

# Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires

Cours du GOLF, Lyon 21 septembre 2016  
Chantal Decroisette, CH Annecy-genevois  
Cyrille Confavreux, , Lyon

Groupe des métastases osseuses , Référentiel Auvergne-Rhône Alpes

## Liens d'intérêt

- + Congrès : BMS, Roche, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Pierre-Fabre.
- + Board, symposium : BMS, Roche, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, Amgen, Pierre Fabre, Lilly.

...D'où venons nous ?



Bilan d'extension initial

# Epidémiologie des MO des CB

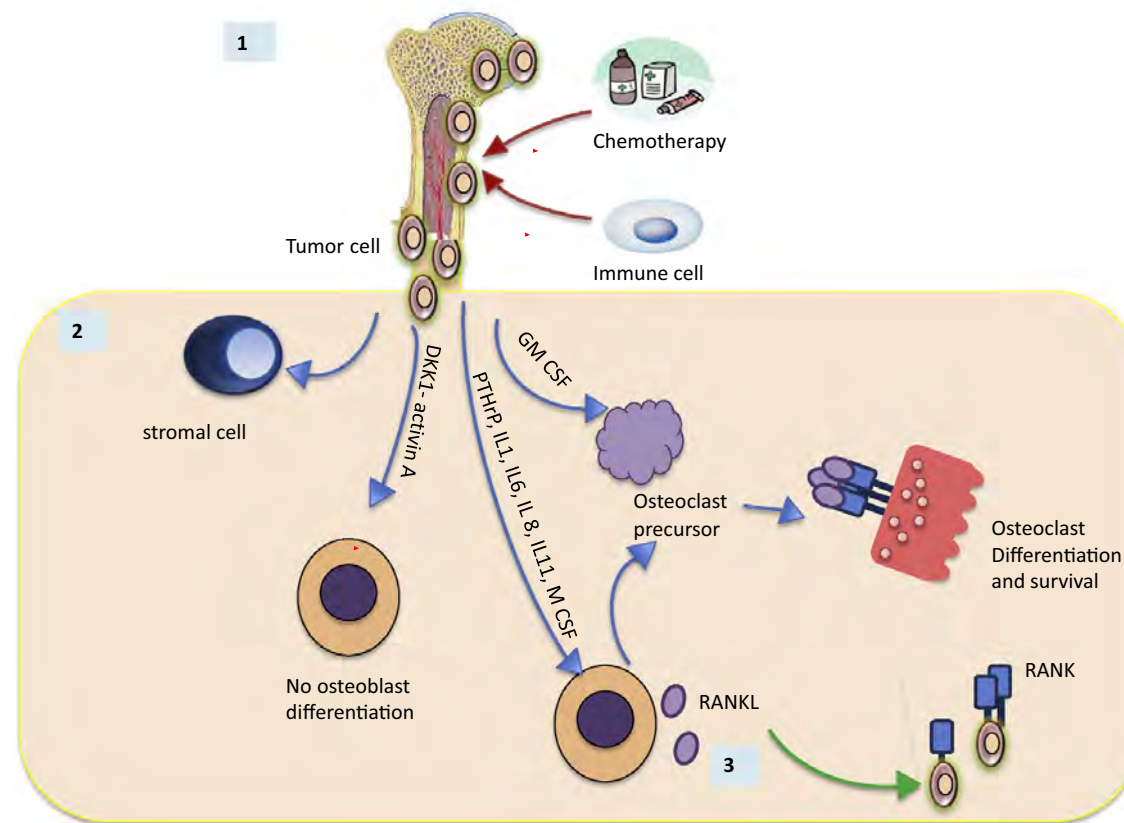
Tumeurs solides	Incidence des MO	Survie médiane (mois)
Sein	65-75 %	24
Prostate	65-75%	36
Thyroïde	40-60%	48
<b>Poumon</b>	<b>30-40%</b>	<b>6-7 *</b>
Vessie	30-40%	6-9
Rein	20-35%	12

- Ostéolytiques, rachidiennes, bassin, côtes.
- 3<sup>ème</sup> site de métastases (poumon, foie).

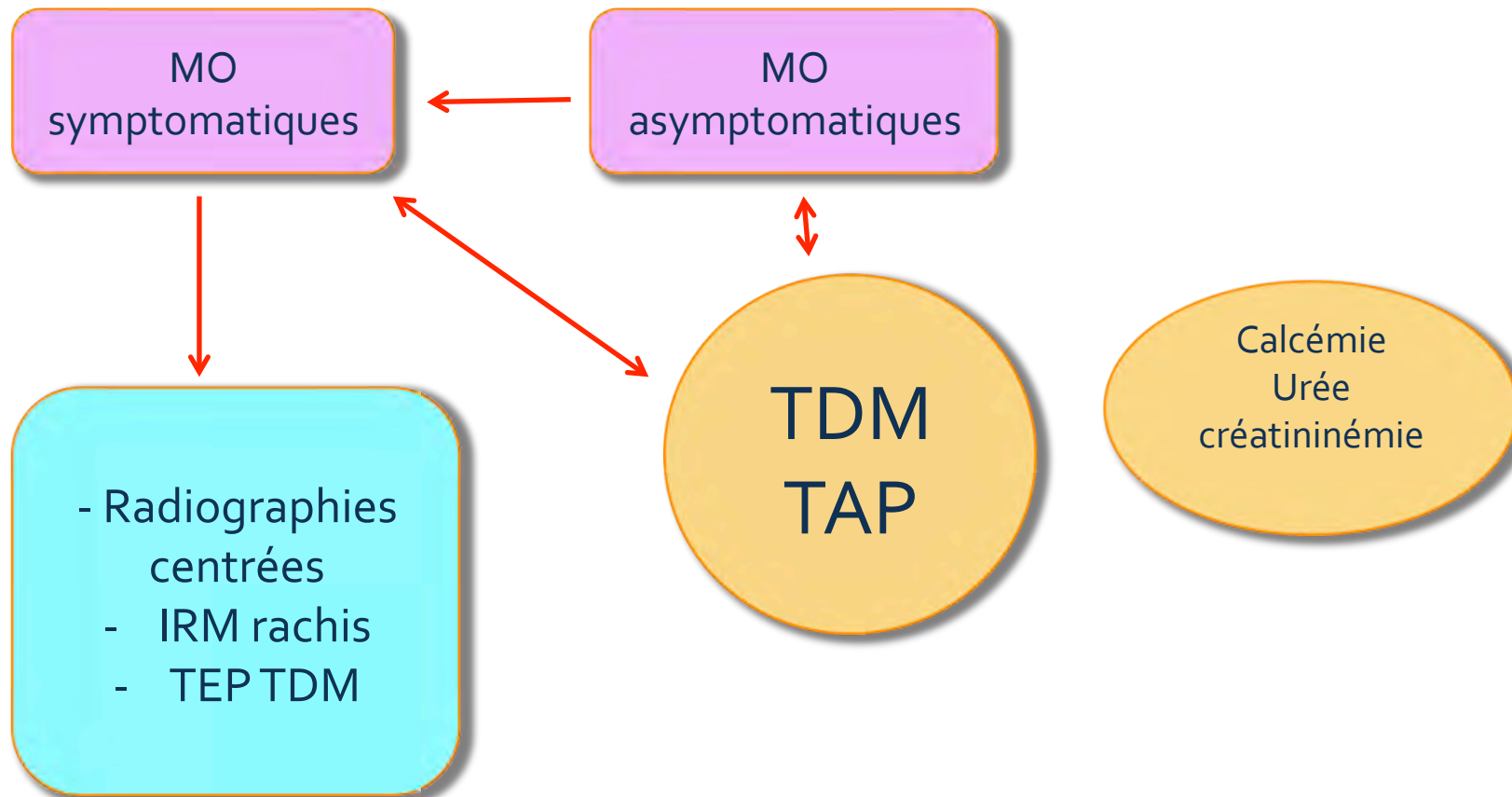
\* Avant l'avènement des thérapies ciblées

*Coleman RE, Cancer Treat Rev 2001;27:165-176  
Coleman RE, Clin Cancer Res 2006;12:6243S-49S*

# Un site d'importance



# Bilan des MO



# Les complications osseuses (SRE)

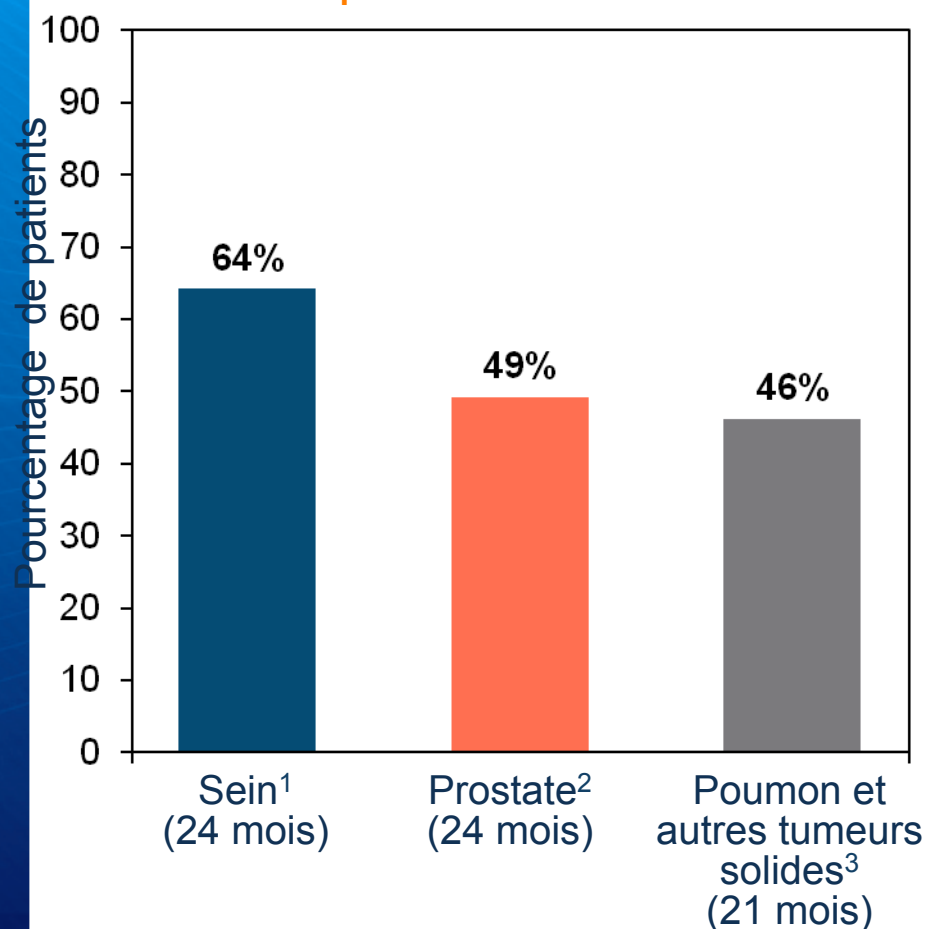
Types de SRE <sup>1</sup>	Conséquences potentielles pour le patient
<b>Fractures pathologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Temps de consolidation plus long (50 % des patients ne vont jamais consolider<sup>2</sup>)</li><li>▶ Fixation chirurgicale ou remplacement prothétique<sup>3</sup></li><li>▶ Radiothérapie externe post-chirurgicale<sup>3</sup></li></ul>
<b>Radiothérapie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Visites journalières répétées pour traitement des compressions médullaires<sup>4</sup></li><li>▶ Myélosuppression, pancytopénie...<sup>4</sup></li><li>▶ Options thérapeutiques futures limitées<sup>4</sup></li></ul>
<b>Compression médullaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Douleur intense<sup>5</sup></li><li>▶ Paresthésie irréversible ou lésions motrices (paraplégie)<sup>6</sup></li><li>▶ Incontinence<sup>6</sup></li></ul>
<b>Chirurgie osseuse</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Séjour à l'hôpital</li><li>▶ Complications : infections, échec de stabilisation, risque d'hémorragie...<sup>6</sup></li><li>▶ Délai dans la mise en place des autres tts (CT/ RT)<sup>3</sup></li></ul>
<b>Hypercalcémie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Urgence thérapeutique</li><li>▶ Risque d'insuffisance rénale, troubles psychiques GI, ...</li></ul>



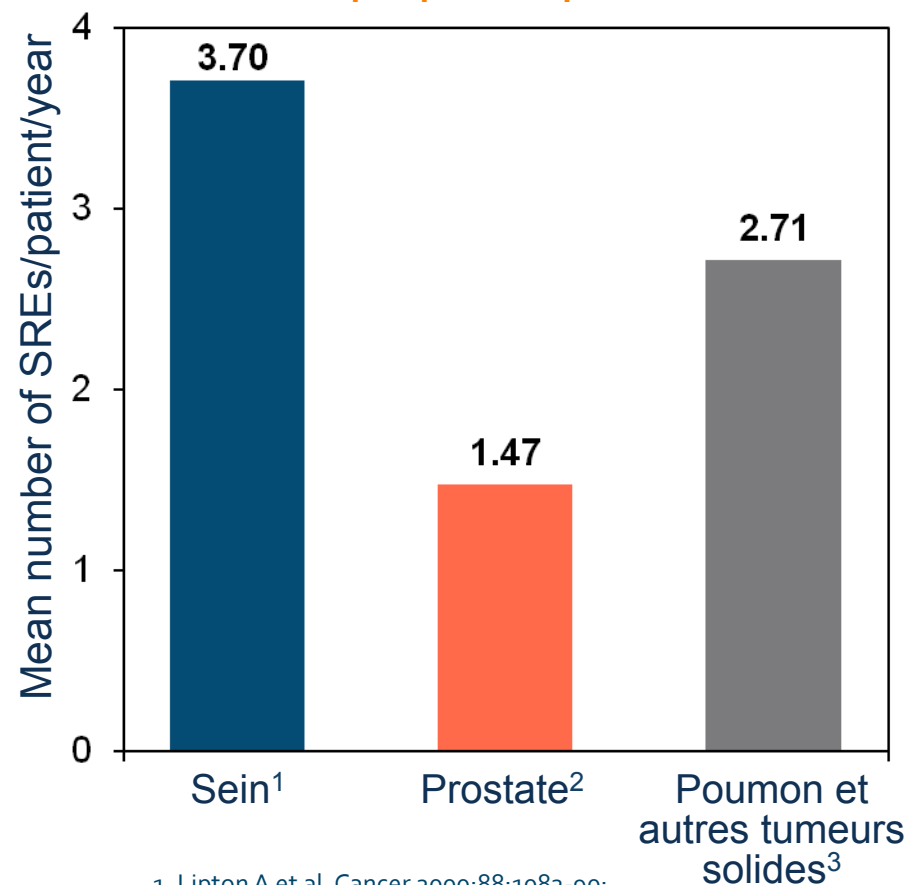
Détériore la qualité de vie des patients.  
Coût élevé pour les systèmes de santé.

# SRE : un patient sur deux ! 50% de récurrence !

Pourcentage de patients présentant un SRE



Nombre moyen de SREs par patient par an



1. Lipton A et al. Cancer 2000;88:1082-90;  
2. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-82;  
3. Rosen LS et al. Cancer 2004;100:2613-21.



# MO des CB : du nouveau en 2016 ?

## 1. Avancées thérapeutiques ?

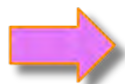
- des biphosphonates au denosumab.
- une prise en charge multidisciplinaire.

## 2. Un autre visage ?

- l'avènement des thérapies ciblées ... et l'immunothérapie.
- une amélioration de la survie chez les patients avec voies d'addiction oncogénique, et les long répondeurs.

# Quels sont les buts des traitements ?

- + **Soulager** les douleurs et **réduire** la lyse osseuse (traitement anti-résorptif).
- + **Renforcer** localement la stabilité osseuse (chirurgie, radiothérapie, radiologie interventionnelle).
- + **Diminuer** la masse tumorale osseuse (traitement systémique anti-cancéreux, radiothérapie).



Gain sur le Confort du patient et sa qualité de vie

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE  
METABOLIQUE

ANTALGIQUES  
Supplémentation  
Vitamine D

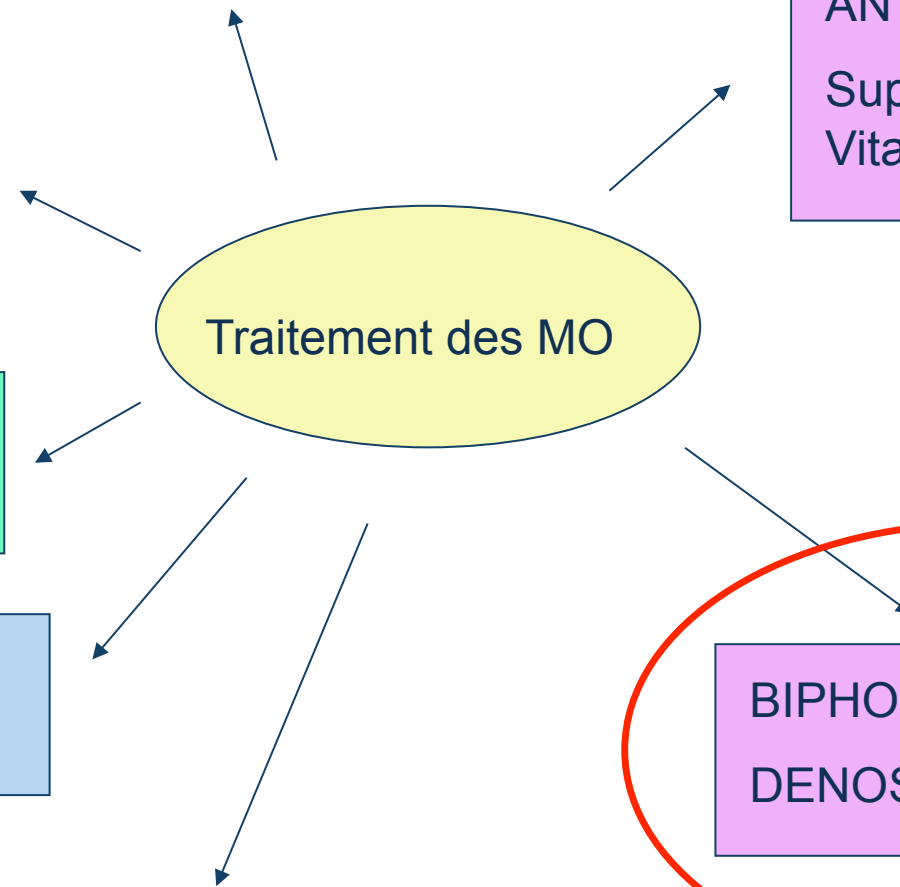
Traitement des MO

RADIOTHERAPIE  
EXTERNE

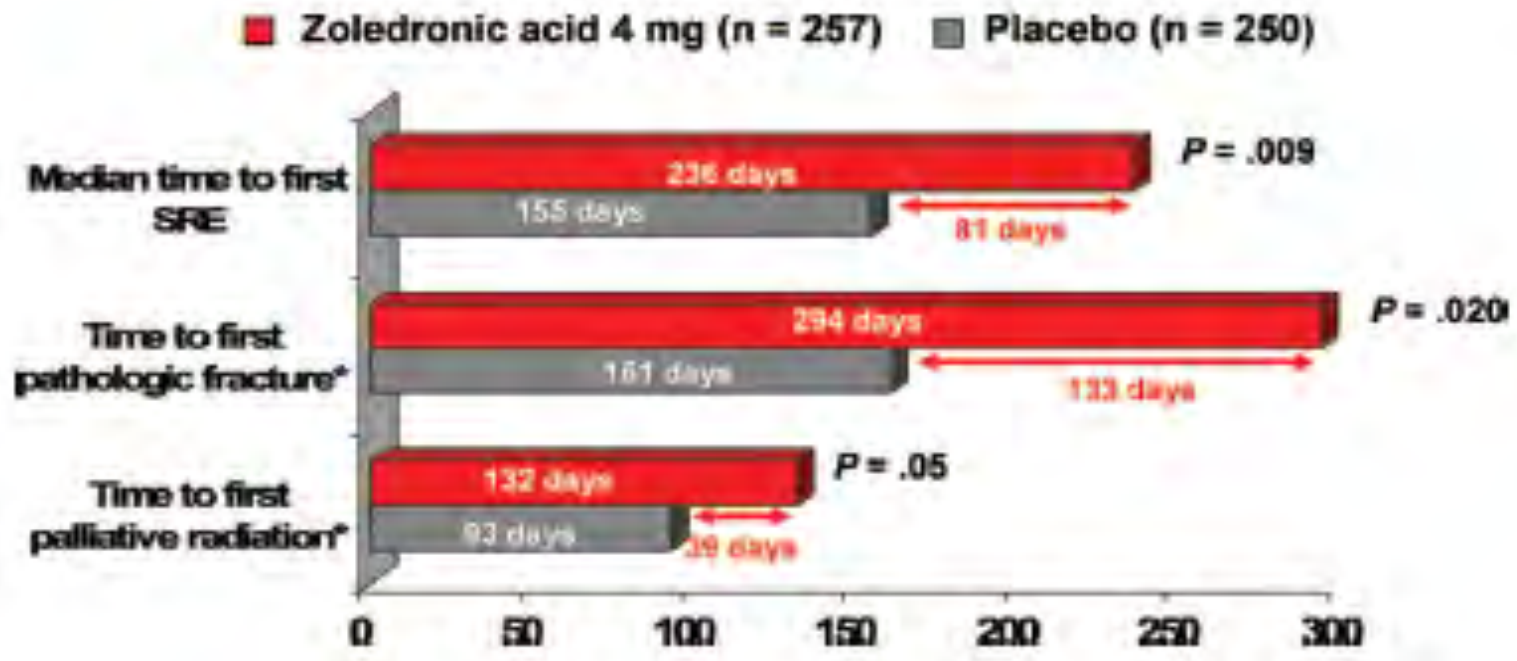
CIMENTOPLASTIE  
PERCUTANEE

BIPHOSPHONATES  
DENOSUMAB

RADIOFREQUENCE  
CRYOTHERAPIE

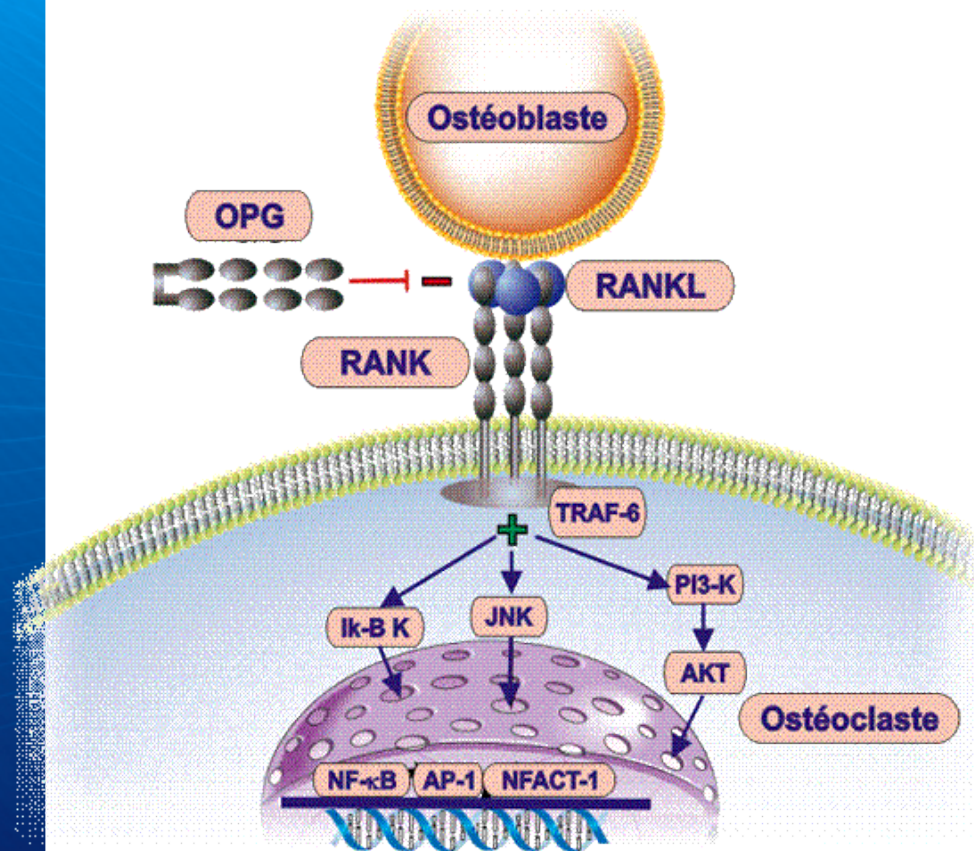


# Les Biphosphonates et CB



Risque de SRE réduit de 31% sous acide zolédronique (p 0,003)

# RANK-RANKL



- Ostéoprotégerine : ostéoblastes et inhibe RANKL-RANK
- RANKL : ostéoblaste, forme soluble, stimule ostéoclaste
- RANK : ostéoclaste, protéine transmembranaire
- Denosumab : AC monoclonal humanisé bloquant RANK-RANKL

# Essai phase III

## Critères Inclusion

Adultes avec tumeurs solides et métastases osseuses (excluant sein et prostate) ou myélome multiple

## Critères Exclusion

Antécédent ou traitement en cours de biphosphonates en intraveineux

**N = 886** Denosumab 120 mg SC et Placebo IV\* toutes les 4 semaines

Supplémentation Calcium et Vitamine D

**N = 890** Acide Zoledronique 4 mg IV\* et SC placebo toutes les 4 semaines

1° Objectif principal

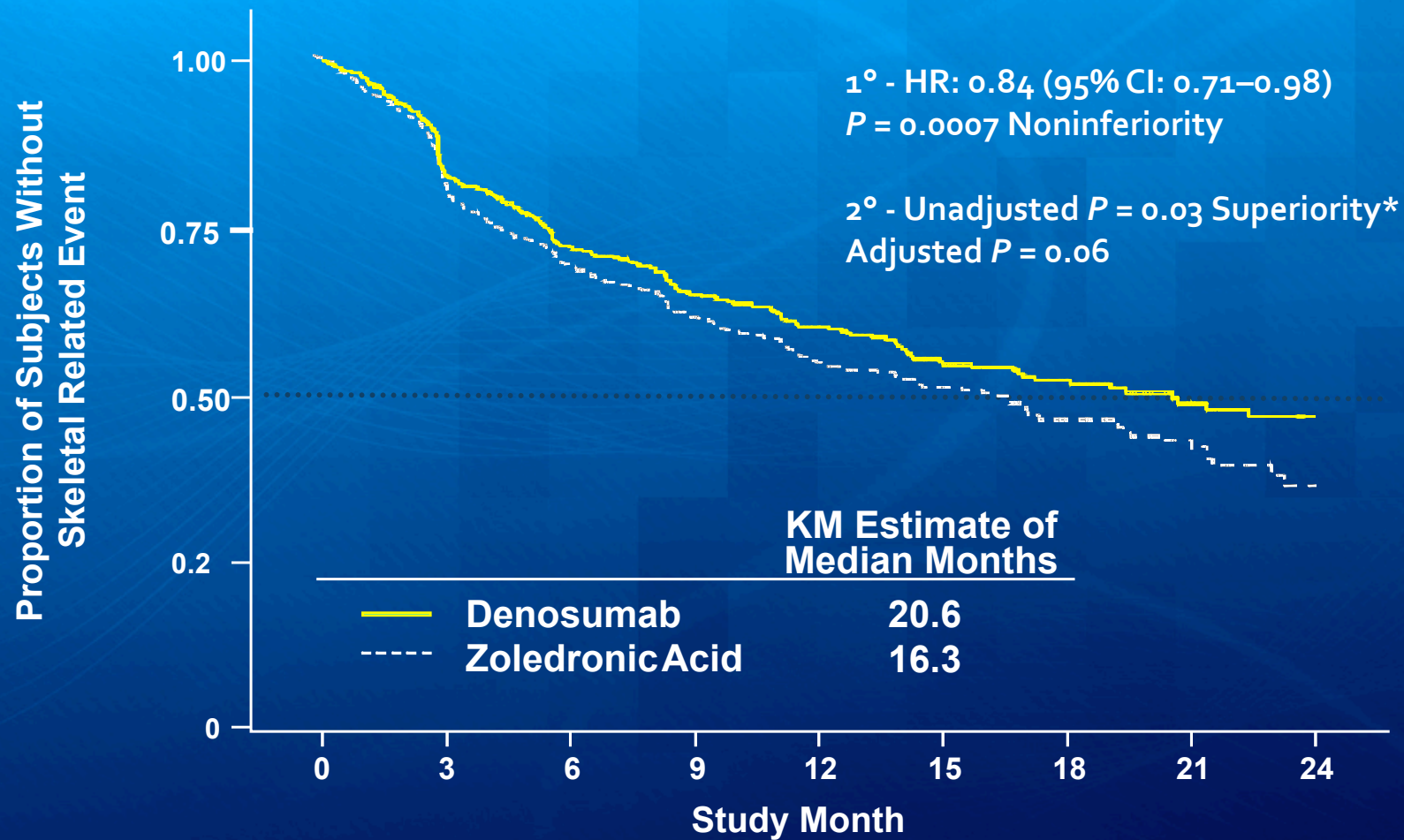
▪ Temps avant 1ère CO (non-inferiorité)

2° Objectifs secondaires

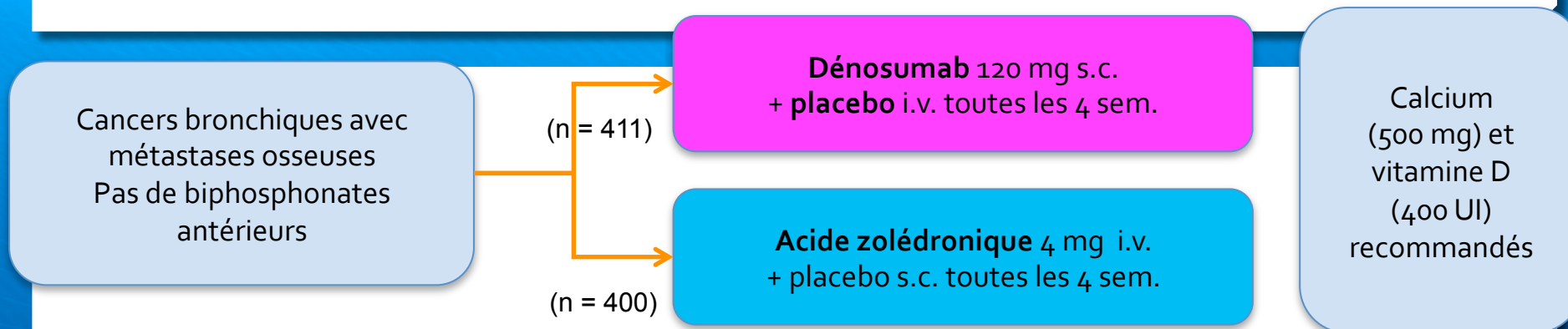
▪ Temps avant 1ère CO (superiorité)

▪ Temps avant 1ère CO ou CO récurrente (superiorité)

# Résultats : temps avant 1er SRE



# Dénosumab versus acide zolédronique : étude de phase III

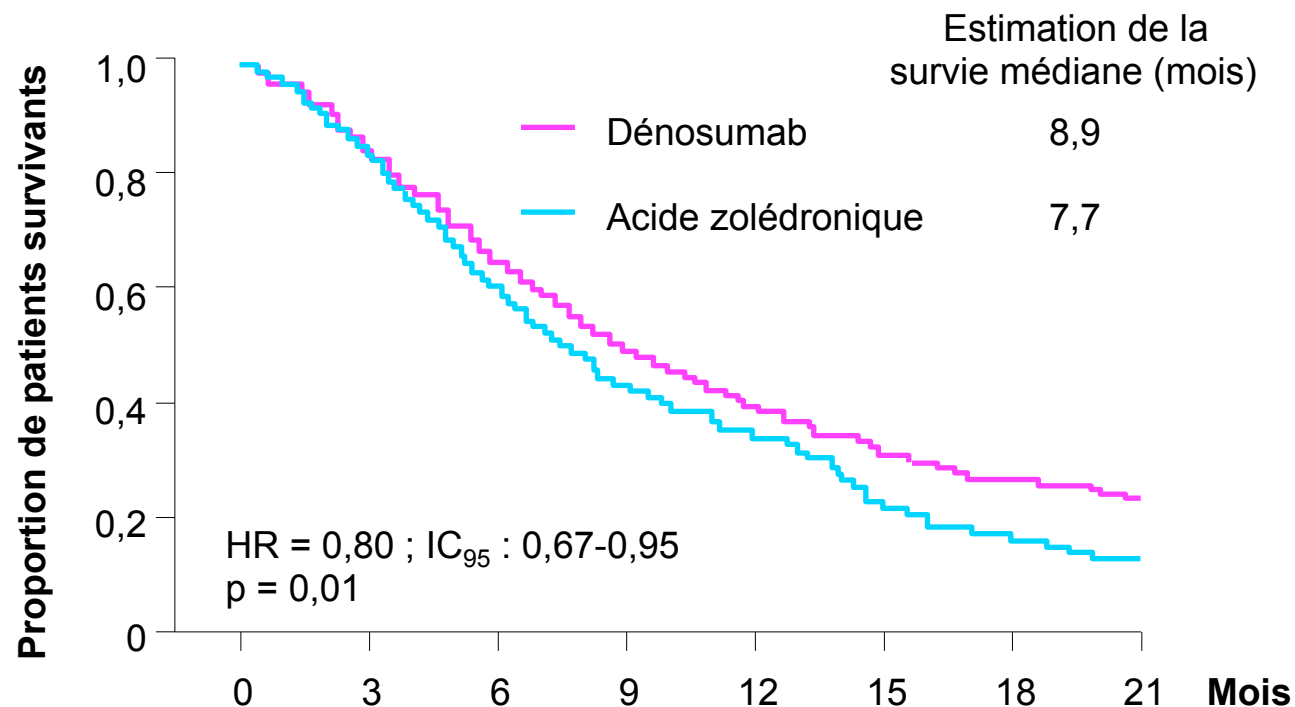


Cancer bronchique	Acide zolédronique, n (%)	Dénosumab, n (%)	Total, n (%)
<b>CBNPC</b>	352 (88)	350 (85)	702 (100)
Adénocarcinomes	211 (60)	189 (54)	400 (57)
Épidermoïdes	75 (21)	88 (25)	163 (23)
Autres	66 (19)	73 (21)	139 (20)
<b>CBPC</b>	48 (12)	61 (15)	109 (100)
	<b>Acide zolédronique</b>	<b>Dénosumab</b>	
<b>Hommes (%)</b>	68	74	
<b>Âge (ans)</b>	61	60	
<b>Événements osseux antérieurs (n)</b>	49	46	



# Dénosumab versus acide zolédronique : étude de phase III

## Survie globale des patients avec un cancer bronchique



Patients à risque (n)  
**Acide zolédronique**  
**Dénosumab**

	0	3	6	9	12	15	18	21	Mois
<b>Acide zolédronique</b>	400	309	207	135	98	43	24	13	
<b>Dénosumab</b>	411	323	233	164	120	71	43	26	

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE  
METABOLIQUE

RADIOTHERAPIE  
EXTERNE

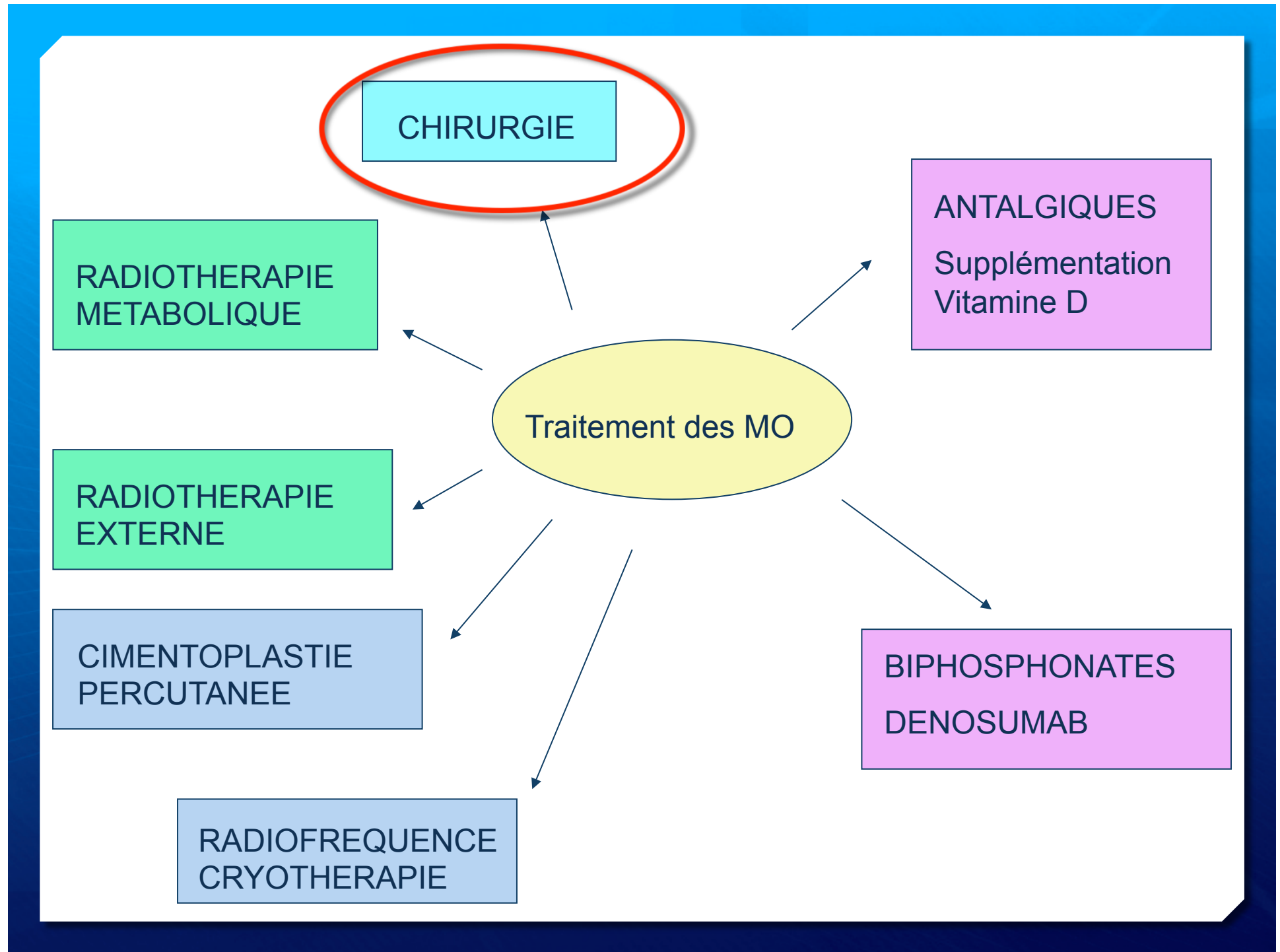
CIMENTOPLASTIE  
PERCUTANEE

RADIOFREQUENCE  
CRYOTHERAPIE

Traitement des MO

ANTALGIQUES  
Supplémentation  
Vitamine D

BIPHOSPHONATES  
DENOSUMAB



# Chirurgie des os longs et du rachis

- + Antalgie et stabilisation.
- + Récupération fonctionnelle rapide.

Estimation du risque  
fracturaire  
Chirurgie de  
réparation



Espérance de vie > 3  
mois ?



Discussion multidisciplinaire.  
Scores décisionnels.  
Radiothérapie post opératoire.

## Score de Mirels : chirurgie si score $\geq 9$

Point	1	2	3
Site atteint	Membre supérieur	Membre inférieur	Fémur proximal
Douleur	légère	modérée	handicapante
Taille (% corticale atteinte)	$< 1/3$	$1/3-2/3$	$> 2/3$
Apparence	blastique	mixte	lytique

# Score de Tokuhashi : chirurgie rachis si >9

Critères		Points
Etat général	Médiocre	0
	Moyen	1
	Bon	2
Déficit neurologique	Complet (Frankel A,B)	0
	Incomplet (Frankel C,D)	1
	Aucun	2
Tumeur primitive	Poumon (à nuancer selon statut mutationnel)	0
Nombre de vertèbres atteintes	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
Métastases osseuses extra-rachidiennes	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
Métastases viscérales	Non réséquables	0
	Réséquables	1
	Aucune	2

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE  
METABOLIQUE

ANTALGIQUES  
Supplémentation  
Vitamine D

Traitement des MO

RADIOTHERAPIE  
EXTERNE

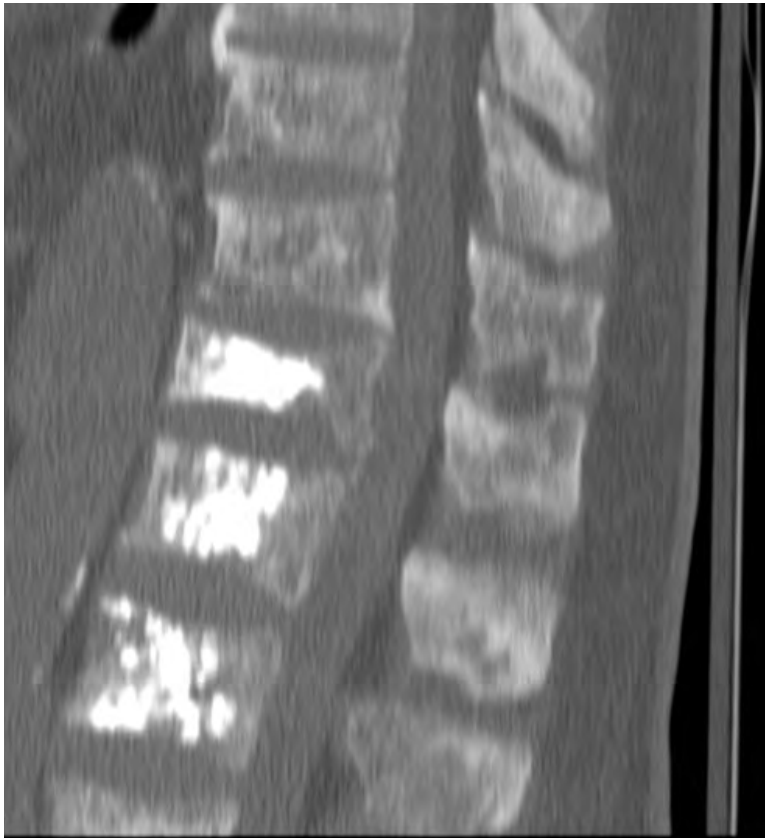
CIMENTOPLASTIE  
PERCUTANEE

BIPHOSPHONATES  
DENOSUMAB

RADIOFREQUENCE  
CRYOTHERAPIE



# Cimentoplastie percutanée



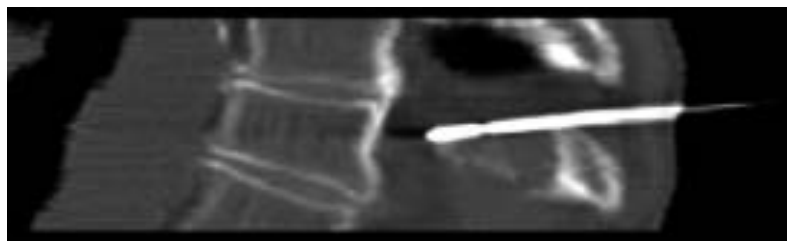
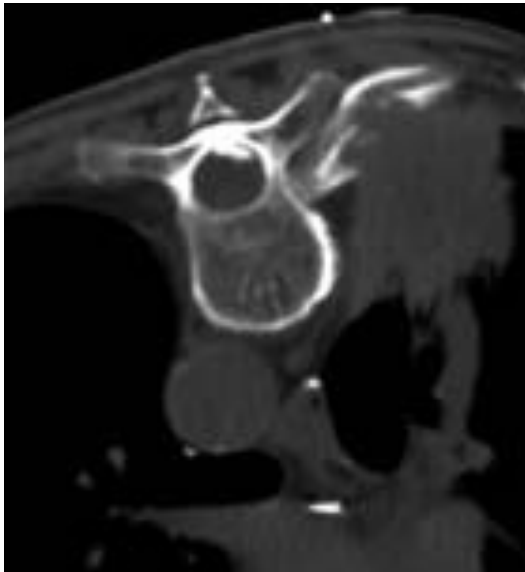
- + Vertébroplastie/kyphoplastie.
- + injection sous repérage radiologique d'un ciment orthopédique, le polyméthylméthacrylate
- + Antalgique par action thermique.
- + Combinaison thérapeutique.

# Cimentoplastie os longs





# Radiofréquence



- + Abord lésionnel percutané
- + Induction courant RF (400 kHz), échauffement tissulaire
- + Métastase < 4 cm
- + Efficacité dans les 24H

# Cryothérapie

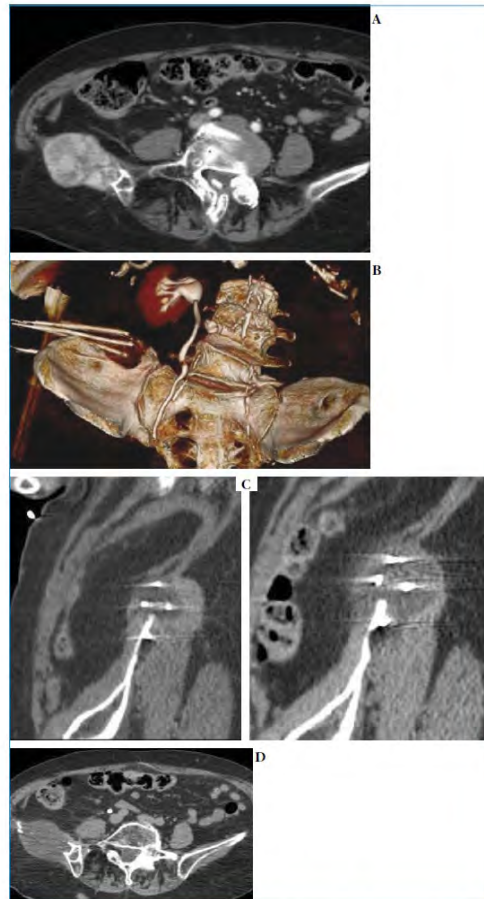


Figure 4. Patiente de 78 ans : métastase iliaque d'un cancer du rein. Radiothérapie peu efficace sur les douleurs. Cryothérapie en raison du volume important de la masse tumorale (4a) ; quatre sondes en place dans la tumeur (4b), formation progressive du glaçon dans la tumeur (4c), traitement complet en fin de procédure (4d).

- + métastase iliaque d'un cancer du rein. Cryothérapie en raison du volume important de la masse tumorale (A) ; quatre sondes en place dans la tumeur (B), formation progressive du glaçon dans la tumeur (C), traitement complet en fin de procédure (D)

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE  
METABOLIQUE

RADIOTHERAPIE  
EXTERNE

CIMENTOPLASTIE  
PERCUTANEE

RADIOFREQUENCE  
CRYOTHERAPIE

Traitement des MO

ANTALGIQUES  
Supplémentation  
Vitamine D

BIPHOSPHONATES  
DENOSUMAB

# Radiothérapie métabolique

- + Irradiation sélective des lésions osseuses secondaires symptomatiques au moyen d'un radio-isotope se fixant sur l'hydroxyapatite.
  - ✓ Émission de radio-isotope bêta
  - ✓ Tropisme au niveau de la réaction ostéoblastique des métastases
  - ✓ Fixation au prorata de l'activité ostéoblastique
- + Efficacité antalgique : 65 à 93% dès la première semaine jusqu'à 4 à 16 semaines.
- + Toxicité hématologique (3<sup>ème</sup> semaine).

# Radiothérapie externe

- + Place majeure dans la prise en charge des MO.
- + Post-opératoire, antalgique , consolidatrice.
- + Traitement de l'épidurite avec ou sans compression médullaire.
- + Hypofractionnement voire séance unique si espérance de vie réduite.
- + Stéréotaxie : reliquat tumoral, maladie oligométastatique, récurrence en territoire irradié.

# MO des CB : du nouveau en 2016 ?

## 1. Avancées thérapeutiques ?

- des biphosphonates au denosumab.
- une prise en charge multidisciplinaire.

## 2. Un autre visage ?

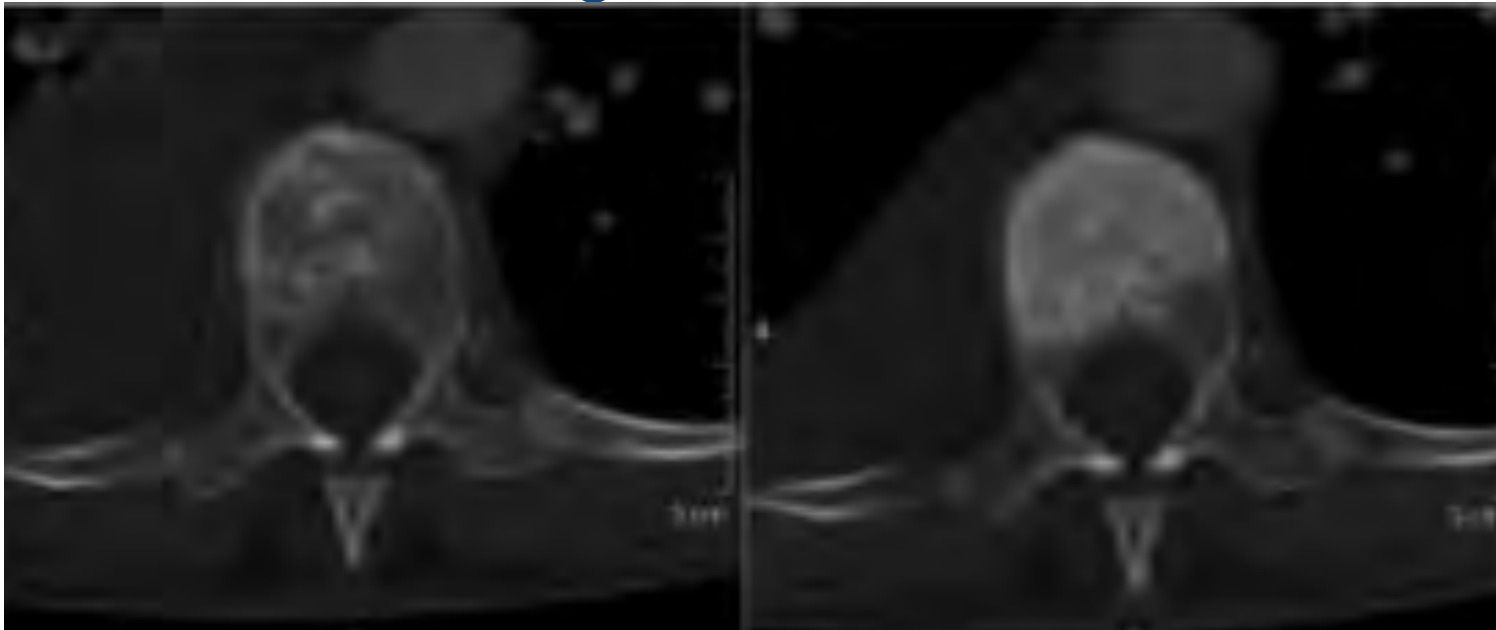
- l'avènement des thérapies ciblées ... et l'immunothérapie.
- une amélioration de la survie chez les patients avec voies d'addiction oncogénique, et les long répondeurs.

# Le phénomène flare sous thérapie ciblée (osteoblastic bone flare)

- + Définition : augmentation nombre / intensité des hyperfixations osseuses sur la scintigraphie reflétant réponse carcinologique des MO sous traitement.
- + Mécanisme de réparation : augmentation rapide **activité ostéoblastique** autour des MO reflétée par une fixation intense du traceur, puis s'atténue avec le temps (< 6 mois).
- + La difficulté : comment la distinguer d'une progression carcinologique ?
  - Pas de critères radiologiques ou biologiques
  - Réponse sur autres sites et absence de dégradation clinique

## Osteoblastic Response in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Activating EGFR Mutations and bone Metastases during Treatment with EGFR Kinase Inhibitors

- + 3 cas ADK, ancien petit fumeur ou non fumeur,
- + TKI en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne



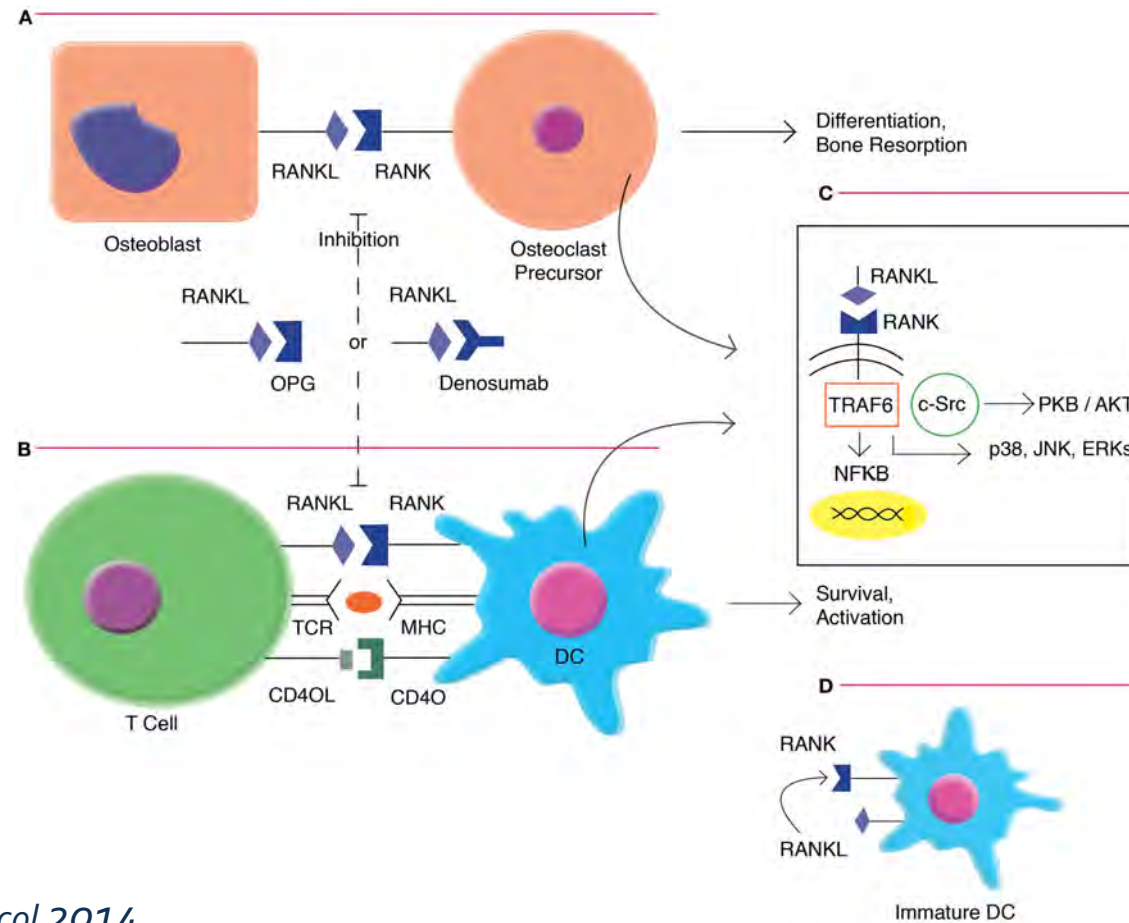


# Et sous immunothérapie ???

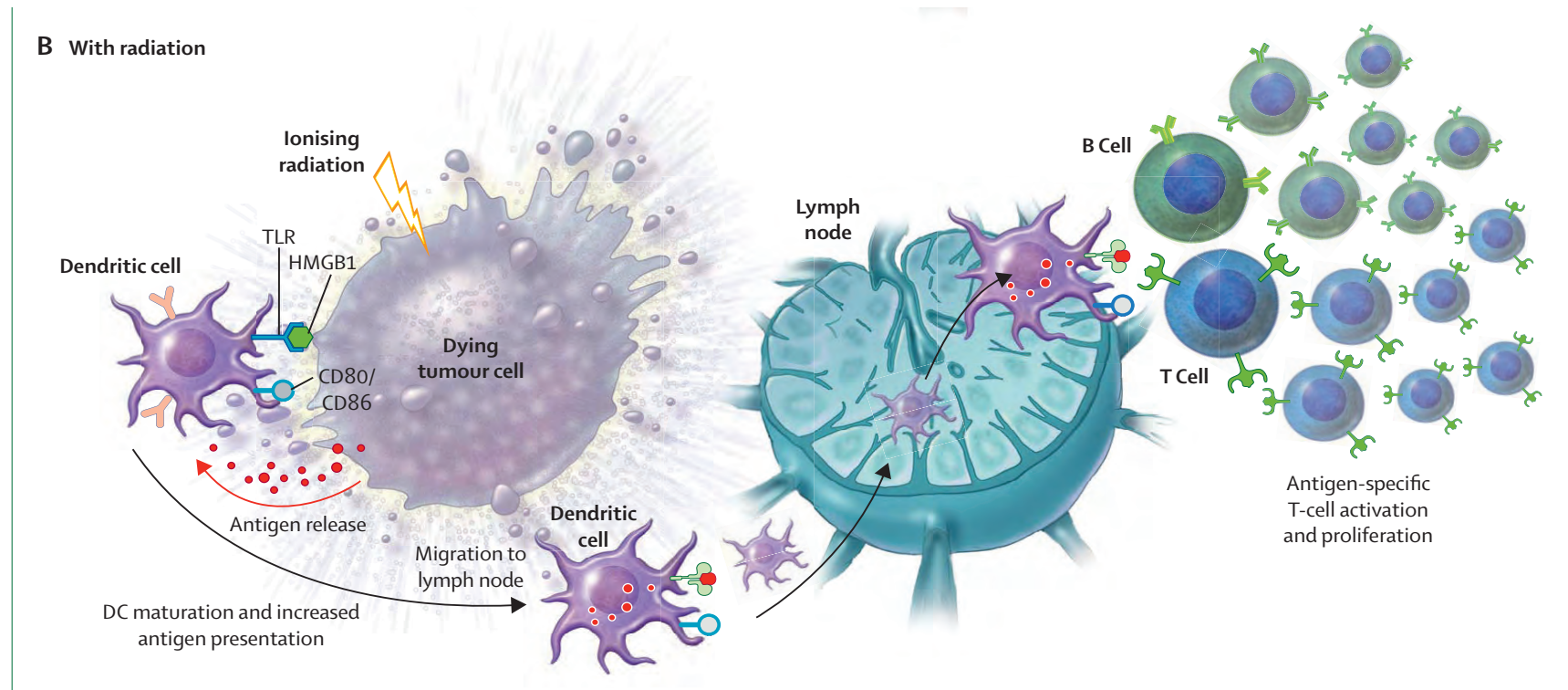
- + Evolution des MO ?
- + Bone flare ?
- + Quid de l'association denosumab/immunothérapie ?
  - + Ostéo-immunologie
  - + RANKL est exprimé par les LT , RANK par les cellules dendritiques.
- + Effet abscopal de la RT des MO ?



# Voie RANK/RANKL et immunité



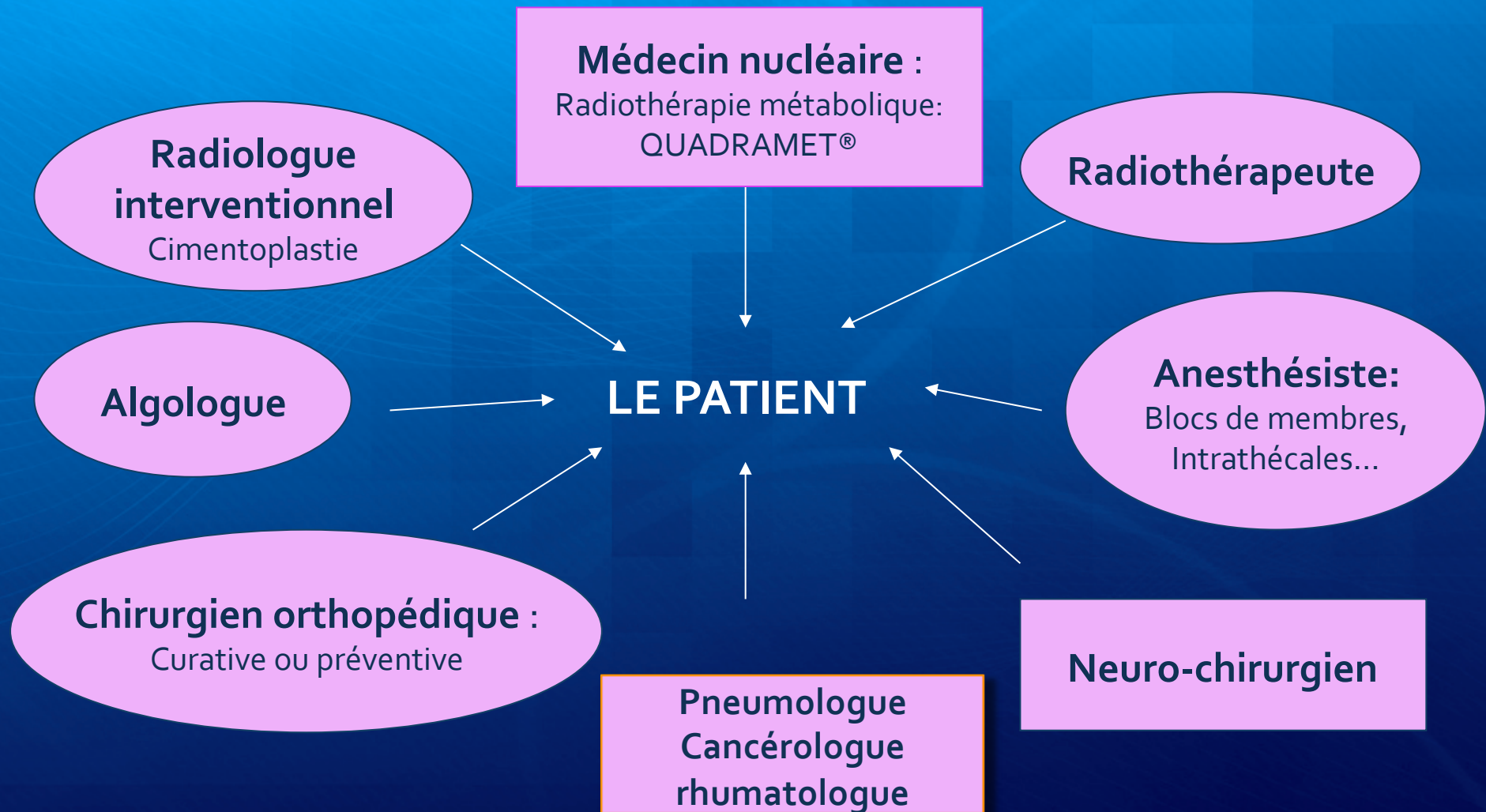
# Effet abscopal ?



**Figure 2: Radiation enhances cross-presentation of tumour antigens**

(A) In the absence of danger signals, tumour antigen presentation is restricted or tolerogenic. (B) Radiation-induced danger signals enhance dendritic cell-mediated antigen presentation, resulting in activation and proliferation of tumour-specific CD8 T cells. TLR=Toll-like receptor.

# RCP « métastases osseuses »



# Conclusion



- + Site métastatique d'importance.
- + Préoccupation du clinicien de plus en plus fréquente avec l'évolution du pronostic des CB.
- + Multidisciplinarité.

Merci de votre attention !

