

A. Zouhair^a, M. Ozsahin^a, E. Mouhsine^b,
P. F. Leyvraz^b, R. O. Mirimanoff^a,
P. A. Coucke^a

^a Service de radio-oncologie
du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
(CHUV)

^b Hôpital Orthopédique de la Suisse
Romande, Lausanne

Radiothérapie externe ou anti-inflammatoire non stéroïdienne pour la prévention des ossifications hétérotopiques après prothèse totale de hanche

Summary

External radiotherapy or non-steroid anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement

Heterotopic ossification (HO) is defined as the development of abnormal ossification in soft tissues. HO is a common disease after total hip replacement. Many therapeutic modalities have been proposed to prevent HO. The most commonly used modalities are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or

ionizing radiation administered just before or immediately after total hip replacement. As far as external radiation therapy is concerned, there are several published randomized studies aimed at investigating its efficacy and timing related to surgery, and at comparing ionizing irradiation to NSAID. In this article we review the published data in order to define guidelines which could be used in daily practice for the choice of prophylactic treatment against HO. *Keywords: radiotherapy; heterotopic ossification; prevention*

Résumé

Les ossifications hétérotopiques sont définies comme une ossification des tissus mous. On les rencontre souvent après la mise en place d'une prothèse totale de hanche (PTH). Plusieurs modalités thérapeutiques ont été proposées à titre préventif pour ces ossifications hétérotopiques, mais c'est surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou la radiothérapie externe (RTH) qui semblent efficaces. En ce qui concerne la RTH, plusieurs essais ont été conduits

qui ont permis d'en déterminer son efficacité. Par ailleurs, on a comparé de façon directe l'utilisation de la RTH aux AINS. Nous proposons de revoir ces données publiées afin d'en distiller un message clair pour les indications cliniques des différents traitements prophylactiques.

Keywords: radiothérapie; ossification hétérotopique; prévention

Introduction

Les ossifications hétérotopiques sont reconnues depuis longtemps comme une complication significative de la chirurgie articulaire reconstructrice. La mise en place d'une prothèse totale de hanche (PTH) est l'intervention la plus pratiquée dans les pays industrialisés. Sa fréquence se chiffre à plus de 200 000 opérations annuelles aux Etats-Unis [1].

Les ossifications hétérotopiques correspondent à la formation du tissu osseux au niveau des tissus mous. Dans la littérature, l'incidence est de 8-90% [2, 3] après mise en place d'une PTH. Ces ossifications hétérotopiques se localisent entre la région péri-acétabulaire et la partie proximale du fémur. La plupart des malades (30%) [4] qui présentent des ossifications

Correspondance:

Dr Abderrahim Zouhair,
Service de radio-oncologie,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV),
Bugnon 46,
CH-1011 Lausanne
e-mail: abderrahim.zouhair@chuv.hospvd.ch

hétérotiques, vont développer des douleurs et une diminution de la mobilité articulaire pouvant aboutir à une ankylose (3–10%) [5]. Pour ces patients, on aura recours, dans la majorité des cas, à une deuxième intervention afin de libérer l'articulation.

Les ossifications hétérotiques suspectes cliniquement et détectables sur des radiographies standards, apparaissent au plus tard entre la quatrième et la douzième semaine postopératoire en l'absence de traitement prophylactique chez les patients à risque.

Brooker [6] a développé un système de grading qui met en relation les trouvailles radiologiques (fig. 1a–d) et les symptômes cliniques. Ce système de classification est facilement reproductible. Les ossifications hétérotiques

classées radiologiquement de grade 3 ou 4 selon Brooker sont cliniquement symptomatiques (tab. 1).

L'étiologie des ossifications hétérotiques est inconnue. Toutefois, certains patients ont un risque nettement plus élevé; ce sont des patients de sexe masculin [7] qui souffrent d'une des pathologies suivantes: l'ostéoarthrite hypertrophique, la spondylarthrite ankylosante [8], la nécrose avasculaire de la tête fémorale, les fractures acétabulaires [9–11], les dysplasies congénitales de la hanche, la coxarthrose post-traumatique ou hypercalcifiante ankylosante, les reprises chirurgicales au niveau de la hanche, l'hyperostose diffuse idiopathique [12] et les patients qui ont déjà présenté des signes d'ossifications hétérotiques à l'occasion

Figure 1

Radiographies standards de la hanche gauche montrant la présence d'ossifications hétérotiques selon Brooker [6]: a) grade I; b) grade II; c) grade III; et d) grade IV.



a



c



b



d

Tableau 1	grade 0	absence d'ossification
Score de Brooker [6].	grade I	petit foyer d'ossification
	grade II	ossifications provenant du fémur proximal ou du cotyle mais restant à >1 cm de la surface osseuse opposée
	grade III	idem que le grade II mais <1 cm
	grade IV	ossification complète (ankylose) entre le fémur proximal et le cotyle

d'une précédente intervention chirurgicale sur la hanche ipsi- ou controlatérale [13, 14].

On a invoqué la possibilité du traumatisme chirurgical comme facteur étiologique de même qu'une fréquence d'ossifications hétérotopiques relativement plus élevée chez les chirurgiens inexpérimentés [15]. Ceci, toutefois, n'a jamais été confirmé expérimentalement.

Malgré une manipulation soignée du site opératoire et l'irrigation à visée prophylactique des tissus manipulés par une solution saline stérile, ces procédures n'ont pas apporté l'effet attendu [16]. Les anti-inflammatoires non

stéroïdiens (AINS) introduits depuis 1975 [17] à titre préventif sont efficaces. Dès 1977, la radiothérapie externe (RTH) a été appliquée, d'abord en postopératoire [18], mais plus récemment de plus en plus en préopératoire [19]. Nous proposons dans cet article une revue de la littérature sur les différentes modalités thérapeutiques utilisées dans le cadre de la prévention des ossifications hétérotopiques après mise en place d'une PTH. Un intérêt particulier ira aux deux essais randomisés publiés en fin 1997 [4, 20].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Il a été postulé que les AINS agissent par inhibition de la différenciation des cellules mésenchymateuses pluripotentiels empêchant ainsi la formation de cellules ostéoblastiques [21]. C'est en 1975 que Dahl [17] a montré l'efficacité des AINS pour la prévention des ossifications hétérotopiques et ceci en utilisant l'indométacine à raison de 3 × 50 mg/jour pendant une semaine. Goutallier [22] a appliqué 3 × 25 mg pendant 8 jours, Wurnig [23] 2 × 50 mg/jour en 6 semaines et Kjaersgaard [24] 3 × 25 mg pendant 6 semaines. L'incidence des ossifications hétérotopiques ne semble pas réduite en augmentant la dose journalière des AINS ou en prolongeant la durée de leur application. Dans le cadre de l'essai randomisé allemand [20], on a comparé une irradiation postopératoire précoce à un traitement anti-inflammatoire. L'indométacine est introduite à raison de 2 × 50 mg par jour dès le premier jour postopératoire et ceci pour une durée totale d'une semaine. Le rationnel pour cette approche est issu de l'étude scandinave [25], qui a montré la nécessité d'introduire l'ibuprofène dès le premier jour postopératoire. Une seule étude randomisée [26] a comparé l'indométacine pendant 6 semaines versus placebo prouvant l'efficacité des AINS en réduisant le risque des ossifications ectopiques de 73% (bras placebo) à 13% (bras indométacine).

Les complications des AINS sont largement connues. Comme les patients candidats aux PTH sont en règle générale âgés, la nécessité

d'administrer des AINS en postopératoire à des doses journalières élevées pour une durée prolongée en postopératoire (de quelques jours à quelques semaines) limite la compliance à un tel type de traitement. Dans la série de Cella [27], un tiers des 74 malades sous indométacine à 75 mg par jour n'ont pas supporté ce traitement. Il est généralement grevé d'un risque élevé de développer des complications gastro-intestinales (œsophagite, gastrite et ulcère) avec une majoration du risque hémorragique car tous les patients en postopératoire sont sous prophylaxie antithrombotique pouvant entraîner le décès chez 10% des malades. Par conséquent, il est nécessaire d'adjoindre aux AINS un pansement gastrique et pour certains patients l'interruption du traitement anti-inflammatoire sera indispensable. Par ailleurs, ces patients sont âgés et présentent souvent une insuffisance rénale limitant le traitement par les AINS. L'incidence des ossifications hétérotopiques après utilisation des AINS est de l'ordre de 13 à 20% suivant les séries [20, 26, 28, 29]. Au vu de la diversité des doses d'AINS et de leur durée d'application dans la littérature, il est difficile de comparer les résultats entre les différentes études. Cette comparaison est d'autant plus aléatoire que peu d'auteurs rapportent une évaluation de la compliance et/ou l'incidence des complications.

En conclusion, le traitement optimal par les AINS n'est pas clairement défini. En effet dans la littérature, on trouve différents schémas de

dosage et de durée d'administrations des AINS reflétant ainsi l'expérience de chaque centre. A Lausanne, nous donnons l'indométacine à raison de 2×50 mg/jour pendant une semaine. Par ailleurs, on est en droit de se poser la question

de l'intérêt d'un traitement «systémique» et non sélectif avec toutes les complications encourues aux malades pour prévenir un problème purement «local».

Radiothérapie postopératoire

La radiothérapie externe postopératoire pour la prévention de l'ossification hétérotopique est apparue dès les années 70 grâce à l'équipe américaine de l'université de Rochester [5]. Les radiations ionisantes appliquées précocement après l'intervention chirurgicale, agissent sur les cellules mésenchymateuses en empêchant leur différenciation en ostéoblastes. Plusieurs études rétrospectives ont démontré l'efficacité de la radiothérapie externe précoce quand une dose totale de 20 Gy (2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine) en 2 semaines [5, 30, 31] est appliquée. Le traitement postopératoire, bien qu'efficace, présente plusieurs inconvénients. Le premier est bien entendu, la durée de ce traitement.

Bien souvent les patients resteront à l'hôpital. Ce qui équivaut à une majoration considérable des coûts. Par ailleurs, l'intervention radiothérapeutique après l'intervention chirurgicale sera considérablement compliquée par l'inconfort des malades transférés du lit sur la table de traitement. Par ailleurs, il ne faut pas scotomiser le risque de carcinogenèse aux doses utilisées, même si ce risque est infiniment petit.

Plusieurs équipes ont mené des études prospectives en analysant la faisabilité d'une réduction de dose à 10 Gy (2 Gy par fraction), administrée en 5 à 7 jours, en comparant les résultats généralement à un groupe historique [32, 33]. Ces travaux ont conclu à l'efficacité de 10 Gy avec un taux de complications comparable (fracture du grand trochanter et luxation de la prothèse).

Le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie externe a été étudié extensivement aussi bien sur des modèles animaux que chez l'homme. Au niveau expérimental, Chalmers et al. [34] ont démontré qu'une irradiation faite 2 semaines après l'implantation d'os décalcifié dans le muscle de l'animal, n'était pas capable de contrer son développement. Kantorowitz et al. [35] affirment qu'il n'y a aucune différence si on irradie l'animal une heure avant la chirurgie ou 2 jours après.

Au niveau clinique on retrouve les mêmes principes. Coventy [18] clame la nécessité d'appliquer le traitement dans les cinq jours si on veut en assurer son succès. Dans le même esprit,

MacLennan [30] et Sylvester [16] rapportent un taux plus élevé d'ossification hétérotopique si la radiothérapie a été donnée après le 4^{ème} jour et par conséquent proposent d'initier le traitement actinique dès le 1^{er} jour postopératoire. Ceci est conforme également à l'approche préconisée par Anthony [32] et Ayers [33]. Il semblerait donc que les mécanismes à l'origine des ossifications hétérotopiques sont radiosensibles mais il faut intervenir rapidement.

Une autre question non résolue est la dose requise. A cet effet, on peut se baser sur les données rétrospectives de Blount [36], Lo [37] et les résultats des essais randomisés de Konski [38] et Seegenschmidt [39]. Dans l'étude de Blount, 82 malades à haut risque ont été traités pour 97 hanches entre 1980 et 1986. Pour cet auteur, une dose unique de 7 Gy, 8 Gy en 2 fractions ou un traitement conventionnel de 20 Gy en 5 fractions, donne des résultats similaires. Ceci a été confirmé par Lo et al. [37].

Deux études randomisées ont été publiées concernant la recherche du schéma optimal. Konski en 1990 a comparé une dose unique de 8 Gy à un traitement fractionné de 10 Gy en 5 fractions. Cette étude prospective confirme la faisabilité d'une dose unique de 8 Gy. La différence en efficacité entre ces deux schémas de traitement est plus difficile à évaluer vu le nombre très limité de malades. Une étude prospective randomisée allemande conduite par Seegenschmidt a étudié trois schémas: 5 fractions à 2 Gy, 10 fractions à 2 Gy et $5 \times 3,5$ Gy. De nouveau, le nombre de malades est restreint pour chaque bras ce qui rend toute conclusion hasardeuse.

Un seul essai randomisé [20] publié récemment a comparé l'efficacité d'une irradiation postopératoire précoce (en utilisant une dose unique de 5 ou 7 Gy) à un traitement par les AINS (2×50 mg d'indométacine pendant une semaine). Cette étude a montré la supériorité de la RTH à dose unique de 7 Gy (11,1% d'ossifications hétérotopiques) par rapport aux AINS (16%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative. L'incidence des ossifications hétérotopiques symptomatiques, à savoir Brooker grade 3 et 4, est nettement in-

Tableau 2

Résultats des études randomisées sur la prévention des ossifications hétérotopiques.

auteurs	patients	bras	traitements		rechutes*		
					(%)	valeur-p	
Kölbl et al. [20]	113	A	AINS**		16%	<0,015	
	95	B	RT postop	1×7 Gy	11,1%	<0,0001	
	93	C	RT postop	1×5 Gy	30,1%		
Seegenschmiedt et al. [4]	131	A	RT postop		5×2 Gy	11%	NS
	118	B	RT postop		5×3,5 Gy	6%	
	80	A	RT préop		1×7 Gy	19%	<0,01
	81	B	RT postop		5×3,5 Gy	5%	

* grade selon Brooker [6]

** indométacine 2× 50 mg/jour pendant une semaine

féricure dans le groupe de RTH à 7 Gy par rapport aux AINS. Par contre, on note 30% d'incidence d'ossifications hétérotopiques dans le groupe de RTH à dose unique de 5 Gy et ce niveau de dose est probablement inefficace (tab. 2).

En conclusion, la radiothérapie externe semble

être efficace mais le schéma idéal n'est pas établi. Il est clair qu'un schéma constitué d'une seule fraction comporte plusieurs avantages: il réduit nettement l'inconfort du malade et il ne provoque pas de surcharge au niveau du temps machine dans des départements de radio-oncologie souvent déjà très sollicités.

Radiothérapie préopératoire

Le principe de l'irradiation préopératoire est basé sur les travaux de Kantorowitz et al. [35]. Le modèle expérimental est un modèle de rat; on implante de la matrice osseuse décalcifiée dans le muscle quadriceps de l'animal que l'on a préalablement irradié à des doses uniques de 3, 8, 18, 24 et 30 Gy. Un groupe de rats a été irradié une heure et 48 h avant l'implantation chirurgicale et un autre groupe 48 h après. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe d'animaux traités 48 h avant l'implantation avec une dose unique de 8 Gy. Sur la base de ces travaux, cette équipe lance le 1^{er} essai randomisé [19] entre une RTH prophylactique préopératoire (4 h) versus postopératoire (48 h) chez 122 patients traités par une dose unique de 7–8 Gy. Les 98 patients évalués au moment de l'analyse (55 préopératoires, 43 postopératoires) ne montrent aucune différence significative ni sur la survenue globale des ossifications hétérotopiques (26% préop. versus 28% postop.) ni sur le grade de Brooker 3 ou 4 (2% versus 5% respectivement). Dans un autre essai allemand (40), on a randomisé 84 malades entre 7 Gy administrés 4 h avant la chirurgie et un traitement dans les 3 jours en postopératoire de 5 fractions de 3,5 Gy, ce qui correspond à une dose totale de 17,5 Gy. A six mois, seulement 44 patients ont pu être évalués. 2/23 patients ont présenté des rechutes radiologiques dans le groupe traité en préopératoire et 1/21 dans le groupe postopératoire. Les auteurs concluent que les deux modalités sont

efficaces pour la prévention des ossifications hétérotopiques.

La même équipe allemande [4] vient de publier les résultats finaux de leurs deux études randomisées chez 410 patients qui ont déjà été publiées avec un nombre limité de patients en 1993 [39] et 1994 [41] en utilisant de la RT pré- et postopératoire (tab. 2).

Cette équipe conclut que le schéma de RTH fractionnée postopératoire (5×3,5 Gy) donne un faible taux de rechute radiologique. Le groupe de malades irradiés en préopératoire à une dose unique de 7 Gy révèle un taux élevé d'échec du traitement. Ceci est dû à un sous-groupe de patients qui ont été irradiés avant l'excision de leur ossification hétérotopique et si on les enlève de l'analyse, les résultats deviennent tout à fait comparables.

Ces études confortent la place de la RTH en préopératoire comme une modalité thérapeutique pour la prévention des ossifications hétérotopiques. Son avantage est avant tout le confort du malade, la facilité du traitement et la réduction des éventuelles complications dues aux manipulations et au transport dans la période postopératoire.

Conclusion

De ces essais randomisés et publiés, on peut raisonnablement conclure à la supériorité de la radiothérapie postopératoire (dose unique de 7

Gy) par rapport aux AINS pour la prévention des ossifications hétérotopiques. Par ailleurs, la radiothérapie pré et postopératoire donnent des résultats équivalents. Si en effet l'approche pré et postopératoire sont aussi efficaces, il est

clair que l'approche préopératoire comporte certains avantages, tels que le confort du malade, la facilité du traitement et la réduction du taux de complications.

Références

- Gregoritch SJ: Prevention of heterotopic ossification. a paradigm for the evolving role of radiation therapy in benign disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:981-3.
- Lazansky MJ. Complications revisited. The debit side of total hip replacement. *Clin Orthop* 1973;95:96-103.
- Rosendahl S, Christoffersen JK, Norgaard M. Para-articular ossifications following hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1977;48:400-4.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Henning F, Sauer R. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:161-71.
- Parkinson JR, Everts CM, Hubbard LF. Radiation therapy in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. In the Hip: Proceedings of the Tenth Open Scientific Meeting of the Hip Society. St. Louis: C.V. Mosby; 1982. p. 211-27.
- Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and method of classification. *J Bone Joint Surg* 1973;55:1629-32.
- Ritter MA, Vaughan RB. Ectopic ossification after total hip arthroplasty: Predisposing factors, frequency and effect on results. *J Bone Joint Surg* 1977;59A:345-51.
- Bisla RS, Ranawat CS, Inglis AE. Total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis with involvement of the hip. *J Bone Joint Surg* 1976;58:233-6.
- Bosse MJ, Poka A, Reinert CM, Ellwanger F, Slawson R, McDewitt ER. Heterotopic ossification as a complication of acetabular fracture: Prophylaxis with low-dose irradiation. *J Bone Joint Surg* 1988;70A:1231-7.
- Ghalambor N, Matta JM, Bernstein L. Heterotopic ossification following operative treatment of acetabular fracture: an analysis of risk factors. *Clin Orthop* 1994;305:96-105.
- Johnston EE, Kay RM, Dorey FJ. Heterotopic ossification prophylaxis following operative treatment of acetabular fracture. *Clin Orthop* 1994;305:88-95.
- Blasingame JP, Resnick D, Coutts RD. Extensive spinal osteophytosis as a risk factor for heterotopic bone after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1981;161:191-7.
- Pedersen NW, Kristensen SS, Schmidt SA, Pedersen P, Kjaersgaard-Andersen P. Factors associated with heterotopic bone formation following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108:92-5.
- Pellegrini VD, Kanski AA, Gastel JA, Rubin P, Everts CM. Prevention of heterotopic ossification with irradiation after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1992;74A:186-200.
- Vastel L, Kerboull L, Anract P, Kerboull M. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty: risk factors and prevention. *Revue du Rhumatisme* 1998;65(4):238-44.
- Sylvester JE, Greenberg P, Selch MT, Thomas BJ, Amstutz H. The use of postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:471-6.
- Dahl HK. Kliniske Observasjoner. In: Symposium on arthrose. Norway: Blindern; 1975:37-46.
- Coventry MB, Scanlon PW. The use of radiation to discourage ectopic bone. *J Bone Joint Surg* 1981;63:201-8.
- Gregoritch SJ, Chadha M, Pellegrini VD, Rubin P, Kantorowitz DA. Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:55-62.
- Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Krauss U, Flentje M, Eulert J. Randomized trial comparing early postoperative irradiation versus the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:961-6.
- Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1985;56:25-7.
- Goutallier D, Colmar M, Penot P. Periprosthetic ossification of the hip: Role of the duration of postoperative indomethacin therapy in the prevention of ossifications and role of sclerated acetabulum in the occurrence of ossification. *Rev Cir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1993;79:22-8.
- Wurnig C, Eyb R, Auersperg V. Indomethacin for prevention of ectopic ossification in cementless hip arthroplasties. A prospective 1-year study of 100 cases. *Acta Orthop Scand* 1992;63:628-30.
- Kjaersgaard-Andersen P, Ritter M. Short-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory medications to prevent heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1992;279:157-62.
- Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1985;56:25-7.
- Schmidt SA, Kjaersgaard-Anderson P, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P, Nielsen JB. The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized double-blind clinical trial. *J Bone Joint Surg* 1988;70:834-8.
- Cella JP, Salvati EA, Sculco TP. Indomethacin for the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Effectiveness, contraindications, and adverse effects. *J Arthroplasty* 1988;3:249-62.
- Knahr K, Salzer R, Frank P, Blauensteiner W. Heterotopic ossification with total hip endoprotheses in various models of thrombosis prophylaxis. *J Arthroplasty* 1988;3:1-8.
- McMahon JS, Waddell JP, Morton J. Effects of short-course indomethacin on heterotopic bone formation after uncemented total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1991;6:259-64.
- MacLennan I, Keys HM, Everts CM, Rubin P. Usefulness of postoperative hip irradiation in the prevention of heterotopic bone formation in a high risk group of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:49-53.
- Parkinson JR, Everts CM. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Adv Orthop Surg* 1984;7:18-22.
- Anthony P, Keys H, Everts CM, Rubin P, Lush C. Prevention of heterotopic ossification bone formation with early postoperative irradiation in high-risk patients undergoing total hip arthroplasty: Comparison of 10 Gy vs 20 Gy schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:365-9.
- Ayers DC, Everts CM, Parkinson JR. The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1986;68A:1423-30.
- Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in the soft tissue. *J Bone Joint Surg* 1975;57B:36-45.
- Kantorowitz DA, Miller GJ, Ferrera JA, Ibbot GS, Fisher R, Ahrens CR. Preoperative versus postoperative irradiation in the prophylaxis of heterotopic bone formation in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1431-8.

- 36 Blount LH, Thomas BJ, Tran L, Selch MT, Sylvester JE, Parker RG. Postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone: Analysis of different dose schedules and shielding considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19: 577–81.
- 37 Lo TC, Healy WL, Corall DJ, Dotter WE, Pfeifer BA, Torgerson WR, Wasilewski SA. Heterotopic bone formation after hip surgery: prevention with single-dose postoperative hip irradiation. *Radiology* 1988;168:851–4.
- 38 Kanski A, Pellegrini V, Poulter C, De Vanny J, Rosier R, Everts CM, et al. Randomized trial comparing single dose versus fractionated irradiation for prevention of heterotopic bone: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1139–42.
- 39 Seegenschmidt MH, Goldmann AR, Wölfel R, Hohmann D, Beck H, Sauer R. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: randomized high-versus low-dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993;26:271–4.
- 40 Kanski AA, Pellegrini VD. Postoperative irradiation for prevention of heterotopic bone after total hip arthroplasty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:809–11.
- 41 Seegenschmidt MH, Martus P, Goldmann AR, Wölfel R, Keilholz L, Sauer R. Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification: First results of a randomized trial in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:63–73.