

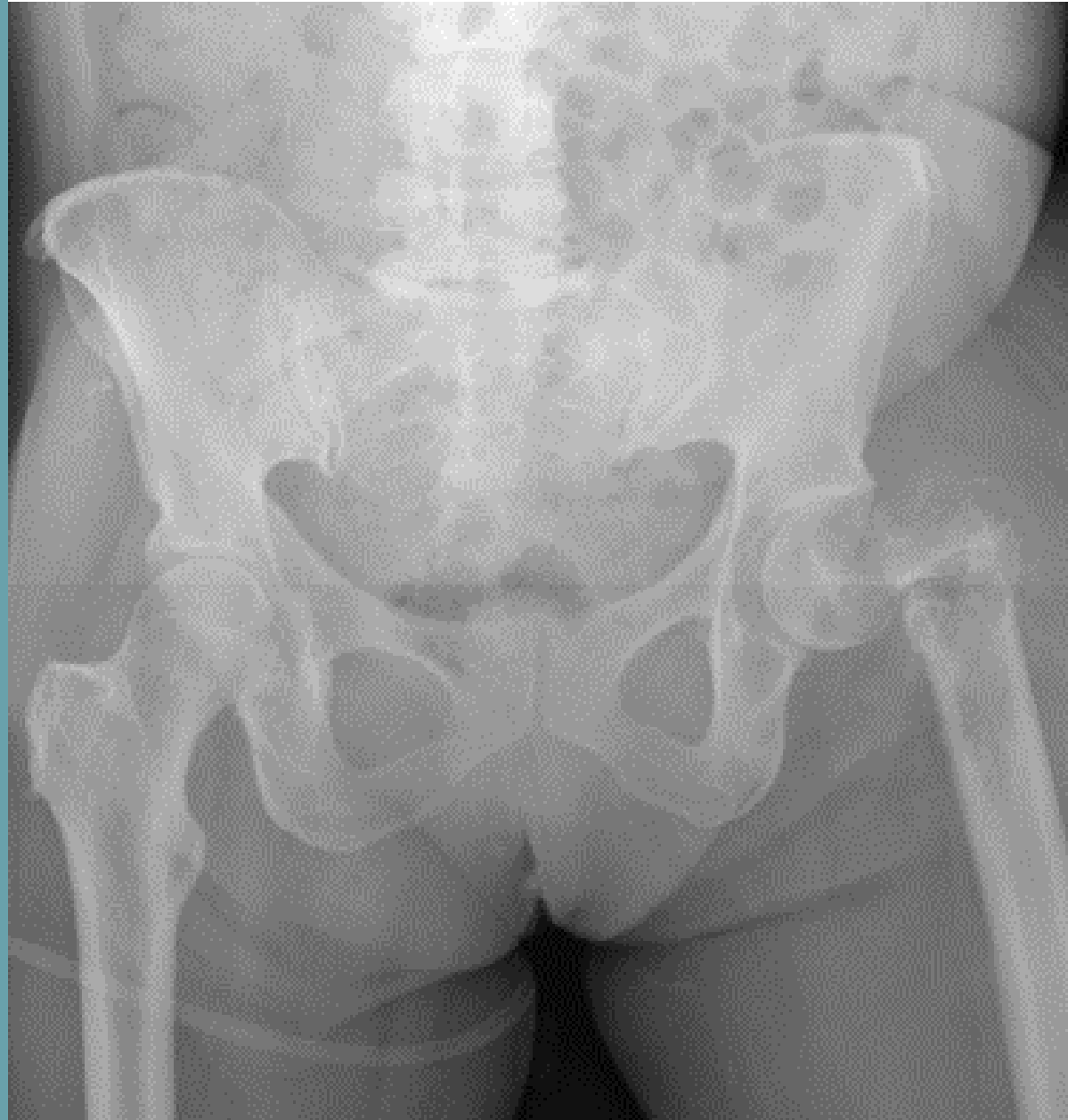
PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE DES MÉTASTASES OSSEUSES

Isabelle Charlot -Lambrecht , service de rhumatologie CHU REIMS

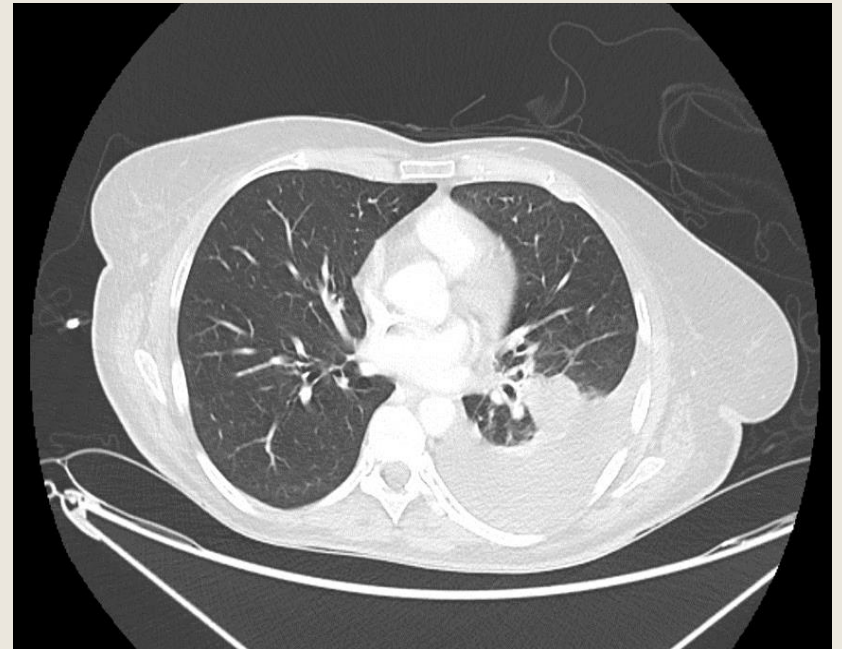
Cas clinique

- Femme de 57 ans
- Douleur du mb inf G évoluant depuis 2 mois aggravée suite à une chute dans les escaliers
- AEG+ asthénie, anorexie, un amaigrissement de 5 kg.
- Hypercalcémie 3,2 mmol/L

FRACTURE
PATHOLOGIQUE
DU FEMUR G



TDM TAP





- ADÉNOCARCINOME BRONCHIQUE
CT2NOM1A+C
- EGFR MUTÉ, PAS D'AUTRES
MUTATIONS IDENTIFIES
- CURE DE ZOMÉTA
- RADIOTHERAPIE POST OPERATOIRE
- TT SPECIFIQUE

Epidémiologie des MO ds le 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).

* Avant l'avènement des thérapies ciblées

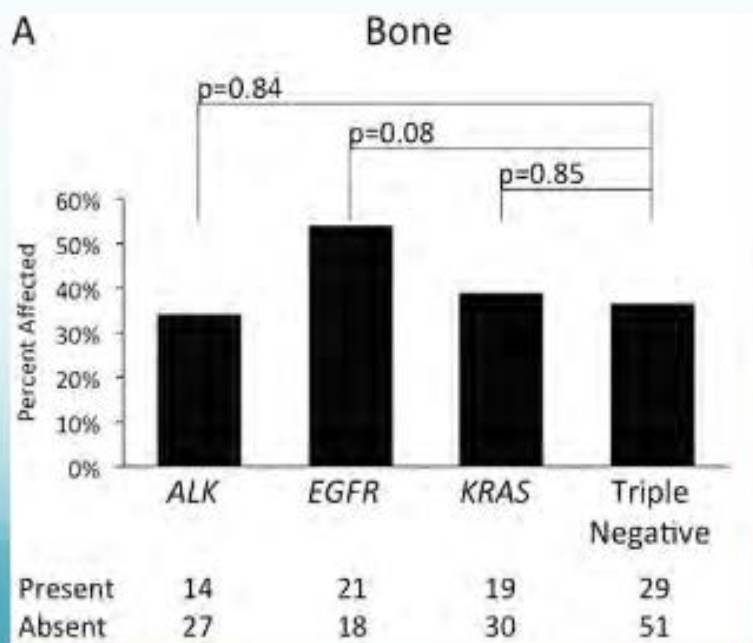
*Coleman RE, Cancer Treat Rev 2001;27:165-176
Coleman RE, Clin Cancer Res 2006;12:6243S-49S*

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

Doebele, cancer 2012

Molecular Cohort

Characteristic	ALK+	EGFR+	KRAS+	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.

Etude POUMOS TEC: diagnostic moléculaire complet dans 91 % des cas

Profil moléculaire des métastases osseuses d'adénocarcinomes pulmonaires

- Chez les 45 patients dont le prélèvement a été traité sans décalcification ou par EDTA, on observe:

	KRAS	EGFR	EMLK-ALK	HER2	Pas de mutation retrouvée
No decalcification	10	3	0	0	10
EDTA	4	3	1	1	9
Total (45 patients)	14 (31.1%)	6 (13.3%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	19 (42.2%)

Plus de 50% des patients mutés

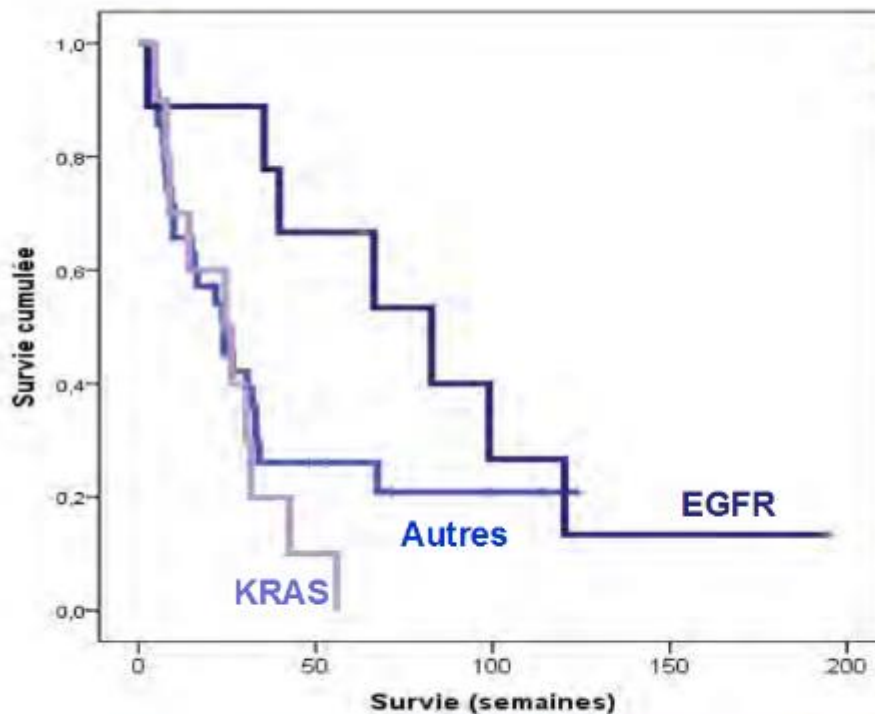
Impact sur la survie dans le CB?

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 IS 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 essentiellement rétrospectives
MO moins étudiées que métastase cérébrale

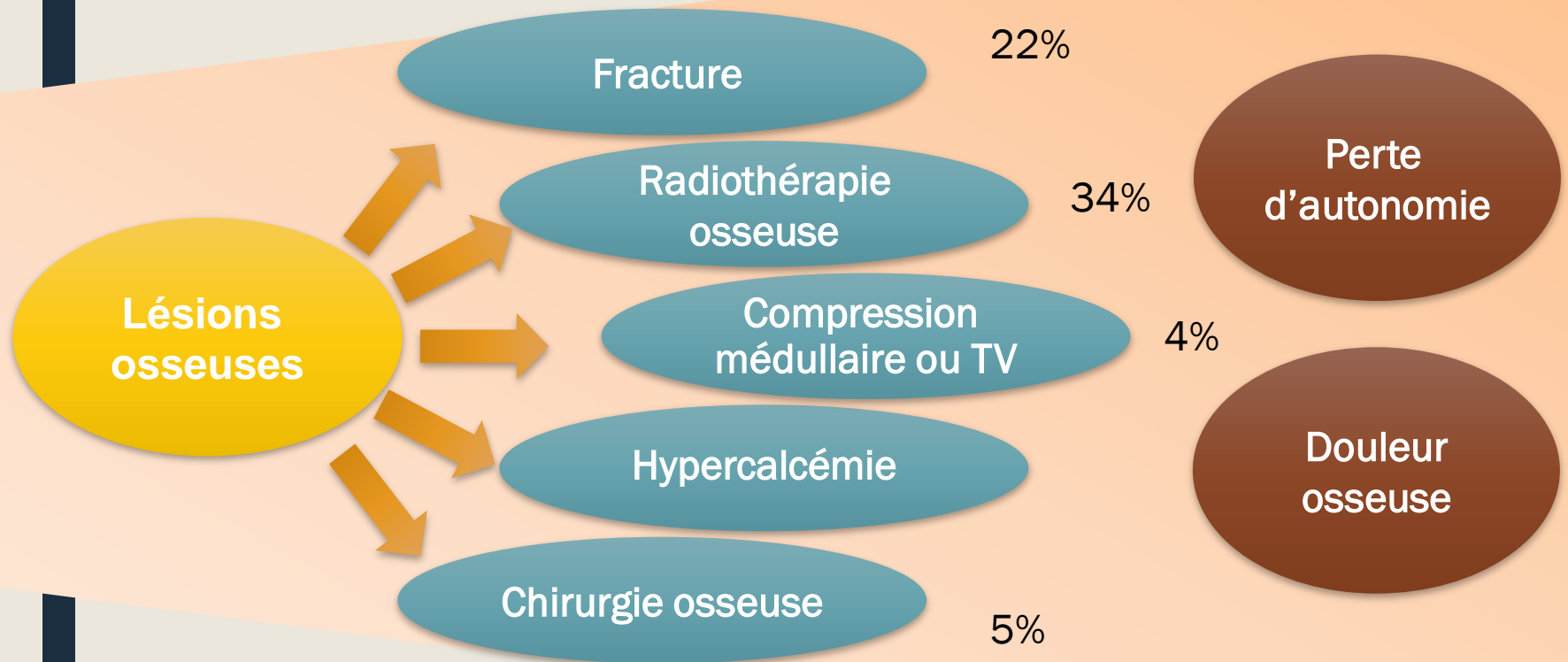
Le pronostic est-il influencé par le sous type moléculaire?



Mauvais pronostic des patients avec mutation Kras et MO

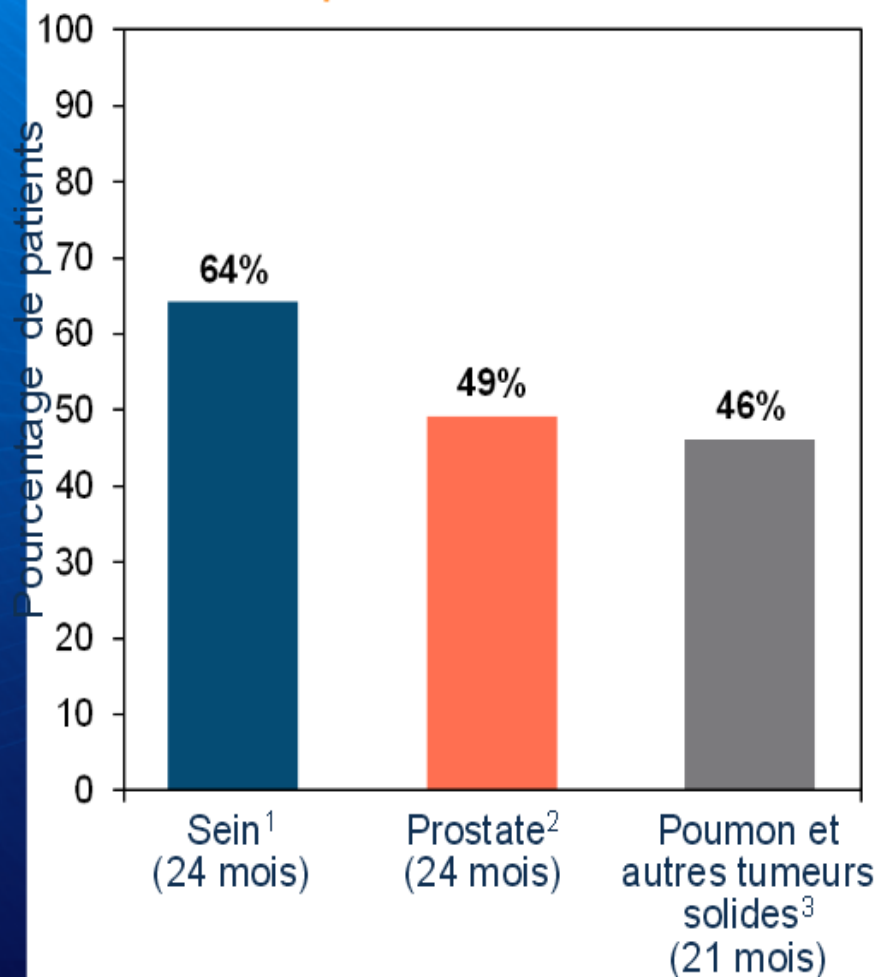
Chambard et al. Bone 2018

Les SRE (skeletal-related events)

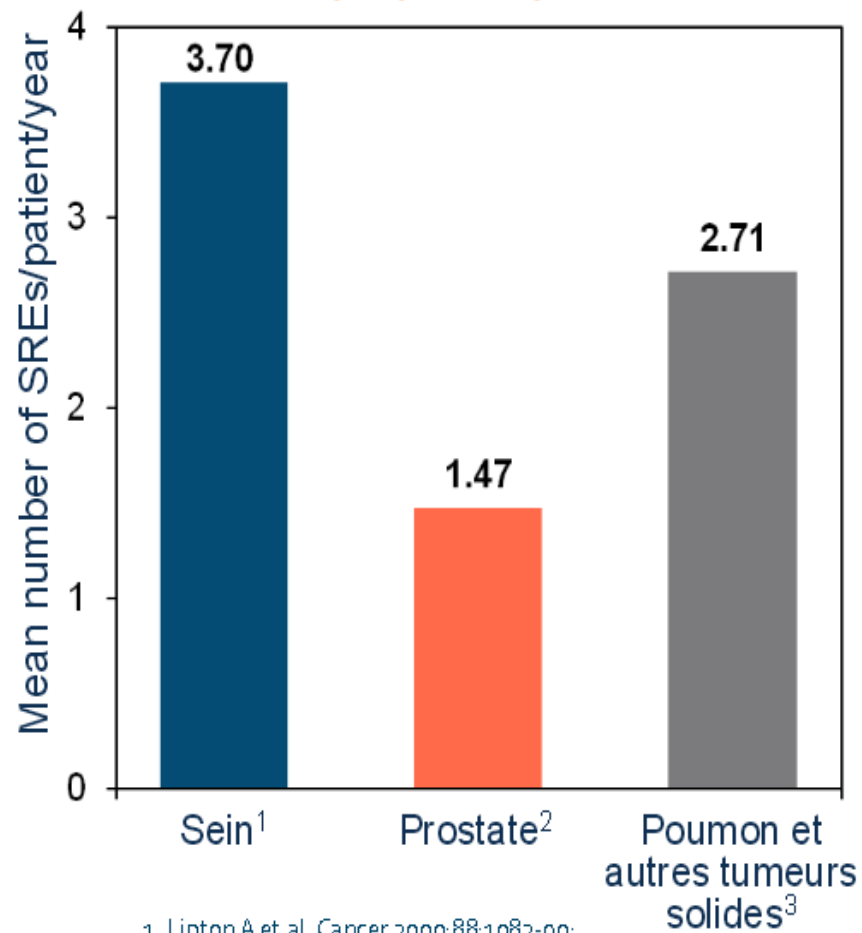


SRE: 1 patient sur 2, 50% de récurrence..

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.

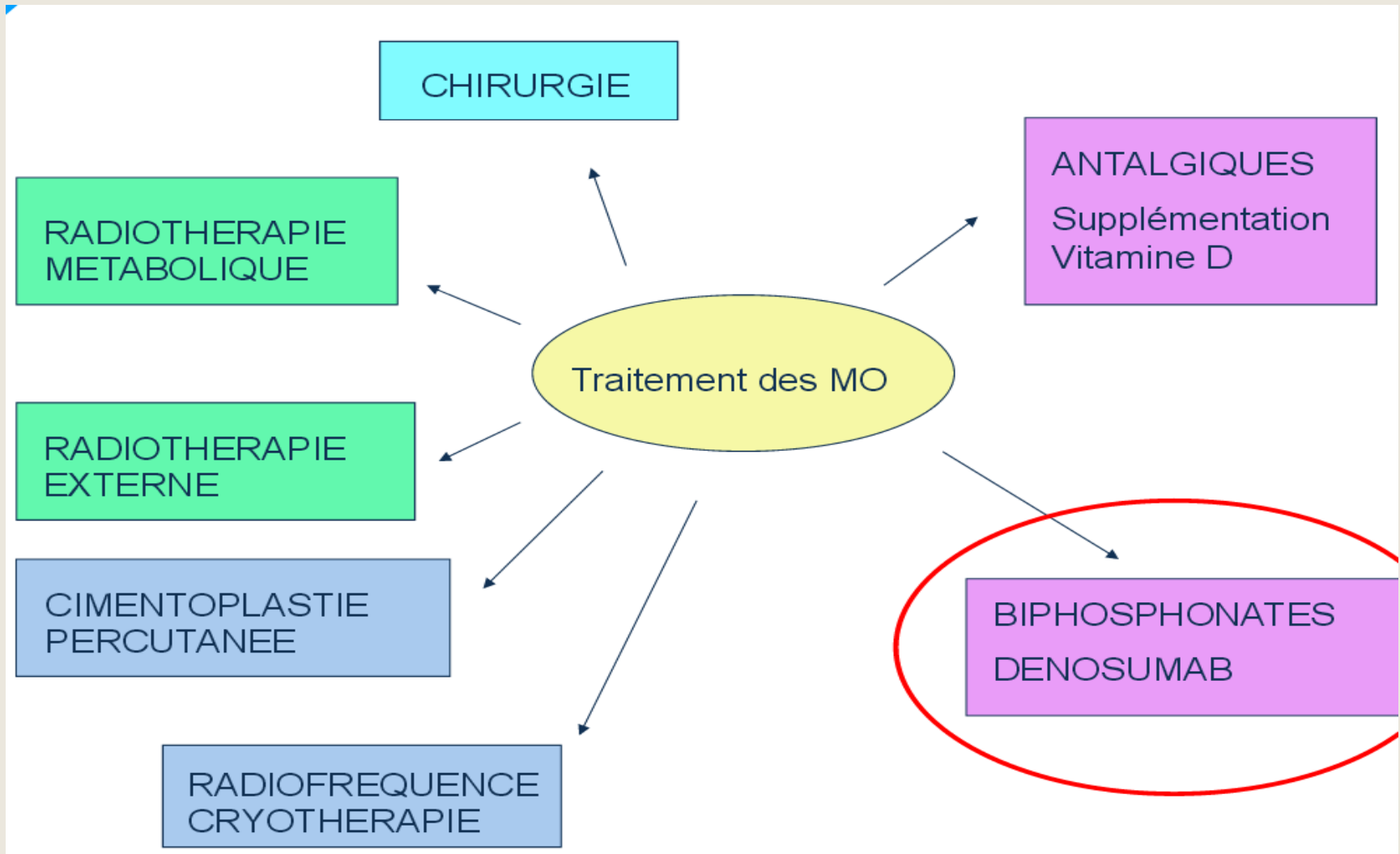
Quels sont les buts du traitement?

- + **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

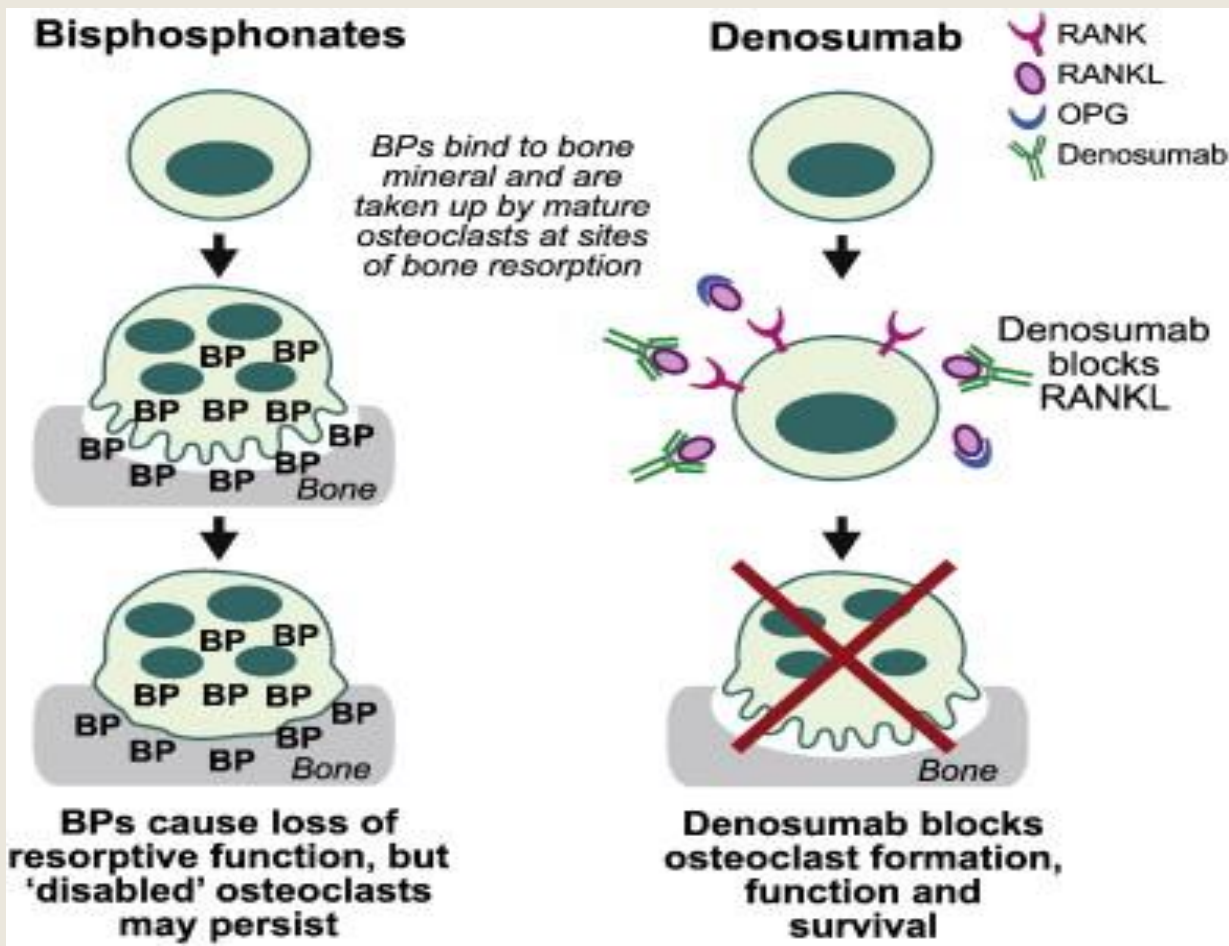
Une PEC multidisciplinaire!



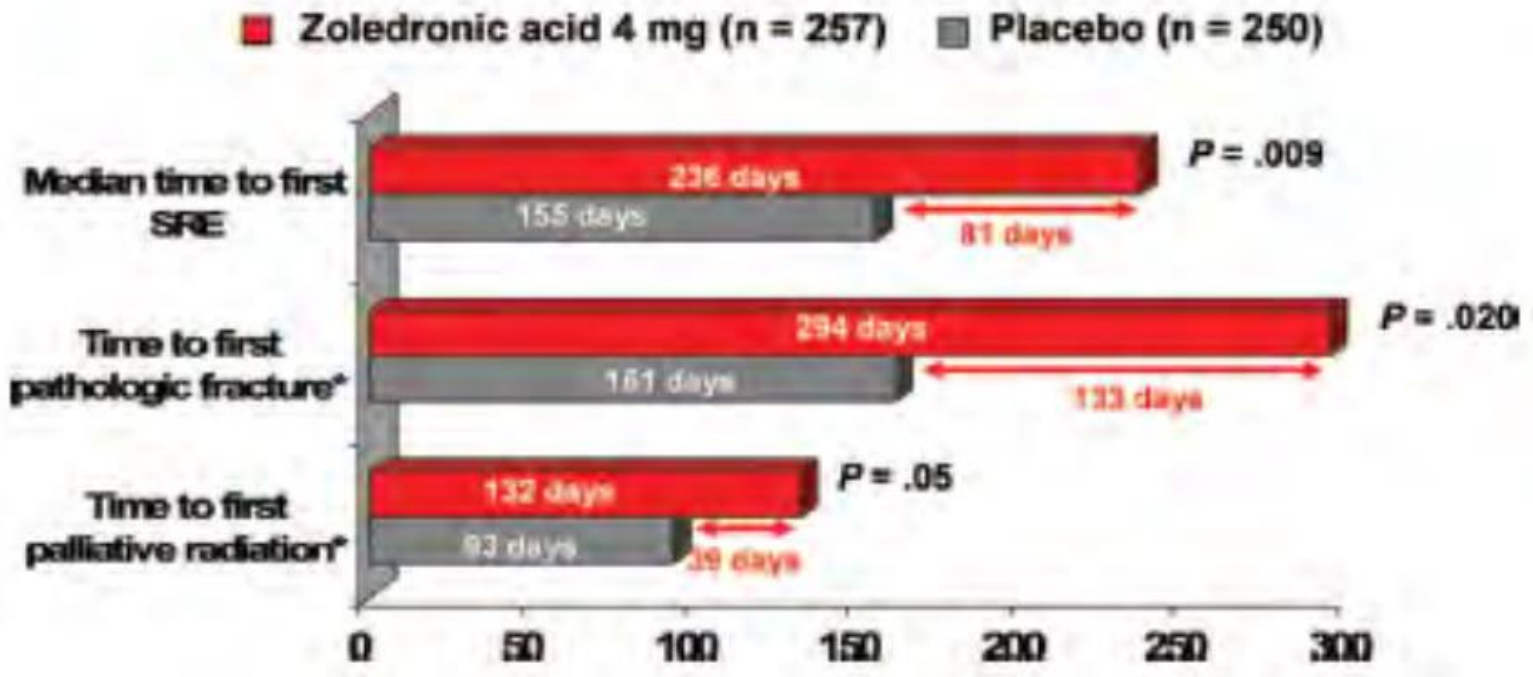
Les anti résorbeurs

- **Bisphosphonates IV:** acide zolédronique (ZOMETA) et pamidronate (AREDIA)
- **Ac anti RANK L :** Dénozumab SC (Xgeva)
- Objectifs: antalgique, amélioration de la qualité de vie et diminution des SRE

Mécanismes d'action différents



Les BP et cancers et CNPC



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

Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma

N=1779 dont 350 CNPC dans chaque bras

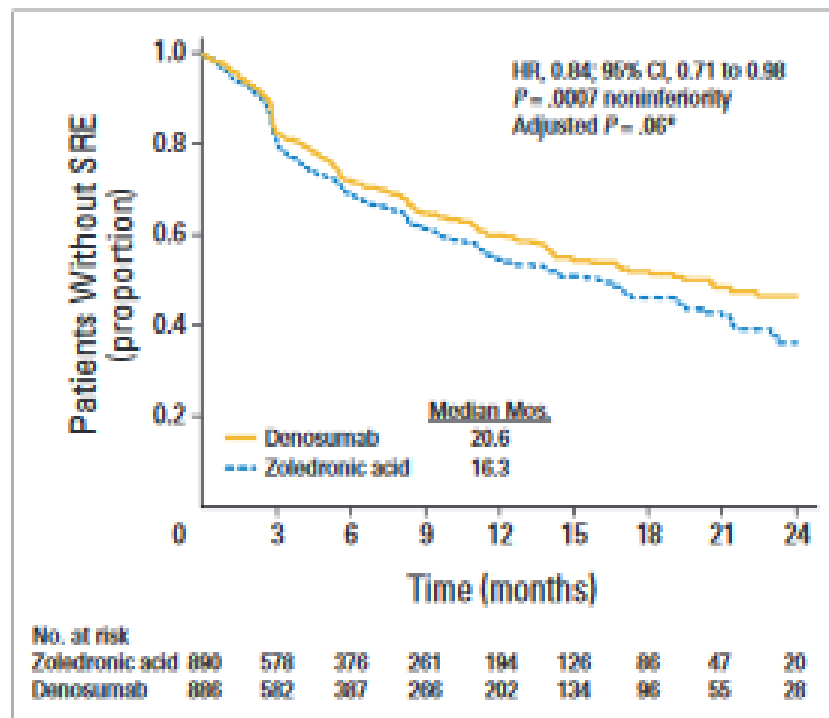


Fig 2. Kaplan-Meier estimate of time to first on-study skeletal-related events (SREs). HR, hazard ratio. (*) Adjusted for multiplicity.

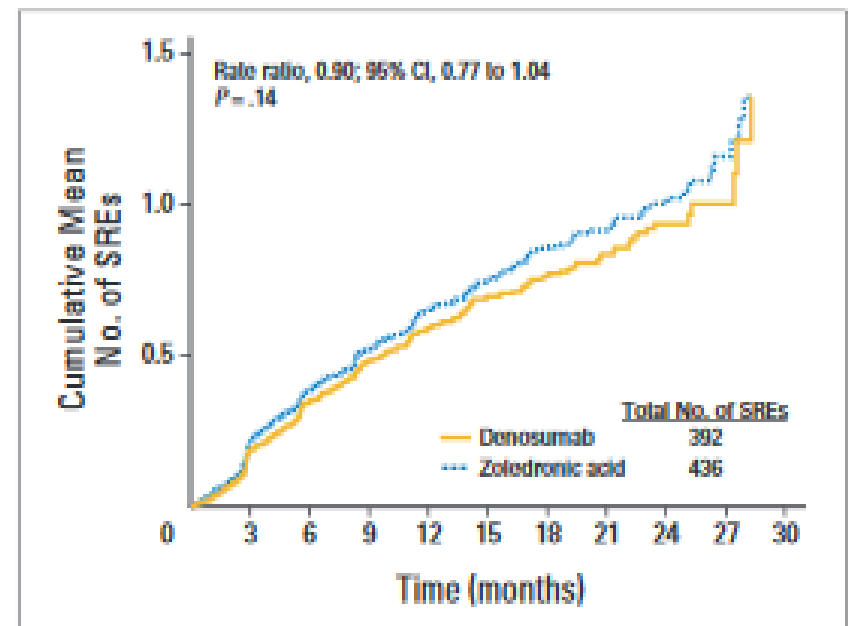
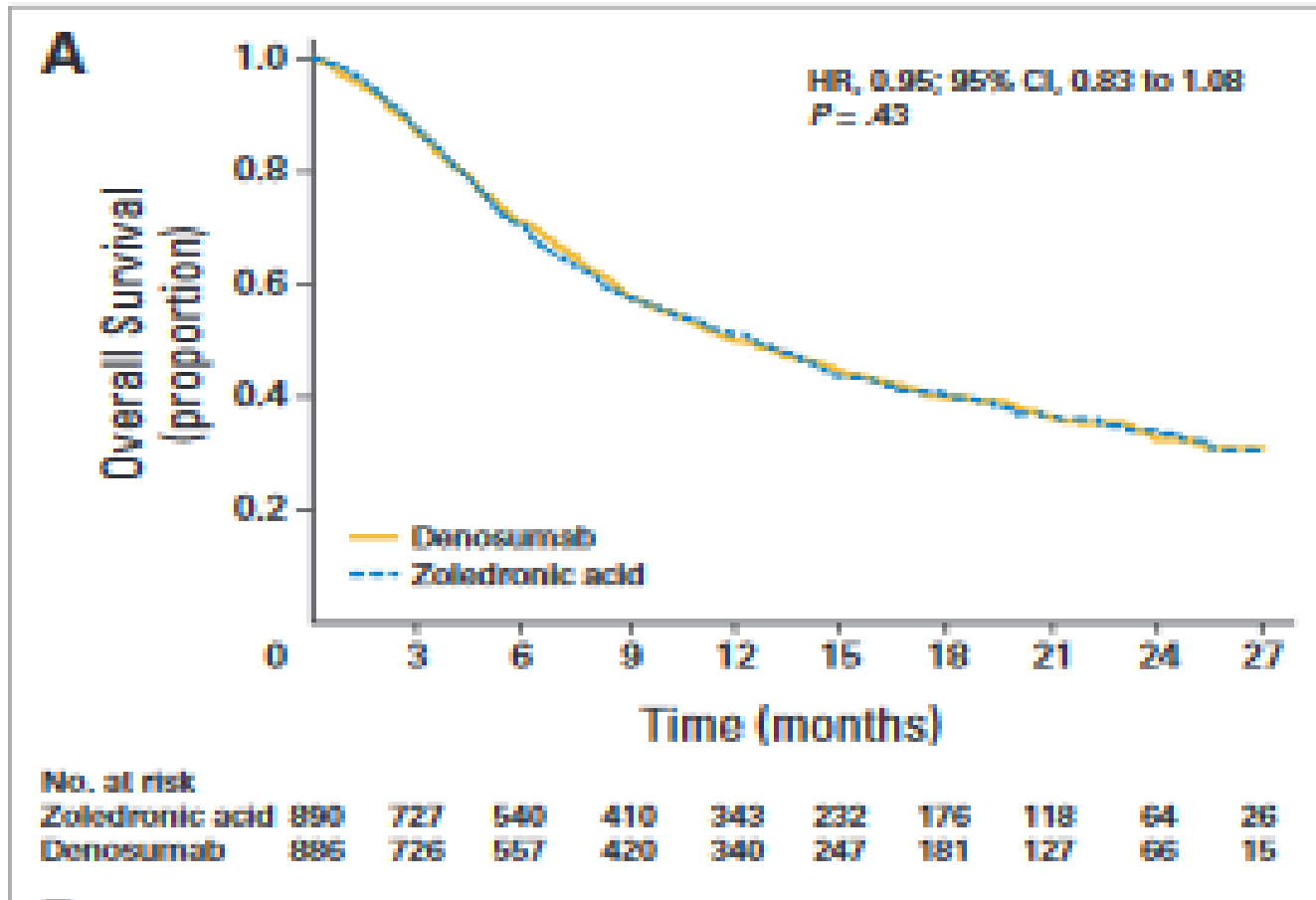
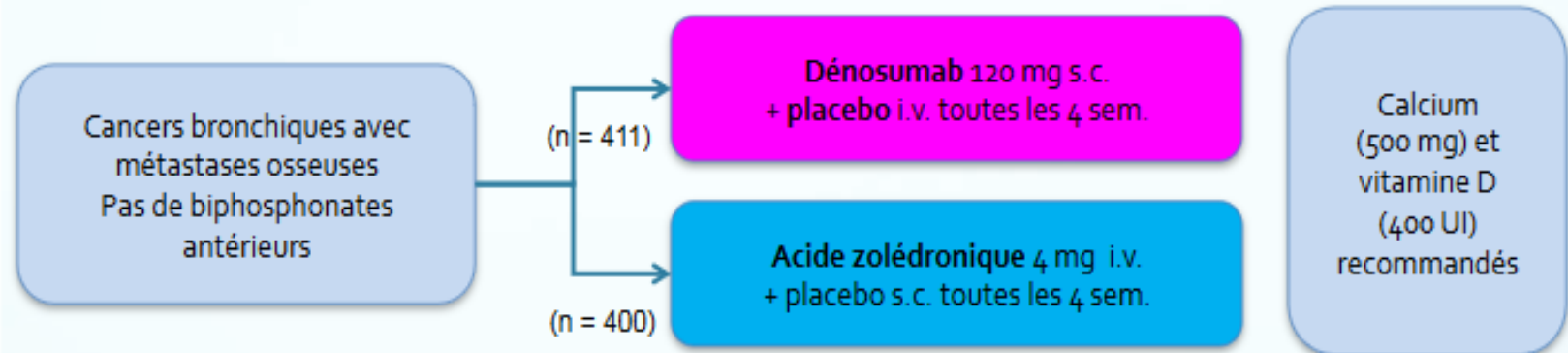


Fig 3. Time to first-and-subsequent on-study skeletal-related events (SREs; multiple event analysis^(*)), which is represented as the cumulative mean number of SRE over time. *P* value adjusted for multiplicity. (*) Events that occurred at least 21 days apart.

Pas de gain en survie globale



Analyse en sous groupe 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)

Gain de survie sous DEN..

Survie globale des patients avec un cancer bronchique

SPLENDOR :
Etude de phase III randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'adjonction de dénosumab au traitement anticancéreux standard de première ligne dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé

Estimation de la survie médiane (mois)

8,9

7,7

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

Tolérance

- Taux d'ostéonécrose similaire (1,8% sous DEN, expo médiane 12 mois vs 1,3% sous ZOL)
- Plus de sd grippaux et d'altération de la fonction rénale sous ZOL
- Plus d'hypocalcémie sous DEN (9,6% vs 5%)
- Second cancer primitif: 1,5% sous DEN et 0,9% sous ZOL

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

Et anti résorbeurs/ Précautions



Syndrome pseudogrippal

- Paracétamol



Hypocalcémie

- Dosage 25OHD
- Supplémentation si taux < 30 ng/ml+ calcium
- Apports recommandés 1000 U/j

Mise au point

La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques[☆]

Jean-Claude Souberbielle^a, Catherine Cormier^b, Etienne Cavalier^c, Véronique Breuil^d, Françoise Debais^e, Patrice Fardellone^f, Pascal Guggenbuhl^g, Rose-Marie Javier^h, Erick Legrandⁱ, Eric Lespessailles^j, Julien Paccou^k, Thierry Thomas^l, Bernard Cortet^{k,*.1}

– Dans un 1^{er} temps, prescrire une **dose de « recharge »** :

50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines chez les patient(e)s qui ont une **25OHD < 20 ng/mL**

50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 4 semaines chez les patient(e)s qui ont une **25OHD entre 20 et 30 ng/mL**

– Après cette phase de **recharge**, prescrire un **« traitement d'entretien »** :

50 000 UI par mois de vitamine D3

- **Facteurs de Risques:**
- **Puissance** et voie d'administration: parentérale > orale
- Dose **cumulée** (étude d'extension du DEN délai médian: 20,6 mois; 1,1% 1ere année contre 4,6%/an à partir de la 3 année)
- **Tabac**
- **Tt concomitants:** CTC, radiothérapie tête et cou, inhibiteur angiogénèse..
- **Mauvaise hygiène dentaire,** intervention invasive dentaire (extraction..)



Ostéonécrose de mâchoire

- Bilan buccodentaire préalable
- Puis/4 mois



En pratique:

- **Zométa** 4 mg IV/mois (adaptation en fonction de la clairance, ci si < 35 ml/mn)
- 15 mn **minimum**
- Bonne hydratation J1 et J2
- Paracétamol en systématique 3 g/j J1 et J2

En pratique

- Xgeva 120 mg/mois en SC
- + OROCAL D3 500mg/j en SYSTEMATIQUE
- Pas d'adaptation de dose chez l'IR mais risque d'hypocalcémie + élevée si Cl <30 ml/mn
- Dosage de la calcémie J15 suivant la 1ere injection (puis si IR sévère)

Questions pratiques

■ Pour qui?

Dès la découverte d'une MO symptomatique ou pas

■ Durée?

Pendant **2 ans (BP)** puis à discuter au K par K en fonction de la balance benefice/ risque

Pas de données dans le poumon au-delà de 2 ans...

Etude d'extension de la tolérance du DEN à 5 ans (prostate/sein): pas de warning

Certains traitements spécifiques sont il plus efficaces que d'autres en cas de MO?

NON mais..


Inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib, gefitinib): DI, ↓ délai ↑ SRE

Action inhibitrice RANK RANKL

Données insuffisantes pour conditionner le choix des molécules de chimiothérapie en fonction de la présence de MO ou non

Place de la chirurgie

- Soulager et stabiliser
- Récupération fonctionnelle rapide
- Préventive de préférence ++
- Palliative

- 
- Douleur
 - Risque fracturaire
 - Risque neurologique

Espérance de vie

EVALUATION DE LA STABILITÉ ET DU RISQUE FRACTURAIRE



Os long: risque fracturaire?

Score de Mirreels

Score	Localisation de la lésion	Taille de la lésion	Type de lésion	Douleur
1	Membre supérieur	< 1/3 de la corticale	Condensante	Légère
2	Membre inférieur	1/3 à 2/3 de la corticale	Mixte	Modérée
3	Région trochantérienne	> 2/3 de la corticale	Lytique	Handicapante

Score *≤ 7 : Observation, radiothérapie – 8 : Décision de RCP - ≥ 9 Fixation prophylactique*

TDM: 2+1+3+?



Score	Localisation de la lésion	Taille de la lésion	Type de lésion	Douleur
1	Membre supérieur	< 1/3 de la corticale	Condensante	Légère
2	Membre inférieur	1/3 à 2/3 de la corticale	Mixte	Modérée
3	Région trochantérienne	> 2/3 de la corticale	Lytique	Handicapante

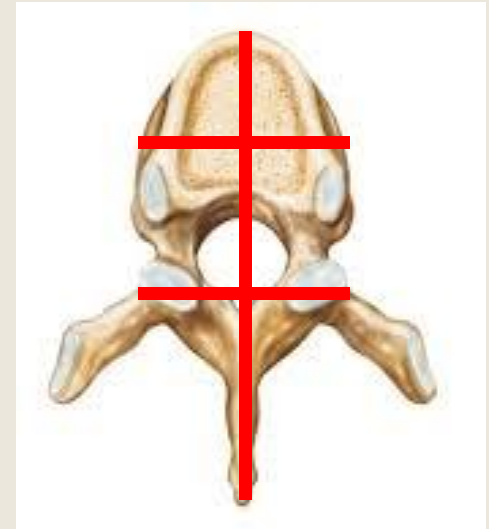
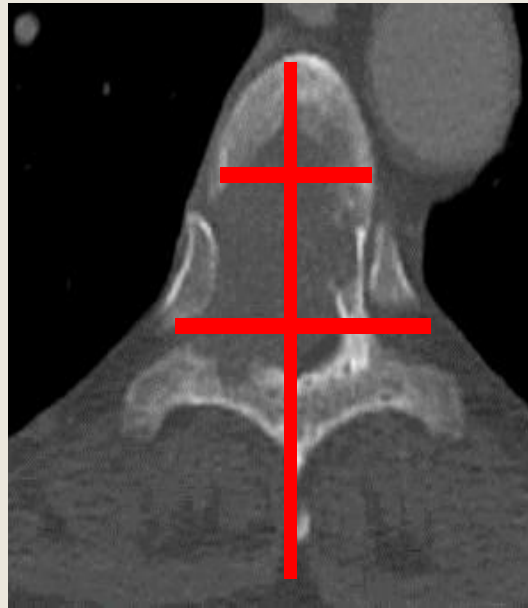
Score ≤ 7 : Observation, radiothérapie - 8 : Décision de RCP - ≥ 9 Fixation prophylactique

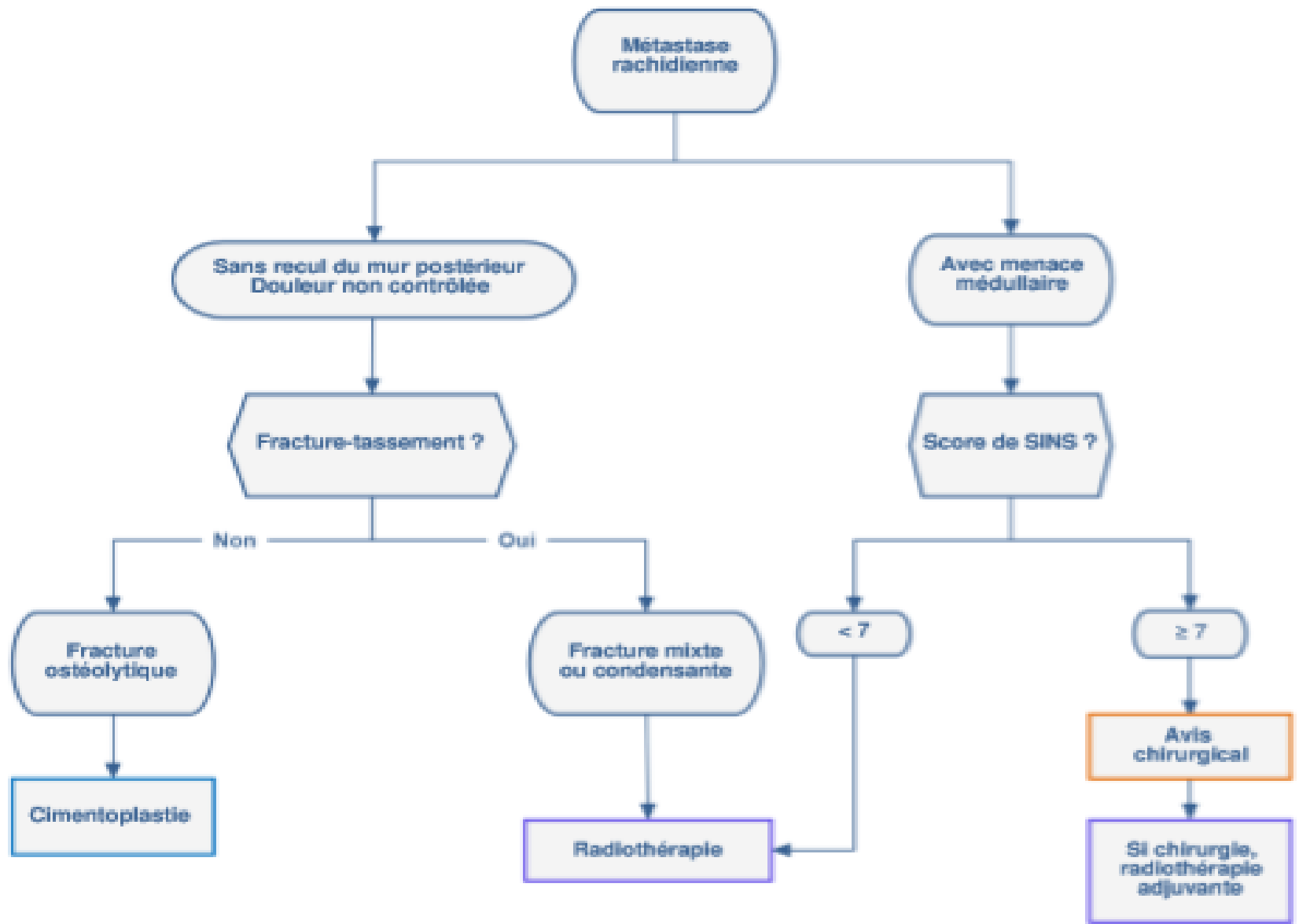
Rachis : score de SINS

ITEM		SCORE
LOCALISATION	Charnières (C0-C2,C7-T2, T11-L1,L5-S1)	3
	Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)	2
	Rachis semi-rigide (T3-T10)	1
	Rachis rigide (S2-S5)	0
DOULEUR MECANIQUE	OUI	3
	Douleur non mécanique	1
	Indolore	0
LESION OSSEUSE	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensant	0
ALIGNEMENT	Subluxation/translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
TASSEMENT VERTEBRAL	> 50%	3
	< 50%	2
	Ostéolyse > 50% sans tassement	1
	Aucun	0
ATTEINTE DES ELEMENTS POSTERIEURS	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	Aucune	0
TOTAL		/ 18 pts
Interprétation du score		
0-6 points : stable / 7-12 points : potentiellement instable / 13-18 points : instable		

Tableau 10 : Score SINS

Score de Kostuic ≥ 2 segments envahis





EVALUATION PRONOSTIQUE



Evaluation pronostique: Score de Tokuhashi

Critères	Score
Etat general (Karnofsky)	
Mauvais (10-40%)	0
Moyen (50-70%)	1
Bon (80-100%)	2
Nombre de metastases osseuses non vertébrales	
> 2	0
1-2	1
0	2
Nombre de métastases vertébrales	
> 2	0
2	1
1	2
Métastases viscérales	
Non résecable	0
Résécable	1
Aucune	2
Cancer primitif	
Poumon, estomac, Oesophage, Pancréas	0
Foie, vessie	1
Autre, inconnu	2
Rein, uterus	3
Rectum	4
Sein, Prostate, Thyroïde, Carcinoïde	5
Déficit	
Complet (Frankel A or B)	0
Incomplet (Frankel C or D)	1
Aucun (Frankel E)	2

Score pronostic: 0 à 15

0-8 : inférieur à 6 mois

9-12: inférieur à 1 an

13-15: supérieur à 1 an

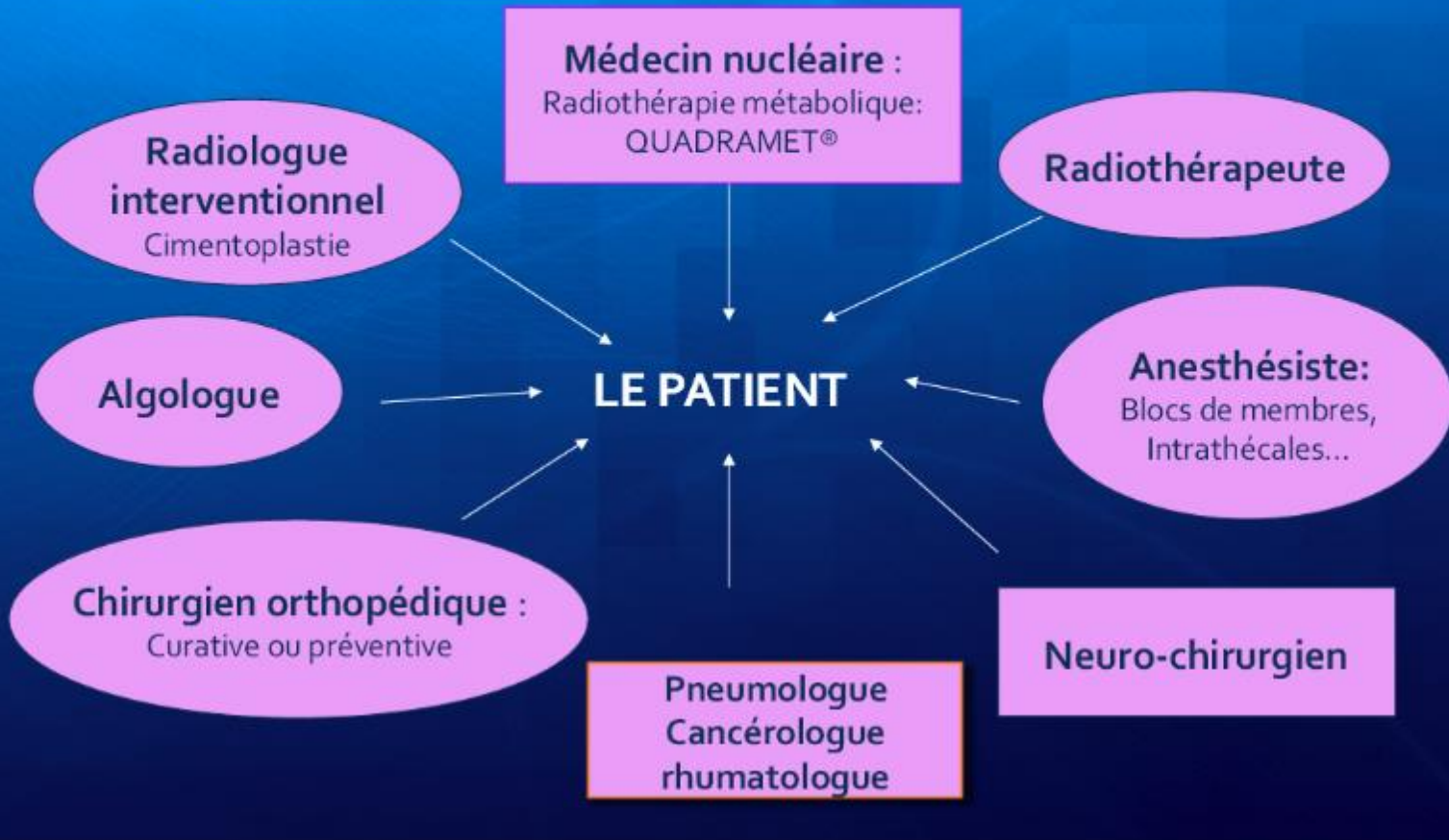
Permet de définir l'objectif du traitement

Tokuhashi Y et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine 2005.

Radiothérapie externe

- Post opératoire
- Respecter un délai de 3 semaines minimum pour favoriser la cicatrisation
- Si chirurgie contre indiquée
- Compression médullaire
- Hypofractionnement voire séance unique 8 Gy si espérance de vie réduite et compression médullaire (ASCO 2017)

RCP « métastases osseuses »

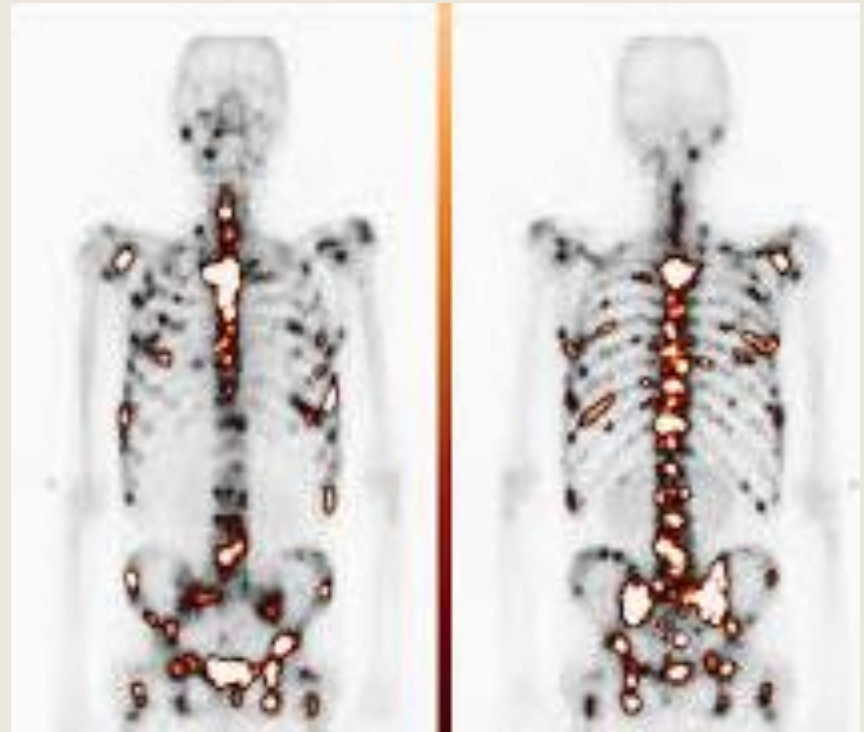


RCP « D'ONCOLOGIE OSSEUSE SECONDAIRE ET LOCALISATIONS OSSEUSES DES HÉMOPATHIES (RCP OOSLOH)

- 2 e et 4 e lundi du mois en salle de réunion de rhumatologie
- CHU Reims
- Fiche dédiée
- Chirurgien orthopédiste (Simon Bredin/ Eloise Bauduin), radiologue (Guillaume Fabre/ Carole Durot), médecin nucléaire (David Morland IJG), oncologue (Christelle Jouannaud IJG), rhumatologues.
- Inscriptions des dossiers par mail rcp@chu-reims.fr

Conclusion

- Site métastatique d'importance
- Préoccupation du clinicien de plus en plus fréquente avec l'évolution du pronostic des CB.
- Multidisciplinarité++
- AR pour tous: réduit et retarde l'apparition des SRE
- Effet anti tumoral?
- Chir/ Radiothérapie/Radiologie interventionnelle au cas par cas

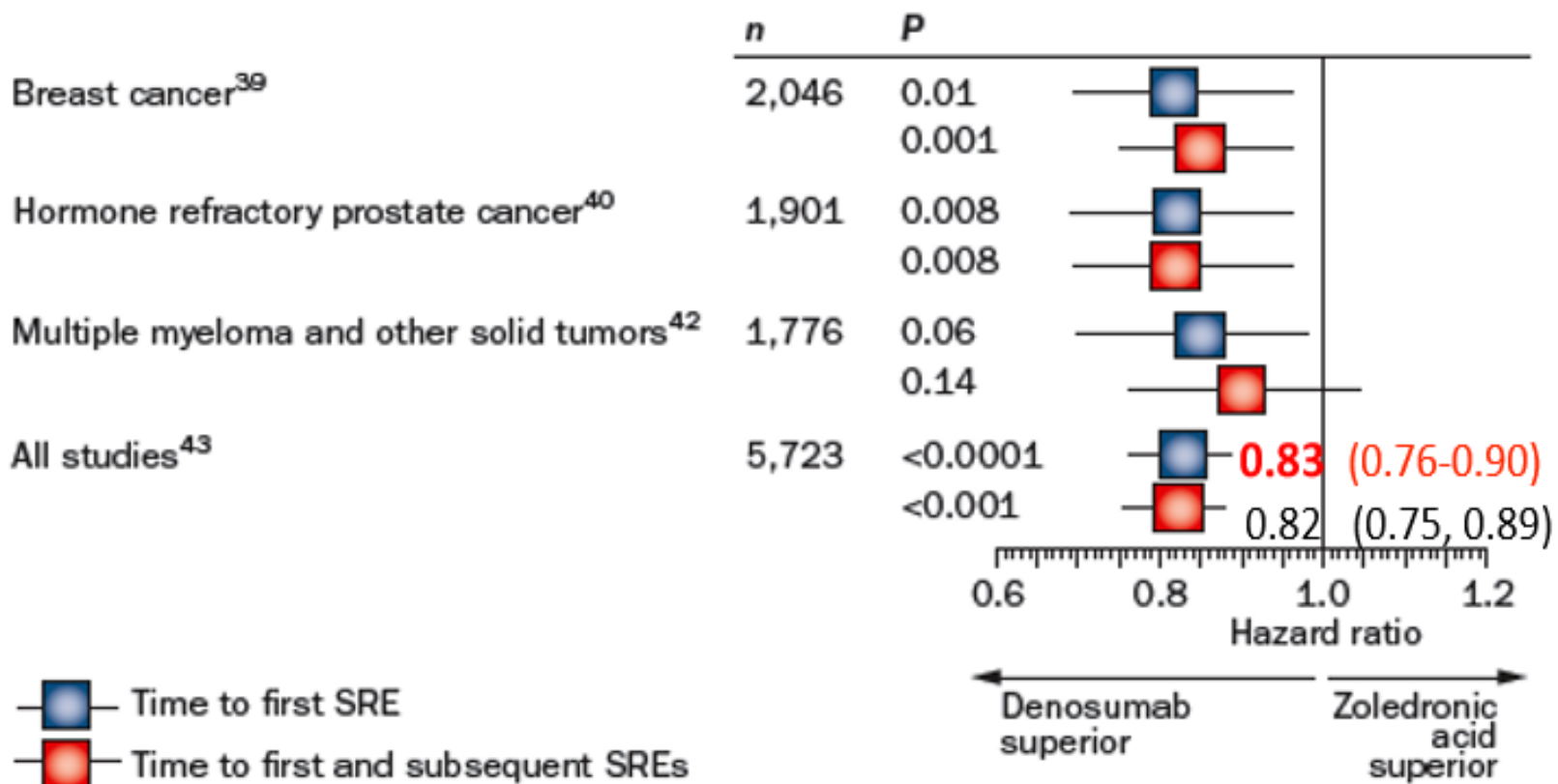


Dénosumab versus Acide Zolédronique

Patients à l'inclusion n = 5723

	DENOSUMAB n= 2861	Ac. ZOLEDRONIQUE n= 2862
Age moyen	63	63
ECOG 0-1	90%	89%
Sein	36%	36%
Prostate	33%	33%
Myélome	3%	3%
Autres	28%	28%
Méta viscérales	41%	40%
> 2 meta os	24%	25%

EFFICACITE



ETAPE 1
CARTOGRAPHIE
DES LESIONS
(PETSCAN 18FNaF
> SCINTI OS)

Existe-t-il des localisations à risque fracturaire ?

non

oui

Os longs porteurs
(fémur)

Humérus

Rachis

ETAPE 2
IMAGERIE
CENTREE DES
LOCALISATIONS A
RISQUE

TDM osseux
avec reconstruction sagittale

- Volume tumoral ?
- Importance de l'atteinte corticale (circonférence, hauteur) ?
- L'atteinte corticale est-elle sur un axe de force ?
- Pronostic global du patient ?

TDM osseux
avec reconstruction sagittale

- Volume tumoral ?
- Atteinte arc postérieur ?
- Fracture vertébrale ?
- Nombre de piliers atteints ?
- Localisation rachidienne ?

ETAPE 3
Risque
NEUROLOGIQUE
ASSOCIE

IRM rachis entier

- Recul du mur postérieur ?
- Epidurite ?
- Compression médullaire avec ou sans souffrance ?
- Vertèbres adjacentes ?
- Parties molles ?
- Pronostic global du patient ?

ETAPE 4
EVALUATION
DU RISQUE
FRACTURAIRE

Faible

Moyen

Fort

Mesures de prévention
Traitement systémique osseux (BP, denosumab)

Pas de complément
ou RxT

Discussion RCP

Xie préventive
Os longs : enclouage, prothèse de résection
Rachis : décompression, fixation + RxT