



**HAL**  
open science

# Les infiltrations scannoguidées de métastases osseuses douloureuses, un outil très utile en contexte palliatif

Stéphane Charara

► **To cite this version:**

Stéphane Charara. Les infiltrations scannoguidées de métastases osseuses douloureuses, un outil très utile en contexte palliatif. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03185578

**HAL Id: dumas-03185578**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03185578>**

Submitted on 30 Mar 2021

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**LES INFILTRATIONS SCANNOGUIDÉES DE MÉTASTASES OSSEUSES DOULOUREUSES, UN  
OUTIL TRES UTILE EN CONTEXTE PALLIATIF**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

**Stéphane CHARARA**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 22/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Alexandre KRAINIK

Membres :

M. le Docteur Adrian KASTLER, Directeur de thèse

Mme. le Docteur Sylvie GRAND

Mme. le Docteur Aliénor FABRY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

**A mon premier mentor :** Au Docteur Samer CHARARA

**A mon jury de thèse :**

Au Professeur Alexandre KRAINIK : Je vous remercie de présider cette thèse. Merci de m'avoir mis dans le droit chemin lors de mes premières gammes à Grenoble. Merci pour votre disponibilité et votre considération du statut d'interne. Vos qualités humaines, votre charisme, votre humilité, votre curiosité perpétuelle et votre immense culture générale m'obligent à l'écrire : « KRAINIK 2022 ».

Au Docteur Sylvie GRAND : Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour les immenses qualités humaines dont vous faites preuve auprès de vos patients, de vos confrères et de vos internes. Merci pour la qualité de votre enseignement, l'étendue de vos connaissances et votre passion de notre métier. Travailler dans votre service est un honneur.

Au Docteur Adrian KASTLER : Merci de m'avoir confié ce travail qui je l'espère ira au bout du contrat pour ne pas te décevoir. Je suis très heureux de travailler avec quelqu'un de si inspirant par ses compétences humaines et professionnelles, son dynamisme et sa pédagogie. Merci de nous accorder ta confiance sur les gestes effectués sur tes patients, de nous transmettre ton savoir et de nous former encore et encore. A ta force de persuasion !

Au Docteur Aliénor FABRY : Merci infiniment pour ta présence dans ce jury. Tu restes pour moi Lady Aliénor Paloma Fabry de la Cryde donc rendez-vous plus loin pour les remerciements !

**Au service de Neuroradiologie :**

Au Docteur Arnaud ATTYE : A ta gentillesse, ta disponibilité et ta bonne humeur qui font qu'on est toujours heureux de travailler avec toi. A ton amour des nerfs optiques, des rochers, de la face et du cou.

Au Docteur Kamel BOUBAGRA : Le SHOWMAN ! A ta franchise, ton humour et ta bonne humeur. Merci pour ta passion de notre métier et de me transmettre ton savoir en anatomie, en neuroradiologie vasculaire et en ORL.

Au Docteur Olivier HECK : C'est très inspirant de travailler avec quelqu'un comme toi. Merci pour tes qualités pédagogiques hors du commun, ta gentillesse, ton calme en toutes circonstances, ta bienveillance, ta patience à mon égard et ton enseignement en salle.

Au *Docteur Lucile DELOIRE* : Car l'étendue de tes connaissances n'a d'égale que la longueur de nos bavardages à la console.

Au *Docteur Alexis GALLOUX* : A ton savoir bluffant et au fait que tu ne rates pas un diagnostic !

Au *Docteur Nacim OUARKOUB* : A tes multiples séances bibliographiques, tes diagnostics monstrueux et ta folie des sports extrêmes !

**Merci à Cédric, aux manipulateurs et aux secrétaires du service de Neuroradiologie** pour votre participation quotidienne au dynamisme et à l'attractivité de ce service.

**Au service de Radiologie Centrale :**

Au *Professeur Gilbert FERRETTI* : A l'étendue de votre savoir en imagerie thoracique. A vos cours d'imagerie thoracique impressionnants par leur clarté et leur pédagogie. A votre humour.

Au *Professeur Ivan BRICAULT* : Car on se sent minuscule à chacune de tes relectures tant au scanner qu'en IRM. Merci pour tes qualités pédagogiques.

Au *Docteur Pierre CHAPUIS* : Merci Chap's pour ta gentillesse, ton accueil à Sud et tes compétences médicales et humaines. On gagne à te connaître !

Au *Docteur Frédéric THONY* : Merci de m'avoir fait découvrir l'interventionnel vasculaire. A ton humour pince-sans-rire et ton flegme impressionnant.

Au *Docteur Mathieu RODIERE* : A ton humour, ton ironie et pour m'avoir fait aimer l'interventionnel vasculaire.

Au *Docteur Aurélie DELOUCHE* : Je suis un fan de plus et pourtant je n'ai jamais mis les pieds en séno ni même interprété une mammo de ma vie ! J'espère un jour avoir l'œil aussi affûté que toi ! A ta considération de l'interne, tes conseils pertinents et ton aide précieuse quand tu es d'astreinte le soir.

Au *Docteur Émilie REYMOND* : A ta présence à la console des urgences le mercredi, tes avis toujours justes, ta disponibilité, tes connaissances infinies et ta gentillesse.

Au *Docteur Bénédicte GUILLAUME* : A ta gentillesse, la justesse de tes remarques et l'étendue de tes connaissances.

Au *Docteur Laure FELIX*, pour ta rigueur et tes qualités humaines, au *Docteur Adrien JANKOWSKI* et au *Docteur Christian SENDEL*.

**Au service de Radiopédiatrie :**

Au *Docteur Chantal DURAND* : A vos connaissances, votre charisme, votre dévouement auprès des enfants et de leur famille et votre culture. Le semestre passé dans votre service restera un excellent souvenir.

Au *Docteur Frédérique NUGUES* : Car tu es restée une grande enfant qui garde toujours le sourire ! C'est toujours agréable de te croiser et de discuter avec toi.

Au *Docteur Sophie BESSAGUET* : Derrière ta carapace se cache quelqu'un de franchement sympa et marrante. A ta passion pour la plongée sous-marine !

Au *Docteur Edda BANCIU*, à *Graziella*, aux manipulateurs et aux secrétaires du service : Merci pour tout !

A cette soirée de Noël mémorable.

**A tous les médecins du service de Radiologie du CH d'Annecy.**

**A tous les médecins du service de Radiothérapie du CH d'Annecy.**

**A mes assistants et co-internes devenus bien plus :**

*A Lady Aliénor Paloma FABRY de la Cryde:* C'est juste incroyable de t'avoir rencontré ! Au boulot t'étais la co-interne rêvée : gentille, arrangeante, humble et surtout brillante diagnosticienne et habile avec une aiguille entre les mains... Merci pour tout ! A tous nos bons moments hors du CHU autour d'un cochon clermontois, d'un repas ou d'un verre, sur les flancs de Chamechaude ou lors d'une rando de l'espace. A ton amour du barbecue et des habitations isolées... ☺ Encore merci d'être membre de mon jury.

*A Séb :* Chic type et bon vivant ! Autour de la table chez toi on est toujours archi-gâtés. A ta générosité, ta gentillesse et tes actions dans le capital de la boucherie d'Uriage. C'est toujours un plaisir de te voir.

*A Olivier :* Je suis heureux d'avoir croisé ta route à l'hôpital mais surtout en dehors ! A ton goût de la vie, ton hyperactivité, ton level hors-norme quand tu chasses les spatules, à ces jours de poudreuse mémorables à Méribel et cette sacrée Lance de Domène. J'espère qu'on continuera longtemps à se retrouver autour d'une bonne bouffe !

*A Pauline :* A ta gentillesse, ta culture et ta mémoire des dates. J'espère que l'oisillon qui débarquait aux choix de stages de 1<sup>er</sup> semestre deviendra plutôt aigle que moineau ! ☺ A Papa en bon marin et à Maman accroupie sur les échelles de sécurité !

*A Louise,* qui me fait fondre !

*A Alexis :* Derrière tes airs décontractés t'es quand même une sacrée tronche, un monstre de la radiologie et un mec d'une patience hors-norme quand il s'agissait de me faire trouver un tendon ! A tous les moments sympas qu'on a pu passer ensemble ! Car « Elles me veulent toutes ! » ☺

*A Corentin :* Merci la Bertinade pour les valeurs que tu portes, ton esprit brillant, ta gentillesse et ton aide précieuse l'année qui vient de s'écouler. C'est du bonheur de bosser avec toi et de t'avoir comme assistant. Je l'écris sans ironie : je suis heureux de suivre tes pas. A ton amour pour les films d'Audiard à la Nef ! ☺

*A Andréa :* Tu mérites probablement une médaille pour m'avoir supporté dans le même bureau pendant deux semestres alors que tu n'es pas radiologue ! A ce semestre à Annecy à contourner des seins et ce semestre à Clinatéc à refaire le monde dans le bureau. Encore merci pour ton aide en données ohmiques !

*A Lionel :* A toutes les choses que tu m'as appris quand tu me relisais, à tes connaissances monstrueuses et à ta liste de courses d'escalade et d'alpi ! C'est toujours un grand plaisir de partager un verre avec toi.

*A Julien* : Merci « La Ghelf' » d'avoir été le chef de clinique que tu as été lors de mon semestre de vasculaire et de m'avoir donné goût à la radiologie interventionnelle. Merci pour ta gentillesse, ton humour, ta disponibilité, tes compétences hors-normes et l'exemplaire du journal L'Équipe du 16 Juillet 2018 que tu m'as offert en sortie de garde ! J'espère que quand un cathétérisme s'avèrera difficile tu penseras à hausser le volume de la radio en appelant Patrick à la rescousse !

*A Mathieu* : C'est top de croiser dans les couloirs quelqu'un comme toi qui a toujours un bête de smile ! Puis y'a ce soir où après une énième bière, je me suis retourné du comptoir et tout le bar était debout à crier « Mathieu ! Mathieu ! ». Immense admiration pour le médecin passionné et attentionné que tu es mais aussi pour la bête en toi qui se réveille les soirs de pleine lune ! ☺

*A Romain* : On ne s'est connu qu'un semestre mais quel semestre ! Monstre de travail aux qualités humaines remarquables, j'ai été ravi des moments passés en ta compagnie ! J'espère que tout baigne pour toi dans ton Sud ma p'tite Pérole !

*A Cevdet* : J'ai été heureux de te connaître. Réservé mais surtout sympa et disponible, je te souhaite de t'éclater dans le Vercors !

*A Pierre* : La force tranquille ! A ton calme et ta gentillesse en toutes circonstances (tu t'es déjà énervé une fois ?! ☺). A toutes nos sorties en repos de garde à la montagne, à la Tour Percée, à la baignade du Crozet et aux multiples Chararaces. C'est toujours royal d'être en ta compagnie.

*A Marine* : A ta gentillesse, ton humour et ta bonne humeur constante ! Car ton parcours force l'admiration !

*A Elliott* : Tout de suite le courant est bien passé entre nous ! A ton humour et à tous les bons moments passés ensemble. Car t'es toujours bouillant pour t'envoyer un demi au Leyritz qui se finira à 2h au Zim' ! Ton seul défaut, et pas des moindres, ce sale club situé dans la banlieue stéphanoise que tu supportes !

*A Ève* : Qui n'est pas fan de Ève ?! A ta gentillesse, ta générosité et ton sourire en toutes circonstances. A l'ouverture de Chamrousse, à ta chute sur le verglas en descendant de Chamechaude, à ce Musilac Mont-Blanc pluvieux mais bonnard et à tous les canons descendus avec la bringueuse que tu es !

A *Maxime* : Car t'es le radiologue bondissant et une machine qui se distingue par ses origines uniques en leur genre à savoir bourguigno-kenyanes ou éthiopo-dijonnaises.

A *Nicolas* : T'es le premier co-interne que j'ai vraiment connu ! A tous les souvenirs annéciens qu'on a en commun, les soirées internat et les fouilles d'appartements ☺. A notre semestre très cool ensemble à Sud !

A *Justine* : Car je me souviendrai toujours de la première soirée où je t'ai rencontrée chez Madeline, Sarah et Lucile !

A *Anthony* : Pour ton humour unique en son genre !

A *Arnaud* : Pour ton investissement hors-norme et ta disponibilité. J'espère qu'on travaillera ensemble encore longtemps. Sinon, ça fait quoi d'être dans une liste au milieu de radiologues ?

A *Benjamin* : Un nucléariste parmi tant de radiologues. A ta joie de vivre, ton rire unique et ta gentillesse. C'est toujours génial de passer un bout de temps en ta compagnie.

A *La Gutte, Inès, Mariya, Jérémy et Corentin* pour ce semestre de neuroradiologie vraiment cool !

A *Thomas* : Pour avoir été mon fidèle acolyte de radiopédiatrie !

A *Claire* : Ma voisine de la Rue Montesquieu ! 42100 Représente ! A ta gentillesse, ta rigueur et au fait que j'adore discuter avec toi.

A *Emeric* : Le Gremen ! Ne change surtout rien !

A ceux que je connais moins mais que j'ai pris plaisir à côtoyer : *René-Charles, Lison, Marie, Yann, Mazen, Romain, Cécile, Raïa, Pauline, Charlotte, Shirin* (ou Shirigne), *Alexandre, Brice, Clément, Paul, Ebru* et *la mère Anglade*.

Au *Corbeau* qui se cache parmi vous... ☺

**A mes copains ou plutôt mes frères, la Weet Company :** *Thibaut, Benjamin et Maxime.*

Si je devais écrire tout qu'on a vécu ce serait le gros chapitre de cette thèse... Et puis vous savez déjà tout. Merci d'avoir fait le premier pas à mon arrivée au collège de Valbenoîte. Merci pour cette amitié qui dure depuis plus de 15 ans. A tous les moments exceptionnels et nos frasques. Le meilleur est à venir !

*A Audrey, Carole et Grosha :* Car c'est encore plus agréable de se retrouver à 8 !

**A mes amis non-radiologues :**

*A Timothée :* Car c'est toujours un plaisir de te voir. Merci d'être celui que tu es avec ton humour et ta gentillesse. A ton immense culture, ta passion de notre métier et ton amitié sincère. A tous les concerts, à mes 18 ans à chercher ta voiture et à tous ces moments passés à faire pointer ton menton et tes oreilles !

*A Marie :* Ritou ou Lady Melody. Au fait de t'avoir cassé les pieds pendant une année dans l'amphi. T'es quelqu'un en or, de sincère, drôle et adorable ! Vous serez toujours les bienvenus chez nous. Merci pour ce rôti de porc en sortie de garde ! ☺

*A Héloïse :* La première des Mamân. J'aurais pu te faire des remerciements en gaga mais tu te contenteras de les lire avec l'accent ! A tous ces moments à faire pousser les chonchons Rue du 11 Novembre, Rue Denis Papin, au Club ou au Barberousse. J'espère qu'on se verra encore longtemps malgré la distance. A ces sessions ski avec ta thône de l'enfer !

*A Elvis* qu'on a trop souvent coursé dans l'escalier en pleine nuit.

*A Axel :* Car je suis admiratif de ta capacité à réussir à chaque fois que tu décides de faire quelque chose (aquariophilie, impression 3D, sport, bringue, médecine...). A nos parties de Halo endiablées, ton hébergement d'urgence Rue des Creuses et les valeurs que tu portes.

*A Clémence :* A notre groupe de colles à Galien !

*A Marine, Clémence, Mona, Mathilde, Simon, Max-Adrien, Sophie, Arthur, Clotilde, Manon, Thomas, Vico :* A toutes les bringues et les semaines au ski.

*A Camille et Chloé :* Pour la sous-colle de l'espace et cette soirée à Kuala-Lumpur !

*Aux grognasses du 42, Fanny, Camille, Juliette et Elodie :* C'est toujours un plaisir de vous voir !

*A Benoît :* Merci « La Gaule » d'être un personnage si singulier. A ta joie de vivre, a ton goût pour la bonne bouffe et la boisson, à Gérard de Peña et à tes canulars mémorables ! J'espère que tu seras vite de retour à Grenoble pour faire durer la réputation des Chararaces !

A *Quentin* : A notre passion commune des Verts et ta gentillesse.

A *Hubert* : Merci d'avoir été la voiture balai à un moment terrible de ma vie... 😊

A *Madeline, Sarah, Lucile, Manu, Adrien, Anne-So, Greg, Clément, Vérane*, pour tous les bons moments à Annecy ou Grenoble.

**Merci à tous les patients** qui ont fait preuve d'une extrême gentillesse malgré le fait d'être pris en charge par un interne.

**A tous les séniors et médecins correspondants** que j'ai pu parfois mettre dans l'embarras du fait de ma formation.

**A la famille BREILLAD :**

A *François et Chantal* : Merci de votre accueil dans votre famille où je me sens si bien. Venir à Annonay est toujours un plaisir.

A *Antoine, Thomas et Paul* : Mes beaufs ! Merci d'être aussi sympa avec moi. A cette virée mémorable à Chatte.

**A ma famille :**

A *Emma et Bizi* : Au bonheur permanent de vous retrouver. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir supporté ado et d'être comme une grande sœur et un grand frère. A votre immense cœur. A *Ambou* l'éminence grise et *Joujou*, mes cousines rayonnantes que j'aime tant.

A mes tantes et mes oncles, *Sassi et Driss, Nada et Patrizio, Khalto Yola et Mounir, Khalto Sonia et Fadhi et Waddad*. A tous les moments qu'on a partagés et que l'on partagera en famille.

A *Khalo Tony, Monique, Paméla et John* : C'est toujours un immense plaisir de se voir. J'espère que l'on se verra encore plus souvent autour d'un bon whisky en refaisant (ou détruisant selon l'humeur) le monde jusqu'à très tard. Aux nombreux points communs que nous avons.

A *Maria* : Ma cousine adorée ! Je suis si heureux de t'avoir pas trop loin de nous. A tout ce que tu as fait pour nous, à ta gentillesse et ton immense générosité. A ta moitié *Stéphane*, et à mes petites cousines *Léa et Giulia* que j'adore.

A mes cousin(e)s, *Joseph, Maya, Josiane, Jeanine, Marc, Nadouda, Mehdi, Giada et Daniele*. Malgré la distance je n'oublie pas les souvenirs passés. Je vous aime !

**A mes parents et à mon frère :**

A mon frère, *Rémy* : Merci pour tout Miki. Merci d'être toujours présent en toutes circonstances. Aux valeurs que tu portes et à ton infinie soif de culture. A notre complicité et nos délires. Je suis fier de du frère que tu es !

A mon père, *Samer* : Je suis admiratif de ce que tu as construit. Au formidable papa que tu es. Merci de l'attention que tu nous portes et de tout ce que tu as fait pour nous. A tout ce que tu m'as transmis.

A ma mère, *Nelly* : Merci d'avoir été là, d'avoir supporté mon sale caractère et pour tout ce que tu as fourni pour m'aider à avancer pendant ces études. A ces interminables heures à me préparer des tup', à éplucher mes oranges et à me chercher tard à Galien. Je t'en suis infiniment reconnaissant. Merci pour tout ce que tu m'as transmis.

**A toi, *Marion* :**

Pour tout ce qu'on a vécu et qu'on vivra ensemble. Merci pour ta patience, tes encouragements, ta joie de vivre et ton amour. Ce travail est aussi le tien.

Merci de partager ma vie. Je t'aime.

Enfin, à *Badis*, j'espère que tu es fier de moi sur ton petit nuage.

Stéphane.

# TABLE DES MATIERES

<b>I. Anatomie osseuse.....</b>	<b>18</b>
A. <i>Structure de l'os</i> .....	18
1. Vascularisation osseuse .....	19
2. Innervation osseuse .....	20
<b>II. Les métastases osseuses.....</b>	<b>21</b>
A. <i>Développement d'une métastase osseuse</i> .....	21
1. Métastases ostéolytiques .....	22
2. Métastases ostéocondensantes.....	22
B. <i>Symptômes cliniques des métastases osseuses</i> .....	23
1. Douleurs osseuses.....	24
2. Fractures pathologiques .....	25
C. <i>Diagnostic des métastases osseuses</i> .....	25
D. <i>Traitements des métastases osseuses</i> .....	27
1. Traitements locaux.....	27
2. Place de la radiologie interventionnelle .....	28
3. Traitements systémiques.....	33
<b>III. Les infiltrations.....</b>	<b>35</b>
A. <i>Mécanismes d'action des glucocorticoïdes</i> .....	35
1. Effets génomiques des glucocorticoïdes.....	35
2. Effets non génomiques des glucocorticoïdes.....	35
3. Effets antalgiques des glucocorticoïdes .....	35

<i>B. Mécanismes d'action des anesthésiques locaux</i> .....	36
1. Rôle antalgique .....	36
2. Rôle diagnostique et pronostique .....	37
<b>IV. Les infiltrations tumorales de métastases osseuses douloureuses, un outil très utile en contexte palliatif</b> .....	<b>39</b>
<i>A. Introduction</i> .....	39
<i>B. Matériels et méthodes</i> .....	40
1. Caractéristiques des patients et de la tumeur .....	40
2. Procédure .....	41
3. Douleur .....	43
4. Analyses statistiques .....	43
<i>C. Résultats</i> .....	44
1. Procédure .....	44
2. Douleur .....	45
3. Effets indésirables .....	46
<i>D. Discussion</i> .....	46
<i>E. Conclusion</i> .....	52
<b>V. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>54</b>
<b>PERI- AND INTRATUMORAL IMAGE GUIDED INFILTRATION OF PAINFUL REFRACTORY BONE TUMORS, A VERY USEFUL TOOL FOR PATIENTS IN THE PALLIATIVE SETTING</b> .....	<b>63</b>
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>85</b>

## FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure d'un os long.....	19
Figure 2 : Vascularisation de l'os.....	20
Figure 3 : Métastases osseuses lytiques en tomодensitométrie et IRM. ....	23
Figure 4 : Cimentoplastie de métastases vertébrales sous guidage scopique.....	29
Figure 5 : Cryoablation scannoguidée.....	31
Figure 6 : Options thérapeutiques face à une douleur imputable à une métastase osseuse.....	34
Figure 7 : Intérêts diagnostique et pronostique des infiltrations tumorales.....	38
Figure 8 : Infiltration scannoguidée d'une métastase vertébrale.....	43
Figure 9 : Infiltration scannoguidée d'une métastase scapulaire gauche.....	44
Figure 10 : Infiltration scannoguidée d'une métastase costale .....	48
Figure 11 : Infiltration scannoguidée d'une métastase fémorale douloureuse malgré chirurgie et radiothérapie externe. ....	49
Figure 12 : Thermoablation après bloc-test par infiltration péri-tumorale positif. ....	51
Tableau 1 : Incidence et pronostic des métastases osseuses les plus fréquentes classées selon le type de tumeur primitive .....	21
Tableau 2 : Sensibilité et spécificité des principales techniques d'imagerie pour la détection de métastases osseuses selon l'étude de Yang et al. [22].....	27
Tableau 3 : Types de tumeurs primitives impliquées dans les métastases osseuses des patients inclus dans notre cohorte. ....	41
Tableau 4 : Analyses statistiques détaillées selon le critère d'efficacité .....	46

## I. Anatomie osseuse

L'os est un tissu conjonctif. Associé au cartilage, il constitue le squelette et permet d'assurer trois fonctions principales au sein de l'organisme : support des structures corporelles, protection des organes internes et facilitation du mouvement. Il possède en outre une fonction hématopoïétique et une fonction métabolique permettant d'assurer le stockage du calcium et du phosphate.

Le tissu osseux est en perpétuel renouvellement. Sa structure et sa composition influencent le devenir des cellules cancéreuses métastatiques.

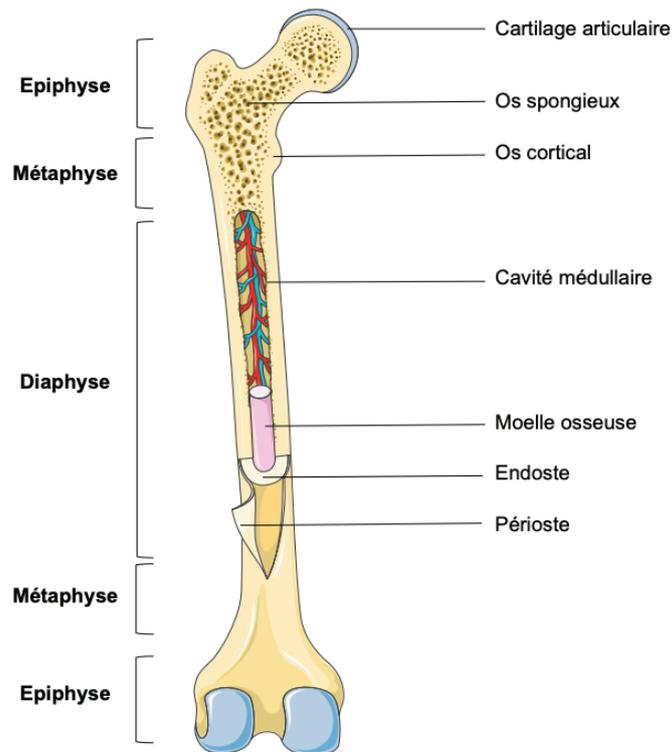
### A. Structure de l'os

Il existe trois différents types d'os : les os long (fémurs, humérus), les os courts (vertèbres, os de la main et du pied) et les os plats (crâne, bassin, scapulas).

L'os long est constitué d'une diaphyse, partie centrale tubulaire bordée de deux extrémités appelées épiphyses. La zone de croissance entre la diaphyse et l'épiphyse s'appelle la métaphyse.

La diaphyse se compose d'un tissu cortical compact creusé d'un canal médullaire. Ce canal, tapissé par un tissu appelé endoste, contient deux types de moelle osseuse : la jaune et la rouge. La moelle osseuse jaune permet le stockage de graisse et la moelle osseuse rouge assure le stockage de cellules hématopoïétiques. Enfin, la diaphyse est entourée d'une membrane conjonctive fibreuse, le périoste.

Les épiphyses sont composées d'os spongieux et poreux. Elles possèdent une faible résistance mécanique et sont recouvertes de cartilage articulaire.



**Figure 1 : Structure d'un os long** (Source: Servier Medical ART, <http://smart.servier.com>)

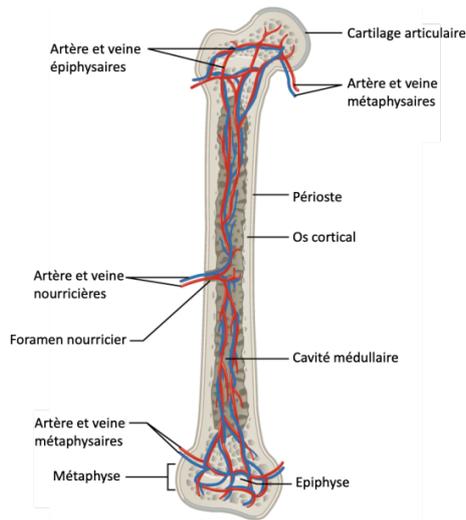
### 1. Vascularisation osseuse

Le périoste est une structure riche en vaisseaux nourriciers nécessaires à l'ossification en profondeur. Dans les os longs, les artères pénètrent dans la partie médiane de la diaphyse par l'artère nourricière. Elles assurent ainsi la vascularisation du canal médullaire et des deux tiers internes de l'os compact. Les artères périostées vascularisent le tiers externe.

Des artères métaphysaires et épiphysaires sont situées aux extrémités de l'os.

Le retour veineux s'effectue par de multiples voies parallèles.

Ainsi, l'importante vascularisation de l'os facilite la dissémination des cellules métastatiques dans la moelle osseuse [1]. Elle en fait donc un site métastatique privilégié, notamment pour les tumeurs mammaires, prostatiques et pulmonaires [2, 3].



**Figure 2 : Vascularisation de l'os**

(Source : <http://cnx.org/content/col11496/1.6/> , consultée le 12/07/2020)

## 2. Innervation osseuse

Il a été démontré que le tissu osseux était densément innervé [4, 5]. Les fibres nerveuses présentes dans le périoste et dans l'os sont d'origine sensitive et autonome (système sympathique). Les fibres efférentes sympathiques destinées à l'os proviennent des ganglions sympathiques tandis que les fibres afférentes sensibles sont issues des ganglions spinaux et trigéminaux.

La plupart des fibres nerveuses se terminent en varicosités à l'interface os-périoste. Des petites branches nerveuses pénètrent dans l'os cortical par les canaux de Havers ou les canaux de Volkmann.

Le tronc nerveux diaphysaire suit le trajet des vaisseaux nourriciers pour atteindre le canal médullaire. Les nerfs de l'épiphyse passent, eux, par les canaux artériels et veineux.

L'endoste contient par ailleurs de petites structures nerveuses qui prennent part à l'innervation de l'os cortical [6].

Ainsi, l'innervation dense de l'os et notamment du périoste, constitue une cible pour les thérapies antalgiques.

## II. Les métastases osseuses

Une métastase correspond à un foyer tumoral secondaire. Il est distinct du site primaire et provient de la dissémination des cellules tumorales dans d'autres organes. La propagation de ces cellules s'effectue par voie sanguine ou lymphatique.

L'os est le troisième site métastatique le plus fréquent après le poumon et le foie [3]. Il est notamment l'apanage des tumeurs dites « ostéophiles ». Bien que pouvant survenir dans tous types de cancers, 80% des métastases osseuses sont secondaires à des cancers du sein, de la prostate, du poumon, du rein et de la thyroïde [7]. L'atteinte osseuse se présente majoritairement sous une forme multifocale.

<b>Tumeur primaire</b>	<b>Incidence des métastases osseuses (%)</b>	<b>Survie médiane (mois)</b>
<b>Prostate</b>	65-75	40
<b>Sein</b>	Jusqu'à 85	24
<b>Poumon</b>	30-40	<6
<b>Rein</b>	20-25	6
<b>Thyroïde</b>	Jusqu'à 60	48
<b>Myélome multiple</b>	95-100	20
<b>Mélanome</b>	14-45	20

**Tableau 1 : Incidence et pronostic des métastases osseuses les plus fréquentes classées selon le type de tumeur primitive**

### A. Développement d'une métastase osseuse

Dès 1889, Sir Stephen Paget avait observé que dans le cancer du sein, l'atteinte des os ne pouvait pas être entièrement expliquée par la théorie de l'embolisation. Il résuma alors cette observation sous le concept de « The seed and the soil » (La graine et le sol) [8]. Ainsi, l'os et plus particulièrement la moelle osseuse présentent des conditions particulièrement

favorables à l'attraction et au développement de cellules néoplasiques. C'est un terrain propice pour leur prolifération [9].

#### 1. Métastases ostéolytiques

L'ostéolyse correspond à la destruction du tissu osseux. Elle peut être physiologique mais aussi pathologique lorsqu'elle est associée aux cancers et leurs métastases.

L'augmentation du nombre d'ostéoclastes induit la destruction de l'os par les cellules cancéreuses [10].

Les métastases ostéolytiques représentent 75% des métastases osseuses.

#### 2. Métastases ostéocondensantes

Les métastases ostéocondensantes sont liées à une stimulation de l'activité ou du nombre d'ostéoblastes recrutés dans le voisinage d'une micrométastase médullaire [9].

Les métastases ostéocondensantes constituent 15% des métastases osseuses.

Ces mécanismes d'ostéolyse et d'ostéocondensation sont parfois intriqués, aboutissant à la formation de métastases osseuses qualifiées de mixtes. Celles-ci représentent 10% des métastases osseuses.

Le caractère lytique d'une lésion osseuse secondaire la rend accessible à une infiltration tumorale. En effet, la destruction de l'os permet l'introduction de l'aiguille au sein du foyer tumoral. En revanche, les métastases ostéocondensantes sont moins ciblées par cette technique car l'ostéoformation rend impossible l'accès au foyer tumoral. Seules les métastases ostéocondensantes avec effraction corticale paraissent éligibles à une infiltration tumorale.



**Figure 3 : Métastases osseuses lytiques en tomodensitométrie et IRM.**

*Patiente de 58 ans atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire. A. Coupe tomodensitométrique du rachis lombaire dans le plan sagittal en fenêtre osseuse révélant de multiples lésions osseuses lytiques d'allure secondaire. B. Séquence IRM pondérée en T1 dans le plan sagittal montrant un remplacement médullaire osseux diffus sous la forme d'hyposignaux T1.*

#### B. Symptômes cliniques des métastases osseuses

Les patients atteints de métastases osseuses présentent un risque élevé de complications osseuses secondaires, appelées événements osseux (*skeletal related events*). Ceux-ci sont à l'origine d'une importante morbidité et d'une réduction significative de la qualité de vie. Ce terme regroupe les manifestations suivantes :

- Douleurs osseuses majeures imposant le recours à une radiothérapie à visée antalgique
- Survenue d'une fracture pathologique ou d'une compression médullaire
- Recours à une chirurgie préventive

- Nécessité de changement de lignée thérapeutique à visée antalgique
- Apparition d'une hypercalcémie maligne

S'ils ne reçoivent pas de traitement spécifique à visée osseuse, 50% des patients présentant des lésions osseuses secondaires développeront un évènement osseux [11].

#### 1. Douleurs osseuses

Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleurs cancéreuses [12]. La douleur du cancer associe une douleur de fond et des épisodes douloureux aigus appelés accès douloureux paroxystiques. L'intensité des douleurs augmente avec l'évolution du cancer mais n'est pas corrélée à l'importance de la destruction osseuse [13].

Les douleurs des métastases osseuses sont secondaires aux phénomènes qui interagissent entre la tumeur, les nerfs avoisinants et le tissu osseux.

Les cellules tumorales et celles de leur environnement sécrètent des substances telles que les prostaglandines, les endothélines, les interleukines 1 et 6, les bradykinines, le TNF- $\alpha$  qui sont à l'origine d'une sensibilisation et d'une stimulation des nocicepteurs. Les tumeurs peuvent également avoir une action ischémique et être victimes d'apoptose. Ce phénomène crée alors un état d'acidose locale et participe à la douleur.

La tumeur peut également engendrer des douleurs en augmentant la pression sur les structures environnantes et notamment nerveuses. En effet, lorsque la tumeur est confinée dans l'os, une part de la douleur est liée aux lésions induites sur les fibres nerveuses afférentes innervant habituellement l'os [14]. En cas de croissance rapide, les tumeurs détruisent les fibres nerveuses adjacentes et la libération d'enzymes peut affecter les structures nerveuses de voisinage [12]. Ainsi, la douleur cancéreuse possède une composante neuropathique via la destruction des nocicepteurs [15].

Par ailleurs, il existe une composante mécanique de la douleur avec notamment la douleur à la mobilisation. Elle est secondaire à la distorsion du périoste, la surcharge mécanique appliquée l'os fragilisé et les microfractures trabéculaires.

Enfin, en plus de mécanismes locaux, il existe des phénomènes de sensibilisation centrale notamment médullaires [16]. Ceux-ci apparaissent sous la forme d'altérations des systèmes opioïdes expliquant ainsi la baisse d'efficacité des morphiniques administrés par voie intrathécale et le recours à des doses de morphiniques supérieures dans les douleurs osseuses cancéreuses par rapport aux douleurs inflammatoires [17] [18].

Ces différents mécanismes impliqués dans les douleurs liées aux métastases osseuses constituent des cibles thérapeutiques dans la prise en charge antalgique des patients.

## 2. Fractures pathologiques

Une fracture pathologique correspond à une fracture survenant sur un os fragilisé en particulier par une métastase osseuse.

Bien que le squelette axial (rachis, bassin et côtes) soit plus fréquemment atteint par les métastases osseuses que le squelette appendiculaire [19], la majorité des fractures pathologiques surviennent sur le squelette appendiculaire. En effet, les contraintes auxquelles il est soumis y sont supérieures [20]. Le fémur est l'os long le plus fréquemment atteint (60% des cas), devant l'humérus (15-20%) et le tibia.

### C. Diagnostic des métastases osseuses

#### **Radiographie conventionnelle**

La radiographie conventionnelle joue toujours un rôle important dans le diagnostic des métastases osseuses. Elle permet de classer les métastases selon leur caractère ostéolytique, ostéocondensant ou mixte. L'usage d'au moins deux incidences permet d'augmenter la

sensibilité de la radiographie conventionnelle et de détecter les fractures pathologiques. Elles surviennent chez 9% des patients porteurs de métastases osseuses [21].

### **Tomodensitométrie (TDM)**

Très utilisée pour la stadification des lésions cancéreuses thoraciques et de la cavité abdomino-pelvienne, la tomodensitométrie peut également détecter les métastases osseuses en s'affranchissant des effets de superposition. Elle est, de nos jours, plus appropriée que les clichés radiographiques pour dépister des métastases dans des zones anatomiquement complexes, comme la colonne vertébrale thoracique. Elle apparaît comme la méthode d'imagerie de choix pour préciser les anomalies observées à la scintigraphie ou à l'IRM. Elle précise le caractère lytique ou condensant de la lésion secondaire osseuse.

La tomodensitométrie présente en outre un rôle majeur de guidage pour la réalisation de biopsies osseuses et de traitements par abords percutanés.

### **Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie osseuse repose sur l'utilisation d'un traceur se fixant sur le squelette au prorata du débit sanguin et de l'activité de remodelage osseux local. Elle permet ainsi la détection de métastases associées à un hypermétabolisme marqué de l'os. En revanche, elle est insensible aux tumeurs provoquant une ostéolyse active ou une infiltration isolée de la moelle osseuse.

Par conséquent, en cas de métastases multiples au sein d'une région anatomique douloureuse, la scintigraphie permet de sélectionner les cibles thérapeutiques du fait d'une corrélation radio-clinique.

### **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'imagerie par résonance magnétique révèle des métastases osseuses au sein des espaces médullaires avant même que s'opèrent des modifications de l'architecture osseuse. De surcroît, cette technique n'implique aucun rayonnement ionisant.

### **Tomographie par émission de position (PET-TDM)**

La tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie permet après injection de fluorodextroglucose la détection de tumeurs hautement métaboliques.

	<b>IRM</b>	<b>PET-TDM</b>	<b>TDM</b>	<b>Scintigraphie osseuse</b>
<b>Sensibilité (%)</b>	91	90	73	86
<b>Spécificité (%)</b>	95	97	95	81

**Tableau 2 : Sensibilité et spécificité des principales techniques d'imagerie pour la détection de métastases osseuses selon l'étude de Yang et al. [22]**

#### D. Traitements des métastases osseuses

##### 1. Traitements locaux

#### **Radiothérapie externe**

Le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge des métastases osseuses douloureuses est bien établi. Elle consiste à ioniser les molécules d'ADN des cellules tumorales aboutissant à la formation de radicaux hydroxyles toxiques pour l'ADN cellulaire.

La radiothérapie peut s'effectuer en une seule séance ou en plusieurs fractions pour une efficacité antalgique identique [23].

Elle représente le traitement de référence dans la prise en charge des métastases osseuses douloureuses. Le soulagement de la douleur après irradiation externe d'une métastase osseuse survient en moyenne entre une et quatre semaines après le traitement avec une

efficacité de 70% à un mois. Cependant, jusqu'à 40% des patients rapportent une exacerbation de la douleur après radiothérapie externe antalgique appelée effet « flare-up ». Le délai d'action et l'éventuelle recrudescence des douleurs représentent les deux principales limites de la radiothérapie externe. En effet, les patients en contexte palliatif nécessitent un soulagement rapide de la douleur compte-tenu d'une espérance de vie réduite.

## **Chirurgie**

La chirurgie apparaît indiquée pour les métastases osseuses à haut risque fracturaire ou en cas de fracture avérée.

Les techniques employées varient selon la localisation métastatique : vis et plaques en cas d'os portant à visée consolidatrice, matériel prothétique en cas d'atteinte de hanche ou de genou et laminectomies pour les compressions du cordon médullaire.

### 2. Place de la radiologie interventionnelle

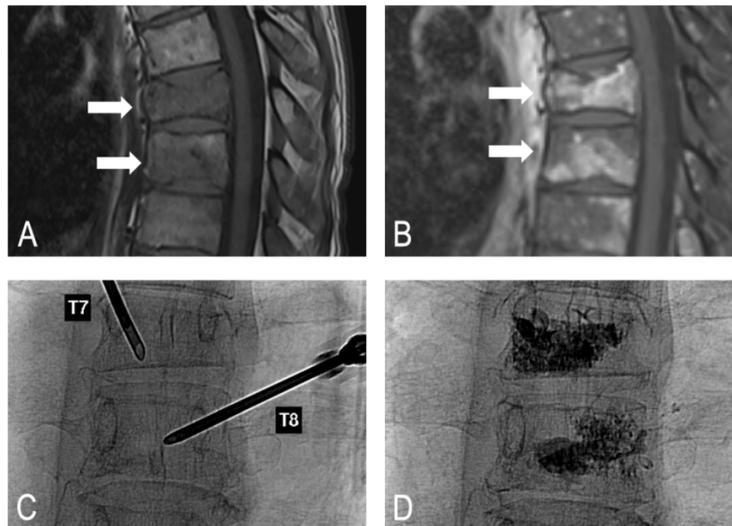
Guidés par l'imagerie, les gestes de radiologie interventionnelle permettent de répondre au triple problème posé par les métastases osseuses : carcinologique, antalgique et risque fracturaire.

La majorité de ces procédures sont dites « mini-invasives » mais certaines peuvent être encadrées par une prise en charge pré- et post-opératoire lourde.

Les gestes de radiologie interventionnelle regroupent les techniques percutanées et endovasculaires.

Les techniques percutanées sont représentées majoritairement par la **cimentoplastie**. Sous contrôle radiologique, du ciment est injecté par l'intermédiaire d'aiguilles introduites dans l'os fragilisé. Ce geste aboutit dans la majorité des cas à une consolidation osseuse et à un effet antalgique [24] [25].

De nombreux auteurs rapportent un soulagement significatif de la douleur chez 80 à 97% des patients cancéreux [26] [27]. L'effet antalgique après cimentoplastie est rapidement obtenu et persiste à long terme [28] [29].



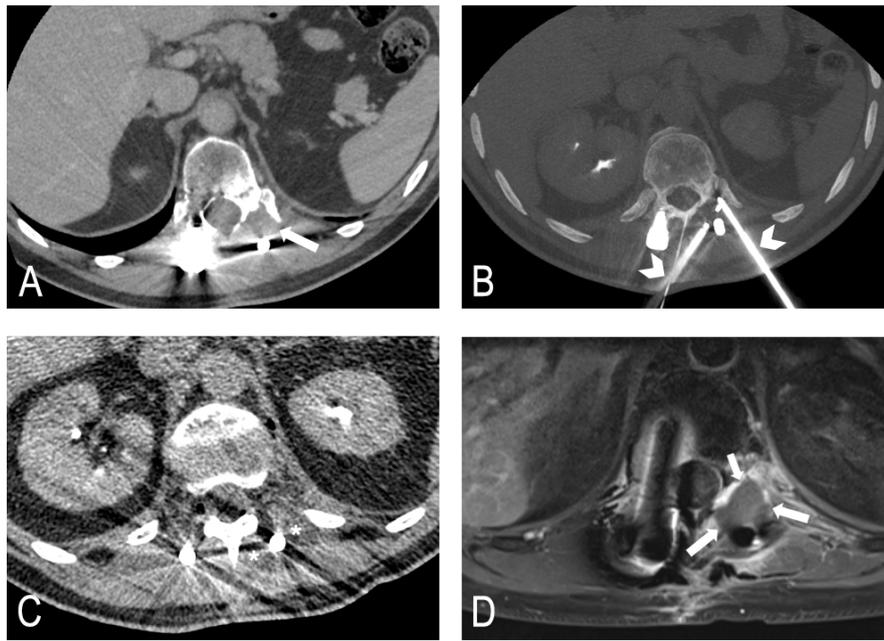
**Figure 4** : Cimentoplastie de métastases vertébrales sous guidage scopique.

*Patiente de 52 ans présentant une néoplasie mammaire. A et B. Séquences IRM pondérées en T1 dans le plan sagittal sans injection (A) et après injection gadolinée avec saturation du signal de la graisse (B) montrant un envahissement tumoral rachidien avec fractures pathologiques de T7 et T8 (flèches). C. Présence de deux trocarts à vertébroplastie introduits par voie transpédiculaire sur un cliché radiographique de contrôle per-procédure. D. Cliché radiographique de contrôle final après injection de ciment chirurgical au sein des foyers tumoraux et fracturaires des corps vertébraux de T7 et T8.*

Les traitements percutanés comprennent également les techniques d'ablathermie percutanée dont la radiofréquence, les micro-ondes et la cryothérapie. Ces méthodes consistent à mettre en place un applicateur thermique de chaleur ou de froid au contact de la tumeur. Leur objectif principal est la destruction tumorale.

**L'ablation par radiofréquence (RF)** est la méthode d'ablation percutanée la plus largement répandue pour la prise en charge des tumeurs des tissus mous. Sa première application sur l'os a été décrite par Rosenthal et al. [30] dans le traitement d'un ostéome ostéoïde. Elle s'effectue en délivrant de l'énergie avec une ou plusieurs aiguilles à électrodes placées directement dans la cible à traiter sous guidage échographique ou tomodensitométrie. Un courant alternatif haute fréquence diffuse ensuite au sein du tissu provoquant de la chaleur. Ce phénomène induit une mort cellulaire par nécrose. Plusieurs essais ont démontré l'efficacité de l'ablation par RF pour la prise en charge de la douleur liée aux métastases osseuses [31] [32].

**La cryoablation percutanée** est effectuée d'une manière similaire à celle de l'ablation par RF [33]. Des cryosondes isolées utilisent du gaz argon haute pression qui se dilate dans le segment distal non isolé de la crysonde. Ceci entraîne un refroidissement rapide à des températures pouvant aller jusqu'à  $-100^{\circ}\text{C}$ . Après le cycle de refroidissement, de l'hélium est introduit, générant de la chaleur. Ainsi, la décongélation du glaçon situé à l'extrémité de la sonde permet le retrait de cette dernière. La cryoablation présente, par rapport à la RF, l'avantage de visualiser le glaçon sur les différentes acquisitions tomodensitométriques réalisées. La glace pénètre également plus profondément dans l'os pouvant aboutir à un traitement plus efficace. De plus, la douleur est moins intense en per- et post-procédure immédiat.



**Figure 5 : Cryoablation scannoguidée.**

*Patient de 44 ans présentant un carcinome indifférencié du nasopharynx avec métastase rétro-lamaire de T12 traitée par cryothérapie. A. Métastase rétro-lamaire de T12 envahissant partiellement le foramen (flèche). B. Coupe tomодensitométrique dans le plan axial montrant deux aiguilles à cryosonde (têtes de flèche). C. Coupe tomодensitométrique dans le plan axial de contrôle montrant un glaçon hypodense (\*). D. IRM de contrôle à 1 mois (séquence pondérée en T1 après injection gadolinée et avec saturation du signal de la graisse) révélant une cavité nécrotique post-thérapeutique.*

**L'ablation par micro-ondes** utilise une fine antenne (14,5G) placée au sein de la cible thérapeutique sous guidage par imagerie. Un générateur de micro-ondes émet une onde électromagnétique provoquant une agitation des molécules d'eau. Cette agitation produit de la chaleur entraînant la mort cellulaire par nécrose. L'avantage de cette technique réside dans sa rapidité d'action, son volume d'ablation plus uniforme et une température intratumorale

plus élevée. Cependant, la dissipation de la chaleur peut entraîner une ablation parfois incomplète [34].

**L'embolisation percutanée**, moins répandue, permet par un abord percutané d'injecter de l'alcool à 98% dans le but d'obtenir une nécrose chimique tumorale [35].

Des associations entre ces différentes techniques percutanées ont été décrites. L'association entre la cimentoplastie et la radiofréquence permet d'améliorer le pronostic et la qualité de survie des patients atteints de métastases osseuses [36].

**Les techniques endovasculaires** sont dominées par l'embolisation endovasculaire. Elle consiste à injecter des matériaux d'embolisation de manière à obtenir une dévascularisation de la tumeur. Ce procédé permet d'une part la réduction des hémorragies per-opératoires lors d'exérèses de lésions hypervascularisées [37] et d'autre part un effet antalgique par nécrose tumorale [38].

Ces techniques de radiologie interventionnelle présentent pour principales limites leur disponibilité, la nécessité fréquente d'un encadrement anesthésique et une installation du patient en procubitus parfois prolongée.

Elles peuvent par conséquent apparaître peu réalisables chez certains patients en contexte palliatif présentant une espérance de vie courte et des comorbidités rendant ces traitements difficiles à effectuer.

### 3. Traitements systémiques

#### **Radiothérapie systémique**

Elle utilise des radio-isotopes comme le strontium-99, le samarium-153 ou le radium-223. Elle peut être combinée à la radiothérapie externe.

#### **Chimiothérapie et hormonothérapie**

Ces techniques généralement employées pour le traitement des sites primitifs ont aussi leur rôle dans la prise en charge des métastases osseuses.

#### **Inhibiteurs de la résorption osseuse**

Cette catégorie thérapeutique est dominée par les biphosphonates et le denosumab. Ce dernier est un anticorps monoclonal anti-RANK-L dont le potentiel anti-résorptif apparaît supérieur à celui des biphosphonates [39].

#### **Antalgiques systémiques**

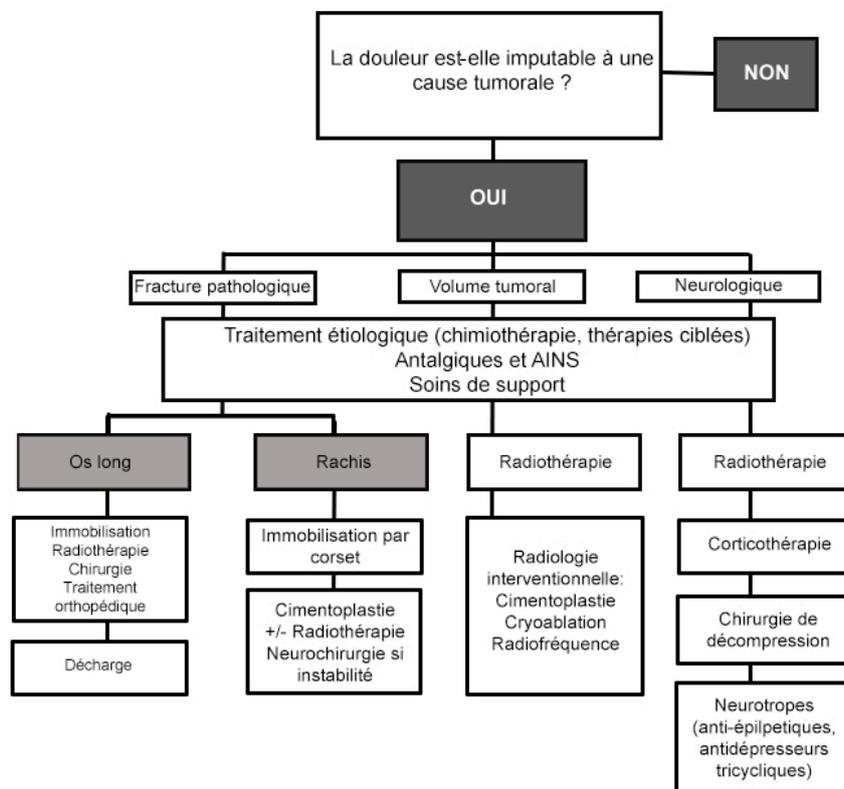
Trois catégories médicamenteuses peuvent être utilisées :

- Les **analgésiques non opiacés** comme l'aspirine, l'acétaminophène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui se distinguent des opiacés par l'existence d'un plafond d'efficacité et par l'absence de développement de tolérance ou de dépendance physique. Ils réduisent la réaction inflammatoire en inhibant la biosynthèse des prostaglandines. Leurs effets indésirables comportent : le risque hémorragique, les pathologies gastro-duodénales et l'altération de la fonction rénale.
- Les **opiacés** : on distingue les antagonistes, les agonistes-antagonistes et les agonistes purs. Ces derniers sont utilisés de manière plus fréquente dans le traitement des douleurs cancéreuses. La morphine est l'agent de référence du traitement des douleurs sévères. Sa demi-vie d'action est comprise entre deux et quatre heures.

- Les **co-analgésiques** : leur indication primaire n'est pas la douleur mais ils présentent une efficacité antalgique intéressante dans certaines situations spécifiques.

Bien que les opioïdes soient considérés comme le traitement médicamenteux de référence dans la gestion de la douleur, ceux-ci sont fréquemment associés à un large panel d'effets secondaires : altération de la conscience, nausées, vomissements, troubles de la motilité intestinale et développement d'une tolérance. Il apparaît ainsi nécessaire d'utiliser des thérapies complémentaires dans le but de réduire les doses d'opioïdes et leur toxicité.

Lorsque les antalgiques systémiques sont un échec, le recours à d'autres techniques d'analgésie est nécessaire.



**Figure 6 : Options thérapeutiques face à une douleur imputable à une métastase osseuse**

### III. Les infiltrations

#### A. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

Depuis 1948 et le prix Nobel de Hench ayant découvert l'efficacité anti-inflammatoire de l'acétate de cortisone, les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (GC) sont utilisées en thérapeutique [40]. Depuis, la corticothérapie a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.

##### 1. Effets génomiques des glucocorticoïdes

Le mécanisme génomique de l'action des glucocorticoïdes est médié par le récepteur cytosolique des glucocorticoïdes (cGCR). La fixation du complexe actif GC/cGCR sur l'ADN se fait sur des sites spécifiques appelés *glucocorticoid-response elements* (GRE) [41]. Ces complexes actifs fixés sur des séquences GRE interagissent avec des protéines intervenant dans les phénomènes de transcription.

D'une part, le phénomène de transactivation se traduit par l'activation directe de la transcription de gènes cibles inhibant la synthèse de  $\text{TNF}\alpha$  et de la phospholipase A2 [42].

D'autre part, l'inhibition transcriptionnelle ou transrépression permet le blocage de l'expression de gènes pro-inflammatoires [43].

##### 2. Effets non génomiques des glucocorticoïdes

Caractérisés par leur rapidité d'action (quelques secondes ou quelques minutes), les effets non génomiques des glucocorticoïdes sont moins bien connus. Ainsi, ils peuvent diminuer la libération de médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine).

##### 3. Effets antalgiques des glucocorticoïdes

Comme agents adjuvants, les glucocorticoïdes peuvent directement réduire la douleur ou diminuer la dose d'opioïdes [44].

Les glucocorticoïdes diminuent la douleur en inhibant la synthèse des prostaglandines, en abaissant le taux de bradykinine tissulaire et le relargage des neuropeptides et en réduisant la perméabilité vasculaire à l'origine de l'œdème tissulaire [45].

Il a été démontré que les corticostéroïdes diminuent la décharge inflammatoire spontanée dans un nerf lésé. Ils agissent ainsi sur la douleur neuropathique [46].

Les glucocorticoïdes ont donc une action antalgique en réduisant l'inflammation et l'œdème associés aux tumeurs et en dépolarisant les nerfs lésés.

## B. Mécanismes d'action des anesthésiques locaux

### 1. Rôle antalgique

L'usage d'anesthésiques locaux pour traiter la douleur présente de nombreux avantages par rapport à la prise systémique d'opioïdes [47]. Souvent utilisés en complément de l'analgésie systémique, ils peuvent également fournir une anesthésie locale ou péridurale. L'utilisation d'opioïdes et d'AINS par un « bloc » local permet de diminuer la dose de médicaments systémiques et donc leurs toxicités et effets secondaires.

Ils agissent en anesthésiant la zone cible, sans provoquer de perte de conscience. Ils inhibent la transmission de l'influx nerveux par un mécanisme d'inhibition de l'afflux de sodium par les canaux ioniques voltage-dépendants spécifiques du sodium dans la membrane cellulaire neuronale. [48]. Cet effet est réversible et n'altère pas la structure du nerf. L'effet inhibiteur apparaît rapidement pour une durée plus ou moins longue selon les molécules et les concentrations utilisées.

Les anesthésiques locaux injectables comprennent notamment la lidocaïne, la levobupivacaïne, la mépivacaïne, la ropivacaïne et la procaïne.

La ropivacaïne possède en outre une action vasoconstrictrice lors d'une injection sous-cutanée [49].

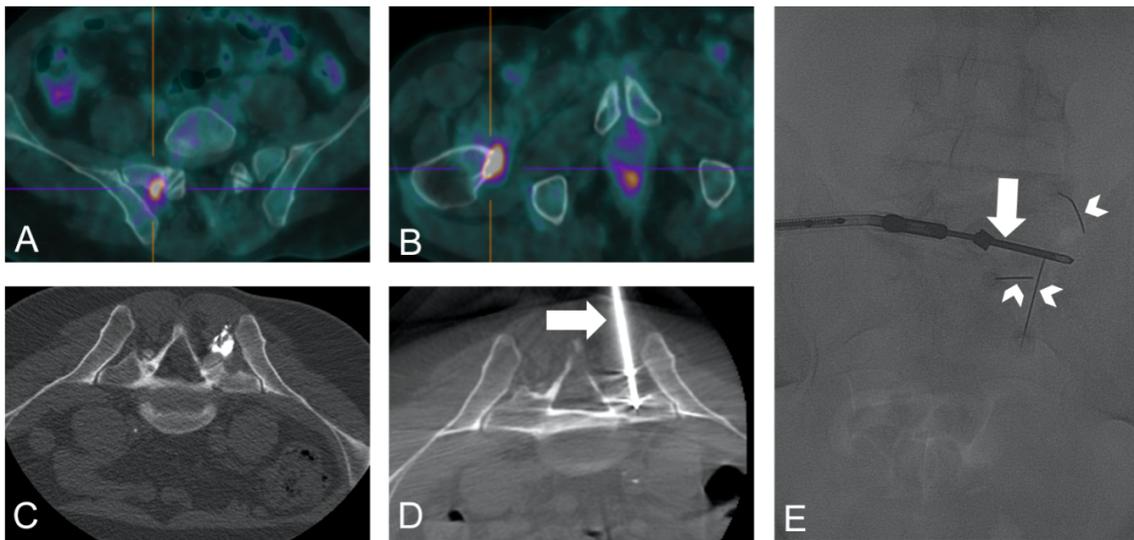
## 2. Rôle diagnostique et pronostique

Les blocs anesthésiques diagnostiques visent à identifier la source et la localisation d'une douleur. L'injection d'un anesthésique local au contact du foyer potentiellement algogène doit être associée à une analgésie rapide. Elle permet ainsi d'évaluer une structure cible [50] [51]. Cette technique est répandue dans la prise en charge des lombalgies mais aussi des névralgies impliquant les nerfs pudendaux, ilio-inguinaux, ilio-hypogastriques ou génito-fémoraux [52] [53].

Par ailleurs, les blocs anesthésiques présentent un intérêt pronostique lorsqu'une destruction de la structure nerveuse est prévue dans un deuxième temps. Ils ont pour objectif de faire ressentir au patient le bénéfice et les effets secondaires immédiats de cette neurolyse. Cet intérêt pronostique a été notamment décrit dans la prise en charge des douleurs imputables au plexus coélique [54].

Par conséquent, les infiltrations de métastases osseuses douloureuses présentent un triple intérêt :

- Effet analgésique
- Rôle diagnostique pour sélectionner les métastases responsables de douleurs
- Rôle pronostique avant une technique d'ablation tumorale percutanée



**Figure 7 : Intérêts diagnostique et pronostique des infiltrations tumorales**

*Patient de 51 ans atteint d'une néoplasie pulmonaire métastatique osseuse présentant des douleurs de la racine de cuisse droite. A et B. Coupes axiales en TEP-TDM au FDG montrant une localisation sacrée droite (A) et une localisation sur le petit trochanter droit (B). C. Coupe tomodensitométrique dans le plan axial de contrôle final après infiltration péri-tumorale scannoguidée de la lésion sacrée droite. La douleur s'étant amendée immédiatement après injection d'anesthésiques locaux, celle-ci a pu être reliée à la lésion sacrée débouchant sur une décision d'ablation par micro-ondes. D et E. Contrôle per-procédure d'ablation par micro-ondes sous contrôle CBCT dans le plan axial (D) et en reconstructions 3D (E). Aiguille à micro-ondes insérée en regard du foyer tumoral douloureux (flèche) associée à trois aiguilles thermocouples (tête de flèche) permettant de sécuriser les racines nerveuses de voisinage.*

## IV. Les infiltrations tumorales de métastases osseuses douloureuses, un outil très utile en contexte palliatif

### A. Introduction

Le squelette est le troisième site métastatique après le foie et le poumon. Jusqu'à 75% des patients avec un cancer du sein et de la prostate, et 40% avec un cancer du poumon ont des métastases osseuses lors du décès.

Un des principaux défis chez les patients en phase terminale atteints de métastases osseuses est le contrôle local de la douleur dans le but d'éviter l'altération de la qualité de vie.

Le type de traitement pour une métastase osseuse dépend de plusieurs facteurs tels que la taille tumorale, son type, le site lésionnel et l'état clinique du patient. Les thérapies conventionnelles sont représentées par l'analgésie systémique, la chirurgie, la radiothérapie externe, les blocs nerveux, la neurolyse et les procédures thermoablatives [55] [56].

Malheureusement, la qualité de vie de ces patients est souvent altérée en raison de douleurs intolérables. Plus de 30% des patients présentent un contrôle non-optimal de la douleur surtout dans leur dernière année de vie [57]. En effet, bien que la radiothérapie externe soit considérée comme le traitement antalgique de choix des métastases osseuses, 20 à 30% des patients n'obtiennent pas un soulagement de la douleur [58]. De plus, la récurrence douloureuse après l'irradiation externe représente près de 27% des cas [59]. Le délai de l'effet antalgique est par ailleurs variable. Il a été rapporté que la durée médiane entre le traitement et l'obtention d'un soulagement partiel de la douleur est compris entre une et quatre semaines [60]. Ainsi, l'effet antalgique n'est pas toujours obtenu et lorsqu'il survient, il n'est complet que 4 à 12 semaines après l'instauration du traitement [61].

Or, les patients en soins palliatifs, avec une espérance de vie très réduite, nécessitent des soins susceptibles d'améliorer leur qualité de vie dans le plus bref délai. De plus, la chirurgie n'est

pas toujours une option lorsque les patients sont au stade de maladie évoluée avec un statut fonctionnel limité.

Par conséquent, l'analgésie systémique demeure parfois la seule option thérapeutique chez ces patients récusés aux traitements invasifs.

Ainsi, des techniques impliquant l'injection locale de glucocorticoïdes et d'anesthésiques ont émergé en raison de leur facilité d'administration, leur rapidité d'action et la faible incidence d'effets indésirables rapportés [12] [62].

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'infiltrations péri- ou intra-tumorales scannoguidées dans une population de patients présentant des douleurs persistantes liées à des métastases osseuses réfractaires aux thérapies conventionnelles.

## B. Matériels et méthodes

### 1. Caractéristiques des patients et de la tumeur

Trente patients ont été inclus dans cette étude rétrospective entre Décembre 2015 et Février 2020 dans notre institution. L'Institutional Review Board local a approuvé notre étude.

Notre cohorte était composée de 30 patients (18 hommes, 12 femmes, âge moyen 66 ans, écart-type 10,2) ayant bénéficié de 36 infiltrations péri- ou intra-tumorales pour des syndromes douloureux persistants secondaires à une métastase osseuse réfractaires à l'analgésie systémique par voie orale. Le score OMS moyen était 2 (1-4).

Le type de tumeur primitive est détaillée dans le tableau 3 (Tableau 3).

Le volume tumoral moyen était de 21,9 mL, calculé selon la formule :

$$\text{Volume tumoral} = \text{longueur} \times \text{largeur}^2 / 2$$

La longueur correspond au plus grand diamètre tumoral et la largeur représente le diamètre perpendiculaire à la longueur.

Vingt-huit des trente patients inclus présentaient des métastases majoritairement ostéolytiques et deux étaient atteints de métastases ostéocondensantes.

Vingt-cinq patients ont bénéficié d'une seule infiltration ; quatre ont bénéficié de deux infiltrations ; et un patient a bénéficié de trois infiltrations.

Les patients inclus n'ont pas été traité par radiothérapie externe après l'infiltration.

La décision de traitement a été prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

<b>Cancer primitif</b>	<b>n</b>
Poumon	22
<i>Adénocarcinome</i>	14
<i>Carcinome à grandes cellules</i>	1
<i>Carcinome épidermoïde</i>	3
<i>Carcinome à petites cellules</i>	4
Urothélial	2
Langue	1
Sacrum	1
Prostate	1
Sein	1
Sarcome	1
Plèvre	1

**Tableau 3 : Types de tumeurs primitives impliquées dans les métastases osseuses des patients inclus dans notre cohorte.**

## 2. Procédure

Toutes les procédures ont été accomplies par un radiologue expérimenté (7 ans de radiologie interventionnelle). Les infiltrations ont été réalisées sous guidage scannographique (RevoGSI, General Electric Healthcare, Chicago, USA). Les patients étaient placés en décubitus latéral, ventral ou dorsal selon le site de la lésion et leur état clinique. Les procédures étaient réalisées en conditions d'asepsie stricte après désinfection cutanée et champage selon les techniques standardisées. La lésion cible était identifiée sur un scanner de repérage de même que le point d'entrée cutané optimal et le trajet de l'aiguille. Le point d'entrée cutané était déterminé selon plusieurs facteurs : anatomie environnante, positionnement du patient, taille tumorale

et localisation de la tumeur. Quand cela était techniquement réalisable, l'infiltration était réalisée en amont de la tumeur dans l'objectif d'agir sur d'éventuels nerfs afférents et à la jonction entre la tumeur et le périoste.

Après le marquage du point d'entrée cutané au feutre, l'aiguille (22 gauge) était positionnée sous guidage scannographique de sorte que l'artéfact métallique de sa pointe soit situé à la cible prédéfinie. Un agent de contraste iodé (1 mL) était ensuite injecté pour contrôler précisément le positionnement de l'aiguille. Cela excluait une éventuelle ponction intravasculaire. Lorsque l'agent de contraste avait diffusé autour de la cible, un mélange d'anesthésiques locaux à courte et longue durée d'action (lidocaïne hydrochloride 1% et ropivacaïne chlorhydrate) était administré : 1,5 mL en cas de volume tumoral inférieur à 10 mL, 5 mL en cas de volume tumoral compris entre 10 et 20 mL, 10 mL en cas de volume tumoral compris entre 20 et 50 mL et 15 mL en cas de volume tumoral supérieur à 50 mL. Cette injection était suivie de l'injection locale de dérivés de glucocorticoïdes : cortivazol en cas de lésion rachidienne ou à proximité du rachis et triamcinolone en cas de lésion périphérique.

L'efficacité technique était définie par la capacité à réaliser l'infiltration au site tumoral prédéfini.



**Figure 8 : Infiltration scannoguidée d'une métastase vertébrale.**

*Coupes tomodensitométriques dans le plan axial. A. Lésion lytique (flèches) costo-transversaire gauche. B. Contrôle per-procédure après introduction de deux aiguilles (têtes de flèche) et injection d'un agent de contraste iodé. C. Contrôle final.*

### 3. Douleur

La douleur était évaluée en utilisant l'échelle visuelle analogique (EVA) (0-10) et l'amélioration autoévaluée était exprimée en pourcentages. Les scores d'EVA étaient recueillis juste avant le geste puis à intervalles réguliers après la procédure : 1 semaine et 1 mois. L'amélioration autoévaluée était également relevée à ces intervalles. Un suivi mensuel était aussi programmé après chaque procédure avec un radiologue interventionnel ou un médecin du centre de la douleur.

L'efficacité clinique était définie par la diminution d'au moins 50% du score d'EVA à une semaine de la procédure.

La durée d'efficacité était également recueillie.

### 4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Systat 12.0 (Systat Software Inc., Chicago, IL, USA). Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

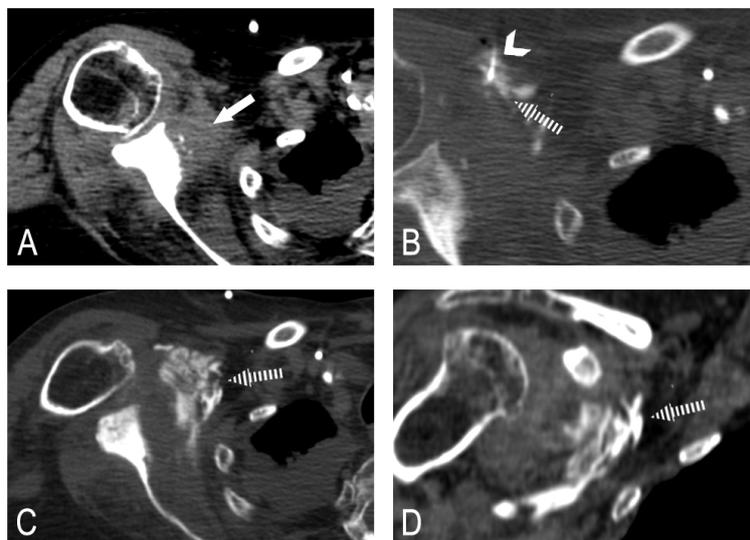
Une analyse statistique détaillée a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte concernant l'efficacité des critères (oui / non) afin de détecter une éventuelle influence de variables sur

les résultats et donc d'affirmer des groupes comparables. Ainsi, des analyses statistiques sur les variables suivantes ont été réalisées : âge, durée de la douleur avant l'intervention, antécédents médicaux de radiothérapie, localisation de la tumeur et score EVA avant l'intervention.

## C. Résultats

### 1. Procédure

L'efficacité technique était de 100% dans la mesure où 100% des infiltrations ont pu être réalisées. La durée de la procédure était de moins de 15 minutes dans les 36 cas d'infiltration. Le volume moyen d'anesthésiques locaux injectés était de 6,5 mL (1,5-15) et la quantité de dérivés de glucocorticoïdes était toujours inférieure ou égale à 2 ampoules par patient selon les recommandations en vigueur dans notre pays. Le nombre total d'aiguilles insérées était : une aiguille dans 27 cas, deux aiguilles dans 4 cas, trois aiguilles dans 4 cas et quatre aiguilles dans 1 cas.



**Figure 9** : Infiltration scannoguidée d'une métastase scapulaire gauche.

*Coupes tomographiques dans le plan axial (A-B-C) et coronal (D). A. Lésion lytique du col de la scapula droite avec envahissement du muscle subscapulaire (flèche). B. Contrôle aiguille en place (tête de flèche) après injection d'agent de contraste iodé (flèche rayée). C-D. Contrôle final.*

## 2. Douleur

Le score d'EVA moyen avant la procédure était de 7,8/10.

L'efficacité clinique à une semaine telle que définie précédemment était de 72,2% (26/36) avec un score moyen d'EVA post-procédure de 3,36 ( $P < 0,05$ ) et un taux d'amélioration autoévaluée de 76%. A un mois du suivi, l'efficacité clinique était toujours présente chez 58% des patients (21/36) avec un score d'EVA moyen de 4,22 ( $P < 0,05$ ) et un taux d'amélioration autoévaluée de 59%.

La durée d'efficacité moyenne était de 47,5 jours. En cas d'efficacité clinique, le délai moyen pour obtenir une diminution de 50% du score d'EVA était inférieur à 2 jours.

L'efficacité clinique ne présentait pas de lien statistiquement significatif avec l'âge, le score EVA initial, la durée d'évolution de la douleur avant la procédure, les antécédents de radiothérapie externe ou la localisation de la tumeur (Tableau 4).

Chez quatre patients, l'infiltration péri- ou intra-tumorale était suivie d'une technique d'ablation percutanée.

La durée moyenne de survie après l'infiltration était de 574 jours chez les 4 patients ayant bénéficié d'une ablation percutanée tandis qu'elle était de 74 jours pour les autres patients.

Variable	Total	Efficacité : non	Efficacité : oui	P
	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 26	
Âge (années)	66.6	68.4	65.9	0.66 <sup>a</sup>
Evolution de la douleur (jours)	285	250	299	0.31 <sup>a</sup>
Score EVA	7.9	8.1	7.9	0.66 <sup>a</sup>
Antécédent de radiothérapie				
Oui		5 (50%)	17 (65%)	0.46 <sup>b</sup>
Non		5 (50%)	9 (35%)	
Localisation de la tumeur				
Côte		8	11	0.07 <sup>b</sup>
Autre		2	15	

<sup>a</sup> Mann-Withney

<sup>b</sup> Test exact de Fisher

#### **Tableau 4 : Analyses statistiques détaillées selon le critère d'efficacité**

### 3. Effets indésirables

Une complication mineure est survenue : un patient a présenté une dyspnée liée au décubitus ventral, résolutive après administration d'oxygène au masque haute concentration.

Aucune autre complication n'a été rapportée.

### D. Discussion

Les résultats de notre étude montrent que les infiltrations péri- ou intra-tumorales scannoguidées de métastases osseuses sont efficaces chez 72,2% des patients inclus dans notre étude à une semaine du traitement. De plus, dans les cas d'efficacité clinique, la durée moyenne d'efficacité était de 47,5 jours ce qui paraît intéressant en tenant compte du contexte palliatif.

Ces résultats s'avèrent encourageants dans la mesure où tous les patients inclus présentaient des douleurs réfractaires aux traitements conventionnels.

Cependant, bien que nous rapportions un taux d'efficacité de 72,2% dans notre cohorte, cela signifie également que le taux d'échec est de 27,8%. Ce chiffre peut paraître élevé.

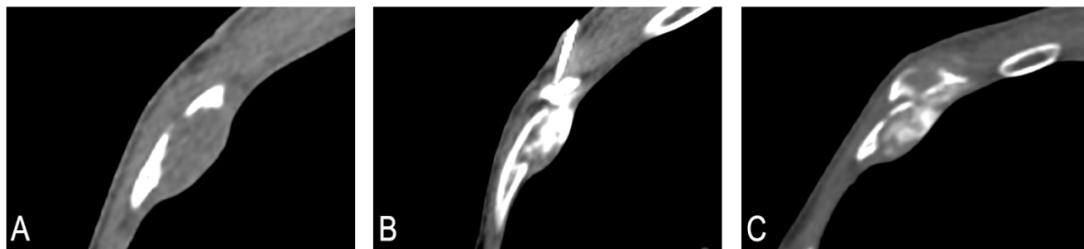
Néanmoins, il est à pondérer dans le contexte. En effet, les patients inclus étaient réfractaires

à tout autre traitement conventionnel. En outre, 93% des patients présentaient des métastases osseuses ostéolytiques. Or, ce type de métastases présente un caractère plus douloureux et plus difficile à traiter que les métastases ostéocondensantes [63] [64].

Lorsque nous comparons nos résultats aux options thérapeutiques actuelles pour la prise en charge des métastases osseuses, l'infiltration péri- ou intra-tumorale scannoguidée apparaît comme une alternative potentielle ou un traitement d'appoint qui devrait être envisagé dans le cadre des soins palliatifs. De plus, la radiothérapie, traitement de référence pour la prise en charge palliative de la douleur liée aux métastases osseuses, peut être administrée en une seule dose avec le même effet antalgique par rapport à un traitement fractionné. Cela permet de simplifier et d'alléger la prise en charge du patient pour lui-même et pour le soignant [65]. Fait intéressant, les taux de réponse à la radiothérapie rapportés par Dennis et al. [66] sont proches de ceux de notre étude. Dennis et al. relèvent un taux de soulagement de la douleur après radiothérapie en contexte palliatif de 70% à 1 mois et de 63% à 2 mois. Ces résultats incluaient des réponses complètes et partielles conformément aux définitions du consensus international sur les métastases osseuses [67]. En outre, Nomiya et al. [68] ont évalué l'évolution dans le temps du soulagement de la douleur après radiothérapie. Un soulagement complet de la douleur a été obtenu dans 45/91 (49%) cas, et un soulagement partiel ( $\geq 50\%$ ) dans 83/91 (91%) cas. Le délai moyen pour obtenir un soulagement de 50% de la douleur était de 13 jours. Le délai moyen pour obtenir un soulagement complet (n = 45) était de 24 jours. Une autre limite de la radiothérapie externe antalgique est l'effet « flare-up », correspondant à la recrudescence des douleurs, survenant chez près de 40% des patients traités. Il apparaît majoritairement dans les 5 jours suivant la radiothérapie avec une durée moyenne de 3 jours [69].

Certaines études ont par ailleurs montré que des localisations spécifiques telles que les métastases costales sont plus sujettes à l'échec de la radiothérapie externe [70]. Il est important de noter que ces dernières représentaient 53% des interventions de notre cohorte, avec un taux de réussite de 57%.

Par conséquent, les infiltrations péri- ou intra-tumorales pourraient être proposées non seulement comme un traitement alternatif à la radiothérapie, mais également comme un traitement complémentaire. En effet, une infiltration péri- ou intra-tumorale pourrait être réalisée afin d'éviter d'éventuelles recrudescences douloureuses et ainsi réduire le délai d'action de la radiothérapie externe. Elles pourraient aussi être utiles dans les cas où un échec de la radiothérapie externe peut être prévisible notamment chez les patients ayant des localisations difficiles à traiter, telles que les métastases costales.

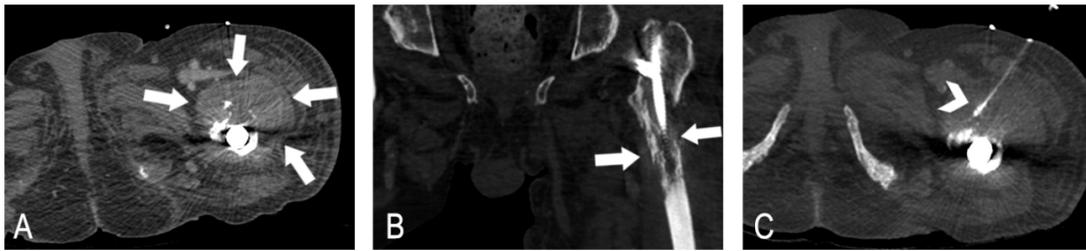


**Figure 10 : Infiltration scannoguidée d'une métastase costale**

*Coupes tomодensitométriques dans le plan axial. A. Lésion lytique de l'arc moyen de la côte.*

*B. Contrôle per-procédure après injection d'un agent de contraste iodé. C. Contrôle final après*

*injection d'anesthésiants locaux et de dérivés cortisonés.*



**Figure 11 :** Infiltration scannoguidée d'une métastase fémorale douloureuse malgré chirurgie et radiothérapie externe.

*Coupes tomодensitométriques dans le plan axial (A-C) et coronal (B). A-B. Masse lytique envahissant les parties molles en regard de la diaphyse fémorale gauche (flèche). C. Mise en place d'une aiguille intra-tumorale (tête de flèche) et réalisation d'une infiltration.*

Les autres options thérapeutiques comprennent les procédures mini-invasives interventionnelles telles que les thermoablations effectuées par les radiologues interventionnels. L'ablation percutanée de la tumeur est réalisée en ciblant la lésion osseuse sous guidage d'imagerie et en créant des températures cytotoxiques (chaleur ou froid). La nécrose tumorale induite participe au soulagement de la douleur.

Pour les patients ayant moins de 6 mois d'espérance de vie, le groupe de travail multidisciplinaire sur la maladie métastatique de la colonne vertébrale (*Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group*) [71] détaille que les options thérapeutiques en cas de métastases rachidiennes douloureuses non compliquées sont la radiothérapie externe conventionnelle et l'ablation percutanée de la tumeur. Les techniques thermo-ablatives les plus fréquemment utilisées sont l'ablation par radiofréquence et par cryothérapie. Les directives du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) indiquent également que des stratégies ablatives telles que la radiofréquence ou l'ablation échographique peuvent

également être effectuées pour réduire la douleur. Le principal avantage de la thermoablation est la combinaison d'un soulagement de la douleur et d'un effet anticancéreux.

Le premier inconvénient de ces procédures réside dans le temps d'intervention relativement long, en moyenne 49,5 minutes [72]. Ainsi, lorsque les patients y sont éligibles, certains auteurs ont préconisé de pratiquer l'intervention sous anesthésie générale [73]. Cependant, une anesthésie générale peut être contre-indiquée chez certains patients fragiles. C'est pourquoi il a été évalué la faisabilité de ces techniques sous anesthésie locale seule [74]. Ce dernier cas de figure nécessite néanmoins une parfaite coopération du patient.

Le deuxième inconvénient des procédures percutanées réside dans leur coût et leur disponibilité. En effet, certains centres ne possèdent pas les plateaux techniques adéquats pour leur réalisation.

L'injection péri- ou intra-tumorale peut donc représenter une alternative en cas de contre-indication à la thermoablation. Elle apparaît en outre comme un traitement complémentaire en cas d'interventions thermoablatives retardées en raison de la disponibilité. Enfin, elle peut avoir un rôle pronostique pour prédire l'efficacité de la thermoablation chez les patients avec une espérance de vie supérieure à 6 mois (comme cela a été réalisé chez 4 patients de notre cohorte qui présentaient une durée moyenne de survie de 574 jours).

Dans certains cas, les infiltrations tumorales représentent une alternative essentielle chez les patients avec une espérance de vie limitée. En effet, notre étude a démontré que les patients inclus présentaient une espérance de vie inférieure à 3 mois (74 jours). De plus, ces procédures mini-invasives apparaissent peu iatrogènes car aucune complication majeure n'a été notée.

La taille de la tumeur ne semble pas être une limite dans la mesure où plusieurs aiguilles peuvent être insérées en une seule séance pour permettre aux anesthésiques et aux

corticostéroïdes de diffuser autour de la lésion cible. En outre, des infiltrations répétées sont toujours possibles en cas de douleur récurrente en raison du caractère peu invasif de la procédure. Cela a été réalisé chez 5 patients ayant présenté une récurrence de la douleur après une première infiltration efficace.



**Figure 12** : Thermoablation après bloc-test par infiltration péri-tumorale positif.

*Coupes tomodensitométriques dans le plan axial. Lésion osseuse de l'arc postérieure de K7 droit (A) (flèche) secondaire d'un adénocarcinome pulmonaire ayant fait l'objet d'une infiltration péri-tumorale (B) avec un effet bloc-test positif ayant conduit à la réalisation d'une thermoablation percutanée par micro-ondes (C).*

Une autre option de radiologie interventionnelle dans la prise en charge des douleurs cancéreuses est la neurolyse du nerf incriminé. Cette technique est bien documentée et utilisée chez des patients présentant des douleurs abdominales secondaires à un envahissement tumoral du plexus coeliaque. La destruction des nerfs coeliaques ou splanchniques par l'alcool permet un effet antalgique efficace [75]. Certains auteurs ont également étudié la neurolyse du ganglion sphéno-palatin dans les douleurs faciales secondaires à une invasion tumorale [76]. Néanmoins, bien que leur efficacité sur le contrôle tumoral local ait été démontrée [35], ces techniques apparaissent peu adaptées dans notre situation en raison du risque iatrogène sur les structures avoisinantes. Ceci est

particulièrement vrai en cas de tumeurs proches de la moelle épinière. Il a été effectivement rapporté qu'une neurolyse d'un nerf intercostal a engendré des complications sévères liées à une possible ischémie du cordon médullaire [77]. La dénervation physique comme la radiofréquence ou la cryoablation apparaît moins risquée et peut être discutée dans des situations spécifiques [78].

Enfin, comme la technique décrite consiste en un bloc péri- et intra-tumoral, la possibilité d'un ensemencement des cellules tumorales le long du trajet de l'aiguille peut être évoquée. Cependant, dans une revue rétrospective de 363 biopsies musculo-squelettiques sur une période de 6 ans, aucun cas de récurrence tumorale n'a pu être attribué à cette hypothèse [79].

Les limites de notre étude sont celles inhérentes aux études rétrospectives et à la petite taille de l'échantillon. De plus, certaines données sur la douleur n'étaient pas disponibles pour l'évaluation : l'évolution de la quantité d'analgésiques administrés après la procédure et la douleur per-procédure. Celles-ci peuvent avoir influencé et introduit un biais dans les résultats.

#### E. Conclusion

Cette étude a montré que l'infiltration scannoguidée péri- ou intra-tumorale de métastases osseuses douloureuses est une procédure sûre et efficace chez les patients souffrant de tumeurs osseuses réfractaires douloureuses.

Les deux principaux avantages de cette procédure sont un soulagement rapide de la douleur et une approche très peu invasive. Cette technique s'inscrit à la fois comme un traitement

alternatif ou complémentaire aux traitements existants tels que la radiothérapie externe ou les techniques thermoablatives.

Cette technique pourrait être proposée aux patients, surtout dans le contexte palliatif.

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. T Y (1997) Arterial microvascularization and breast cancer colonization in bone. *Histol Histopathol* 12:1145–1149
2. Bruera E, Kim HN (2003) Cancer Pain. *JAMA* 290:2476–2479. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2476>
3. Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165–176. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
4. Hill EL, Elde R (1991) Distribution of CGRP-, VIP-, D $\beta$ H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res* 264:469–480. <https://doi.org/10.1007/BF00319037>
5. Hohmann EL, Elde RP, Rysavy JA, et al (1986) Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal peptide-containing nerve fibers. *Science* 232:868–872
6. Serre CM, Farlay D, Delmas PD, Chenu C (1999) Evidence for a dense and intimate innervation of the bone tissue, including glutamate-containing fibers. *Bone* 25:623–629. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00215-x](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00215-x)
7. Coleman RE (2006) Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12:6243s–6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
8. Paget S (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 133:571–573. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
9. Guise TA, Mundy GR (1998) Cancer and bone. *Endocr Rev* 19:18–54. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0323>
10. Roodman GD (2001) Biology of Osteoclast Activation in Cancer. *JCO* 19:3562–3571. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.15.3562>
11. Costa L, Badia X, Chow E, et al (2008) Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer* 16:879–889.

<https://doi.org/10.1007/s00520-008-0418-0>

12. Mercadante S (1997) Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 69:1–18. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03267-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03267-8)
13. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, Mantyh PW (2005) Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 29:S32-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.008>
14. Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al (2005) Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Experimental Neurology* 193:85–100. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.11.028>
15. Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al (1999) Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 19:10886–10897
16. Honoré P, Schwei J, Rogers SD, et al (2000) Cellular and neurochemical remodeling of the spinal cord in bone cancer pain. *Prog Brain Res* 129:389–397. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(00\)29030-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(00)29030-4)
17. Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, et al (2008) Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 151:843–853. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.11.025>
18. Luger NM, Sabino MAC, Schwei MJ, et al (2002) Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. *Pain* 99:397–406. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00102-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00102-1)
19. Ashford RU, Benjamin L, Pendlebury S, Stalley PD (2012) The modern surgical and non-surgical management of appendicular skeletal metastases. *Orthopaedics and Trauma* 26:184–199. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2012.02.002>

20. Jacofsky DJ, Haidukewych GJ (2004) Management of Pathologic Fractures of the Proximal Femur: State of the Art. *Journal of Orthopaedic Trauma* 18:459–469
21. Higinbotham NL, Marcove RC (1965) The management of pathological fractures. *J Trauma* 5:792–798. <https://doi.org/10.1097/00005373-196511000-00015>
22. Yang H-L, Liu T, Wang X-M, et al (2011) Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing <sup>18</sup>FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 21:2604–2617. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2221-4>
23. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al (2013) Single Fraction Radiotherapy (SFRT) versus Multi-Fraction Radiotherapy (MFRT) for Palliation of Painful Vertebral Bone Metastases: Equivalent Efficacy, Less Toxicity, More Convenient. A Subset Analysis of RTOG 97-14. *Cancer* 119:888–896. <https://doi.org/10.1002/cncr.27616>
24. Anselmetti GC (2010) Osteoplasty: Percutaneous Bone Cement Injection beyond the Spine. *Semin Intervent Radiol* 27:199–208. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253518>
25. Botton E, Edeline J, Rolland Y, et al (2012) Cementoplasty for painful bone metastases: a series of 42 cases. *Med Oncol* 29:1378–1383. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9939-3>
26. Alvarez L, Pérez-Higueras A, Quiñones D, et al (2003) Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. *Eur Spine J* 12:356–360. <https://doi.org/10.1007/s00586-003-0525-z>
27. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al (1996) Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 200:525–530. <https://doi.org/10.1148/radiology.200.2.8685351>
28. Weill A, Chiras J, Simon JM, et al (1996) Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 199:241–247. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633152>

29. Yamada K, Matsumoto Y, Kita M, et al (2004) Long-term pain relief effects in four patients undergoing percutaneous vertebroplasty for metastatic vertebral tumor. *J Anesth* 18:292–295. <https://doi.org/10.1007/s00540-004-0252-6>
30. Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D (1992) Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology* 183:29–33. <https://doi.org/10.1148/radiology.183.1.1549690>
31. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al (2010) Percutaneous Radiofrequency Ablation of Painful Osseous Metastases: A Multi-center American College of Radiology Imaging Network Trial. *Cancer* 116:989–997. <https://doi.org/10.1002/cncr.24837>
32. Thanos L, Mylona S, Galani P, et al (2008) Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol* 37:189–194. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0404-5>
33. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al (2006) Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation--prospective trial interim analysis. *Radiology* 241:572–580. <https://doi.org/10.1148/radiol.2412051247>
34. Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results and Devices. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065977/>. Accessed 24 Sep 2020
35. Gangi A, Kastler B, Klinkert A, Dietemann JL (1994) Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. *J Comput Assist Tomogr* 18:932–935. <https://doi.org/10.1097/00004728-199411000-00016>
36. Kastler B, Jacamon M, Aubry S, et al (2007) [Combined bipolar radiofrequency and cementoplasty of bone metastases]. *J Radiol* 88:1242–1247. [https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)91333-5](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(07)91333-5)
37. Barton PP, Waneck RE, Karnel FJ, et al (1996) Embolization of bone metastases. *J Vasc Interv Radiol* 7:81–88. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(96\)70738-8](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(96)70738-8)

38. Uemura A, Fujimoto H, Yasuda S, et al (2001) Transcatheter arterial embolization for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 11:1457–1462. <https://doi.org/10.1007/s003300000792>
39. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al (2007) Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients With Breast Cancer-Related Bone Metastases. *JCO* 25:4431–4437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8604>
40. Hench PS, Kendall EC (1949) The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:181–197
41. Reichardt HM, Kaestner KH, Tuckermann J, et al (1998) DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell* 93:531–541. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81183-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81183-6)
42. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al (1995) Immunosuppression by Glucocorticoids: Inhibition of NF- $\kappa$ B Activity Through Induction of I $\kappa$ B Synthesis. *Science* 270:286–290. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
43. Barnes PJ (1998) Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *Clinical Science* 94:557–572. <https://doi.org/10.1042/cs0940557>
44. Vyvey M (2010) Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician* 56:1295–1297
45. Rhen T, Cidlowski JA (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine* 353:1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
46. Watanabe S, Bruera E (1994) Corticosteroids as adjuvant analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management* 9:442–445. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)90200-3)
47. White PF (2002) The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 94:577–585. <https://doi.org/10.1097/00000539->

200203000-00019

48. Scholz A (2002) Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 89:52–61. <https://doi.org/10.1093/bja/aef163>
49. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC (1989) Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 71:69–74. <https://doi.org/10.1097/00000542-198907000-00013>
50. Falco FJE, Manchikanti L, Datta S, et al (2012) An update of the systematic assessment of the diagnostic accuracy of lumbar facet joint nerve blocks. *Pain Physician* 15:E869-907
51. Bogduk N, Dreyfuss P, Govind J (2009) A narrative review of lumbar medial branch neurotomy for the treatment of back pain. *Pain Med* 10:1035–1045. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00692.x>
52. Kastler A, Puget J, Tiberghien F, et al (2018) Dual Site Pudendal Nerve Infiltration: More than Just a Diagnostic Test? *Pain Physician* 21:83–90
53. Bischoff JM, Koscielniak-Nielsen ZJ, Kehlet H, Werner MU (2012) Ultrasound-guided ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesth Analg* 114:1323–1329. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824d6168>
54. Conwell DL, Vargo JJ, Zuccaro G, et al (2001) Role of differential neuroaxial blockade in the evaluation and management of pain in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 96:431–436. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03459.x>
55. Coleman RE (2000) Management of bone metastases. *Oncologist* 5:463–470. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-463>
56. Ahmad I, Ahmed MM, Ahsraf MF, et al Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus* 10:. <https://doi.org/10.7759/cureus.3286>
57. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al (2009) Cancer-related pain: a pan-European survey

of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology* 20:1420–1433.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>

58. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M (2002) Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *European Journal of Pain* 6:323–330. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00028-9)

59. Poulsen HS, Nielsen OS, Klee M, Rørth M (1989) Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 16:41–48. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(89\)90003-0](https://doi.org/10.1016/0305-7372(89)90003-0)

60. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al (2008) Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 148:147–159

61. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, et al (2006) The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clinical Oncology* 18:747–760.  
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.09.007>

62. Rowell NP (2016) Intralesional methylprednisolone for rib metastases: an alternative to radiotherapy?: *Palliative Medicine*. <https://doi.org/10.1177/026921638800200212>

63. O’Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG (2015) Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 7:202–211. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i8.202>

64. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Petsas T, et al (2007) Clinical and radiological evaluation of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases from solid tumors: is there a correlation between clinical status of patients and type of bone metastases? *Clinical & Experimental Metastasis* 24:49–56. <https://doi.org/10.1007/s10585-007-9056-z>

65. Hartsell WF, Konski AA, Lo SS, Hayman JA (2009) Single Fraction Radiotherapy for Bone Metastases: Clinically Effective, Time Efficient, Cost Conscious and Still Underutilized in the United States? *Clinical Oncology* 21:652–654.  
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.08.003>

66. Dennis K, Wong K, Zhang L, et al (2011) Palliative Radiotherapy for Bone Metastases in the Last 3 Months of Life: Worthwhile or Futile? *Clinical Oncology* 23:709–715. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.004>
67. Chow E, Wu JSY, Hoskin P, et al (2002) International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 64:275–280. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00170-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00170-6)
68. Nomiya T, Teruyama K, Wada H, Nemoto K (2010) Time course of pain relief in patients treated with radiotherapy for cancer pain: a prospective study. *Clin J Pain* 26:38–42. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b0c82c>
69. Gomez-Iturriaga A, Cacicedo J, Navarro A, et al (2015) Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: multicenter prospective observational study. *BMC Palliative Care* 14:48. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0045-8>
70. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al (2006) The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a): Respiratory motion in radiation oncology. *Med Phys* 33:3874–3900. <https://doi.org/10.1118/1.2349696>
71. Wallace AN, Robinson CG, Meyer J, et al (2015) The Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group Algorithms. *Oncologist* 20:1205–1215. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0085>
72. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al (2004) Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 22:300–306. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.097>
73. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, et al (2008) Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 19:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.09.016>
74. Alemann G, Kastler A, Barbé D-A, et al (2014) Treatment of painful extraspinal bone

metastases with percutaneous bipolar radiofrequency under local anesthesia: feasibility and efficacy in twenty-eight cases. *J Palliat Med* 17:947–952.

<https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0531>

75. Wyse JM, Chen Y-I, Sahai AV (2014) Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how? *World J Gastroenterol* 20:2186–2192.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2186>

76. Kastler A, Cadel G, Comte A, et al (2014) Alcohol percutaneous neurolysis of the sphenopalatine ganglion in the management of refractory cranio-facial pain. *Neuroradiology*

56:589–596. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1354-y>

77. Kim BH, No MY, Han SJ, et al (2015) Paraplegia following intercostal nerve neurolysis with alcohol and thoracic epidural injection in lung cancer patient. *Korean J Pain* 28:148–152.

<https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.2.148>

78. Gangi A, Buy X, Garnon J, et al (2011) [Pain management in oncology]. *J Radiol* 92:801–813. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.014>

79. UyBico SJ, Motamedi K, Omura MC, et al (2012) Relevance of compartmental anatomic guidelines for biopsy of musculoskeletal tumors: retrospective review of 363 biopsies over a 6-year period. *J Vasc Interv Radiol* 23:511–518, 518.e1–2.

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.01.058>

# PERI- AND INTRATUMORAL IMAGE GUIDED INFILTRATION OF PAINFUL REFRACTORY BONE TUMORS, A VERY USEFUL TOOL FOR PATIENTS IN THE PALLIATIVE SETTING

## ORIGINAL ARTICLE

### **Abbreviations:**

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, RT: Radiation therapy, SRI: Self-Reported estimated Improvement, VAS: Visual Analogue Scale, WHO: World Health Organization

**Keywords (5):** Interventional; Neoplasm Metastasis; Bone Neoplasms; Cancer Pain; Pain Management

**Conflicts of interest:** none

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To assess the effectiveness of CT-guided peri- and intratumoral infiltration in patients presenting persisting pain secondary to a bone pain refractory to conventional therapy.

**Methods:** Retrospective single-center study between December 2015 and February 2020. Our primary outcome was clinical efficacy defined as at least 50% decrease of Visual Analogue Scale (VAS) scores at 1 week. Duration of effectiveness and time between separate infiltrations were also assessed. Thirty patients (18 men, 12 women, mean age 66 years old, range 46-82 yo, SD 10,3, 36 infiltrations) were included. Patients were placed on either supine, prone, or lateral position depending on lesion site and their clinical condition.

**Results:** Clinical efficacy was 72.2% (26/36) with a mean efficacy duration of 47.5 days, a mean VAS score of 3.36 ( $P<0.05$ ) and a mean Self-Reported estimated Improvement (SRI) of 76%. At 1- month follow-up, clinical efficacy was still present in 58% of patients (21/36) with a mean VAS score of 4.22/10 ( $P<0.05$ ) and a mean SRI of 59%.

**Conclusions:** Peri- and intratumoral infiltration appears to be a safe and effective procedure in patients suffering from painful refractory bone tumors as it offers quick pain relief through a minimally invasive approach. It should be considered as a possible treatment option especially in the palliative setting.

## **ABBREVIATIONS**

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

RT : Radiation therapy

SRI : Self-Reported estimated Improvement

VAS : Visual Analogue Scale

WHO: World Health Organization

## KEY POINTS

- Bone pain is the most common type of pain from cancer and a significant problem in both hospital and community practice.
- Infiltrations accomplished with administration of local anesthetics and corticosteroids have shown their efficacy in pain management.
- This report shows a feasible treatment option for daily practice, mainly owed to its efficacy and fast onset of action and an alternative option to palliative care physicians who provide care to patients with life-limiting disorders suffering from painful skeletal metastases.

## INTRODUCTION

The skeleton is the third commonest site for metastatic spread [1]. Autopsies reported that up to 75% of patients with breast and prostate cancer, and 40% with lung cancer have evidence of bone metastases at the time of death [1].

One of the challenges in terminally ill patients with bone metastases is pain management. Achieving local control of the disease in bone metastases is extremely important in order to avoid disability.

The type of treatment for a bone metastatic lesion depends on several factors such as tumor size, type, location and patient's clinical status and conventional therapies include systemic medication, orthopedic surgery, external radiation therapy (RT), nerve blocks, neurolytic agents and thermal ablation procedures [2] [3]. The quality of life of these patients is often disturbed because of intolerable pain and at least 30% of patients will present poor pain control especially in the last year of life [4]. Indeed, although external RT is considered the treatment of choice for pain due to metastasis involving bone, 20–30% of patients with painful metastatic bone tumors do not experience pain relief [4] and the recurrence rate of pain following external RT is reported up to 27% [6]. The latency to pain response in this setting is variable. It is believed that the median time from treatment to some degree of pain relief is 1-4 weeks [7]. Patients with very limited life expectancies require care that improve their quality of life and control their symptoms. Moreover, surgery is not always an option when patients present with advanced disease and poor functional status.

Some patients fail to derive satisfactory pain relief with these therapies, and relief, when achieved, may not occur until 4–12 weeks after initiation of the treatment [8]. When these methods are not possible or are not effective, analgesic medications remain as the only current alternative therapy.

Since aggressive treatments are sometimes not possible due to patient's clinical conditions, techniques involving intralesional steroids and local anesthetics are used because of their ease of administration, rapidity of effect and low incidence of side effects [9] [10].

The aim of this study was to assess the effectiveness of CT-guided peritumoral infiltration in patients presenting persisting pain secondary to a bone tumor refractory to conventional therapy.

## **METHODS**

### *Patient and Tumor Characteristics*

Thirty patients were included in this retrospective study between December 2015 and February 2020 in our institution. Local Institutional Review Board approved the study.

Our cohort consisted of 30 patients (18 men, 12 women) who underwent 36 perilesional infiltrations for persisting painful syndromes secondary to a bone tumor refractory to conventional oral therapy. Mean age was 66 years old (range 46-82 years old, standard deviation 10.2). The mean WHO performance status was 2,0 (range 1-4).

Type of primary tumor are detailed in table 1 (Table 1). Mean tumor volume was 21.9 mL, estimated by using the formula: Tumor volume = length x width<sup>2</sup>/2, where length represents the largest tumor diameter and width represents the perpendicular tumor diameter.

Twenty eight of 30 included patients presented osteolytic metastasis and 2 had osteosclerotic metastasis.

Patients underwent one infiltration session in twenty-five cases; two sessions in four cases; and three sessions in one case.

Patients did not undergo radiotherapy after the infiltration.

The procedure was decided in the oncologic committee.

### *Procedure*

All procedures were accomplished by one experienced physician (7 years in interventional radiology). Infiltrations were performed under CT guidance on an outpatient basis (RevoGSI, General Electric Healthcare, Chicago, USA). Patients were placed on either supine, prone, or lateral position depending on lesion site and their clinical condition. Procedures were performed under strict aseptic conditions after skin sterilization and standard draping techniques. Target lesions were identified on an initial planning CT, and optimal skin entry point along with needle pathway was determined depending on several factors (surrounding anatomy, patient positioning, tumor size and location) but as often as possible, the infiltration was performed upstream to the tumor in order to block possible afferent nerve structures and at the junction of the tumor and periosteum, whenever technically possible. After accurate marking of the skin, a step-by-step progression of the needle (22-gauge) was performed under CT guidance until the needle tip artifact was located at the defined target. Diluted iodinated contrast media (1 cc) was injected first in order to control accurate needle positioning and exclude possible intravascular puncture. Once the contrast media diffused around the target, a mixture of fast and slow acting anesthetic (lidocaine hydrochloride 1% and ropivacaine chlorhydrate) was injected : 1.5 mL in case of tumor volume less than 10 mL, 5 mL in case of tumor volume between 10 and 20 mL, 10 mL in case of tumor volume between 20 and 50 mL and 15 mL in case of tumor volume greater than 50 mL. This was followed by an injection of cortivazol in case of spine or near-spine tumors (Figure 1) or triamcinolone in case of peripheral location (Figures 2-3). Technical efficacy was defined as the ability to perform the infiltration at the pre-defined peri tumoral target site.

### *Pain*

Pain was assessed using a visual analog scale (VAS) (0–10) and self-reported estimated improvement (SRI) expressed as a percentage. VAS scores were noted immediately before and at regular intervals following the procedure: 1 week and 1 month. SRI evaluations were also noted at these intervals.

Data were noted in patient's medical record. Regular monthly follow-up clinical examinations were then scheduled after procedure with either interventional radiologists or pain/palliative care physicians. Clinical efficacy was defined as at least 50% decrease of VAS scores at 1 week. Duration of efficacy was also assessed.

### *Statistical analysis*

Statistical calculations were performed with Systat software version 12.0 (Systat Software Inc., Chicago, IL, USA). A p value of < 0.05 was considered significant for the statistical analysis.

Analysis was performed in the whole cohort regarding the criteria efficacy (yes/no) in order to detect a possible influence of variables on the results and therefore assert comparable groups. Thus, statistical analysis on the following variables was performed: age, pain duration prior to the procedure, medical history of RT, tumor location and VAS score prior to the procedure.

## **RESULTS**

### *Procedure*

Technical efficacy was 100% as infiltration could be performed in all 36 cases. Time of procedure was less than fifteen minutes for all 36 cases. Mean injected anesthetic volume was 6.5 mL (1.5-15) and injected corticosteroids dose was always  $\leq 2$  doses per patients. Total

number of inserted needles was: one needle in 27/36 cases, two needles in 4/36 cases, 3 needles in 4/36 and 4 needles in one case.

### *Pain*

Mean VAS score before procedure was 7,9/10. Clinical efficacy as previously described was 72.2 % (26/36) with a mean VAS score of 3.36 ( $P < 0.05$ ) and a mean SRI of 76%. At 1-month follow-up, clinical efficacy was still present in 58% of patients (21/36) with a mean VAS score of 4.22 ( $P < 0.05$ ) and a mean SRI of 59%.

Efficacy duration was 47.5 days. Mean time to obtain 50% pain relief was less than 2 days.

No statistical links between efficacy and age, initial VAS score, duration of pain prior to the procedure, history of RT before the procedure or tumor location were found (see Table 2).

In four cases, peritumoral infiltration was followed by an ablative technique. Mean survival time after infiltration was 574 days in case of 4 patients included for pre thermal ablation procedure testing testing, and 74 days for all other patients.

### *Side effects*

We report one minor complication following infiltration. One patient presented dyspnea due to prone position, which was resolved with oxygen administration. No other major or minor complications were noted.

## **DISCUSSION**

The results of our study show that peri- and intratumoral infiltrations appear effective in alleviating pain from skeletal metastases in 72.2% of enrolled patients at 1 week. Moreover, in these cases of successful outcome, the mean duration of pain relief after infiltration was

47.5 days in the palliative setting. These results are very encouraging as all of the included patients presented with refractory pain to conservative management. However, and although we report a 72.2% efficacy rate in our cohort, this also means that 27.8% procedure were failures. When looking into the failure rate presented in this study, one may discuss that 27.8% of patients represent a relatively high rate of failure. However, the included patients were refractory to any other treatments previously proposed, and 93% of patients presented osteolytic metastasis which have been shown to be more painful and difficult to treat [11] [12].

When compared our results to existing treatment options for bone metastatic disease management, peritumoral infiltration appears as a potential alternative or adjunct therapy that should be considered in the palliative setting.

Indeed, RT is the standard of care for palliative treatment of pain due to focal metastatic lesions involving bone. This therapy may be administered in a single dose as they provide equal pain relief for uncomplicated lesions and minimize patient and caregiver inconvenience [13].

Interestingly, the response rate following radiotherapy reported by Dennis et al. [14] are close to those reported in our study: Dennis et al. reported pain relief after radiotherapy in the last 3 months of life with an overall response rates of 70% at 1 month and 63% at 2 months. These results included complete and partial responses in accordance with the International Bone Metastases Consensus definitions [15]. Besides, Nomiya et al. [16] assessed the time course of pain relief after radiotherapy for cancer pain. Complete pain relief was obtained in 45/91 (49%) cases, and partial (> or = 50%) pain relief was obtained in 83/91 (91%) cases. The mean time to obtain 50% pain relief was 13 days. The mean time to obtain complete pain relief (n = 45) was 24 days [16]. Moreover, pain flare is a common event in patients that receive

palliative RT for bone metastases, reported in up to 40 % of the patients. About 88% of pain flares occurred on days 1 to 5 after RT with an average duration of 3 days [17]. Some reports have shown that specific locations such as rib metastasis are more prone to failure after external radiotherapy [18]. Therefore, because peri- and intratumoral infiltrations efficacy is obtained very quickly (mean 2 days) after the procedure, as shown in this study, this procedure may very well be proposed not only as an alternate treatment to radiotherapy, but as adjunct therapy performed prior or concomitantly in these patients benefiting from external radiotherapy. Indeed, peri- and intratumoral infiltration could be performed in order to avoid possible pain flare, delayed efficacy after RT or predictable failure in patients with difficult to treat location, such as rib metastasis [18], as was the case in 53% of procedures in our cohort (Figure 4), with a reported success rate of 57%.

Other treatment options, other than medical therapy and surgical procedures, include interventional mini invasive procedures, such as thermal ablation procedures performed by interventional radiologists. Percutaneous tumor ablation is performed by targeting the bone lesion under imaging guidance and creating cytotoxic temperatures (heat or cold) that generates tumor necrosis, and thereby, pain alleviation. For patients with less than 6 months of life expectancy, the Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group details that options in case of uncomplicated painful spinal metastases are conventional external beam RT and percutaneous tumor ablation [19]. The most commonly used include radiofrequency ablation and cryoablation therapy (6). NCCN guidelines also report that ablative strategies such as radiofrequency or US ablation may also be performed to reduce pain. The main advantage of thermal ablative procedure is the combination of pain palliation and anticarcinologic effect. One of the disadvantages of these procedure resides in the time of

intervention which has been shown to be 49,5 minutes in average [20]. Therefore, when patients are eligible for general anesthesia, some authors have advocated to perform the procedure with general anesthesia [21], where time of procedure is not problematic. However, in cases of frail patients, general anesthesia may be contra indicated. Therefore, some authors have assessed the feasibility of these techniques with local anesthetics alone [22]. Furthermore, the second disadvantage of percutaneous techniques lies in the cost and availability of these techniques as not all centers dealing with these patients with painful metastasis are equipped with these specific devices. Consequently, peri- and intratumoral injection may represent an alternative to tumor ablation in several conditions : contra indicated patients to thermal ablation procedure, adjunct therapy in cases of delayed percutaneous procedures due to availability or pre-thermoablative block test to predict outcome of procedure in patients with life expectancy > 6 months (as was performed in 4 patients with a survival time of 574 days in this study) or even, in some cases, a solid alternative in patients with limited life expectancies as our study showed that included patients who benefited from a peri- or intratumoral infiltration presented a life expectancy of less than 3 months (74 days). This is particularly true as these very mini invasive procedures appear to be very safe as no major complications were noted and tumor size tumor size doesn't seem to be a limit as several needles could be inserted in one session to enable anesthetics and corticosteroid to diffuse around the target. Also, repeat infiltrations are always possible in case of recurring pain due to the minimally invasiveness of the procedure, as was performed in 5 patients who presented satisfactory pain relief after the first session but with pain recurrence.

Other interventional options in metastatic disease include neurolysis of the affected nerve. This is well documented and assessed with significant pain improvement in abdominal pain

secondary to celiac trunk tumor invasion [23] after celiac and or splanchnic nerve alcohol injection. Authors have also reported sphenopalatine alcohol neurolysis in facial pain secondary to tumor invasion [24]. However, local tumor control, although previously reported [25], does not appear to date as a safe option as alcohol diffusion is not without risk to the adjacent structures. This is particularly the case in spine or nearby-spine tumors. Indeed, previous reports show that neurolysis of the intercostal nerve may lead to severe complications [26] due to possible spinal cord ischemia. Physical denervation technique such as radiofrequency or cryoablation seem to be safer and may be discussed in specific cases [27].

Finally, because the technique described consists of peri- and intratumoral block, the issue of tumor seeding all along the needle tract may be raised. Nevertheless, in a retrospective review of 363 musculoskeletal biopsies over a 6-year period, no cases of tumor recurrences could be attributed to needle seeding along a biopsy tract [28].

Limitations of our study are those inherent to retrospective studies and small sample size. Moreover, some data on pain were not available for assessment, such as evolution of pain medication after procedure and intra procedural pain, some of which may have influenced the outcome and introduced a bias in the results.

Despite these results, this study showed that peri- and intratumoral infiltration is a safe and effective procedure in patients suffering from painful refractory bone tumors. The two main advantages of this procedure are a quick pain relief and a very minimally invasive approach, thereby making peritumoral infiltration both an adjunct and a valid alternative therapy to

existing treatments such as RT or thermal ablation procedure in patients and should be proposed to patients, especially in the palliative setting.

## REFERENCES

1. Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165–176. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
2. Coleman RE (2000) Management of bone metastases. *Oncologist* 5:463–470. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-463>
3. Ahmad I, Ahmed MM, Ahsraf MF, et al Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus* 10:. <https://doi.org/10.7759/cureus.3286>
4. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al (2009) Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology* 20:1420–1433. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>
5. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M (2002) Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *European Journal of Pain* 6:323–330. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00028-9)
6. Poulsen HS, Nielsen OS, Klee M, Rørth M (1989) Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 16:41–48. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(89\)90003-0](https://doi.org/10.1016/0305-7372(89)90003-0)
7. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al (2008) Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 148:147–159
8. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, et al (2006) The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clinical Oncology* 18:747–760. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.09.007>
9. Rowell N (1988) Intralesional methylprednisolone for rib metastases: an alternative to radiotherapy? *Palliative Medicine* 2:153–155. <https://doi.org/10.1177/026921638800200212>
10. Mercadante S (1997) Malignant bone pain: pathophysiology and treatment: *Pain* 69:1–

18. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03267-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03267-8)
11. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG (2015) Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 7:202–211. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i8.202>
12. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Petsas T, et al (2007) Clinical and radiological evaluation of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases from solid tumors: is there a correlation between clinical status of patients and type of bone metastases? *Clinical & Experimental Metastasis* 24:49–56. <https://doi.org/10.1007/s10585-007-9056-z>
13. Hartsell WF, Konski AA, Lo SS, Hayman JA (2009) Single Fraction Radiotherapy for Bone Metastases: Clinically Effective, Time Efficient, Cost Conscious and Still Underutilized in the United States? *Clinical Oncology* 21:652–654. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.08.003>
14. Dennis K, Wong K, Zhang L, et al (2011) Palliative Radiotherapy for Bone Metastases in the Last 3 Months of Life: Worthwhile or Futile? *Clinical Oncology* 23:709–715. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.004>
15. Chow E, Wu JSY, Hoskin P, et al (2002) International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 64:275–280. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00170-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00170-6)
16. Nomiya T, Teruyama K, Wada H, Nemoto K (2010) Time Course of Pain Relief in Patients Treated With Radiotherapy for Cancer Pain: A Prospective Study. *The Clinical Journal of Pain* 26:38–42. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b0c82c>
17. Gomez-Iturriaga A, Cacicedo J, Navarro A, et al (2015) Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: multicenter prospective observational study. *BMC Palliative Care* 14:. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0045-8>
18. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al (2006) The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a): Respiratory motion in radiation oncology.

Med Phys 33:3874–3900. <https://doi.org/10.1118/1.2349696>

19. Wallace AN, Robinson CG, Meyer J, et al (2015) The Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group Algorithms. *The Oncologist* 20:1205–1215. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0085>
20. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al (2004) Percutaneous Image-Guided Radiofrequency Ablation of Painful Metastases Involving Bone: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* 22:300–306. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.097>
21. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, et al (2008) Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 19:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.09.016>
22. Alemann G, Kastler A, Barbé D-A, et al (2014) Treatment of painful extraspinal bone metastases with percutaneous bipolar radiofrequency under local anesthesia: feasibility and efficacy in twenty-eight cases. *J Palliat Med* 17:947–952. <https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0531>
23. Wyse JM, Chen Y-I, Sahai AV (2014) Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how? *World J Gastroenterol* 20:2186–2192. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2186>
24. Kastler A, Cadel G, Comte A, et al (2014) Alcohol percutaneous neurolysis of the sphenopalatine ganglion in the management of refractory cranio-facial pain. *Neuroradiology* 56:589–596. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1354-y>
25. Gangi A, Kastler B, Klinkert A, Dietemann JL (1994) Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. *J Comput Assist Tomogr* 18:932–935. <https://doi.org/10.1097/00004728-199411000-00016>
26. Kim BH, No MY, Han SJ, et al (2015) Paraplegia following intercostal nerve neurolysis

with alcohol and thoracic epidural injection in lung cancer patient. *Korean J Pain* 28:148–152.

<https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.2.148>

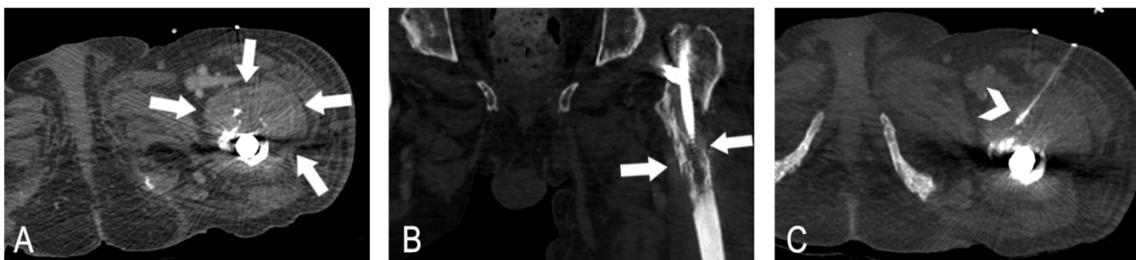
27. Gangi A, Buy X, Garnon J, et al (2011) Pain management in oncology. *J Radiol* 92:801–813. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.014>

28. UyBico SJ, Motamedi K, Omura MC, et al (2012) Relevance of Compartmental Anatomic Guidelines for Biopsy of Musculoskeletal Tumors: Retrospective Review of 363 Biopsies over a 6-Year Period. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 23:511-518.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.01.058>

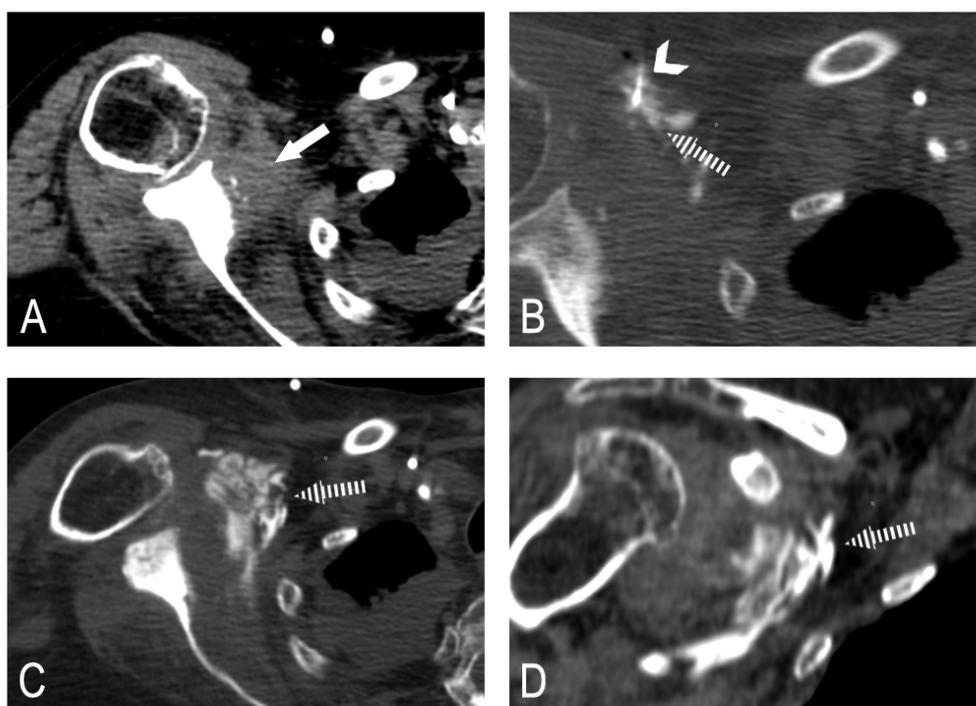
## FIGURES AND TABLES



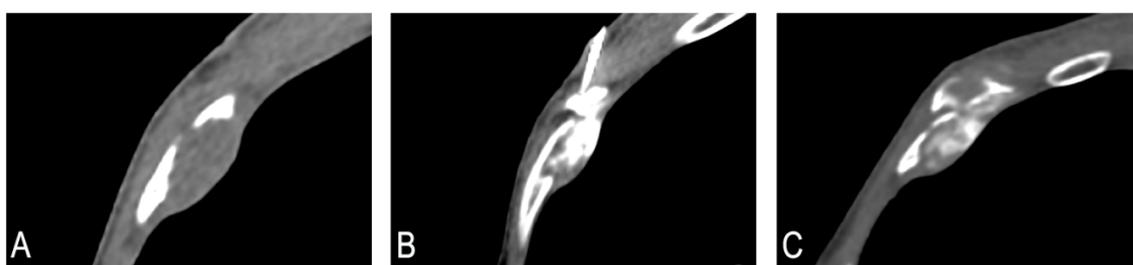
**Figure 1.** Patient placed in prone position. A. CT image in the axial plane shows a left costovertebral body metastasis (arrows). B. CT image in the axial plane shows inserted 22-gauge needles located at the defined target (arrowheads) with diluted iodine contrast agent diffusing around the lesion and excluding a vascular puncture. C. Control CT image in the axial plane after injection of a mixture of corticosteroids and local anesthetics.



**Figure 2.** Patient with left femoral metastasis with persistent pain despite external RT and surgery. A-B. CT images in the axial plane (A) and the coronal plane (B) show a left femoral bone metastasis (arrows). C. CT image in the axial plane shows inserted 22-gauge needle located at the defined target with diluted iodine contrast agent diffusing around the lesion and excluding a vascular puncture (arrowhead).



**Figure 3.** A. CT image in the axial plane shows a right scapula metastasis (arrow). B. CT image in the axial plane shows inserted 22-gauge needle located at the defined target (arrowhead) with diluted iodine contrast agent (dotted arrow) diffusing around the lesion and excluding a vascular puncture. C-D. Control CT images in the axial plane (C) and the coronal plane (D) after injection of a mixture of corticosteroids and local anesthetics (dotted arrows) surrounding the lesion.



**Figure 4.** A. CT image in the axial plane shows a right rib bone metastasis. B. CT image in the axial plane shows inserted 22-gauge needle located at the defined target with diluted iodine contrast agent diffusing around the lesion and excluding a vascular puncture. C. Control CT image in the axial plane after injection of a mixture of corticosteroids and local anesthetics.

<b>Primary cancer</b>	<b>n</b>
Lung	22
<i>Adenocarcinomas</i>	14
<i>Large cell carcinomas</i>	1
<i>Squamous cell carcinomas</i>	3
<i>Small cells lung cancers</i>	4
Urothelial	2
Tongue	1
Sacrum	1
Prostate	1
Breast	1
Pelvis sarcoma	1
Pleura	1

**Table 1.** Type of primary cancer involved in bone metastases from our patient cohort.

Variable	Total	Efficacy : no	Efficacy : yes	P value
	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 26	
Age (years)	66.6	68.4	65.9	0.66 <sup>a</sup>
Pain duration (days)	285	250	299	0.31 <sup>a</sup>
VAS	7.9	8.1	7.9	0.66 <sup>a</sup>
History of radiation therapy				
Yes		5 (50%)	17 (65%)	0.46 <sup>b</sup>
No		5 (50%)	9 (35%)	
Tumor location				
Rib		8	11	0.07 <sup>b</sup>
Other		2	15	

<sup>a</sup> Mann-Withney

<sup>b</sup> Fisher exact

**Table 2.** Detailed statistical analysis regarding the criteria efficacy.



**THÈSE SOUTENUE PAR :** Stéphane CHARARA

**TITRE :**

LES INFILTRATIONS SCANNOGUIDÉES DE MÉTASTASES OSSEUSES DOULOUREUSES, UN OUTIL TRÈS UTILE EN CONTEXTE PALLIATIF

**CONCLUSION :**

Le squelette est le troisième site métastatique le plus fréquent et les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleurs cancéreuses. Un des principaux défis chez les patients atteints de métastases osseuses est le contrôle local de la douleur dans le but d'éviter les handicaps, notamment en contexte palliatif. Parfois, les traitements dits conventionnels sont peu contributifs et l'analgésie systémique demeure l'unique option thérapeutique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 30 patients (36 infiltrations) afin d'évaluer l'efficacité clinique à court et moyen terme, sur des échelles visuelles analogiques, d'infiltrations péri- et intra-tumorales de corticoïdes et d'anesthésiants locaux scannoguidés dans une population de patients présentant des douleurs persistantes liées à des métastases osseuses réfractaires aux thérapies conventionnelles. L'efficacité clinique à une semaine était de 72,2% (26/36) avec un taux d'amélioration autoévaluée de 76%. A un mois du suivi, l'efficacité clinique était toujours présente chez 58% des patients (21/36) avec un taux d'amélioration autoévaluée de 59%. La durée moyenne d'efficacité était de 47,5 jours avec un délai moyen de réponse inférieur à 2 jours chez des patients présentant une espérance de vie moyenne de 74 jours. Une complication mineure a été relevée.

Notre étude montre que les infiltrations péri- et intra-tumorales scannoguidées apparaissent comme une procédure sûre et efficace chez les patients en soins palliatifs souffrant de tumeurs osseuses douloureuses réfractaires. Dans ce contexte, cette technique rapide et peu invasive pourrait être indiquée en complément voire comme une alternative aux traitements existants tels que la radiothérapie ou les techniques thermoablatives.

Au-delà de son rôle diagnostique important dans la prise en charge oncologique des patients, le radiologue offre davantage de solutions thérapeutiques.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 8/02/20

**LE DOYEN**



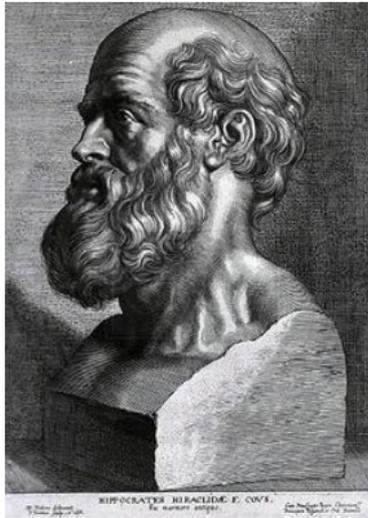
**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Alexandre KRAINIK**

Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**Stéphane CHARARA**

**LES INFILTRATIONS SCANNOGUIDÉES DE MÉTASTASES OSSEUSES  
DOULOUREUSES, UN OUTIL TRES UTILE EN CONTEXTE PALLIATIF**

**RÉSUMÉ :**

Le squelette est le troisième site métastatique le plus fréquent et les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleurs cancéreuses. Un des principaux défis chez les patients atteints de métastases osseuses est le contrôle local de la douleur dans le but d'éviter l'altération de la qualité de vie, notamment en contexte palliatif. Parfois, les traitements dits conventionnels sont peu contributifs et l'analgésie systémique demeure l'unique option thérapeutique. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 30 patients (36 infiltrations) afin d'évaluer l'efficacité clinique à court et moyen terme, sur des échelles visuelles analogiques, d'infiltrations tumorales scannoguidées de corticoïdes et d'anesthésiques locaux dans une population de patients présentant des douleurs persistantes liées à des métastases osseuses réfractaires aux thérapies conventionnelles. L'efficacité clinique à une semaine était de 72,2% (26/36) avec un taux d'amélioration autoévaluée de 76%. A un mois du suivi, l'efficacité clinique était toujours présente chez 58% des patients (21/36) avec un taux d'amélioration autoévaluée de 59%. La durée moyenne d'efficacité était de 47,5 jours avec un délai moyen de réponse inférieur à 2 jours chez des patients présentant une espérance de vie moyenne de 74 jours. Une complication mineure été relevée. Notre étude montre que les infiltrations tumorales scannoguidées apparaissent comme une procédure sûre et efficace chez les patients en soins palliatifs souffrant de métastases osseuses douloureuses réfractaires. Dans ce contexte, cette technique rapide et peu invasive pourrait être indiquée en complément voire comme une alternative aux traitements existants tels que la radiothérapie ou les techniques thermoablatives. Au-delà de son rôle diagnostique important dans la prise en charge oncologique des patients, le radiologue offre davantage de solutions thérapeutiques.

**MOTS CLÉS :** Radiologie interventionnelle ; Métastases ; Tumeurs du tissu osseux ; Douleur cancéreuse ; Gestion de la douleur

**FILIÈRE :** Radiologie et Imagerie Médicale