



Cours du GOLF Novembre 2015

Prise en charge spécifique des
métastases osseuses des
cancers broncho-pulmonaires

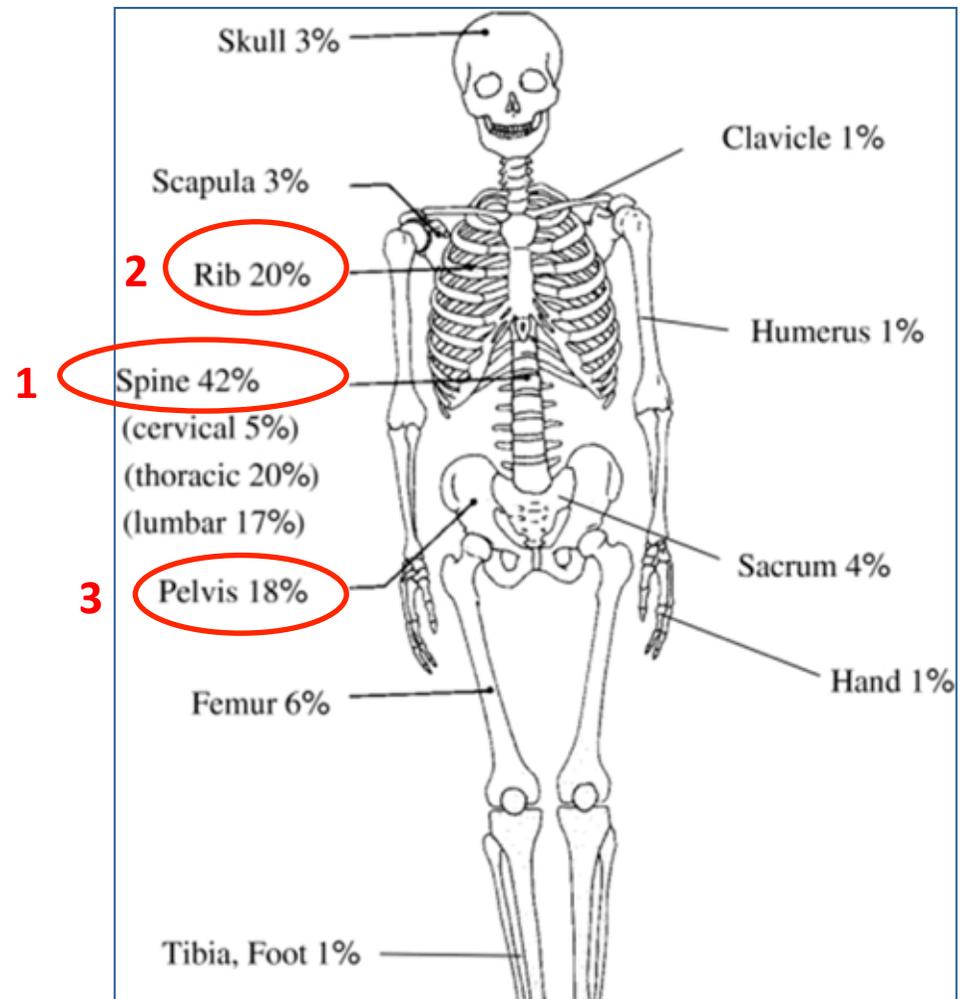
Pascale Jacoulet
Service de Pneumologie
CHU Besançon

Métastases osseuses des cancers du poumon

- Le site primitif pulmonaire est un facteur de mauvais pronostic en cas de métastases osseuses.

- 20 à 40% des patients présentent des métastases osseuses au diagnostic ou au cours de l'évolution d'un cancer du poumon.

- Métastases osseuses multiples (80%): plus fréquentes que les métastases solitaires (20%).

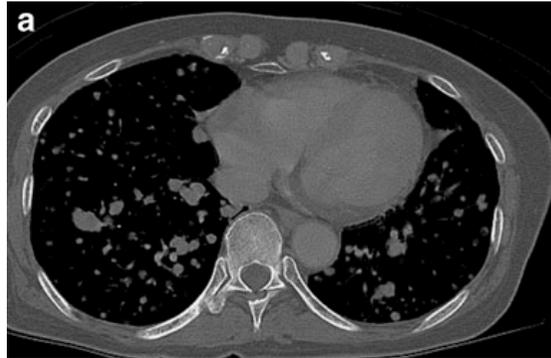


Particularités de l'évaluation radiologique

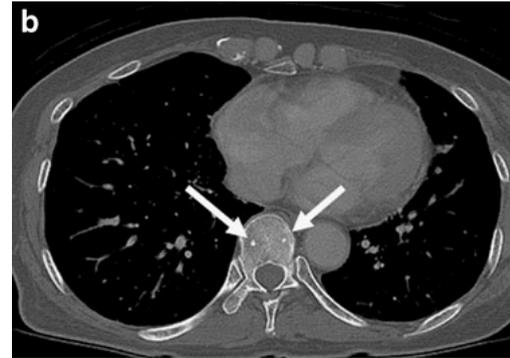
- Lire les scanners en fenêtres osseuses.
- Lésion osseuse non irradiée : **mesurable** selon **RECIST 1.1** si > 1 cm + parties molles adjacentes.
- L'ostéocondensation d'une métastase initialement lytique sans apparition de nouvelle lésion constitue une **réponse partielle**.
- La scintigraphie Tc99M peut montrer une fausse aggravation (réponse flare).
- Critères **PERCIST** (TEP-TDM): évaluer la réponse métabolique en pourcentage lorsqu'il n'y a pas de modification anatomique au scanner. La diminution de l'activité métabolique indique une réponse souvent corrélée à une meilleure survie.
- IRM: métastase symptomatique infra-radiologique; compression médullaire.

Évaluation radiologique: pas de conclusion hâtive!

Avant traitement



Après traitement



F, 71 ans, métas osseuses initiales non détectables, réponse pulmonaire

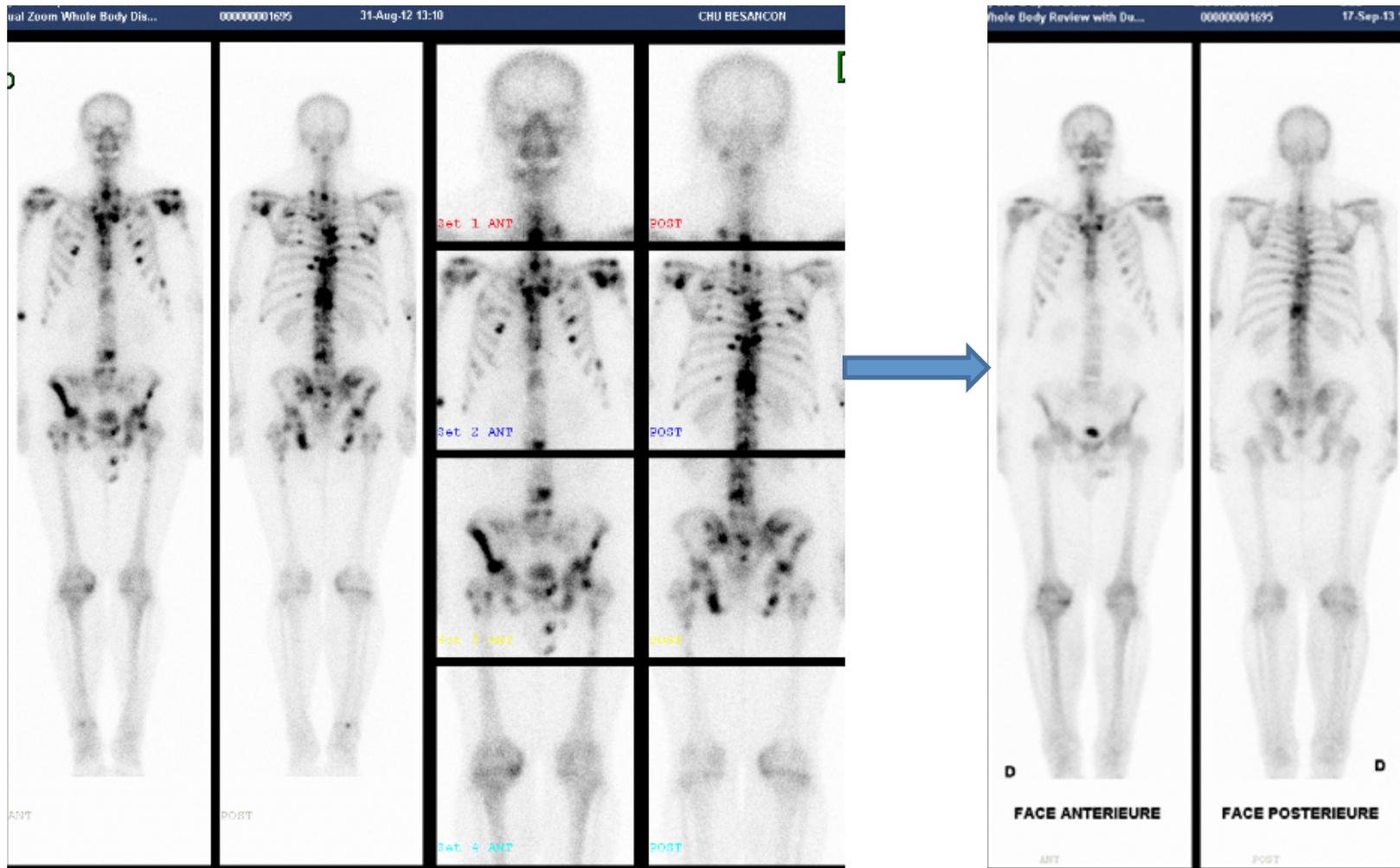


F, 59 ans, métas osseuses initialement lytiques, réponse LSD

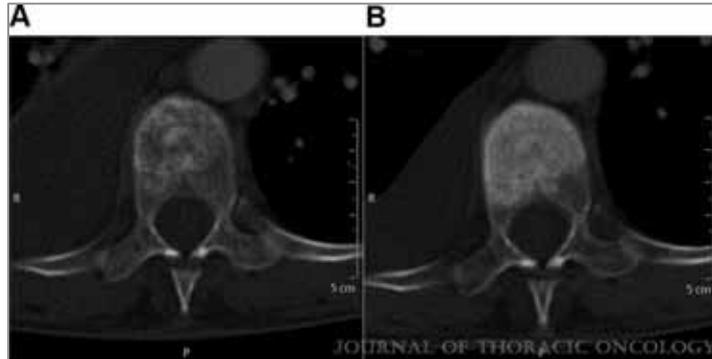


Apport de la scintigraphie.

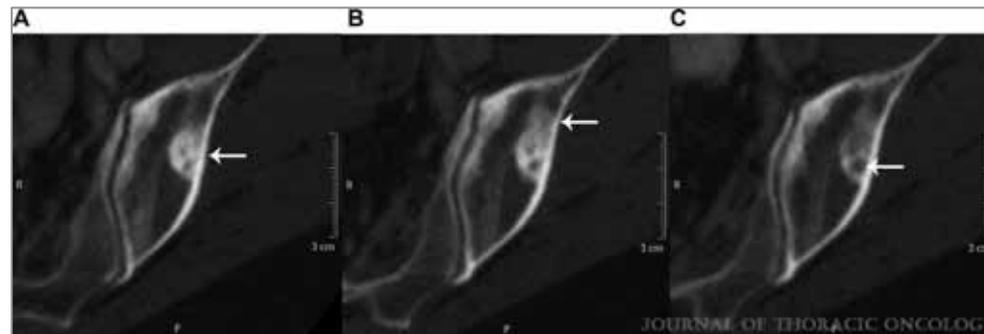
Métastases osseuses d'un adénocarcinome: résultat après chimiothérapie de 1^{ère} ligne



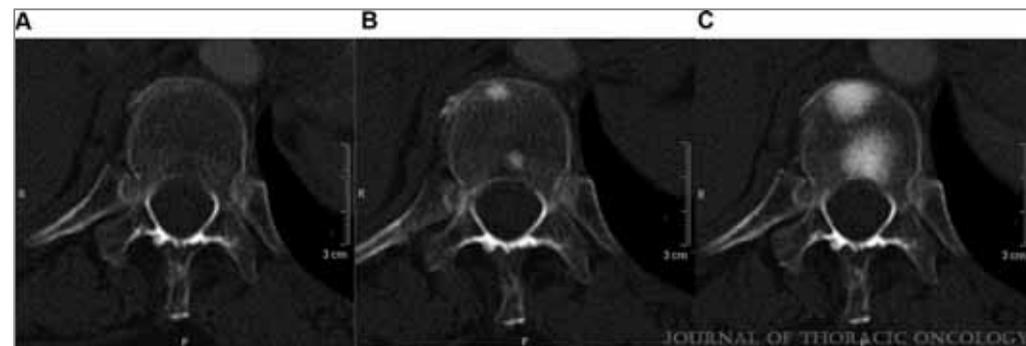
Adénocarcinomes avec délétion exon 19 EGFR



Réaction ostéoblastique sous TKI:
risque d'interprétation erronée



- A. Bilan initial
- B. Réponse
- C. Progression



S Ansen et al. J Thorac Oncol 2010; 5 (3): 407-9.

SRE: définition, facteurs favorisants

SRE (skeletal related event): concerne la moitié des CBNPC avec métastases osseuses

- Radiothérapie antalgique ou décompressive (50-70%)
- Fracture pathologique (7-35%)
- Compression médullaire (1-15%)
- Chirurgie orthopédique (0-9%)
- [Hypercalcémie (1-20%)]



Facteurs prédictifs de SRE (risque de 1^{er} SRE)

variable	A. Univariée (p)	A. Multivariée (OR)	p
sexe	0,04	0,68	0,28
âge > 50	0,68	NA	
IMC	0,36	NA	
Tabac*	< 0,001	2,80 [1,32 – 6]	0,007
PS 0-1 vs 2-3	0,57	NA	
histologie	0,03	1,55	0,17
TKI	0,02	0,64	0,16

*tabac associé à l'ostéoporose et à l'absence de mutation EGFR

Facteurs prédictifs d'un rapide délai de survenue du 1^{er} SRE

variable	A. Univariée (p)	A. Multivariée (OR)	p
sexe	0,15	NA	0,28
âge	0,64	NA	
IMC	0,18	NA	
PS	0,23	NA	
Tabac	0,004	1,75 (1,05 – 2,92)	0,03
Histologie (non ADK)	<0,001	1,59 (1,14 – 2,22)	0,007
Pas de TKI (30% pts)	<0,001	2,12 (1,49 – 3)	<0,001

Sont aussi des facteurs de risque de survenue de SRE(s) tout au long de l'évolution

Risque de SRE en cas de mutation EGFR et traitement par TKI

Comparaison avec pts non mutés EGFR traités par doublet à base de sel de platine

- Métastases plus souvent ostéocondensantes
- Risque de SRE= 21 vs 36%
- Délai de survenue du 1^{er} SRE= 13 mois vs 6 mois

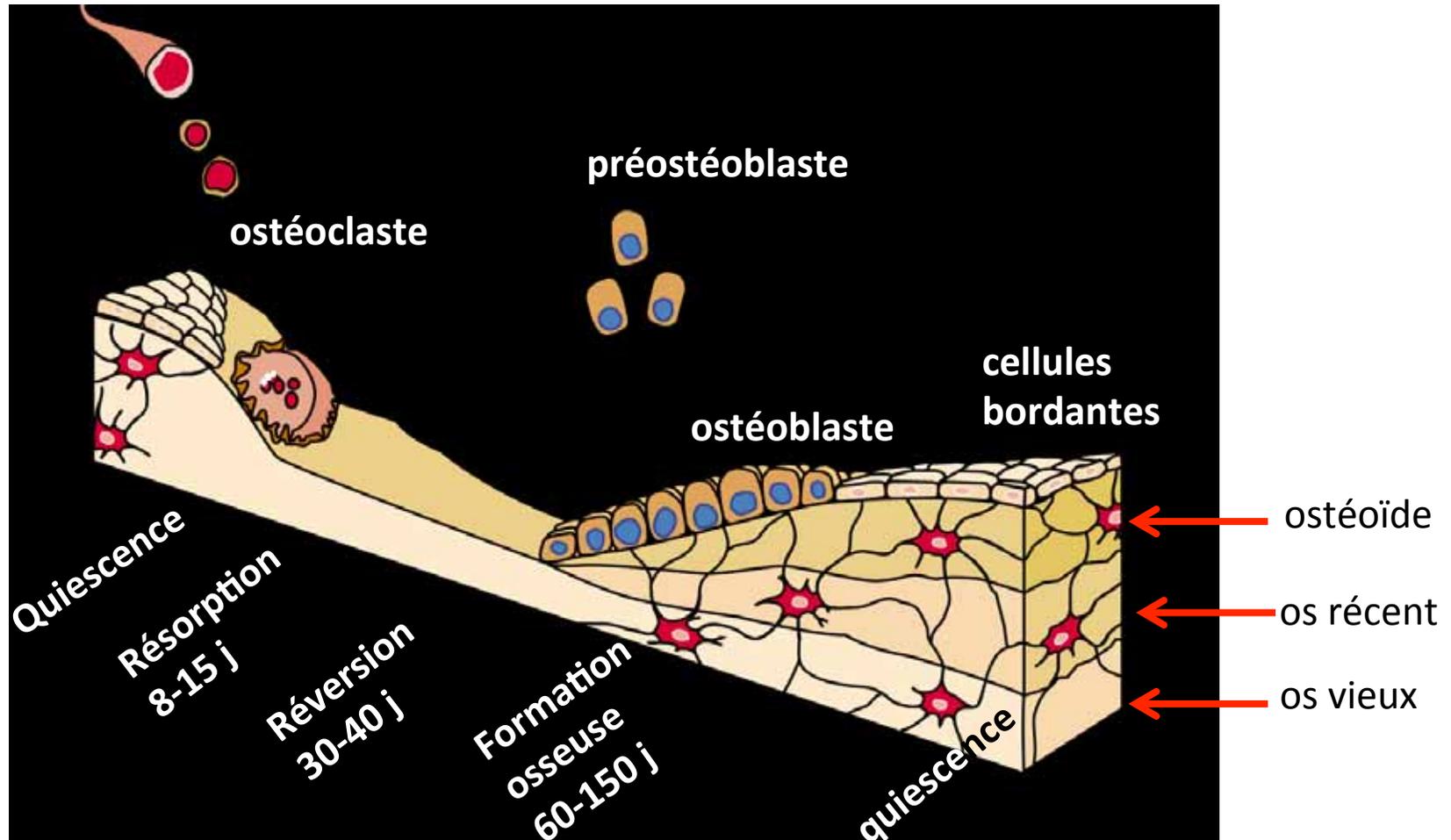
Traitements des métastases osseuses

- ❑ Systémiques: métastases multiples
 - Inhibiteurs de la résorption osseuse

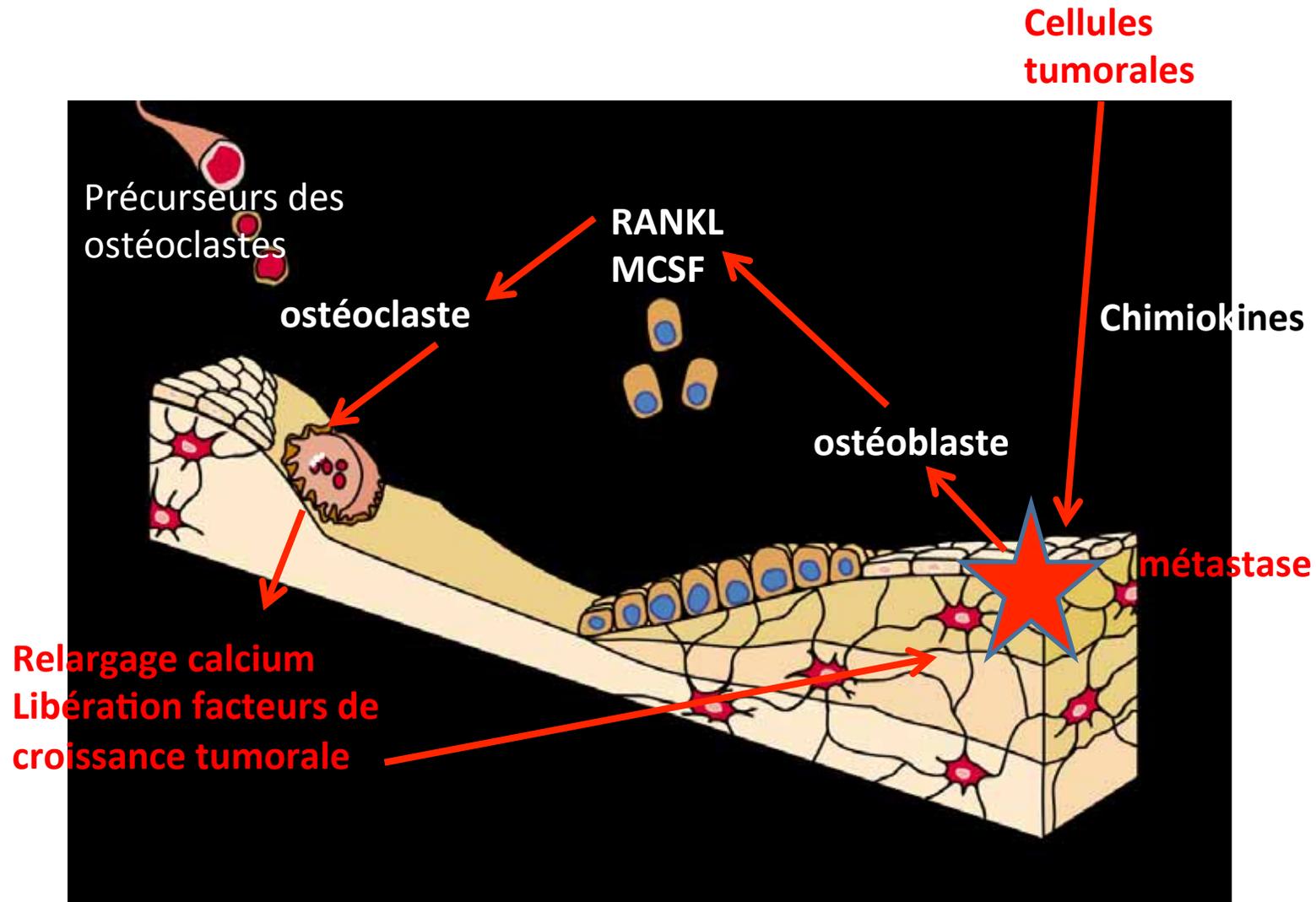
- ❑ Locaux: ≤ 2 sites métastatiques
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Cimentoplastie
 - Techniques ablatives

Représentation schématique du processus de remodelage osseux.

La dégradation du tissu osseux par les ostéoclastes est suivie par la formation d'un nouveau tissu minéralisé par les ostéoblastes

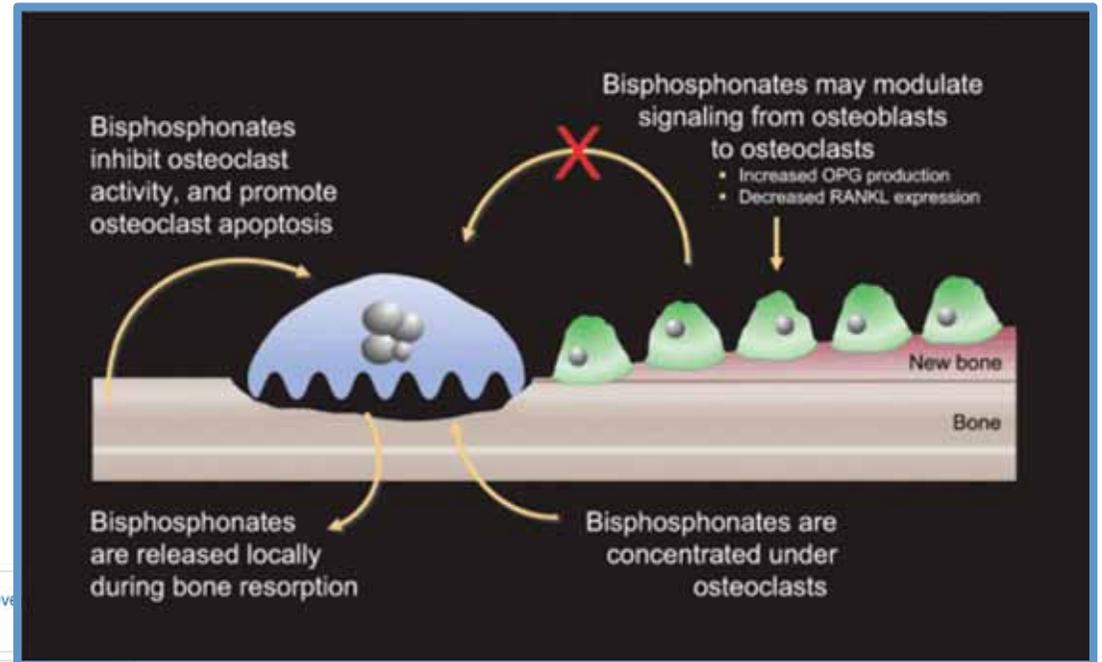


Formation des métastases osseuses



MCSF: macrophage colony stimulating factor; RANKL: Receptor Activator of NFκB ligand,

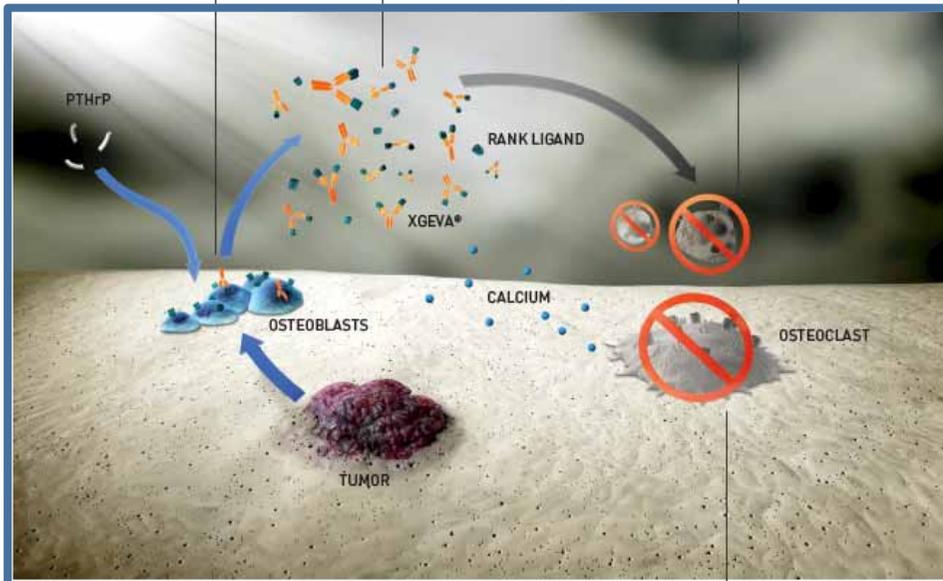
Mécanisme d'action des biphosphonates



1 Osteoblasts and other bone cells increase production of RANK Ligand in response to either PTHrP from remote tumor cells or factors produced from tumor cells in bone²

2 XGEVA[®] targets and binds to RANK Ligand, preventing activation of its receptor RANK on osteoclasts¹

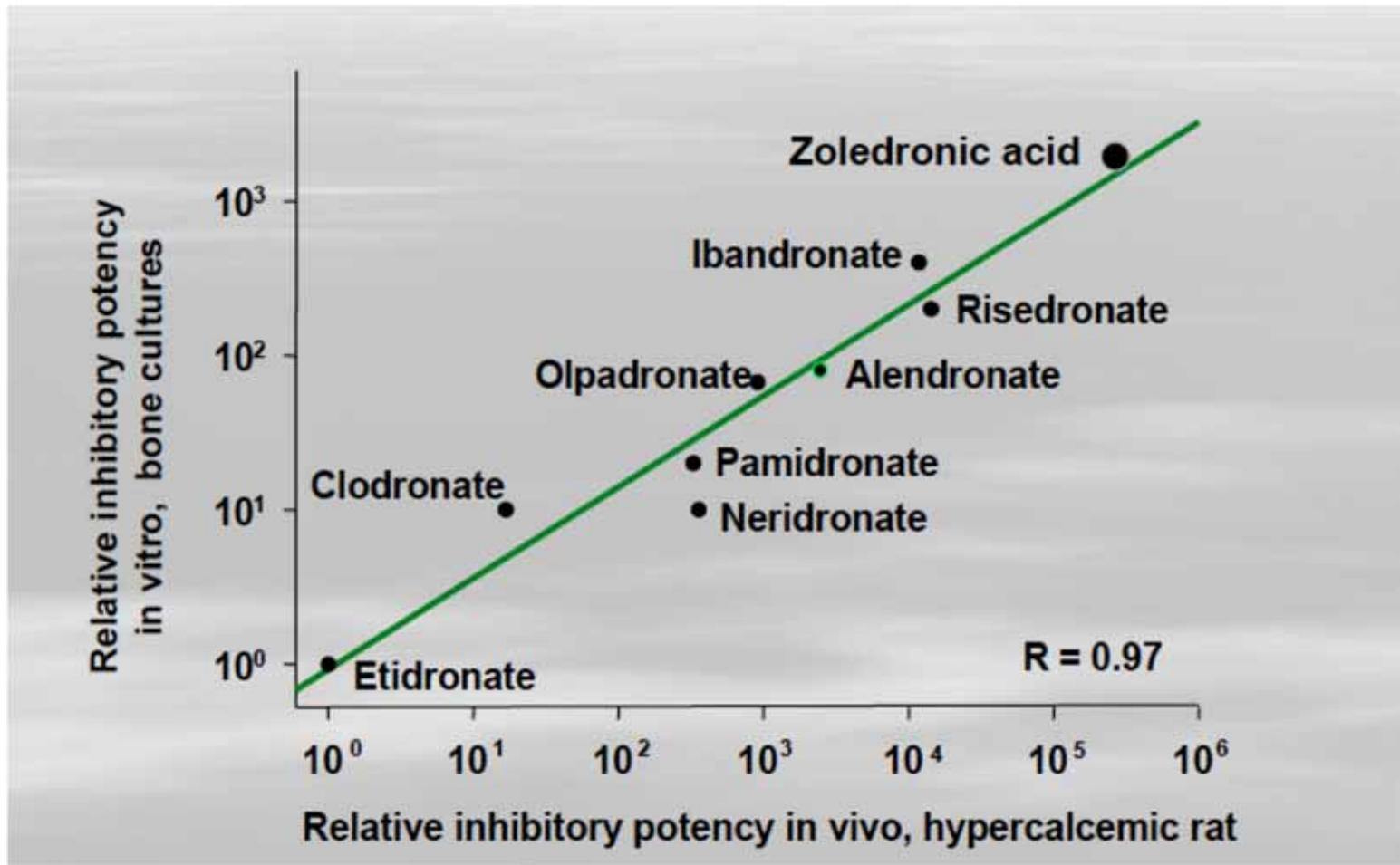
3 By binding to RANK Ligand, XGEVA[®] inhibits osteoclast formation, function and survival¹



4 XGEVA[®] prevents the maturation of osteoclasts, decreasing bone resorption and inhibiting calcium release¹

Mécanisme d'action du denosumab

Puissance des biphosphonates



Inhibiteurs de la résorption osseuse

Biphosphonates: mieux que placebo

Denosumab ou acide zolédronique?

Indications:

- **prévention des SRE des tumeurs solides avec métastases osseuses**
- **traitement de l'hypercalcémie maligne (AZ) réfractaire aux biphosphonates (D)**

Biphosphonates et denosumab diminuent la morbidité osseuse des cancers métastatiques

Plusieurs études randomisées

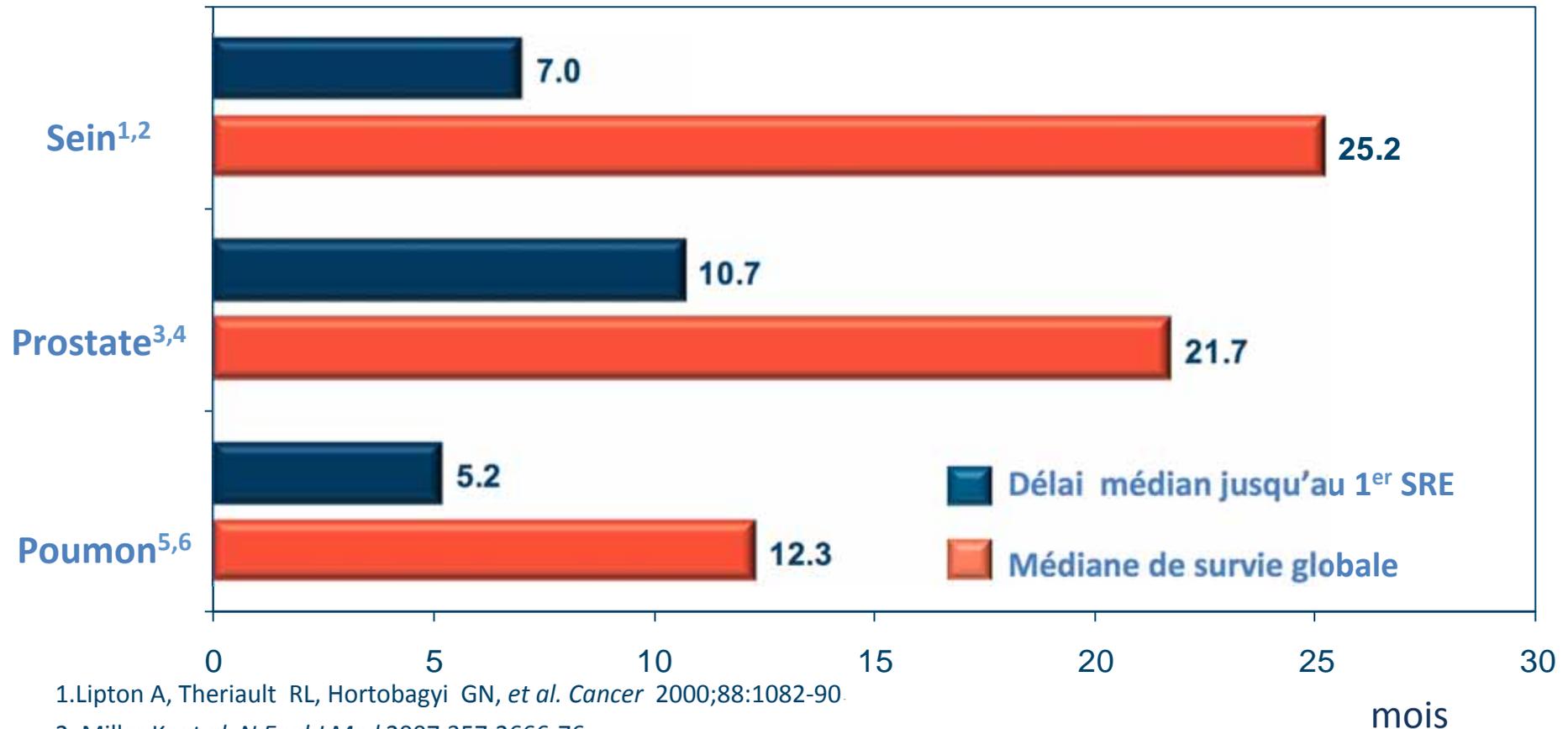
Prévention primaire / secondaire des SRE

- **Primaire = avant tout SRE, métas symptomatiques ou pas:**
 - Vs placebo, l'acide zolédronique réduit le nombre de SRE de 47 à 38% et retarde le délai de survenue du premier SRE de 163 à 230 jours.
 - Vs acide zolédronique, denosumab retarde le délai de survenue du premier SRE de 16 à 20 mois.
- **Secondaire (SRE révélateur du cancer ou traitement non débuté avant le 1^{er} SRE):**
 - Le risque de 2^{ème} SRE est augmenté de 41%.
 - Vs placebo, l'acide zolédronique diminue le risque de récurrence de 41 à 31%.

Rosen LS et al. *Cancer* 2004; 100:2613-21. Etude randomisée.

Henry D et al. *Support Care Cancer* 2014; 22:679-87. Etude randomisée.

Délai jusqu'à la 1^{ère} complication osseuse (SRE) et médiane de survie selon le type de cancer



1. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. *Cancer* 2000;88:1082-90

2. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.

3. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.

4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.

5. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. *Cancer* 2004;100:2613-21.

6. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.

DENOSUMAB vs ACIDE ZOLEDRONIQUE

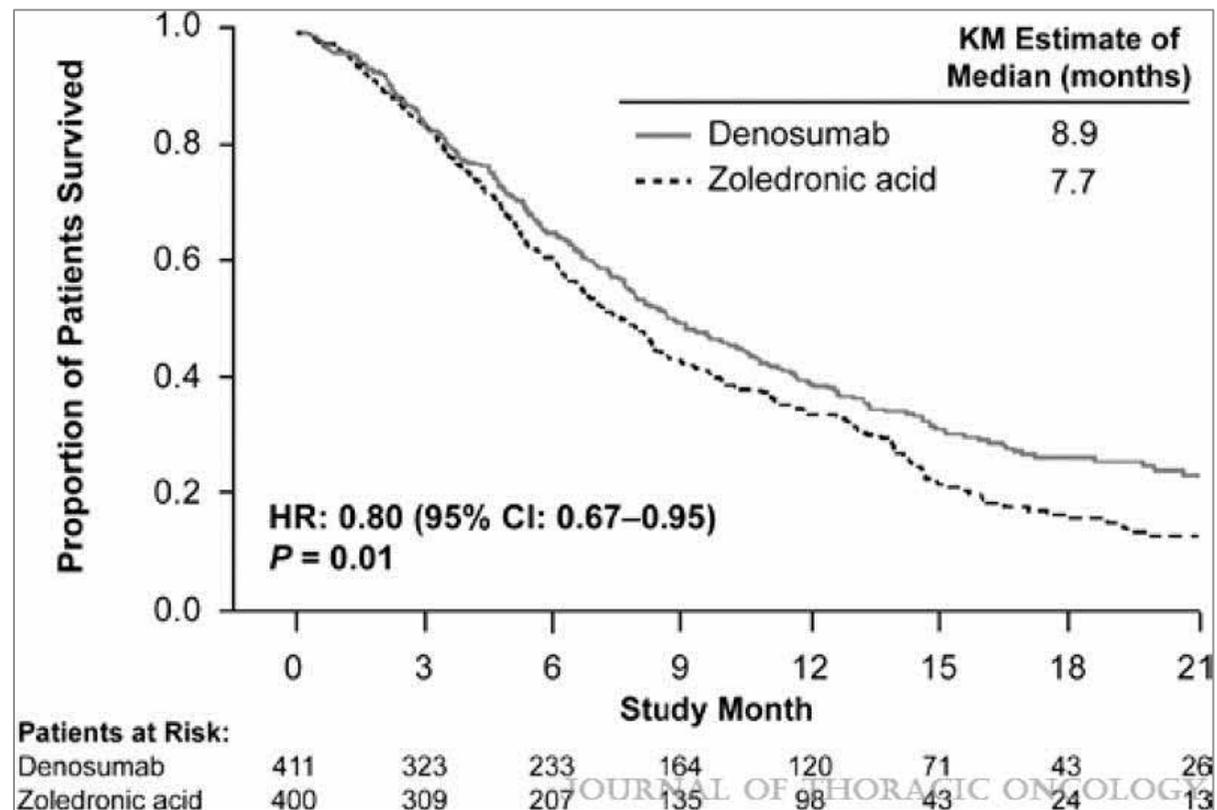
Etude randomisée dans les tumeurs solides et myélomes (sauf sein et prostate) (*)

Analyse de sous-groupe : survie globale des cancers bronchiques avec métastases osseuses

811 pts

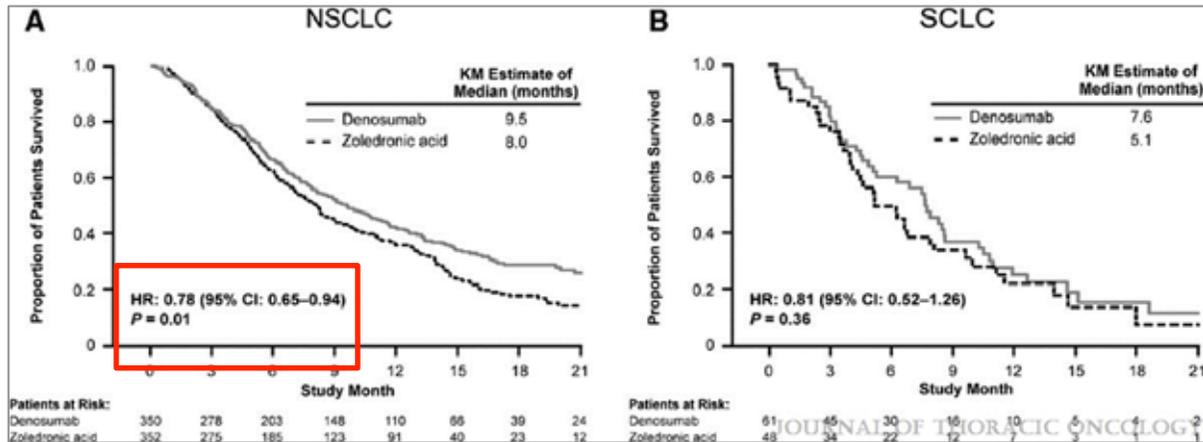


Objectif de l'étude
princeps=SRE

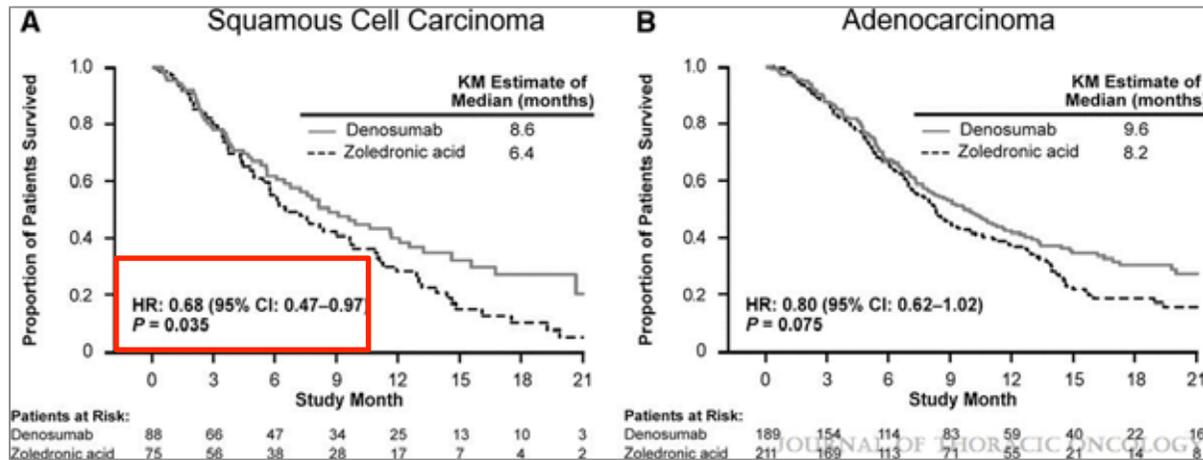


(*) Henry DH et al. J Clin Oncol 2011; 29:1125-32.
Scagliotti GV et al. J Thorac Oncol 2012; 7(12):1823-9.

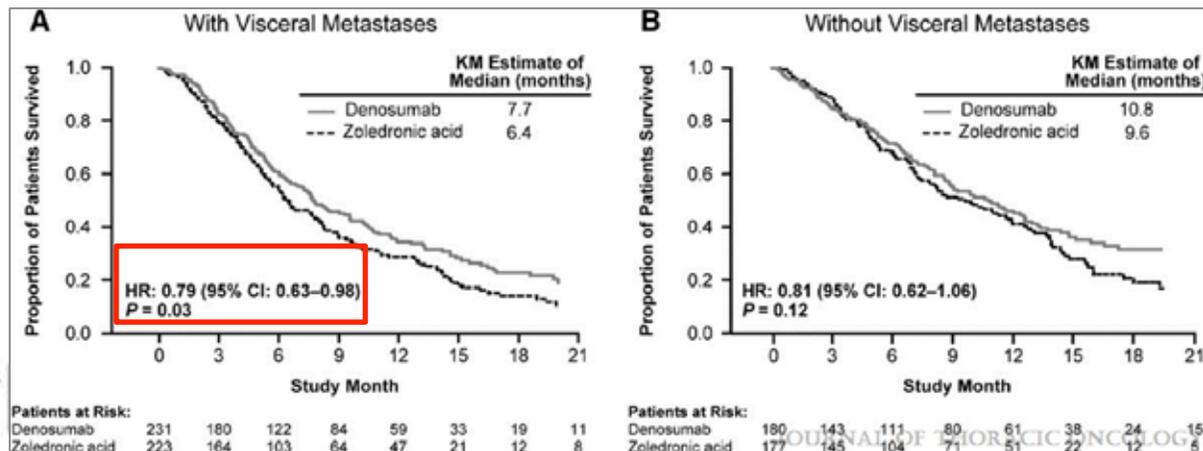
Selon l'histologie



SURVIE GLOBALE (cancers bronchiques)



Selon l'extension



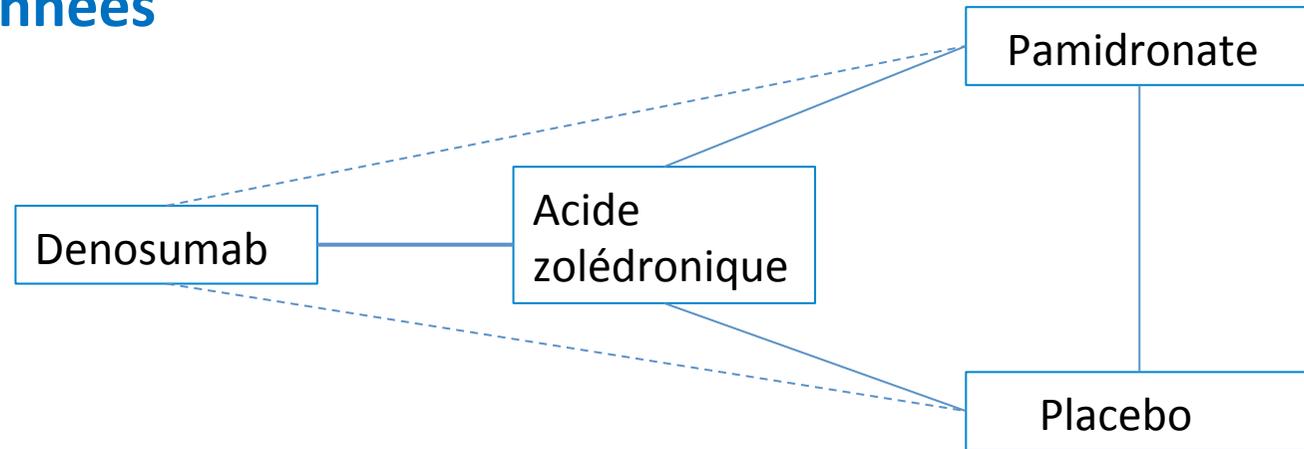
Scagliotti GV et al. J Thorac Oncol 2012; 7(12):1823-9.

REVUE SYSTEMATIQUE SELON COCHRANE

8 études sélectionnées

Sein

Lipton 2000
Kohno 2005
Stopeck 2010
Rosen 2003

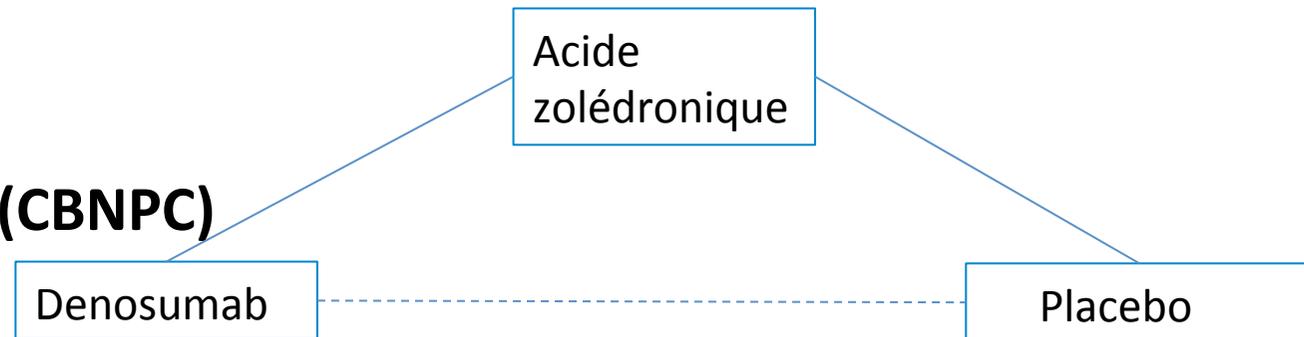


Prostate

Fizazi 2011
Saad 2002

Tumeurs solides (CBNPC)

Henry 2011
Rosen 2003

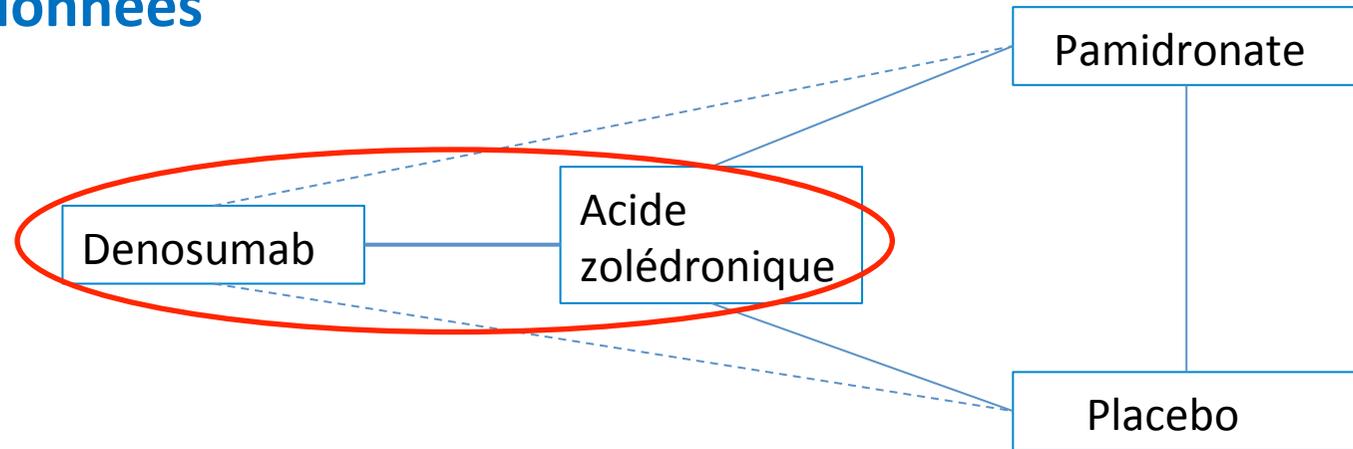


REVUE SYSTEMATIQUE SELON COCHRANE

8 études sélectionnées

Sein

Lipton 2000
Kohno 2005
Stopeck 2010
Rosen 2003

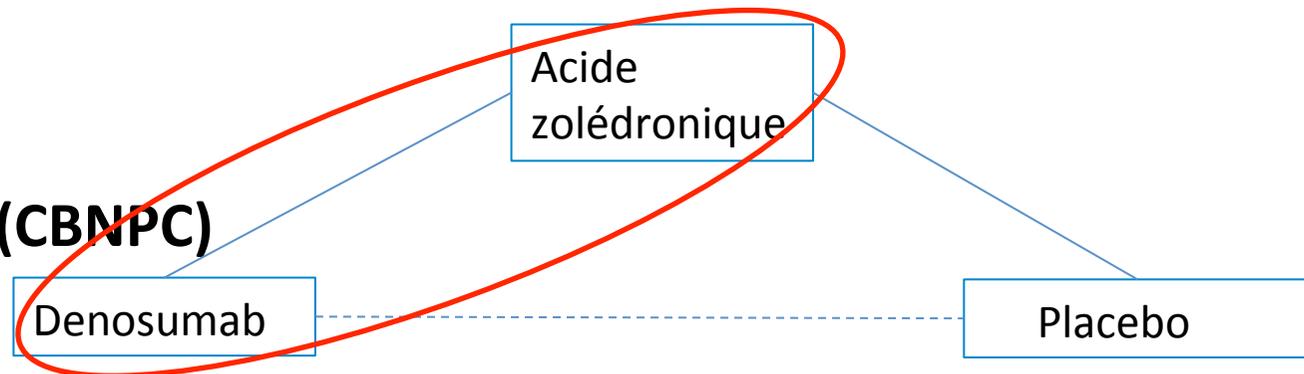


Prostate

Fizazi 2011
Saad 2002

Tumeurs solides (CBNPC)

Henry 2011
Rosen 2003



DENOSUMAB vs AC. ZOLEDRONIQUE: REVUE SYSTEMATIQUE COCHRANE
1: SRE (skeletal related event)

	Denosumab retarde la survenue du premier SRE	Denosumab diminue et retarde le risque d'avoir un ou plusieurs SRE
Prostate	+ 3,6 mois HR=0,82 [0,71-0,95]	RR=0,82 [0,71-0,94]
Sein	durée non atteinte HR=0,82 [0,71-0,95]	RR=0,77 [0,66-0,89]
Autres tumeurs solides	+ 4,3 mois HR=0,84 [0,71-0,98]	RR=0,90 [0,77-1,04]
CBNPC	HR=0,84 [0,64-1,10]	RR=0,87 [0,68-1,12]

DENOSUMAB vs AC. ZOLEDRONIQUE: REVUE SYSTEMATIQUE COCHRANE

2: DOULEUR , QUALITE DE VIE

- **Manque de données publiées**
- **Pas d'effet immédiat sur la douleur**
- **« Autres tumeurs solides » et cancers du sein: denosumab retarde l'apparition de la douleur**
- **Qualité de vie des cancers du sein améliorée par denosumab, mais pas de données pour les tumeurs solides**

DENOSUMAB vs AC. ZOLEDRONIQUE: REVUE SYSTEMATIQUE COCHRANE

3: SURVIE GLOBALE

- Sein: NS
- Prostate: NS

Malgré l'effet sur les SRE

- CBNPC:

denosumab améliore la survie globale:

HR=0,79 [0,65-0,95]

En dépit de l'absence
d'effet sur les SRE

confirme les données de l'analyse de sous-groupe de Scagliotti

Tolérance

Event <i>n</i> (%)	Denosumab N = 406	Zoledronic Acid N = 395
All adverse events	393 (96.8)	377 (95.4)
Serious adverse events	268 (66.0)	288 (72.9)
Fatal adverse events	183 (45.1)	189 (47.8)
Adverse events of interest		
Hypocalcemia	35 (8.6)	15 (3.8)
Osteonecrosis of the jaw	3 (0.7)	3 (0.8)

N, number of patients who received ≥ 1 dose of active study medication.

} Évènements liés au cancer inclus

Supplémentation en calcium (500 mg) et vit D (400 U) avec denosumab

Ostéonécrose de la mâchoire

Exposition osseuse non cicatrisée à 8 semaines



Prévention:

Panoramique dentaire et examen endo-buccal spécialisé avant et pendant traitement.

Soins dentaires appropriés préalables.

Hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

**Le risque augmente avec:
la durée du traitement,
l'âge avancé,
le tabac,
les corticoïdes, les anti-angiogéniques, la RxT**



Traitements des métastases osseuses

- Systémiques: métastases multiples
 - Inhibiteurs de la résorption osseuse

- Locaux: ≤ 2 sites métastatiques
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Cimentoplastie
 - Techniques ablatives



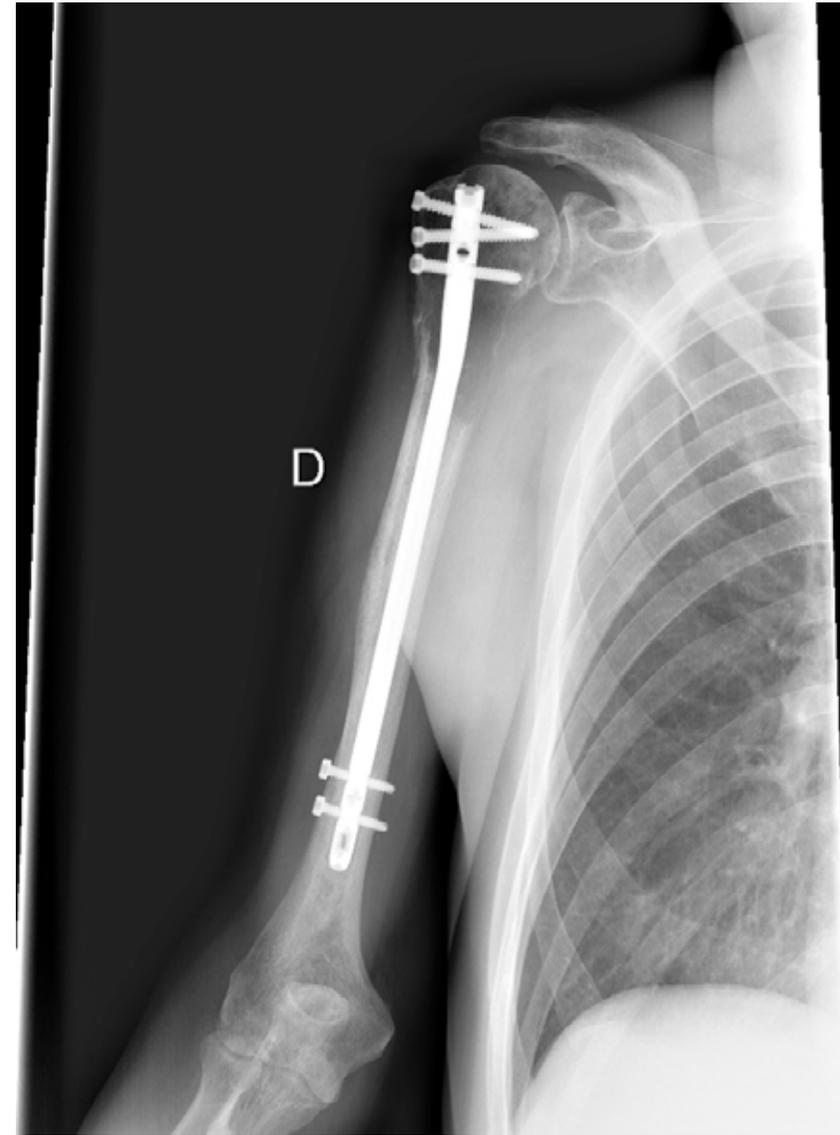
Détruire la tumeur
Stabiliser la fracture
Réduire la douleur



Enclouage fémoral



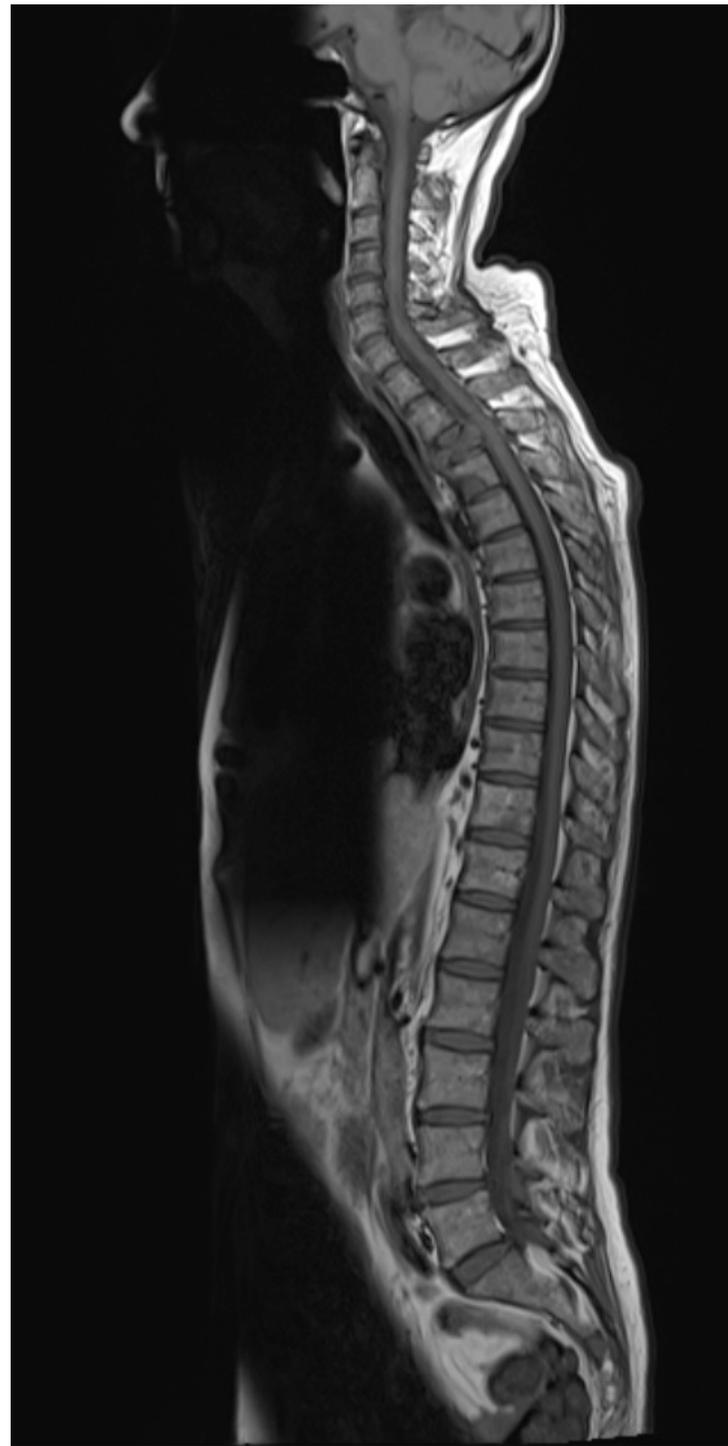
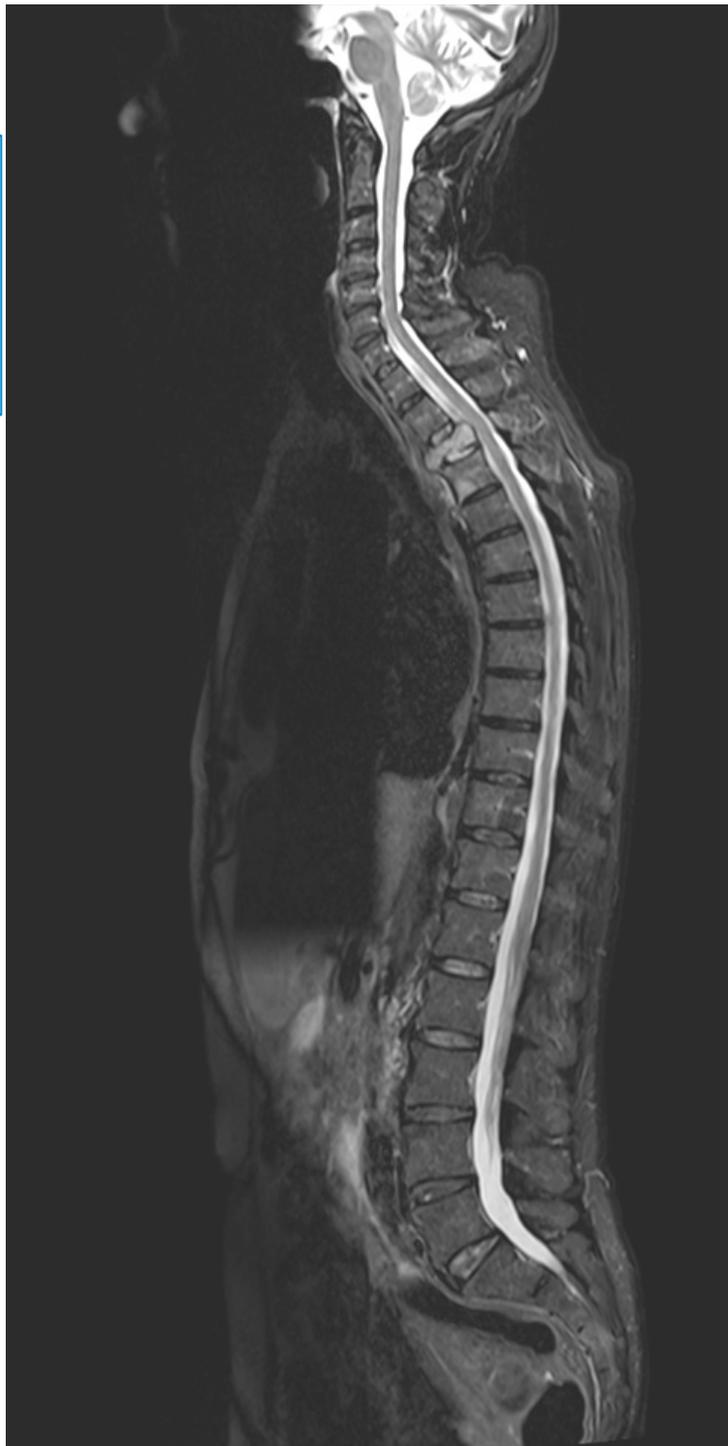
Enclouage huméral (pas de cimentoplastie sur os longs)



Métastases rachidiennes et compression médullaire

**Métastase
TH3 +
menace
médullaire**

**Chirurgie ou
Radiothérapie?**

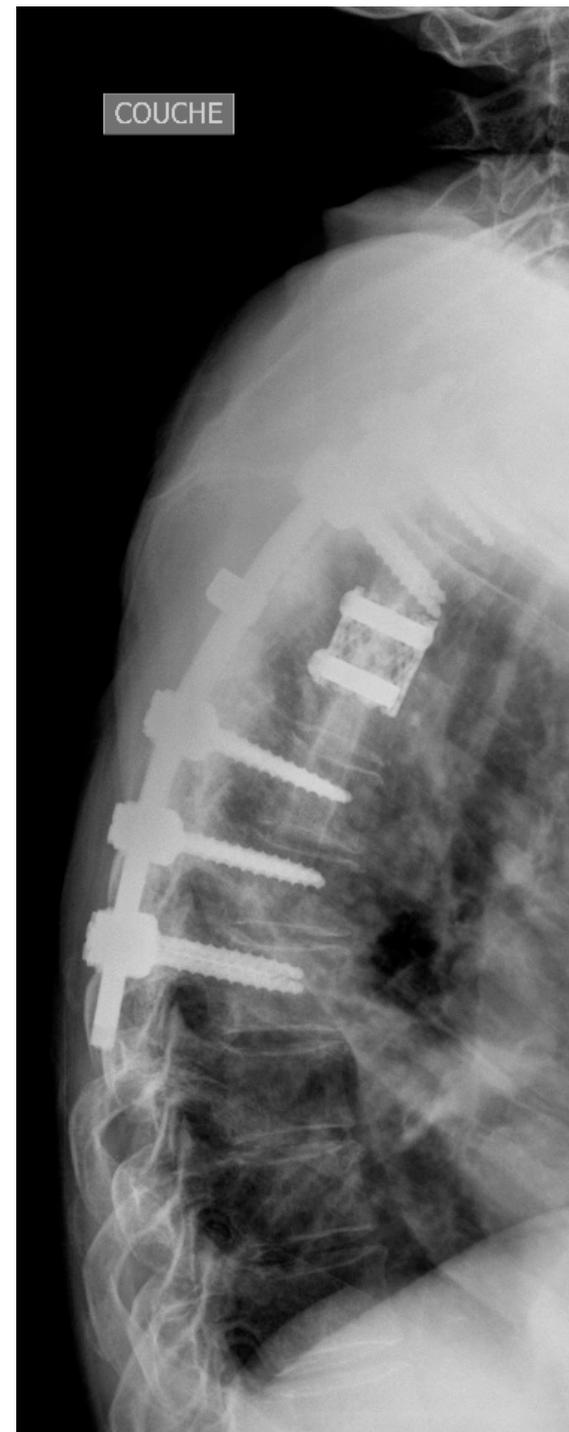
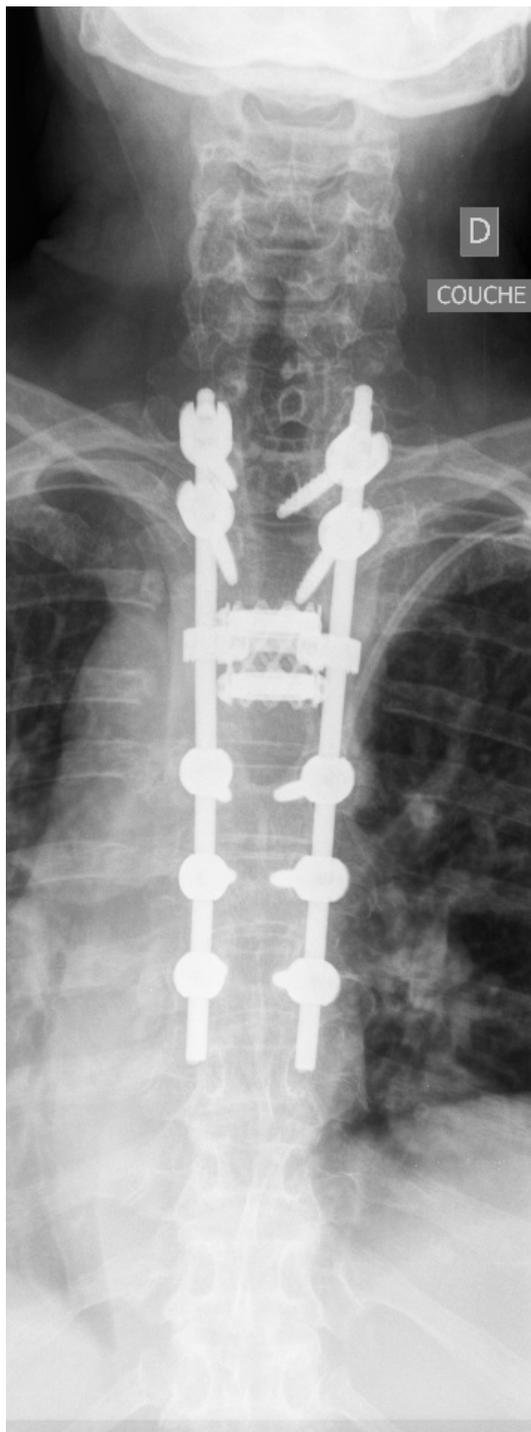


**Embolisation pré-
opératoire**

**Vertébroectomie
TH3 + cage**

**Radiothérapie post-
opératoire**

**= traitement
maximal**



Score évaluant l'instabilité rachidienne (SINS)

Localisation	
Jonctionnelle (C1-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)	2
Semi-rigide (T3-T10)	1
Rigide (S2-S5)	0
Douleur	
Oui	3
Occasionnelle mais non mécanique	1
Non	0
Lésion osseuse	
Lytique	2
Mixte	1
Condensante	0
Alignement spinal	
Subluxation-recul du mur postérieur	4
Déformation nouvelle (cyphose, scoliose)	2
Normal	0
Collapsus du corps vertébral	
>50%	3
<50%	2
Absence de collapsus avec atteinte du corps vertébral >50%	1
Aucune des situations ci-dessus	0
Envahissement postéro-latéral du rachis	
Bilatéral	3
Unilatéral	1
Aucun	0

0-6: stable

**7-12:
potentiellement
instable**

13-18: instable

**7-18: avis
chirurgical
recommandé**

D'après Fischer et al. Radiation Oncology 2014; 9:69.

Score de Tokuhashi

Etat général	Karnofsky 10-40	0
	Karnofsky 50-70	1
	Karnofsky 80-100	2
Nombre de métastases extra-spinales	≥3	0
	1-2	1
	0	2
Métastases viscérales	Non résécables	0
	Résécables	1
	Aucune	2
Cancer primitif	Poumon, ostéosarcome, estomac, œsophage, pancréas, vessie	0
	Foie, vésicule biliaire, non identifié	1
	Autres	2
	Rein, utérus	3
	Rectum	4
	Thyroïde, prostate, sein, tumeur carcinoïde	5
Déficit neurologique	Complet Frankel A B	0
	Incomplet Frankel C D	1
	Aucun Frankel E	2

0-8 : espérance de vie < 6 mois: traitement conservateur; soins de support

9-11: espérance de vie ≥ 6 mois: chirurgie palliative

12-15 : espérance de vie ≥ 1 an: chirurgie ablative

Score de Rades: aide à la décision de RT

Type de primitif	Sein	8
	Prostate	7
	Myélome/Lymphome	9
	CBNPC	5
	CPC	6
	Cancer de primitif inconnu	5
	Rein	6
	Colorectal	6
	Autre	6
Intervalle entre diagnostic de la tumeur et compression médullaire	≤15 mois	6
	>15 mois	8
Métastases viscérales lors de la radiothérapie	Oui	5
	Non	8
Fonction motrice avant la radiothérapie	Ambulatoire sans aide	10
	Ambulatoire avec aide	9
	Non ambulatoire	3
	Paraplégique	1
Délai de survenue du déficit moteur avant la radiothérapie	1-7 jours	4
	8-14 jours	7
	>14 jours	9

Groupe I (21-28)= faible taux de maintien ambulatoire: radiothérapie 8 Gy/1fr + abstention chirurgicale

Groupe II (29-37)= taux de maintien ambulatoire intermédiaire: pas de bénéfice de la laminectomie ajoutée à la radiothérapie

Groupe III (38-44)= fort taux de maintien ambulatoire: excellent résultat de la radiothérapie multifractionnée sans chirurgie

Radiothérapie

- **Conformationnelle: adjuvante/palliative**
- **Stéréotaxique**
- Radiopharmaceutique (métastases multiples exclusivement ostéoblastiques): strontium 89, samarium 153-EDTMP

Evidence-based guidelines, ASTRO 2011

1) Équivalences (pour l'effet antalgique):

30 Gy en 10 fr

24 Gy en 6 fr

20 Gy en 5 fr

8 Gy en 1 fr

Mais ré-irradiation dans 20% des cas après RT monofractionnée vs 8% après RT multifractionnée

2) Vrai aussi pour le rachis: pas de recommandation particulière pour les métas rachidiennes non compliquées vs métas non rachidiennes

3) Toxicité tardive: pas plus importante avec 8 Gy

Radiothérapie antalgique 8 Gy (1 fr) vs 30 Gy (10 fr): résultats à 3 mois

Éligibilité: score douleur $\geq 5/10$ ou morphine orale $\geq 60\text{mg/j}$

	8-Gy arm (n = 288)	30-Gy arm (n = 285)	<i>p</i> *
BPI worst pain score			
0	44 (15)	51 (18)	.854
1–4	99 (34)	98 (34)	
5–6	56 (19)	53 (19)	
7–10	89 (31)	83 (29)	
Overall response			
Complete	44 (15)	51 (18)	.6
Partial	143 (50)	137 (48)	
Stable	74 (26)	69 (24)	
Progressive	27 (9)	28 (10)	

BPI= Brief pain inventory

Réponse complète= pas de douleur; réponse partielle= score diminué d'au moins 2

Radiothérapie antalgique 8 Gy (1 fr) vs 30 Gy (10 fr): résultats à 3 mois

Éligibilité: score douleur $\geq 5/10$ ou morphine orale $\geq 60\text{mg/j}$

	8-Gy arm (n = 288)	30-Gy arm (n = 285)	<i>p</i> *
BPI worst pain score			
0	44 (15)	51 (18)	.854
1-4	99 (34)	98 (34)	
5-6	56 (19)	53 (19)	
7-10	89 (31)	83 (29)	
Overall response			
Complete	44 (15)	51 (18)	.6
Partial	143 (50)	137 (48)	
Stable	74 (26)	69 (24)	
Progressive	27 (9)	28 (10)	

Réponse complète= pas de douleur; réponse partielle= score diminué d'au moins 2

BPI= Brief pain inventory

WF Hartsell et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97:798-804.

Métastases rachidiennes non compliquées

299 pts 56 primitifs pulmonaires	8 Gy/1fr N=66	RT multifractionnée * N=233 * 30 Gy/10 fr dans la moitié des cas
Incidence du 1^{er} SRE		
À 1 mois	6,8%	3,5%
À 3 mois	16,9%	6,4%
À 6 mois	23,6%	9,2%

SRE: fracture vertébrale, hospitalisation pour douleur, chirurgie, procédure interventionnelle, signes neurologiques, compression médullaire

	Facteurs prédictifs de SRE	HR [IC 95%]	p
Pas d'interaction	RT monofractionnée	2,8 [1,5-5,2]	0,001
	Score SINS \geq 11	2,5 [1,3-4,9]	0,007

Lam TC et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2015; 93(2):373-381. (étude rétrospective)

Compression médullaire

	8 Gy/1 fr N=121	20 Gy/5 fr N=121	p
Ré-irradiation			
À 6 mois	18%	9%	NS
À 12 mois	30%	22%	NS
Survie globale			
À 6 mois	24%	25%	NS
À 12 mois	9%	13%	NS
Amélioration neurologique	17%	23%	NS

Rades D et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2015; 93 (2):368-372.
(étude rétrospective)

Evidence-based guidelines, ASTRO 2011

4) Ré-irradiation de métas périphériques:

Peu de réponses à la ré-irradiation chez les non-répondeurs initiaux.

Essais prospectifs nécessaires.

5) Ré-irradiation de métas rachidiennes:

Faisable, potentiellement efficace, pas de données sur le schéma optimal, risque de myélite radique.

Essais prospectifs nécessaires.

Evidence-based guidelines, ASTRO 2011

RT stéréotaxique, Indications selon la HAS

6) Radiothérapie stéréotaxique:

**Pas en première intention si
compression médullaire.**

Essais prospectifs nécessaires.

Essai RTOG RT stéréo (16-18 Gy) vs RT
conventionnelle (8 Gy) en cours.

7) Radiothérapie stéréotaxique rachidienne de 2^{ème} intention:

Faisable et efficace.

Essais prospectifs nécessaires.

- **Tumeurs malignes du rachis**
- **Traitement antalgique**
- **Traitement décompressif**
- **Métastases à croissance lente avec tumeur primitive sous contrôle**
- **Chirurgie spinale R2**

Radiothérapie stéréotaxique

Table 5. Summary of published trials of stereotactic body radiation therapy for spinal metastases

Study	n of patients	Median dose/ n of fractions	Median follow-up, mos	Local control rate	Pain response
Yamada et al. [73]	93	24 Gy/1	15	15-mo, 90% (imaging)	NS
Ryu et al. [74]	49	10–16 Gy/1	6.4	93% (imaging and pain)	85%
Sahgal et al. [56]	14	24 Gy/3	9	78% (imaging and/or pain)	NS
	25	24 Gy/3	7	92% (imaging and/or pain)	NS
Nguyen et al. [75]	48	30 Gy/5 24 Gy/3	13.1	78% (imaging)	52%
Tsai et al. [76]	69	15.5 Gy/2	10	10-mo, 96.8% (imaging)	Improved pain control, 88%
Chang et al. [58]	63	30 Gy/5 27 Gy/3	21.3	77% (imaging)	Narcotic use declined 60% to 36%
Gibbs et al. [77]	74	14–25 Gy/1–5	9	NS	Clinical benefit, 84%
Gerstzen et al. [78]	393	20 Gy/1	21	88% (imaging)	Clinical benefit, 86%

Abbreviation: NS, not significant.

[74] Compression médullaire et métastases intra-médullaires: 81% d'amélioration neurologique

F Alongi et al . The Oncologist 2012, 17:1100-1107.

Techniques ablatives per-cutanées: bases physiques

- **Radiofréquence:**
courant électromagnétique 300 à 500 KHz,
hyperthermie par agitation ionique
- **Micro-ondes:**
courant électromagnétique 900 à 2450 MHz,
hyperthermie par micromouvements des molécules d'eau
- **Cryothérapie:**
congélation à l'argon
destruction cellulaire à partir de -20°
- **Ultrasons focalisés:**
faisceau US focalisé par transducteur situé à l'extérieur du patient,
hyperthermie et cavitation
- **Électroporation irréversible:**
champ électrique qui ouvre les pores cellulaires et provoque l'apoptose

Radiothérapie antalgique vs techniques ablatives

Pas encore d'étude randomisée – RT vs RF en cours

	RT antalgique (standard)	Techniques ablatives
Efficacité sur la douleur	Retardée (semaines)	Immédiate (24h)
Taux d'échecs	20 à 30% des patients	< 15%
Taux de récurrences	50% des patients	NR
Re-traitement	Souvent impossible	Possible (même après RT)

D Rosenthal et al. Radiology 2012; 262 (3): 765-780.

Conclusion (1)

- **Traitement systémique: le plus souvent possible**
- **Chirurgie: parfois incontournable**
- **Radiothérapie conformationnelle: référence; place de la stéréotaxie à définir**
- **Techniques ablatives de radiologie interventionnelle**
- **Associations +++**
- **RCP avec orthopédiste et radiologue interventionnel**

Conclusion (2)

- Recommandations Rhône-Alpes – Auvergne
2015
- Recommandations Grand-Est : janvier 2016