

# Traitements des métastases osseuses

Jean-Léon Lagrange  
APHP Hop Henri-Mondor  
Service de Radiothérapie

Octobre 2009 Antibes

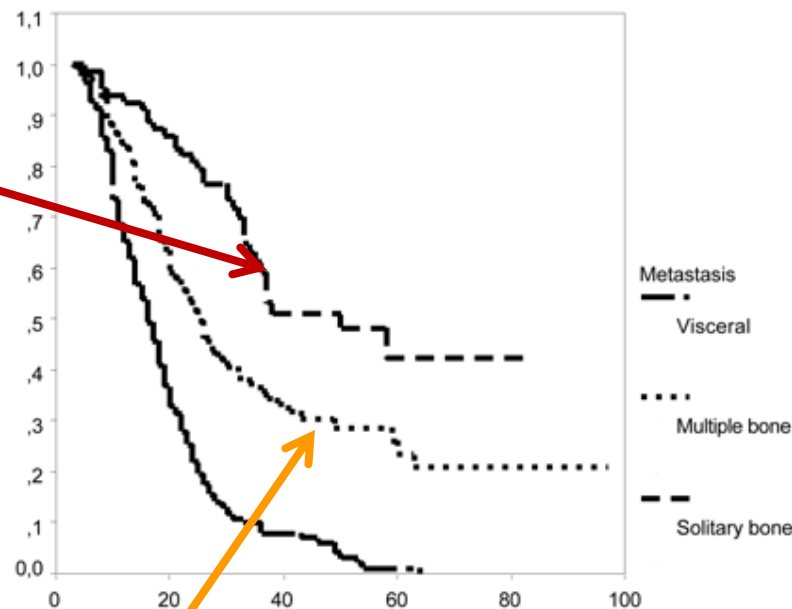
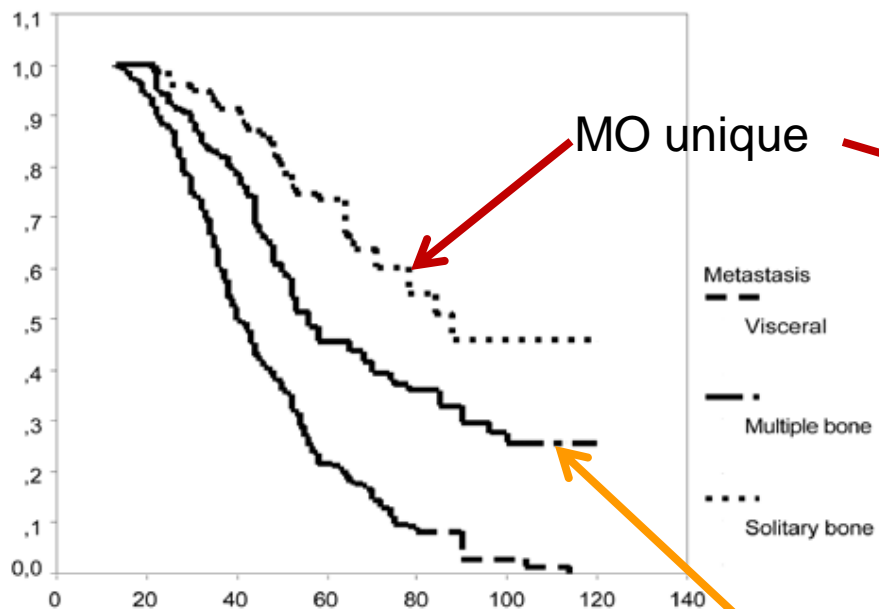
# introduction

- Véritable maladie osseuse
- Fréquence des MO
- Meilleure connaissance de leur biologie
- Permet de nouveaux abords thérapeutiques
- Persistance de la place des traitements chirurgicaux, radiothérapeutiques, radiologiques
- Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire

# Fréquence et pronostic

Siège	Prévalence % (stade avancé)	Survie médiane (mois)	Survie 5 a %
Sein	65-75	24	20
Prostate	65-90	40	25
Poumon	30-45	<6	<5
Rein	5.5	6	10
Thyroïde	60	48	40
mélanome	14-55	<6	<5

# Survie des patients métastatiques cancer du sein selon le siège et le nombre des Métastases

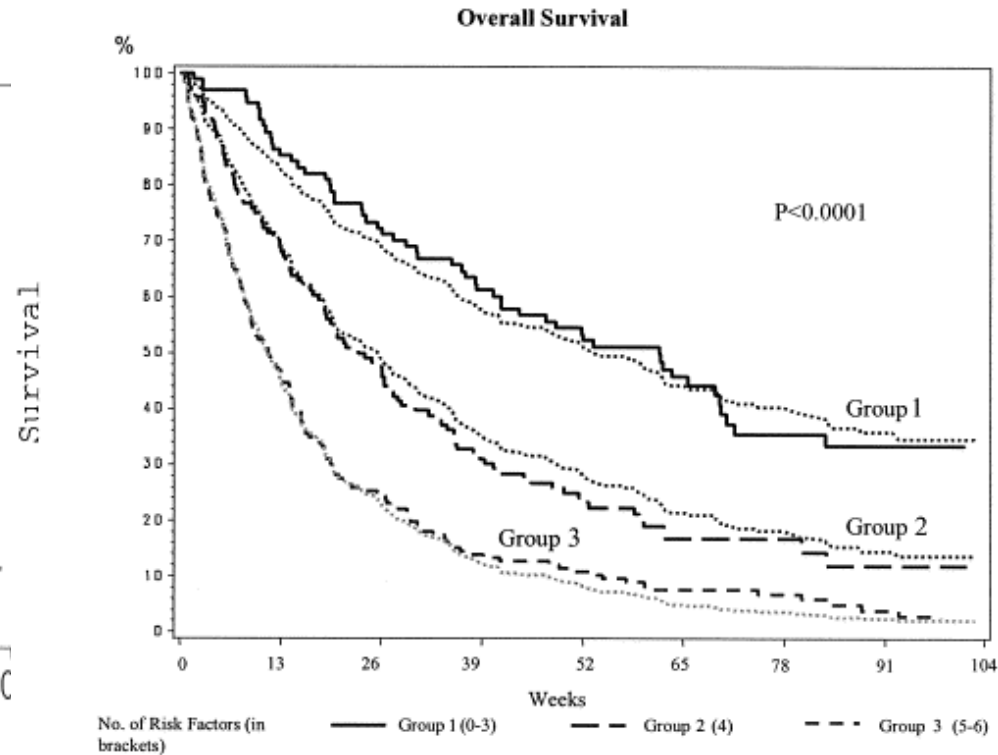
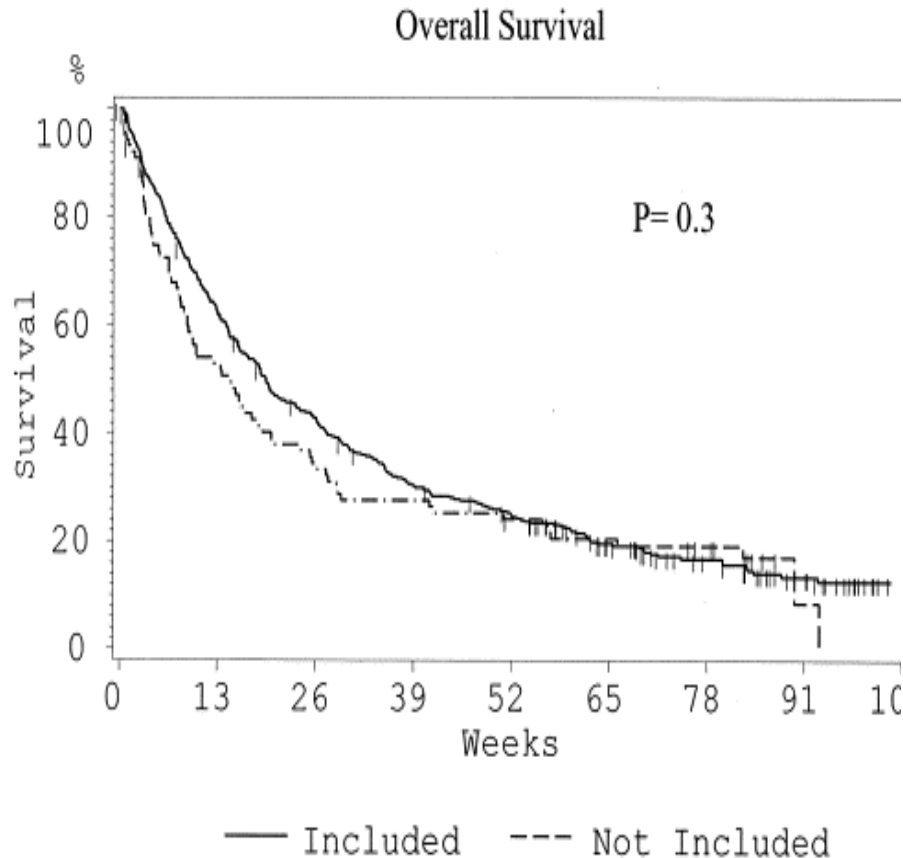


Survie depuis de Dg cancer

Survie depuis de Dg métastase

Différence significative

# Survie des patients métastatiques adressés pour un traitement RTH palliatif et facteurs de risque



Chow 2002

# Modèle prédictif de la survie

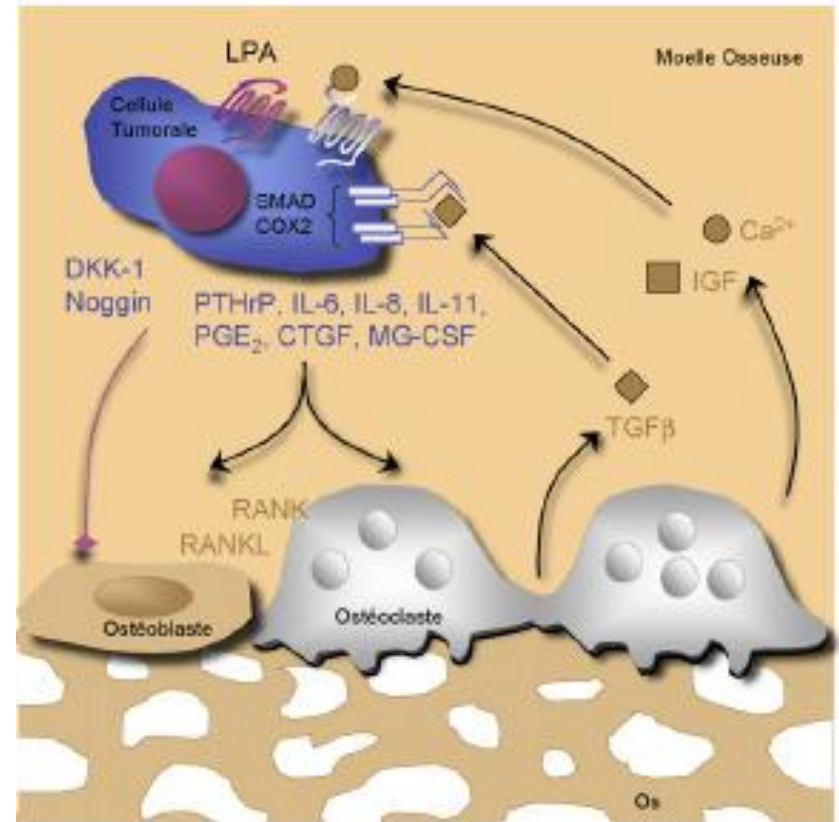
- Survival prediction score (SPS)
  - Somme score partiel
    - Site tumoral primitif
    - Site des métastases
    - Karnoski
    - Asthénie
    - Appétit
    - Essoufflement
- Méthode de calcul des facteurs de risque
  - =Somme du nombre de facteur de risque
    - Cancer non mammaire
    - Métastase non osseuse
    - Karnoski $\leq$ 50
    - Sc appétit 8-10
    - Sc asthénie 4-10
    - Sc essoufflement 1-10

# Mécanismes de formation des métastases

- Tropisme osseux
    - Chémokines (CXCL-12)
    - Cytokine (RANKL)
    - Sérines protéases  
MMPs (C métastatiques)
    - Glycoprotéines
  - Ostéomimétisme
    - Pression de sélection locale: expressions gènes des ostéoblastes (cadhérine-11; connexine-43)
- Ciblage thérapeutique?

# Mécanismes associés aux M. Ostéolytiques

- Stimulation de la résorption osseuse
  - PTH-rP > +RANK; > -OPG
- Inhibition de la formation osseuse
  - DKK-1
- Contribution Tissu osseux
  - TGF $\beta$  stimule sécrétion F. pro-ostéolytiques.

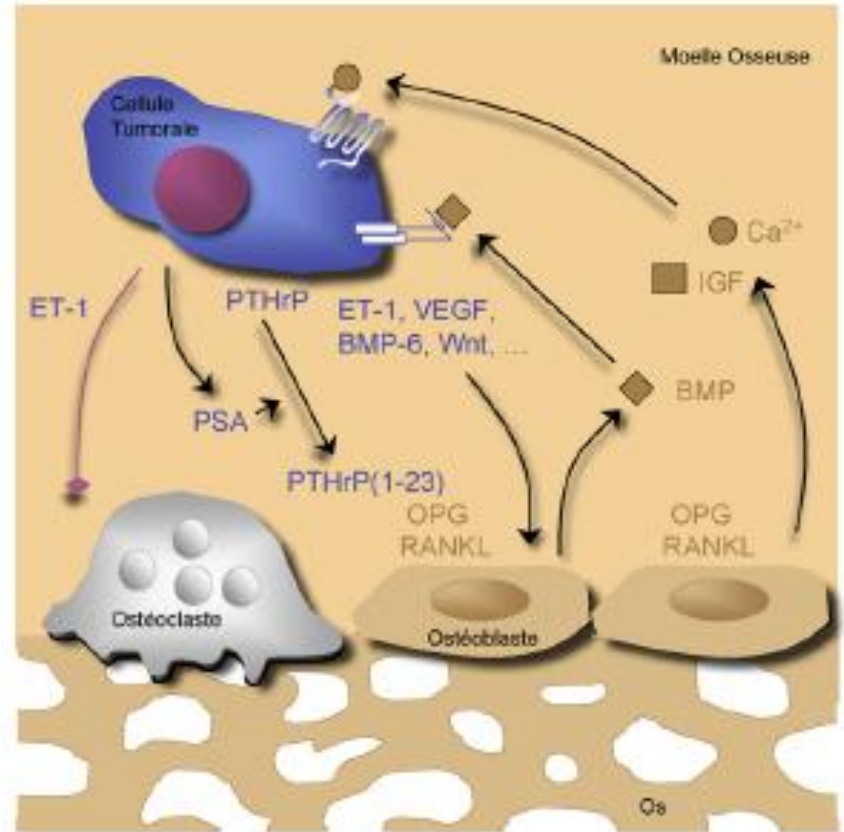


Clézardin



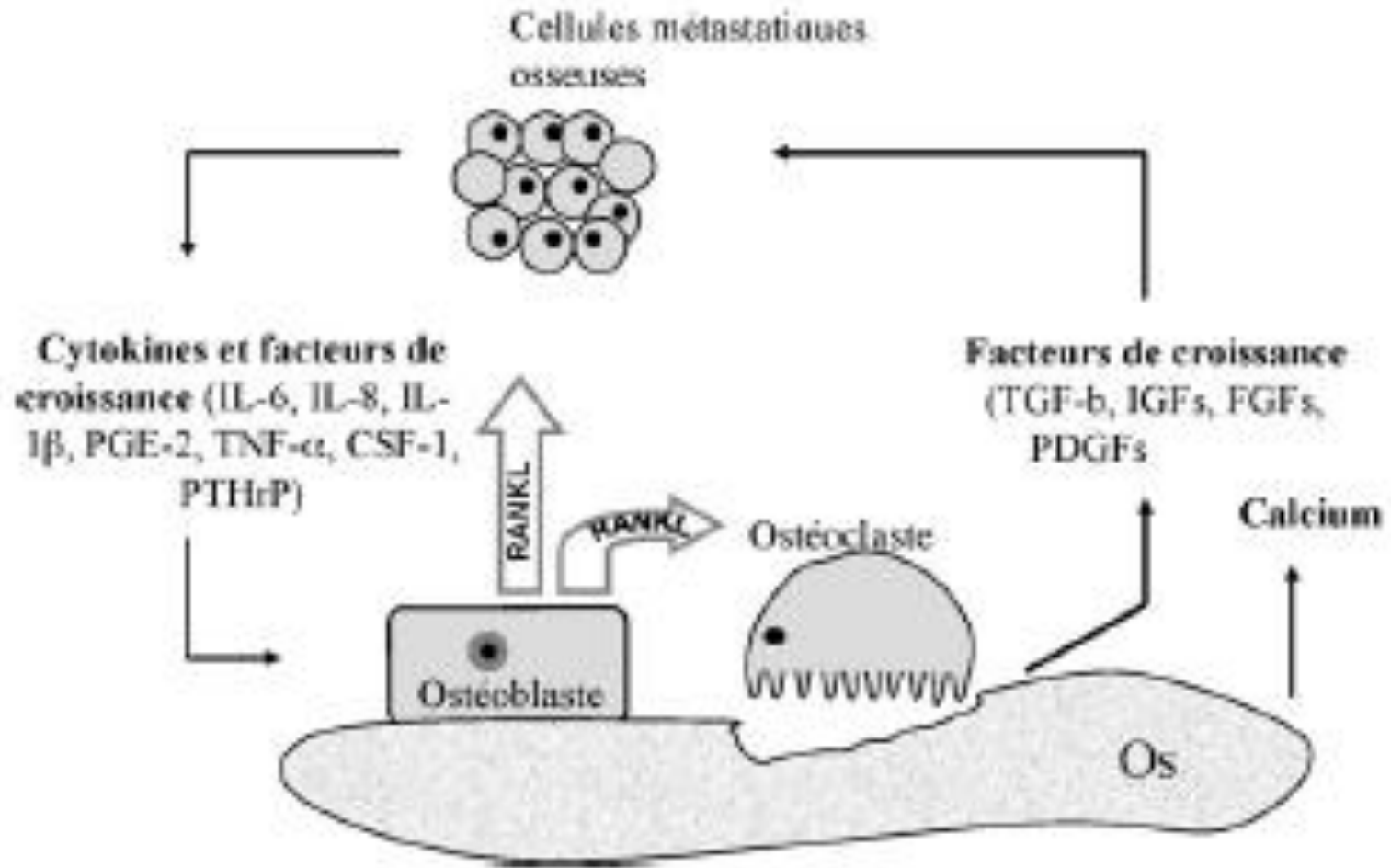
# Mécanismes associés aux M. Ostéocondensantes

- Stimulateurs formation osseuse
  - Endothéline-1
  - VEGF
  - PSA
- Inhibiteurs résorption osseuse
  - Endothéline-1
- Contribution Tissu Osseux
  - OPG
  - F Croissance(IGFs, BMPs)



Clézardin

# Conséquence: cercle vicieux autoentretenu



# Effets des bisphosphonates

- Puissants inhibiteurs de la résorption osseuse
  - Inhibition du recrutement et de l'activité des ostéoclastes
  - Augmentation apoptose
- Effet antitumoral possible

# Rôle des bisphosphonates en oncologie

- l'ostéolyse maligne
- L'hypercalcémie
- Cancers avec métastases osseuses
  - Sein
  - Prostate
  - Autres

# Questions qui restent posée

- Quelle est la durée optimale du traitement?
- Quelle est la place des marqueurs du remodelage osseux?
- Peuvent-ils prévenir le développement de MO?
- Ont-ils un effet antitumoral?

# Quels bisphosphonates en oncologie?

bisphosphonate	Ostéolyse maligne	
	Hypercalcémie	Complications osseuses
<i>Étidronate</i> Didronel®	+ (relais IV)	
Clodronate <i>Clastoban® IV</i> <i>Clastoban®® po</i> <i>Lytos®</i>	+ + (relais IV) + (relais IV)	+ +
Pamidronate <i>Aredia®</i>	+	+
Ibandronate <i>Bondronate®</i>	+	+
Acide zolédronique <i>Zométa®</i>	+	+

# Cancer du sein et métastases OSSEUSES

- bisphosphonates évalués dans des études randomisées versus placebo
  - Formes orales
  - Formes injectables
  
- Patientes métastatiques
- Patientes non métastatiques

# Critères de jugement des essais

- Efficacité
  - SRE: Squeletal Related Event
    - Fractures path. Vertébres, autres
    - Compression médullaire
    - Chirurgie pour compl osseuse
    - Radiothérapie pour MO
    - Hypercalcémie
  - SMR: Squeletal Morbidity Rate
    - Nombre d'événements /période donnée (E/an)



- Evaluation de l'efficacité
  - Des formes per os
  - Des formes IV
  
  - Dans le cancer du sein (clodronate per os 1993)
  - Dans le cancer de la prostate

# Evaluation de l'acide Zolédronique

- A été comparé directement au pamidronate
- 2 doses ont été initialement évaluées 4/8mg
- A aussi été évalué contre placebo


# Comparaison

## A. Zolédronique/Pamidronate

	A. Zolédronique 4mg (n=377)	A. Zolédronique 8mg (n=364)	Pamidronate 90mg (n=389)	Total (n=1130)
Trt spécifique				
CT	176	169	179	524
H	201	195	210	606
1 <sup>ère</sup> ligne				
Oui	161	180	182	523
Non	216	184	207	607
SRE antérieurs				
Oui	232	207	244	683
Non	145	157	145	447
Délai Dg MO/ ET médiane	4.0 m	4.4 m	3.6 m	

# Résultats comparatifs

Rozen Cancer 2003

	A Zolédronique 4mg (n377)	Pamidronate ( 389)	p
Patients avec SRE	46	49	0.189
Délai médian SRE	376 j	366 j	0.186
SMR	0.91	1.57	0.102
Multiples événements	20% 	-	0.025

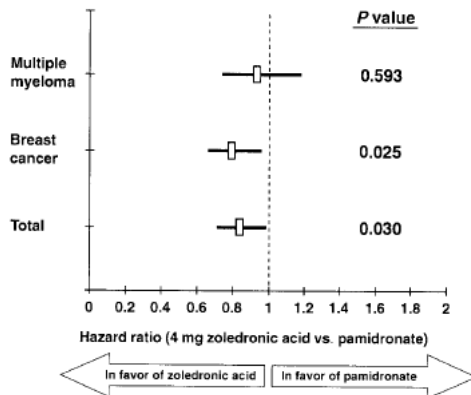


FIGURE 3. Relative risk ratios for skeletal-related events (including hypercalcemia of malignancy) in patients treated with 4 mg zoledronic acid versus those treated with 90 mg pamidronate.

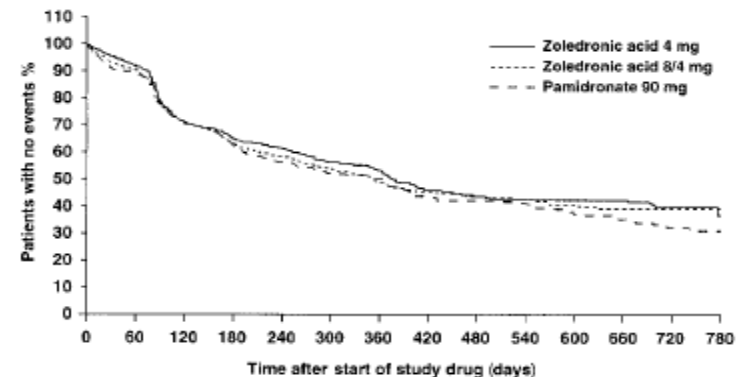
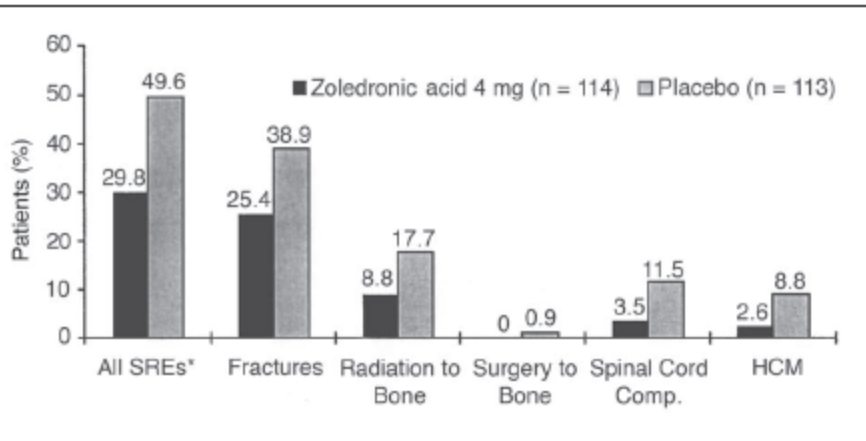


FIGURE 2. Kaplan-Meier estimate of the median time to first skeletal-related event (including hypercalcemia of malignancy) in each treatment group.

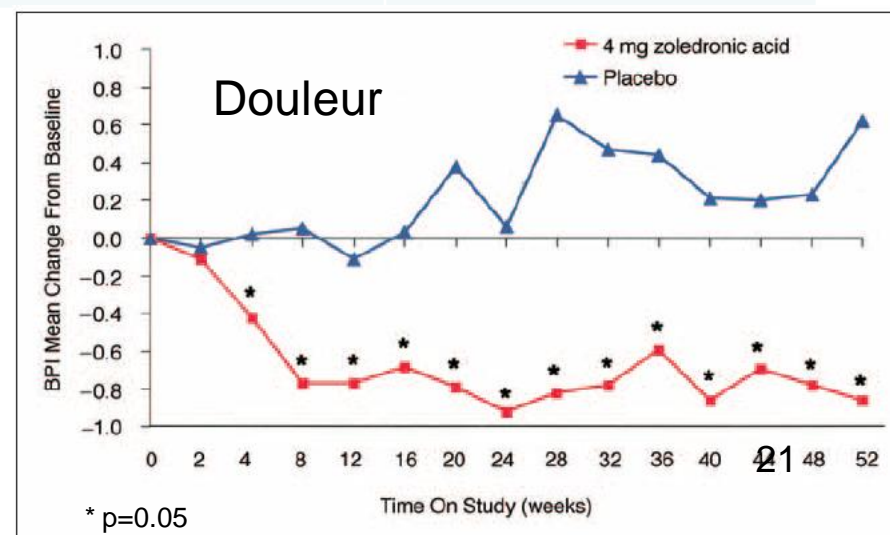
# Il est aussi supérieur à un placebo

Kohno JCO2005

	A Zolédronique 4mg (n=114)	Placebo (n=113)	p
SRE ratio	0.63	1.10	0.016
Pt $\geq$ 1SRE	31%	52 %	0.001
Temps médian SRE	NR	360j	0.004
Evénements multiples ratio	0.56	-	0.009



**Fig 1.** Proportion of patients with each type of skeletal-related event (SRE). Comp, compression; HCM, hypercalcemia of malignancy. (\*), excluding HCM.



\* p=0.05

# Il est acquis que les bisphosphonates ont une activité à la phase métastatique

- Plusieurs questions se posent du fait de leur propriétés antitumorales mise en évidence in vitro
  - Peuvent-ils réduire le risque de MO chez les patients à risque?
  - Peuvent-ils modifier l'évolution?

# Y a-t-il un bénéfice à prescrire en adjuvant les BP chez les patients à risque?

- Cancer du sein T1-4
- N0-2
- Présence de cellules tumorales dans la moelle
- Chirurgie+trt adjuvant CT+/-H
- Randomisées 1600mg Clodronate PO pendant 2 ans
- Objectif: réduction 10% nombre de MO

# Incidence métastases et décès

	Toutes patientes (n=302)	Clodronate (n=157)	Contrôle (n=145)	p
Métastases à distance	63	21 (13%)	42 (29%)	<0.001
MO*	37	12 (8%)	25 (17%)	0.003
M Viscérales*	40	13 (8%)	27 (19%)	0.003
DC	28	6 (4%)	22 (15%)	0.001
Nb MO/patientes		3.1	6.3	0.004

\* MO et MV synchrones comptabilisées dans les 2 groupes



# Quelques questions soulevées

- Facteurs de confusion: différence de trt entre les bras
- Faible absorption du clodronate ( 4-5%)
- Mais chez les ptes MO+ le clodronate réduit le nombre de nouvelles MO
- N'a d'influence que pendant la durée du traitement
- Effet anti M/Viscérales?

# Les BP ont-ils un effet antitumoral ayant un impact sur l'évolution de la maladie?

- A Zolédronique a un effet préventif de la perte osseuse en association avec inhibiteur de l'aromatase
- Biologiquement: Effet antitumoral et anti métastatique
  - Inhibition angiogénèse
  - Inhibition de l'invasion cellulaire, adhésion osseuse
  - Induction apoptose
  - Synergie avec antiméitotiques
  - Effet immunomodulateur

# AZ a-t-il un rôle antitumoral?

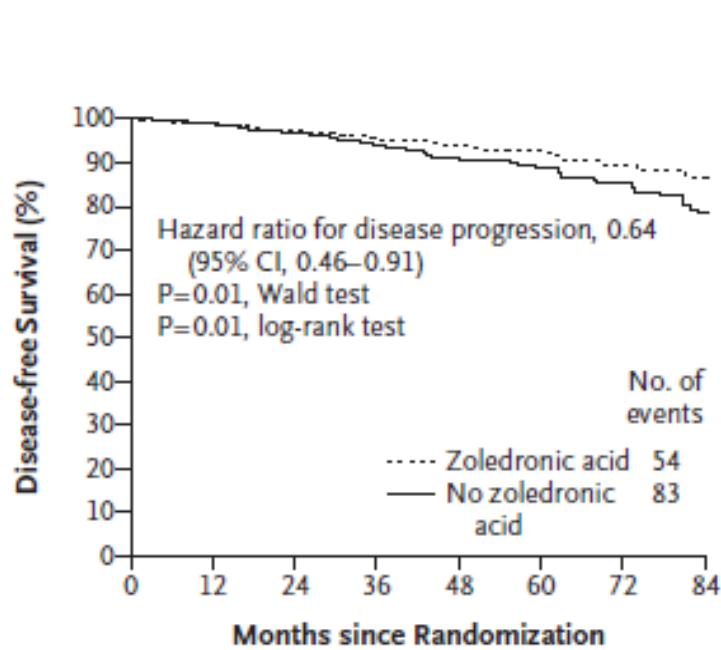
- Cancer du sein, préménopause
  - T1-T2; N+/-;RE+/-;RP+/-; pas CT post op
- Randomisées
  - Gosérintine +TAM ou +anastrozole associé ou non à A. Zolédronique
- Objectif: survie sans maladie  
(quelque soit l'événement)

# Evénements en intention de traitement

	TAM (n=900)	Anastrozole (n=903)	Pas AZ (n=904)	AZ (n=899)
Tout événement	65	72	83	54
Récidive				
-LR	16	14	20	10
-Distant (Dt MO)	29 (18)	41 (21)	41 (23)	29 (16)
Décès				
-Tous	15	27	26	16
-Sans récidive	1	1	2	0

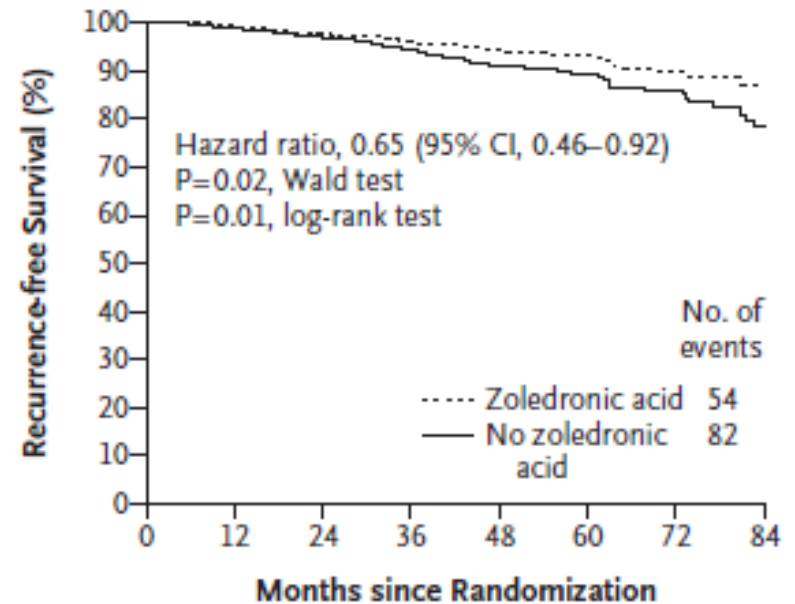
# Benefice sur DFS et RFS:

B



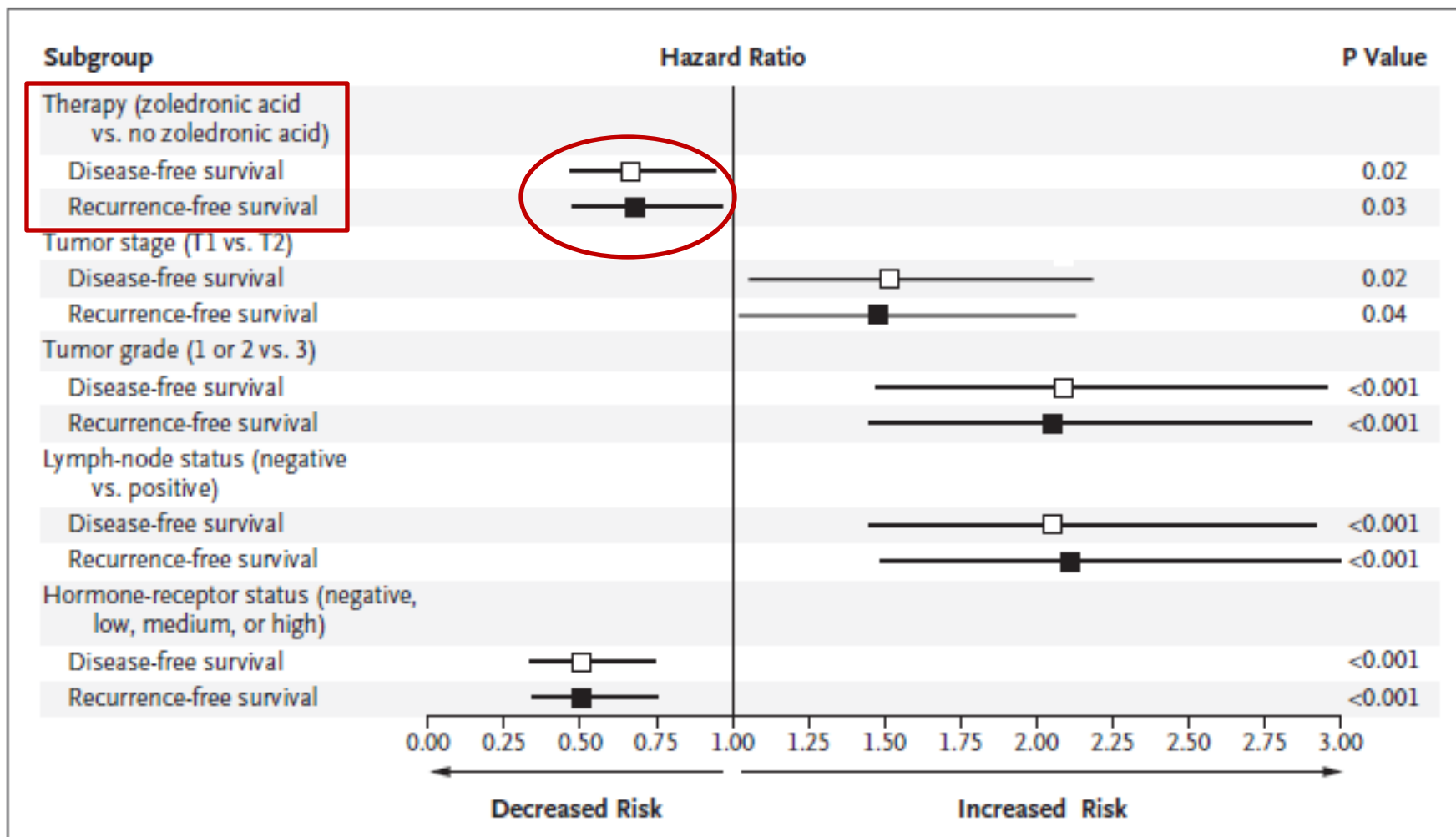
No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Zoledronic acid	899	846	730	555	414	257	123	54
No zoledronic acid	904	832	713	537	407	241	145	47

D



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Zoledronic acid	899	846	730	555	414	257	123	54
No zoledronic acid	904	832	714	538	408	241	145	47

Pas de bénéfice sur OS



**Figure 3. Results of Multivariate Analyses of Independent Variables for Disease-free Survival and Recurrence-free Survival.**

# Synthèse

- Question: y a-t-il des sous-groupes qui peuvent bénéficier d'un trt adjuvant non cytotoxique?
- Chez femmes préménopausées
  - Goséréline+TAM/anastrozole: même SSM
  - H+AZ : améliore SSM
- Hypothèses
  - Effet antitumoral de AZ
  - AZ réduit micro Métastases dans la moelle

# Autres traitements de l'ostéolyse

- La voie RANK/RANKL/: rôle majeur dans le cercle vicieux de l'ostéolyse
- l'inhibition de RANK/RANKL peut-il avoir un rôle thérapeutique?
- OPG-Fc: effet comparable sur NTXu que pamidronate
- DENOSUMAB: anticorps monoclonal humain



# DENOSUMAB

- Femmes porteuses de MO de cancer du sein
- Bien toléré
- Diminue NTXu dans 71%/79% pamidronate
- Événements osseux : 9%/16% pamidronate
  
- Synthèse:
  - Diminue le turn-over osseux
  - Diminue le risque d'événements osseux
  - De manière comparable aux Bisphosphonates IV

- Le Denosunumab est actuellement en phase III
  - Sein
  - Prostate
  - Autres tumeurs solides
- Ouvre de nouvelles approches

# Les traitements locaux

## La radiothérapie

- Efficacité
- 1 fraction peut suffire
- Recherche de groupe à bon pronostic
- Possibilité de réirradier
- Limites
  - Nombre de site, volume, type de tumeurs primitives (?)
  - Récidives

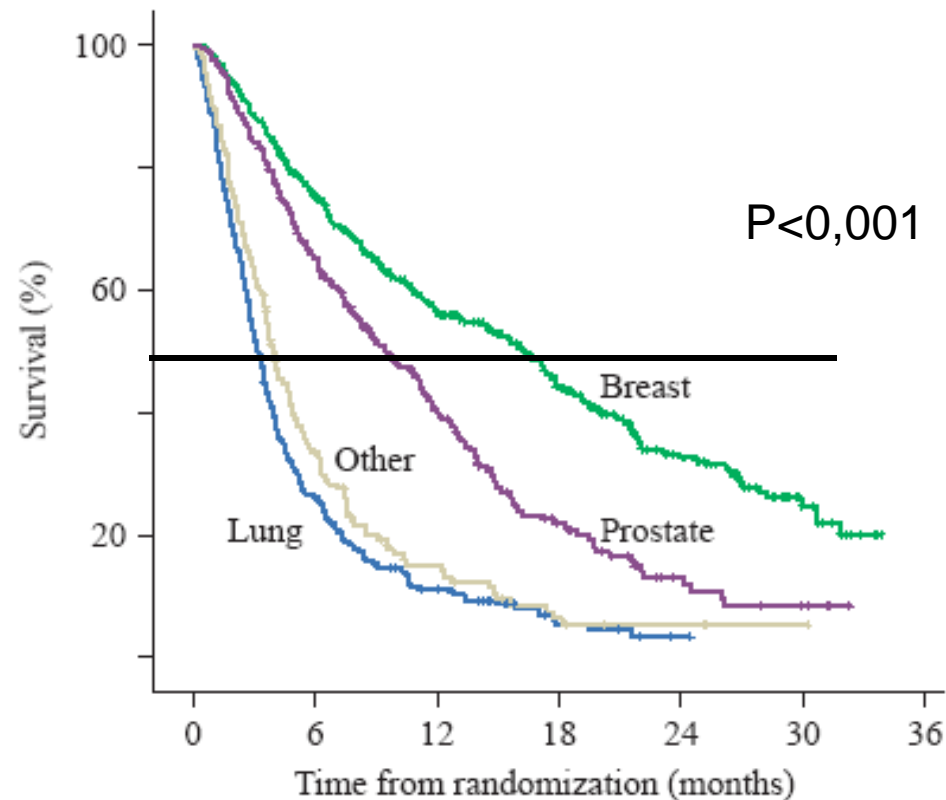
# Effet de consolidation

- 10% des cas méta os responsables de fractures
- Réossification obtenue dans 65-85% des cas
- Ostéogénèse directe
- Début précoce, maximale à 3 mois
- Facteurs en cause:
  - nombre méta
  - Tumeur primitive
  - Mode d'irradiation (multi VS monofractionné)

# Évaluation rôle et efficacité de la RTH

- Études prospectives
- Modifications des pratiques :bisphosphonates
- Modifications de l'espérance de vie (prostate)
- Multiplicité des tumeurs primitives:faibles effectifs de chaque type (1 étude K sein)
- Méthodes diagnostiques

# Influence de la tumeur primitive



Number of patients 'at risk'

Breast	451	320	209	123	66	19
Prostate	267	165	81	34	9	-
Lung	287	74	26	6	-	-
Other primaries	152	46	17	6	-	-

# ET RTOG 9714

- Essai d'équivalence de plusieurs schémas
- Critères d'inclusion
  - Cancers **sein/prostate**
  - IK>40
  - Douleur >5 (EVA 0-10)
  - Os porteurs/ non
- Schémas: 30Gy/10S versus 8Gy/1S



# Résultats 1

•	8 Gy	30 Gy
• Efficacité douleur(RO)	65%	66%
• Survie	9,1m	9,5m
• Tolérance		
A événements	10%	17%*
Tardive $\geq 2$ m	4%	4%
• Réponse		
RC	15%	18%
RP	50%	48%

\* p=0.002

Dans la pratique quotidienne  
que proposer

# Facteurs qui influencent les choix

## Pluri Fract

- Compression Med.
- Charge sur os long
- 1er méta
- Moelle cervicale
- Age <44 a
- Méta lytique

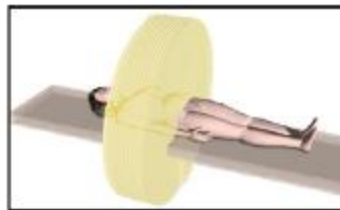
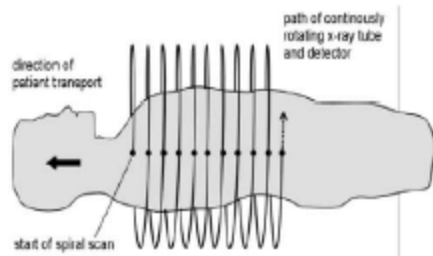
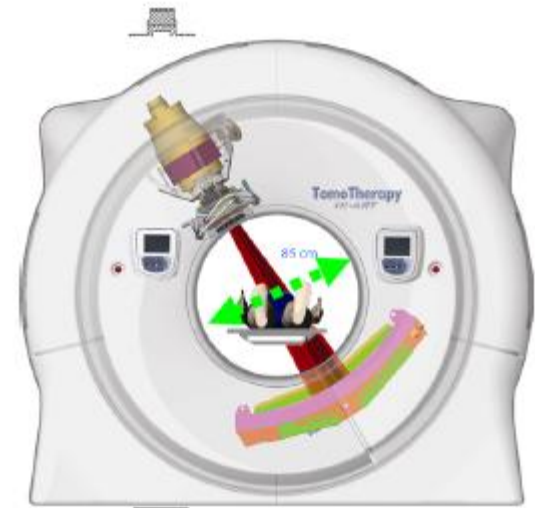
## Mono Fract

- PS bas
- Cote
- Éloignement
- Charge de travail
- Age >75a

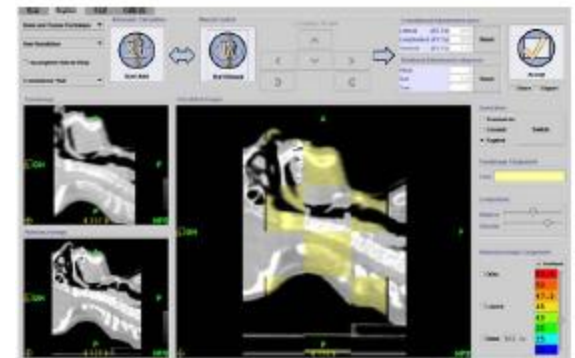
# Nouvelles techniques/machines

- Tomothérapie
  - Cyberknife
- 
- Ouvrent de nouvelles perspectives mais les résultats doivent encore être évalués

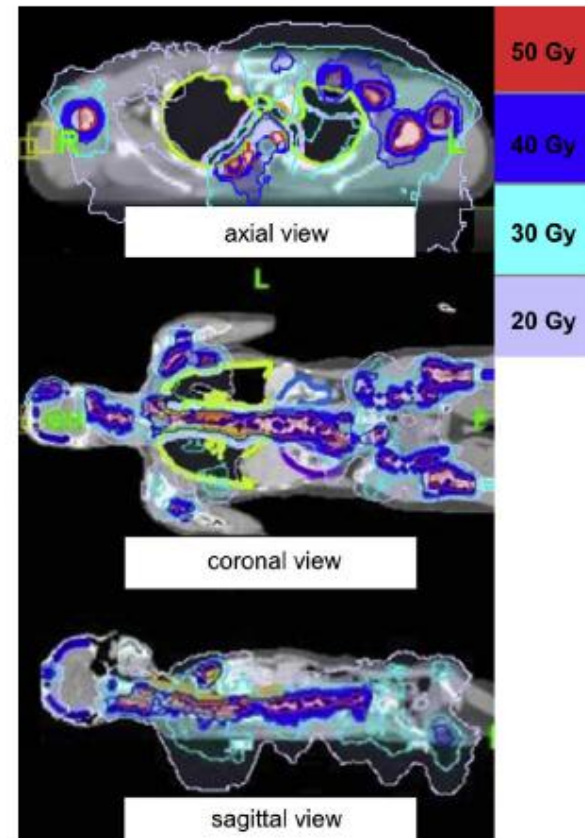
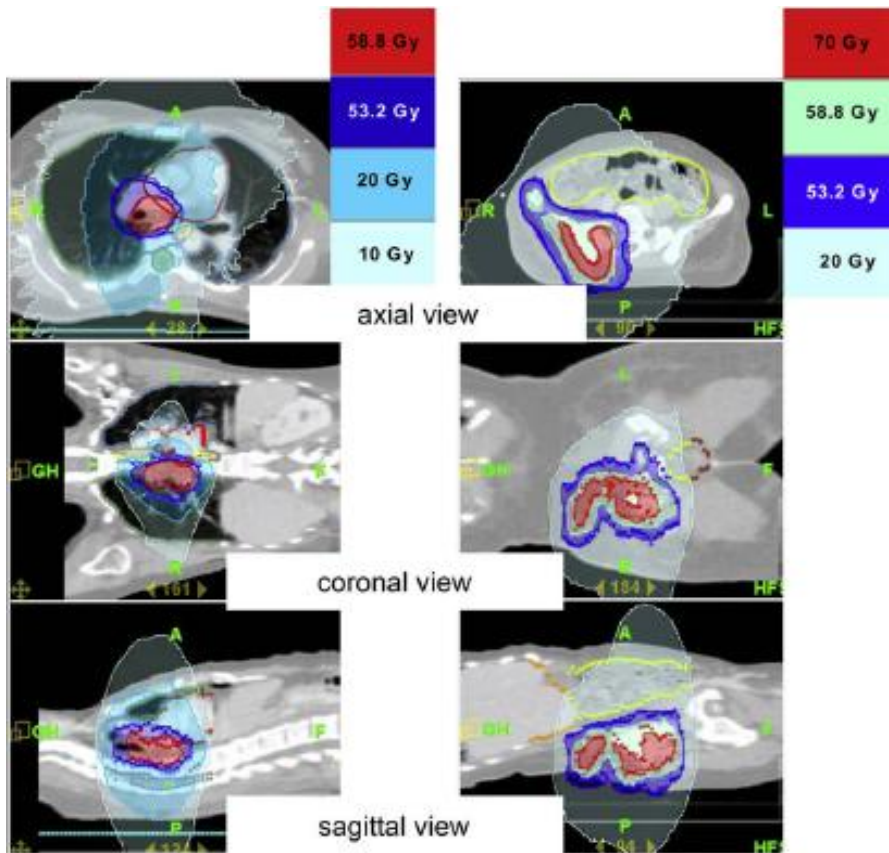
# tomothérapie



$$Pitch = \frac{\text{Distance parcourue par rotation}}{\text{Largeur champ}}$$

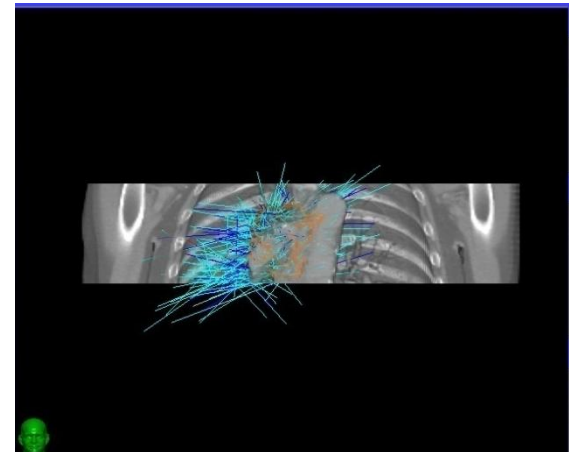
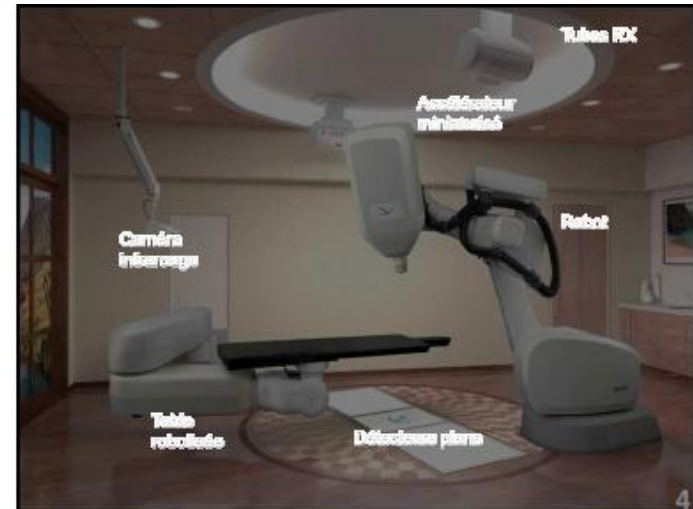


# Irradiation de MO multiples à hautes doses



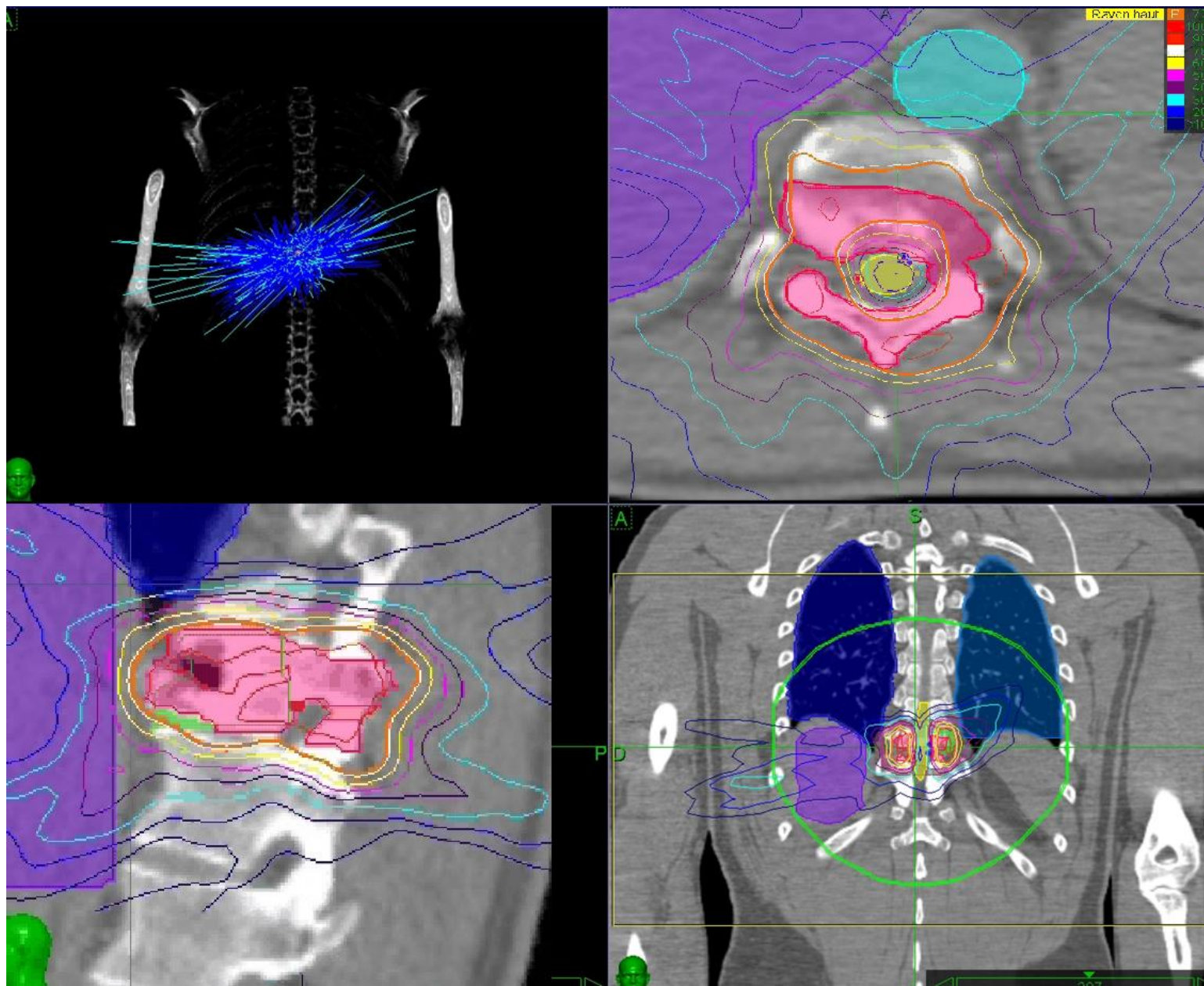
# cyberknife

- Irradiation par de multiples faisceaux fins ( 100-150 f)
- Dose par fraction élevée
- Contrôle permanent de la position de la cible par
  - Vision artificielle
  - Programmation des mouvements
  - Réalisation d'images répétées : en règle tous les 3 faisceaux



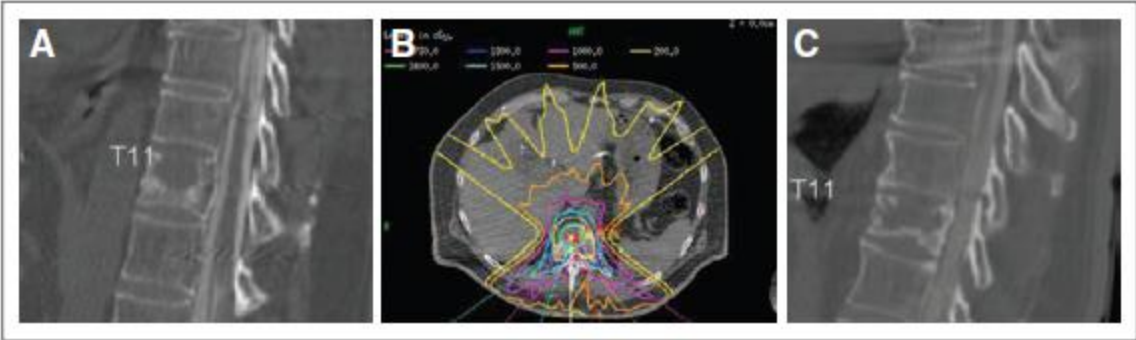


# Métastase vertébrale irradiation avec limitation de la dose à la moelle

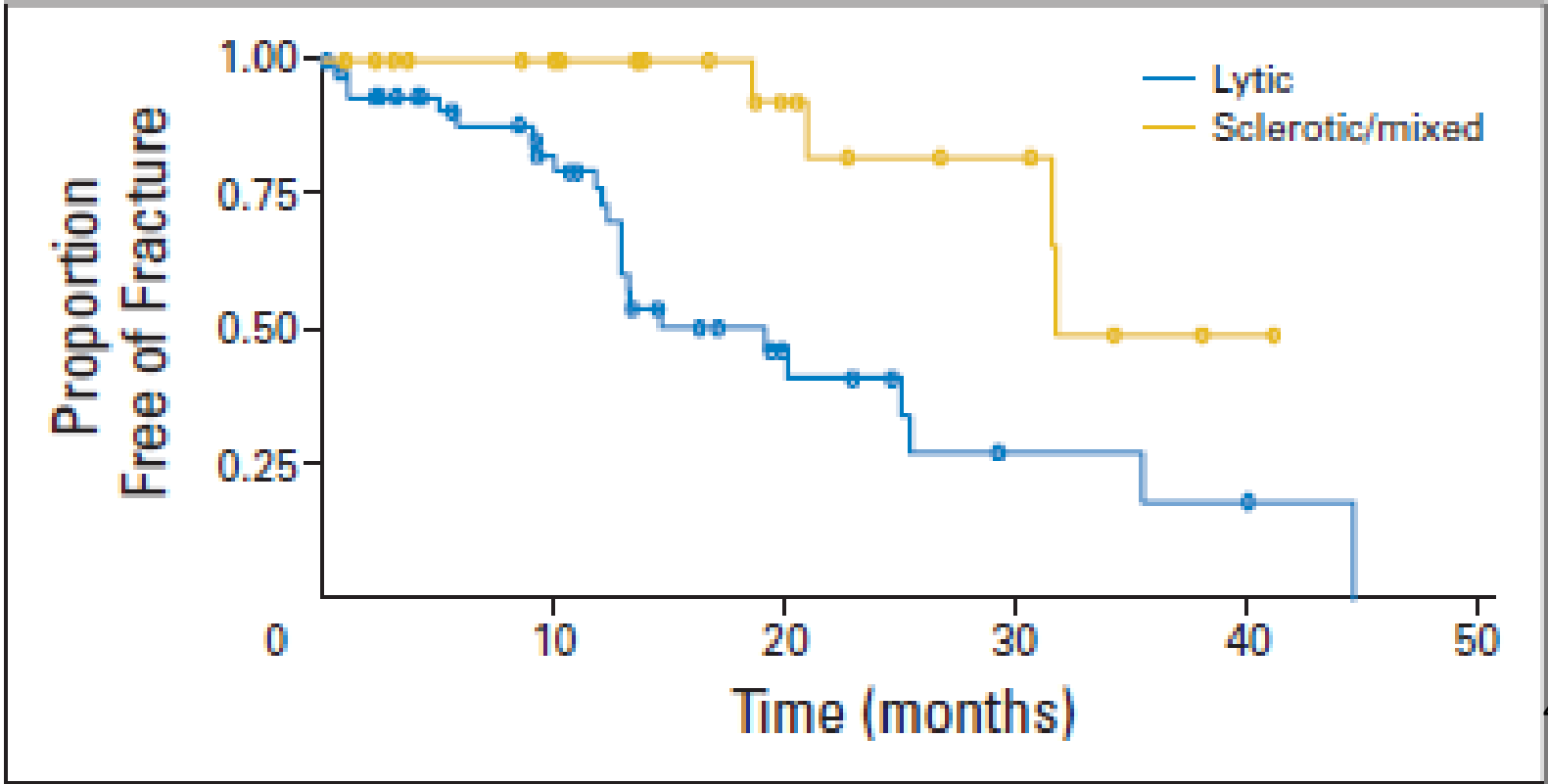




# Mais risque d'affaissement de la vertèbre

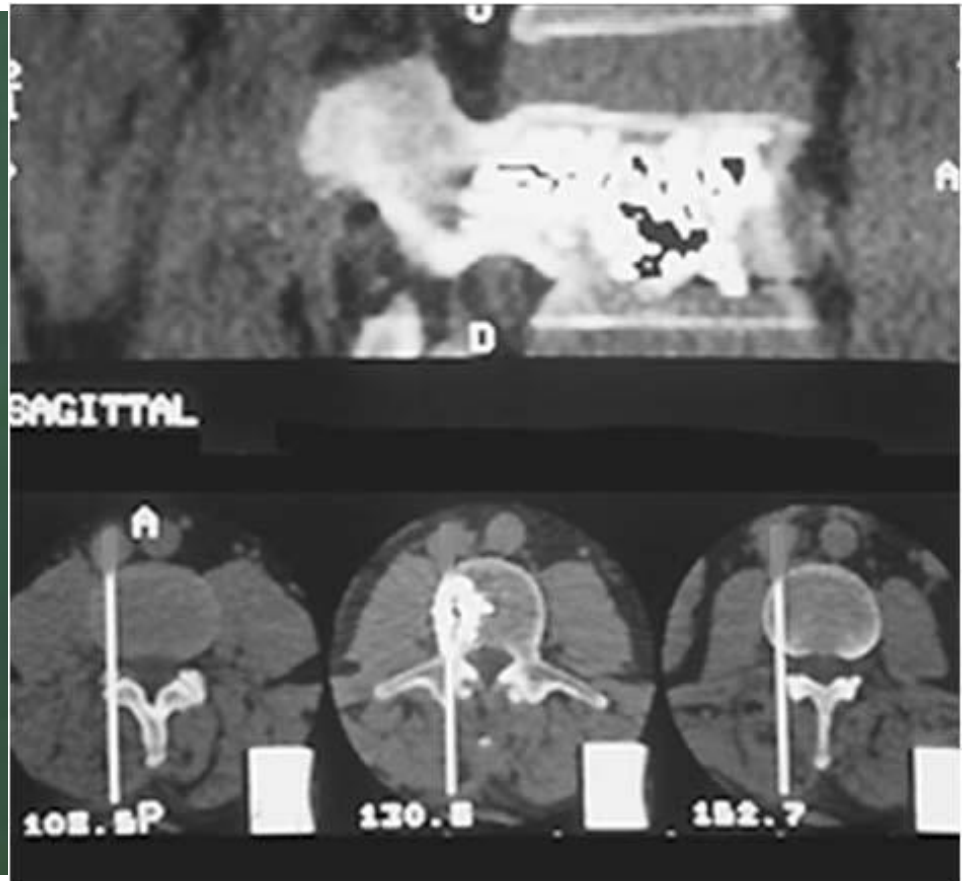


Rose JCO2008

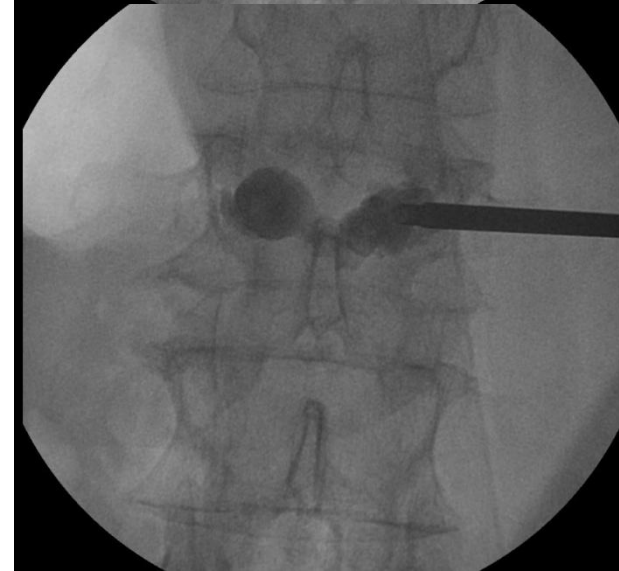
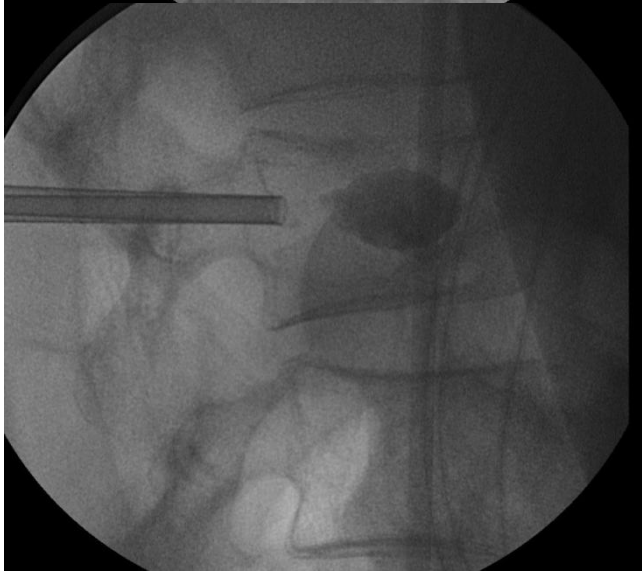
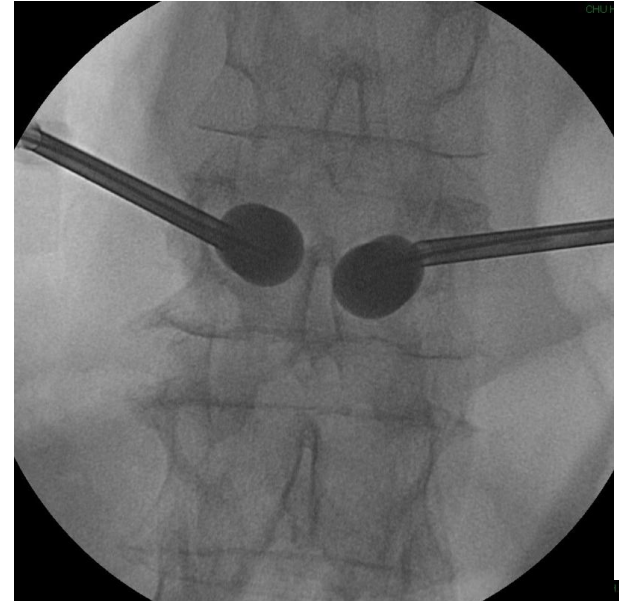
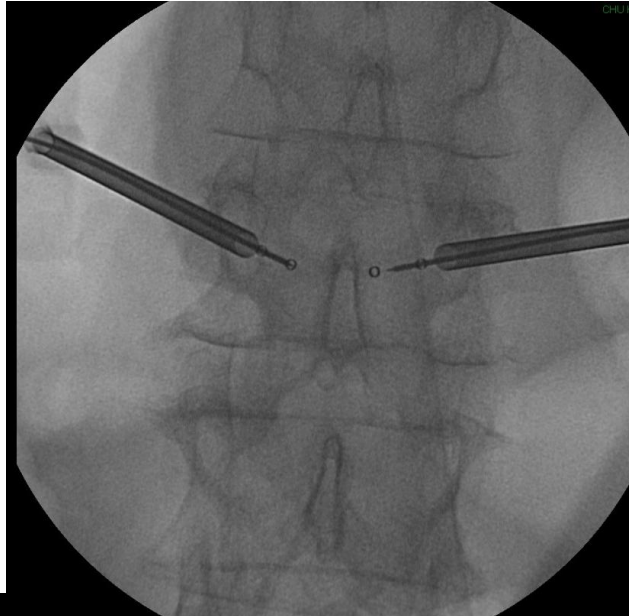


Cimentoplastie  
et  
autres techniques percutanées

# Principe: Injection de ciment dans la métastase



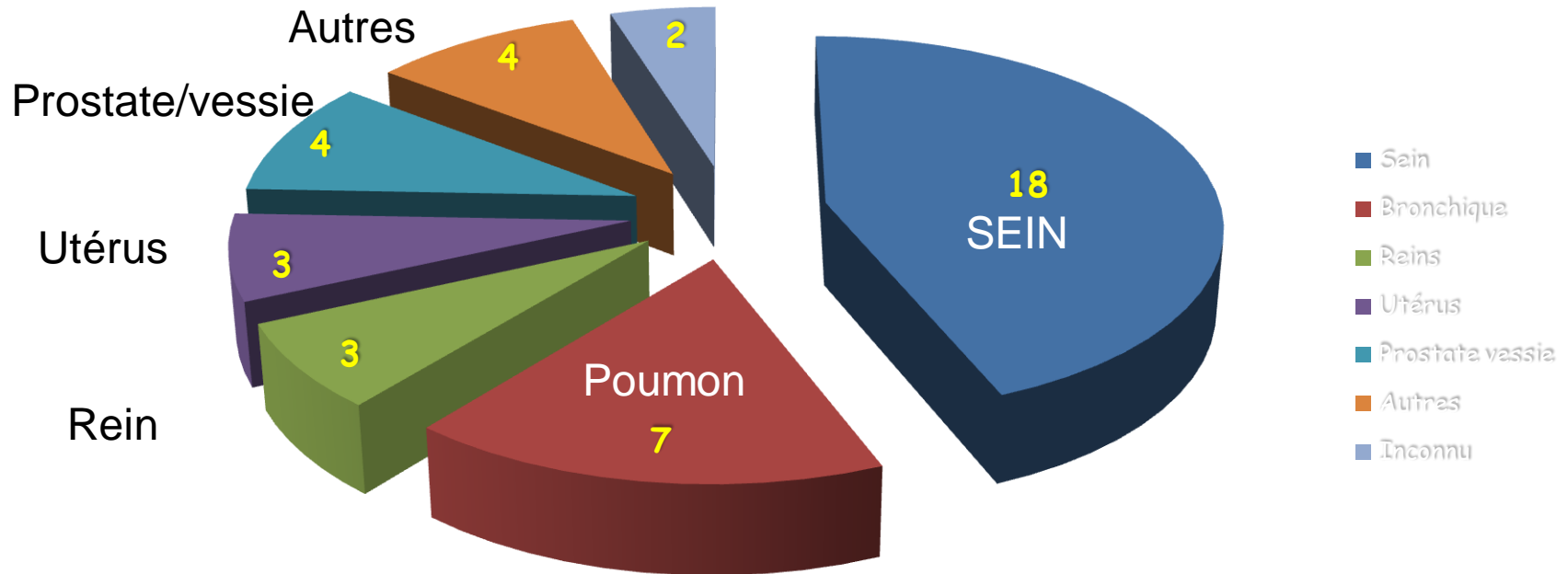
# Kyphoplastie par ballon



A Gaston

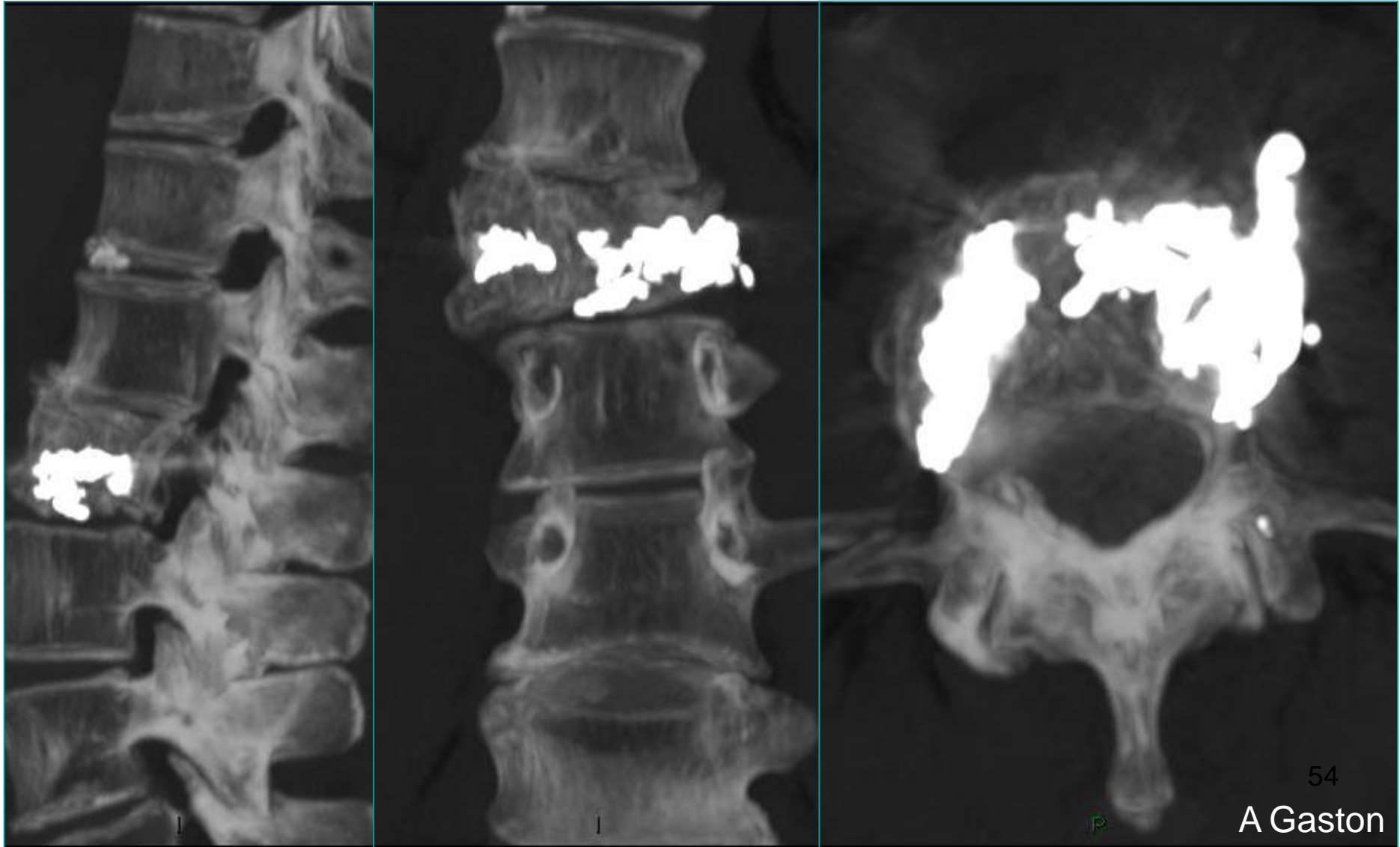
# Métastases: Cancer Primitif

## série de H Mondor 41 cas



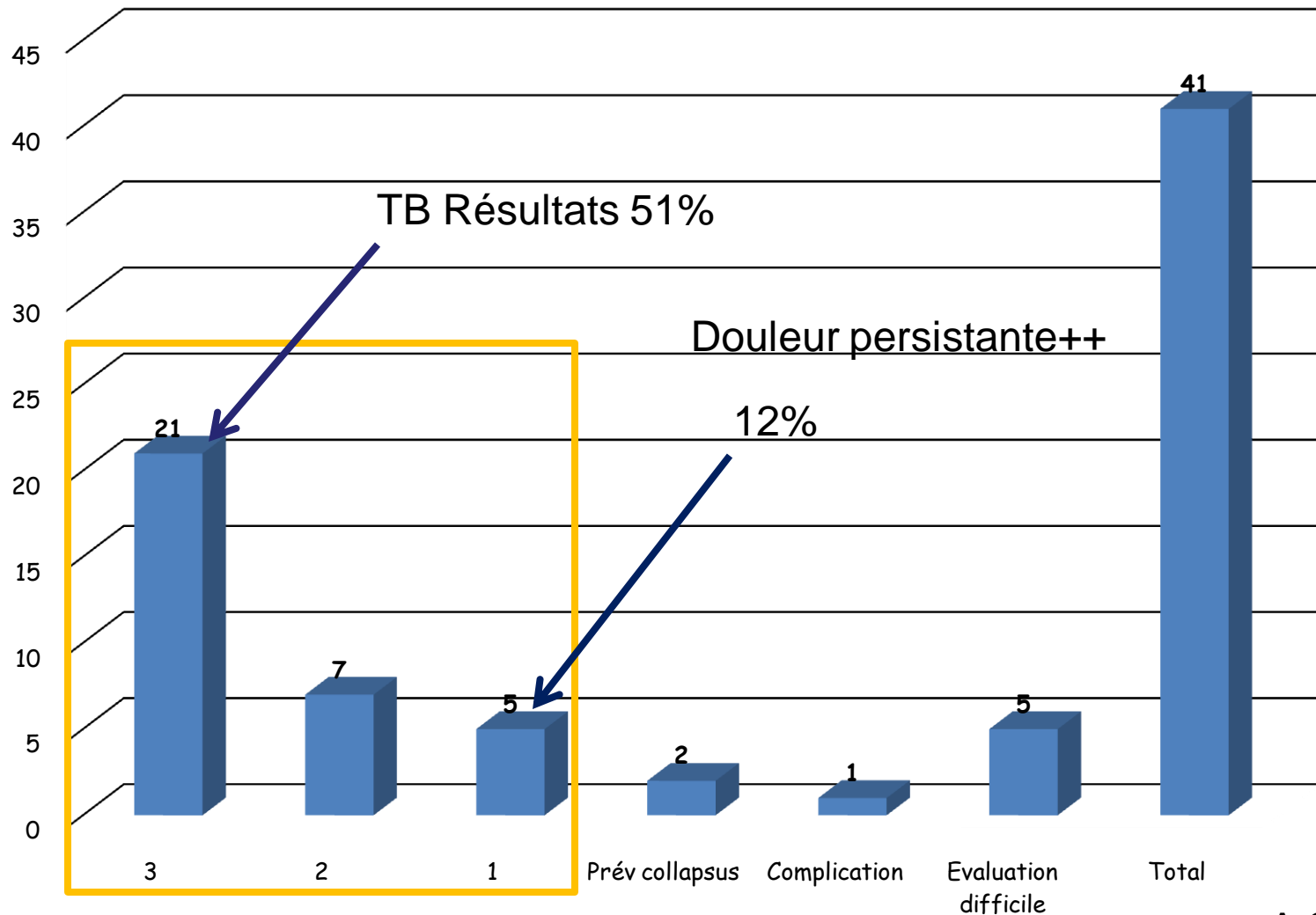
Ages 31-78 ans  
Age moyen 59 ans

# Femme 56 ans, Cancer du sein: douleurs lombaires sédation après cimentoplastie



# Métastases: résultats cliniques

## Délais moyen de suivi: 6 mois



# Autres techniques percutanées: Radiofréquence

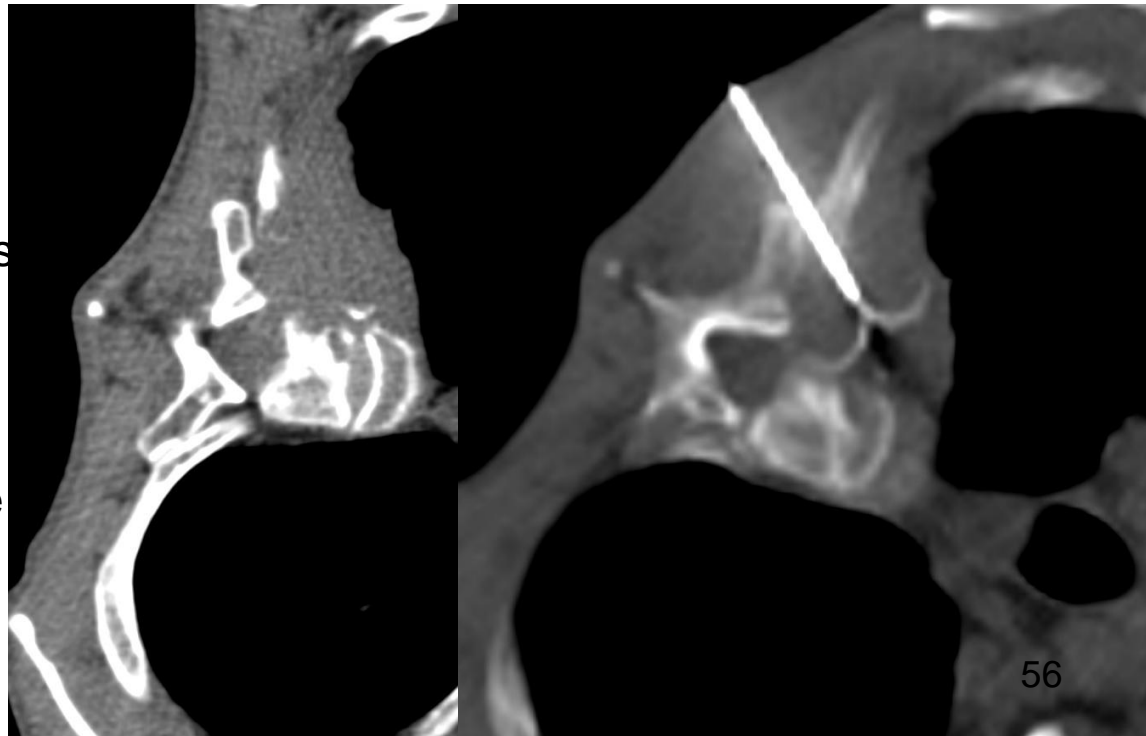
Indication masses  
paravertébrales .

Risque de lésion  
thermique (moelle et  
racine)

Femme de 54 ans, cancer  
bronchique polymétastatique sous  
chimiothérapie

Masse paravertébrale thoracique  
T3 très douloureuse

Radiofréquence conduisant à une  
nette diminution des douleurs





# Place de la chirurgie

# Importance de la chirurgie des métastases osseuses

- Objectifs
  - Consolider un segment osseux
  - Permettre la reprise de la mobilité
  - Stabiliser une fracture
  - Décompresser la moelle
- Généralement est suivie d'une irradiation

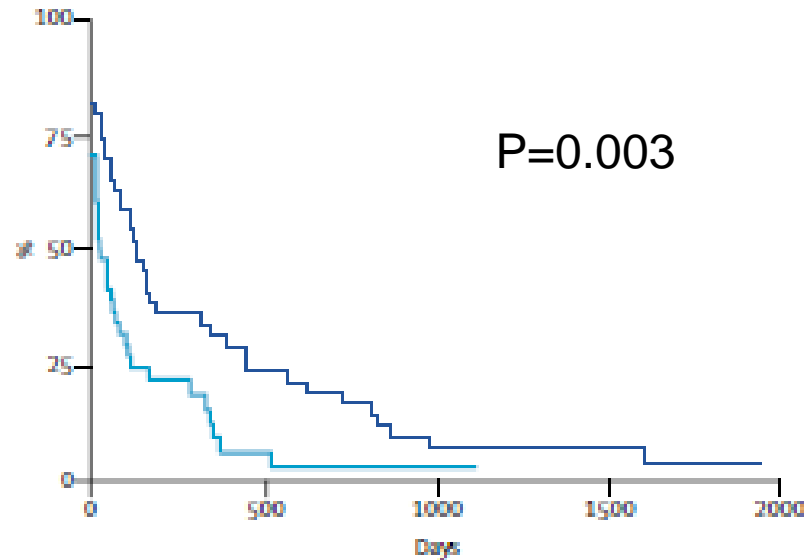
# La compression médullaire comme modèle

- Démonstration par ET randomisé de la meilleure stratégie
  - Comparaison de Chirurgie +RTH versus RTH seule

	RTH	Ch+RTH
	51p	50
P/S/Pr/A	13/6/10/22	13/7/9/21
Ambulatoire	35	34
Continent	32	30
Frankel	D	D

# Persistance de la mobilité

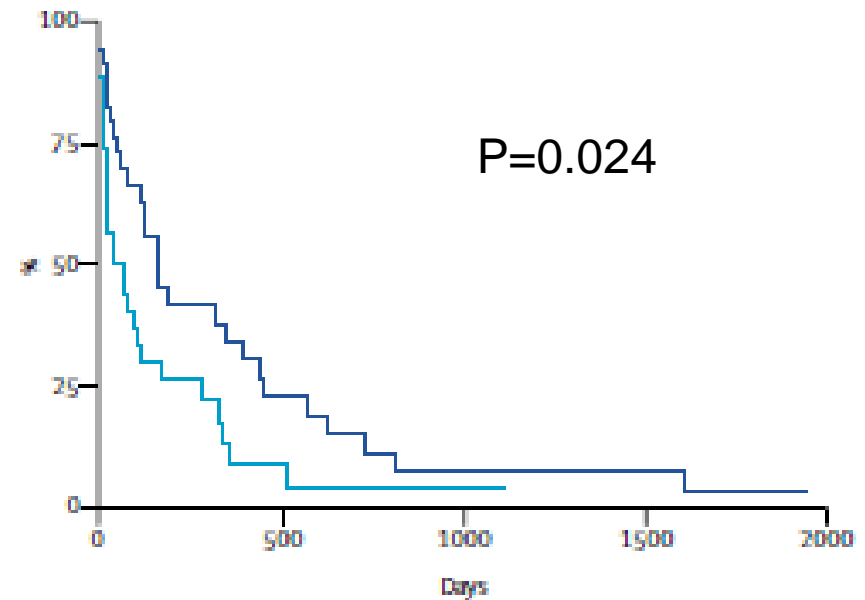
- après trt de tous les pts



Number at risk

	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000	
Surgery	50	16	10	7	3	3	2	1	1													
Radiation	51	7	2	1	1	0	0	0	0													

- après trt des pts ambulatoires initialement



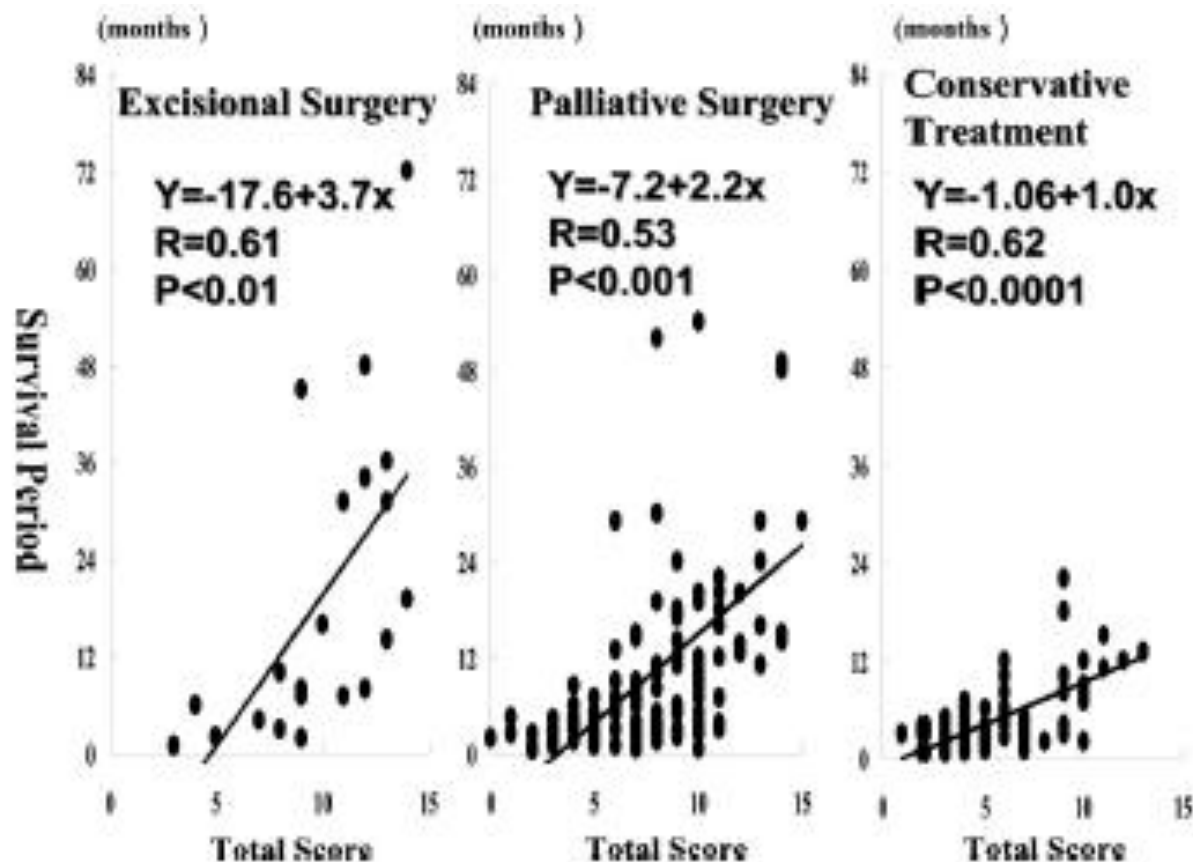
Number at risk

	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000	
Surgery	34	12	6	3	2	2	2	1	1													
Radiation	35	6	2	1	1	0	0	0	0													

# Le bénéfice de la chirurgie concerne aussi

- Maintenance de la continence 0.016
- Score ASIA de mobilité 0.001
- Score de Frankel 0.0006
- La survie 0.033
- La durée de la mobilité est liée à
  - La chirurgie (0.0017)
  - Frankel initial (0.008)

Mais les résultats dépendent aussi de la qualité de la chirurgie



Correlation score total et la survie selon le type de chirurgie

# Conclusion 1

- Fréquence du problème
- Multiplicité des facteurs à prendre en compte
- Nécessité de prise en charge globale dans des réunions multidisciplinaires

# Conclusion 2

- Nouvelles drogues/techniques qui ouvrent des perspectives
- Nécessité de poursuivre des études prospectives randomisées prenant en compte les nouvelles thérapeutiques associées et les nouvelles modalités d'imagerie