated from first vertebroplasty to date of last follow-up.

Results

Patients

Patients and disease characteristics are presented in Table I. Fifty-one patients with PCa who underwent 67 vertebroplasties were included. Thirty-six, 14 and 1 patients had one, 2 and 3 procedures respectively. Mean age at the time of vertebroplasty was 71.3 years (52-89). Eastern Cooperative Organization Group (ECOG) Performans Status (PS) score was 0 or 1 in 45 (67%) and ≥ 2 in 22 (33%) cases. Twenty-one (31%) procedures were performed on patients free of bone metastasis. In the population with bone metastases, 7 (15%) and 39 (85%) procedures were carried out in castration sensitive and castration resistant patients, respectively. For a median follow-up duration of 22.2 months (CI95% 15.0-38.0), 22 (33%) procedures were followed by a new VCF in the year.

Characterization of Vertebral Compression Fractures

MRI alone was realized in 13 (19%) cases, CT scan alone in 22 (33%) cases and both in 32 (48%) cases. Thirteen bone biopsies were performed, 8 for bVCF and 5 for mVCF. Among bVCF, all biopsies were negative, free of carcinomatous proliferation, while only one bone biopsy exhibited malignant proliferation in mVCF.

Elements for VCF characterization are summarized in table 2.

Thirty-eight (57%) mVCF and 29 (43%) bVCF were assessed after 2 interpretations on imaging. Among bVCF, 8 (12%) occurred in bone metastatic patients (Figure 1).

Regarding mVCF, 13 (34%) were purely osteolytic and the remaining 25 (66%) cases had an osteolytic component (Figure 2) (Table 3).

No symptomatic complication of vertebroplasty, particularly no epidural cement leakage even in the case of a rupture of posterior wall was reported.

Population description

Almost all patients were receiving ADT, and continuous ADT was prescribed in 58 cases (87%) while high cumulated dose of corticosteroids (> 6 months \geq 7.5mg/day equivalent prednisone (22) was given in 29 cases (43%) before VCF. The median time duration of ADT was 4.9 years (0-17) in bVCF group and 2.6 years (0-12) in mVCF before vertebroplasty. We reported an history of radiotherapy at the location of VCF in 16 (24%) cases. Risk factors of osteoporosis are summarized in table 4.

A DXA was performed in 12 (18%) cases, all in bVCF group. Vitamin D supplementation was prescribed in 29 (43%) and calcium supplementation in 22 (33%) cases, while a bone-targeted therapy was used in 28 (42%) cases.

Patients \geq 75 year-old were 21 (31%), including 13 (19%) in bVCF and 8 (12%) in mVCF group.

Discussion

This observational retrospective study aimed to select a population who presented with prostate cancer and vertebral compression fracture (VCF) characterized by spinal bone loss, requiring consolidation with vertebroplasty. These results raise at the first place the importance of benign VCF in terms of incidence and management. Vertebroplasty has been performed in 43% of cases for VCF without evidence of bone metastasis. Such event may be related to osteoporotic complications (23–25). These data are consistent with studies that reported a high rate of osteoporosis in PCa patients (6,13). This proportion of bVCF reflects a rising concern in daily practice since these patients, and especially those with bone metastasis are experiencing longer survival (26) and thereby more

exposed to osteoporosis and its complications. These events are also favoured by longer exposure to corticosteroids and continuous ADT, such as chemical castration (27,28). The prevalence of osteoporosis in men with PCa treated with ADT increases with time and reaches 80% after 10 years of treatment (29). This bone loss is associated with an increased risk of fractures, such as VCF (23–25). Furthermore, glucocorticoids used at a minimum dose of 7.5 mg per day during more than 6 months constitute a risk factor of fracture by loss of Bone Mineral Density (BMD) (22,28). Corticosteroids are currently prescribed in patients with mCRPC in association with approved chemotherapies (docetaxel, cabazitaxel) or abiraterone acetate (30–33), in order to prevent from adverse reactions and toxicities as well as to manage symptoms such as pain, anorexia or spinal cord compression (15). However, the impact of corticosteroid use in mCRPC have been recently nuanced by a *post hoc* and pooled analysis of clinical trials for abiraterone acetate approval, suggested that a long-term prescription of low-dose prednisone was not highly associated with glucocorticoids side effects (34).

Besides, 12% of patients with known bone metastasis underwent a vertebroplasty for benign VCF. To our knowledge, this observation constitutes a real novelty, since the so called Skeletal Related Event used as a primary endpoint for bone-targeted agents approval in mCRPC (35,36) was not defined according to its causality i.e. malignant versus benign. Thereby, the proportion of benign events in mCRPC patients with bone metastases remains unknown. For the same arguments related to therapeutic advances and longer survival discussed above, this kind of benign events may also be a rising clinical concern for which physicians have to be aware, as shown in figure 2. Even if the efficacy of bone targeted agents was demonstrated for both setting (malignant or benign), ignoring that may then lead to focally mistreat patients. Perhaps a striking example may be to give radiation therapy on a new symptomatic linear bone scan hyperfixation, in a patient with known bone metastases, while this image corresponds to a benign VCF. Finally, of note, no clinical trial assessed the proportion of benign events in castration sensitive and bone metastatic patients (37).

Recommendations were made in order to help physicians maintain bone health in their patients with cancer. Those recommend assessing clinical risk factors and measuring BMD by dual X-ray absorptiometry (DXA) in patients with PCa and treated with ADT (22,28,38). Among our population, only 12 DXA were performed before VCF, showing osteopenia in 7 cases and osteoporosis in 2 cases. While prescription of vitamin D and calcium is needed in all patients with ADT (22,39), only 43 and 33% respectively received this treatment. These results are consistent with underutilization of DXA and therapies currently reported (40,41). However, we observed a trend of increasing prescription of vitamin D and calcium along the inclusion period of our study, suggesting a growing awareness of physicians. Furthermore, the relevance of DXA may be discussed since it assesses only quantity or

bone density and does not provide information about the quality of the bone (42). Of note, about 40% of patients experience osteoporotic fractures while DXA is normal. Fracture Risk Assessment Tool score (FRAX score), consisting in several clinical risk factors of osteoporosis (DXA facultative) may be a better tool to predict risk of fracture (43).

The fact that the most important bone loss happens during the first year following the initiation of ADT, strongly argues for an early vigilance about bone management. Indeed, men treated with ADT exhibit bone loss of 2–4% at the lumbar spine and hip and 5.3% at the distal radius in the first year of treatment (13). Besides, effects of ADT may persist a long time, even after stopping this treatment (44) meaning that detection and management of bone morbidity should be included in normal follow-up of patients in complete remission or with a past history of ADT.

Prior radiotherapy was noted in 24% of cases, including 12% in the area of bVCF. Since radiation therapy is a standard treatment for symptomatic bone metastasis and no cut-off for side effects to the bone was clearly defined (45–47), it is difficult to discuss its effect on adjacent healthy bone. Data of literature are scarce about radiotherapy as a potential risk factor of bone fragility, however it has been described an increase of pelvic fractures in patients with gynecologic cancers (48) and pre-clinical data suggest the impact of radiation on intraosseous vasculature and cortical bone leading to hypovascularization and osteopenia (49,50). A retrospective study showed an incidence of 6.8% of symptomatic fracture after pelvic radiation for PCa with a median time of occurrence of 20 months (51). Advances made in the definition of target volume will help to prevent from this potential side effect especially when such a treatment is given using high dose in early stages of the disease.

While most of bone metastases in patients with PCa are osteoblastic, resulting in rigid bone structure, they do not represent a common indication for vertebroplasty (52). In this study, all bone metastases exhibit at least an osteolytic component and 34% were purely osteolytic. In the literature, a subset of patients with advanced castration-resistance disease who evolve into an androgen receptor (AR)–independent phenotype was described, with increasing incidence in part explained by a potential selection, using new AR-targeting agents, such as abiraterone acetate and enzalutamide (16). Terms of anaplastic or neuroendocrine prostate cancer are currently used and associated with the development of rapidly progressive disease involving visceral sites and hormone resistance. Seven clinical criteria were prospectively assessed including the occurrence of radiographically predominant lytic bone metastases (16). Since these osteolytic metastases - most of malignant VCF in our study - represents one feature of rising dedifferentiated phenotype of PCa, vertebroplasty may play a more important role in their management.

Our study had some limitations inherent to any retrospective and monocentric study, such as missing data, heterogeneity of imaging needed to characterize the type of VCF and size of the population. Of note, we did not prospectively collect elements for diagnosis, risk factors of osteoporosis and its complication, as elements included in FRAX score discussed above (43). The primary endpoint was to characterize the VCF, using a composite criterion (imaging and bone biopsy). Few patients underwent DXA and biopsies, however these elements were somewhat useless compared to the robustness of imaging criteria (18–20). Furthermore, biopsies are not necessary in routine to make a diagnosis except in some doubtful cases. Main difficulty consisted of classify multifactorial VCF in one category. Indeed, the same VCF may be the result of a double mechanism (VCF on lytic metastases occurring on bone insufficiency). In these cases, predominant lesion was considered but this assessment may have been subjective.

In conclusion, this study from daily practice draws a recent picture of skeletal morbidity, mainly characterized by bone loss in patients with prostate cancer. Important rate of osteoporosis complications, under diagnosis and under treatment in this population have been highlighted. These data also emphasize the need of growing awareness of early management of bone loss, even in patients with bone metastases. Finally, VCF on lytic metastasis also represent a rising concern since this dedifferentiation may be favoured by therapeutic pressure caused by new AR-targeted agents (53). Vertebroplasty should play a major role in this new era of PCa management, with evolution of bone morbidity. Further prospective studies will be needed to assess efficacy and safety of this technique in these newly defined populations i.e. benign VCF without bone metastases, benign VCF in bone metastatic patients and malignant osteolytic VCF.

Table 11 - Patients characteristics

Mean age (min-max)	71.3 (52-89)
PS	n (%)
0-1	45 (67)
≥ 2	22 (33)
Gleason score	
< 7	4 (6)
7	24 (36)
≥ 8	20 (30)
Unknown	19 (28)
Stage of disease	
Without metastase	7 (10)
Biochemical relapse	5 (8)
Without bone metastases castration-naïve	2 (3)
Without bone metastases castration-resistant	7 (10)
With bone metastases castration-naïve	5 (8)
With bone metastases castration-resistant	39 (58)
Unknown	2 (3)
Vertebrae	
Cervical	1 (1,5)
Thoracic	19 (28)
Lumbar	22 (33)
Sacral	13 (19,5)
Multiple	12 (18)
Number of level	
1	30 (45)
2-5	35 (52)
6-8	2 (3)

Table 12 - Diagnosis elements for characterization of VCF

Diagnosis Elements	n (%)
Imaging	
CT-scan	22 (33)
MRI	13 (19)
MRI and CT-scan	21 (31)
CT-scan and bone scan	6 (9)
MRI and CT-scanner and bone scan	5 (8)
Histology	13 (19)

Table 13 - Characterization of VCF eligible for vertebroplasty

	Without bone M n (%)	With bone M n (%)	Total n (%)
	21 (31)	46 (69)	67 (100)
Malignant VCF with lytic component	N/A	25 (37)	25 (37)
Malignant VCF purely osteolytic	N/A	13 (20)	13 (20)
Benign VCF	21 (31)	8 (12)	29 (43)

M: metastase; VCF: vertebral compression fracture

Tableau 14 - Description of population in term of risk factors of osteoporosis fracture and management of bone health

	bVCF n (%) 29 (43)	mVCF n (%) 38 (57)	Total n (%) 67 (100)
Continuous ADT	24 (36)	34 (51)	58 (87)
Median time of ADT (years min-max)	4.9 (0-17)	2.6 (0-12)	3.4 (0-17)
Corticosteroids > 6 months, ≥ 7.5 mg/day prednisone equivalent	10 (15)	19 (28)	29 (43)
Prior radiotherapy			
Yes	8 (12)	8 (12)	16 (24)
No	18 (27)	28 (42)	46 (69)
Missing data	3 (4)	2 (3)	5 (7)
BMI			
< 20	0	3 (4)	3 (4)
20-24	5 (7)	10 (15)	15 (22)
> 24	24 (36)	24 (36)	48 (72)
Unknown	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DXA	12 (18)	0 (0)	12 (18)
Vitamin D supplementation	14 (21)	15 (22)	29 (43)
Missing data	1	1	2
Calcium supplementation	12 (18)	10 (15)	22 (33)
Missing data	1	1	2
Bone targeted therapy (BTT)			
- bisphosphonates			
- denosumab	11 (16)	12 (18)	23 (34)
- both	1 (2)	3 (4)	4 (6)
	0 (0)	1 (2)	1 (2)

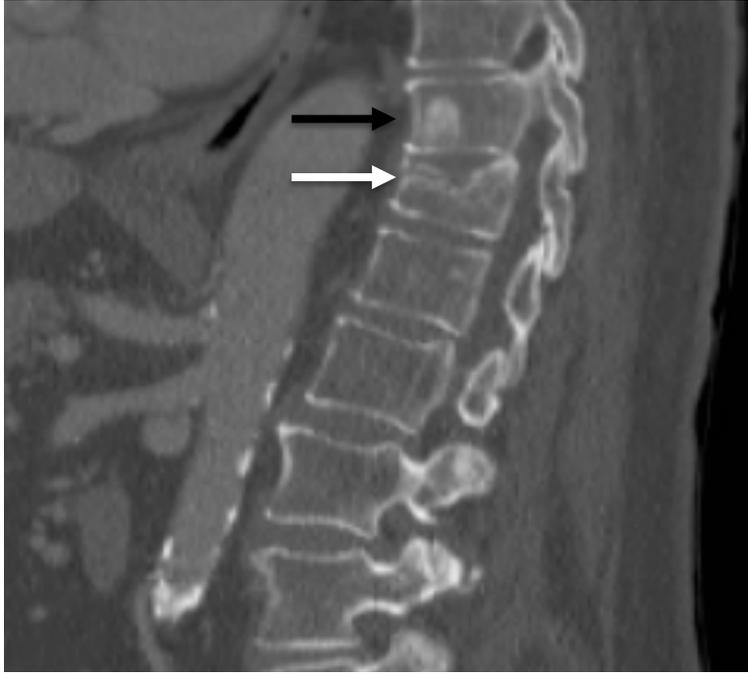


Figure 1 - Benign VCF in bone metastatic patient: CT scan shows an osteoblastic metastasis (black arrow) and a benign VCF (white arrow) with fracture line parallel to the end plates, intravertebral cleft



Figure 21 - Osteolytic malignant VCF: MRI shows multiple lumbar lytic zones and posterior wall bulge at L4 level (white arrow)

1. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone*. 2011 Jan;48(1):88–95.
2. Butoescu V, Tombal B. Practical guide to bone health in the spectrum of advanced prostate cancer. *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):84–92.
3. Saylor PJ, others. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014;16(3):341.
4. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20):6243s – 6249s.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213–23.
6. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 Jan;67(1):152–5.
7. Weinfurt KP. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol*. 2005 Mar 3;16(4):579–84.
8. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2007 Jun 18;15(7):869–76.
9. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):237–47.
10. D’Amelio P, Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1–8.
11. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Oct 19;17(12):1726–33.
12. Wang C, Shen Y. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2012 Apr;33(4):379–83.
13. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3656–61.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jan 27;19(6):893–9.
15. Dorff TB, Crawford ED. Management and challenges of corticosteroid therapy in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jan 1;24(1):31–8.
16. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu S-M, et al. Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3621–30.

17. Gangi A, Sabharwal T, Irani FG, Buy X, Morales JP, Adam A, et al. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Apr;29(2):173–8.
18. Laredo JD, Lakhdari K, Bellaïche L, Hamze B, Jankiewicz P, Tubiana JM. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. *Radiology*. 1995 Jan;194(1):41–8.
19. Cuénod CA, Laredo JD, Chevret S, Hamze B, Naouri JF, Chapaux X, et al. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology*. 1996 May;199(2):541–9.
20. Yuh WT, Zachar CK, Barloon TJ, Sato Y, Sickels WJ, Hawes DR. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiology*. 1989 Jul;172(1):215–8.
21. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Dec;39(12):1383–9.
22. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii124–37.
23. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154–64.
24. Alibhai SMH, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):918–23.
25. Smith MR. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Fracture Risk: A Claims-Based Cohort Study of Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7897–903.
26. Chaumard-Billotey. Impact of new drugs in the median overall survival of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Annu Meet*. 2013;(Abstract No e16096).
27. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):575–89.
28. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar 19;9(6):365–74.
29. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *Urology*. 2007 Mar;69(3):500–4.
30. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):242–5.

31. De Bono JS. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 [cited 2016 Mar 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S014067361061389X>
32. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Karim Fizazi, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005.
33. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152–60.
34. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, Gomella LG, Miller K, Rathkopf DE, et al. Low Incidence of Corticosteroid-associated Adverse Events on Long-term Exposure to Low-dose Prednisone Given with Abiraterone Acetate to Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Mar 7;
35. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879–82.
36. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2011;377(9768):813–22.
37. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1143–50.
38. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467–79.
39. Datta M, Schwartz GG. Calcium and Vitamin D Supplementation During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Review. *The Oncologist*. 2012 Sep 1;17(9):1171–9.
40. Govindarajan R, Khan M, Gujja S, Holt A. Utilization of bone densitometry for prediction and administration of bisphosphonates to prevent osteoporosis in patients with prostate cancer without bone metastases receiving antiandrogen therapy. *Cancer Manag Res*. 2014 Dec;13.
41. Panju AH, Breunis H, Cheung AM, Leach M, Fleshner N, Warde P, et al. Management of decreased bone mineral density in men starting androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):753–7.
42. Schuit SC., van der Klift M, Weel AEA., de Laet CED., Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195–202.

43. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385–97.
44. Weston R, Hussain A, George E, Parr NJ. Testosterone recovery and changes in bone mineral density after stopping long-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy in osteoporotic patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):776–9.
45. Sargos P, Mamou N, Dejean C, Figueiredo BH de, Huchet A, Italiano A, et al. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'os chez l'adulte. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4-5):386–91.
46. Higham CE, Faithfull S. Bone Health and Pelvic Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2015 Nov;27(11):668–78.
47. Pilz K, Hoffmann AL, Baumann M, Troost EGC. Vertebral fractures – An underestimated side-effect in patients treated with radio(chemo)therapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Mar 10]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016000815>
48. Tai P, Hammond A, Dyk JV, Stitt L, Tonita J, Coad T, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers-a case series and review of literature. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 Jul;56(1):23–8.
49. Michel G, Blery P, Pilet P, Guicheux J, Weiss P, Malard O, et al. Micro-CT Analysis of Radiation-Induced Osteopenia and Bone Hypovascularization in Rat. *Calcif Tissue Int*. 2015 Jul;97(1):62–8.
50. Hamilton SA, Pecaut MJ, Gridley DS, Travis ND, Bandstra ER, Willey JS, et al. A murine model for bone loss from therapeutic and space-relevant sources of radiation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006 Sep;101(3):789–93.
51. İğdem S, Alço G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoğlu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):818–23.
52. Gangi A, Buy X. Percutaneous Bone Tumor Management. *Semin Interv Radiol*. 2010 Jun;27(02):124–36.
53. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, et al. Aggressive Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 1;20(11):2846–50.

IV. DISCUSSION

Tout d'abord, cette étude a permis de souligner la proportion importante des fractures bénignes sur ostéoporose dans la population atteinte d'un cancer de prostate ayant nécessité une vertébroplastie. En effet, près de la moitié des gestes réalisés sur une période de 7 ans concerne des fractures ostéoporotiques. Bien que l'ostéoporose soit bien décrite chez les patients atteints d'un cancer de prostate et soumis à plusieurs facteurs de risque tels que l'hormonothérapie au long cours ou la corticothérapie prolongée, la proportion de ces complications est mal évaluée dans la littérature. Cela est dû en partie au fait que les fractures bénignes sont sous diagnostiquées et que même lorsqu'elles sont diagnostiquées, elles sont peu prises en charge (118,149,149,153,154).

De plus, dans les études menées chez les patients atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration ayant pour objectif principal d'évaluer le délai de survenu des événements osseux (*Skeletal Related Events*), aucune distinction n'est réalisée entre les complications d'origine bénignes ou d'origine malignes (66,93). A notre connaissance, notre étude est la première qui caractérise l'origine des fractures vertébrales chez les patients atteints de cancer de prostate bénéficiant d'une vertébroplastie.

Parmi les facteurs de risque de fractures bénignes relevés, l'antécédent de radiothérapie au niveau de la fracture a été pris en compte. Il a été retrouvé dans 24% des cas dans notre étude. Pourtant, la littérature est pauvre sur ce sujet. Les fractures pelviennes après irradiation concernent avant tout le sacrum et les branches pubiennes. Elles ont surtout été étudiées après irradiation pelvienne dans les cancers du col utérin, du rectum ou du canal anal. Ainsi, dans une étude évaluant la survenue de fractures pelviennes après radiothérapie utéro-vaginale, l'incidence était de 2,1 % à cinq ans avec un délai médian d'apparition de 29 mois (242). Une étude rétrospective a étudié l'apparition de fractures par insuffisance osseuse après irradiation pelvienne pour un cancer de prostate et rapportait 6,8 % de fractures symptomatiques à 5 ans avec un délai médian d'apparition de 20 mois après la fin de la radiothérapie. Cela confirme donc l'existence de telles complications observées dans la pratique clinique (243).

Une hormonothérapie continue a été administrée dans 87% des cas et cela confirme le fait que la castration chimique reste un pilier dans le traitement du cancer de prostate. Il est de plus maintenant bien connu que c'est l'une des causes d'ostéoporose secondaire du fait de l'hypogonadisme induit (105). Une étude a montré que les patients traités par hormonothérapie intermittente subissaient également une perte de densité minérale osseuse de façon précoce durant la première période de traitement. Une seule fracture était retrouvée à cinq ans de suivi, mais cette étude a cependant été menée sur un petit effectif de 56 patients (244).

La corticothérapie à faibles doses en association avec des traitements spécifiques est souvent prescrite au long cours. En effet, les traitements spécifiques tels que l'acétate d'abiratérone, le docétaxel et le cabazitaxel ont été validés en association avec une dose de prednisone de 5mg deux fois par jour. Or des doses de prednisone à 6 mg par jour pendant 6 mois peuvent augmenter le taux de fractures ostéoporotiques dans l'année et il est recommandé de prescrire ce traitement au dosage minimal efficace sans plus de précision (106). A noter qu'une étude *post hoc* poolée des 2 essais de phase III a montré que la corticothérapie en association avec l'acétate d'abiratérone ne provoquait pas d'effets secondaires majeurs et était bien tolérée. L'effet secondaire le plus fréquent était l'hyperglycémie dans 7,4% des cas et la prise de poids dans 4,3% des cas. La durée d'exposition à la prednisone (qui variait de 3 mois à plus de 30 mois) ne modifiait pas le taux d'effets secondaires (245). Cependant, l'acétate d'abiratérone induisant un hyperminéralocorticisme et aboutissant à un déficit en cortisol, l'administration d'une corticothérapie dans ce cas s'apparente plus à une thérapie de « support » afin de combler le risque de carence en cortisol et d'hypercorticisme secondaire. Il ne s'agit pas d'une réelle supplémentation.

Notre étude est également la première à décrire l'apparition de fractures vertébrales bénignes survenant dans une population métastatique. En effet, comme expliqué précédemment, les différentes études de phase III décrivant l'apparition des événements osseux n'ont pas effectué cette distinction entre fracture bénigne ou maligne.

Il découle de ce résultat principal un message clinique clair concernant l'enjeu majeur de prévenir le risque fracturaire secondaire à la perte de densité minérale osseuse chez tous les patients, dès l'instauration d'une hormonothérapie (continue ou intermittente), en l'absence ou en présence de métastases osseuses. La prescription d'une ostéodensitométrie et d'une supplémentation vitamino-calcique doit être systématique dans cette population, et est en pratique peu réalisée : les résultats de différentes études sont concordants avec notre étude sur ce point (185,246). De plus, les patients sous hormonothérapie au long cours sont suivis par des spécialistes moins sensibilisés que des sur ce sujet. Ainsi, une étude a montré qu'une minorité de patients est informée du risque d'ostéoporose engendré par l'hormonothérapie. Les recommandations concernant les modifications du mode de vie ont dans cette étude été évoquées avec seulement 11% des patients et une prescription médicamenteuse (supplémentation vitamino-calcique et/ou biphosphonates) a été faite chez 18%, 26%, 67% des patients totaux, ostéopéniques et ostéoporotiques respectivement dans les 6 premiers mois (185). C'est pourtant lors de la mise en place d'une hormonothérapie que l'enjeu est majeur, la perte de la masse osseuse maximale ayant lieu lors de la première année de traitement (109).

Par ailleurs, il a été décrit un sous-type de cancer de prostate dit anaplasique ou dédifférencié n'exprimant plus les récepteurs aux androgènes et associé à une survie plus courte. Ce sous-type agressif présente plusieurs caractéristiques cliniques dont une

prédominance de métastases osseuses lytiques sur les radiographies standards ou les images scannographiques. Ce sous-type dédifférencié est peu fréquent lors du diagnostic et il est retrouvé lors des stades plus tardifs de la maladie et dans 10 à 20% des formes létales sur des séries d'autopsie. Ainsi, les données suggèrent une dédifférenciation de la maladie par un mécanisme d'adaptation et de résistance aux hormonothérapies et notamment aux traitements de nouvelles générations (247). Ceci explique l'observation croissante de patients développant des maladies agressives qui sont particulièrement exposés à un risque fracturaire sur métastases lytiques. Ce groupe de patients représente donc une population bénéficiant d'une vertébroplastie, contrairement aux patients présentant des métastases osseuses plus typiques dites « ostéoblastiques » dans le cancer de prostate. L'étude a donc permis de mettre en évidence ce groupe qui pourrait faire partie de la population à inclure pour une évaluation prospective de la technique de vertébroplastie. En effet, dans notre étude, 34% des fractures sur métastases ont eu lieu sur des lésions purement lytiques, et elles possédaient toutes une composante lytique. Une étude récente retrouvait dans le cas du cancer de prostate, sur 117 lésions métastatiques, une proportion de 62% de métastases ostéoblastiques, 24% de métastases mixtes et 14% de purement ostéolytiques (248). Antérieurement, un taux de 90% de métastases « ostéoblastiques » pour les cancers de prostate était classiquement décrit (249). Cette étude est donc également un reflet de l'évolution de la population atteinte d'un cancer de prostate métastatique au niveau osseux soumise à une pression thérapeutique avec l'arrivée de nouveaux agents ciblant les récepteurs aux androgènes (250).

Il s'agit d'une étude monocentrique qui reflète donc uniquement la population de patients suivis dans notre centre et dont l'effectif est modéré. Son caractère rétrospectif en limite également la puissance.

Les données manquantes sont un écueil majeur dans ce type d'étude. La dose équivalente de prednisone calculée a également pu être sous-évaluée dans certains cas, le recueil ne précisant pas toujours la prescription de corticoïdes. Il en va de même pour les prescriptions de vitamine D – calcium et de thérapies anti-résorptives osseuses qui ont pu être omises dans certains compte-rendus.

Le score FRAX n'a pas pu être calculé, principalement en raison des données manquantes concernant les antécédents familiaux des patients. Ceci aurait pu permettre d'évaluer la fiabilité de cet outil dans la prédiction de survenue de fractures ostéoporotiques, mais cet objectif est mieux adapté à une étude prospective qui devra être menée dans cette population.

Le critère de jugement principal comprenait l'interprétation de l'imagerie par deux radiologues. Bien que des critères publiés et bien définis existent et que les radiologues ayant relu l'imagerie étaient particulièrement expérimentés dans ce domaine, il persiste un caractère subjectif à cette évaluation. Cependant, ce biais est probablement très limité

comme précisé dans la littérature (165). Une biopsie n'est réalisée qu'en cas de doute car le plus souvent, les images permettent un diagnostic exact (164).

La principale difficulté a en revanche consisté à classer les fractures parfois d'origine multifactorielles dans une catégorie précise. En effet, un même patient peut présenter plusieurs fractures vertébrales d'origine différentes, et une même fracture peut être le résultat de deux mécanismes. Par exemple, une métastase lytique peut être fragilisée par un terrain d'insuffisance osseuse sur un antécédent d'irradiation pelvienne. Dans ces cas respectifs, la fracture traitée et lésion prédominante ont été prises en compte mais il persiste un facteur subjectif à l'appréciation du radiologue.

De plus, alors que les critères permettant de différencier l'origine bénigne de maligne dans la littérature sont bien connus et admis par la communauté radiologique, les définitions sont moins précises concernant les caractères lytiques et blastiques. La lésion est souvent mixte avec une intrication des deux phénomènes, comme l'a rapporté l'étude récente qui retrouvait 24% de métastases mixtes. Ces lésions étaient décrites comme comprenant une part équivalente d'ostéolytique et d'ostéocondensant (à une proportion de 50/50 ou 60/40) sur le scanner (248).

L'inclusion a concerné uniquement les patients ayant subi une vertébroplastie et les autres sites de cimentoplasties ont été exclus. Ce choix a été fait en fonction de l'objectif primaire qui consistait à classer les lésions osseuses en deux catégories principales (bénin vs malin). En effet, les lésions extra-vertébrales bénéficiant de cette technique sont principalement d'origine métastatique. L'exclusion de ces interventions a donc entraîné une sous-évaluation du nombre de patients ayant subi une cimentoplastie sur métastase lytique. Un autre travail serait donc nécessaire en incluant ces patients.

Enfin, cette étude rétrospective n'a pas permis d'évaluation en termes d'efficacité et de tolérance de la technique de vertébroplastie. Une étude prospective avec des critères d'évaluation préalablement établis sera nécessaire dans ce sens.

V. CONCLUSION

En conclusion, cette étude permet de refléter l'évolution actuelle de la morbidité osseuse à laquelle les praticiens sont confrontés dans le cancer de prostate. Bien que l'ostéoporose soit un effet secondaire connu de la castration chimique à laquelle les patients sont exposés, il persiste un taux non négligeable de complications par fracture ostéoporotique dans cette population. En effet, on observe un déficit en termes de diagnostic et de traitement de l'insuffisance osseuse. Il est nécessaire de prendre conscience de l'importance d'une évaluation précoce du risque de complications et d'une prise en charge préventive le plus tôt possible, même dans la population métastatique osseuse. Cela doit représenter une préoccupation grandissante, car on observe une majoration de la survie globale chez ces patients, et particulièrement chez les patients résistants à la castration métastatiques osseux, qui sont donc plus longtemps exposés aux facteurs de risque d'ostéoporose tels que la castration chimique et la corticothérapie orale. L'enjeu est important car ces complications sont pourvoyeuses de morbidité avec baisse de la qualité de vie et de mortalité majorée. De plus, les fractures vertébrales survenant sur métastases lytiques représentent également une préoccupation croissante chez les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique au niveau osseux. En effet, on observe depuis quelques années l'émergence d'un sous-type de cancer dédifférencié favorisé par la pression thérapeutique engendrée par les nouvelles hormonothérapies de seconde génération telles que l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide. La prédominance des métastases lytiques sur les examens radiologiques constitue un des critères validés prospectivement définissant ce sous-type anaplasique. Pour ces deux raisons, la pratique de la vertébroplastie, indiquée dans les cas de perte osseuse, pourrait donc devenir de plus en plus utile et fréquente dans cette population dans les années à venir. Il sera donc nécessaire par la suite de faire une évaluation prospective concernant l'efficacité et l'innocuité de cette technique dans les trois populations que nous avons définies dans notre étude, à savoir les patients non métastatiques osseux avec fracture vertébrale bénigne, les patients métastatiques osseux avec fracture vertébrale bénigne et les patients métastatiques osseux avec fracture vertébrale maligne.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOACAN 2012 [internet] [Internet]. [cited 2016 Mar 21]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=900
2. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Prog En Urol*. 2013;23:S57–65.
3. InCA. Les cancers en France. Les Données; 2014.
4. Soulié M, Coloby P, Irani J, Leuret T, Patard J-J, Pfister C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2013 Nov;23 Suppl 2:S51–4.
5. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy: REPEAT PROSTATE BIOPSY - WHICH MARKER PERFORMS BEST? *BJU Int*. 2012 Jun;109(11):1627–35.
6. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määtänen L, Auvinen A, et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):745–52.
7. Heidenreich A, Abrahamsson P-A, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early Detection of Prostate Cancer: European Association of Urology Recommendation. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):347–54.
8. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):555–65.
9. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591–7.
10. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228–42.
11. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480–7.
12. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: A systematic review. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):13–24.
13. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):87–99.

14. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387–95.
15. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011;259(3):775–84.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
17. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
18. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
19. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi106–14.
20. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):106–17.
21. Brenot-Rossi I. Mise au point : TEP-choline et cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2014 Jan;24(1):3–8.
22. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. *Cancer Res*. 1941;1:297.
23. Kim YS, Alarcon SV, Lee S, Lee M-J, Giaccone G, Neckers L, et al. Update on Hsp90 inhibitors in clinical trial. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(15):1479–92.
24. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*. 2012;380(9851):1419–28.
25. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther*. 2013 Dec;140(3):223–38.
26. Gelmann EP. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jul 1;20(13):3001–15.
27. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365–80.
28. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001 Oct;1(1):34–45.
29. Yu J, Yu J, Mani R-S, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression. *Cancer Cell*. 2010 May;17(5):443–54.

30. Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016 May;28(5):348–56.
31. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1028–38.
32. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, et al. Ligand-Independent Androgen Receptor Variants Derived from Splicing of Cryptic Exons Signify Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2009 Jan 1;69(1):16–22.
33. Toren PJ, Kim S, Pham S, Mangalji A, Adomat H, Guns EST, et al. Anticancer Activity of a Novel Selective CYP17A1 Inhibitor in Preclinical Models of Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015 Jan 1;14(1):59–69.
34. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2013;23(15):1246–57.
35. Xu Y. Pharmacologic Basis for the Enhanced Efficacy of Dutasteride against Prostatic Cancers. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):4072–9.
36. Kolvenbag GJCM, Furr BJA, Blackledge GRP. Receptor affinity and potency of non-steroidal antiandrogens: translation of preclinical findings into clinical activity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998 Dec;1(6):307–14.
37. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science*. 2009 May 8;324(5928):787–90.
38. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 Feb;6(2):76–85.
39. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1148–59.
40. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004 Jan;10(1):33–9.
41. Heemers HV, Tindall DJ. Androgen Receptor (AR) Coregulators: A Diversity of Functions Converging on and Regulating the AR Transcriptional Complex. *Endocr Rev*. 2007 Dec;28(7):778–808.
42. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.
43. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708–17.
44. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet*. 2009;373(9660):301–8.
45. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet*.

2012;378(9809):2104–11.

46. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-Year Follow-Up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2497–504.
47. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516–27.
48. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1175–84.
49. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.
50. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11):1325–32.
51. Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895–903.
52. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):235–46.
53. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol*. 1991 May;67(5):502–8.
54. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology*. 1995 Aug;46(2):220–6.
55. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):566–77.
56. Group PCTC. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000;355(9214):1491–8.
57. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314–25.
58. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737–46.
59. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Mar 10]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615010375>
60. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2013;14(2):149–58.

61. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):243–56.
62. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review: The Epidemiology of CRPC. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1180–92.
63. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):242–5.
64. Tannock IF, de Wit, Berry, Horti, Pluzanska, Chi, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer.
65. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513–20.
66. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879–82.
67. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero J-M, et al. Multinational, Double-Blind, Phase III Study of Prednisone and Either Satraplatin or Placebo in Patients With Castrate-Refractory Prostate Cancer Progressing After Prior Chemotherapy: The SPARC Trial. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5431–8.
68. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson P-A, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer.* 2007 Nov 1;110(9):1959–66.
69. Chaumard-Billotey. Impact of new drugs in the median overall survival of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Annu Meet.* 2013;(Abstract No e16096).
70. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Van den Bergh RCN, Cornford P, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology.* 2015 Mar;
71. Oudard S, Legrier M-E, Boyé K, Bras-Gonçalves R, De Pinieux G, De Cremoux P, et al. Activity of docetaxel with or without estramustine phosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. *J Urol.* 2003 May;169(5):1729–34.
72. De Bono JS. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010 [cited 2016 Mar 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S014067361061389X>
73. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Karim Fizazi, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005.
74. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled

phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–60.

75. Scher HI, Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
76. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424–33.
77. Sartor AO, Oudard S, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 34 2016 Suppl Abstr 5006. 2016;
78. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411–22.
79. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2005 Jun;75(3):258–70.
80. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213–23.
81. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397–406.
82. Houédé N, Beuzeboc P, Gourgou S, Tosi D, Moise L, Gravis G, et al. Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France. *BMC Cancer [Internet].* 2015 Dec [cited 2016 Apr 19];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/222>
83. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):228–35.
84. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013 Jul 1;24(7):1807–12.
85. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment: Enzalutamide After Abiraterone Treatment. *Cancer.* 2014 Apr 1;120(7):968–75.
86. Smith MR, Sweeney CJ, Corn PG, Rathkopf DE, Smith DC, Hussain M, et al. Cabozantinib in Chemotherapy-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Phase II Nonrandomized Expansion Study. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 20;32(30):3391–9.
87. Smith M, De Bono J, Sternberg C, Le Moulec S, Oudard S, De Giorgi U, et al. Phase III Study of Cabozantinib in Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COMET-1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3005–13.
88. Basch E. Final analysis of COMET-2: Cabozantinib (Cabo) versus mitoxantrone/prednisone (MP) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) with moderate to severe pain who were

previously treated with docetaxel (D) and abiraterone (A) and/or enzalutamide (E). *J Clin Oncol* 33 2015 Suppl 7 Abstr 141. 2015;

89. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):700–12.

90. Beer TM, Logothetis C, Sharma P. CA184-095: A randomized, double-blind, phase III trial to compare the efficacy of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients (pts) with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (CRPC). (*J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr TPS4691)).

91. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):62–75.

92. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):673–9.

93. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2011;377(9768):813–22.

94. Wang C, Shen Y. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2012 Apr;33(4):379–83.

95. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20):6243s – 6249s.

96. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2217–22.

97. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int*. 2005 Aug;16(8):953–62.

98. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Oct 19;17(12):1726–33.

99. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380–90.

100. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;

101. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 Jan;67(1):152–5.

102. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154–64.

103. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior

- Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jan 27;19(6):893–9.
104. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3656–61.
105. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar 19;9(6):365–74.
106. Dorff TB, Crawford ED. Management and challenges of corticosteroid therapy in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jan 1;24(1):31–8.
107. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):575–89.
108. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii124–37.
109. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone Loss after Initiation of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6410–7.
110. Kiratli BJ, Srinivas S, Perakash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2001 Jan;57(1):127–32.
111. Butoescu V, Tombal B. Practical guide to bone health in the spectrum of advanced prostate cancer. *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):84–92.
112. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Jun;14(3):247–54.
113. Alibhai SMH, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):918–23.
114. Smith MR. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Fracture Risk: A Claims-Based Cohort Study of Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7897–903.
115. Weinfurt KP. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol*. 2005 Mar 3;16(4):579–84.
116. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2007 Jun 18;15(7):869–76.
117. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):237–47.
118. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Mar 10];8(1-2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-013-0136-1>
119. McDougall JA, Bansal A, Goulart BHL, McCune JS, Karnopp A, Fedorenko C, et al. The Clinical and

- Economic Impacts of Skeletal-Related Events Among Medicare Enrollees With Prostate Cancer Metastatic to Bone. *The Oncologist*. 2016 Mar;21(3):320–6.
120. Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, et al. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):42–50.
121. Yong C, Onukwughu E, Mullins CD. Clinical and economic burden of bone metastasis and skeletal-related events in prostate cancer: *Curr Opin Oncol*. 2014 May;26(3):274–83.
122. Epstein FH, Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling—emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305–11.
123. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2250–61.
124. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*. 1998;93(2):165–76.
125. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(7):3597–602.
126. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999 Jan 28;397(6717):315–23.
127. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309–19.
128. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki S-I, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro 1. *Endocrinology*. 1998;139(3):1329–37.
129. Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Oct;310(1-2):21–9.
130. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu Z-W, Gao X-B, Confavreux C, et al. A Serotonin-Dependent Mechanism Explains the Leptin Regulation of Bone Mass, Appetite, and Energy Expenditure. *Cell*. 2009 Sep;138(5):976–89.
131. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem*. 2004 Mar 1;91(4):718–29.
132. Gartrell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 May 13;11(6):335–45.
133. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
134. Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech*. 1988;21(2):131–9.
135. Cooper DML, Thomas CDL, Clement JG, Turinsky AL, Sensen CW, Hallgrímsson B. Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. *Bone*. 2007 Apr;40(4):957–65.

136. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*. 2000 Dec 15;106(12):1553–60.
137. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):204–10.
138. Epstein S, Bryce G, Hinman JW, Miller ON, Riggs BL, Hui SL, et al. The influence of age on bone mineral regulating hormones. *Bone*. 1986;7(6):421–5.
139. Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wüster C, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul;81(7):2534–40.
140. Szulc P, Joly-Pharaboz MO, Marchand F, Delmas PD. Insulin-Like Growth Factor I Is a Determinant of Hip Bone Mineral Density in Men Less Than 60 years of Age: MINOS Study. *Calcif Tissue Int*. 2004 Apr;74(4):322–9.
141. Walsh JS, Eastell R. Osteoporosis in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Sep 10;9(11):637–45.
142. Rey JRC, Cervino EV, Rentero ML, Crespo EC, Álvaro AO, Casillas M. Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J* [Internet]. 2009 [cited 2016 Mar 31];3(1). Available from: <http://benthamopen.com/FULLTEXT/TOORTHJ-3-14>
143. Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, Rogers MJ, Coxon FP. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr Pharm Des*. 2010;16(27):2950–60.
144. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999 Apr;101:14–7.
145. Brown JE, Coleman RE. Denosumab in patients with cancer—a surgical strike against the osteoclast. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Jan 10;9(2):110–8.
146. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar 1;19(7):1059–66.
147. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body J-J, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 23;27(10):1564–71.
148. Gangi A, Sabharwal T, Irani FG, Buy X, Morales JP, Adam A, et al. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Apr;29(2):173–8.
149. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, et al. What Proportion of Incident Radiographic Vertebral Deformities Is Clinically Diagnosed and Vice Versa? *J Bone Miner Res*. 2005 Mar 21;20(7):1216–22.
150. van Geel TACM, Huntjens KMB, van den Bergh JPW, Dinant G-J, Geusens PP. Timing of Subsequent Fractures after an Initial Fracture. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Sep;8(3):118–22.
151. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004 Mar;15(3):175–9.

152. Klimo P, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *The Oncologist*. 2004;9(2):188–96.
153. Bartalena T, Giannelli G, Rinaldi MF, Rimondi E, Rinaldi G, Sverzellati N, et al. Prevalence of thoracolumbar vertebral fractures on multidetector CT: underreporting by radiologists. *Eur J Radiol*. 2009 Mar;69(3):555–9.
154. Williams AL, Al-Busaidi A, Sparrow PJ, Adams JE, Whitehouse RW. Under-reporting of osteoporotic vertebral fractures on computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009 Jan;69(1):179–83.
155. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–48.
156. Laredo JD, Abi-Ayad A. Diagnostic d'un tassement vertébral non traumatique récent. In: Morvan G, Laredo JD, Wybier M, editors. *Imagerie ostéo-articulaire*. 1998. p. 1293–310. (Flammarion Médecine-Sciences).
157. Laredo JD, Lakhdari K, Bellaïche L, Hamze B, Jankiewicz P, Tubiana JM. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. *Radiology*. 1995 Jan;194(1):41–8.
158. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 2. *Skeletal Radiol*. 2007 Sep 28;36(11):1017–27.
159. Hanrahan CJ, Shah LM. MRI of Spinal Bone Marrow: Part 2, T1-Weighted Imaging-Based Differential Diagnosis. *Am J Roentgenol*. 2011 Dec 1;197(6):1309–21.
160. Cuénod CA, Laredo JD, Chevret S, Hamze B, Naouri JF, Chapaux X, et al. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology*. 1996 May;199(2):541–9.
161. Yuh WT, Zachar CK, Barloon TJ, Sato Y, Sickels WJ, Hawes DR. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiology*. 1989 Jul;172(1):215–8.
162. Baur A, Stäbler A, Brüning R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998 May;207(2):349–56.
163. Erly WK, Oh ES, Outwater EK. The utility of in-phase/opposed-phase imaging in differentiating malignancy from acute benign compression fractures of the spine. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1183–8.
164. Pneumaticos SG, Chatziioannou SN, Savvidou C, Pilichou A, Rontogianni D, Korres DS. Routine needle biopsy during vertebral augmentation procedures. Is it necessary? *Eur Spine J*. 2010 Nov;19(11):1894–8.
165. Torres C, Hammond I. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Differentiation of Osteoporotic Fractures From Neoplastic Metastatic Fractures. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2015 Sep 12;
166. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov;35(5):1029–37.
167. Kanis J., Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375–82.
168. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1330–8.

169. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):155–62.
170. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737–42.
171. Recommandations pour la pratique clinique dans le cadre de la prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale-Haute Autorité de Santé; 2005.
172. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012 Aug 1;23(8):2166–72.
173. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1829–34.
174. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18;312(7041):1254–9.
175. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001 Dec 12;286(22):2815–22.
176. Schuit SC., van der Klift M, Weel AEA., de Laet CED., Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004 Jan;34(1):195–202.
177. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):467–79.
178. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385–97.
179. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):437–47.
180. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1395–408.
181. Roux C, Thomas T. Du bon usage du FRAX®. *Rev Rhum.* 2009;76(1):1–3.
182. Saylor PJ, Kaufman DS, Michaelson MD, Lee RJ, Smith MR. Application of a Fracture Risk Algorithm to Men Treated With Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2200–5.
183. James H, Aleksic I, Bienz MN, Pieczonka C, Iannotta P, Albala D, et al. Comparison of Fracture Risk Assessment Tool Score to Bone Mineral Density for Estimating Fracture Risk in Patients With Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *Urology.* 2014 Jul;84(1):164–8.
184. Adler RA. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas.* 2011 Feb;68(2):143–7.
185. Panju AH, Breunis H, Cheung AM, Leach M, Fleshner N, Warde P, et al. Management of decreased

- bone mineral density in men starting androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2009 Mar;103(6):753–7.
186. Planas J, Morote J, Orsola A, Salvador C, Trilla E, Cecchini L, et al. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Apr;99(4):812–6.
187. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):40–9.
188. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet.* 2007;370(9588):657–66.
189. Reid IR, Bolland MJ, Sambrook PN, Grey A. Calcium supplementation: Balancing the cardiovascular risks. *Maturitas.* 2011 Aug;69(4):289–95.
190. Datta M, Schwartz GG. Calcium and Vitamin D Supplementation During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Review. *The Oncologist.* 2012 Sep 1;17(9):1171–9.
191. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, Forrest J, Price D, Sieber P, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):152–5.
192. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to Prevent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist-Induced Bone Loss in Men with Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3841–6.
193. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, et al. Toremifene to Reduce Fracture Risk in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1316–21.
194. Smith MR, Malkowicz SB, Brawer MK, Hancock ML, Morton RA, Steiner MS. Toremifene Decreases Vertebral Fractures in Men Younger Than 80 Years Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2011 Dec;186(6):2239–44.
195. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME, Perera S, et al. Skeletal Health After Continuation, Withdrawal, or Delay of Alendronate in Men With Prostate Cancer Undergoing Androgen-Deprivation Therapy. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4426–34.
196. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(13):948–55.
197. Diamond TH, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer.* 2001 Sep 15;92(6):1444–50.
198. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, Atteritano M, Trifiletti A, et al. Neridronate Prevents Bone Loss in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug 23;19(11):1766–70.
199. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2008–12.

200. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized Controlled Trial of Annual Zoledronic Acid to Prevent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist-Induced Bone Loss in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1038–42.
201. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):972–8; discussion 978.
202. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves M a. P, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FLA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):36–44.
203. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745–55.
204. Hadji P, Body J-J, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008 Aug 1;19(8):1407–16.
205. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jan 7;379(9810):39–46.
206. Dearnaley DP. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Oral Sodium Clodronate for Metastatic Prostate Cancer (MRC PR05 Trial). *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2003 Sep 3;95(17):1300–11.
207. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):872–6.
208. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1143–50.
209. Saylor PJ, others. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014;16(3):341.
210. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol*. 2015 Feb 1;26(2):368–74.
211. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125–32.
212. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1210–7.
213. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147–56.
214. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on

- health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):509–21.
215. Balkarli H, Demirtas H, Kilic M, Ozturk I. Treatment of osteoporotic vertebral compression fractures with percutaneous vertebroplasty under local anesthesia: clinical and radiological results. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16287.
216. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie*. 1987;33(2):166–8.
217. McGraw JK, Lippert JA, Minkus KD, Rami PM, Davis TM, Budzik RF. Prospective evaluation of pain relief in 100 patients undergoing percutaneous vertebroplasty: results and follow-up. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2002 Sep;13(9 Pt 1):883–6.
218. Zoarski GH, Snow P, Olan WJ, Stallmeyer MJB, Dick BW, Hebel JR, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: quantitative prospective evaluation of long-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2002 Feb;13(2 Pt 1):139–48.
219. Mathis JM, Wong W. Percutaneous vertebroplasty: technical considerations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2003 Aug;14(8):953–60.
220. Palussière J, Dixmieras F, Buy X, Descat E, Bonichon F, Debled M, et al. Traitement des métastases osseuses par radiologie interventionnelle. *Bull Cancer (Paris)*. 2009;96(11):1117–26.
221. Tian J, Xiang L, Zhou D, Fan Q, Ma B. The clinical efficacy of vertebroplasty on osteoporotic vertebral compression fracture: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1249–53.
222. 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*. 2009;361(6):569–79.
223. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):557–68.
224. Gangi A, Clark WA. Have Recent Vertebroplasty Trials Changed the Indications for Vertebroplasty? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):677–80.
225. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol [Internet]*. 2004 Sep [cited 2016 Mar 22];33(9). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00256-004-0776-8>
226. Monticelli F, Meyer HJ, Tutsch-Bauer E. Fatal pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty (PVP). *Forensic Sci Int*. 2005 Apr;149(1):35–8.
227. Zhang Y-Z, Kong L-D, Cao J-M, Ding W-Y, Shen Y. Incidence of subsequent vertebral body fractures after vertebroplasty. *J Clin Neurosci*. 2014 Aug;21(8):1292–7.
228. McCall T, Cole C, Dailey A. Vertebroplasty and kyphoplasty: a comparative review of efficacy and adverse events. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 Mar;1(1):17–23.
229. Cathomas R, Bajory Z, Bouzid M, El Ghoneimy A, Gillissen S, Goncalves F, et al. Management of Bone Metastases in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urol Int*. 2014;92(4):377–86.
230. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases – The role of the orthopaedic and spinal

surgeon. *Surg Oncol*. 2012 Sep;21(3):216–22.

231. Sande TA, Ruenes R, Lund JA, Bruland OS, Hornslien K, Bremnes R, et al. Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Results from a randomised multicentre trial. *Radiother Oncol*. 2009 May;91(2):261–6.

232. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, et al. Randomized Trial of Short-Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 1;97(11):798–804.

233. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30Gy in 10 fractions compared with 8Gy in single fraction. *Radiother Oncol*. 2008 Nov;89(2):150–5.

234. Weill A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martinez T, Enkaoua E. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*. 1996 Apr;199(1):241–7.

235. Kaemmerlen P, Thiesse P, Jonas P, Bérard CL, Duquesnel J, Bascoulegue Y, et al. Percutaneous injection of orthopedic cement in metastatic vertebral lesions. *N Engl J Med*. 1989 Jul 13;321(2):121.

236. Alvarez L, Pérez-Higueras A, Quiones D, Calvo E, Rossi RE. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. *Eur Spine J*. 2003 Aug 1;12(4):356–60.

237. Wu AS, Fourney DR. Supportive care aspects of vertebroplasty in patients with cancer. *Support Cancer Ther*. 2005 Jan 1;2(2):98–104.

238. Tseng Y-Y, Lo Y-L, Chen L-H, Lai P-L, Yang S-T. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of pain induced by metastatic spine tumor. *Surg Neurol*. 2008 Dec;70 Suppl 1:S1:78–83; discussion S1:83–4.

239. Trumm CG, Jakobs TF, Zech CJ, Helmberger TK, Reiser MF, Hoffmann R-T. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteolytic breast cancer metastases: results in 62 sessions with 86 vertebrae treated. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2008 Nov;19(11):1596–606.

240. Aebli N, Goss BG, Thorpe P, Williams R, Krebs J. In vivo temperature profile of intervertebral discs and vertebral endplates during vertebroplasty: an experimental study in sheep. *Spine*. 2006 Jul 1;31(15):1674–8; discussion 1679.

241. Calmels V, Vallee J-N, Rose M, Chiras J. Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):570–4.

242. Tai P, Hammond A, Dyk JV, Stitt L, Tonita J, Coad T, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers—a case series and review of literature. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 Jul;56(1):23–8.

243. Iğdem S, Alço G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoğlu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):818–23.

244. Yu EY, Kuo KF, Gulati R, Chen S, Gambol TE, Hall SP, et al. Long-Term Dynamics of Bone Mineral Density During Intermittent Androgen Deprivation for Men With Nonmetastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1864–70.

245. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, Gomella LG, Miller K, Rathkopf DE, et al. Low Incidence of Corticosteroid-associated Adverse Events on Long-term Exposure to Low-dose Prednisone Given with Abiraterone Acetate to

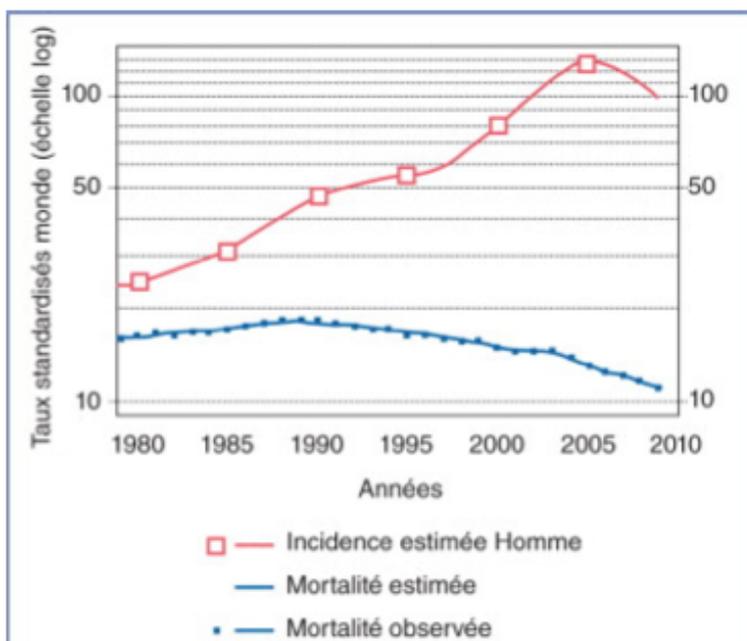
Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Mar 7;

246. Govindarajan R, Khan M, Gujja S, Holt A. Utilization of bone densitometry for prediction and administration of bisphosphonates to prevent osteoporosis in patients with prostate cancer without bone metastases receiving antiandrogen therapy. *Cancer Manag Res*. 2014 Dec;13.
247. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, et al. Aggressive Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 1;20(11):2846–50.
248. Reddington JA, Mendez GA, Ching A, Kubicky CD, Klimo P, Ragel BT. Imaging characteristic analysis of metastatic spine lesions from breast, prostate, lung, and renal cell carcinomas for surgical planning: Osteolytic versus osteoblastic. *Surg Neurol Int*. 2016;7(Suppl 13):S361–5.
249. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug;2(8):584–93.
250. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu S-M, et al. Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3621–30.

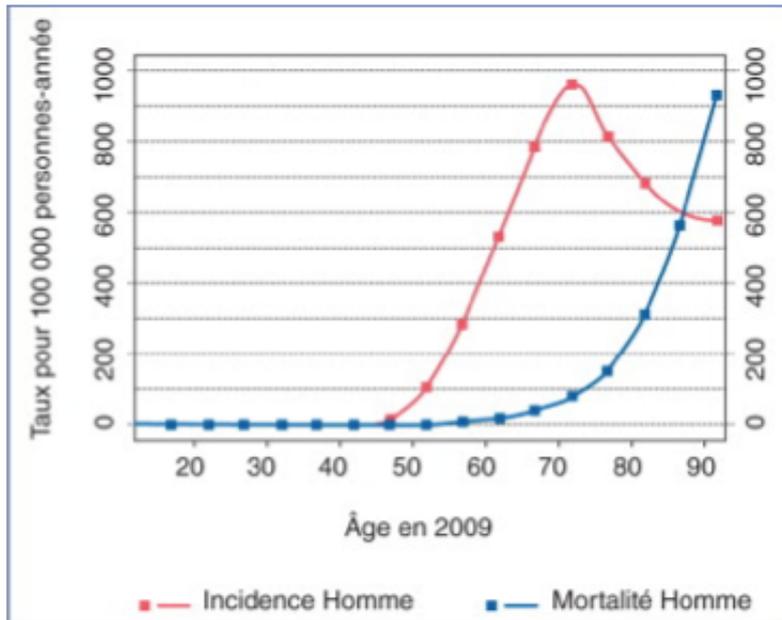
VII. ANNEXES

Annexe 1 : Incidence et mortalité du cancer de prostate par âge en 2009, extrait de Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012.....	110
Annexe 2 : Incidence et mortalité du cancer de prostate par âge en 2009, extrait de Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012.....	111
Annexe 3 : Coupe sagittale de la prostate	111
Annexe 4 : Anatomie des rapports prostatiques	112
Annexe 5 : Score de Gleason.....	112
Annexe 6 : Classification TNM 2010 du cancer de prostate.....	113
Annexe 7 : Méthode de Genant.....	114
Annexe 8 : Score ADL	115
Annexe 9 : Score IADL	116
Annexe 10 : Score MMSE	117
Annexe 11 : Score MNA	118
Annexe 12 : G8.....	119
Annexe 13 : Tableau 1 de l'étude présentant les caractéristiques des patients de l'étude	120
Annexe 14 : Tableau 2 de l'étude présentant les éléments diagnostic ayant permis de caractériser la nature des fractures vertébrales.....	121
Annexe 15 : Tableau 3 de l'étude présentant la nature des fractures vertébrales éligibles pour une vertébroplastie.....	121
Annexe 16 : Tableau 4 de l'étude décrivant la population en terme de facteurs de risque d'ostéoporose et de prise en charge de la morbidité osseuse	122

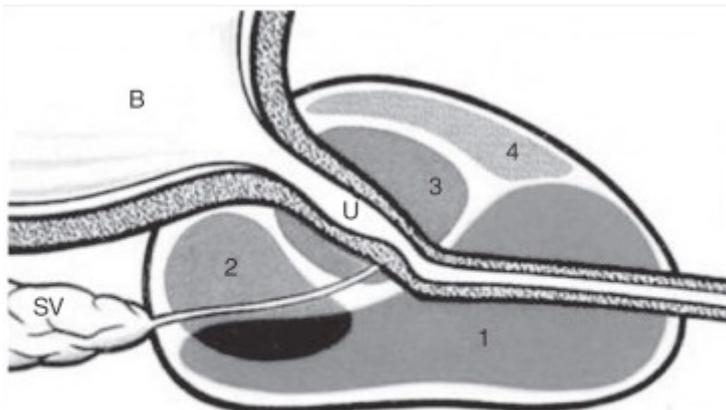
Annexe 1 : Incidence et mortalité du cancer de prostate par âge en 2009, extrait de Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012



Annexe 2 : Incidence et mortalité du cancer de prostate par âge en 2009, extrait de Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012

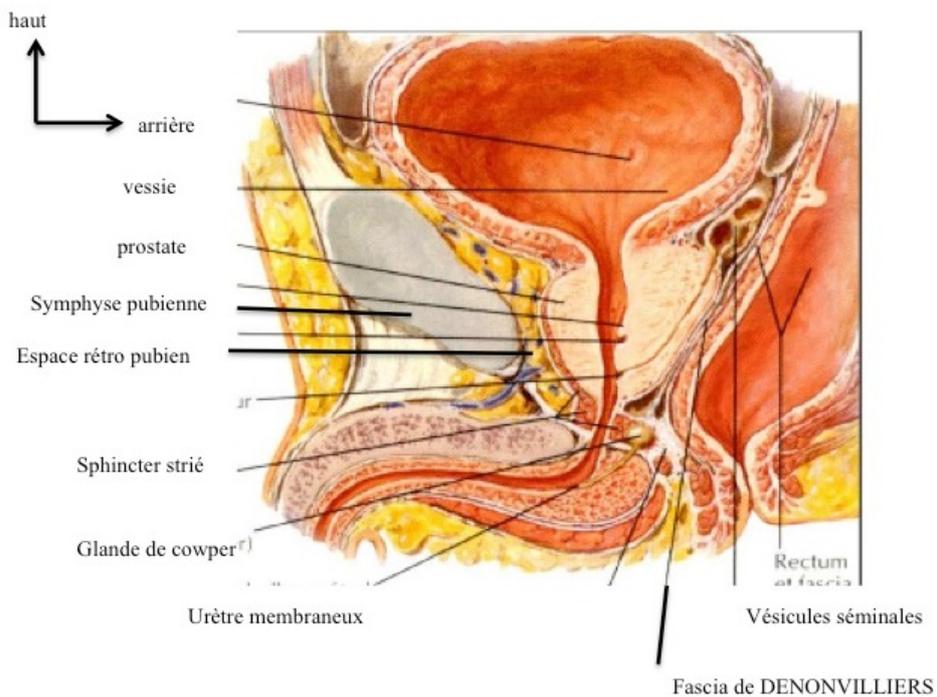


Annexe 3 : Coupe sagittale de la prostate

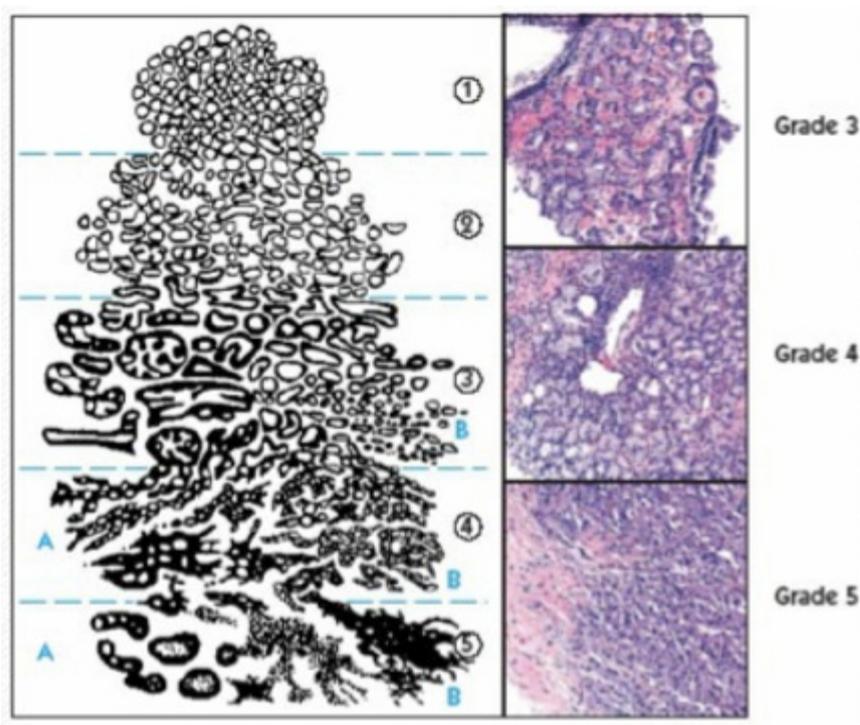


- 1 : Zone périphérique
- 2 : Zone centrale
- 3 : Zone de transition
- 4 : Stroma fibro musculaire antérieur

Annexe 4 : Anatomie des rapports prostatiques



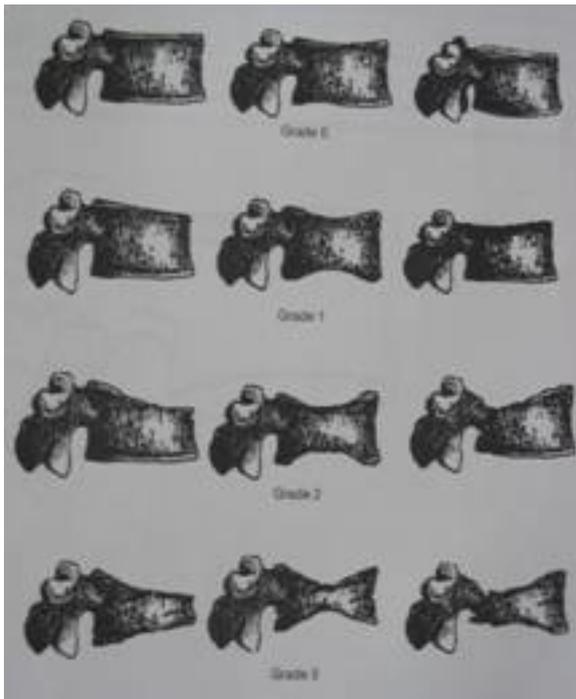
Annexe 5 : Score de Gleason



Annexe 6 : Classification TNM 2010 du cancer de prostate

T Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ni palpable au TR, ni visible en imagerie
• T1a	Tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
• T1b	Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
• T1c	Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
T2	Tumeur limitée à la prostate
• T2a	Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
• T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
• T2c	Tumeur atteignant les 2 lobes
T3	Extension au-delà de la capsule
• T3a	Extension extra-capsulaire uni-ou bilatérale
• T3b	Extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	
NX	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
N1 mi	Métastase ganglionnaire 0,2 cm
M métastases à distance	
MX	Métastases à distance non évaluées
M0	Absence de métastases à distance
M1	Métastases à distance
• M1a	Atteinte des ganglions non régionaux
• M1b	Atteinte osseuse
• M1c	Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Annexe 7 : Méthode de Genant



Grade 0	Vertèbre normale
Grade 1	déformation mineure : réduction de 20 à 25% d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et diminution de 10 à 20% de la surface du corps vertébral
Grade 2	déformation modérée : environ 25 à 40% de réduction d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et 20 à 24% de réduction de la surface du corps vertébral
Grade 3	déformation sévère : 40% au moins de réduction d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et de la surface du corps vertébral

ADL**Toilette :***(lavabo, bain ou douche)*

<i>besoin d'aucune aide.</i>	<i>1</i>
<i>besoin d'aide pour une partie du corps (dos ou jambes).</i>	<i>½</i>
<i>besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible.</i>	<i>0</i>

Habillage :*(prend ses vêtements dans l'armoire ou les tiroirs, sous-vêtements et vêtements d'extérieur compris ; utilise boutons et fermeture éclair.)*

<i>besoin d'aucune aide.</i>	<i>1</i>
<i>besoin d'une aide uniquement pour lacer ses chaussures .</i>	<i>½</i>
<i>besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou rester partiellement ou complètement déshabillé(e).</i>	<i>0</i>

Aller aux W.C. :*(pour uriner ou déféquer, s'essuyer et se rhabiller)*

<i>besoin d'aucune aide (aide possible pour se rendre aux W.C. : canne, fauteuil roulant ..., utilise lui-même le bassin).</i>	<i>1</i>
<i>besoin d'une aide.</i>	<i>½</i>
<i>Ne va pas aux W.C. ou n'utilise pas le bassin.</i>	<i>0</i>

Locomotion :

<i>besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever d'une chaise (peut utiliser un support comme une canne ou un déambulateur).</i>	<i>1</i>
<i>besoin d'une aide.</i>	<i>½</i>
<i>Ne quitte pas le lit.</i>	<i>0</i>

Continence :

<i>contrôle complet des urines et des selles.</i>	<i>1</i>
<i>Accidents occasionnels.</i>	<i>½</i>
<i>Incontinence totale, nécessité de sondage ou de surveillance permanente.</i>	<i>0</i>

Alimentation :

<i>besoin d'aucune aide.</i>	<i>1</i>
<i>besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain.</i>	<i>½</i>
<i>besoin d'aide complète ou alimentation artificielle.</i>	<i>0</i>

TOTAL / 6

IADL

A. Capacité à utiliser le téléphone :	
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc...	1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.	1
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.	1
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.	0
B. Faire les courses (pour les femmes seulement):	
Je fais toutes mes courses de façon indépendante.	1
Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e).	0
J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course.	0
Je suis totalement incapable de faire les courses.	0
C. Préparation des repas (pour les femmes seulement):	
Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.	1
Je les prépare si on me fournit les ingrédients.	0
Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés.	0
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.	0
D. Entretien de la maison (pour les femmes seulement):	
J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux.	1
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage...)	1
Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.	1
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.	1
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.	0
E. Lessive :	
Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.	1
Je lave les petites affaires.	1
Toute la lessive doit être faite par d'autres.	0
F. Moyen de transport :	
Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture).....	1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus.	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).	1
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e).	0
Je ne me déplace pas du tout.	0
G. Responsabilité pour la prise des médicaments :	
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire .	1
Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.	0
Je suis incapable de les prendre de moi-même.	0
H. Capacité à gérer son budget :	
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...).	1
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses).	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.	0
TOTAL /8	

MMSE**Orientation** / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare ou Citron ou Fauteuil
12. Fleur ou Clé ou Tulipe
13. Porte ou Ballon ou Canard

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare ou Citron ou Fauteuil
12. Fleur ou Clé ou Tulipe
13. Porte ou Ballon ou Canard

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

TOTAL	/30	/ _ / _ /
--------------	-----	-----------

Annexe 11 : Score MNA

Nom:	Prénom:	Sexe:	Date:
Age:	Poids, kg	Taille en cm:	Hauteur du genou, cm:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie. Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit ?
A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?
0 = anorexie sévère
1 = anorexie modérée
2 = pas d'anorexie

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids

C Motricité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?
0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence ou dépression modérée
2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12 points ou plus normal pas besoin de continuer l'évaluation
11 points ou moins possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas

K Consomme-t-il ?
• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
• Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui non
• Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille oui non
0,0 = si 0 ou 1 oui
0,5 = si 2 oui
1,0 = si 3 oui

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes ?
0 = non 1 = oui

M Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...)
0,0 = moins de 3 verres
0,5 = de 3 à 5 verres
1,0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri ? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?
0,0 = moins bonne
0,5 = ne sait pas
1,0 = aussi bonne
2,0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0,0 = CB < 21
0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1,0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?
0 = non 1 = oui

H Prend plus de 3 médicaments
0 = oui 1 = non

I Escames ou plaies cutanées ?
0 = oui 1 = non

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points risque de malnutrition

moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Ref. Velaz B, Villers H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz H. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001;56A:399-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:456-487.
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
For more information : www.mna-elderly.com

	Items	Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kgs 3 : pas de perte de poids
C	Motricité.	0 : Du lit au fauteuil 1 : Autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 c 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Age	0 : >85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Annexe 13 : Tableau 1 de l'étude présentant les caractéristiques des patients de l'étude

Âge moyen (min-max)	71,3 (52-89)
PS	n (%)
0-1	45 (67)
≥ 2	22 (33)
Score de Gleason	n (%)
< 7	4 (6)
7	24 (36)
≥ 8	20 (30)
Non connu	19 (28)
Stade de la maladie	n (%)
Non métastatique	7 (10)
Rechute biologique	5 (8)
Hormono-sensible sans métastase osseuse	2 (3)
Résistant à la castration sans métastase osseuse	7 (10)
Hormono-sensible avec métastases osseuses	5 (8)
Résistant à la castration avec métastases osseuses	39 (58)
Refus de prise en charge	2 (3)
Niveau de vertébroplastie	n (%)
Cervical	1 (1,5)
Thoracique	19 (28)
Lombaire	22 (33)
Sacré	13 (19,5)
Multiple	12 (18)
Nombre de niveaux concernés	n (%)
1	30 (45)
2-5	35 (52)
6-8	2 (3)

Annexe 14 : Tableau 2 de l'étude présentant les éléments diagnostic ayant permis de caractériser la nature des fractures vertébrales

Imagerie	n (%)
Scanner	22 (33)
IRM	13 (19)
IRM et scanner	21 (31)
Scanner et scintigraphie osseuse	6 (9)
IRM et scanner et scintigraphie osseuse	5 (8)
Histologie	13 (19)

Annexe 15 : Tableau 3 de l'étude présentant la nature des fractures vertébrales éligibles pour une vertébroplastie

	Sans métastase osseuse n (%)	Avec métastase osseuse n (%)	Total n (%)
	21 (31)	46 (69)	67 (100)
Fracture vertébrale maligne blastique avec composante lytique	NApp	25 (37)	25 (37)
Fracture vertébrale maligne purement ostéolytique	NApp	13 (20)	13 (20)
Fracture vertébrale bénigne	21 (31)	8 (12)	29 (43)

Annexe 16 : Tableau 4 de l'étude décrivant la population en terme de facteurs de risque d'ostéoporose et de prise en charge de la morbidité osseuse

	Fracture vertébrale bénigne n (%)	Fracture vertébrale maligne n (%)	Total n (%)
	29 (43)	38 (57)	67 (100)
Castration chimique continue	24 (36)	34 (51)	58 (87)
Temps median de la castration chimique (années min-max)	4,9 (0-17)	2,6 (0-12)	3,4 (0-17)
Corticothérapie > 6 mois, ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone	10 (15)	19 (28)	29 (43)
Antécédent de radiothérapie			
Oui	8 (12)	8 (12)	16 (24)
Non	18 (27)	28 (42)	46 (69)
Manquant	3 (4)	2 (3)	5 (7)
Tabagisme actif	1 (2)	3 (4)	4 (6)
Ethylisme	1 (2)	1 (2)	2 (3)
Indice de Masse Corporelle			
< 20	0	3 (4)	3 (4)
20-24	5 (7)	10 (15)	15 (22)
> 24	24 (36)	24 (36)	48 (72)
Manquant	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Ostéodensitométrie	12 (18)	0 (0)	12 (18)
Supplémentation vitamine D	14 (21)	15 (22)	29 (43)
Manquant	1	1	2
Supplémentation calcique	12 (18)	10 (15)	22 (33)
Manquant	1	1	2
Thérapies ciblant l'os			
- bisphosphonates	11 (16)	12 (18)	23 (34)
- denosumab	1 (2)	3 (4)	4 (6)
- les deux	0 (0)	1 (2)	1 (2)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Le cancer de prostate est pourvoyeur de morbidité osseuse, et notamment de fractures vertébrales qui affectent la qualité de vie et la survie des patients avec ou sans métastases osseuses. Bien que le cancer de prostate soit connu pour ses métastases ostéocondensantes, nous supposons qu'un sous-type de complications osseuses à l'origine de fractures vertébrales caractérisé par une perte osseuse (fracture bénigne survenant sur ostéoporose ou fracture maligne survenant sur métastase lytique) constitue une préoccupation grandissante. Ces fractures vertébrales représentant une bonne indication pour la vertébroplastie, nous faisons l'hypothèse que cette technique peut permettre de sélectionner notre population d'intérêt. **Objectifs :** Caractériser les fractures vertébrales bénignes vs malignes chez les patients atteints d'un cancer de prostate subissant une vertébroplastie et décrire les populations respectives. **Méthodes :** Étude rétrospective observationnelle monocentrique de 2008 à 2015. Les fractures vertébrales ont été caractérisées à l'aide de l'imagerie (Scanner, IRM, scintigraphie osseuse) et de l'histologie si disponible. **Résultats :** Cinquante et un patients avec une moyenne d'âge de 71,3 ans (52-89) et 67 procédures de vertébroplastie ont été inclus, parmi lesquelles 38 (57%) fractures vertébrales malignes et 29 (43%) fractures vertébrales bénignes ont été caractérisées. Parmi les fractures malignes, 34% (13) ont eu lieu sur une métastase purement ostéolytique et 66% (25) sur une métastase avec composante lytique. Concernant les fractures bénignes, une castration chimique continue a été prescrite dans 87% des cas et une corticothérapie à haute dose (>6 mois, ≥ 7.5 mg/j d'équivalent prednisone) dans 34% des cas. Au total, une ostéodensitométrie a été réalisée dans 18% des cas et une supplémentation par vitamine D a été observée dans 43% des cas. **Conclusion :** Ces résultats soulignent la nécessité de prévenir les fractures ostéoporotiques dans cette population qui connaît ces dernières années une augmentation de la survie globale, plus exposée aux facteurs favorisant la perte de densité osseuse (castration chimique et corticothérapie au long cours). Les patients métastatiques osseux sont également concernés. Les fractures vertébrales malignes observées étaient au moins en partie lytiques, ce qui constitue une des caractéristiques du phénotype émergent dédifférencié du cancer de prostate, favorisé par la pression thérapeutique engendrée par les nouvelles hormonothérapies de seconde génération.

Introduction: Prostate Cancer (PCa) provides skeletal complications (SC), particularly Vertebral Compression Fractures (VCF) which impact on quality of life and mortality in patients with bone metastases (Symptomatic Skeletal Events SSE) or not. Although PCa is well known for osteoblastic metastases, we assume that specific subtypes of VCF characterized by "bone loss" (benign VCF such as osteoporosis or malignant VCF such as osteolytic metastases) are a rising concern. Since VCF represents a good indication for vertebroplasty, we also assume that vertebroplasty can select our population of interest. **Objectives:** To characterize vertebral compression fractures (VCF), benign (bVCF) versus malignant VCF (mVCF) in prostate cancer (PCa) patients (pts) who underwent vertebroplasty, and describe respective populations. **Methods:** An observational monocenter retrospective study, from 2008 to 2015. Characterization of VCF was made using a composite criterion (bone scan, CT scan, MRI +/- bone biopsy). **Results:** Fifty-one pts, mean age 71.3 (52-89) and 67 VCFs were reported: 38 (57%) mVCF and 29 (43%) bVCF. Among bVCF, 8 (12%) occurred in bone metastatic pts. Among mVCF, 13 (34%) of bone metastases were purely osteolytic and 25 (66%) with osteolytic component. Regarding bVCF, continuous androgen deprivation therapy and high doses of corticosteroids (> 6 months, ≥ 7.5 mg/day prednisone equivalent) were given in 87% and 34% of cases respectively. Dual X-ray Absorptiometry was performed in 18% of pts. Vitamin D supplementation was prescribed in 43% of pts. **Conclusion:** These data remind the necessary prevention of bVCF even in patients with bone metastases with consequences on patient management, while studies for bone targeted agents approval used skeletal related events with no definition of the cause, i.e. benign or malignant. Occurrence of bVCF is a rising concern since these pts, and especially those with bone metastasis are experiencing longer survival and then are more exposed to such events, also favored by longer exposure to corticosteroids and chemical castration. Finally, mVCF were mostly with osteolytic component, which constitutes one feature of rising dedifferentiated phenotype. Vertebroplasty may play a major role in these newly defined populations.