



Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires

Cours du GOLF, Limoges 19 septembre 2017
Chantal Decroisette, CH Annecy-genevois





Pr Bonnaud



On ne le présente plus...!



Dr Eichler

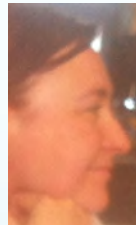


Pr Melloni



Drs Antonini et Lemaire

Liens d'intérêt



Dr Dupuy-Grasset
Dr Truffy



Dr Gazaille



Dr Touraine



Pr Vincent



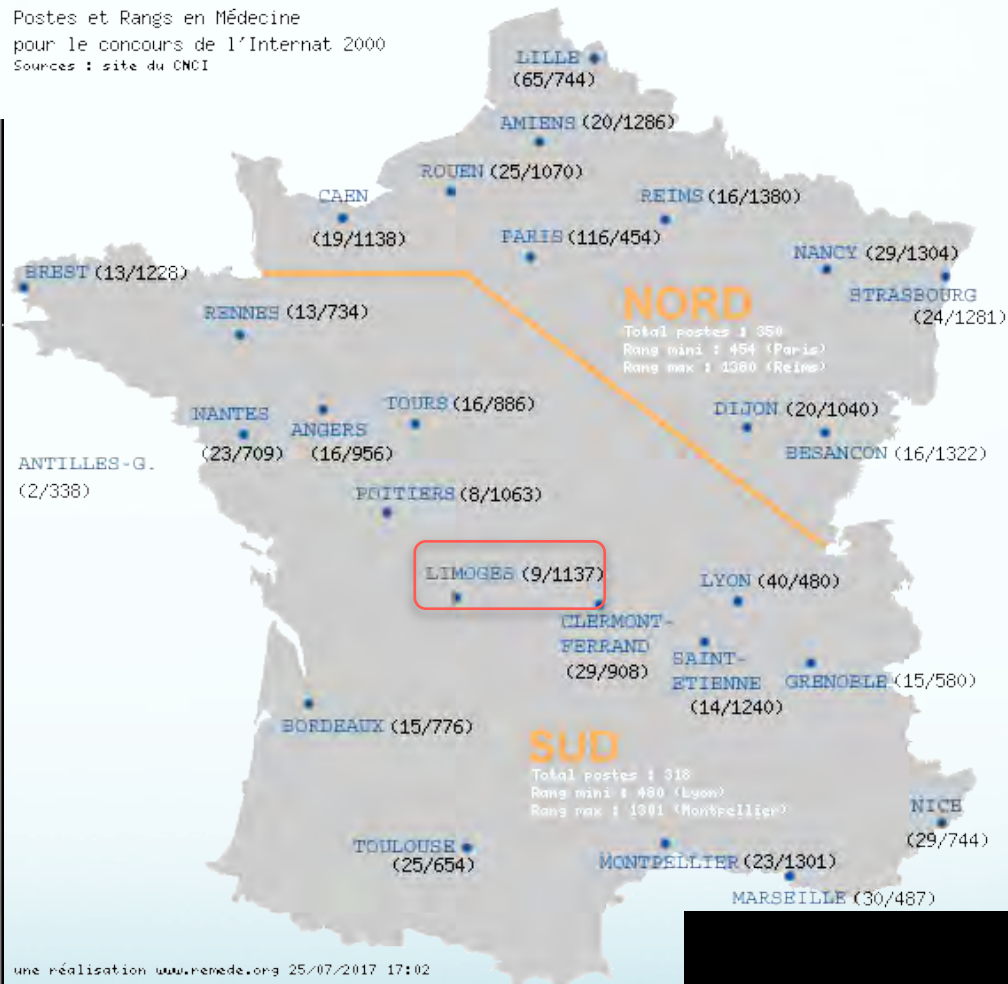
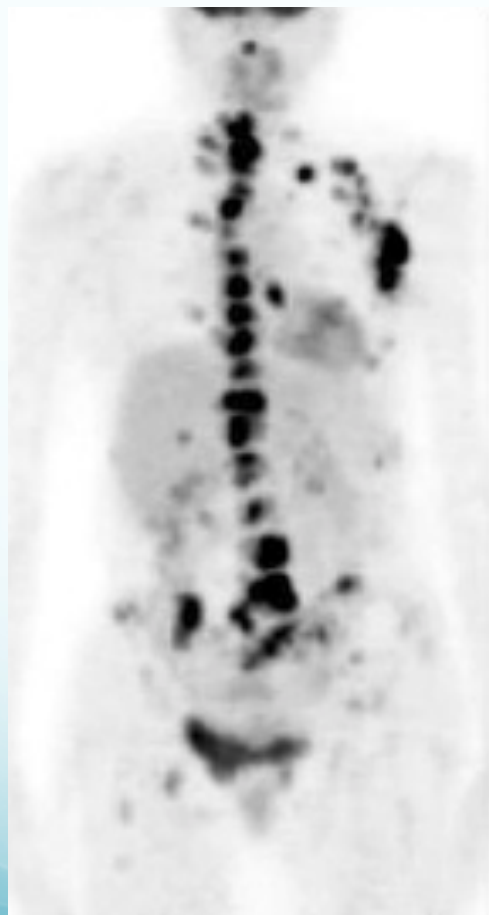
ALAIN VERCHÈNE
Président de la commission médicale du CHU de Limoges
10/20 LIMOUSIN



DOCTEUR FRANÇOIS TOURAINE
Pneumologue - Allergologue
12/13 LIMOUSIN

Les MO : des idées reçues...?

Postes et Rangs en Médecine
pour le concours de l'Internat 2000
Sources : site du CNCI



Désespoir ??

bref.
Je suis interne à Limoges

Le passé et ce que nous savons

Un site d'importance :

- Épidémiologique
- Physiopathologique
- Particularités du CB

Les traitements multidisciplinaires :

- anti-résorptifs
- Radiologie interventionnelle
- Radiothérapie(s)
- chirurgie

MO des CB en 2017

L'avenir et ses questions

Action anti-tumorale des anti-résorptifs ?

Voie d'addiction oncogénique : EGFR , ALK... :

- Particularités ?
- Devenir sous Thérapies ciblées ?

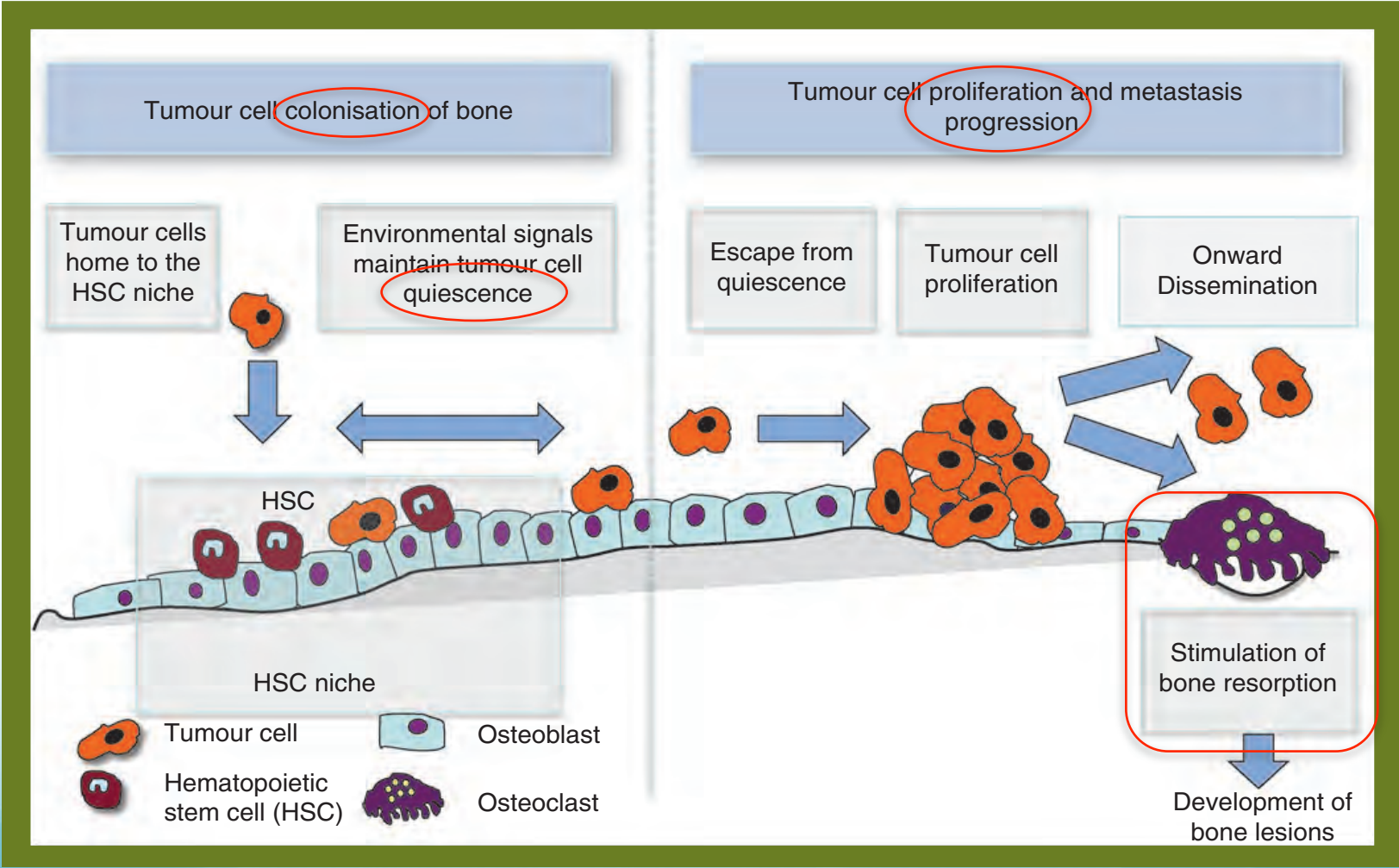
Immunothérapie :

- Traitement anti-résorptif
- Effet abscopal



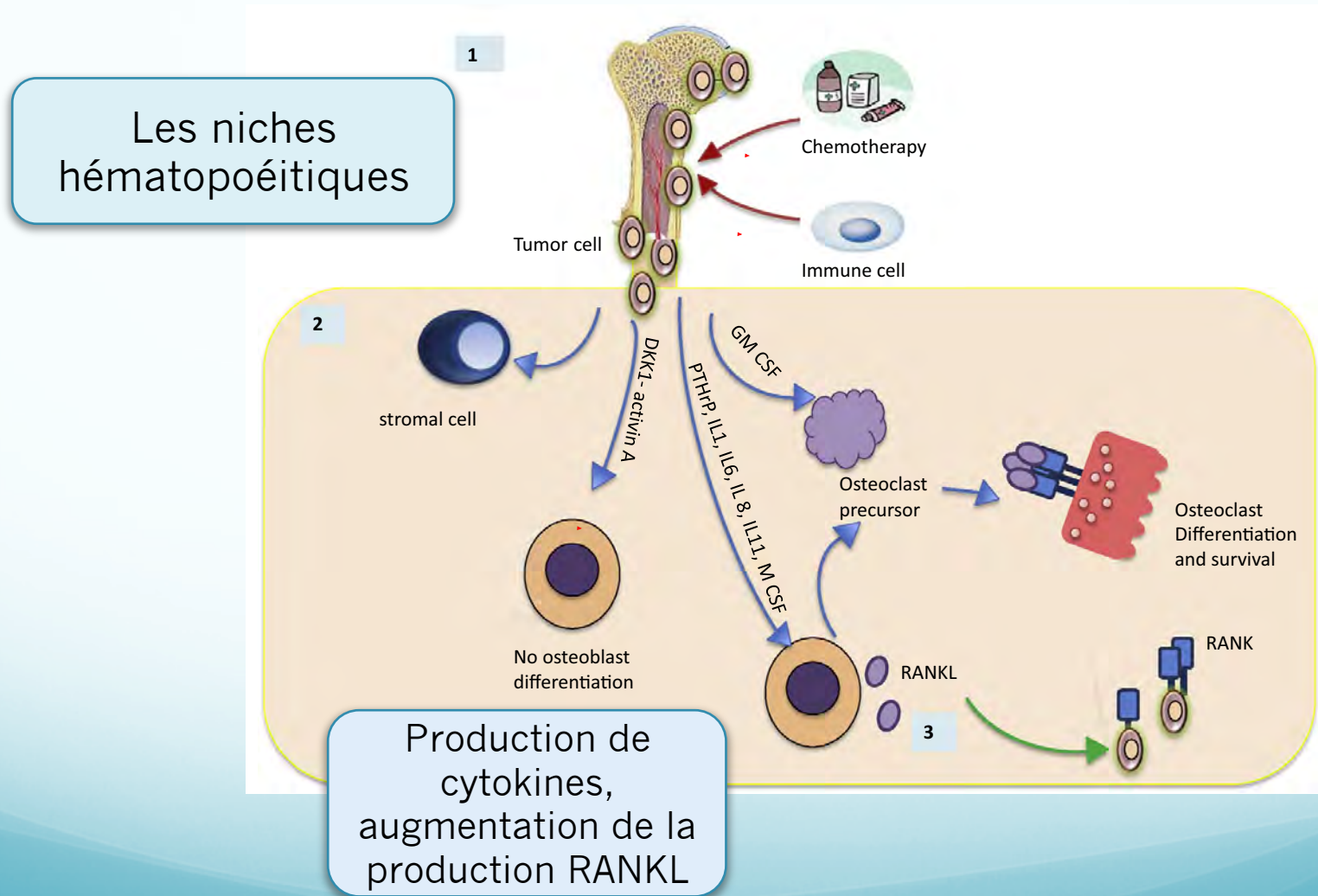
Longs survivants ?

L'os : Un site original d'importance



Coleman, body, Apro, ESMO guidelines, 2014, 25 (sup3),iii124-iii137

Un cercle vicieux : interaction entre cellules tumorales et micro-environnement osseux



Epidémiologie des MO et particularités des CB

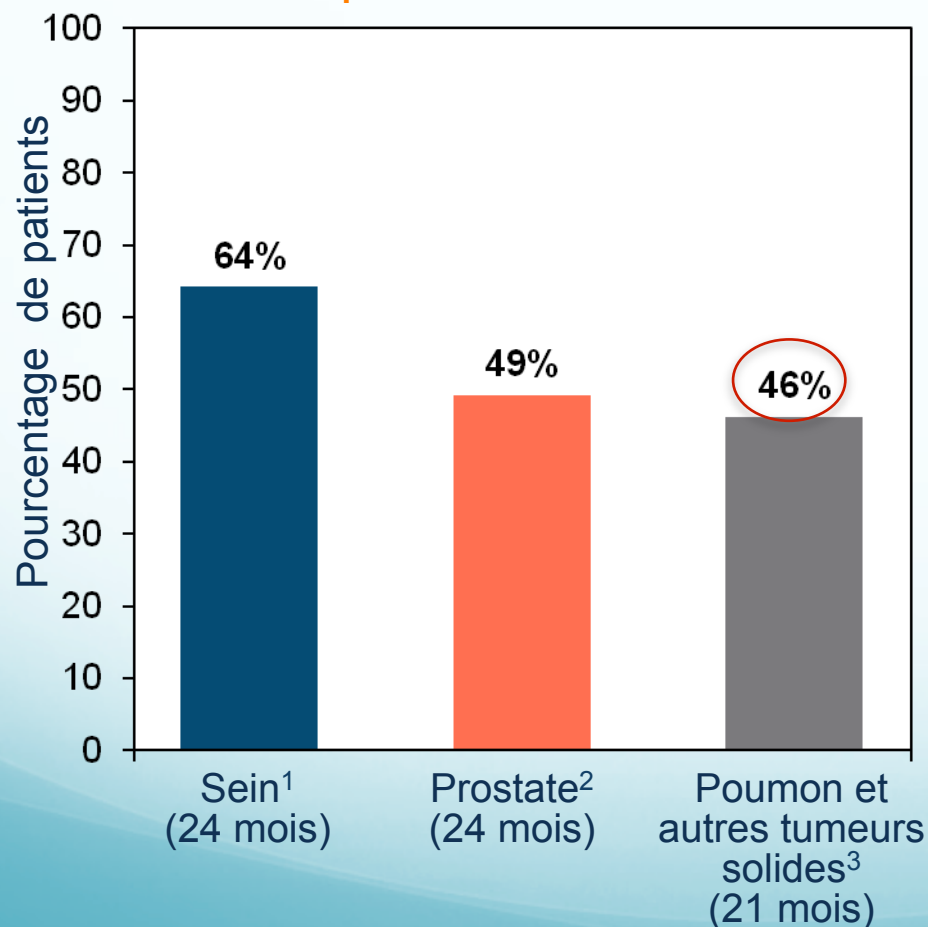
Tumeurs solides	Incidence des MO	Survie médiane (mois)
Sein	65-75 %	24
Prostate	65-75%	36
Thyroïde	40-60%	48
Poumon	30-40%	6-7 *
Vessie	30-40%	6-9
Rein	20-35%	12

- Ostéolytiques, rachidiennes, bassin, côtes.
- 3^{ème} site de métastases (poumon, foie).
- Evénement osseux (SRE) : RT, chirurgie, fracture, compression médullaire, hypercalcémie : détérioration de la **qualité de vie, coût** sur les systèmes de soin.

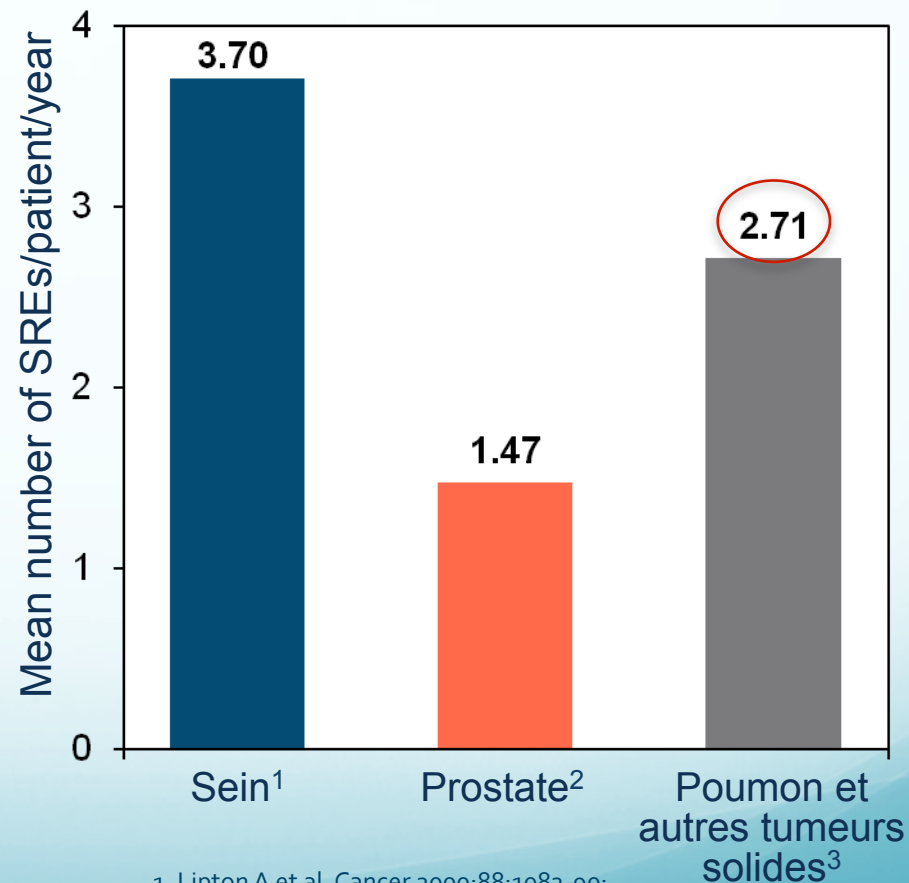
* Avant l'avènement des thérapies ciblées/immunothérapie

SRE : un patient sur deux. 50% de récidence .

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.

Epidémiologie et SRE

Essais	GFPC 0601 Decroisette ⁽¹⁾ France 2011	Bae ⁽²⁾ Corée 2012	Cetin ⁽³⁾ Danemark 2014	Kuchuk ⁽⁴⁾ Canada 2015	Santini ⁽⁵⁾ Italie 2015	Dos reis oliveira ⁽⁶⁾ Bresil 2016
N patients avec MO	554 prospectif	196	340	118	661	115
SRE au diagnostic	26,7%	44%	33,8%	13%	-	-
SRE au suivi	62,2%	43%	61%	61%	57,7%	68,7%
2d SRE	-	33%	-	-	11,9%	-

Radiothérapie : 1^{er} SRE

1. Decroisette et al, JTO , 2011
2. Bae et al, Lung cancer, 2012

5. Santini et al, Scientific reports, 2015
6. Dos reis Oliveira, Lung cancer , 2016
3. Cetin et al, Lung cancer , 2014
4. Kuchuk et al, Lung cancer, 2015

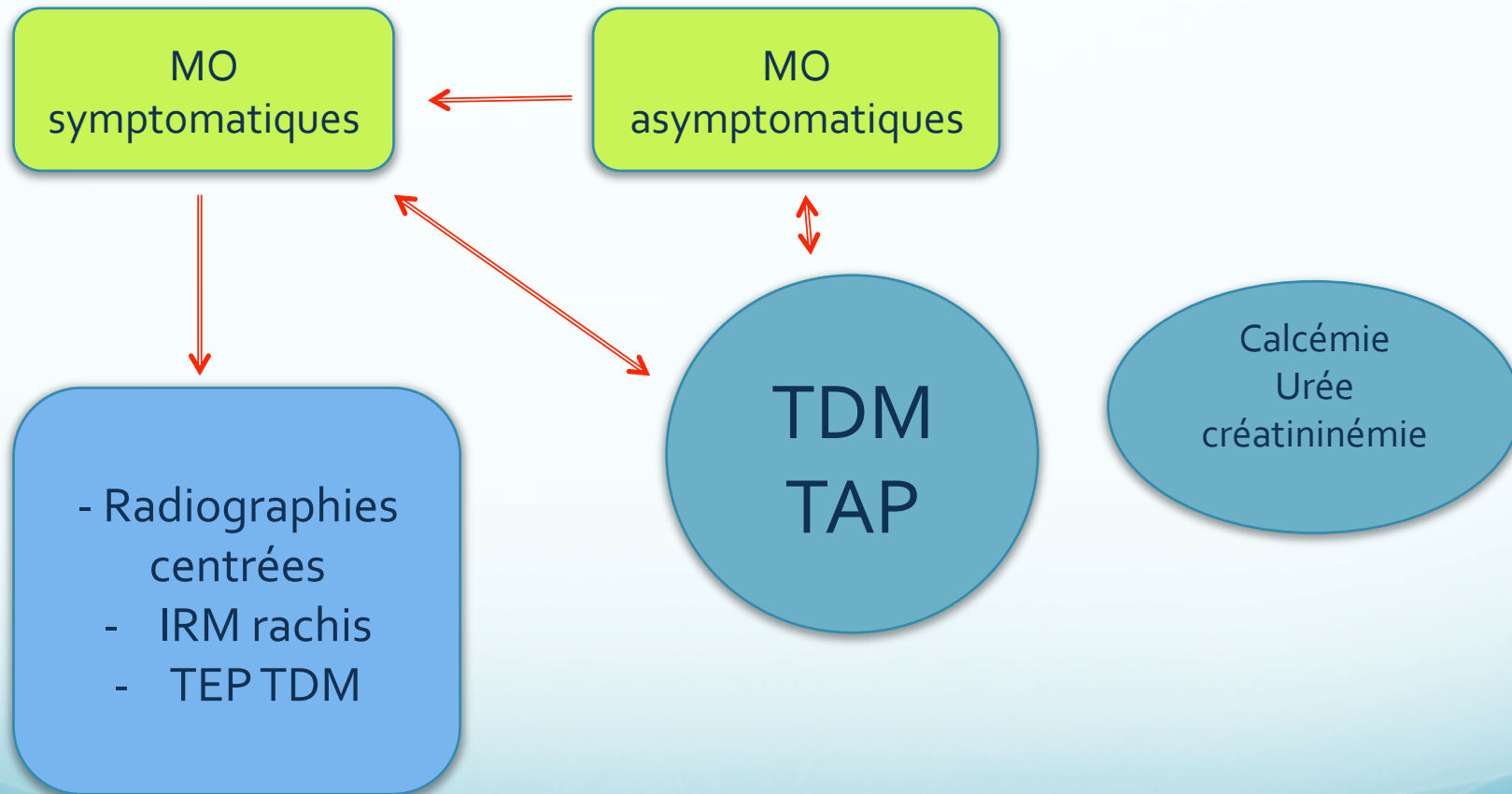
Impact sur la survie dans le CB ?

Consequences of the occurrence bone metastases and SREs on survival.

Study	Overall survival without bone metastases	Overall survival with bone metastases	Overall survival with bone metastases and SRE
Tsuya A et al. , retrospective study	7.9 months	7.9 months	6.2 months
Sugiura H et al. , retrospective study	n/a	7.2 months	n/a
Sekine I et al. , retrospective study	n/a	15 months	n/a
Sun JM et al. , retrospective study	n/a	12.7 months	12.3 months
Spizzo G et al. , retrospective study	15 months	8 months	n/a
Decroisette C et al. , prospective, observation, multicenter study	n/a	5.8 months	5.3 months
Rosen LS et al. , prospective, randomized, phase III study	n/a	6 months	n/a
Delea TE et al. , retrospective study	n/a	2.5 months	3.8 months

- Données contradictoires de séries rétrospectives essentiellement. Facteurs confondants.
- MO : ressort parfois comme un facteur de mauvais pronostic dans les grandes études, mais beaucoup moins étudiées que métastases cérébrales.
- Histoire naturelle du CB différente des cancers du sein ou prostate.

Bilan des MO



Le passé et ce que nous savons

Un site d'importance :

- Épidémiologique
- Physiopathologique
- Particularités du CB

Les traitements multidisciplinaires :

- anti-résorptifs
- Radiologie interventionnelle
- Radiothérapie(s)
- chirurgie

**MO des
CB en
2017**

CHIRURGIE

RADIOTHERAPIE
METABOLIQUE

ANTALGIQUES
Supplémentation
Vitamine D

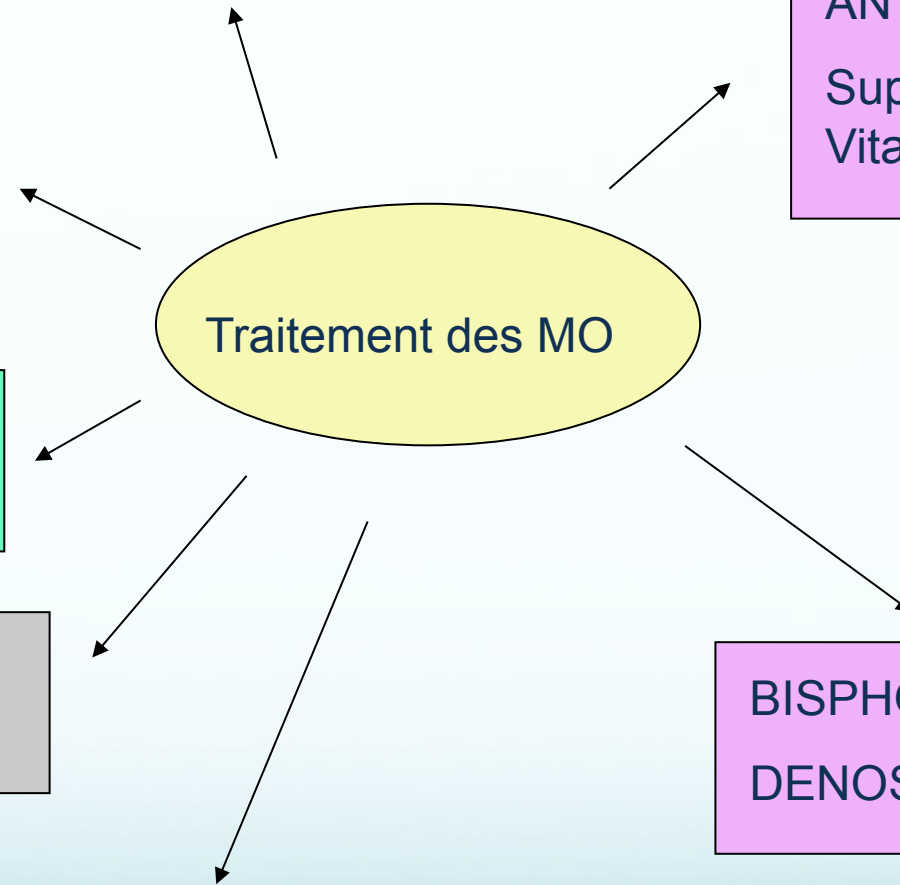
Traitement des MO

RADIOTHERAPIE
EXTERNE

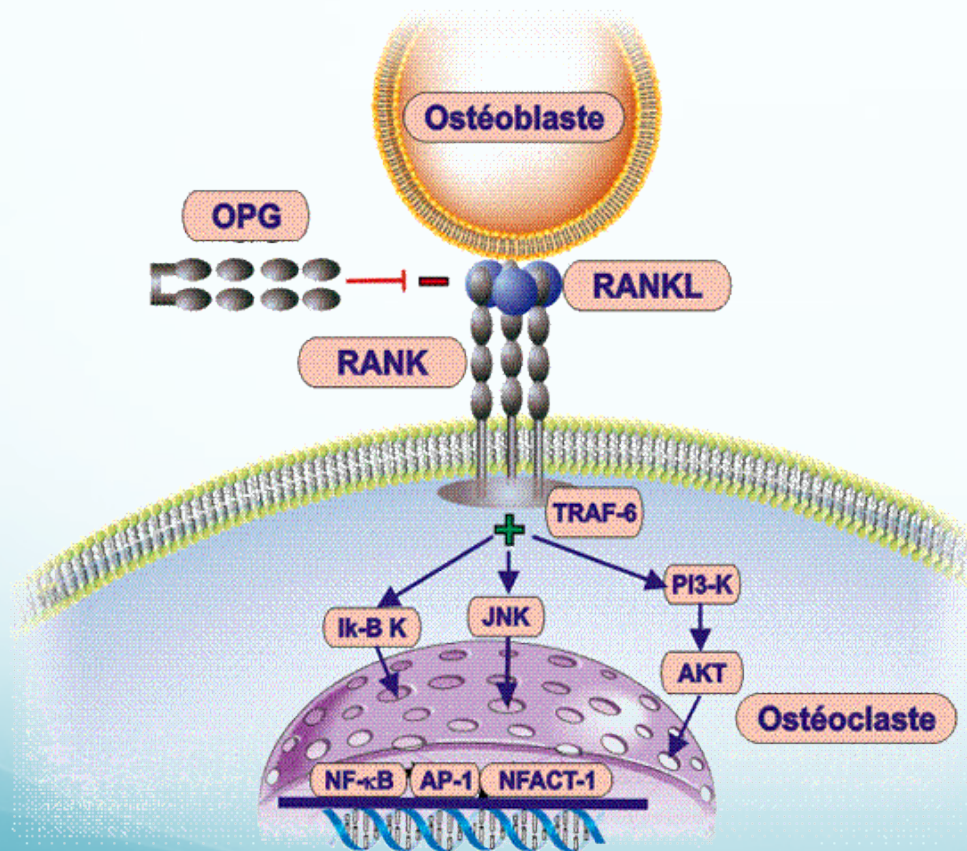
CIMENTOPLASTIE
PERCUTANEE

BISPHOSPHONATES
DENOSUMAB

RADIOFREQUENCE
CRYOTHERAPIE



RANK-RANKL



- RANKL : ostéoblaste, forme soluble, stimule ostéoclaste
- RANK : ostéoclaste, protéine transmembranaire
- Denosumab : AC monoclonal humanisé bloquant RANK-RANKL, mime l'action de l'ostéoprotégérine

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)

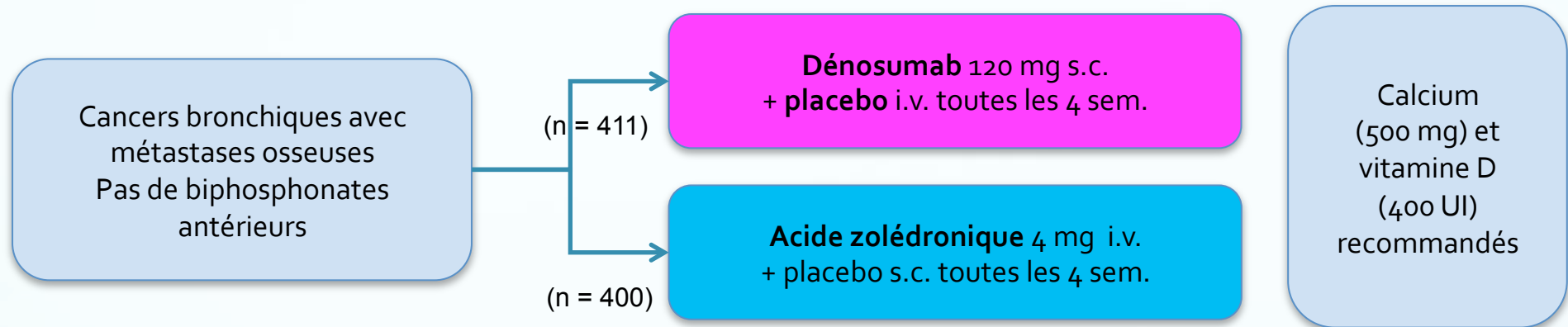
CBNPC et denosumab

Table 1 Skeletal-Related Event Efficacy Results in a Phase III Study of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Solid Tumors/MM

	Solid Tumor/MM (n = 1776)⁴¹	Solid Tumor Subset (n = 1597)⁵⁴	NSCLC Subset (n = 702)⁴¹
Delay in Time to First SRE During Study	HR = 0.84(95% CI, 0.71-0.98); <i>P</i> = .0007, noninferiority test; adjusted <i>P</i> = .06, superiority test	HR = 0.81(95% CI, 0.68-0.96); <i>P</i> = .001, noninferiority test; adjusted <i>P</i> = .017, superiority test	HR = 0.85(95% CI, 0.65-1.12); <i>P</i> = .25
Median Time to First SRE During Study	20.6 Months for denosumab; 16.3 months for ZA	21.4 Months for denosumab; 15.4 months for ZA	NR
Delay in Time to First and Subsequent SRE	RR = 0.90(95% CI, 0.77-1.04); adjusted <i>P</i> = .14	RR = 0.85(95% CI, 0.72-1.00); adjusted <i>P</i> = .048	RR = 0.89(95% CI, 0.69-1.15); adjusted <i>P</i> = .38

- Gain de 4 mois dans le bras denosumab avant 1^{er} SRE dans l'essai princeps, non significatif dans le sous groupe CBNPC.
- Traitements anti-résorptifs dans le CB **moins utilisés que dans les autres tumeurs solides** : 15-50% dans les essais.

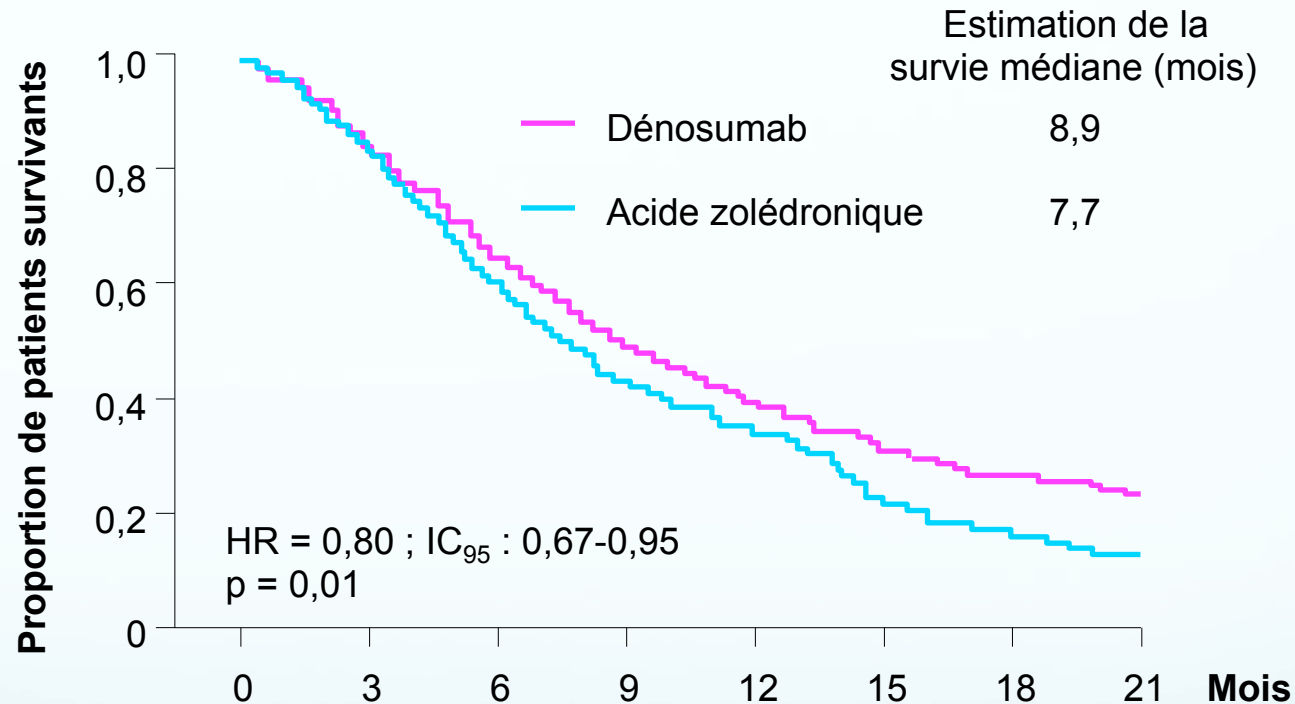
Dénosumab versus acide zolédronique : analyse des CB



Cancer bronchique	Acide zolédronique, n (%)	Dénosumab, n (%)	Total, n (%)
CBNPC	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)
CBPC	48 (12)	61 (15)	109 (100)

Dénosumab versus acide zolédronique : analyse des CB

Survie globale des patients avec un cancer bronchique



Patients à risque (n)

Acide zolédronique

Dénosumab

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



Essai SPENDOUR phase III (CBNPC avec ou sans MO)

Les recommandations : oui au traitement anti-résorptif

Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

S. Novello¹, F. Barlesi², R. Califano^{3,4}, T. Cufer⁵, S. Ekman⁶, M. Giaj Levra⁷, K. Kerr⁸, S. Popat⁹, M. Reck¹⁰, S. Senan¹¹, G. V. Simo¹², J. Vansteenkiste¹³ & S. Peters¹⁴ on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

Bone metastases

- **Zoledronic acid** reduces SREs (pathological fracture, radiation/surgery to bone or spinal cord compression) and is recommended in stage IV bone metastatic disease [II, B].
- **Denosumab** is not inferior to [I, B] and shows a trend towards superiority to zoledronic acid in lung cancer in terms of SRE prevention [II, B].

Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

R. Coleman¹, J. J. Body², M. Aapro³, P. Hadji⁴ & J. Herrstedt⁵ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

*Novello , Annals oncol, 2016
Coleman , Annals oncol, 2014*

Chirurgie des os longs et du rachis

- Antalgie et stabilisation.
- Récupération fonctionnelle rapide.



Estimation du risque
fracturaire
Chirurgie de
réparation

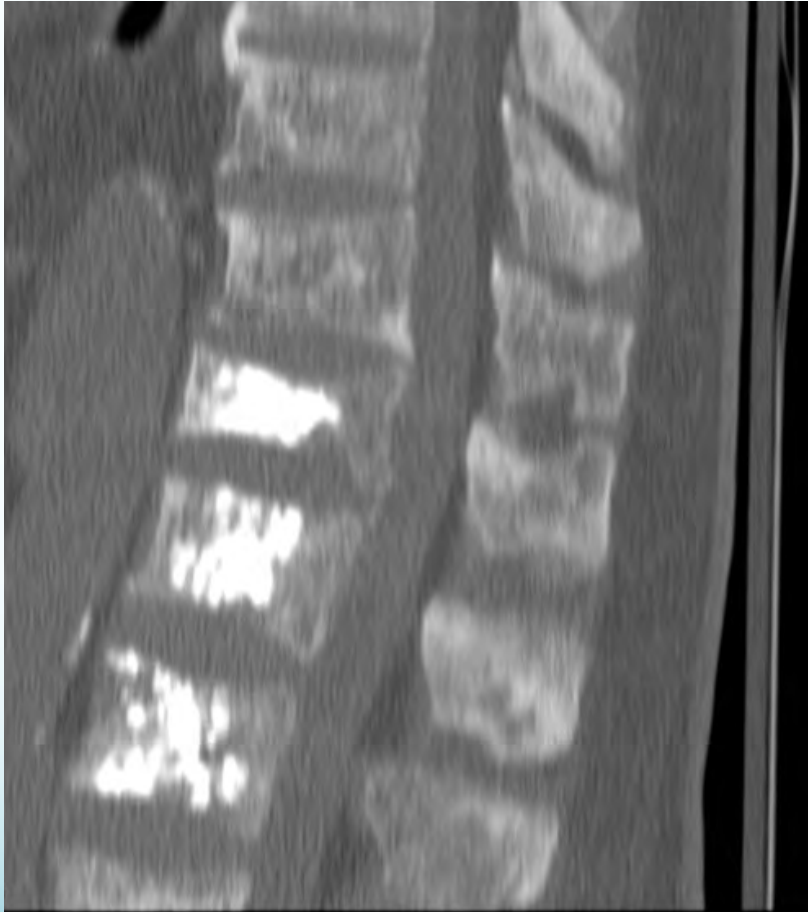


Espérance de vie > 3
mois ?



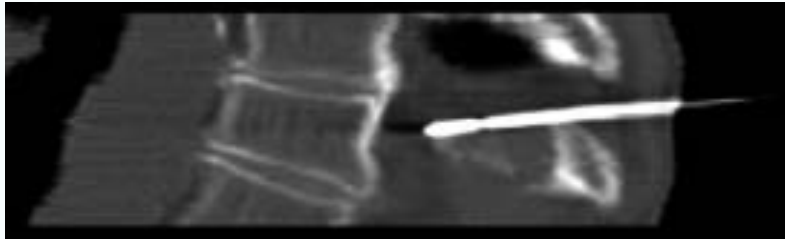
Discussion multidisciplinaire.
Scores décisionnels (Mirels, Tokuhashi...)
Radiothérapie post opératoire.

Cimentoplastie percutanée

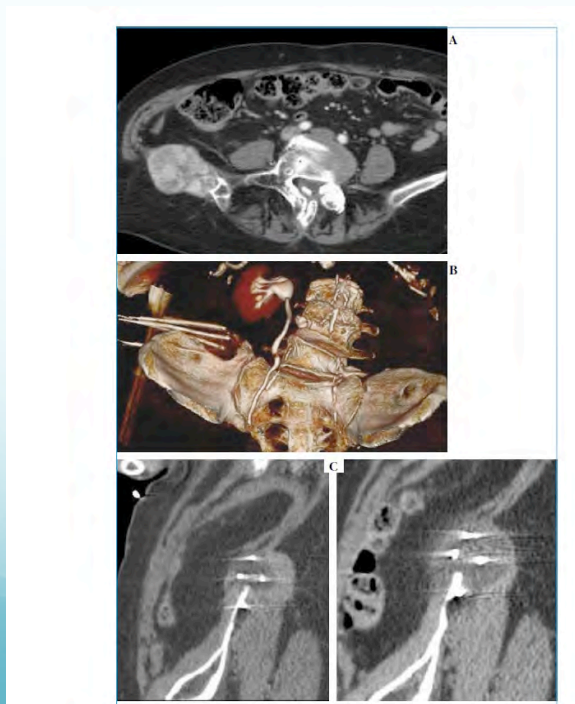


- Vertébroplastie/kyphoplastie.
- injection sous repérage radiologique d'un ciment orthopédique, le polyméthylméthacrylate
- Antalgique par action thermique.
- Combinaison thérapeutique.

Radiofréquence/ cryothérapie



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



Radiothérapie métabolique

- Irradiation sélective des lésions osseuses secondaires symptomatiques au moyen d'un radio-isotope se fixant sur l'hydroxyapatite par un BP.
 - ✓ Émission de radio-isotope bêta
 - ✓ Tropicité au niveau de la réaction ostéoblastique des métastases, fixation au prorata de l'activité ostéoblastique
 - ✓ Samarium 153-EDTMP (Quadramet ®)
- Efficacité antalgique : 65 à 93% dès la première semaine jusqu'à 4 à 16 semaines.
- Toxicité hématologique (3^{ème} semaine).



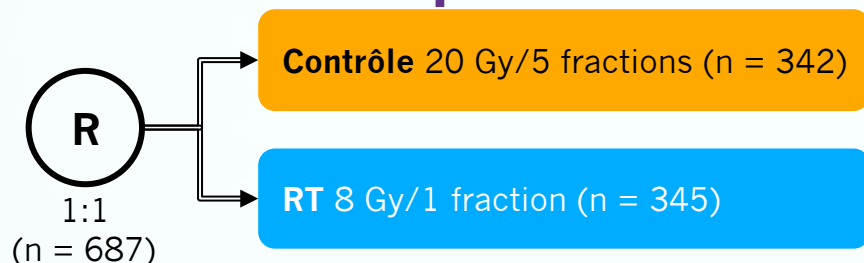
1879: Paul Emile LECOQ De BOISBAUDRAN

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 et compression médullaire (ASCO 2017).
- Stéréotaxie : reliquat tumoral, maladie oligométastatique, récurrence en territoire irradié.

Essai SCORAD phase III

La radiothérapie en une seule fraction



Évaluation : statut ambulatoire, fonctions vessie et digestif, QdV, SG, effets indésirables à 1, 4, 8 et 12 sem. de randomisation

Critères	20 Gy/5 fractions (n = 342) [%]	8 Gy/1 fraction (n = 345) [%]	Différence de risque	p
Réponse globale ambulatoire 8 sem.	73,3	69,5	-3,78 (IC ₉₀ : -11,85 ; 4,28)	0,440
SG			HR = 1,03 (IC ₉₅ : 0,87-1,23)	0,697
Vessie fonctionnelle à S12	23	30	OR = 1,79 (IC ₉₅ : 0,84-2,38)	0,190
Retraitement	32	30		NS
QdV				NS

➔ **Nouveau standard pour les métastases osseuses rachidiennes ?**

Le passé et ce que nous savons



Octobre 2005

Un site d'importance :

- Épidémiologique
- Physiopathologique
- Particularités du CB

Les traitements multidisciplinaires :

- anti-résorptifs
- Radiologie interventionnelle
- Radiothérapie
- chirurgie

MO des CB en 2017



2007

L'avenir et ses questions

Action anti-tumorale des anti-résorptifs ?

Voie d'addiction oncogénique : EGFR , ALK... :

- Particularités ?
- Devenir sous Thérapies ciblées ?

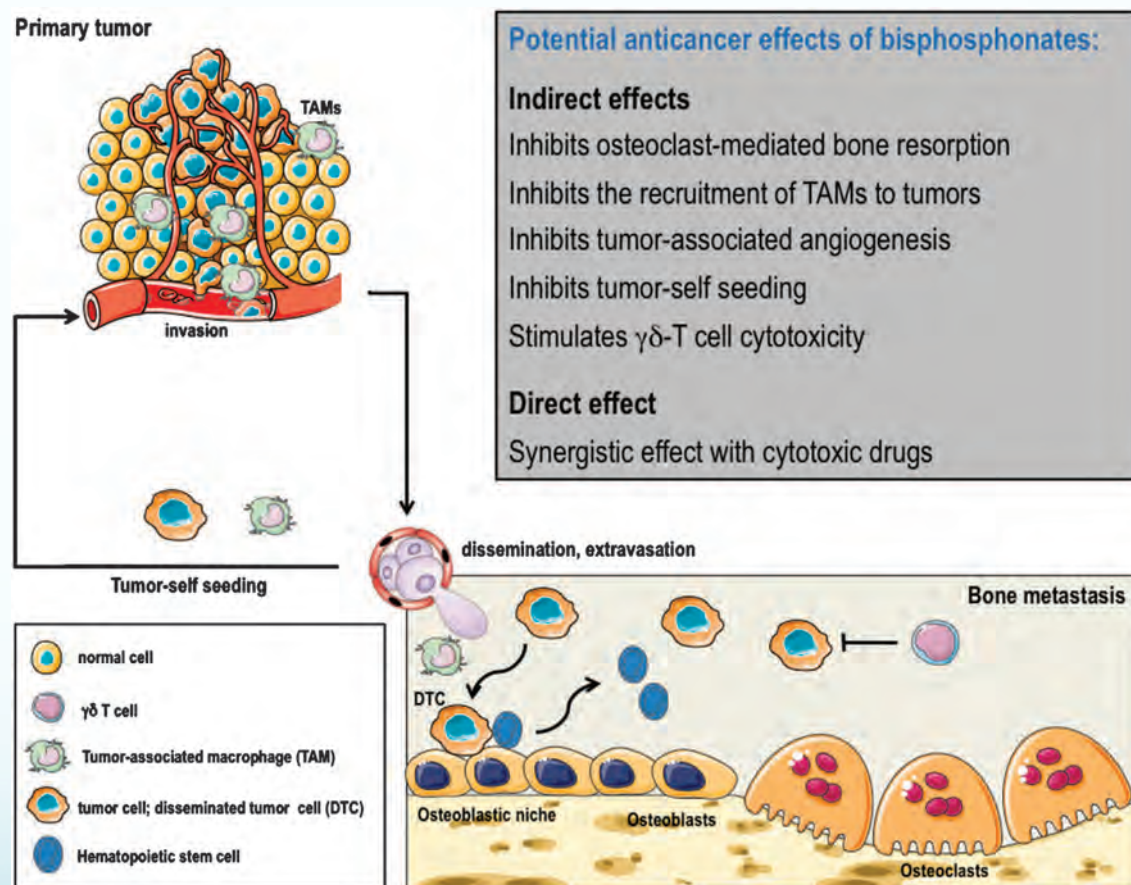
Immunothérapie :

- Traitement anti-résorptif
- Effet abscopal



Longs survivants ?

L'action anti-tumorale des BP ?



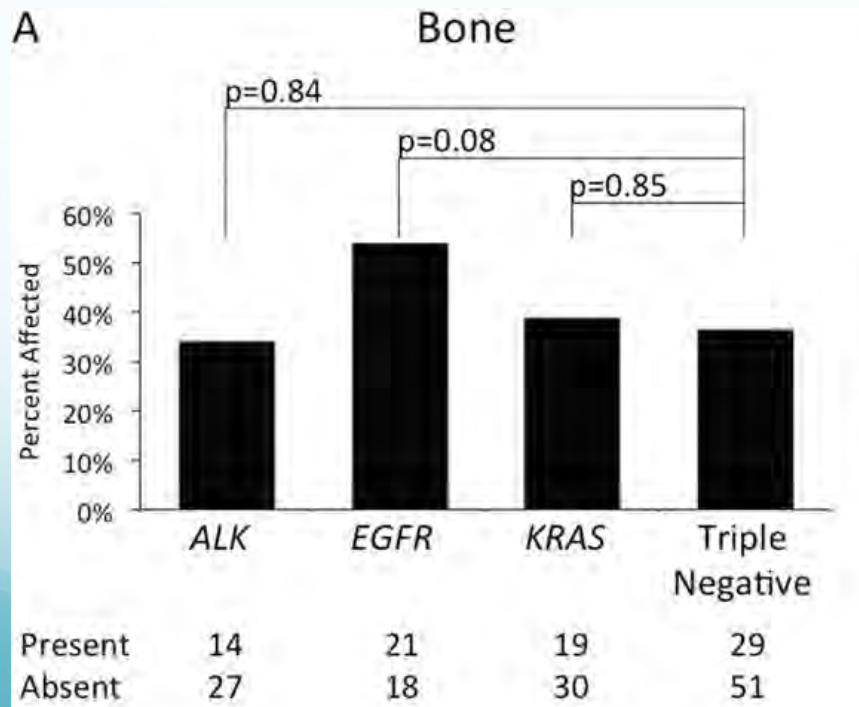
Etudes dans le cancer du sein +++ , pas de données dans le CB.

Oncogene Status Predicts Patterns of Metastatic Spread in Treatment-Naive Nonsmall Cell Lung Cancer

Doebele, cancer 2012

Molecular Cohort

Characteristic	<i>ALK</i> +	<i>EGFR</i> +	<i>KRAS</i> +	Triple Negative	Total
Total	41 (20)	39 (19)	49 (23)	80 (38)	209

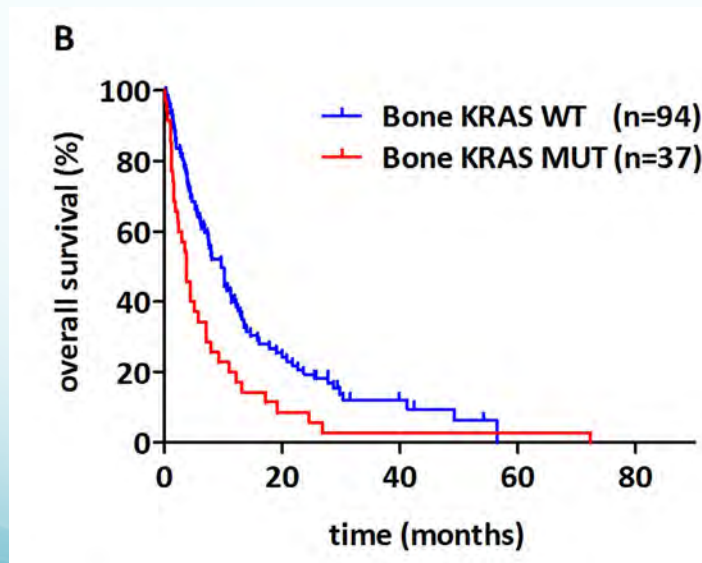


ALK + : atteinte pleurale et péricardique.

Pour le site osseux : pas plus de MO chez *ALK*/*EGFR*/*Kras* par rapport au triple négatif.

MO et voie addiction oncogénique : données rétrospectives

- Mutation EGFR et MO : meilleur pronostic (sans surprise !)
- Mutation Kras+ et MO : moins bonne survie ?



Lohinai : série de 500 CBNPC, 30% de Kras+.
Etude des sites métastatiques.

Median OS 9.7 (Kras wt) vs 3.7 mois (Kras mut) , HR 0.49, 95%CI, 0.31-0.79, p 0.003

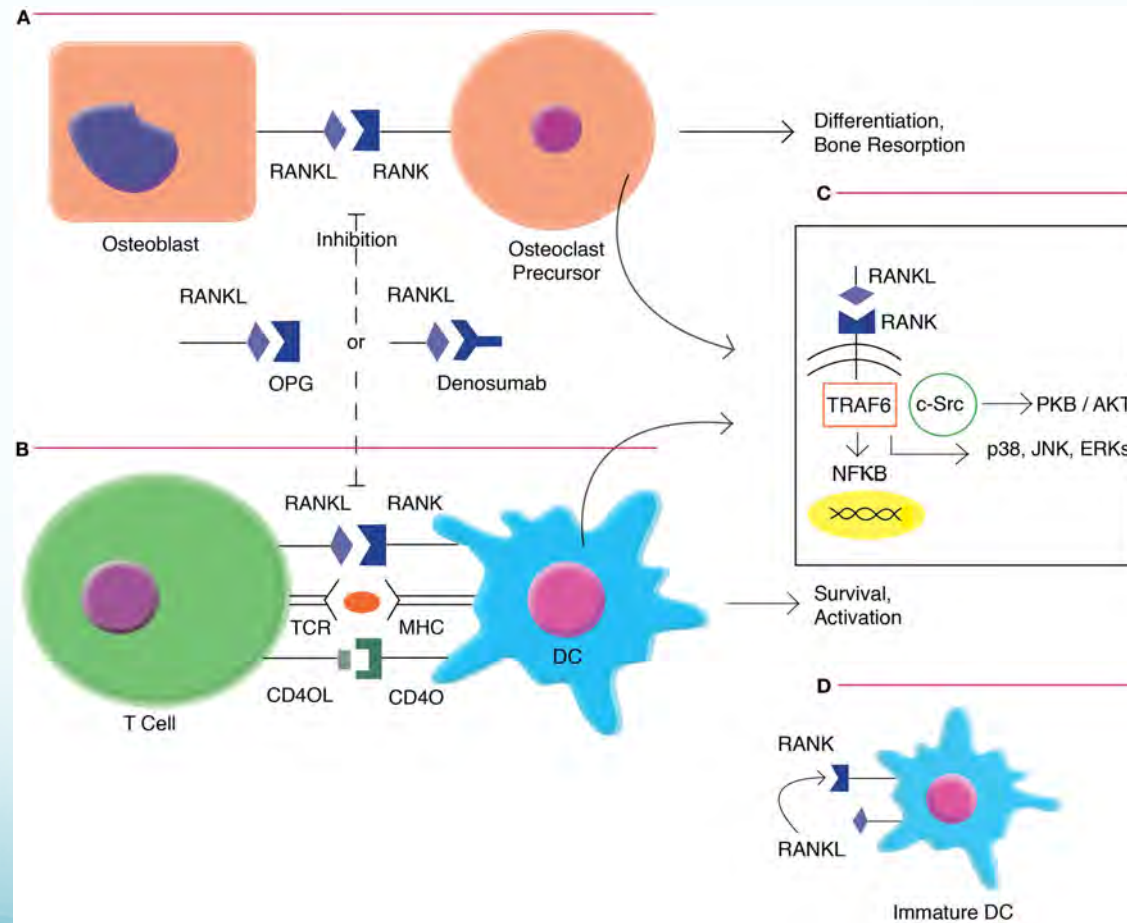
Donc ...on reste un peu sur sa faim...

Zhang, *Scientific reports* 2017
Chen, *Plosone* 2016
Lohinai, *Scientific reports* 2017

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

Voie RANK/RANKL et immunité



Interaction RANK-RANKL et immunité : L'osteo-immunologie une voie de recherche

Table 1 | Divergent effects of RANKL/RANK signaling on the immune system.

Enhancement of immunity	Inhibition of immunity
Regulation of T- and B-lymphocyte development	Development of medullary thymic epithelial cells (mTECs), which mediate T-cell self-tolerance
Lymph-node organogenesis	Enhanced tolerance in Peyer's Patch DCs
Increased DC survival, cytokine expression, and migration	Generation of regulatory T cells (Tregs)
Enhanced induction of T-cell responses	Induction of T-cell tolerance and deletion

Effets divergents du RANK-RANKL sur le système immunitaire D'après Cheng et al, Frontiers in oncology 2014.

Effet abscopal ?

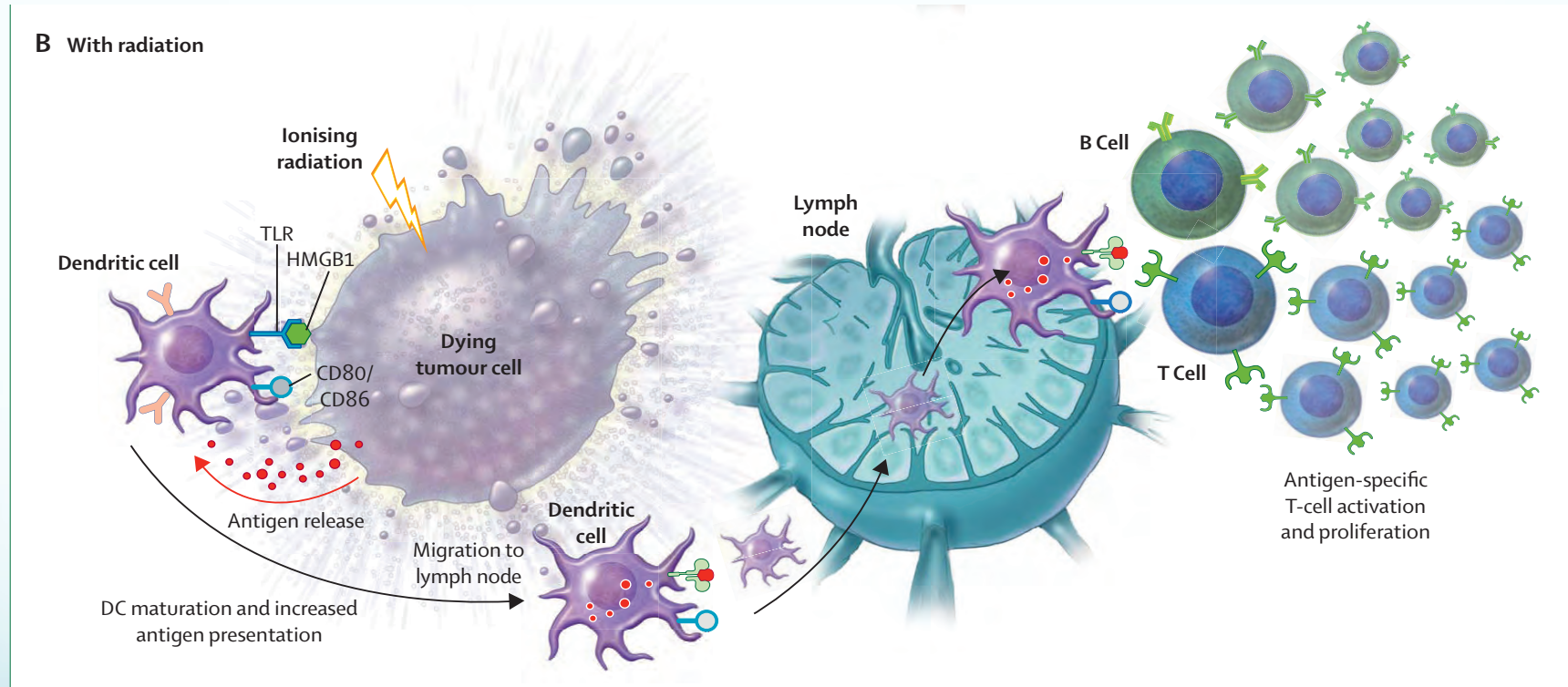


Figure 2: Radiation enhances cross-presentation of tumour antigens

(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.

Conclusion : les MO des CB, une image...

- Exécrable ?
- Savoir y être sensible
- Prise en charge pluridisciplinaire, car il s'agit d'un site
- Original et complexe, qui a bénéficié
- Innovations thérapeutiques
- Recherche +++

L'exilé n'a rien dont il puisse faire son trésor : ceux qui sont humains et ceux qui se font proches, voilà ce dont il fait son trésor.

Tseng-Tseu (I^{Ve} av JC)



Merci de votre attention !

Chaîne du Mont Blanc, vue de la réserve naturelle des Aiguilles Rouges,
le 15 août 2017

