

Traitements des métastases osseuses

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

Octobre 2009 Antibes

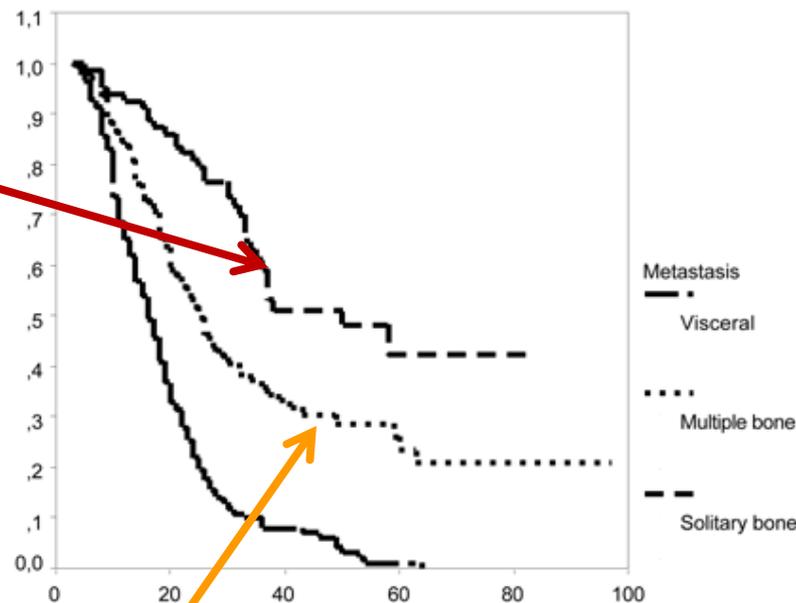
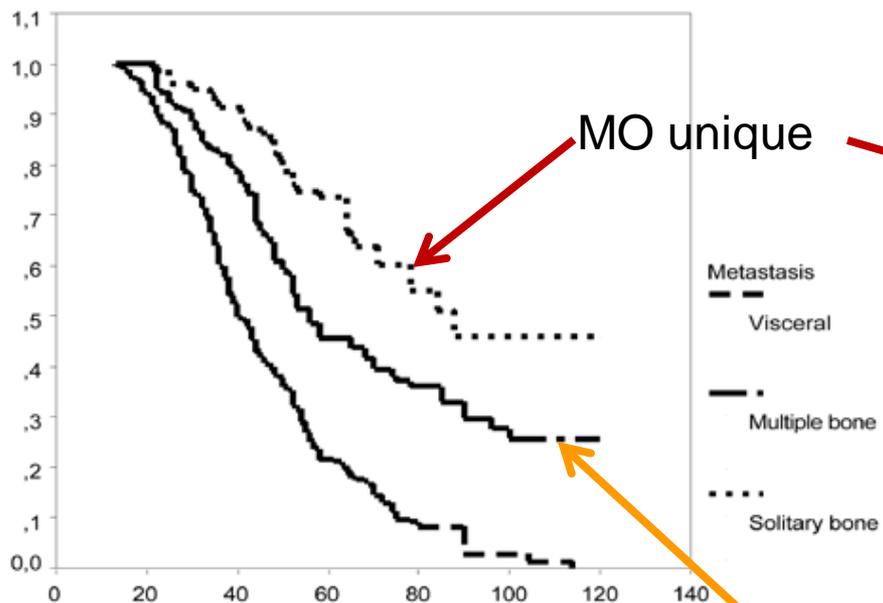
introduction

- 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

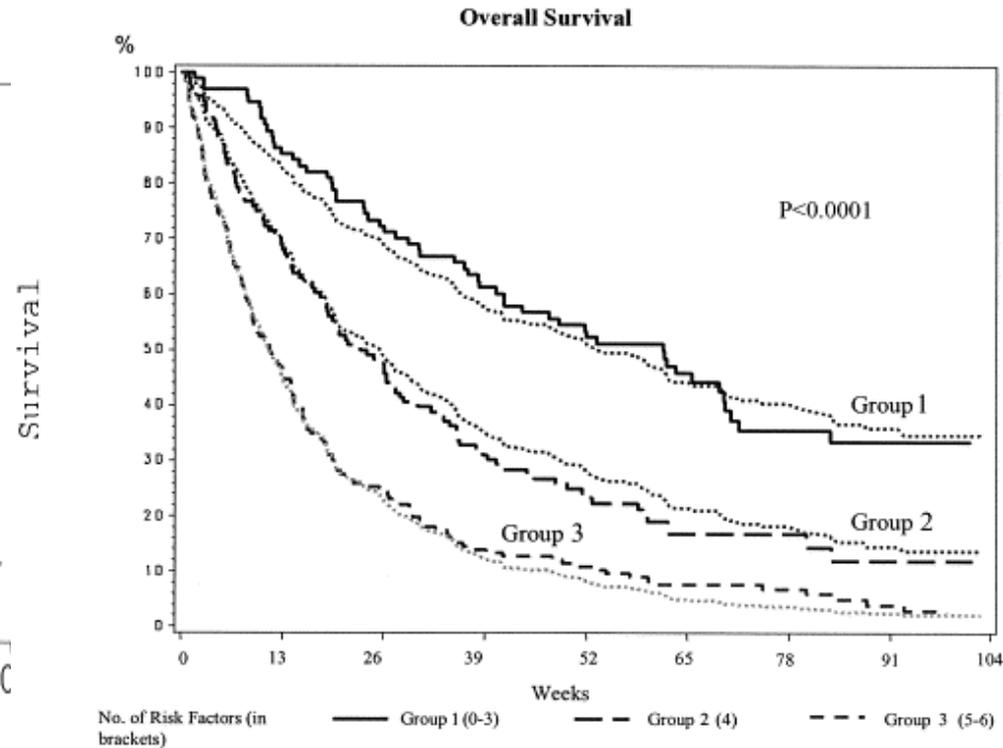
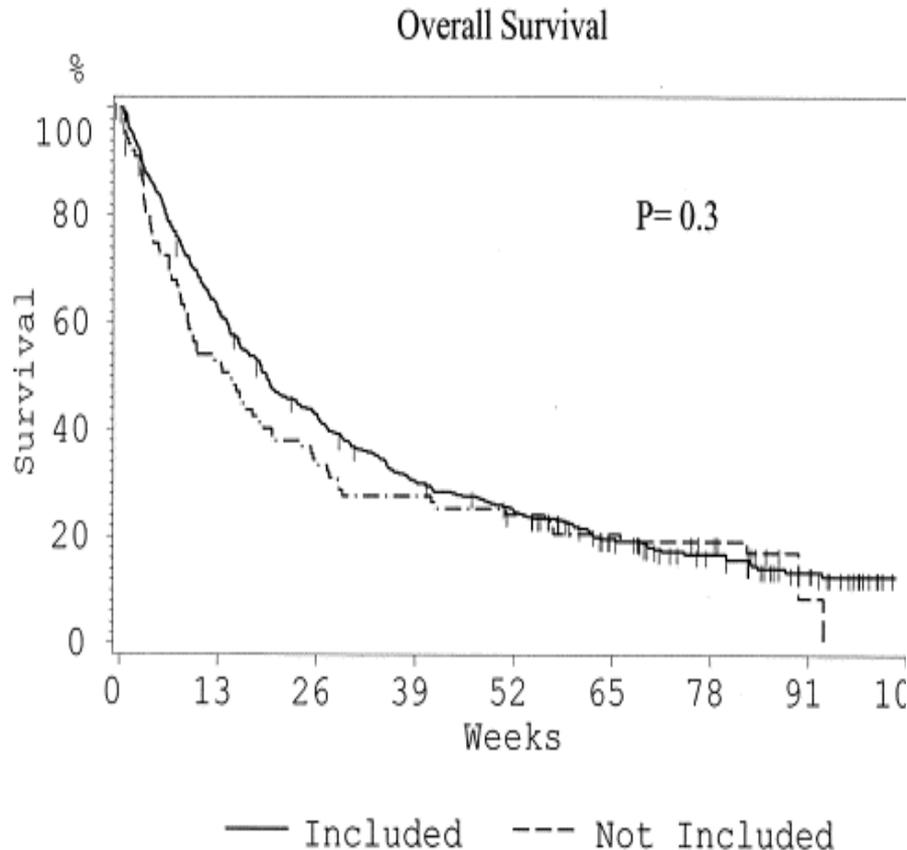


Survie depuis de Dg cancer

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

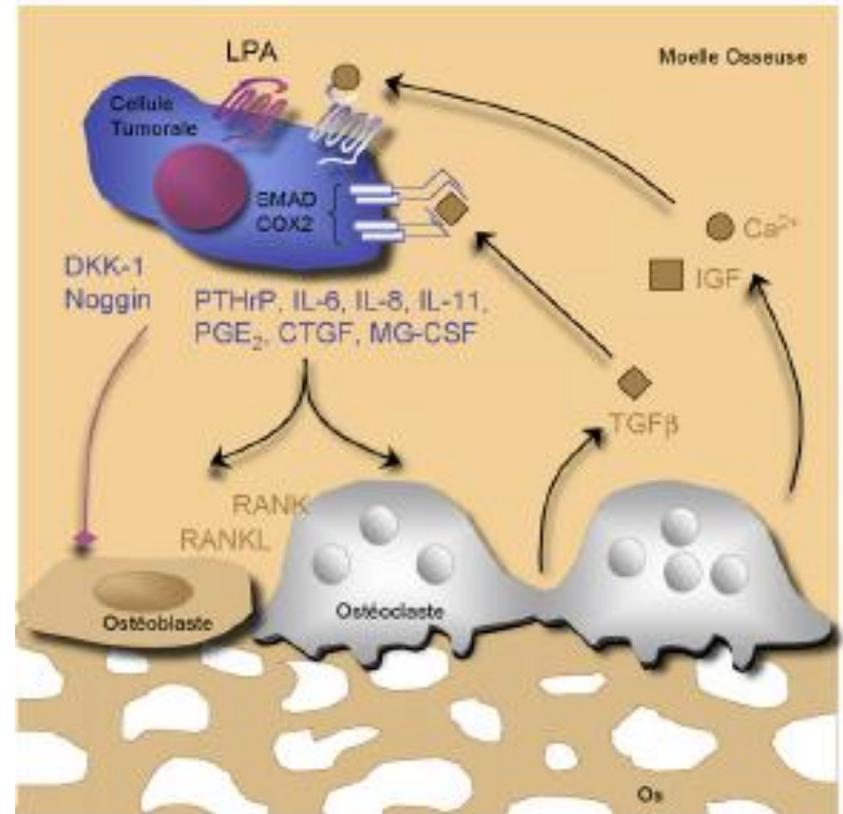
- Survival prediction score (SPS)
 - Somme score partiel
 - Site tumoral primitif
 - Site des métastases
 - Karnoski
 - Asthénie
 - Appétit
 - Essoufflement
- Méthode de calcul des facteurs de risque
 - =Somme du nombre de facteur de risque
 - Cancer non mammaire
 - Métastase non osseuse
 - Karnoski \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

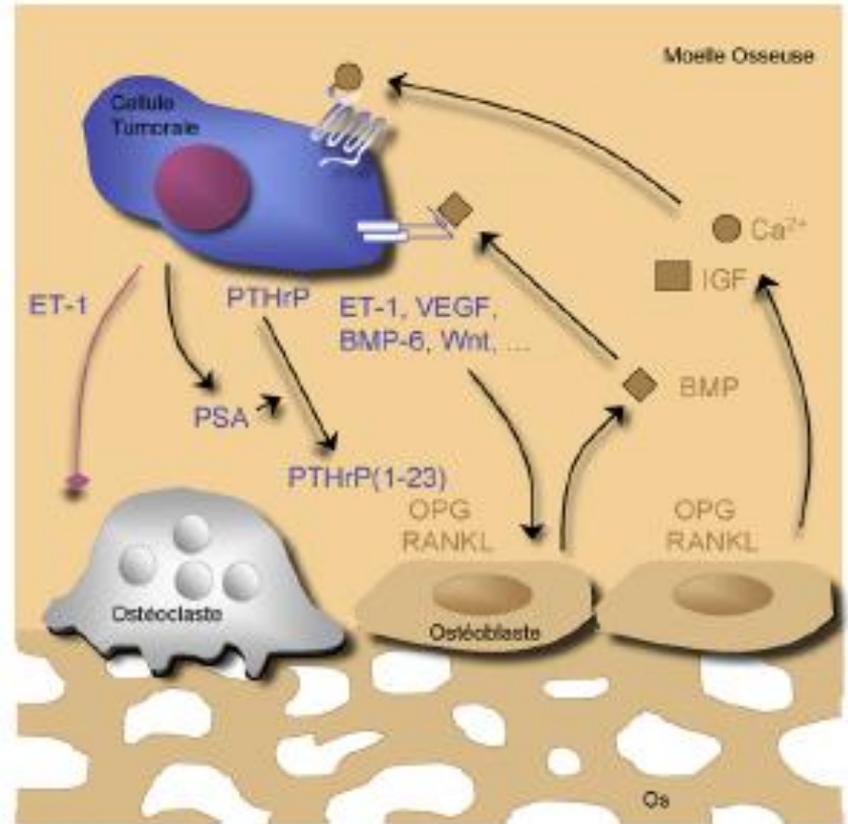
- Stimulation de la résorption osseuse
 - PTH-rP > +RANK; > -OPG
- Inhibition de la formation osseuse
 - DKK-1
- Contribution Tissu osseux
 - TGF β stimule sécrétion F. pro-ostéolytiques.



Clézardin

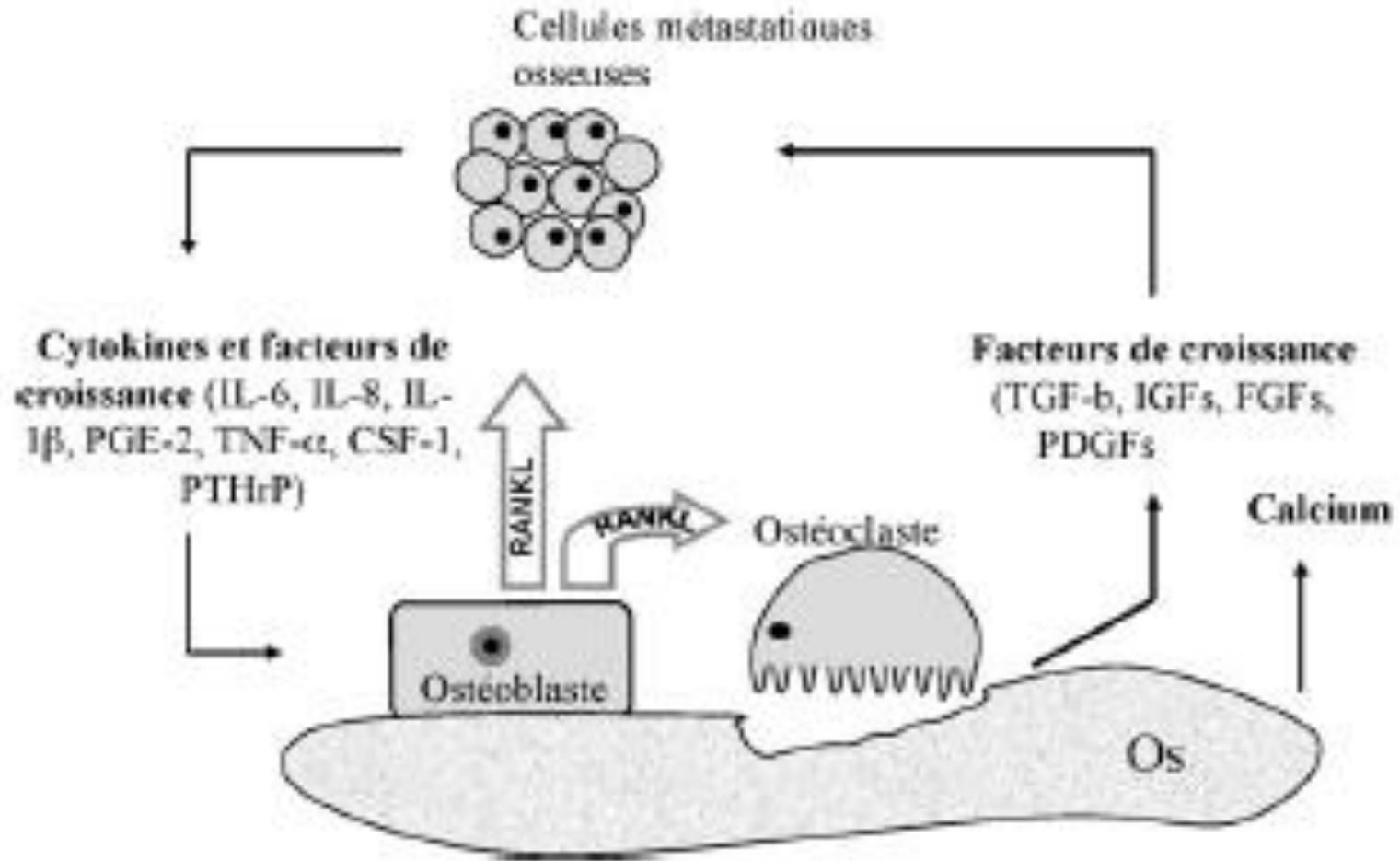
Mécanismes associés aux M. Ostéocondensantes

- 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 ^{ère} 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

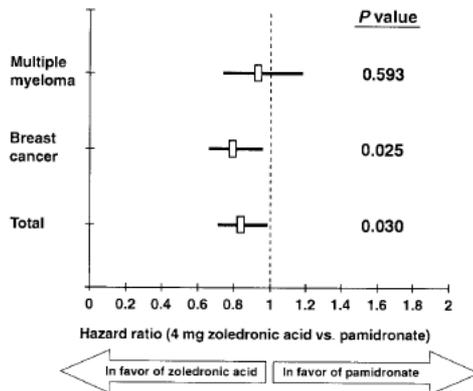


FIGURE 3. Relative risk ratios for skeletal-related events (including hypercalcemia of malignancy) in patients treated with 4 mg zoledronic acid versus those treated with 90 mg pamidronate.

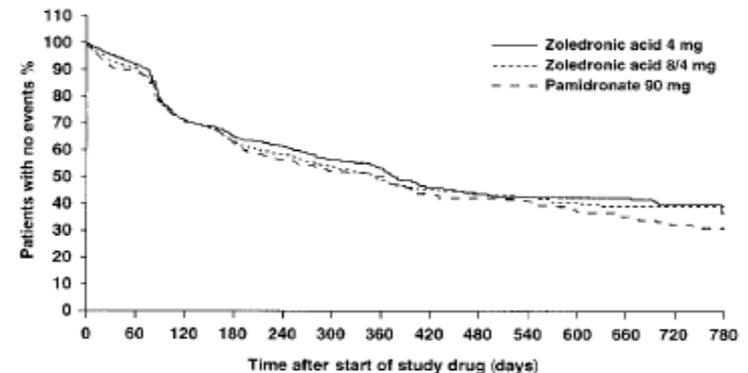


FIGURE 2. Kaplan-Meier estimate of the median time to first skeletal-related event (including hypercalcemia of malignancy) in each treatment group.

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

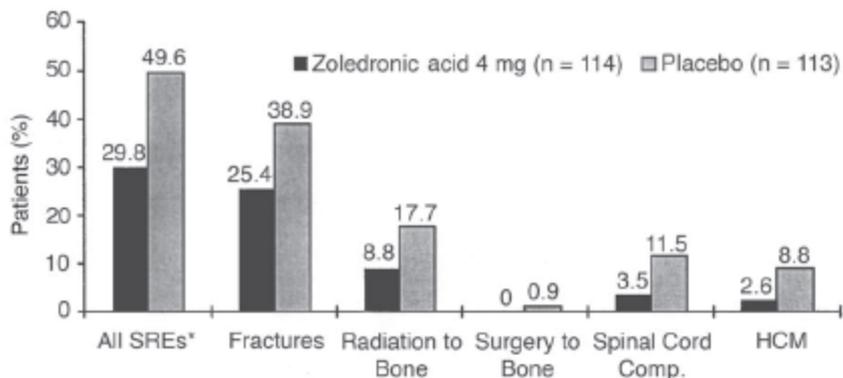
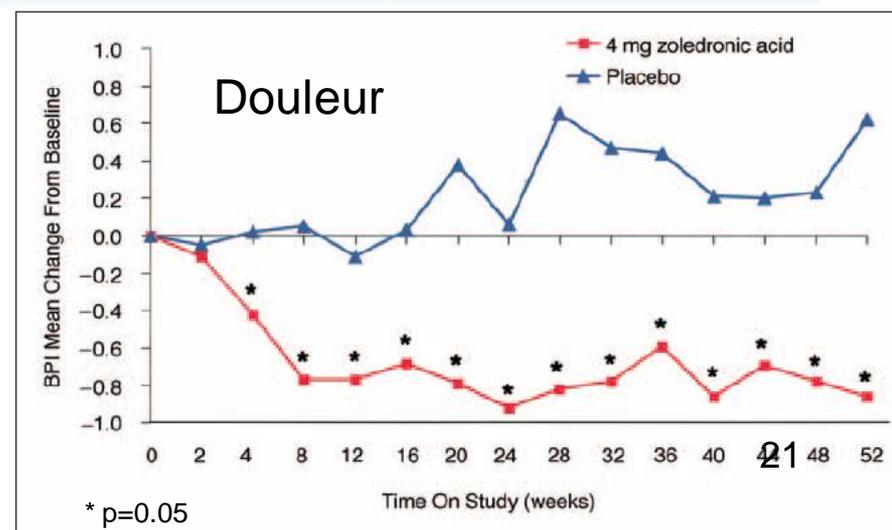


Fig 1. Proportion of patients with each type of skeletal-related event (SRE). Comp, compression; HCM, hypercalcemia of malignancy. (*), excluding HCM.



* 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?

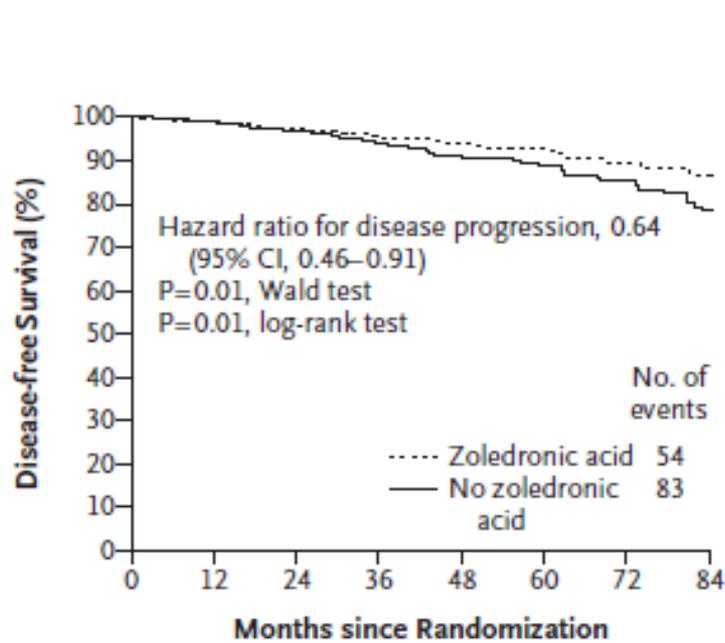
- Cancer du sein, préménopause
 - T1-T2; N+/-;RE+/-;RP+/-; pas CT post op
- Randomisées
 - Gosérintine +TAM ou +anastrozole associé ou non à A. Zolédronique
- Objectif: survie sans maladie
(quelque soit l'événement)

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

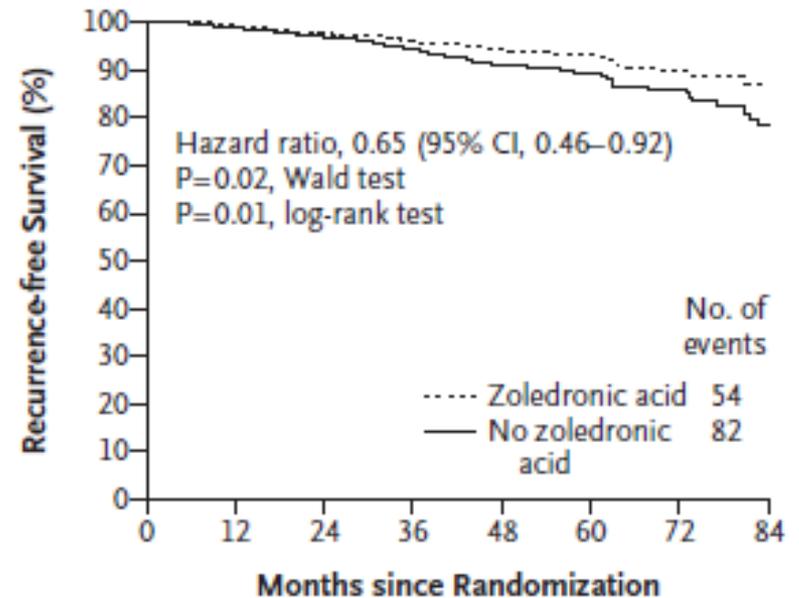
Benefice sur DFS et RFS:

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

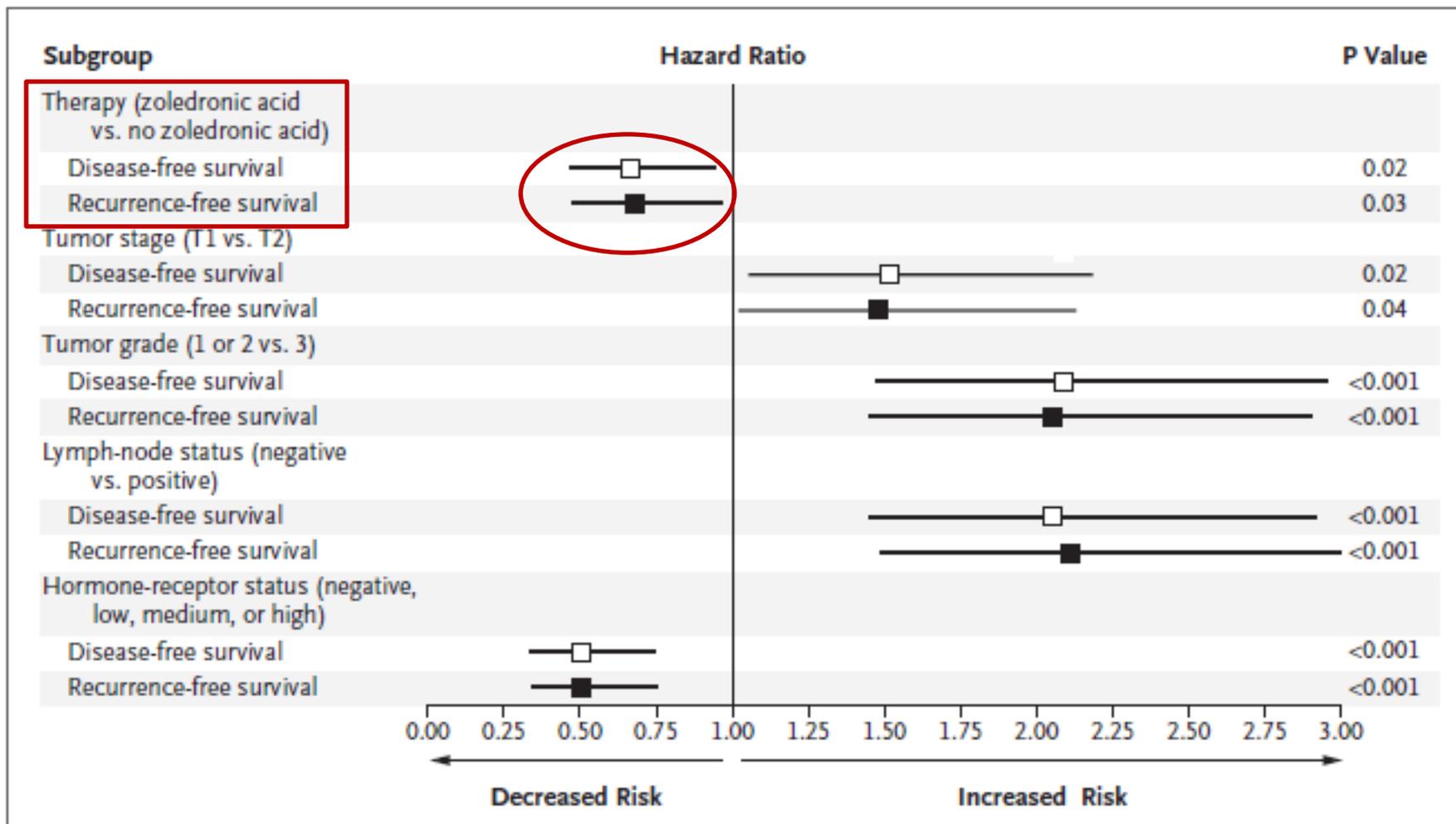


Figure 3. Results of Multivariate Analyses of Independent Variables for Disease-free Survival and Recurrence-free Survival.

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

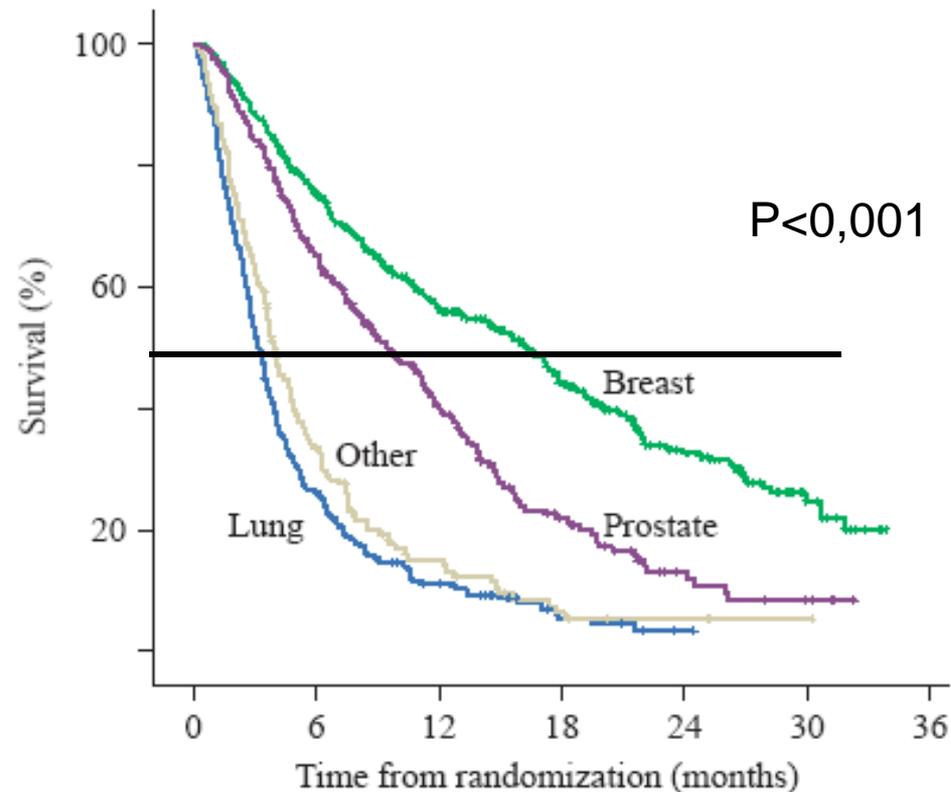
Effet de consolidation

- 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 ≥ 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

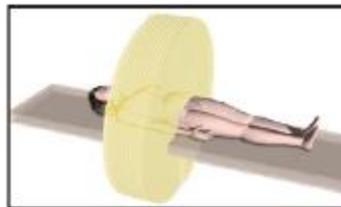
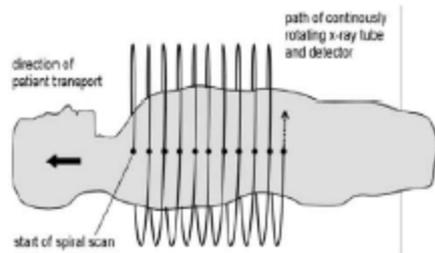
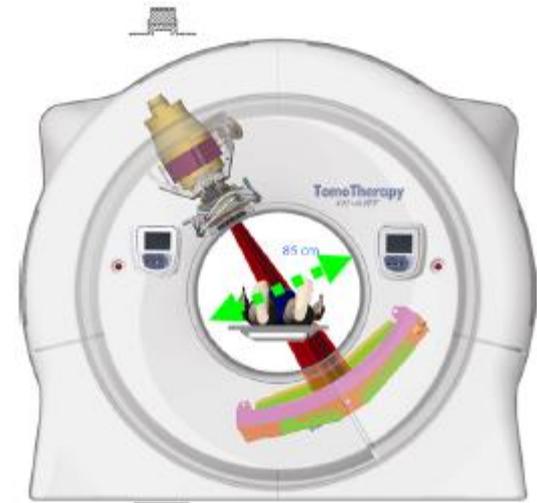
Mono Fract

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

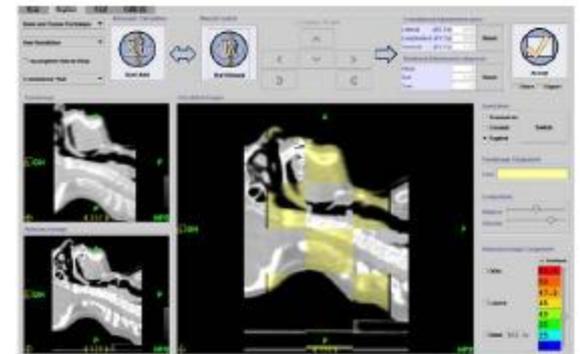
Nouvelles techniques/machines

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

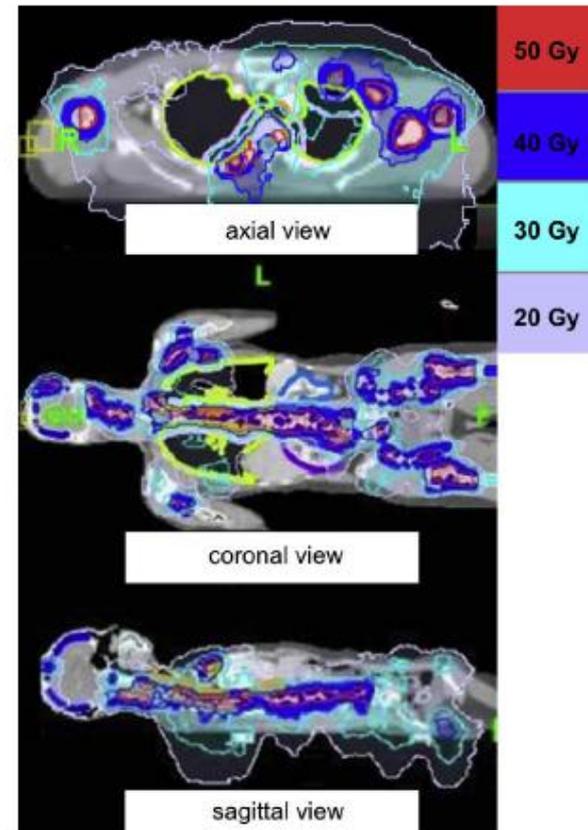
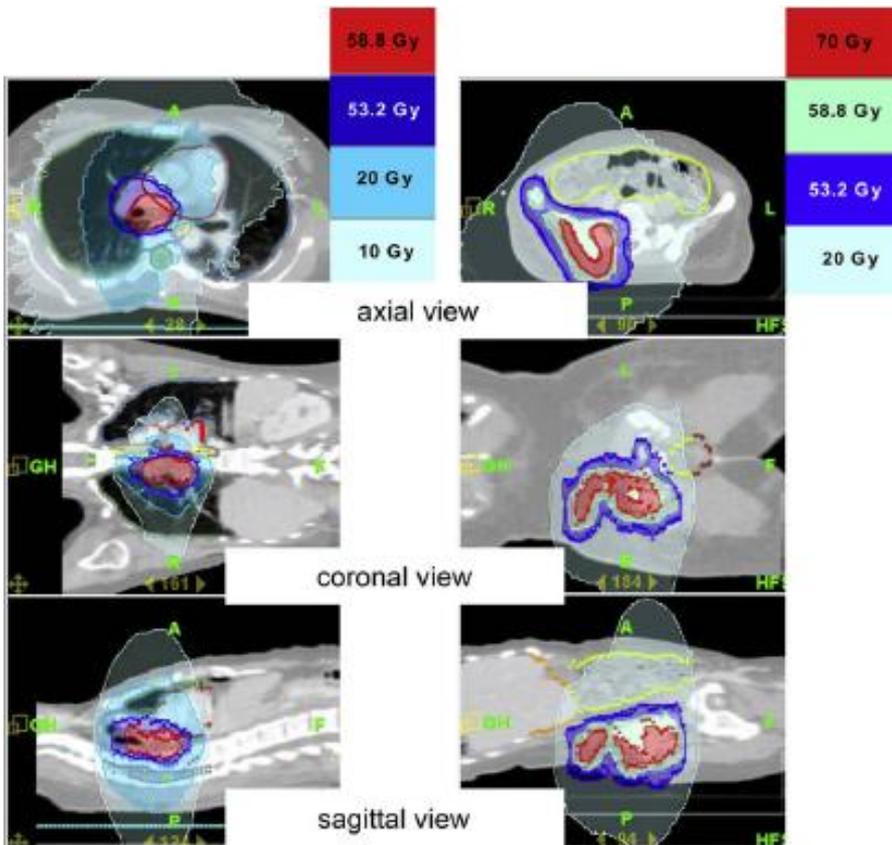
tomothérapie



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

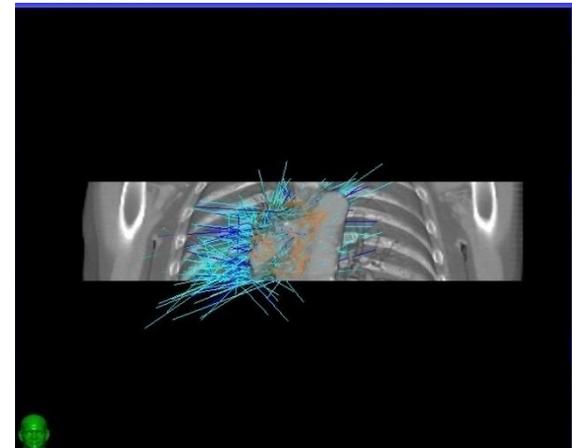
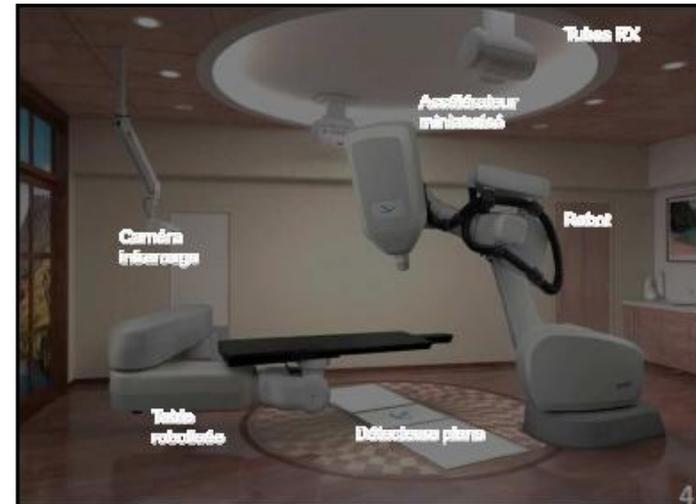


Irradiation de MO multiples à hautes doses

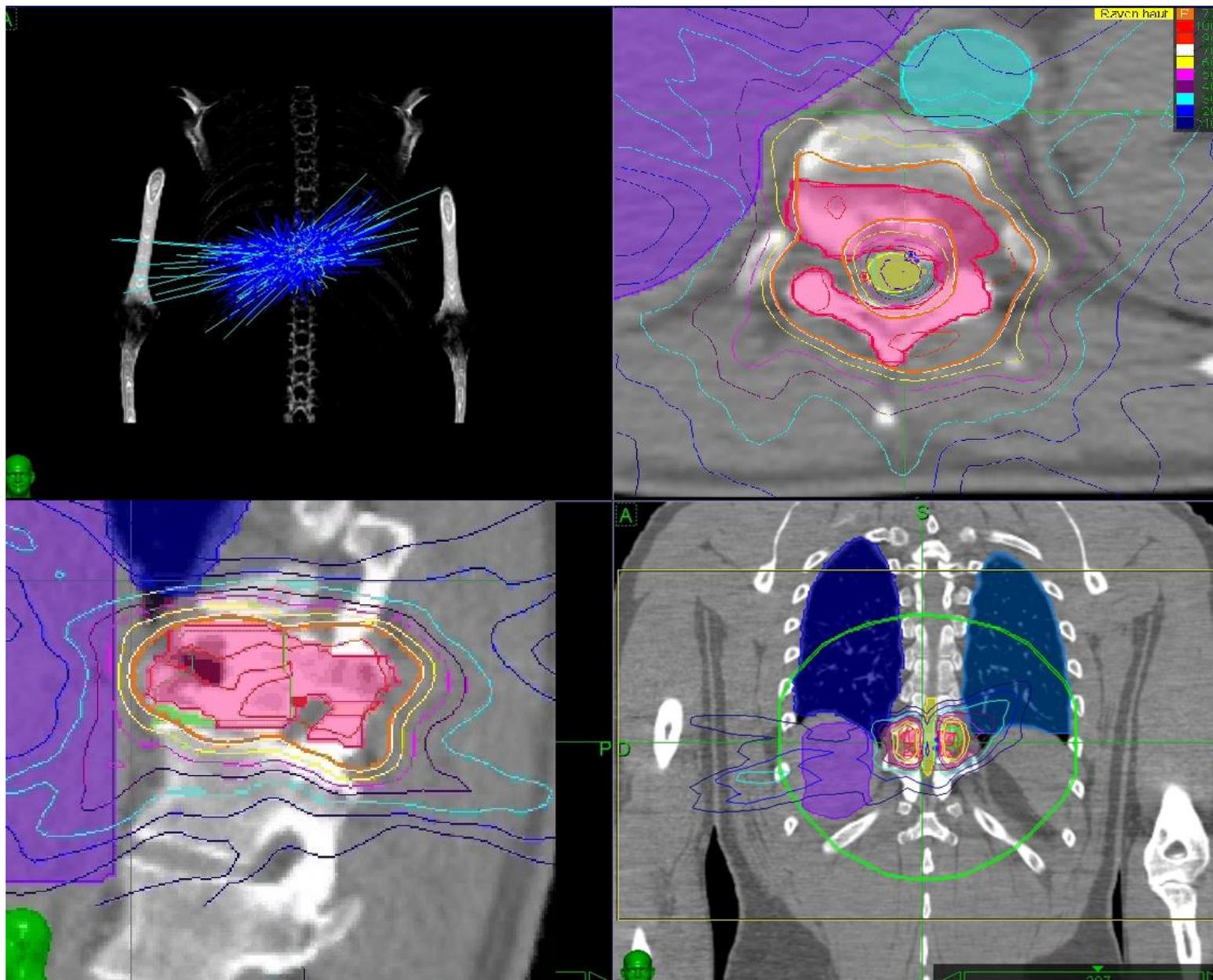


cyberknife

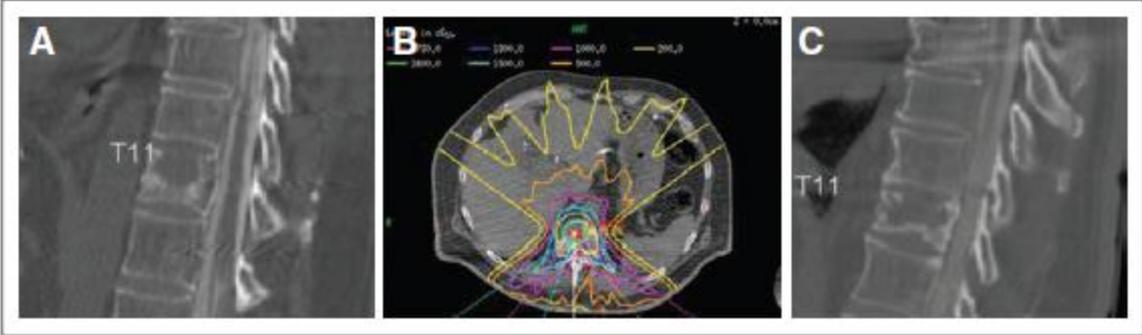
- Irradiation par de multiples faisceaux fins (100-150 f)
- Dose par fraction élevée
- Contrôle permanent de la position de la cible par
 - Vision artificielle
 - Programmation des mouvements
 - Réalisation d'images répétées : en règle tous les 3 faisceaux



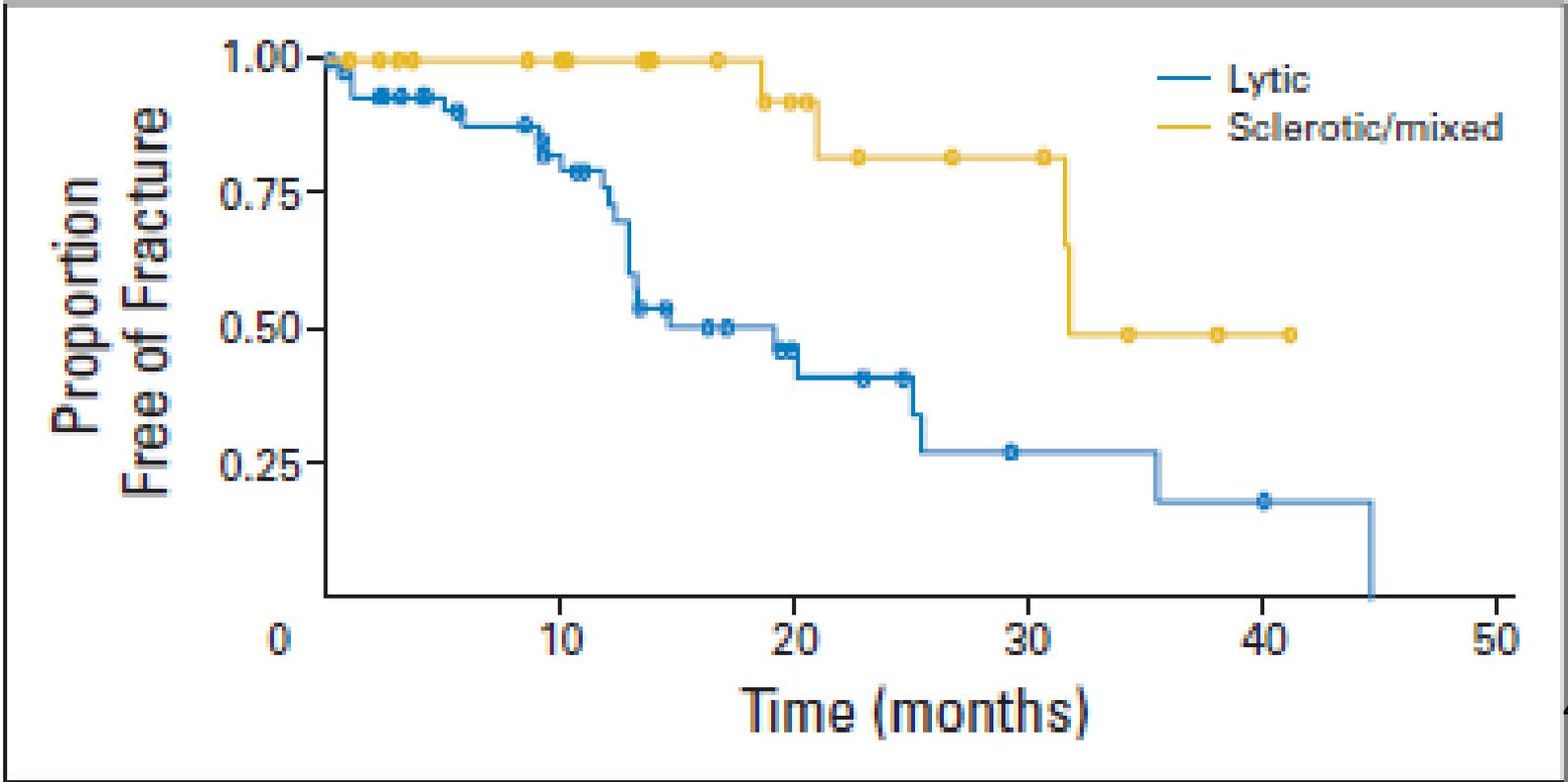
Métastase vertébrale irradiation avec limitation de la dose à la moelle



Mais risque d'affaissement de la vertèbre

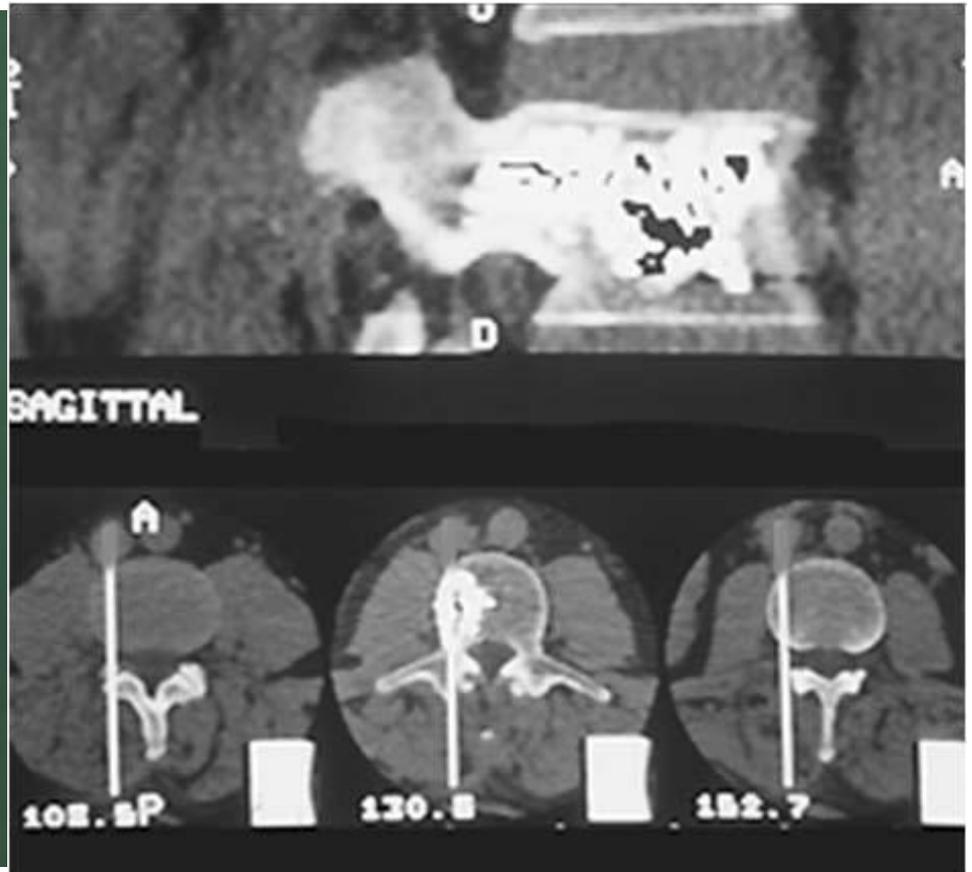


Rose JCO2008

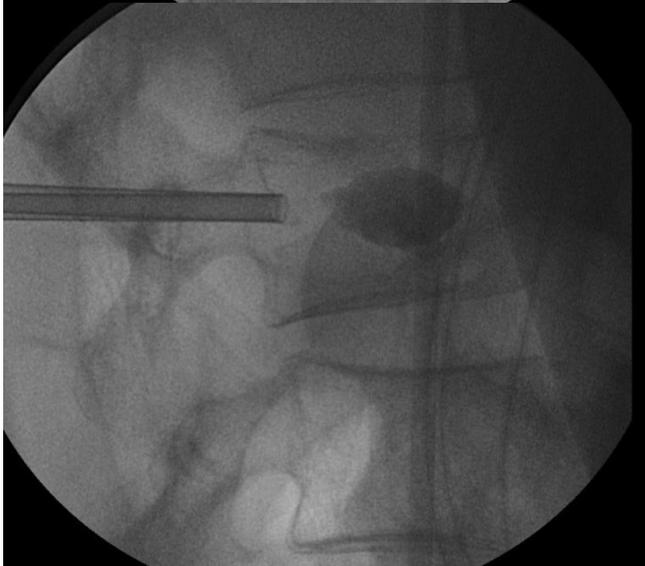
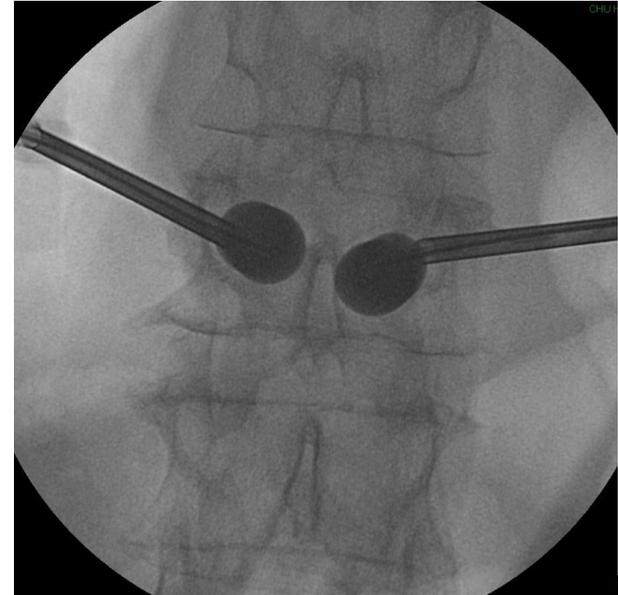
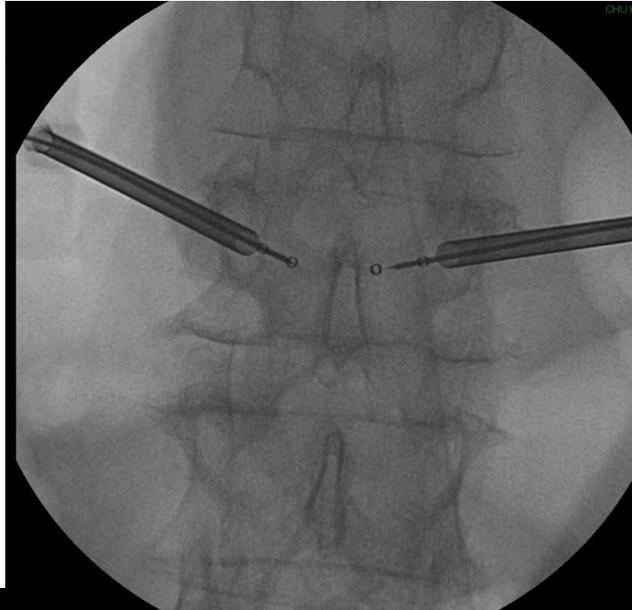


Cimentoplastie
et
autres techniques percutanées

Principe: Injection de ciment dans la métastase



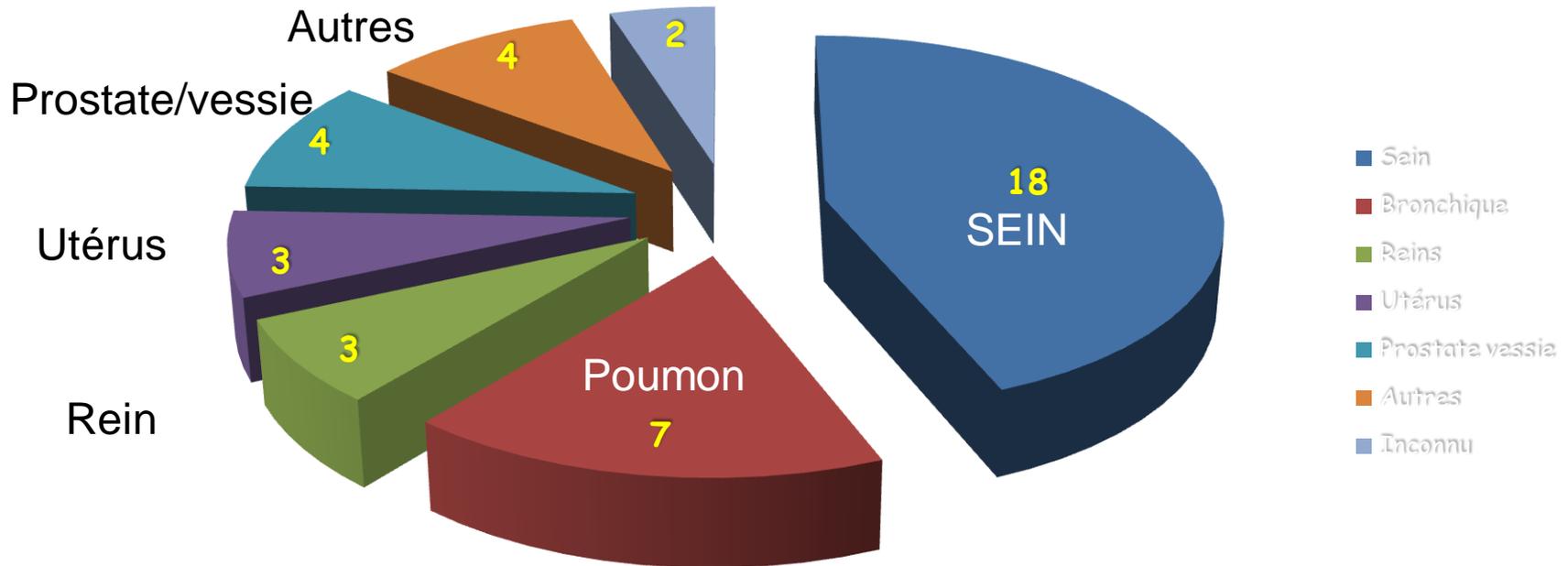
Kyphoplastie par ballon



A Gaston

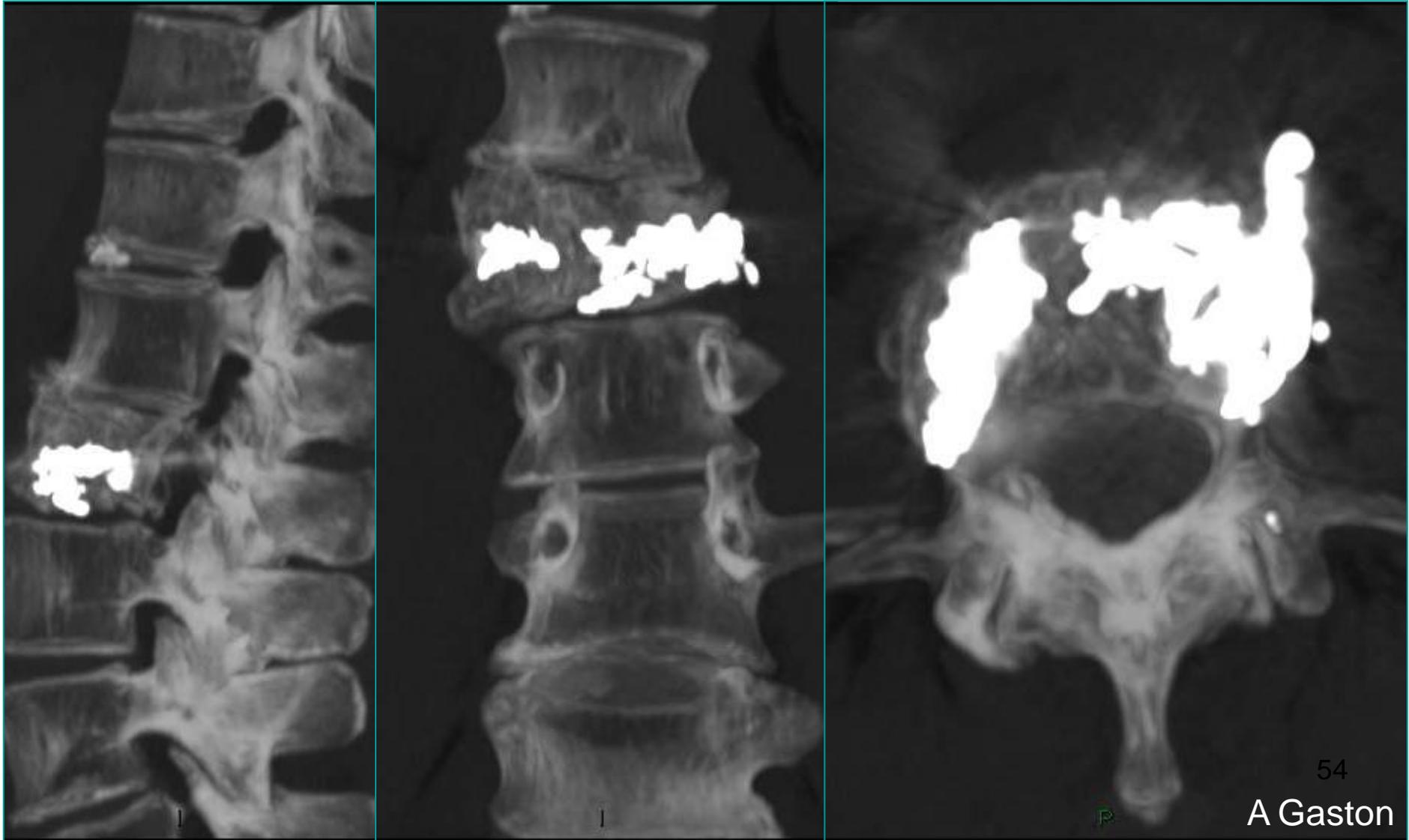
Métastases: Cancer Primitif

série de H Mondor 41 cas



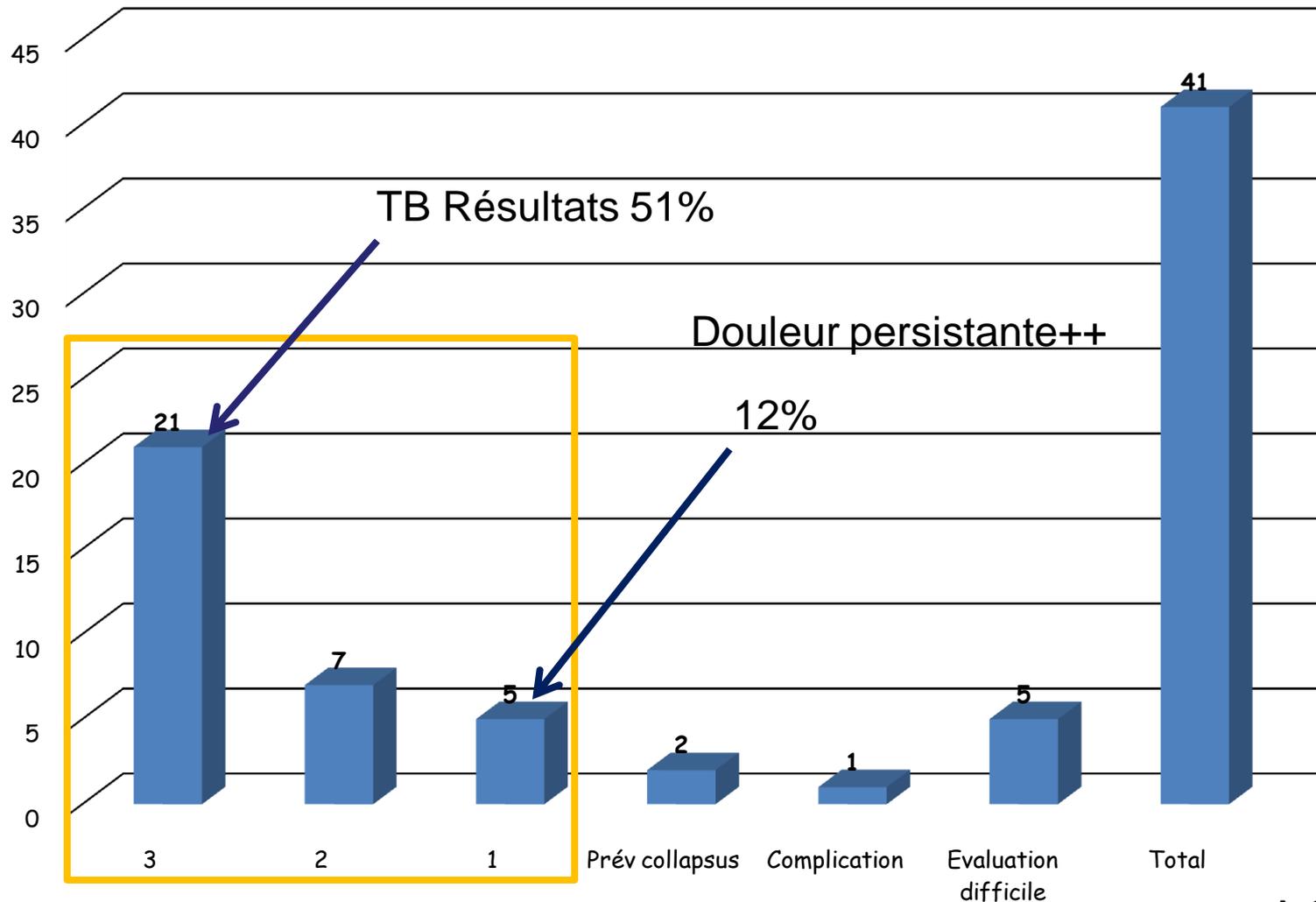
Ages 31-78 ans
Age moyen 59 ans

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



Métastases: résultats cliniques

Délais moyen de suivi: 6 mois



Autres techniques percutanées: Radiofréquence

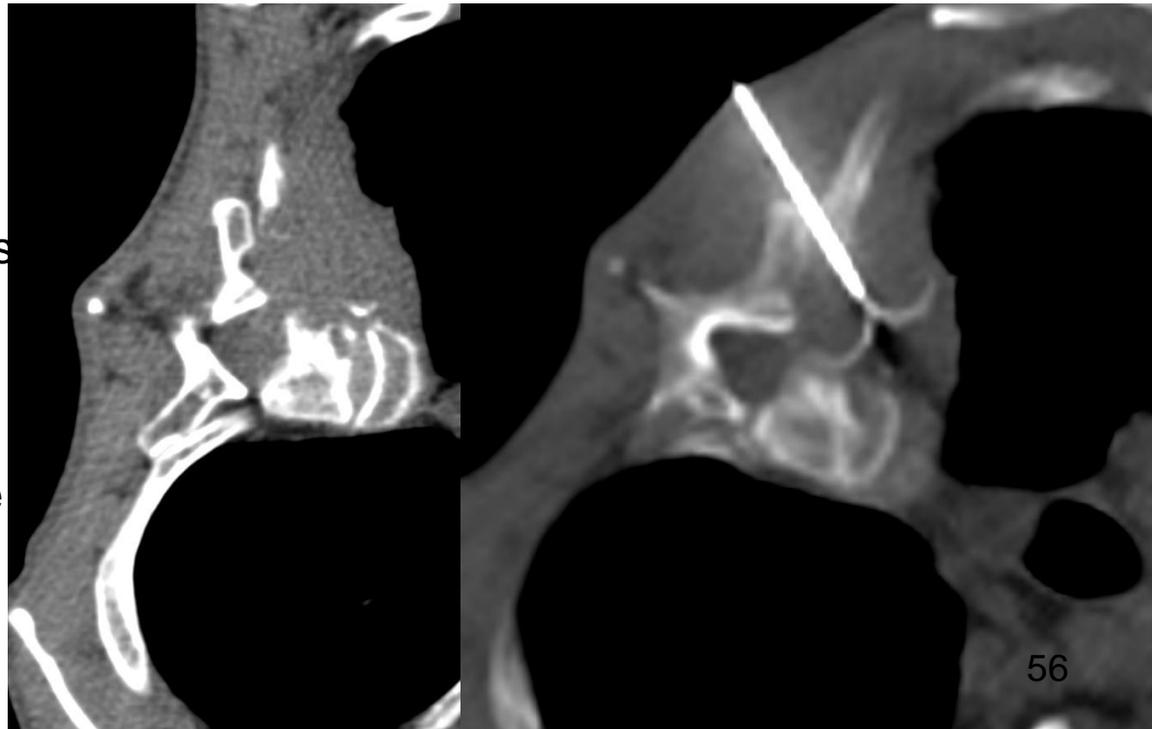
Indication masses
paravertébrales .

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

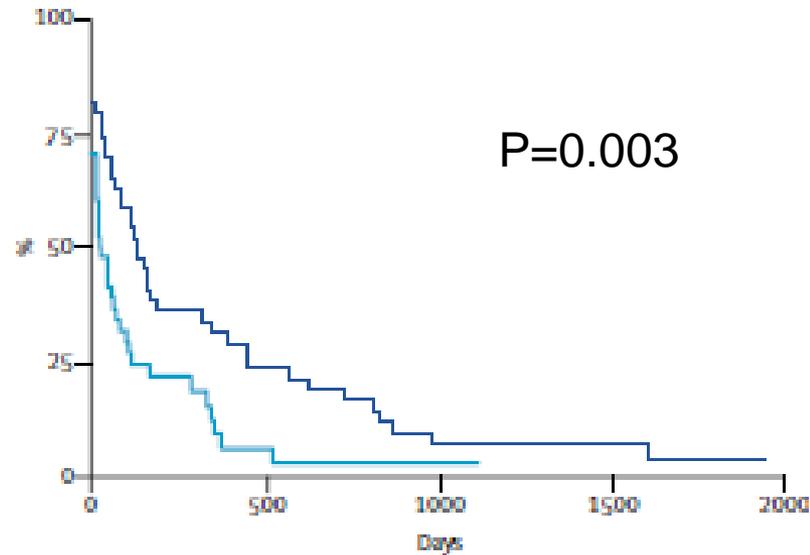
La compression médullaire comme modèle

- 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

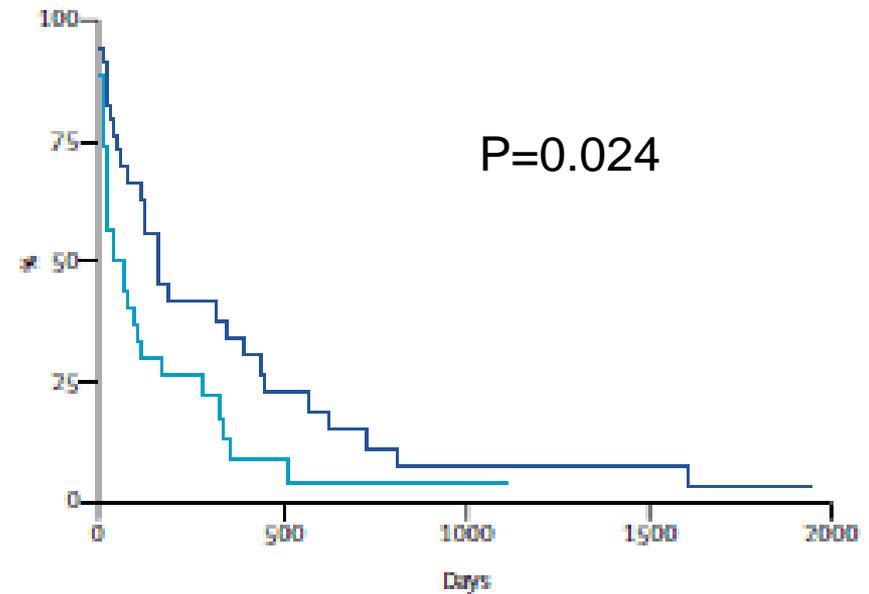
- après trt de tous les pts



Number at risk

	0	250	500	750	1000	1250	1500	1750	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



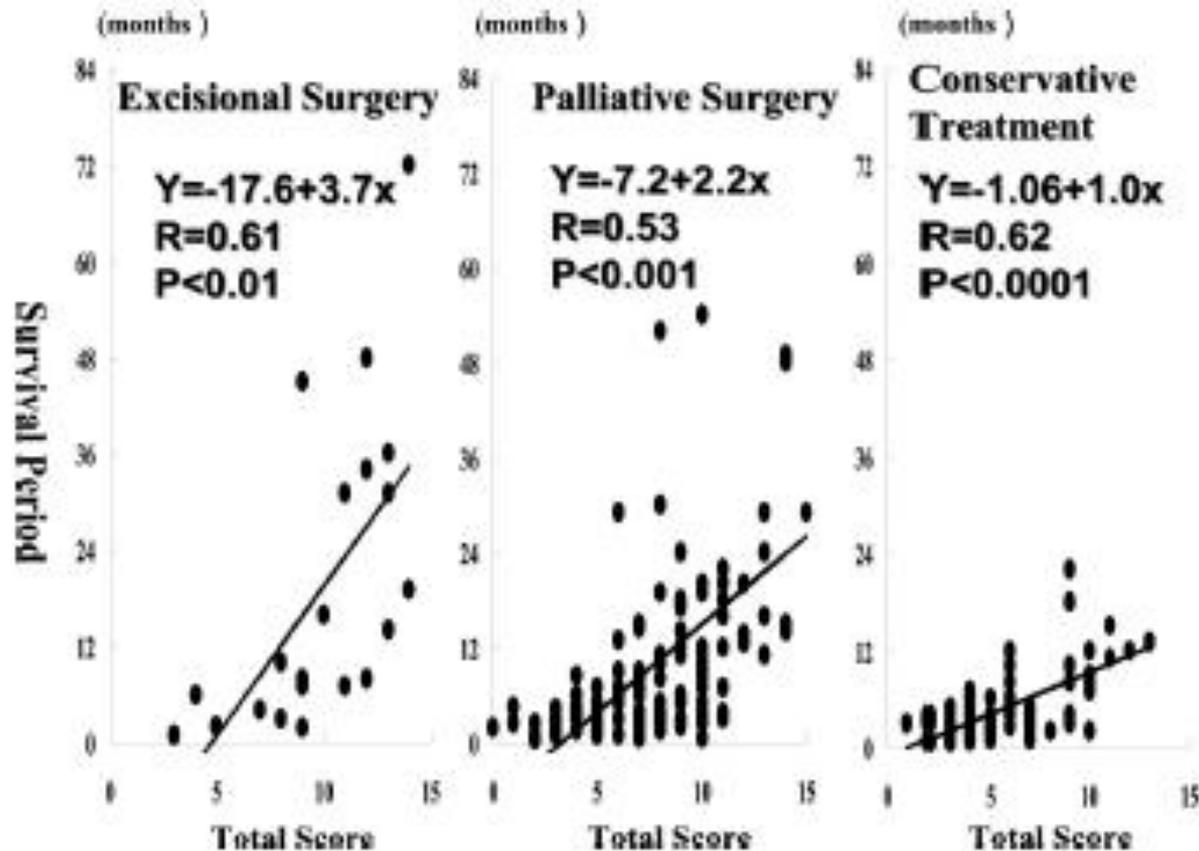
Number at risk

	0	250	500	750	1000	1250	1500	1750	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