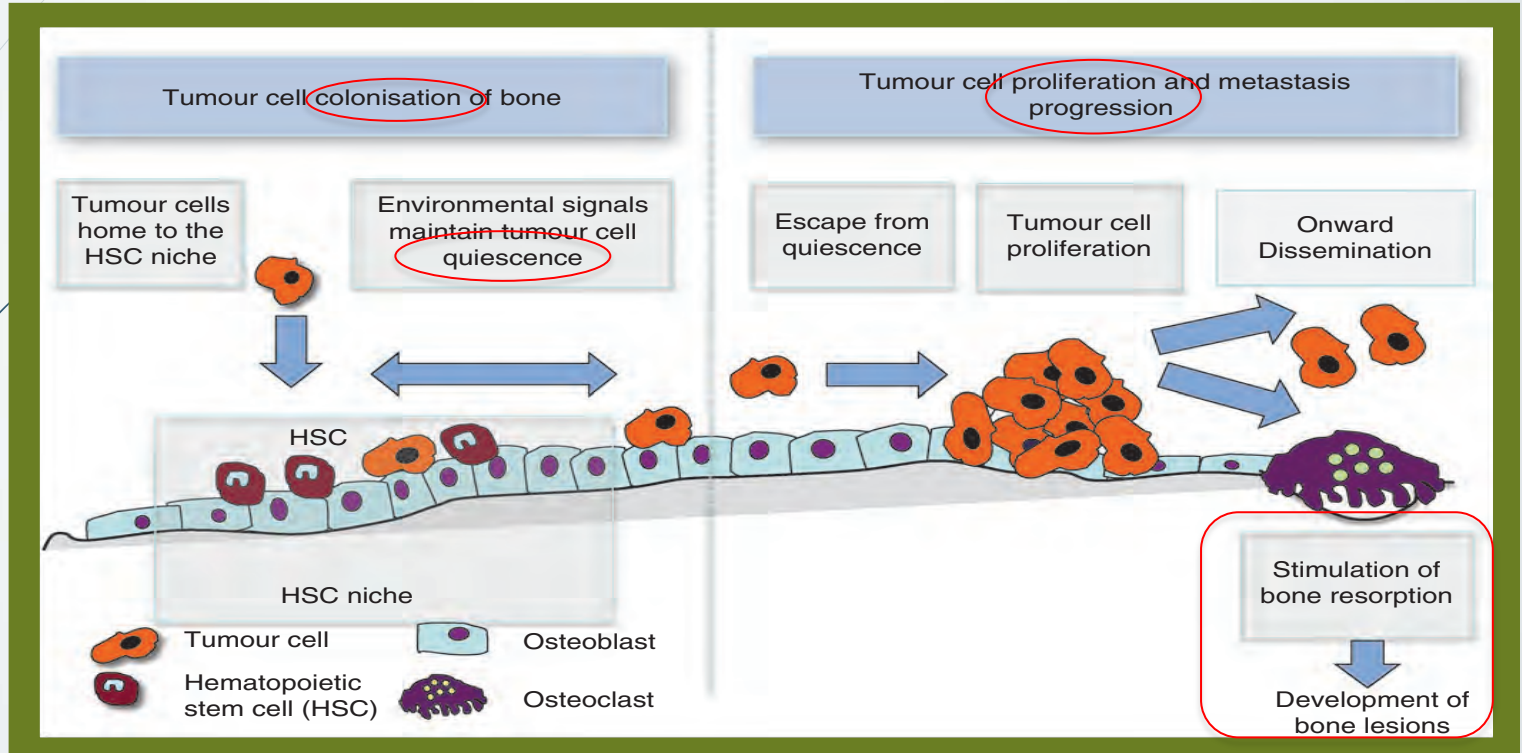


# Métastases osseuses des cancers broncho- pulmonaires

Chantal Decroisette, CH Annecy-Genève  
Cours du GOLF, Toulouse le 9 octobre 2019

# L'os : Un site original d'importance



## 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 2019

## L'avenir et ses questions

### Voie d'addiction

**oncogénique** : EGFR , ALK...

:

- Particularités ?
- Devenir sous Thérapies ciblées ?

### Immunothérapie :

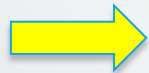
- Efficacité sur l'os
- Traitement anti-résorptif
- Effet abscopal



Longs survivants ?

# Epidémiologie dans le CBP

- Incidence des MO : 20%-65%.
- Moment d'apparition variable selon les séries.
- Ostéolytiques : rachis, bassin, côtes.
- Evénement osseux (SRE) : fracture, compression médullaire, hypercalcémie, RT, chirurgie : détérioration de la **qualité de vie**, **coût** sur les systèmes de soin



## PREVENTION des SRE

# Epidémiologie : particularités

- ▶ Adénocarcinome : histologie la plus pourvoyeuse, avec une fréquence accrue chez :
  - ▶ Mutation EGFR<sup>1</sup> : 54% dans un registre des Pays-Bas vs 31% en l'absence de mutation EGFR. Pas d'impact sur la survie.
  - ▶ Mutation KRAS G12A<sup>2</sup> : 42,9%
- ▶ Pronostic probablement moins bon chez KRAS<sup>3</sup> : survie de 3,7 mois (vs 9,7 mois non-KRAS)

<sup>1</sup> Kuijpers et al, Lung cancer 2018, 121:76-81.

<sup>2</sup> Bi et al, Lung cancer 2018, 14:799-806.

<sup>3</sup> Lohinai et al, Nature Sci Rep 2017, jan 4;7: 39721

# Epidémiologie et SRE

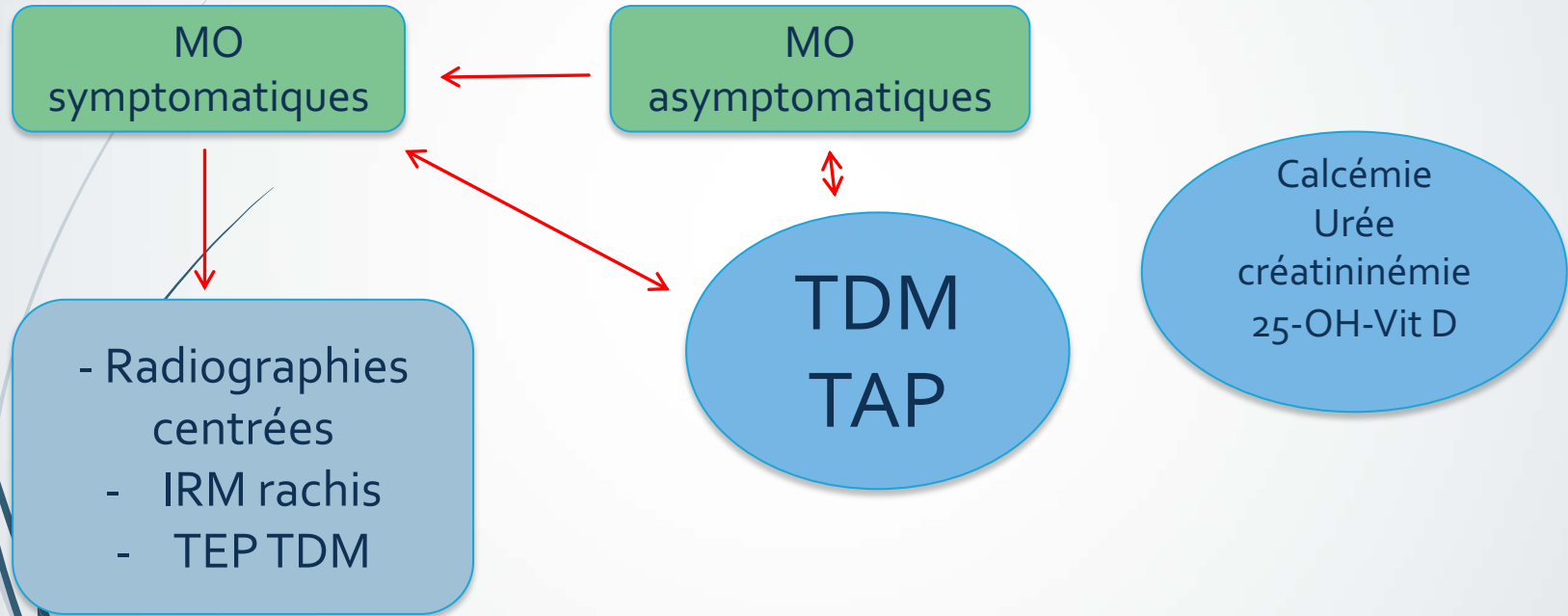
Essais	Decroisette GFPC 0601 <sup>(1)</sup> France 2011	Bae <sup>(2)</sup> Corée 2012	Cetin <sup>(3)</sup> Danemark 2014	Kuchuk <sup>(4)</sup> Canada 2015	Santini <sup>(5)</sup> Italie 2015	Dos reis oliveira <sup>(6)</sup> Bresil 2016
N patients avec MO	554 prospectif	196	340	118	661	115
SRE au diagnostic	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<sup>er</sup> 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

# Bilan des MO



CHIRURGIE

RADIOETHERAPIE  
METABOLIQUE

ANTALGIQUES  
Supplémentation  
Vitamine D

**Traitement des MO**

RADIOETHERAPIE  
EXTERNE

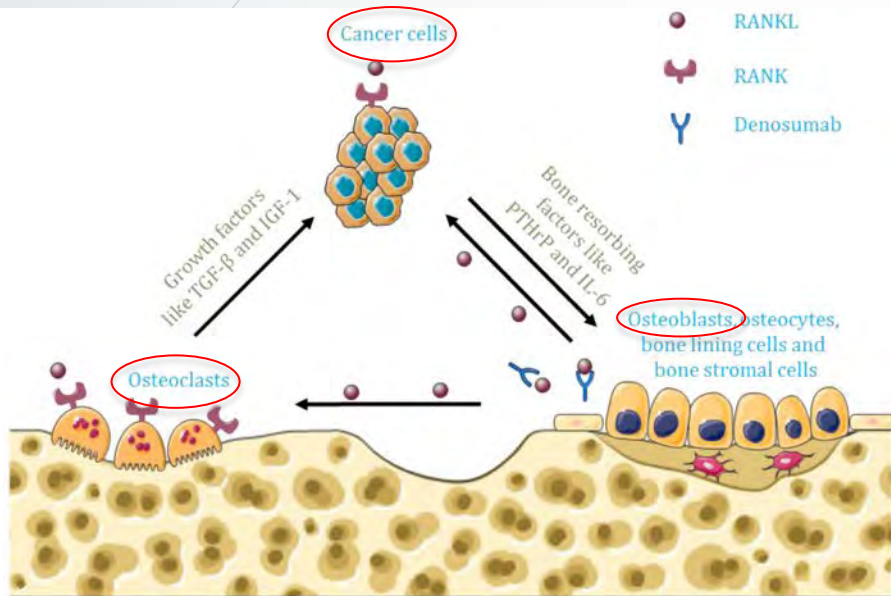
CIMENTOPLASTIE  
PERCUTANEE

BIPHOSPHONATES  
DENOSUMAB

RADIOFREQUENCE  
CRYOTHERAPIE



# RANK-RANKL : un cercle vicieux



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 intra-veineux

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

Supplémentation Calcium et Vitamin 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

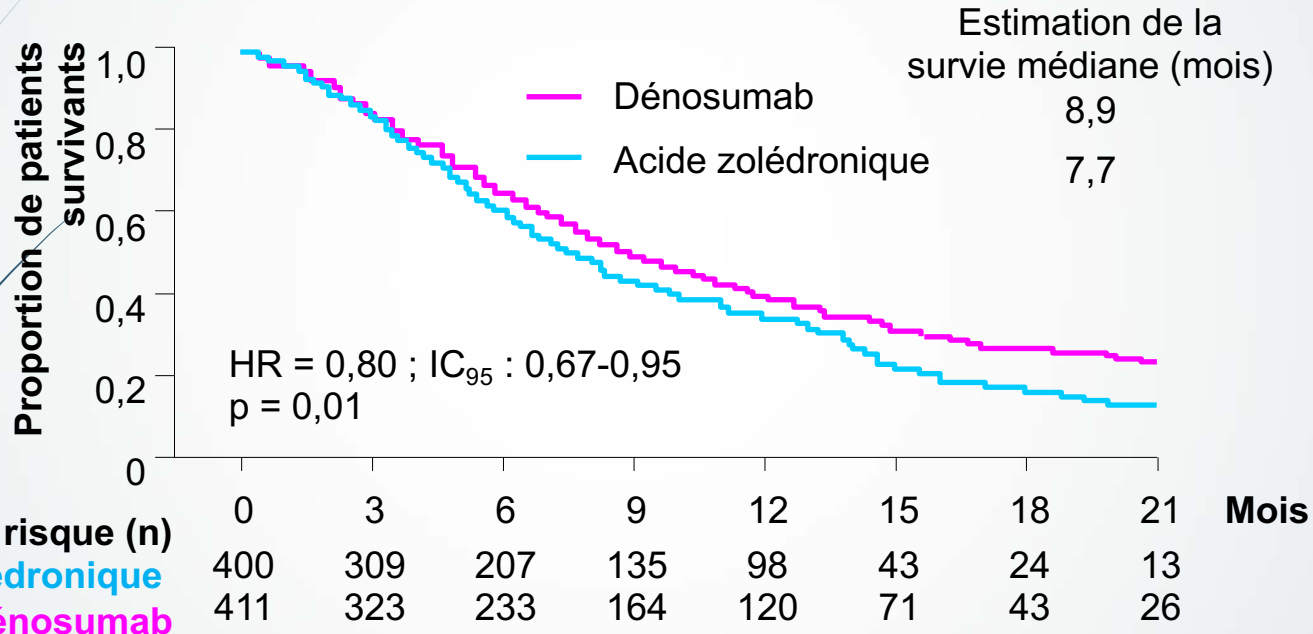
**Table 1** Skeletal-Related Event Efficacy Results in a Phase III Study of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Solid Tumors/MM

	Solid Tumor/MM (n = 1776) <sup>41</sup>	Solid Tumor Subset (n = 1597) <sup>54</sup>	NSCLC Subset (n = 702) <sup>41</sup>
<b>Delay in Time to First SRE During Study</b>	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
<b>Median Time to First SRE During Study</b>	20.6 Months for denosumab; 16.3 months for ZA	21.4 Months for denosumab; 15.4 months for ZA	NR
<b>Delay in Time to First and Subsequent SRE</b>	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<sup>er</sup> 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.
- Ostéonécrose mandibulaire < 1%
- Bilan bucco-dentaire avant initiation.

# Dénosumab versus acide zolédronique : analyse post-hoc des CB

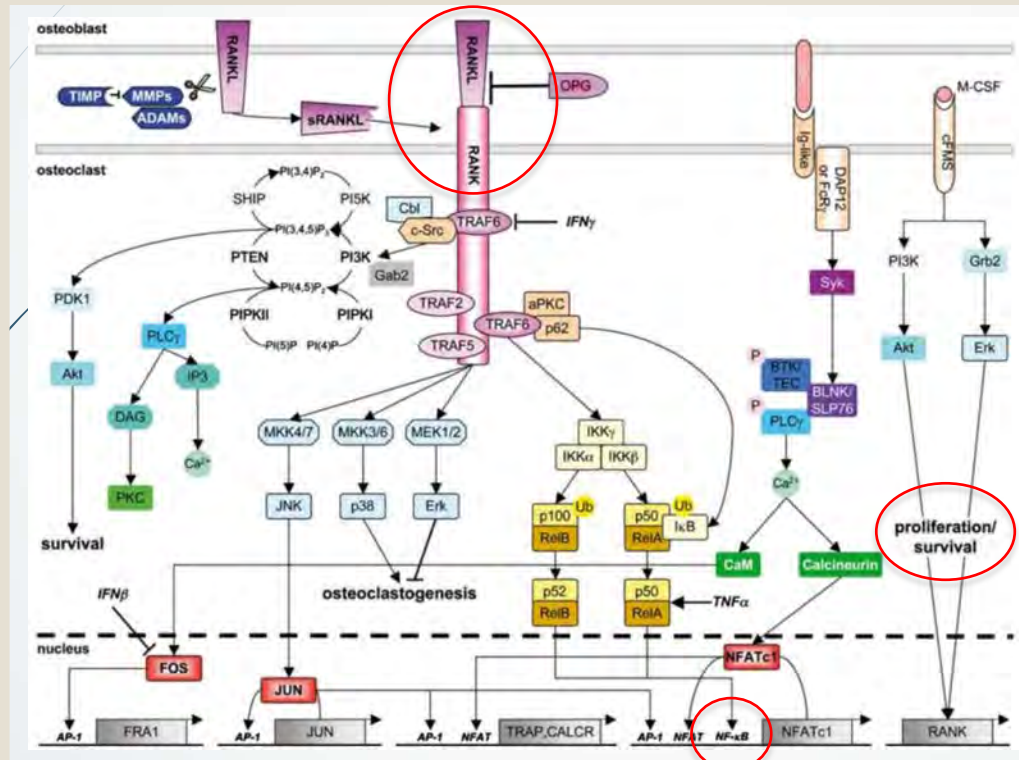
Survie globale des patients avec un cancer bronchique



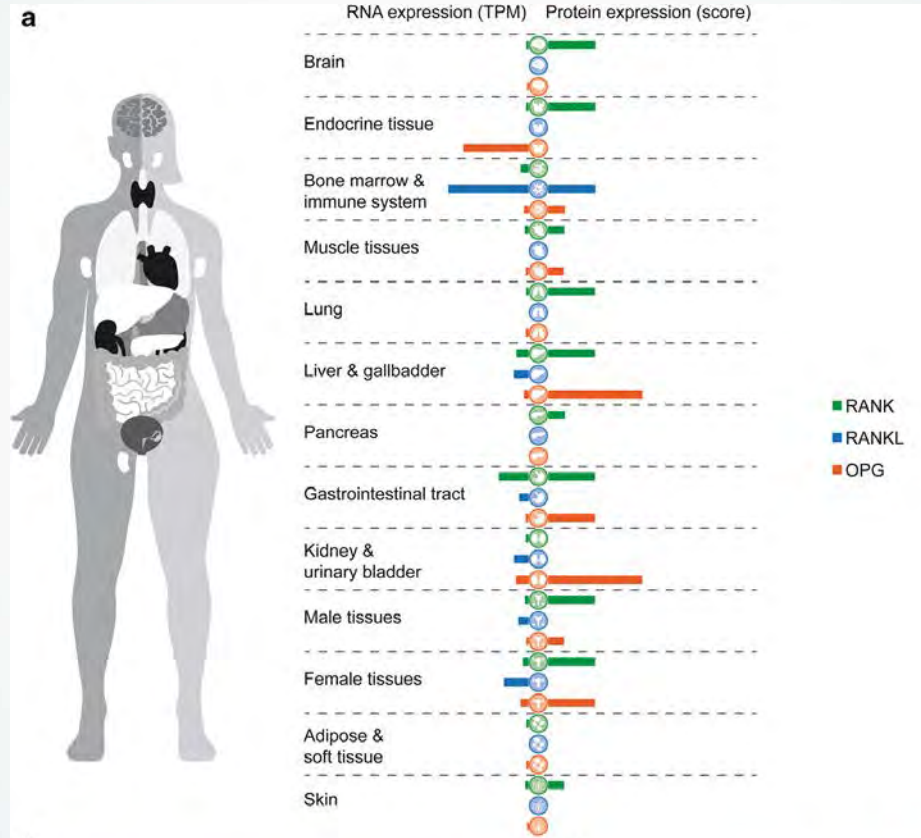
Essai SPENDOUR phase III

# RANK-RANKL et tumorigénèse : voie NFκB

Figure 4 Links Between the RANK/RANKL Pathway and Nuclear Factor (NF)-κB: RANK Is One of Numerous Intracellular and Extracellular Stimuli That Activate NF-κB



# Expression de RANK-RANKL

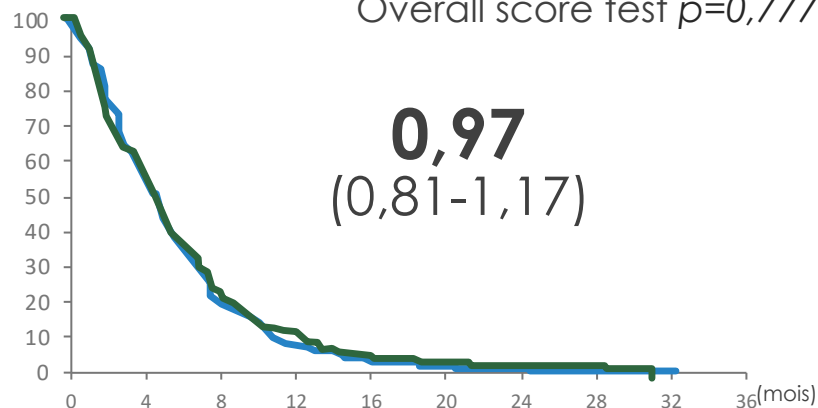


# SPLENDOR : CBNPC stade IV (avec ou sans MO) 1<sup>ère</sup> ligne CT avec ou sans denosumab

## Survie sans progression

Overall score test  $p=0,777$

**0,97**  
(0,81-1,17)



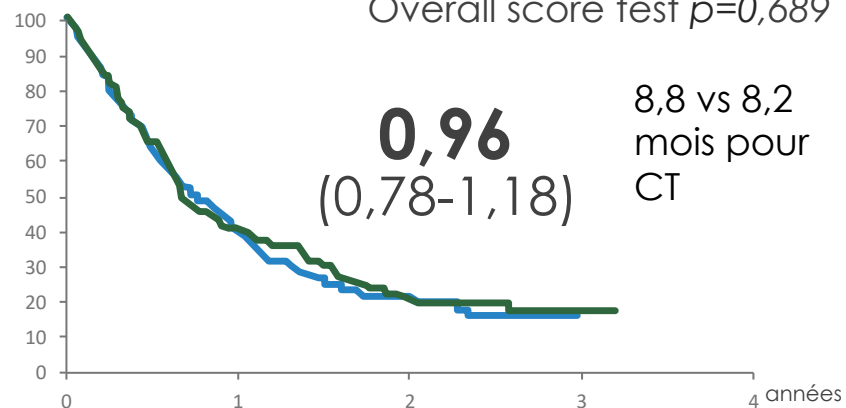
O	N	Nombre de patients à risque										Traitement	
227	254	136	50	19	10	5	4	2	1			Doublet chimio + BSC	Doublet + deno
228	250	140	56	20	13	0	5	4	0			Doublet chimio + BSC	Doublet + deno

## Survie globale

Overall score test  $p=0,689$

**0,96**  
(0,78-1,18)

8,8 vs 8,2  
mois pour  
CT



O	N	Nombre de patients à risque				Traitement		
178	255	82	23	0			Doublet chimio + BSC	Doublet chimio + deno
177	259	140	56	20			Doublet chimio + BSC	Doublet chimio + deno

514 patients dont 275 avec MO : essai négatif

# Les recommandations : oui au traitement anti-résorptif

## Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

S. Novello<sup>1</sup>, F. Barlesi<sup>2</sup>, R. Califano<sup>3,4</sup>, T. Cufer<sup>5</sup>, S. Ekman<sup>6</sup>, M. Giaj Levra<sup>7</sup>, K. Kerr<sup>8</sup>, S. Popat<sup>9</sup>, M. Reck<sup>10</sup>, S. Senan<sup>11</sup>, G. V. Simo<sup>12</sup>, J. Vansteenkiste<sup>13</sup> & S. Peters<sup>14</sup> 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<sup>†</sup>

R. Coleman<sup>1</sup>, J. J. Body<sup>2</sup>, M. Aapro<sup>3</sup>, P. Hadji<sup>4</sup> & J. Herrstedt<sup>5</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*



# Chirurgie des os longs et du rachis

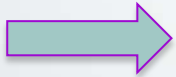
- Antalgie et stabilisation.
- Récupération fonctionnelle rapide.



Estimation du risque  
fracturaire  
Chirurgie de  
réparation



Espérance de vie > 3  
mois ?



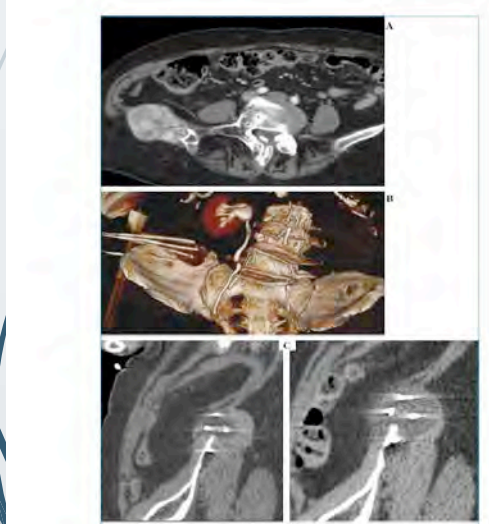
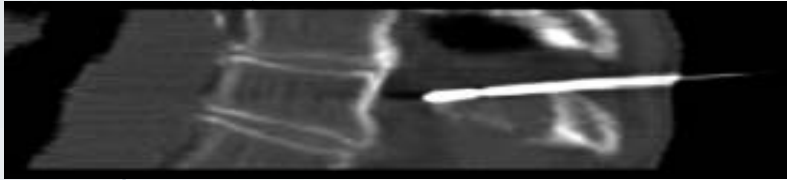
Discussion multidisciplinaire.  
Scores décisionnels (Mirels...)  
Radiothérapie post opératoire.

# 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
  - ✓ Tropicisme 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<sup>ème</sup> semaine).

# Radiothérapie

- Place majeure dans la prise en charge des MO.
- Post-opératoire, antalgique , consolidatrice.
- Traitement de l'épidurite avec ou sans compression médullaire.
  
- Fractionnement RT conformationnelle<sup>1</sup> : Privilégier l'irradiation fractionnée : 30 Gy multifraction vs 8 gy monofraction améliore la SSP et le contrôle à 12 mois.
- RT stéréotaxique<sup>2</sup> : Oligométastatique (max 2 sites,3-5 métas, inf à 5 cm, primitif stabilisé) données plus précises
  - modalités et indications : plus forte dose , meilleur contrôle local, meilleure protection des organes adjacents.
  - Efficacité plus rapide sur la douleur<sup>3</sup>.
  - Risque de fracture sur site extra-vertébral si femme ou lytique <sup>4</sup>.
- Concomitant avec anti-PD1<sup>5</sup> : données rassurantes

1 Rich et al, *Radioth oncol* 2018, 126(3) : 547-557

2 Barillot et al, *Cancer Radioth* 2018, 22(6-7):660-81

3 Sprave et al, *BMC cancer* 2018, Aug 31;18(1):859

4 Erlor et al, *Rathiother oncol* 2018 may, 127(2):304-309

5 Lesueur et al, *SFRO* 2018

## 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 2019

## L'avenir et ses questions

### Voie d'addiction

**oncogénique** : EGFR , ALK...

:

- Particularités ?
- Devenir sous Thérapies ciblées ?

### Immunothérapie :

- Efficacité sur l'os
- Traitement anti-résorptif
- Effet abscopal

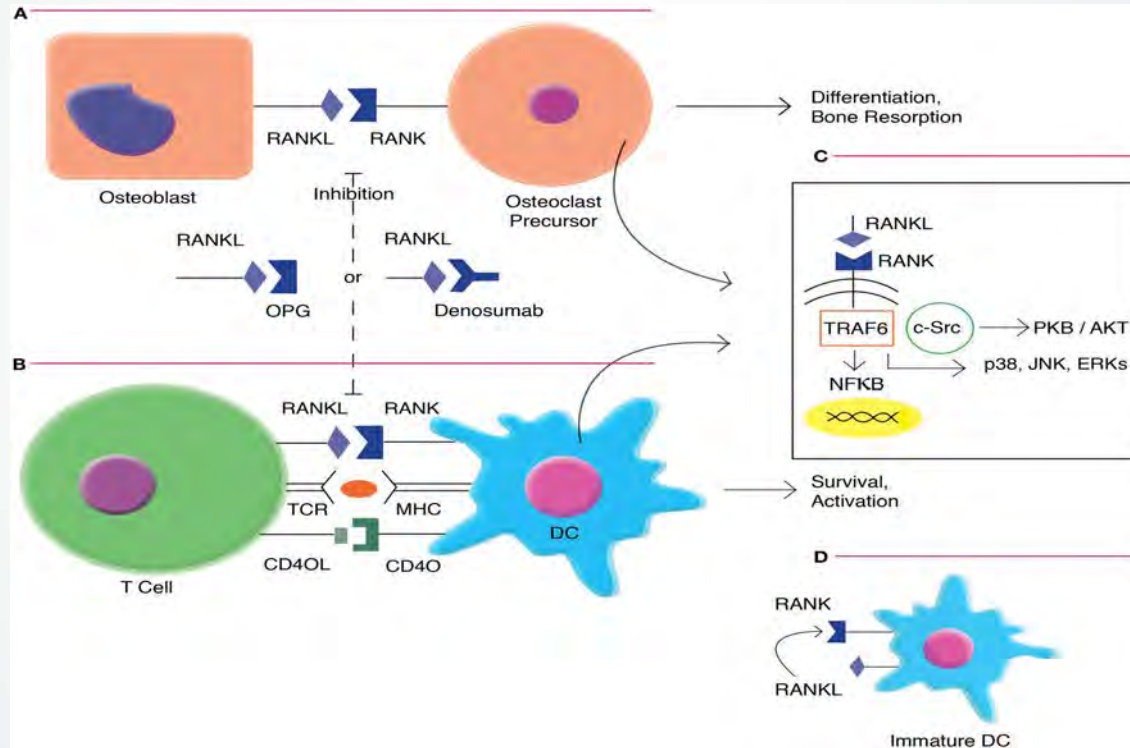


Longs survivants ?

# 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

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

---

## **Enhancement of immunity**

Regulation of T- and B-lymphocyte development

Lymph-node organogenesis

Increased DC survival, cytokine expression, and migration

Enhanced induction of T-cell responses

---

## **Inhibition of immunity**

Development of medullary thymic epithelial cells (mTECs), which mediate T-cell self-tolerance

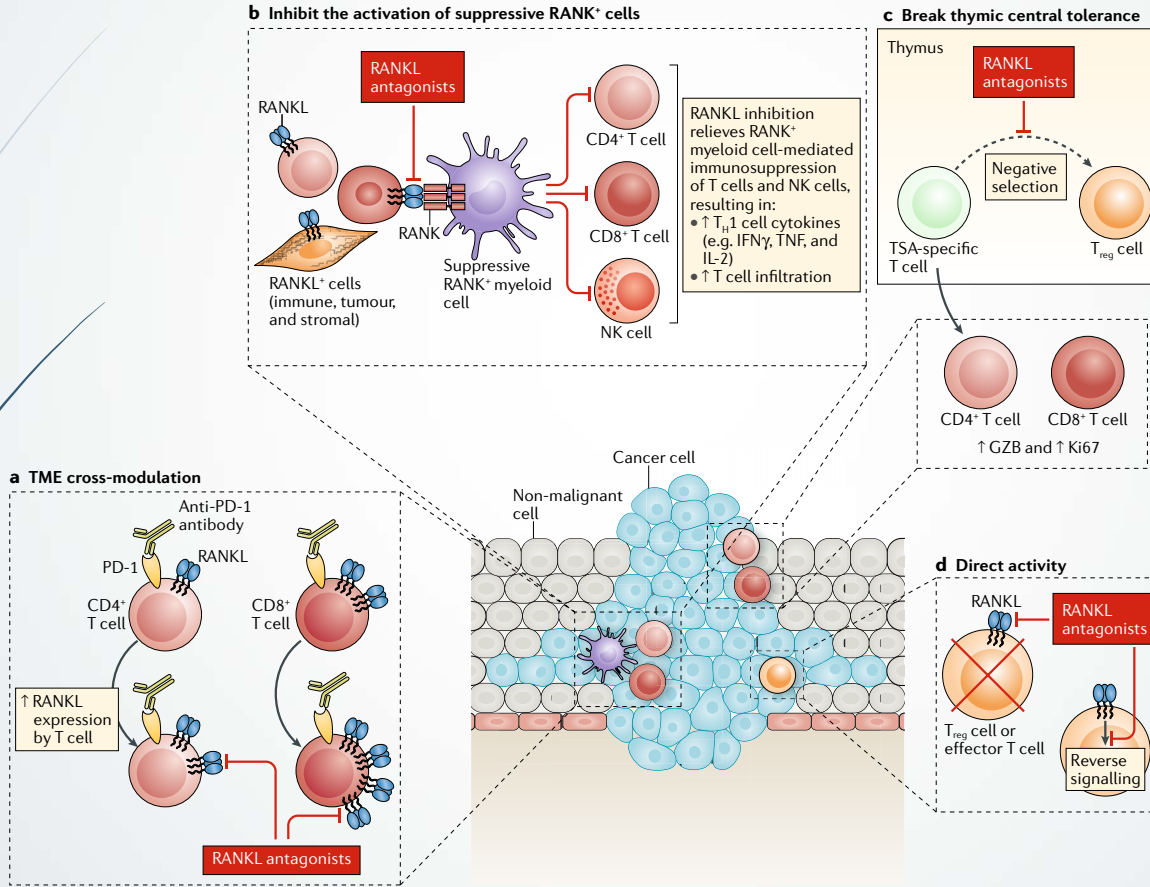
Enhanced tolerance in Peyer's Patch DCs

Generation of regulatory T cells (Tregs)

Induction of T-cell tolerance and deletion

---

# Interaction RANK-RANKL et réponse immunitaire



# Immunothérapie

- ▶ Très peu de données sur MO et immunothérapie, séries rétrospectives avec nivolumab :
  - ▶ Tamiya<sup>1</sup> et al : pas de différence de SSP pour MO (n=66) vs non-MO (n=135).
  - ▶ Schmid<sup>2</sup> et al : suggère une moindre réponse sur l'os , mais MO (n=16).
  - ▶ Facchinetti et al : pas de différence évidente sur la survie en cas de MO en univariée.
- ▶ Pas de conclusion possible : biais importants sur ces séries, données contradictoires.

*1 Tamiya et al, Plos One, 2018 Feb, 22,13(2):e0192227*

*2 Schmid et al, Cancer Immunol Immunother 2018 dec; 67(12):1825-32*

*3 Facchinetti et al, Immunotherapy 2018, Jun 10(8):681-94*

# Bone Metastases and Efficacy of Immunotherapy in Patients with Pretreated Advanced NSCLC

P1.  
01.53

Lozenza Landi<sup>1</sup>, Federica D'Inca<sup>2</sup>, Enrico Cortesi<sup>3</sup>, Rita Chiari<sup>4</sup>, Francesco Grossi<sup>5</sup>, Angelo Delmonte<sup>6</sup>, Filippo De Marinis<sup>7</sup>, Diego Signorelli<sup>8</sup>, Claudio Dazzi<sup>1</sup>, Francesca Sperandi<sup>9</sup>, Annamaria Catino<sup>10</sup>, Diana Giannarelli<sup>11</sup>, Hector J. Soto Parra<sup>12</sup>, Gabriele Minuti<sup>13</sup>, Paola Bordi<sup>14</sup>, Maria Rita Migliorino<sup>15</sup>, Antonio Palla<sup>16</sup>, Giuseppe Tonini<sup>17</sup>, Francesco Cognetti<sup>11</sup>, Armando Santoro<sup>18</sup>, Davide Tassinari<sup>1</sup>, Alessandro Scoppola<sup>20</sup>, Paolo Bidoli<sup>21</sup>, Francovito Piantedosi<sup>22</sup>, Michele Maio<sup>23</sup>, Lucio Crinò<sup>6</sup>, Federico Cappuzzo<sup>1</sup>;

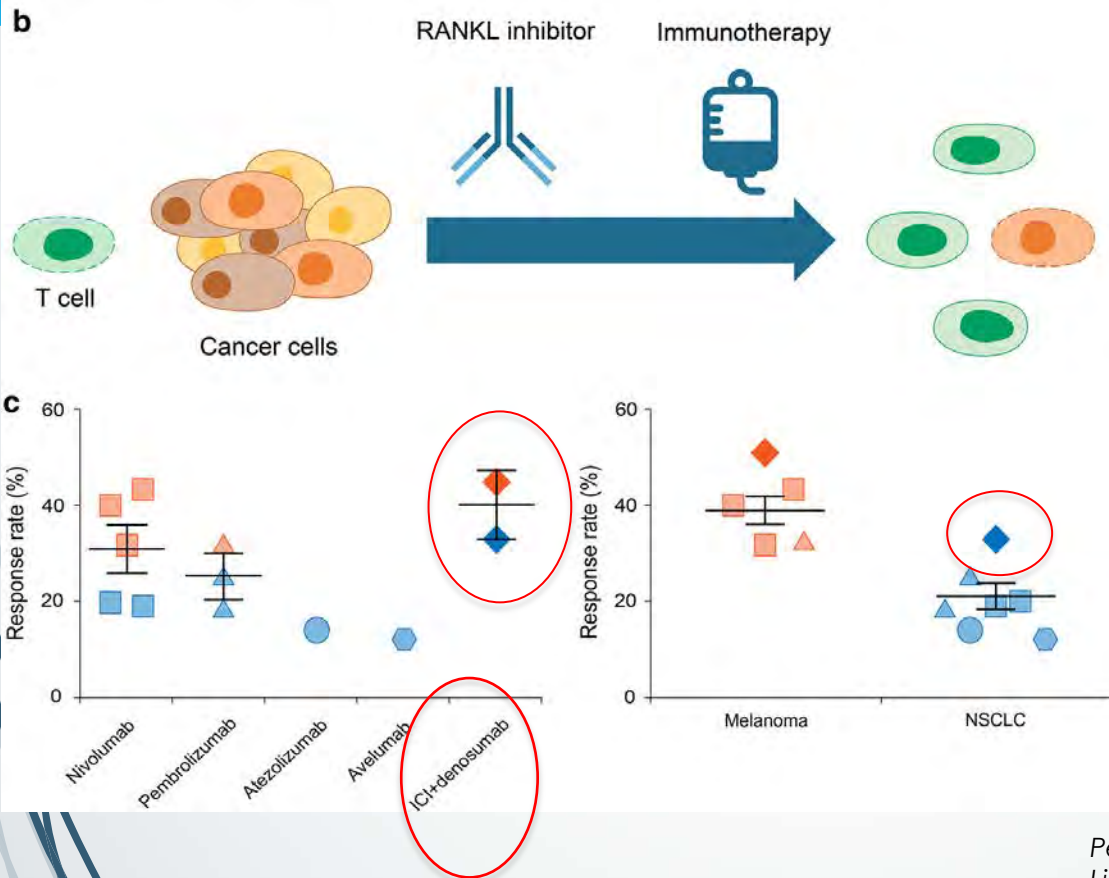
Characteristic	Cohort A			Cohort B		
	Non-squamous BoM+ (N/%)	Non-squamous BoM- (N/%)	p	Squamous BoM+ (N/%)	Squamous BoM- (N/%)	p
Total patients	626 (39)	962 (61)		120 (32)	251 (68)	
Median age (year/range)	65 (29-89)	67 (27-87)	0.001	67 (31-83)	68 (31-91)	0.06
Patients ≥ 75 years	67 (11)	165 (17)	<0.0001	18 (15)	52 (21)	0.19

## Efficacy in Non-Sq. and Sq. Cohorts according to BoM

Parameter	All non Squamous (N/%)	All Squamous (N/%)	Non SquamousBoM+ (N/%)	Non-SquamousBoM- (N/%)	p	Squamous BoM+ (N/%)	Squamous BoM- (N/%)	p
Response								
• CR	12/1	4/1	7/1	5/1		0/0	4/2	
• PR	278/17	65/18	66/11	212/22		15/13	50/20	
• SD	414/26	108/28	137/22	277/29	<0.0001*	25/21	83/33	0.04*
• PD	818/52	189/50	393/63	425/44		78/65	111/44	
• NV	66/4	5/3	23/3	43/4		2/2	3/1	
Median PFS (months/range)	3.0 (2.9-3.1)	4.2 (3.4-5.0)	3.0 (2.9-3.1)	4.0 (3.5-4.5)	<0.0001	2.7 (2.2-3.2)	5.2 (4.3-6.0)	<0.0001
12 months PFS (%)	23	27	15	27	<0.0001	15	31	<0.0001
Median OS (months/range)	11.3 (10.2-12.4)	7.9 (6.2-9.6)	7.4 (6.0-8.8)	15.3 (13.2-17.4)	<0.0001	5.0 (3.9-6.1)	10.9 (8.4-13.4)	<0.0001
12 months OS (%)	48	39	38	55	<0.0001	19	48	<0.0001

Patients avec  
MO : moins  
bonne efficacité  
du nivolumab ?

# Immunothérapie et denosumab



Essais rétrospectifs:  
**données rassurantes  
et favorables.**  
**Action synergique ?**

Essais prospectifs en  
cours :

- **KEYPAD** : phase II  
Kc rein
- **CHARLI** : phase IB/II  
mélanome
- **DENIVOS-GFPC** :  
phase II CBNPC

# ESSAI DENIVOS-GFPC : en cours

CBNPC avec MO stade IV progressant après 1<sup>ère</sup> L de CT à base de sels de platine

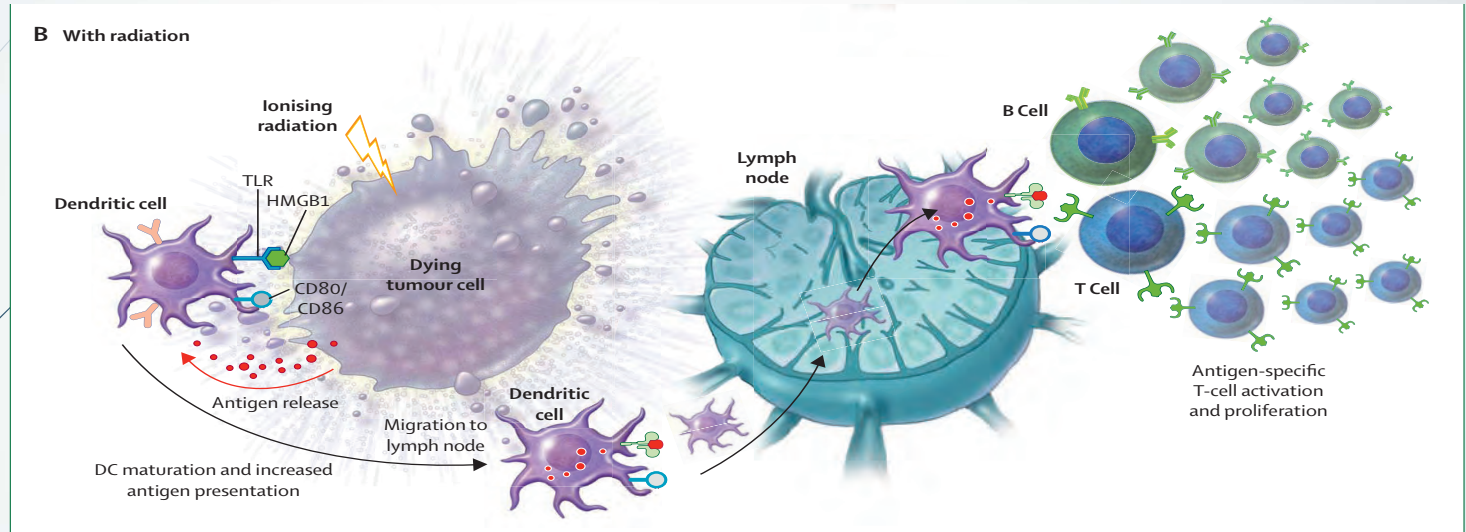


**2<sup>ème</sup> Ligne**

DENOSUMAB 120mg  
SC/mois + NIVOLUMAB 3  
mg/kg/15j

- ▶ **Objectif principal** : taux de **réponse objectif** (réponse complète, réponse partielle) en fonction du taux de PDL1 (recherché en IHC et considéré positif si  $\geq 1\%$  des cellules tumorales)
- ▶ **Objectifs secondaires** :
  - ▶ temps avant 1<sup>er</sup> EO,
  - ▶ taux de contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle, stabilité)
  - ▶ survie globale,
  - ▶ survie sans progression,
  - ▶ toxicité du denosumab (version 4 CTCAE), toxicité du nivolumab.

# 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.

Essai NIRVANA-LUNG en cours : NSCLC sous ICI +/- RT sites métastatiques

Essai Ib : NSCLC sous ICI +/-RT stéréotaxique (os ,cerveau...)



# Conclusion Métastases osseuses

- Un site métastatique fréquent et impactant la qualité de vie et le pronostic fonctionnel des patients.
- Un site métastatique qui était peu étudié...par le passé !
- Réflexion multidisciplinaire
- Des données de plus en plus nombreuses :
  - sur MO et thérapies ciblées
  - sur MO et immunothérapie...



# CHECKMATE 227

