

# Risque de fracture pelvienne après irradiation pelvienne chez la femme âgée

Nancy N. Baxter, MD, PhD

Elizabeth B. Habermann, BS

Joel E. Tepper, MD

Sara B. Durham, MSc

Beth A. Virnig, MPH, PhD

Les fractures pelviennes – y compris celles du col du fémur – sont fréquentes chez les personnes âgées et sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes, particulièrement chez les femmes. Le risque de fracture du col du fémur après 50 ans chez les femmes de race blanche est estimé sur le reste de la vie à 17 %.<sup>1</sup> Dans l'année suivant une fracture du col du fémur, on constate 10 à 20 % de décès supplémentaires par rapport aux chiffres attendus pour les femmes du même âge.<sup>2</sup> En fait, dans une étude suédoise,<sup>3</sup> on a constaté que plus de 1 % des décès toutes causes confondues, chez les personnes âgées de 50 ans et plus, avaient une relation causale avec une fracture du col du fémur. Le nombre de décès dus aux fractures du col du fémur est comparable à celui des décès par cancer du pancréas et n'est que légèrement inférieur à celui des décès par cancer du sein.

Il est bien établi que la radiothérapie peut provoquer des altérations osseuses et qu'elle peut augmenter le risque de fracture. Cependant, les risques n'ont pas été bien étudiés, en particulier ceux d'une irradiation avec fractionnement standard. Les principaux arguments en faveur d'un effet de l'irradiation sur le risque de fracture proviennent d'une étude de suivi à long terme effectuée à partir de 2 essais randomisés européens (Stockholm I et II)<sup>4,5</sup> évaluant les effets d'une radiothérapie en cure courte (concentrée, avec une forte dose à chaque séance) chez des patients ayant un cancer rectal opérable.<sup>6</sup> Dans cette étude de suivi, les patients qui avaient eu une radiothérapie concentrée ont été 2 fois plus souvent hospitalisés pour fracture du col du fémur que les patients qui n'avaient pas eu une telle irradiation. Ce type

**Contexte** Les fractures pelviennes – y compris les fractures du col du fémur – sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes chez la femme âgée. Bien que la radiothérapie pelvienne puisse augmenter le risque de telles fractures, cet effet n'a pas été étudié.

**Objectif** Déterminer si le taux de fracture pelvienne est plus élevé chez les femmes qui ont eu une irradiation pelvienne pour cancer pelvien (anal, cervical ou rectal) que chez celles qui ont eu un cancer du même type sans irradiation.

**Plan expérimental, cadre et participants** Nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective en utilisant les données du registre du cancer SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) reliées à des données concernant les affiliés à Medicare. Au total, 6428 femmes âgées de 65 ans et plus, atteintes d'un cancer pelvien entre 1986 et 1999, ont été incluses. Nous avons comparé les résultats obtenus chez les femmes qui avaient eu une radiothérapie (n = 2 855) et chez celles qui n'en avaient pas eu (n = 3 573). Afin d'étudier l'influence éventuelle d'un biais de sélection, nous avons également évalué les effets de l'irradiation sur les fractures ostéoporotiques dans des sites non irradiés (membre supérieur et rachis).

**Principal critère de jugement** Nous avons évalué les effets au cours du temps de l'irradiation sur l'incidence des fractures pelviennes et nous avons pratiqué un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels en utilisant un modèle des risques proportionnels.

**Résultats** Les femmes qui avaient eu une radiothérapie avaient plus de risques d'avoir une fracture pelvienne que les femmes qui n'avaient pas eu de radiothérapie (taux cumulatif de fracture sur 5 ans : 14,0 % vs 7,5 % chez les femmes atteintes d'un cancer anal, 8,2 % vs 5,9 % chez les femmes atteintes d'un cancer cervical et 11,2 % vs 8,7 % chez les femmes atteintes d'un cancer rectal); la différence était statistiquement significative et la plupart des fractures (90 %) avaient pour siège le col du fémur. Nous avons fait un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels suivants : l'âge, la race, le stade du cancer et la zone géographique. L'impact de l'irradiation variait en fonction du siège du cancer : la radiothérapie effectuée pour cancer anal était associée à un risque plus élevé de fracture pelvienne (rapport des risques instantanés [RRI] : 3,16; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,48 – 6,73) que celle effectuée pour cancer cervical (RRI : 1,66; IC à 95 % : 1,06 – 2,59) ou pour cancer rectal (RRI : 1,65; IC à 95 % : 1,33 – 2,05). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans les taux de fractures du membre supérieur et du rachis entre les groupes irradiés et non irradiés (RRI : 1,15; IC à 95 % : 0,89 – 1,48).

**Conclusions** L'irradiation pelvienne augmente nettement le risque de fracture pelvienne chez la femme âgée. Étant donné l'existence d'un risque de base élevé pour ce type de fracture, cette constatation est particulièrement préoccupante.

JAMA. 2005; 294: 2587-2593.

www.jama.com

de radiothérapie n'est généralement pas utilisé aux États-Unis et il en est de même dans de nombreux autres lieux. On ne sait donc pas si les schémas standards (aux États-Unis et ailleurs) de radiothérapie – avec un étalement de l'irradiation sur 5 à 6 semaines et une plus faible dose par séance – augmentent le risque de fracture. Dans la mesure où l'incidence de base des fractures chez les personnes âgées est élevée et où la morbidité et la mortalité associées aux fractures sont notable, même une petite augmentation du taux de fracture se révélerait être une constatation importante.

**Affiliations des auteurs** : Division of Colon and Rectal Surgery, Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis (Dr Baxter); Division of Health Services Research and Policy, University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis (Mss Habermann, Durham, and Dr Virnig); University of Minnesota Comprehensive Cancer Center, Minneapolis (Drs Baxter et Virnig); Department of Radiation Oncology et UNC/Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill (Dr Tepper).

**Correspondance** : Nancy N. Baxter, MD, PhD, Division of Colon and Rectal Surgery, University of Minnesota, MMC 450, 420 Delaware St SE, Minneapolis, MN 55455 (baxtern@smh.toronto.on.ca).

**MÉTHODES**

**Données**

Nous avons utilisé la base de données SEER-Medicare qui établit des liens entre les données du registre du cancer SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) et celles du fichier des affiliés à Medicare indiquant les prestations de santé auxquelles ces affiliés ont eu recours. SEER est un registre des cancers qui est financé par le *National Cancer Institute*; il regroupe les informations sur l'incidence des cancers et la survie qui ont été collectées dans 11 registres du cancer en population générale, ces 11 registres comportant les données sur les cancers d'environ 14 % de la population américaine.<sup>7</sup> Les informations collectées par SEER comprennent les caractéristiques des patients, le comté de résidence, le siège principal de la tumeur, le stade du cancer, le traitement initial (jusqu'à la fin du traitement initialement prévu – comportant les traitements effectués dans la première année suivant le diagnostic – ou jusqu'à l'obtention d'éléments indiquant soit une progression de la maladie soit un échec du traitement au cours de la première année), le déroulement de la radiothérapie et le suivi en terme de survie.<sup>7</sup>

Medicare procure à environ 98 % de la population américaine âgée de 65 ans et plus une couverture santé étendue. Des correspondances ont été établies entre les cas de cancers inscrits dans le registre SEER et le fichier principal des affiliés à Medicare, afin de faciliter les recherches sur l'ensemble des prestations de santé utilisées. Une affiliation à Medicare a été constatée pour 94 % des personnes âgées de 65 ans ou plus identifiées dans le registre SEER.<sup>8</sup> Pour les affiliés à Medicare ne faisant pas partie d'un plan de soins maîtrisés, les données concernant les hospitalisations, les consultations externes et les autres prestations médicales peuvent être obtenues par l'intermédiaire des fichiers *Medicare Provider Analysis and Review* (MedPAR) et *Outpatient Standard Analytic*. La base de données SEER-Medicare comporte les cas de cancers déclarés au SEER entre 1973 et 1999 et l'ensemble des demandes de remboursement présentées à Medicare pour les personnes ayant eu un diagnostic de cancer entre 1991 et 2001. Les données d'hospitalisation du fichier MedPAR sont disponibles de 1986 à 2001. Dans la mesure où la majorité des patients ayant une fracture pelvienne sont hospitalisés, nous avons pu déterminer le taux de ces fractures à partir de 1986. Pour les fractures du membre supérieur

et du rachis, pour lesquelles peu de patients sont hospitalisés, le fichier *Outpatient Standard Analytic* nous a permis de déterminer le taux de fracture à partir de 1991.

**Patients**

Nous avons inclus dans notre étude les femmes âgées de 65 ans et plus qui avaient eu un diagnostic de cancer anal, cervical ou rectal entre le 1<sup>er</sup> janvier 1986 et le 31 décembre 1999. Nous avons sélectionné ces 3 types de cancer car ils sont relativement fréquents et/ou sont fréquemment traités par radiothérapie pelvienne. Nous avons limité notre analyse aux femmes car c'est dans ce groupe que le risque de base de fracture est le plus élevé. Nous avons inclus les femmes dont le cancer était à un stade local ou régional.

Nous avons exclu de notre étude les femmes qui avaient déjà eu un diagnostic de cancer ou qui développaient un deuxième cancer; celles qui avaient un cancer in situ ou métastasé ou dont le stade était inconnu; celles dont le cancer avait été diagnostiqué par autopsie ou cité en premier sur le certificat de décès; celles pour lesquelles on ne savait pas si une radiothérapie avait été effectuée ou qui n'avaient reçu que des implants radioactifs, des radio-isotopes ou des formes d'irradiation non conventionnelles; et celles qui s'étaient inscrites dans un plan de soins maîtrisés au moins 1 mois après le diagnostic de cancer (parce que les demandes de remboursement des personnes recrutées dans ce type de plan ne sont pas comprises dans les fichiers de Medicare).

**Analyses**

Le SEER collecte systématiquement les données concernant la première cure de traitement, en particulier celles concernant la radiothérapie. Pour notre étude, le groupe « irradiées » a été défini comme celui des femmes qui avaient eu une irradiation externe seule ou associée à des implants radioactifs ou à des radio-isotopes. Le groupe « non irradiées » a été défini comme celui des femmes chez lesquelles aucune radiothérapie n'avait été prescrite ou qui avait refusé ce type de traitement.

Pour recenser les fractures pelviennes survenues entre 1986 et 2001 à partir des données du fichier MedPAR, nous avons pris en compte les codes suivants de la neuvième version de la classification internationale des maladies (CIM-9): 808 (fracture du bassin), 805.6, 805.7, 806.6, 806.6 (fractures du

sacrum et du coccyx) et 820 (fracture du col du fémur).

Les fractures du rachis et du membre supérieur survenues entre 1991 et 2001 ont été recensées à partir des données du fichier *Outpatient Standard Analytic* (dans la mesure où la plupart des fractures de ce type ne nécessitent pas d'hospitalisation) en utilisant les codes CIM-9 suivants: 805,2 (fracture fermée du rachis dorsal), 805,4 (fracture fermée du rachis lombaire), 812 (fracture de l'humérus), 813 (fracture du radius ou du cubitus) et 814 (fracture des os du carpe). Nous avons également revu, en utilisant les mêmes codes, les données du fichier MedPAR sur les fractures du rachis et du membre supérieur qui avaient entraîné une hospitalisation. On notera que, dans le cas où une fracture du rachis ou du membre supérieur était survenue à la même date qu'une fracture pelvienne, nous n'avons pas inclus la fracture du rachis ou du membre supérieur dans notre analyse dans la mesure où elle pouvait être la conséquence d'une chute due à une fracture du col du fémur; seulement 15 fractures ont été exclues pour cette raison. Les fractures pathologiques du bassin, du rachis ou du membre supérieur (code 703.1 de la CIM-9) ont également été exclues.

Les fractures pelviennes ont donc été identifiées à partir de données d'hospitalisation disponibles depuis 1986 tandis que les fractures du rachis et du membre supérieur étaient principalement identifiées par l'intermédiaire de données de consultations externes, disponibles uniquement depuis 1991. Dans nos modèles multivariés, nous avons, par conséquent, comparé les caractéristiques des fractures pelviennes survenues entre 1986 et 1990 et celles des fractures survenues en 1991 et après. Nous n'avons observé aucune différence selon l'année de diagnostic et nous avons donc inclus dans notre analyse toutes les données de toutes les années disponibles.

Nous avons comparé les variables démographiques entre les groupes irradiés et non irradiés en utilisant le test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et le test *t* de Student pour les variables continues. Pour chaque type de cancer, nous avons établi les courbes de Kaplan Meier représentant le temps entre le diagnostic de cancer et la fracture pelvienne. Pour les fractures du rachis et du membre supérieur, dans la mesure où le nombre global de fracture était faible, nous avons établi les courbes de Kaplan Meier entre le diagnostic de cancer et la fracture pour la cohorte entière.

## FRACTURES PELVIENNES À LA SUITE D'UNE IRRADIATION CHEZ LES FEMMES ÂGÉES

Afin d'annuler les effets de facteurs de confusion potentiels, nous avons établi un modèle des risques proportionnels nous permettant d'évaluer les relations entre l'irradiation et les fractures pelviennes pour chaque type de cancer en ajustant sur l'âge au moment du diagnostic de cancer et la race, le risque d'ostéoporose étant connu pour varier avec l'âge et la race. Pour la race, nous avons réparti les patientes en 2 groupes – Afro-américaines et non Afro-américaines – selon la classification utilisée dans le registre SEER d'après les indications des dossiers médicaux. Nous avons également évalué les effets du registre et les effets du stade du cancer au moment du diagnostic. Nous avons recherché des effets d'interaction entre la race et l'irradiation. Nous avons construit un modèle des risques proportionnels similaire pour les fractures du rachis et du membre supérieur. Le suivi a été établi comme la période située entre le diagnostic et la fracture. Les événements entraînant la censure étaient le décès du patient, la survie après 12 ans de suivi et la fin du suivi (31 décembre 2001).

Dans la mesure où notre étude n'utilisait que des données préexistantes, sans utiliser de numéros d'identification personnels, le comité de protection des personnes participant à une étude médicale du comité d'éthique de l'University of Minnesota a estimé que son accord n'était pas nécessaire. Nous (N.N. Baxter, E. Habermann et B.A. Virnig) avons effectué les analyses statistiques au moyen du logiciel SAS version 8.2 (SAS

Institute Inc., Cary, Caroline du Nord). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et les valeurs de  $p$  inférieures ou égales à 0,05 ont été considérées comme significatives.

### RÉSULTATS

Au total, 6 428 femmes remplissaient nos critères de sélection. Les caractéristiques des patientes sont résumées au **Tableau 1**. Parmi ces 6 428 femmes, 556 avaient eu un cancer de l'anus, 1 605 un cancer du col utérin et 4 267 un cancer du rectum. En tout, 2 855 (44,4 %) avaient eu une radiothérapie (groupe irradiées) et 3 573 (55,6 %) n'en avaient pas eu (groupe non irradiées).

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 75,9 ans. Les femmes du groupe non irradiées étaient légèrement plus âgées (moyenne: 76,9 ans) que celles du groupe irradiées (moyenne: 74,5 ans) ( $p < 0,001$ ). Pour la cohorte entière, le temps moyen de suivi était de 4,3 ans. Le temps moyen de suivi était plus élevé dans le groupe non irradiées (4,6 ans) que dans le groupe irradiées (3,9 ans) ( $p < 0,001$ ); cette différence est peut-être secondaire au fait que le stade du cancer était plus avancé chez les femmes ayant eu une radiothérapie. Parmi les 6 428 femmes de notre étude, 2 449 (38,1 %) ont été suivies au moins 5 ans après le diagnostic de cancer. Une fracture pelvienne est survenue chez 554 femmes (8,6 %); il s'agissait d'une fracture du col du fémur dans 499 cas (90,1 %). Une fracture du rachis ou du membre supérieur est survenue dans 253

cas (5,4 % des 4 702 femmes évaluées pour ce type de fracture).

Étant donné les différences de durée de suivi entre les patientes des groupes irradiées et non irradiées, il était indispensable d'évaluer le taux de fracture pelvienne au cours du temps en prenant en compte la censure. L'incidence cumulative des fractures pelviennes était plus élevée dans le groupe irradiées que dans le groupe non irradiées pour les 3 types de cancer (voir **Figure 1**). Dans les 5 premières années de notre période d'étude, l'incidence des fractures pelviennes a été la suivante: parmi les femmes ayant eu un cancer anal: 14,0 % dans le groupe irradiées vs 7,5 % dans le groupe non irradiées; parmi les femmes ayant eu un cancer cervical: 8,2 % dans le groupe irradiées vs 5,9 % dans le groupe non irradiées; et parmi les femmes ayant eu un cancer rectal: 11,2 % dans le groupe irradiées vs 8,7 % dans le groupe non irradiées. Les incidences des fractures du rachis et du membre supérieur étaient similaires dans les 2 groupes (voir **Figure 2**).

Nous avons utilisé un modèle des risques proportionnels pour évaluer l'influence de la radiothérapie sur le moment de survenue et sur l'incidence des fractures pelviennes (voir **Tableau 2**). Après ajustement sur les autres facteurs, nous avons constaté que la radiothérapie restait un facteur de risque statistiquement significatif de survenue d'une fracture pelvienne. Après inclusion du registre et du stade du cancer au moment du diagnostic dans l'analyse initiale, il est apparu

**Tableau 1.** Caractéristiques des patientes.

	Ensemble		Cancer anal		Cancer cervical		Cancer rectal	
	Groupe non irradiées	Groupe irradiées	Groupe non irradiées	Groupe irradiées	Groupe non irradiées	Groupe irradiées	Groupe non irradiées	Groupe irradiées
Nb. total de patientes	3573	2855	157	399	466	1139	2950	1317
Age, moyenne (écart type), ans	76,9 (7,6)*	74,5 (6,8)	78,4 (8,3)*	75,0 (7,0)	74,1 (7,9)	74,2 (6,9)	77,3 (7,4)*	74,7 (6,7)
Race, Nb. (%)†								
Non Afro-américaines	3302 (92)§	2588 (91)	145 (92)	379 (95)	394 (84,5)	960 (84)	2763 (94)	1249 (95)
Afro-américaines	271 (8)	267 (9)	12 (8)	20 (5)	72 (15,5)	179 (16)	187 (6)	68 (5)
Stade, Nb. (%)								
Local	2488 (70)*	950 (33)	89 (57)	229 (57)	325 (70)*	283 (25)	2074 (70)*	438 (33)
Régional	1085 (30)	1905 (67)	68 (43)	170 (43)	141 (30)	856 (75)	876 (30)	879 (67)
Suivi, moyenne (écart type), ans	4,6 (3,8)*	3,9 (3,7)	3,6 (3,5)‡	4,5 (3,7)	4,6 (3,9)*	3,7 (3,9)	4,6 (3,8)*	3,9 (3,4)
Fracture pelvienne, Nb. (%)								
Oui	294 (8)	260 (9)	8 (5)‡	55 (14)	25 (5)	83 (7)	261 (9)	122 (9)
Non	3279 (92)	2595 (91)	149 (95)	344 (86)	441 (95)	1056 (93)	2689 (91)	1195 (91)
Fracture rachis/membre supérieur, Nb. (%)								
Oui	144 (6)	109 (5)	10 (9)§	13 (4)	13 (3)	34 (4)	121 (6)	62 (6)
Non	2433 (94)	2016 (95)	99 (91)	302 (96)	404 (97)	818 (96)	1930 (94)	896 (94)

\*  $p < 0,001$ , comparaison univariante entre paires.

† Inconnue pour 0,7 % des patientes.

‡  $p < 0,01$ , comparaison univariante entre paires.

§  $p < 0,05$ , comparaison univariante entre paires.

|| Les fractures du rachis ou du membre supérieur survenues entre 1986 et 1990 n'ont pu être recensées.

Figure 1. Temps écoulé entre le diagnostic de cancer et la fracture pelvienne, par groupe de traitement.

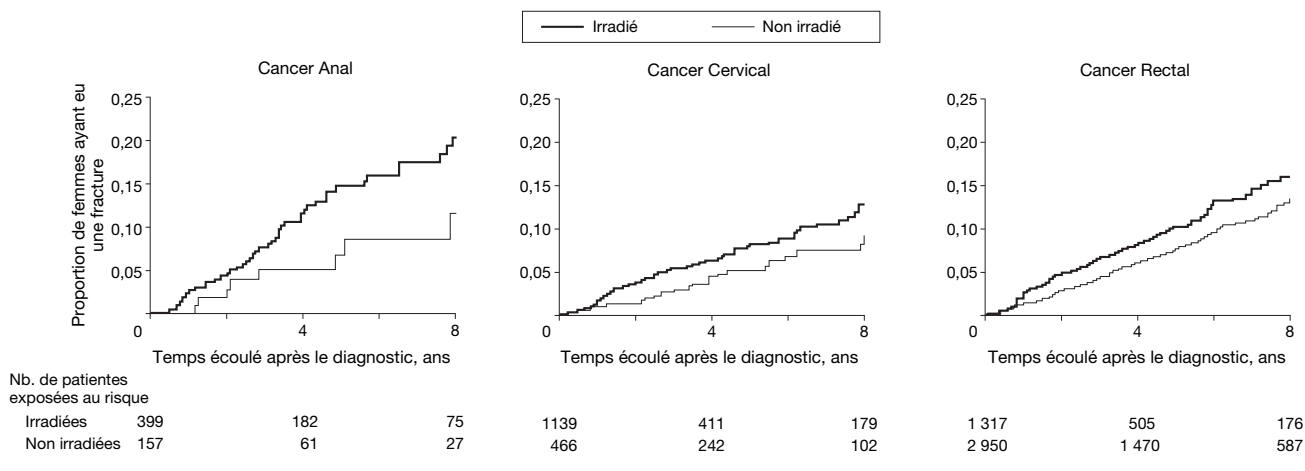
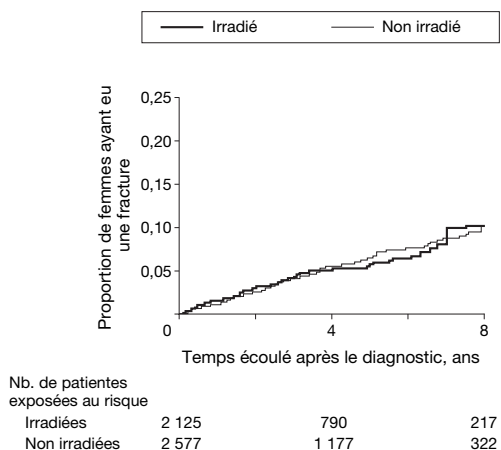


Figure 2. Temps écoulé entre le diagnostic de cancer et la fracture du rachis ou du membre supérieur, pour la cohorte entière, par groupe de traitement.



que ces facteurs ne jouaient aucun rôle et nous ne les avons donc pas inclus dans notre modèle final. Le rapport des risques instantanés observé pour la radiothérapie chez les femmes ayant eu un cancer anal était de 3,16. Ce chiffre peut être interprété comme une augmentation par 3 du risque de fracture pelvienne chez les femmes ayant eu un cancer anal et une radiothérapie (par rapport aux femmes n'ayant pas eu de radiothérapie), à n'importe quel moment donné. Le rapport des risques instantanés observé pour la radiothérapie chez les femmes ayant eu un cancer cervical était de 1,66 et chez les femmes ayant eu un cancer rectal de 1,65. Ces chiffres indiquent un effet

moins important mais qui reste homogène avec une augmentation notable du risque de fracture. Nous n'avons constaté, au contraire, aucune association entre la radiothérapie et les fractures du rachis et du membre inférieur dans notre modèle des risques proportionnels (voir Tableau 2). Les Afro-américaines avaient un risque de fracture plus bas que les non Afro-américaines. Cependant, nous n'avons trouvé aucune interaction statistique entre la race et la radiothérapie dans nos modèles.

COMMENTAIRES

Notre étude de population, effectuée sur une cohorte rétrospective, montre que l'irradiation

pelvienne est associée à une augmentation du risque de fracture pelvienne chez les femmes âgées. L'augmentation du risque associée au cancer anal était très importante: les femmes qui avaient eu un cancer anal et une radiothérapie avaient un risque d'avoir une fracture pelvienne, à tout moment du suivi, 3 fois plus important que celui des femmes qui avaient eu un cancer anal mais pas de radiothérapie. Le risque élevé de fracture pelvienne après radiothérapie pour cancer anal reflète peut-être la technique d'irradiation utilisée dans cette maladie. Il est généralement indiqué dans le cancer anal de traiter les ganglions inguinaux en raison du risque de dissémination de la maladie à ce niveau. Étant donné la situation de ces ganglions par rapport à la tête et au col du fémur, il est difficile de les traiter correctement sans irradier en même temps le fémur; les têtes fémorales sont donc exposées à des doses d'irradiation relativement élevées au cours d'une radiothérapie pour cancer anal.

Chez les patientes ayant un cancer rectal ou cervical, les ganglions inguinaux ne sont pas systématiquement traités dans la mesure où leur risque d'envahissement est faible. Les structures osseuses peuvent donc être épargnées plus facilement lors du traitement de ces cancers. De plus, les traitements standards des cancers de l'anus comportant une chimiothérapie de sensibilisation à la radiothérapie diffèrent des traitements standards des cancers du rectum et du col, ceci étant susceptible d'augmenter le risque de fracture pelvienne. La radiothérapie effectuée pour cancer rectal ou cervical a, néanmoins,



## FRACTURES PELVIENNES À LA SUITE D'UNE IRRADIATION CHEZ LES FEMMES ÂGÉES

**Tableau 2.** Modèle des risques proportionnels de prévision du temps jusqu'à la fracture\*.

Risque de fracture	Groupe			Race		
	Non irradiées	Irradiées	Valeur de p	Afro-américaines	Non Afro-américaines	Valeur de p
<b>Fracture pelvienne</b>						
Cancer anal RRI (IC à 95 %)	1,00	3,16 (1,48-6,73)	0,003	1,00	1,84 (0,25-13,66)	0,55
Cancer cervical RRI (IC à 95 %)	1,00	1,66 (1,06-2,59)	0,03	1,00	3,29 (1,44-7,50)	0,005
Cancer rectal RRI (IC à 95 %)	1,00	1,65 (1,33-2,05)	< 0,001	1,00	1,73 (0,89-3,35)	0,11
<b>Arm or Spine Fracture / Fracture du rachis ou du membre supérieur</b>						
Tous cancers RRI (IC à 95 %)	1,00	1,15 (0,89-1,48)	0,29	1,00	2,29 (1,12-4,62)	0,02

Abréviation : IC = intervalle de confiance ; RRI = rapport des risques instantanés.  
\* Ajusté sur l'âge au moment du diagnostic.

également été associée dans notre étude à une augmentation notable des fractures pelviennes.

Étant donné le risque de base élevé de fracture chez la femme de plus de 65 ans, le rapport des risques instantanés de 1,65 que nous avons constaté représente une augmentation de l'incidence des fractures de 17 % pour le taux de base à 27 % — augmentation absolue notable et cliniquement significative. Nous n'avons pas constaté d'augmentation du nombre de fractures ostéoporotiques dans les sites non irradiés, ce qui indique que l'effet de la radiothérapie sur les fractures pelviennes est spécifique aux aires traitées et n'est pas dû à une confusion provenant d'une sélection des patientes.

Les fractures pelviennes, en particulier celles du col du fémur, sont fréquentes chez les femmes âgées et elles ont une mortalité élevée et une morbidité importante. Environ 50 % des femmes qui pouvaient marcher avant une fracture du col du fémur ne seront plus capables de le faire seules après la fracture.<sup>10</sup> Environ 50 % des femmes qui vivaient de manière indépendante avant la fracture auront besoin après d'une assistance à long terme ; jusqu'à un tiers deviendront totalement dépendantes.<sup>11</sup> En 1995, aux États-Unis, les dépenses de santé attribuables à des fractures ostéoporotiques ont été estimées à 9 milliards de dollars.<sup>12</sup> Il est clair que les fractures pelviennes ont un énorme impact sur la santé et le bien-être des femmes âgées. Étant donné la fréquence de ces fractures et le potentiel dévastateur de leurs conséquences, même de petites augmentations du taux de fracture après irradiation pelvienne ont des implications cliniques importantes.

Les structures osseuses du bassin et de l'aîne sont très proches des organes pelviens gastro-intestinaux et génito-urinaires et du

drainage lymphatique de ces organes. Par conséquent, quand une irradiation traditionnelle est effectuée pour traiter un cancer anal, cervical ou rectal, les structures osseuses sont également irradiées. Il est reconnu que la radiothérapie peut provoquer des altérations osseuses. C'est Ewing, en 1926, qui a décrit le premier des modifications osseuses après irradiation.<sup>13</sup> On a décrit un certain nombre de complications après irradiation des os pelviens, dont des fractures intéressant le fémur, les branches pubiennes ou la symphyse pubienne, une insuffisance de couverture acétabulaire et une nécrose avasculaire.<sup>14-16</sup> Les effets d'une irradiation sur l'os ne sont pas complètement compris ; cependant, les altérations semblent se situer aux niveaux cellulaire et matriciel ainsi qu'à un niveau vasculaire.<sup>17</sup> L'irradiation peut tuer les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes, entraînant une baisse de production de la matrice osseuse. La réduction des composantes fonctionnelles de l'os entraîne une atrophie et favorise la survenue de fractures osseuses au niveau des zones portantes. De plus, les altérations provoquées par l'irradiation des vaisseaux approvisionnant l'os peuvent majorer la perte osseuse.<sup>18</sup> Au niveau de la microcirculation, les lésions des petits vaisseaux induites par l'irradiation conduisent à des occlusions qui compromettent un peu plus la fonction ostéoblastique. Les fractures qui surviennent après radiothérapie sont plus difficiles à traiter ; on a montré que les prothèses de hanche posées après radiothérapie étaient associées à une augmentation du risque de complications, en particulier d'infection et de défaillances mécaniques.<sup>19,20</sup>

Malgré les risques potentiels d'atteinte osseuse après irradiation pelvienne, ces risques n'ont pas été bien évalués. Les séries de cas étudiées incluaient relativement peu de

patients. Cependant, même avec des échantillons de petite taille, des fractures pelviennes et/ou du col du fémur après irradiation pour cancer du col,<sup>16,21,22</sup> cancer de l'utérus,<sup>16,23,24</sup> cancer de l'anus,<sup>14,25</sup> et cancer du rectum<sup>6,26</sup> ont été décrites. On a observé la survenue de fractures seulement 3 semaines après la fin de l'irradiation.<sup>26</sup> Il est néanmoins difficile d'estimer le taux réel de fractures d'après ces études du fait de leur relativement petit nombre de patients inclus. Par ailleurs, peu d'études ont inclus un groupe témoin ; il est donc difficile de déterminer si l'irradiation pelvienne augmente réellement le taux de fractures par rapport au taux de base.

A ce jour, c'est l'étude de suivi à long terme des essais Stockholm I<sup>4</sup> et Stockholm II<sup>5</sup> qui nous fournit les arguments les plus convaincants en faveur d'une association entre l'irradiation pelvienne et le risque de fracture. Les essais Stockholm sont des études randomisées qui ont évalué les effets d'une radiothérapie concentrée sur des cancers du rectum opérables. Dans les 2 essais, les patients du groupe irradiés recevaient une dose totale de 25 Gy sur 5 ou 7 jours. L'essai Stockholm I utilisait une technique à 2 champs (antéropostérieur — postéro-antérieur [AP-PA]), l'essai Stockholm II, une technique à 4 champs en boîte (AP-PA, latéral droit/latéral gauche). L'étude de suivi à long terme était centrée sur les 1 027 patients des 2 essais traités de manière curative.<sup>6</sup> Au total, 27 patients (5,3 %) dans le groupe irradiés et 13 patients (2,4 %) dans le groupe non irradiés ont été hospitalisés pour fracture du bassin ou du col du fémur durant le suivi, révélant un doublement statistiquement significatif du risque de fracture. La radiothérapie concentrée (avec une dose élevée à chaque séance pouvant être associée à une augmentation du risque de fracture<sup>27</sup>) n'est pas la technique habituellement utilisée

pour un grand nombre de centres (en particulier aux États-Unis); par ailleurs cette technique est connue pour augmenter les effets toxiques tardifs dans de nombreux tissus. De plus, ce type de radiothérapie n'est généralement utilisé que pour le cancer du rectum. Les données de cette étude ne peuvent donc pas être largement généralisées.

Toute augmentation des effets tardifs, tel que le risque de fracture du col du fémur dans notre étude, doit être replacée dans le contexte du bénéfice qu'apporte l'irradiation. Par exemple, la solution de remplacement à l'irradiation chez la femme atteinte d'un cancer anal qu'est la résection abdomino-périnéale aboutit à une colostomie permanente et donne probablement des chances plus faibles de guérison. Chez la femme atteinte d'un cancer du col avec extension locale importante, il n'y a pas d'autre option thérapeutique satisfaisante que l'irradiation (maintenant systématiquement associée à la chimiothérapie). Chez la femme atteinte d'un cancer rectal, ne pas faire de radiothérapie conduirait à augmenter le risque de récurrence locale et le taux de colostomies et potentiellement à diminuer la survie. La radiothérapie étant de plus en plus utilisée,<sup>28</sup> il est essentiel que ses risques à long terme soient compris. L'augmentation de nos connaissances sur les conséquences à long terme de l'irradiation augmentera notre capacité à informer les patients sur les risques et bénéfices du traitement, pourra conduire à des modifications du traitement diminuant les risques et suscitera des recherches évaluant des stratégies préventives potentielles et les bénéfices éventuels d'une détection précoce.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, nous ne disposons que d'informations limitées concernant le type et la méthode de radiothérapie, aucune donnée sur les doses ou les champs n'étant disponibles. Les modifications des techniques de radiothérapie au cours du temps peuvent avoir modifié le risque. Les approches actuelles plus sophistiquées de radiothérapie conformationnelle ou avec modulation d'intensité utilisent des champs d'irradiation plus petits et peuvent potentiellement réduire la dose d'irradiation reçue par l'os, en particulier au niveau du col et de la tête du fémur. Il serait souhaitable que d'autres études évaluant les effets des doses, des champs et des techniques d'irradiation sur le risque fracturaire soient réalisées. Dans la mesure où notre étude repose sur des données d'observation et non sur des

résultats d'essai randomisé, un risque de biais de sélection des patientes, bien que faible, demeure. Nous n'avions pas non plus d'informations sur les facteurs de risque de fracture autre que l'âge et la race, bien qu'il soit peu probable que de tels facteurs aient pu entraîner des différences dans le choix du traitement. Il est, par conséquent, peu probable que ces limites puissent modifier notre conclusion, à savoir que l'irradiation pelvienne effectuée pour cancer anal, cervical ou rectal chez la femme âgée entraîne une augmentation du risque de fracture pelvienne au cours du temps. Ces résultats doivent, cependant, être confirmés par l'intermédiaire d'autres sources de données. De plus, dans la mesure où nous avons recensé les fractures pelviennes en utilisant des données d'hospitalisation, les fractures par insuffisance osseuse pelvienne non traitées ou les fractures traitées dans un cadre externe ne sont pas incluses dans notre évaluation. De telles fractures peuvent être à l'origine d'une morbidité importante pour les patientes et devraient être étudiées plus avant.

Il est important de noter que notre population d'études (femmes âgées, essentiellement de race blanche) avait déjà un risque élevé de fracture pelvienne. Par conséquent, nos résultats ne peuvent pas être généralisés à d'autres populations (par exemple, aux hommes ou à des groupes d'âges plus jeunes). Le risque de fracture pelvienne après irradiation dans d'autres populations devrait faire l'objet de prochaines études.

En conclusion, il serait bon que des conseils concernant le risque de fracture après irradiation soient donnés aux femmes âgées ayant une radiothérapie pour cancer anal, cervical ou rectal. Ces femmes pourraient faire l'objet de stratégies préventives, telles que des dépistages par ostéodensitométrie, des traitements médicaux préventifs de l'ostéoporose ou une prévention des chutes. De telles stratégies devraient être évaluées dans des études prospectives. De plus, il serait bon d'étudier des modifications des techniques d'irradiation pour les individus à haut risque, de manière à minimiser la dose d'irradiation reçue par l'os.

**Contributions des auteurs :** le Dr Baxter a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

**Conception et schéma de l'étude :** Baxter, Virnig, Tepper.

**Recueil des données :** Baxter, Durham, Virnig.

**Analyse et interprétation des données :** Baxter, Habermann, Tepper, Durham, Virnig.

**Rédaction du manuscrit :** Baxter, Habermann.

**Revue critique du manuscrit :** Tepper, Virnig.

**Analyse statistique :** Baxter, Habermann, Durham, Virnig.

**Obtention du financement :** Baxter.

**Aide administrative, technique, ou matérielle :** Habermann, Durham.

**Supervision de l'étude :** Baxter, Tepper, Virnig.

**Liens financiers :** aucun rapporté.

**Financement/Soutien :** cette recherche était supporté par une bourse du Veterans of Foreign Wars Surgical Oncology research et par le University of Minnesota Comprehensive Cancer Center. Le Dr Baxter a bénéficié du soutien d'un prix "University of Minnesota Cancer Center Clinical Scholars Award" et d'un prix "American Society of Clinical Oncology Career Development Award".

**Rôle du sponsor :** les organisations de financement n'ont joué aucun rôle dans le schéma ou la conduite de l'étude, ni le recueil, la prise en charge, l'analyse ou l'interprétation, la revue ou l'approbation du manuscrit.

**Remerciements :** nous désirons remercier Mary Knatterud, PhD, Department of Surgery, University of Minnesota, pour son aide à la rédaction du manuscrit. Le Dr Knatterud n'a reçu aucune compensation pour sa contribution à ce manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

- Melton LJ. Who has osteoporosis? a conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 2309-2314.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999; 353: 878-882.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003; 32: 468-473.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N; Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer.* 1995; 75: 2269-2275.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1996; 3: 423-430.
- Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer.* 1996; 78: 968-976.
- Surveillance Epidemiology and End Results Program Web site. 1973-2002 public use data. Available at: <http://seer.cancer.gov/publicdata/>. Accessed February 16, 2005.
- Potosky AL, Riley GF, Lubitz JD, Menten RM, Kessler LG. Potential for cancer related health services research using a Medicare-tumor registry database. *Med Care.* 1993; 31: 732-748.
- US Public Health Service. International Classification of Diseases, Ninth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office; 1992. DHHS publication PHS 92-1260.
- Miller CW. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 930-934.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002; 359: 1761-1767.
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ III. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997; 12:24-35.

13. Ewing J. Radiation osteitis. *Acta Radiol.* 1926; 6: 399-412.
14. Jenkins PJ, Montefiore DJ, Arnott SJ. Hip complications following chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7: 123-126.
15. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992; 326: 1473-1479.
16. Fu AL, Greven KM, Maruyama Y. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol.* 1994; 17: 248-254.
17. Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41: 208-211.
18. Mumber MP, Greven KM, Haygood TM. Pelvic insufficiency fractures associated with radiation atrophy: clinical recognition and diagnostic evaluation. *Skeletal Radiol.* 1997; 26: 94-99.
19. Jacobs JJ, Kull LR, Frey GA, et al. Early failure of acetabular components inserted without cement after previous pelvic irradiation. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1829-1835.
20. Massin P, Duparc J. Total hip replacement in irradiated hips: a retrospective study of 71 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 847-852.
21. Huh SJ, Kim B, Kang MK, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol.* 2002; 86: 264-268.
22. Bliss P, Parsons CA, Blake PR. Incidence and possible aetiological factors in the development of pelvic insufficiency fractures following radical radiotherapy. *Br J Radiol.* 1996; 69: 548-554.
23. Kanski A, Sowers M. Pelvic fractures following irradiation for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35: 361-367.
24. Tai P, Hammond A, Dyk JV, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers—a case series and review of literature. *Radiother Oncol.* 2000; 56: 23-28.
25. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39: 1099-1105.
26. Parikh VA, Edlund JW. Sacral insufficiency fractures—rare complication of pelvic radiation for rectal carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41: 254-257.
27. Overgaard M. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation: a clinical radiobiological analysis of the influence of fraction size and doseresponse relationships on late bone damage. *Acta Oncol.* 1988; 27: 117-122.
28. Baxter NN, Rothenberger DA, Morris AM, Bullard KM. Adjuvant radiation for rectal cancer: do we measure up to the standard of care? an epidemiologic analysis of trends over 25 years in the United States. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 9-15.