

Mise à jour

2024

Métastases osseuses

10^{ème}
édition



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique

Pr. Cyrille Confavreux

Coordonnateur

Pr. Cédric Barrey - Dr Aurélie Bellière

Dr. Marie Brevet – Dr. Chantal Decroisette -

Pr. Jean-Baptiste Pialat - Pr Nicolas Girard

Dr. Agnès Tescaru -- Dr Philippe Chaudier

Dr Marielle Le Bon – Dr Nicolas Stacoffe – Dr Etienne Massardier

Et le comité de rédaction de l'édition 2024.

Une édition



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0



SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE	2
GROUPE DE TRAVAIL METASTASES OSSEUSES	5
COMITE DE RÉDACTION	6
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUE	7
CONTEXTE GENERAL DES METASTASES OSSEUSES DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE	8
1. Définition.....	8
2. Quatre points physiopathologiques essentiels à retenir	8
3. Epidémiologie	8
4. Evènements osseux	10
ROLE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE	12
1. Quelle est la place de la scintigraphie osseuse aux biphosphonates ?	12
1.1 Quelles sont les performances de la scintigraphie osseuse ?.....	12
1.2 Qu'appelle-t-on « flare up » ?	12
2. Quelle est la place de la scintigraphie TEP-FDG ?	13
3. Quelle est la place de la scintigraphie osseuse TEP-18FNa ?	13
TECHNIQUES D'HISTOLOGIE ET DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DES METASTASES OSSEUSES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES	15
1. Quel site biopsier ?	15
2. Comment conditionner les biopsies osseuses sur le plan anatomo-pathologique ?	15
3. Quel est le rôle de l'immunohistochimie ?	15
4. Est-il possible de réaliser les techniques de biologie moléculaire sur les biopsies osseuses ?	16
CHIMIOThERAPIE, ThERAPIES CIBLEES ET IMMUNOTHÉRAPIE	17
1. Existe-il des différences d'efficacité des traitements systémiques du cancer broncho-pulmonaire sur les métastases osseuses ?	17
1.1 Chimiothérapie	17
1.2 Thérapies ciblées.	17
1.3 Immunothérapies	17
2. Doit-on tenir compte de l'importance de l'extension osseuse pour le choix du traitement et l'adaptation des doses ?	18
TRAITEMENT OSSEUX SYSTEMIQUE DES METASTASES OSSEUSES	19
1. Quelle est la place de la vitamine D et des apports phosphocalciques ?	19
2. Quelle est la place du traitement anti-résorptif osseux ?.....	20
2.1 Quel est le rationnel à utiliser un traitement anti-résorptif osseux dans les métastases osseuses d'un cancer broncho-pulmonaire ?	20
2.2 Quand débiter un traitement par anti-résorptif ?.....	23
2.3 Quelles sont les précautions avant mise en route du traitement anti-résorptif ?	23
2.4 Quelles sont les modalités du traitement anti-résorptif osseux ?.....	23
TRAITEMENT LOCAL DE LA METASTASE OSSEUSE PAR RADIOTHERAPIE	26
1. Quand proposer la radiothérapie (préventive, antalgique, ou à visée curative) ?	26
1.1 Traitement de la douleur :	26
1.2 Prévention de la morbidité de la métastase osseuse.....	26
1.3 Métastase vertébrale avec compression médullaire.....	27
1.4 Traitement adjuvant post-opératoire.....	29
1.5 Traitement d'oligo-métastases à visée « ablative »	29
1.6 Nouvelle notion : irradiation préventive d'une complication osseuse des métastases osseuses à haut risque	29



2. Quelle dose/fractionnement de radiothérapie ?	30
2.1 La radiothérapie conformationnelle (3D et IMRT)	30
2.2 La radiothérapie en conditions stéréotaxiques	31
3. Peut-on faire une irradiation tout en poursuivant le traitement systémique de chimiothérapie ou de thérapies ciblées (quelle drogue et quel délai d'interruption) ?	36
3.1 Cas de l'irradiation osseuse à visée symptomatique	36
3.2 Cas de l'irradiation stéréotaxique.....	36
4. Possibilité de ré-irradiation	37
5. La radiothérapie a-t-elle un effet mécanique ?	37
6. Conclusion	37
TRAITEMENT LOCAL DE LA METASTASE OSSEUSE EN RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE	41
1. Quel est le principe et l'intérêt de la cimentoplastie dans les métastases osseuses du cancer du broncho-pulmonaire ?	41
2. Quelle zone peut-on traiter par cimentoplastie (rachis, bassin, os longs) ?	41
3. Quelles sont les indications de cimentoplastie ?	41
4. Quelles sont les contre-indications de la cimentoplastie ?	42
5. Quelles sont les complications de la cimentoplastie ?	42
6. Quelle est la place de la cimentoplastie dans les métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire ?	43
7. Quelle est la place des autres techniques percutanées dans les métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire ?	43
CHIRURGIE DES METASTASES OSSEUSES DES MEMBRES	45
1. Quels sont les principes généraux du traitement chirurgical ?	45
2. Quelles sont les indications chirurgicales dans le traitement des métastases osseuses des membres? . 45	
2.1 Chirurgie préventive	45
2.2 Traitement des fractures pathologiques	46
2.3 Traitement des douleurs sévères	46
2.4 Cas particulier des lésions acétabulaires	46
3. Quels sont les examens à réaliser pour la décision thérapeutique chirurgicale ?	46
4. Quelles sont les techniques chirurgicales disponibles (ostéosynthèse – arthroplastie) et les localisations à traiter ?	47
4.1 Ostéosynthèse	47
4.2 Arthroplasties	50
5. Quelles sont les complications spécifiques des prises en charge chirurgicales orthopédiques ?	52
CHIRURGIE DES METASTASES OSSEUSES RACHIDIENNES	53
1. Introduction	53
2. Quel bilan est nécessaire pour caractériser localement la lésion du rachis en vue de déterminer son opérabilité ?	53
3. Quelles sont les techniques neurochirurgicales disponibles pour prendre charge une métastase rachidienne ?	54
4. Quels sont les critères décisionnels de l'indication opératoire ?	56
4.1 Critères locaux	56
4.2 Critères liés à la maladie cancéreuse.....	58
4.3 Critères liés à l'état global du patient.....	58
4.4 Stratégie décisionnelle	58
5. Quelles sont les contre-indications chirurgicales ?	59
6. Quelles sont les contraintes et effets secondaires d'une neurochirurgie rachidienne ?	59
LA RCP – OOS (RCP D'ONCOLOGIE OSSEUSE SECONDAIRE)	60
1. Quel est le domaine d'intervention de la RCP métastases osseuses ?	60
2. Quelles sont les questions posées en RCP métastases osseuses ?	60
3. Quelles sont les « métiers » représentés ?	60
4. Quelles sont les techniques disponibles pour la prise en charge ?	60
6. Quelle démarche médicale peut-on proposer devant un patient douloureux métastatique osseux ?	62
7. Comment bien préparer la RCP métastase osseuse d'un patient ?	62
REFERENCES	64



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS..... 69
MENTIONS LEGALES ET LICENCE..... 70

GROUPE DE TRAVAIL METASTASES OSSEUSES

Pr Cyrille Confavreux (coord.)

INSERM UMR 1033 – Université de Lyon, France
Centre Expert en Métastases Osseuses et Oncologie Osseuse Secondaire – CEMOS
Institut du Cancer des Hospices Civils de Lyon – IC-HCL
Service de rhumatologie sud, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, France

Pr Cédric Barrey

Laboratoire de biomécanique, ENSAM Paris & Université de Lyon, France
Service de neurochirurgie C - Chirurgie du rachis, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, France.

Dr Aurélie Bellière

Service de radiothérapie,
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France.

Pr Marie Brevet

Lyon, France

Dr Chantal Decroisette

Service d'oncologie médicale ,
Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Etienne Massardier

INSERM UMR 1033 – Université de Lyon, France
Centre Expert en Métastases Osseuses et Oncologie Osseuse Secondaire – CEMOS
Service de Chirurgie Orthopédique
Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France.

Pr Françoise Mornex

Service de radiothérapie-oncologie,
Centre Hospitalier Lyon Sud, Institut du Cancer des Hospices Civils de Lyon, France.

Pr Jean-Baptiste Pialat

CREATIS CNRS UMR 5220 – INSERM U1294 – Université de Lyon, France
Service de radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, France.

Dr Agnès Tescaru

Service de médecine nucléaire, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France.

Dr Philippe Chaudier

INSERM UMR 1033 – Université de Lyon, France
Centre Expert en Métastases Osseuses et Oncologie Osseuse Secondaire – CEMOS
Service de chirurgie orthopédique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, France.

Dr Marielle Le Bon

Service de radiothérapie-oncologie,
Centre Hospitalier Lyon Sud, Institut du Cancer des Hospices Civils de Lyon, France.

Experts Invités :

Dr Julien Wegrzyn

Service de chirurgie orthopédique de Lausanne, Suisse.

Pr Nicolas Girard

Université de Versailles Saint Quentin, France
Institut du Thorax Curie Montsouris, Institut Curie, Paris, France



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Mme ALIOUAT Amira	Grenoble	Dr. LE GALL Thibault	St Etienne
Dr. ARBIB François	Grenoble	Dr. LEONCE Camille	Lyon
Dr. ARDIN Camille	Grenoble	Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon
Dr. ARPIN Dominique	Villefranche / Saône	Dr. LUCENA e SILVA Ibrantina	Lyon
Dr. AUPECLE Bertrand	Valence	Dr. LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr. AVRILLON Virginie	Lyon	Dr. MAGNE Fanny	Lyon
Dr. BARANZELLI Anne	Chambéry	Dr. MARICHY Catherine	Vienne
Dr. BARRILTAULT Marc	Lyon	Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon
Dr. BAULER Stephanie	Lyon	Dr. MAS Patrick	Lyon
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne	Dr. MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr. BEAUFILS Fabien	Lyon	Dr. MERLE Patrick	Clermont-Ferrand
Dr. BELJEBBAR Nassim	Lyon	Dr. MONCHARMONT Coralie	Lyon
Dr. BELLIERE Aurélie	Cl Ferrand	Dr. MORACCHINI Julie	Valence
Mme BENHAMOU Talia	Grenoble	Pr. MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Mme BERARD Camille	Lyon	Dr. MULSANT Pierre	Lyon
Dr. BERARDI Giulia	Grenoble	Dr. ODIER Luc	Villefranche/Saône
Dr. BERTON Elodie	Grenoble	Dr. PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie	Lyon	Dr. PAULUS JACQUEMET Valérie	Anncy
Dr. BOMBARDON Pierre	Lyon	Dr. PELLETIER Julie	Chambéry
Dr. BOULEDRAK Karima	Lyon	Dr. PELTON Oriane	Lyon
Dr. BOUSSAGEON Maxime	Lyon	Dr. PEROL Maurice	Lyon
Pr. BREVET Marie	Lyon	Dr. PERONNE Julien	Lyon
Mme BROSSARD Sylvie	Clermont Ferrand	Dr. PERROT Emilie	Lyon
Dr. BURLACU Daniela	Aurillac	Dr. PIERRET Thomas	Lyon
Dr. CAILLET Bruno	Lyon	Dr. PLUQUET Emilie	Anncy
Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont- Ferrand	Dr. RANCHON Florence	Lyon
Dr. CHALABREYSSE Lara	Lyon	Dr. RIVARD Laurine	Lyon
Dr. CHAPPUY Benjamin	Lyon	Dr. ROMAND Philippe	Thonon
Dr. CHEBIB Nader	St Etienne	Dr. SAKHRI Linda	Sassenage
Dr. CHUMBI-FLORES Washington René	Lyon	Dr. SANTONJA Camille	Clermont-Ferrand
Pr. CONFAVREUX Cyrille	Lyon	Dr. SINGIER Gaëtan	Lyon
Pr. COURAUD Sebastien	Lyon	Pr. SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Dr. DARRASON Marie	Lyon	Dr. SWALDUZ Aurélie	Lyon
Mr DEBEVE Lucas	Lyon	Dr. TABUTIN Mayeul	Lyon
Dr. DECROISSETTE Chantal	Lyon	Dr. TANGUY Ronan	Lyon
Dr. DEMIR Sarah	Lyon	Dr. TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr. DESAGE Anne Laure	St Etienne	Dr. TEMPLEMENT Dorine	Anncy
Dr. DESSEIGNE Marine	St Etienne	Dr. THIBONNIER Lise	Clermont- Ferrand
Dr. DOMENACH Barbara	St Etienne	Dr. TIFFET Olivier	St Etienne
Dr. DOUGE Aurore	Clermont-Ferrand	Dr. TISSOT Claire	St Etienne
Dr. DREVET Gabrielle	Lyon	Pr. TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont- Ferrand	Dr. TOLEDANO Lea	St Etienne
Pr. DURUISSEAUX Michael	Lyon	Pr. TRONC François	Lyon
Dr. EKER Elife	Lyon	Dr. VEAUDOR Martin	Lyon
Dr. FALCHERO Lionel	Villefranche	Dr. WATKIN Emmanuel	Lyon
Pr. FERRETTI Gilbert	Grenoble	Dr. WESPISER Mylène	Lyon
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon		
Dr. FOREST Fabien	St Etienne		
Pr. FOURNEL Pierre	St Etienne		
Dr. FREYMOND Nathalie	Lyon		
Dr. GALVAING Gérard	Clermont-Ferrand		
Dr. GERINIERE Laurence	Lyon		
Dr. GILLES Romane	Lyon		
Dr. GROLLEAU Emmanuel	Lyon		
Dr. GUILLOT Aline	St Etienne		
Dr. HAMMOU Yassine	Lyon		
Mme HERBRETEAU Marie	Clermont		
Dr. HERREMAN Chloé	Chambéry		
Dr. HOMINAL Stéphane	Anncy		
Dr. HUMBERT Damien	Lyon		
Dr. JANICOT Henri	Clermont-Ferrand		
Dr. JEANNIN Gaëlle	Clermont-Ferrand		
Dr. JOUAN Mathilde	Lyon		
Dr. LAFITE Claire	Lyon		
Dr. LAMKHIOUED Mehdi	Lyon		
Dr. LATTUCA Mickaël	Chambéry		
Dr. LE BON Marielle	Lyon		

Participants invités des autres régions

Dr. BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr. BOTTICELLA Angela	Paris
Dr. FEIRRERA Marion	Tours
Dr. GERVAIS Radj	Caen
Pr. GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr. GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr. GUISIER Florian	Rouen
Dr. KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr. LARIVE Sébastien	Macon
Dr. LAVAUD Pernelle	Paris
Dr. LE TREUT Jacques	Marseille
Pr. MONNET Isabelle	Créteil
Dr. NAKAD Assaad	Bar Le Duc
Dr. MUSSOT Sacha	Paris
Dr. PELONI Jean Michel	Aquitaine
Dr. RAIMBOURG Judith	Nantes
Dr. ROCH Benoit	Montpellier
Pr. ZALCMAN Gérard	Paris

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUE

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, du type histologique, et des caractéristiques moléculaires. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie

CONTEXTE GENERAL DES METASTASES OSSEUSES DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

1. Définition

Les métastases osseuses correspondent à des cellules tumorales qui proviennent d'une tumeur maligne primitive et qui se sont localisées à distance dans le tissu osseux. Elles reproduisent plus ou moins fidèlement les caractéristiques morphologiques et biologiques de la tumeur primitive.

2. Quatre points physiopathologiques essentiels à retenir

-La survenue des métastases osseuses n'est pas un événement aléatoire. Il existe un véritable tropisme osseux de certains types tumoraux. Lors de la dissémination à l'os, les cellules tumorales utilisent un mécanisme similaire au mécanisme physiologique des cellules souches hématopoïétiques pour rejoindre la niche des cellules souches hématopoïétiques dans l'os en utilisant notamment un système de guidage chimique que l'on appelle chimiotactisme. Dans ce système, les cellules tumorales expriment un récepteur et remontent un gradient de concentration de chimiokines produites par l'os. Le premier couple chimiokine/récepteur mis en évidence est CXCL12/CXCR4 (1–3). Il existe des arguments suggérant que certains clones d'adénocarcinome pulmonaire exprimant RANK se guideraient sur le gradient RANKL produit par l'os.

-En l'état actuel des connaissances, ce n'est pas la cellule tumorale elle-même qui résorbe directement l'os mais elle détourne à son profit l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes normaux présents dans le tissu. Indépendamment de l'aspect ostéolytique ou ostéocondensant de la métastase, il se crée localement, entre la cellule tumorale et les cellules osseuses en place (ostéoblastes et ostéoclastes) une synergie que l'on appelle « cercle vicieux ». Le principe est que la cellule tumorale produit des facteurs qui stimulent la résorption osseuse et freinent la formation osseuse. L'augmentation de résorption libère des facteurs de croissance piégés dans la matrice osseuse qui stimulent à leur tour la croissance des cellules tumorales générant un cercle vicieux.

-Au site osseux, les cellules tumorales sont en interactions avec de multiples acteurs cellulaires (cellules immunes, osseuses, adipeuses, neuronales, vasculaires) formant autant de « niches ».

-Les métastases osseuses sont à l'origine de complications spécifiques. La prise en charge des patients métastatiques osseux implique à la fois un traitement global et une prise en charge spécifique osseuse locale et systémique.

3. Epidémiologie

Le cancer broncho-pulmonaire est le troisième cancer en France avec 55 000 cas par an (4). Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur très ostéophile. L'incidence des métastases osseuses est de l'ordre de 36% (5). Dans une série autopsique de cancer broncho-pulmonaire, Nottebaert a retrouvé une prévalence de métastases osseuses de 52% (6). Il est possible qu'avec les progrès de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires, nous observions une augmentation de l'incidence des métastases osseuses qui n'avaient pas un laps de temps suffisant pour se développer auparavant étant donné l'agressivité de la maladie. Des registres tels que celui du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results program*) aux Etats-Unis, ont permis d'analyser 25646 patients avec des métastases osseuses de cancer du poumon toute histologie confondue. Les auteurs ont observé que les facteurs liés à une plus grande survenue de métastases osseuses étaient : le sexe masculin, une taille tumorale >2 cm, un nombre élevé de sites métastatiques et un envahissement ganglionnaire (7).

La médiane de survie des cancers broncho-pulmonaires métastatiques au niveau osseux était jusqu'à présent extrêmement réduite. Les révolutions actuelles liées à la médecine personnalisée en fonction du profil moléculaire (inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR) et l'avènement de l'immunothérapie anti-tumorale ouvrent considérablement l'espérance de survie pour certains malades, rendant encore plus important pour ces patients la considération d'une bonne santé osseuse.

Différents éléments comme l'histologie, l'extension métastatique ou le niveau de remodelage osseux peuvent impacter le pronostic global des patients. De plus la prise en compte de l'état global métabolique et musculaire (sarcopénie) sont des paramètres tout aussi importants de la survie des patients (8).

L'histologie et le profil moléculaire sont des points essentiels du pronostic. L'adénocarcinome est l'histologie la plus pourvoyeuse de métastases osseuses dans le cancer du poumon. Les progrès réalisés en biologie moléculaire pour les adénocarcinomes permettent peu à peu de distinguer les sous-groupes de patients sur le plan de l'affinité osseuse et du pronostic plus ou moins favorable (9).

Pour l'affinité osseuse, on sait que les tumeurs avec réarrangement d'*ALK* ont une faible propension à disséminer à l'os. A l'inverse, les tumeurs avec mutation *EGFR* ont une tendance plus importante à disséminer à l'os. Ceci a été observé par Confavreux *et al.* dans l'étude POU MOS (10), mais aussi par Doebele *et al.* (11), Bi *et al.* (12) et Fujimoto *et al.* (13). Une étude de registre réalisée aux Pays-Bas a montré qu'au diagnostic de cancer du poumon stade IV, l'incidence des métastases osseuses des tumeurs *EGFR* mutées était de 54% par rapport aux tumeurs non mutées (31%) soit un OR de 2.55 (95% CI 1.80–3.62). Le sur-risque est retrouvé aussi bien pour les délétions de l'exon 19 que pour les mutations L858R. Les tumeurs mutées *KRAS* G12A ont également une plus forte affinité osseuse que les tumeurs triple négatives (*EGFR*, *KRAS* et *ALK* sauvages) (42.9% vs. 31.5%; OR 2.26 (1.33–3.81)). Cet excès n'est pas forcément retrouvé pour les autres mutations de *KRAS* (G12C, G12V, G12D) (14).

Concernant le pronostic, les patients métastatiques osseux présentant une mutation *EGFR* conservent un meilleur pronostic que les patients atteints d'une tumeur triple négative (12). De plus l'existence de métastases osseuses ne modifie pas leur pronostic (respectivement 18,5 et 17,8 mois de médiane de survie globale). Ce n'est pas le cas pour les patients avec une tumeur mutée *KRAS* dont la survie médiane passe de 9,8 mois à 6,8 mois en cas de lésion osseuse (14). Dans cette analyse, la mutation *KRAS* n'était pas un facteur de mauvais pronostic par rapport aux triples négatifs. Cette donnée est débattue car dans une autre étude rétrospective, l'existence d'une mutation *KRAS* apparaît clairement comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients métastatiques osseux (survie médiane passant de 9,7 mois chez les non mutés à 3,7 mois chez les mutés *KRAS* ; $p=0,003$) (15). De même, sous réserve de l'effectif faible qui limite la puissance statistique, le caractère péjoratif de *KRAS* est retrouvé en prospectif dans la cohorte lyonnaise POU MOS d'adénocarcinome bronchique d'emblée métastatique osseux (8).

Le pronostic est également lié au **site métastatique**. Ainsi l'existence de métastases viscérales au diagnostic (hépatiques, pulmonaires) est associée à un pronostic beaucoup plus sombre que l'existence de métastases osseuses isolées. Ceci a été bien mis en évidence dans les cancers du sein (5,16,17). Le développement secondaire de métastases viscérales chez les patients atteints de métastases osseuses constitue un tournant évolutif de la maladie (18). Il semble exister une situation similaire dans le cancer du poumon non à petites cellules (14,19). Des études sont actuellement en cours pour distinguer le pronostic en fonction de chaque sous-type moléculaire.

Il existe un **remodelage osseux** physiologique chez tout individu. Les produits de la résorption osseuse par les ostéoclastes sont libérés dans la circulation sanguine et peuvent être dosés. On utilise classiquement en clinique le CTX sérique et le NTX urinaire qui sont des produits de dégradation du collagène de type I. Le marqueur le plus accessible et courant est le CTX sérique. Il doit être dosé le matin à jeun avant 9 heures. Le marqueur de résorption le plus étudié dans le domaine des métastases osseuses est le NTXu. Il est élevé dans les deux types de métastases : ostéolytiques et ostéocondensantes. Un taux de NTXu élevé au moment du diagnostic est associé à une augmentation du risque de survenue d'évènement osseux et de décès dans les tumeurs solides dont les cancers broncho-pulmonaires (20). **Figure 1.**

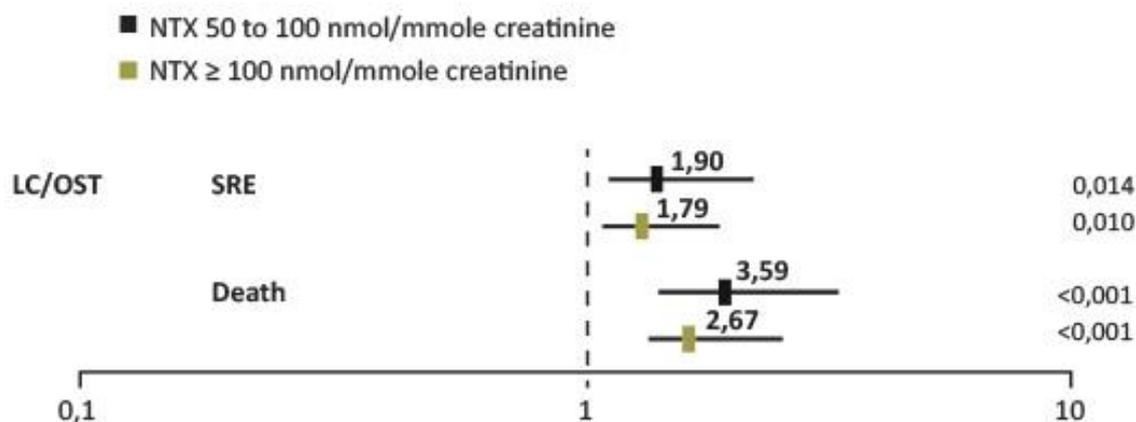


Figure 1 –Les marqueurs osseux prédisent le risque d'évènements osseux et de décès dans les tumeurs solides dont les cancers du poumon (20).

4. Evènements osseux

Bon nombre de métastases osseuses sont indolores et découvertes de façon fortuite sur le bilan d'extension. Lorsqu'elles deviennent cliniques, les douleurs osseuses sont le symptôme le plus courant (21). Elles sont uni- ou plurifocales, persistantes, d'installation insidieuse et progressivement croissantes pour devenir très intenses. Elles sont permanentes à recrudescence nocturne.

Les patients atteints de métastases osseuses sont à risque élevé de survenue de complications osseuses (*skeletal related events* – SRE). **On estime que 50 % des patients présentant des lésions osseuses développeront au moins un événement osseux s'ils ne reçoivent pas un traitement spécifique à visée osseuse** (22). Dans l'étude de Rosen concernant spécifiquement les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (23), il a été observé 48 % de complications osseuses avec 22 % de fractures pathologiques, 34 % de radiothérapie à visée antalgique, 5 % d'intervention chirurgicale et 4 % de compression médullaire. De plus, **les patients qui ont présenté un événement osseux ont un risque augmenté de survenue d'un nouvel événement osseux même dans un intervalle de temps court** (24). Enfin, le risque d'évènements osseux est influencé aussi par la localisation métastatique avec un risque particulièrement important au niveau des **os porteurs** (fémur et vertèbre). La plupart des événements osseux sont responsables d'une restriction de la mobilité voire d'un alitement et d'une impotence fonctionnelle avec les risques de complications de décubitus. Il s'ensuit une altération de leur qualité de vie (21) et des surcoûts importants (25). La survenue d'un premier événement osseux représente un tournant évolutif majeur et peut compromettre à court terme le pronostic vital (26). **Il est de plus fréquent d'avoir des difficultés chirurgicales et une mauvaise consolidation osseuse dans ces fractures pathologiques** (5). Une démarche préventive est nécessaire.

Rappel : on regroupe sous le terme d'événements osseux liés (*Skeletal Related Events*) aux métastases osseuses les manifestations suivantes :

- Les douleurs osseuses imposant le recours à une *radiothérapie palliative* à visée antalgique
- La survenue d'une *fracture pathologique*
- Le recours à une *chirurgie orthopédique préventive*
- La survenue d'une *compression médullaire*
- La survenue d'une *hypercalcémie maligne* (suivant les études, celle-ci n'est pas toujours comptée comme événement osseux et peut être classée indépendamment)

L'hypercalcémie peut prendre différentes formes, de silencieuse (asymptomatique) jusqu'à menaçante et mettre en jeu le pronostic vital. On parle alors de crise aiguë hypercalcémique (également appelée hypercalcémie maligne en référence à la gravité et non pas à l'origine tumorale) lorsque la calcémie corrigée est supérieure à 3,5 mmol/L. L'hypercalcémie peut survenir au décours de la maladie chez un patient métastatique osseux connu mais peut aussi être une forme d'entrée dans la maladie (hypercalcémie révélatrice). L'utilisation des antirésorptifs (bisphosphonate et dénosumab) beaucoup plus précocement dans l'évolution des métastases osseuses a considérablement réduit le risque de survenue des hypercalcémies.

$$\text{Calcémie corrigée (mmol/L)} = \text{calcémie mesurée (mmol/L)} + [(40 - \text{albuminémie en g/L}) / 40]$$

ROLE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE

1. Quelle est la place de la scintigraphie osseuse aux biphosphonates ?

1.1 Quelles sont les performances de la scintigraphie osseuse ?

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates, est une méthode pour explorer l'ensemble du squelette. Elle est largement disponible et induit une faible irradiation (4 mSv environ). Elle détecte les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles (2-18 mois avant). Dans la littérature, sa sensibilité et sa spécificité sont appréciées de façon variable selon les études (sensibilité 62-100% ; spécificité 61-100%). Classiquement, on considère que sa sensibilité est bonne surtout pour les métastases ostéocondensantes, mais que sa spécificité est médiocre pour le diagnostic des métastases osseuses ostéolytiques. La bonne sensibilité est expliquée par le fait qu'une métastase impliquant seulement 5% de la pièce osseuse suffit pour être détectable.

L'utilisation complémentaire de la SPECT-TDM (tomoscintigraphie couplée à un scanner low dose) améliore les performances de l'examen (sensibilité 98%, spécificité 81%) en permettant une excellente localisation. Cependant il faut noter qu'elle n'est réalisée que pour affiner l'analyse d'une lésion suspecte sur le balayage.

Les faux négatifs de la scintigraphie osseuse (10-20% selon les séries) sont essentiellement liés à des lésions ostéolytiques très agressives sans réaction ostéoblastique associée, comme c'est le cas après une radiothérapie et pour des cancers broncho-pulmonaires, du rein ou de la thyroïde. **Figure 2.**

La scintigraphie osseuse dans le cadre de bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire n'est pas indiquée si une TEP-FDG a déjà été réalisée car elle est moins performante.

Le lecteur trouvera les détails dans les références annexées (27-32).

1.2 Qu'appelle-t-on « flare up » ?

L'intensité de la fixation aux temps tardifs est corrélée avec le degré d'évolutivité des lésions, mais **pour certaines lésions initialement très lytiques, on peut au contraire assister, alors que le traitement oncologique est efficace, à une augmentation de la fixation due à la reconstruction osseuse concomitante (forte activité ostéoblastique) suite à la disparition du tissu tumoral** et même de l'apparition de nouveaux foyers de fixation. Comme les critères d'évolution reposent sur l'intensité et surtout sur le nombre de foyers hyperfixants, lors de l'évaluation de deux scintigraphies successives sous traitement, **une attention particulière devra être portée à la réponse globale (état général du patient, extension tissu mou et os) et à la chronologie pour ne pas rater un "flare up phenomenon"** (33). La visualisation des foyers d'hyperfixation apparemment supplémentaires correspond en réalité à des lésions préexistantes passées inaperçues en raison de l'absence de réaction ostéoblastique (27,30).

Le *flare* a été décrit pour des métastases osseuses provenant de tumeurs malignes très diverses (poumon, prostate, sein, ostéosarcome, lymphome). Cette accentuation des hyperfixations concernerait entre 15 et 30 % des patients. Les patients dont la scintigraphie osseuse montre un *flare* ont un pronostic analogue à ceux dont la scintigraphie objective une amélioration sans *flare* (27).

Pour le clinicien, le flare-up est un piège diagnostique et ne doit pas être assimilé à une progression métastatique faisant modifier le traitement de façon intempestive. Programmer la scintigraphie osseuse de contrôle après le sixième mois permet d'éviter ces difficultés d'interprétation car au-delà de ce délai, une accentuation des foyers préexistants, ou une apparition de nouveaux foyers sur la scintigraphie osseuse signent une progression métastatique (27). Si la scintigraphie osseuse précoce s'avère nécessaire (moins de 6 mois), la distinction entre *flare* et progression métastatique repose sur un faisceau d'arguments : l'état clinique (amélioration ou détérioration de l'état général), l'aspect des radiographies standards (recalcification ou aggravation de l'ostéolyse), des éventuels marqueurs tumoraux et la cinétique comparative des marqueurs osseux (phosphatases alcalines osseuses pour l'ostéof ormation et extrémité C-terminal du collagène de type I

pour l'ostéorésorption). Il est parfois nécessaire de recourir à l'IRM, qui montre une disparition de l'infiltration métastatique ostéoméduillaire en cas de *flare*.

Dans tous les cas, en l'absence de nouvelle douleur osseuse, la réalisation d'une scintigraphie osseuse systématique au cours du suivi ne semble pas indiquée.

2. Quelle est la place de la scintigraphie TEP-FDG ?

L'utilisation du fluoro-déoxyglucose marqué (18FDG) repositionne la démarche diagnostique et thérapeutique dans de nombreux domaines de la cancérologie. L'avidité des métastases ostéolytiques pour le 18FDG est supérieure à celle des métastases ostéocondensantes, c'est pourquoi la sensibilité de la scintigraphie au 18FDG apparaît plus élevée dans les cancers mammaires, coliques ou bronchiques, que dans le cancer de la prostate (surtout si le score de Gleason n'est pas élevé). **Figure 3.** Plusieurs facteurs ont été incriminés pour rendre compte de cette différence de sensibilité : cellularité tumorale plus faible en cas de métastases condensantes, hypoxie cellulaire en cas de métastases lytiques, influence de l'hormonothérapie... L'examen peut être contributif dans la recherche d'une maladie occulte ou pour caractériser une anomalie douteuse en scintigraphie du squelette. **La TEP-FDG est soumise à la même problématique de flare-up que la scintigraphie osseuse car l'activité ostéoblastique est fortement consommatrice d'énergie.**

3. Quelle est la place de la scintigraphie osseuse TEP-18FNa ?

Le 18F-Na possède un tropisme osseux obéissant à un mécanisme similaire aux radiobisphosphonates et procure des images très fines avec une résolution supérieure à celle de la scintigraphie osseuse. Ce gain de résolution spatiale provient notamment des propriétés pharmacologiques du 18F-Na (captation osseuse 2 fois plus élevée et clairance sanguine plus rapide que les bisphosphonates) et de la technique de détection TEP. Les propriétés des caméras TEP et du 18F-Na aboutissent à une sensibilité et une spécificité de la technique supérieures à la scintigraphie osseuse, même complétée par une tomoscintigraphie (34). Elle est encore peu disponible.

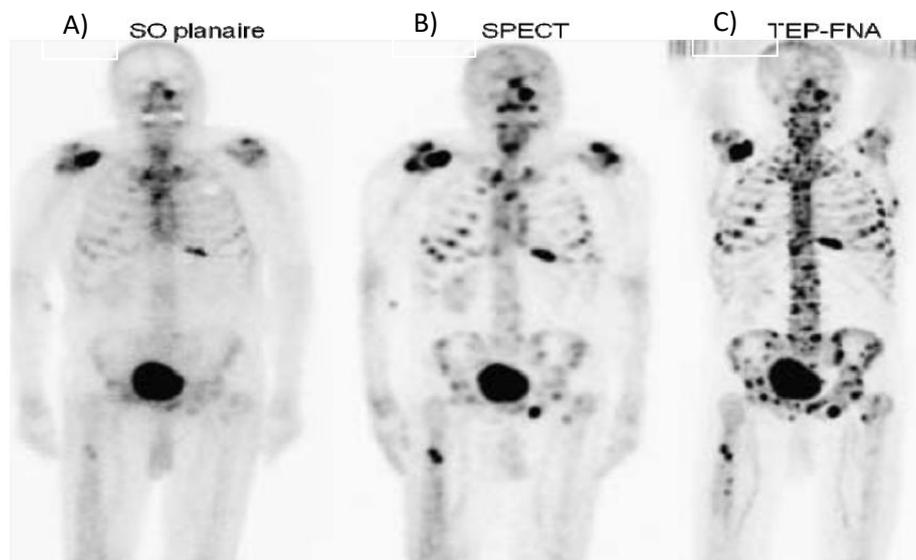


Figure 2 - Comparaison pour un même malade des résultats d'une scintigraphie osseuse (A), d'un PET-scan au FDG (B) et d'un TEP-NAF (C) dans un adénocarcinome pulmonaire. Les lésions sont très ostéolytiques et mal identifiées en scintigraphie osseuse planaire par rapport au TEP-FDG (B) et au TEP-NAF (Extrait de Even-Sapir *et al.*, JNM, 2006).

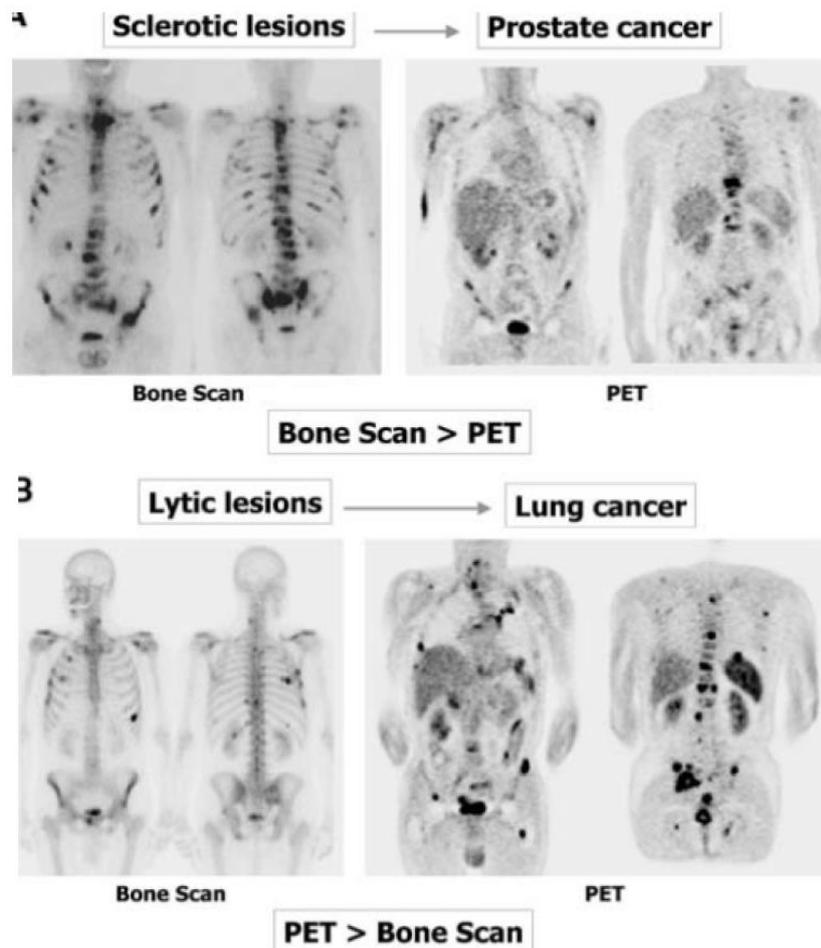


Figure 3 - Scintigraphie osseuse aux BP-(99mTc) vs TEP au FDG-(18F). La sensibilité lésionnelle dépend du phénotype (condensant ou lytique) des métastases osseuses (Extrait de Even-Sapir *et al.*, JNM, 2006).

Recommandations

- La scintigraphie osseuse est moins sensible que la TEP-FDG pour le bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires (sous-estimation des lésions très ostéolytiques).
- En dehors d'une question clinique précise, la scintigraphie osseuse n'est pas indiquée pour le suivi.
- Le TEP-FDG représente un bon examen pour cartographier les métastases osseuses ostéolytiques du cancer du poumon sous réserve de réaliser un balayage suffisamment étendu (incluant au moins les fémurs).
- Une lésion isolée en TEP ou en scintigraphie osseuse : doit faire réaliser une imagerie ciblée suivie d'un avis spécialisé (fréquence des diagnostics différentiels).
- L'interprétation d'une imagerie métabolique précoce doit prendre en compte la possibilité du *flare*. Une interprétation dans l'ensemble du contexte (clinique et paraclinique) est nécessaire.

TECHNIQUES D'HISTOLOGIE ET DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DES METASTASES OSSEUSES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

Les métastases osseuses survenant dans 30 à 50% des adénocarcinomes pulmonaires (5), elles peuvent être biopsiées sous scanner en vue d'obtenir un diagnostic histologique et moléculaire (10). Ce choix sera privilégié chez un patient fragile chez qui la fibroscopie ou la ponction transpariétale sont risquées ou bien si ces examens n'ont pas permis d'obtenir un diagnostic à partir de la tumeur primitive. De localisation pelvienne ou rachidienne le plus souvent, les métastases osseuses sont facilement accessibles par un radiologue entraîné.

1. Quel site biopsier ?

Les biopsies sous scanner doivent intéresser la zone frontière entre la tumeur et l'os, cela afin d'éviter les zones nécrotiques habituellement situées au centre de la lésion. Le rendement est alors excellent et permet d'obtenir du matériel tumoral dans plus de 90% des cas (10). Le nombre de fragments, la taille et la longueur de ces fragments sont bien sûr garants de la quantité de matériel recueilli. Généralement deux biopsies d'environ 1 cm et d'une taille de 14 G sont suffisantes pour permettre les diagnostics histologiques et moléculaires.

2. Comment conditionner les biopsies osseuses sur le plan anatomo-pathologique ?

Les biopsies doivent être rapidement fixées au formol tamponné pendant une durée d'au minimum 6 heures. **Si une décalcification est nécessaire, celle-ci doit être réalisée via l'EDTA, chélateur de calcium [0,5M EDTA, (pH 8,0) Molecular Biology Grade] ou via l'acide formique (acide faible qui permet la conservation de l'ADN) et toujours après fixation complète au formol tamponné.** La décalcification via l'EDTA/acide formique est plus longue qu'en utilisant un décalcifiant classique à base d'acide fort (acide nitrique notamment), cependant elle est indispensable afin de conserver l'intégrité de l'ADN et donc de réaliser les techniques de biologie moléculaire et d'hybridation *in situ*. Cette décalcification est réalisée après fixation au formol tamponné en plaçant la biopsie dans quelques mL d'EDTA non dilué ou d'acide formique. Des cycles fixation/décalcification de 2 à 4 heures doivent alors être réalisés, durant le temps nécessaire (quelques heures à un ou deux jours selon le degré de calcification et la taille de l'échantillon). Si la biopsie n'est pas suffisamment décalcifiée le vendredi soir, ne pas la laisser dans le décalcifiant tout le week-end, mais la replacer dans le formol tamponné et recommencer les cycles de décalcification dès le lundi matin. Après décalcification, chaque biopsie est alors mise en cassette et incluse selon les techniques habituelles, en évitant, à chaque étape de l'inclusion, le contact avec des agents acides. Il est indispensable de vérifier le pH du formol utilisé pour la fixation, cela afin de contrôler la formation d'acide formique qui peut avoir lieu au cours du temps dans une solution de formol préparée à l'avance. En cas de biopsies multiples, il est recommandé de placer une biopsie par cassette, cela en vue de conserver un bloc pour les études immunohistochimiques et un second bloc pour la biologie moléculaire et d'éviter ainsi une perte de matériel tumoral.

3. Quel est le rôle de l'immunohistochimie ?

L'étude immunohistochimique permet d'orienter ou de confirmer l'origine primitive de la métastase. Elle sera à adapter selon les cas. En cas de forte suspicion de métastase de cancer pulmonaire (imagerie évocatrice, antécédent concordant etc.) et devant un aspect morphologique évocateur d'adénocarcinome, seule l'expression de la cytokératine 7 et du TTF1 pourront être recherchées. La recherche d'expression de PD-L1 par immunohistochimie est fiable sur les métastases osseuses (35).

Si l'aspect morphologique est en faveur d'un carcinome indifférencié, le panel d'immunohistochimie pourra inclure en plus des anticorps suscités, l'anticorps p40 et une coloration spéciale bleu Alcian afin de faire la différence entre un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde. Si d'autres antécédents de tumeurs primitives ostéophiles sont connus, le panel d'immunohistochimie pourra alors inclure les anticorps anti-PSA, anti-récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et anti-cytokératine 20 (→ Référentiel CBNPC).

4. Est-il possible de réaliser les techniques de biologie moléculaire sur les biopsies osseuses ?

Après confirmation du diagnostic de métastase osseuse de cancer pulmonaire, les techniques de biologie moléculaire et d'hybridation *in situ* pourront être réalisées selon les techniques habituelles par la plateforme régionale INCa. L'extraction d'ADN est réalisée après macro- ou microdissection laser afin d'augmenter la sensibilité des PCR. Les recommandations concernant le type de biomarqueurs à rechercher sur une métastase osseuse de cancer pulmonaire sont identiques aux recommandations faites sur les tumeurs primitives. Devant une métastase osseuse synchrone ayant permis le diagnostic histologique initial d'adénocarcinome pulmonaire, l'ensemble des biomarqueurs doit être recherché avec en priorité la recherche d'une mutation de l'EGFR, d'une translocation d'ALK et maintenant d'une mutation de KRAS du fait de sa fréquence, de son affinité osseuse et de sa perspective thérapeutique. Si la biopsie est réalisée dans un contexte de résistance à un traitement inhibiteur de tyrosine kinase, les mutations de résistance devront être recherchées. En cas de diagnostic histologique de carcinome épidermoïde, aucune recherche moléculaire n'est recommandée à l'heure actuelle.

Recommandations

- L'ensemble des techniques de biologie moléculaire disponibles sur les tumeurs primitives est disponible sur les métastases osseuses.
- Pour obtenir un ADN de qualité, il ne faut pas réaliser une décalcification à l'acide mais à l'EDTA.
- La biopsie osseuse sous scanner permet de ramener plusieurs « carottes » qui donnent un matériel généralement suffisant pour la recherche des différents biomarqueurs et sont rapides à décalcifier.
- La biopsie osseuse sous scanner est à réaliser à la périphérie de la lésion pour limiter le risque de tissu nécrotique inutilisable.

CHIMIOTHÉRAPIE, THÉRAPIES CIBLÉES ET IMMUNOTHÉRAPIE

1. Existe-il des différences d'efficacité des traitements systémiques du cancer broncho-pulmonaire sur les métastases osseuses ?

1.1 Chimiothérapie.

Aucune donnée solide ne plaide pour une différence d'efficacité des molécules actuelles de chimiothérapie sur les métastases osseuses des cancers bronchiques. Ainsi, la présence de métastases osseuses ne conditionne pas directement le choix des molécules de chimiothérapie.

1.2 Thérapies ciblées.

Le démembrement moléculaire des CBNPC de stade IV a permis d'enrichir les possibilités thérapeutiques par l'utilisation des thérapies ciblées (TKI, anti-ALK). Les CBNPC EGFR mutés ont une très forte incidence de métastases osseuses jusque 45% de façon synchrone au diagnostic (36). Il semble exister ~~en revanche~~ une relation intéressante entre la réponse des métastases osseuses et les inhibiteurs de l'EGFR. Des cas de meilleur contrôle de la douleur, de réponse osseuse prolongée et de retard à la survenue d'une complication osseuse ont été rapportés (37,38). Ces données sont également corroborées par des travaux *in vitro* et *in vivo* qui suggèrent l'implication de la voie de l'EGFR dans le cercle vicieux de la résorption osseuse induite par les métastases osseuses (39). Les mécanismes sont complexes mais peuvent se résumer en une inhibition de la production de facteurs ostéolytiques et de la prolifération des ostéoblastes, et un blocage de la différenciation des ostéoclastes par la voie RANK-RANKL. Cette action particulière des inhibiteurs de l'EGFR sur le site osseux est illustrée par le « *bone flare* » qui est fréquemment rapporté sous thérapie ciblée et qui correspond à une excellente réponse carcinologique (33,36,40). L'ensemble de ces données explique l'amélioration des symptômes osseux souvent rapportés dans les séries comportant des patients avec métastases osseuses sous TKI. Cependant il est difficile de faire la part des choses entre l'action des TKI et le traitement antirésorptif osseux prescrit parfois de façon concomitante. Dans une étude rétrospective, la combinaison d'un anti-EGFR et d'un bisphosphonate s'accompagne de moins d'évènements osseux (SRE) et d'une amélioration de la survie PFS mais pas en survie globale (41). Dans la série de Brouns de patients EGFR mutés avec métastases osseuses traités par osimertinib, seulement 16% des patients avaient un traitement antirésorptif. L'incidence de SRE était élevée : 39%. Enfin, dans une petite série rétrospective (42) de 82 patients métastatiques mutés EGFR, l'existence de localisations osseuses ne semble pas modifier la PFS sous TKI-en première ligne.

1.3 Immunothérapies

La première publication concernant l'efficacité de l'immunothérapie sur le site métastatique osseux était l'analyse rétrospective de Tamiya *et al.* Elle ne montrait pas de différence d'efficacité (survie sans progression) dans le sous-groupe de patients atteints de métastases osseuses (n=66) par rapport à ceux sans métastases osseuses (n=135) (p=0.192) mais la survie médiane sans progression dans cette population était très courte (de l'ordre de 3 mois) (43). L'étude rétrospective de Schmid *et al.* n'a porté que sur un nombre très restreint de patients (n=52 dont 16 métastatiques osseux) mais suggérait qu'il pourrait y avoir des réponses différentes suivant les sites métastatiques. Elle suggérait une moindre réponse des lésions osseuses mais ne mentionnait pas les critères scannographiques d'analyse de l'os (44). L'analyse de Facchinetti *et al.* n'a pas retenu dans l'analyse multivariée la présence de métastases osseuses comme associée à une moins bonne survie (45). D'autres études rétrospectives ont retrouvées des données discordantes concernant le site métastatique osseux comme critère prédictif de mauvaise réponse à l'immunothérapie (46,47). Dans l'étude Checkmate 227 de phase III sur les CBNPC métastatiques les patients avec un PDL1 $\geq 1\%$ étaient randomisés entre une combo-immunothérapie (ipilimumab + nivolumab), une mono-immunothérapie (nivolumab) et une chimiothérapie à base de sels de platine. L'étude a montré une supériorité de la combothérapie sur la chimiothérapie en termes de survie globale chez les PDL1 $\geq 1\%$ (co-objectif principal). Le bénéfice sur la survie était observé que les patients

soient (n=208) ou non (n=585) métastatiques osseux (48). **Il n'existe donc pas à ce jour de critères limitant l'utilisation de l'immunothérapie chez les patients porteurs de métastases osseuses.** De plus, des séries rétrospectives suggèrent un effet synergique entre le denosumab (anticorps anti-RANKL) et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (49–51) mais il n'existe pas encore de preuve formelle.

Par ailleurs, il n'est pas exclu que les inhibiteurs de checkpoints puissent être source d'une fragilisation du tissu osseux. Une étude dans le registre du cancer de l'Alberta a rapporté une augmentation du risque de fractures de 11,3/1000 patients années avant l'instauration de l'immunothérapie à 27,3/1000 patients années dans l'année suivant l'instauration (ratio de 2,43). Ce surrisque s'atténue ensuite (52). Ces données restent à confirmer mais concordent avec les premiers résultats de l'analyse osseuse des souris déficientes en *PDL1*.

2. Doit-on tenir compte de l'importance de l'extension osseuse pour le choix du traitement et l'adaptation des doses ?

Dans les cancers bronchiques, les métastases osseuses sont souvent multiples d'emblée avec en moyenne 3 sites osseux atteints (53). Elles surviennent en général dans l'évolution de la maladie (60%). L'importance de l'extension osseuse ne conditionne pas le choix des molécules de chimiothérapie ni leur dose.

Une vigilance est requise sur la néphrotoxicité cumulative que peut représenter l'utilisation des sels de platine, du pemetrexed utilisé de surcroît en maintenance et des biphosphonates (contre-indication si le DFG est inférieur à 30 ml/mn). La néphrotoxicité en elle-même peut être source d'une fragilisation osseuse de l'ensemble du squelette (ex : ostéomalacie secondaire à une fuite rénale de phosphore induite par le cisplatine).

En cas de diminution de la clairance de la créatinine (<30 ml/mn), il est conseillé de baisser les doses de chimiothérapie et d'arrêter le biphosphonate. L'administration de denosumab n'est pas limitée par le débit de filtration glomérulaire. Les TKI ne nécessitent pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale faible à modérée mais sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère.

Enfin, le traitement systémique, ne doit en aucun cas être un obstacle à la réalisation d'une technique interventionnelle qui serait nécessaire et prioritaire en cas de menace fonctionnelle immédiate. On restera vigilant sur la sécurité (période du Nadir, hémostase, anti-angiogéniques...). L'importance de l'extension osseuse et ses complications conditionnent la stratégie globale de prise en charge des métastases osseuses par la hiérarchisation des traitements dans laquelle le traitement systémique s'inscrit.

Recommandations

- Il n'y pas d'argument pour une différence d'efficacité des protocoles actuels de chimiothérapie ou les thérapies ciblées sur les métastases osseuses des cancers bronchiques.
- La présence de métastases osseuses ne représente pas un frein à l'utilisation de l'immunothérapie.
- L'importance de l'extension osseuse et ses complications conditionne l'imbrication des différents traitements dans laquelle s'inscrit le traitement anti-tumoral.
- Une attention particulière doit être portée en cas d'utilisation concomitante des sels de platine, du pemetrexed et des biphosphonates en raison d'une néphrotoxicité cumulative.
- Le phénomène de « *bone flare* » traduisant un blocage tumoral rapide et un allumage de la formation osseuse, est particulièrement fréquent sous anti-EGFR et ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement.

TRAITEMENT OSSEUX SYSTEMIQUE DES METASTASES OSSEUSES

1. Quelle est la place de la vitamine D et des apports phosphocalciques ?

La vitamine D est un élément essentiel nécessaire à la bonne santé osseuse pour absorber le calcium au niveau du tube digestif et pour minéraliser l'os nouvellement formé par la phosphatase alcaline. Elle provient essentiellement de la synthèse cutanée sous l'influence des rayons UV. Elle est quasiment absente de l'alimentation normale. Elle est présente à l'état de stock dans le corps sous forme de 25OH-vitamine D inactive. Elle est activée au niveau rénal par la 1 α -hydroxylase sous forme de 1,25-OH₂ vitamine D. Toutes les études réalisées dans l'ostéoporose comme dans l'ostéolyse maligne comprenaient une supplémentation vitamino-calcique.

La mise en route d'un traitement anti-résorptif chez un patient sévèrement carencé en vitamine D expose à une hypocalcémie profonde et prolongée. Il est donc nécessaire de rechercher et corriger une carence en vitamine D avant la mise en route du traitement anti-résorptif (sauf urgence). Les apports quotidiens conseillés sont de 800 à 1000 UI/j.

Le schéma actuellement recommandé (54) pour traiter une carence en vitamine D comprend deux phases : une phase de correction adaptée au niveau de carence et une phase d'entretien. La concentration cible est supérieure à 30 ng/ml (75 nmol/l) **Tableau 1**. On préfère généralement pour la supplémentation la vitamine D3 (cholécalférol) à la vitamine D2 (ergocalciférol) surtout pour les doses espacées. Un schéma pratique peut être sous forme de 50 000 unités de cholécalférol tous les mois au cours du repas (par exemple une ampoule de ZYMAD 50 000 UI/mois) en entretien. Les apports calciques recommandés quotidiens (comprenant apports alimentaires et suppléments) en dehors d'une ostéomalacie sont de 1200 mg/j pour un adulte. En cas de supplémentation calcique, la prise se fera de préférence en milieu de matinée sur estomac vide.

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Intoxication à la vitamine D possible	> 150	> 375

Tableau 1 – Taux usuels de vitamine D sanguine. Adapté de « la vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO » (54).

Recommandation

-Doit-on rechercher une carence en vitamine D ?

→ OUI

-Comment corriger la carence en vitamine D ?

Le schéma de correction recommandé de la carence en vitamine D est le suivant :

- si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 20 ng/mL) :
8 prises de 50 000 UI hebdomadaires (= 8 semaines de recharge) puis entretien mensuel
- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 & 30 ng/mL :
4 prises de 50 000 UI hebdomadaires (= 4 semaines de recharge) puis entretien mensuel

-Doit-on maintenir une supplémentation vitamino-calcique en présence d'un traitement anti-résorptif ?

→ OUI

- supplémentation mensuelle par 50 000 UI de cholecalciférol per os en une fois
- apports calciques journaliers totaux (alimentation + supplément) doivent être compris entre 1000 et 1500 mg/j

2. Quelle est la place du traitement anti-résorptif osseux ?

2.1 Quel est le rationnel à utiliser un traitement anti-résorptif osseux dans les métastases osseuses d'un cancer broncho-pulmonaire ?

L'utilisation d'un anti-résorptif osseux poursuit plusieurs buts : une amélioration des douleurs et de la qualité de vie, une diminution de la survenue des événements osseux et une amélioration de la survie (55,56).

De façon intéressante, Lipton a montré que la normalisation rapide de la résorption osseuse (NTXu) par l'acide zolédronique chez les patients métastatiques osseux initialement à haut niveau de remodelage était associée à une amélioration de la survie (57).

Concernant la survenue des événements osseux, la plupart des études concernent le cancer de la prostate ou le cancer du sein. L'étude clé dans le cancer broncho-pulmonaire est une étude de phase III publiée par Rosen (23) qui a randomisé 773 patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules en trois groupes : placebo, acide zolédronique 4 mg/3 semaines et acide zolédronique 8 mg/3 semaines pendant 21 mois. Un rapport intermédiaire a été publié à neuf mois (58). Dès neuf mois, il est noté que le traitement retarde et diminue le risque de survenue du premier événement osseux (230 jours dans le groupe 4 mg *versus* 163 jours avec un HR de 0,732 p=0,017). A 21 mois, les résultats sont comparables avec 236 jours *versus* 155 jours p=0,009 ce qui correspond à des taux d'incidence annuelle de 1,74 événements par an sous 4 mg/mois *versus* 2,71 dans le groupe placebo. Cette étude a également mis en évidence un moins bon compromis efficacité/tolérance dans le groupe 8 mg d'acide zolédronique qui était marqué par une altération de la fonction rénale plus fréquente surtout si la perfusion était rapide. La dose de 4 mg a été retenue et la perfusion allongée à 15 minutes. Cette étude n'a pas montré de bénéfice en termes de survie.

Les données concernant le dénosumab (120 mg/mois en sous-cutanée) sont plus récentes et ont été obtenues non pas contre placebo mais contre acide zolédronique (4 mg/mois en perfusion). L'étude princeps de phase III par Henry (59) a randomisé en double aveugle 886 patients dans le groupe dénosumab et 890 dans le groupe acide zolédronique. L'étude comprenait 40 % de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire. Il s'agissait d'une étude de non infériorité. La survie globale et la survie sans progression étaient similaires dans les deux groupes. Le délai de survenue du premier événement osseux était retardé dans le groupe dénosumab par rapport au groupe acide zolédronique (HR=0,84 [0,71-0,98] p=0,007) correspondant à une réduction de risque de 16%. La médiane de survenue du premier événement osseux était de 20,6 mois dans le groupe dénosumab et de 16,3

mois dans le groupe acide zolédronique. Si l'on considère uniquement le sous-groupe des cancers broncho-pulmonaires (350 patients par groupe), la réduction de HR pour les événements osseux n'est pas significative (0,84 [0,64-1,10] alors que la survie globale est significative (HR= 0,79 [0,65-0,95]. Le blocage du remodelage osseux est plus profond sous dénosumab que sous acide zolédronique (baisse de 76% des NTXu *versus* 65% et de 37% des phosphatases alcalines *versus* 29%). En termes de tolérance, le taux d'ostéonécrose de la mâchoire était similaire dans les deux groupes. L'acide zolédronique était responsable de plus de syndrome pseudo grippaux et le dénosumab de plus d'épisodes d'hypocalcémie.

Bénéfice du dénosumab au-delà de la préservation des événements osseux et de la mobilité.

Une analyse du sous-groupe des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire a été réalisée à partir de l'étude de Henri avec 60 patients en plus dans chaque groupe (60). Elle comprenait 411 patients dans le groupe dénosumab et 400 dans le groupe acide zolédronique dont 350 de chaque groupe issu de l'étude princeps de Henry. Cinquante pourcent des patients avaient déjà eu un événement osseux avant d'entrer dans l'étude. Plus de la moitié des patients présentaient un adénocarcinome. Dans cette étude exploratoire, il existe un bénéfice de survie globale dans le groupe dénosumab (survie médiane de 8,9 *versus* 7,7 mois avec un HR=0,80 [0,67-0,95] p=0,05). Le bénéfice était conservé dans le sous-groupe des patients présentant des métastases viscérales associées. Il l'était aussi dans le sous-groupe des adénocarcinomes et dans le sous-groupe des épidermoïdes. Il n'y a pas dans cette analyse de données sur les événements osseux. Cette étude, limitée sur le plan méthodologique, est désormais soutenue par d'autres arguments en faveur d'une action anti-tumorale du dénosumab. L'article de Peters *et al.* offre une bonne synthèse du rationnel disponible (61).

- Le premier bénéfice potentiel indirect est le blocage du cercle vicieux et donc du relargage des facteurs de croissance au niveau de la métastase osseuse.
- Le second est la description dans différentes expériences, d'une expression du RANK et/ou du RANKL par les cellules tumorales elles-mêmes. Il a été rapporté un rôle dans l'initiation, la progression et la métastase de ces molécules (62,63). De plus il semblerait que les cellules exprimant le RANKL aient une plus forte affinité osseuse. En clinique, cela s'est traduit par une moins bonne survie des patients souffrant d'adénocarcinome pulmonaire exprimant RANKL ou RANK (64)
- Le troisième tient à la nature du RANK qui est un récepteur de la superfamille du TNF et dont certaines voies de signalisation passent par Nf-KB. Cette molécule a, en plus de son action anti-résorptive, un impact sur le système immunitaire à de multiples niveaux laissant augurer une action potentialisante avec l'immunothérapie anti-tumorale. L'étude de Hellman montre d'ailleurs des taux de réponse particulièrement élevé en combinant immunothérapie et dénosumab (48). Cette synergie entre immunothérapie et dénosumab a été rapportée par Liede *et al* dans une étude de vraie vie. De plus il semblerait que la séquence d'initiation soit importante avec un bénéfice quand l'immunothérapie est introduite en premier avant de procéder au blocage osseux (65). L'association dénosumab et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire a été étudiée dans une série rétrospective de 69 CBNPC avec métastases osseuses sans signal délétère sur les critères de survie et de réponse(66). Toutes ces données restent préliminaires et des études plus solides sont en cours.

Ces éléments rationnels en faveur d'une action antitumorale du dénosumab et d'un effet synergique avec l'immunothérapie soulèvent plusieurs questions pour le clinicien: quand introduire (séquence) le dénosumab ? Faut-il prolonger le traitement au-delà des deux ans habituels ? Peut-on alors espacer les administrations pour préserver la balance bénéfice risque ?

L'étude randomisée de phase III SPLENDOUR ETOP/EORTC avait pour but d'évaluer l'apport du dénosumab en terme de survie globale à la chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie) en 1ère ligne des CBNPC de stade IV. Une stratification selon la présence ou non de métastases osseuse était prévue. L'étude



qui devait inclure plus de mille patients a été arrêtée prématurément pour défaut d'inclusion. Sur la base de 514 patients randomisés, l'objectif principal d'amélioration de la survie globale n'a pas été atteint : survie médiane 8,7 mois (95% IC : 7,6-11) dans le bras chimiothérapie seule versus 8,2 (95%IC : 7,5-10,4) pour chimiothérapie-dénosumab (HR 0,96 ; 95% IC : 0,78-1,19, p=0,36). L'analyse poolée de SPLENDOR à l'étude AMGEN-249 (essai de phase II ayant inclus 226 CBNPC randomisés en 2:1 entre l'adjonction du dénosumab ou du placebo à la chimiothérapie) n'a pas montré non plus de bénéfice de survie à l'adjonction du dénosumab. Cependant ces essais 1) n'incluaient pas d'immunothérapie et 2) le défaut de recrutement a limité la puissance statistique (740 patients inclus dans la somme des deux essais vs plus de mille attendus pour la seule étude SPLENDOR. Les résultats ne montrent pas de tendance.

Recommandations

-En somme, il existe clairement un bénéfice à traiter par un anti-résorptif les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire et présentant des métastases osseuses. L'utilisation de l'acide zolédronique ou du dénosumab est démontrée comme efficace pour réduire et retarder le risque de survenue d'événements osseux. L'amélioration de la survie n'est pas encore clairement démontrée comme cela a été souligné dans la revue systématique de LeVasseur *et al.* qui a repris l'ensemble des données disponibles avec le dénosumab et les bisphosphonates dans le cancer du poumon métastatique osseux.(67)

-Si l'on se base sur les résultats de l'analyse combinée des essais de phase III du dénosumab *versus* l'acide zolédronique dans l'ensemble des métastases osseuses (68), il existe une supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique sur la survenue des événements osseux (délai de 26,6 mois vs 19,4 mois, HR 0,83 [0,76-0,90] p<0,001) mais il n'y a pas de différence en terme de survie globale ou de survie sans progression.

-Si l'on se focalise (étude de sous-groupe) sur les cancers broncho-pulmonaires inclus dans l'étude de phase III comparant dénosumab et acide zolédronique (59), il existe une amélioration de la survie sous dénosumab (HR 0,79 [0,65-0,95] mais pas de différence en termes d'évènement osseux. Ce bénéfice de survie est retrouvé dans l'analyse de Scagliotti (60).

- Il n'y a pas de bénéfice démontré en terme de survie à l'adjonction du dénosumab en 1^{ère} ligne métastatique (osseuse ou pas) des CBNPC avec la chimiothérapie seule.

2.2 Quand débuter un traitement par anti-résorptif ?

Les dernières recommandations de l'ESMO publiées en 2020 (69) conseillent de débuter un traitement anti-résorbeurs (zoledronate ou dénosumab, chez les patients métastatiques osseux dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois, dès la découverte d'une métastase osseuse *a fortiori* si les lésions sont à haut risque d'évènement osseux. Malheureusement, les recommandations restent mal appliquées en France avec moins de 10% de patients traités lors de la découverte des métastases osseuses et un bénéfice net d'un traitement précoce (moins de 3 mois) par rapport à une initiation tardive des anti-résorbeurs osseux (70).

On propose cependant, qu'en cas de survenue d'un évènement osseux, un traitement par anti-résorptif soit instauré quel que soit la survie prévisible ceci dans une optique de qualité de vie pour limiter les douleurs, prévenir le risque d'hypercalcémie et prévenir un autre évènement osseux dont la survenue peut être très rapprochée.

2.3 Quelles sont les précautions avant mise en route du traitement anti-résorptif ?

Il est nécessaire de vérifier le statut vitaminique D du patient, sa fonction rénale et procéder à une vérification de son état bucco-dentaire. En l'absence d'urgence, la remise en état bucco-dentaire doit être réalisée. La série d'ostéonécrose de la mâchoire du *Memorial Sloan Kettering* soutient fortement la visite dentaire avant l'introduction du dénosumab avec une incidence des ostéonécroses de la mâchoire de 0,9% vs. 10% lorsque la visite dentaire est réalisée après instauration du traitement (71). En cas d'extraction dentaire, le traitement devra être débuté après cicatrisation et feu vert du dentiste (**au minimum 3 semaines-1 mois sauf urgence**). Par la suite, un suivi dentaire semestriel est recommandé. Une fois sous traitement, on évitera au maximum les extractions et on privilégiera le traitement conservateur [Recommandations de la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale Juillet 2013 disponible sur le site du GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses^A). Ces recommandations sont motivées par la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire associée aux traitements antirésorbeurs dans les pathologies malignes avec un risque de 1 à 2% (aussi bien biphosphonates que dénosumab) (59). En cas de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire, le patient doit être référé en centre spécialisé pour prise en charge.

On définit l'ostéonécrose de la mâchoire associée à un traitement par bisphosphonate ou dénosumab comme une exposition osseuse dans la région maxillo-faciale persistante au-delà de 8 semaines après identification et instauration d'un traitement adéquat, chez un patient traité ou ayant été traité par bisphosphonate ou dénosumab, sans antécédent d'irradiation crânio-faciale (72).

2.4 Quelles sont les modalités du traitement anti-résorptif osseux ?

Généralités.

On conseille le maintien d'une vitaminothérapie D mensuelle (50 000 UI per os) et d'une supplémentation calcique adaptée pour obtenir des apports quotidiens totaux entre 1000 et 1500 mg/j.

Pour les métastases osseuses de cancer du poumon, d'après l'ESMO, 2 situations sont à envisager :

- *La situation oligométastatique* : acide zoledronique trimestriel pendant 2 ans puis envisager l'arrêt (avis spécialisé).
- *La situation multimétastatique osseuse* : acide zoledronique ou dénosumab mensuel. En cas d'obtention d'une réponse complète oncologique (ou d'une bonne réponse), il sera possible d'espacer l'acide zoledronique à un rythme trimestriel. Il n'y a pas suffisamment de données pour espacer les injections de denosumab.

^A <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>

Précisions complémentaires.

- Concernant l'**acide zolédronique (Zometa®)** 4 mg. Il s'agit de perfusions intraveineuses d'au moins 20-30 mn en prenant soin d'une bonne hydratation le jour et le lendemain de l'injection. La dose devra être adaptée à la fonction rénale. **Tableau 2.** Le traitement est contre-indiqué en cas de clairance < 30 ml/mn (Cockcroft).

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée d'Acide zolédronique (Zometa)
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Tableau 2 – Dose d'acide zolédronique à administrer mensuellement au patient selon sa fonction rénale

Lors de la première injection, penser à la prise de paracétamol (1 gramme x3/j) le jour et le lendemain de la perfusion en prévention du syndrome pseudo grippal (20% des cas). La survenue d'un syndrome pseudo-grippal ne correspond pas à une allergie mais à l'expression clinique d'une réaction inflammatoire se produisant systématiquement lors de la première injection. Elle ne se reproduit habituellement pas lors des injections suivantes.

La plupart des données disponibles pour les bisphosphonates portent sur un traitement mensuel pendant deux ans (23). On note que le taux d'incidence des ostéonécroses de la mâchoire augmente fortement après 24 mois (73). Les premières données concernant l'espacement des injections à 3 mois vs 1 mois commencent à être disponibles et semblent rassurantes quant au risque de survenue des SRE (74).

- Concernant le **dénosumab (Xgeva®)**, la dose est de **120 mg mensuel** par voie sous-cutanée (ordonnance de médicament d'exception). Le métabolisme d'élimination n'est pas rénal et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose à la fonction rénale. Cependant, il faudra toujours garder à l'esprit qu'en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/mn), le patient peut présenter une ostéodystrophie rénale de type os adynamique pour lequel un antirésorptif est délétère. On veillera au **respect de l'administration régulière** (observance) en raison de son absence d'inertie pour maintenir un blocage optimal du remodelage osseux. La remise d'un carnet de suivi des injections au patient est conseillée. On tiendra compte également lors de la prescription de l'existence de traitements concomitants comme les corticoïdes, inhibiteurs de l'angiogenèse (bevacizumab), radiothérapie de la tête et du cou.
 Les essais randomisés avec le dénosumab étaient de 2 ans. Des données au-delà de trois ans sont disponibles grâce aux phases d'extension pour le cancer du sein et de la prostate. Ces données ne montrent pas de modification du profil de tolérance (75,76). Il n'y a pas de donnée publiée pour le cancer bronchique.

- **Après une durée de 2 ans de traitement antirésorbeur**, il est légitime de réévaluer le statut osseux de chaque patient (avis spécialisé rhumato-cancérologique). On pourra se guider par exemple sur la survenue d'un nouvel évènement osseux, sur l'évaluation du risque fracturaire et le niveau de résorption osseuse (remontée des CTX sériques). La poursuite des anti-résorbeurs devra tenir compte de la balance bénéfique (*réévaluation du*

risque fracturaire et réduction du risque d'événements osseux) -risque (hypocalcémie et ostéonécrose de la mâchoire en intégrant les autres facteurs de risque de mauvais état buccodentaire comme le tabac et l'alcool).

- Dans le cas d'un arrêt du dénosumab, en raison de l'absence d'inertie du traitement et du risque de reprise rapide du remodelage osseux (effet rebond), il est recommandé (Accord d'experts) de réaliser une ou plusieurs injections d'acide zolédronique à la fin de la séquence thérapeutique (avis spécialisé onco-rhumatologique pour les modalités personnalisées incluant notamment la surveillance des CTXs).

Recommandations

-Il est souhaitable de débiter un traitement par anti-résorptif (bisphosphonate ou dénosumab) dès la découverte d'une métastase osseuse dans le cancer du poumon.

-Sauf urgence, il est recommandé avant mise en route du traitement anti-résorptif en oncologie, de corriger une éventuelle carence en vitamine D et de réaliser une évaluation bucco-dentaire par un spécialiste avec un ortho-pantomogramme. Par la suite un apport oral régulier en vitamine D (50 000 UI/mois) et une évaluation clinique semestrielle de l'état bucco-dentaire sont recommandés.

-Le traitement sera poursuivi pendant au moins 2 ans (données disponibles dans la littérature) puis réévalué au cas par cas en fonction du pronostic global, de l'évolution du risque fracturaire, de la survenue d'un nouvel évènement osseux, du niveau de remodelage, etc... En cas d'obtention de la réponse complète (ou bonne réponse) oncologique, il est possible d'espacer l'acide zolédronique tous les 3 mois mais pas le dénosumab.

TRAITEMENT LOCAL DE LA METASTASE OSSEUSE PAR RADIOTHERAPIE

1. Quand proposer la radiothérapie (préventive, antalgique, ou à visée curative) ?

On distingue 5 situations cliniques types :

- Traitement de la douleur
- Prévention de la morbidité de la métastase osseuse (ex : épидurite vertébrale)
- Métastase vertébrale avec compression médullaire avérée
- Traitement adjuvant post-opératoire (rachis ou membres)
- Traitement d'oligo-métastases à visée « ablative »

1.1 Traitement de la douleur :

La radiothérapie constitue le premier traitement des métastases osseuses douloureuses non compliquées, résistantes aux traitements antalgiques médicamenteux (77–81).

1.2 Prévention de la morbidité de la métastase osseuse

Os longs. Lorsqu'un os long présente un risque de fracture pathologique marqué, il faut discuter la radiothérapie et la chirurgie préventive.

Actuellement, outre l'expérience des cliniciens, on peut se guider en utilisant le score de Mirels. Le score de Mirels est un score de 3 à 12 points. Il utilise la radiographie simple et s'appuie sur l'importance du défaut cortical provoqué par la métastase osseuse pour identifier les patients à haut risque fracturaire relevant de la chirurgie. Il est obtenu par l'addition de point (1 à 3) pour 4 items (site de la lésion, taille de la lésion, nature de la lésion, intensité douloureuse). Sur la base de ce score, 3 attitudes thérapeutiques sont proposées (tableau 3) :

- La radiothérapie seule (score de Mirels ≤ 7) ;
- La chirurgie prophylactique première (score de Mirels ≥ 9 et espérance de vie >3 mois), suivi d'une radiothérapie post-opératoire (les études rétrospectives montrant une amélioration du contrôle local, de la qualité de vie, une réduction des événements osseux et des reprises chirurgicales) (cf 1.4) ;
- Pour les scores de Mirels à 8 ou en cas de doute, il est logique de discuter la conduite à tenir en RCP-OOS (avec si possible chirurgien, radiologue interventionnel, rhumatologue et radiothérapeute).

Le score de Mirels reste très imparfait du fait de sa mise au point à partir des radiographies simples et du fait de sa faible sensibilité et sa faible spécificité comme l'a montré l'étude de Damron *et al.* avec respectivement 67% et 48% de sensibilité et de spécificité (82).

En pratique, faute de mieux et par extension en utilisant les images du scanner diagnostique (ou celles du scanner dosimétrique), la constatation d'une ostéolyse corticale $> 30\%$ dans le plan axial et $> 50\%$ dans la circonférence sur les images du scanner diagnostique ou lors du scanner dosimétrique, chez un patient ayant un score de Mirels ≥ 9 , doit faire discuter une chirurgie de consolidation première (83,84).

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			

Tableau 3 – Score de Mirels sur les radiographies simples (85)

Vertèbres métastatiques. Lorsqu'une vertèbre présente un risque marqué de fracture pathologique et ou d'instabilité, il faut discuter la radiothérapie, la radiologie interventionnelle (vertébroplastie), la contention et la chirurgie préventive. Ces techniques peuvent être utilisées seules ou de façon combinée.

Il n'existe pas de risque fracturaire à proprement parlé. L'instabilité (risque de compression des structures neurologiques) est évaluée par le score SINS (*Spinal Instability Neoplastic Score*). Il permet d'aider à la décision d'indication de décompression chirurgicale et/ou de stabilisation. Il s'agit d'un score de 0 à 18 basé sur 6 critères : la topographie, la douleur, l'aspect de la lésion, la présence d'une fracture vertébrale, l'alignement, l'atteinte du pédicule/articulation du corps vertébral. Pour les scores ≥ 7 , un avis chirurgical est nécessaire (tableau 10). L'intérêt du score SINS est de ne pas inclure le type tumoral (histologie, mutation etc...). Ces éléments viennent en complément pour décider collégalement de la meilleure attitude à adopter pour un patient donné.

1.3 Métastase vertébrale avec compression médullaire

- Irradiation adjuvante entre 2 et 3 semaines après le geste neurochirurgical ou selon les suites post-opératoires. L'autre situation clinique est l'irradiation exclusive en urgence en l'absence d'indication chirurgicale décompressive (86–88).

Le score de Rades est dépassé et a été retiré du référentiel (89) car il inclut le type tumoral avant les bouleversements pronostiques induits par les typages moléculaires et l'arrivée des thérapeutiques ciblées et de l'immunothérapie. **L'attribution d'un score unique de 5 points au CBNPC n'est plus appropriée.**

Limites actuelles.

De façon générale, les progrès des traitements oncologiques (chimiothérapie, TKI, immunothérapie etc...) ont complètement transformé le pronostic des patients atteints de cancer du poumon y compris métastatique osseux (médiane originelle de survie de l'ordre de 9 mois dans l'étude POU MOS à parfois plusieurs années actuellement) (8). Ceci a trois conséquences.

1) Les scores développés pour l'aide à la décision, qui utilisent le pronostic tumoral comme le score de Tokuashi ou de Rades, sont caduques.

2) La prévention du risque fracturaire à moyen terme, de l'autonomie, et de la reprise de l'activité physique sont des questions de plus en plus fréquentes au quotidien.

3) Dans un certain nombre de cas, on assiste à une évolutivité très rapide de l'ostéolyse tumorale (ostéolyse vers sclérose et vice versa) sous traitements (local + systémique osseux + oncologique) et donc à une évolutivité du risque fracturaire (**Figure 5**).

Par ailleurs, il existe un score de l'instabilité d'une lésion vertébrale (SINS) mais pas de score du risque fracturaire lui-même.

Pour toutes ces raisons, il est nécessaire d'améliorer en routine clinique la prédiction personnalisée du risque fracturaire en tirant mieux partie des informations disponibles notamment sur les scanners quantitatifs. Une des pistes de recherche actuelle est la simulation numérique de la résistance mécanique de l'os tumoral. Ces techniques devraient permettre de mieux guider dans l'avenir la décision thérapeutique (chirurgie, contention, radiothérapie, radiologie interventionnelle) (90).

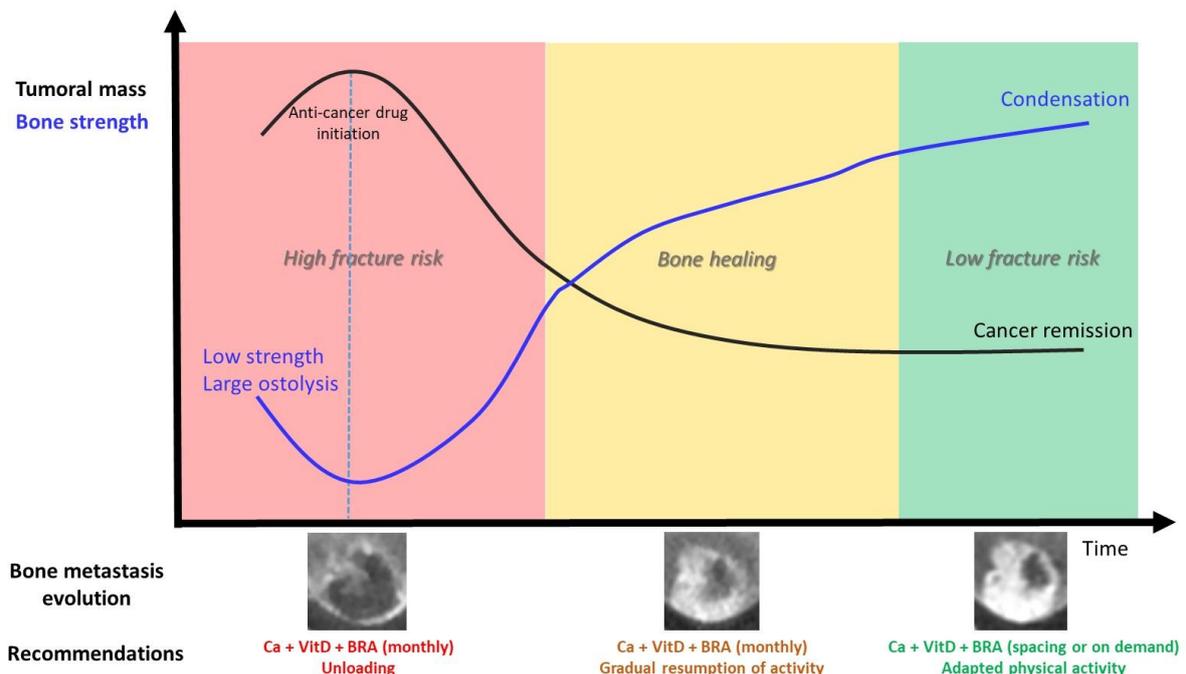


Figure 5 - Evolution théorique du risque fracturaire d'une métastase osseuse en fonction de la réponse tumorale et recommandations locomotrice. Adapté de Confavreux et al (90).

1.4 Traitement adjuvant post-opératoire

Le traitement adjuvant post-opératoire sur l'ensemble de la pièce osseuse opérée est à faire systématiquement en traitement de la maladie microscopique et sur le syndrome algique. Il est à débiter entre 15 jours et 3 semaines après le geste opératoire, sur peau cicatrisée (pas de donnée sur le fractionnement) (91). Il diminue la récurrence locale, l'indication de seconde intervention chirurgicale sur le même site opératoire et la progression du syndrome algique local (92).

1.5 Traitement d'oligo-métastases à visée « ablatif »

Cette approche est de plus en plus fréquente. Elle est et à valider en RCP-OOS. Elle se pose en cas de métastases osseuses limitées en taille et en nombre (1 à 3 sites), de volume bien délimité en imagerie, et de maladie extra-osseuse stable. L'irradiation en intention « ablatif » apportera une dose permettant le contrôle antalgique, mais aussi le contrôle local de la métastase osseuse. Le choix de la technique sera guidé par la localisation tumorale à traiter. La technique stéréotaxique est validée pour le rachis et d'autres localisations oligo-métastatiques extra-rachidiennes (bassin, os longs, voûte crânienne). La dose et le fractionnement seront adaptés à la localisation. La stratégie d'un traitement local de consolidation dans le cadre de maladie oligométastatique est maintenant acceptée.

L'analyse définitive de la phase 2 menée par Gomez et al. conclut au bénéfice d'un traitement local de consolidation des oligométastases parmi 49 patients non progressifs après première ligne de traitement systémique (25 dans le groupe traitement local, 24 dans le groupe traitement systémique de maintenance) porteurs de CBNPC de stade IV (3 métastases ou moins) versus traitement systémique de maintenance ou surveillance. Le traitement local se présentait sous la forme d'une radiothérapie hypofractionnée ou stéréotaxique exclusive pour 48%, une combinaison radiothérapie et chirurgie dans 24%, une radiochimiothérapie pour 20% et une chirurgie exclusive pour 4%. Le suivi médian de la population était de 39 mois. Il existe un bénéfice net du traitement local en survie sans progression (14,2 vs 4,4 mois ; $p=0,022$) et en survie globale (41,2 mois vs 17,0 mois). Les toxicités étaient équivalentes entre les groupes et sans toxicité de grade 4. Il existait aussi un bénéfice de survie après progression (37,6 mois vs 9,4 mois ; $p=0,034$). Neufs des 20 patients progressifs du groupe maintenance/surveillance ont bénéficié d'un traitement local sur toutes les lésions évolutives, avec une survie globale médiane de 17 mois (93,94)

La confirmation de l'intérêt d'un traitement agressif (radiothérapie ou chirurgie) des oligométastases osseuses apporte de nouvelles questions comme l'intérêt d'une prise en charge précoce vs lors de la séquence palliative. Le traitement de choix semble être la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, efficace et non invasive(95). Le déploiement de la technique est en marche. La question de la toxicité est une priorité. Un essai de phase 2 est en cours d'évaluation, afin de répondre à la question avec 9% de cancer du poumon et 41% de lésions osseuses, pour des pathologies oligométastatiques jusqu'à 5 lésions. La dernière analyse publiée relatait des taux de toxicité acceptable (avec respectivement 14,2%, 4,2%, 0% et 0% pour les grade 2, 3, 4 et 5) (96)

1.6 Nouvelle notion : irradiation préventive d'une complication osseuse des métastases osseuse à haut risque

Le premier enjeu est d'être capable d'anticiper, devant une métastase osseuse, les complications potentielles à venir à type de fracture, de douleur osseuse sévère, de compression médullaire ou neurologique. L'objectif à terme est de diminuer les événements osseux, l'impact sur la qualité de vie et les coûts de santé des patients dont le pronostic est transformé par le traitement oncologique global (90) Pour cela il est capital d'appliquer la méthode de screening proposé dans la figure 12 et de discuter de façon collégiale en RCP OOS la situation du patient. Des données commencent à être disponibles dans la littérature.

En 2019, Shulman et al. on présenté une analyse rétrospective multicentrique incluant 50% de cancer de la prostate, 30 % de poumon et 20% de de sein, pour évaluer le bénéfice sur la douleur ou les événements osseux de l'irradiation prophylactique des métastases osseuses pour des patients asymptomatiques (hors compression médullaire et fracture pathologique). Le groupe sans radiothérapie préventive présentait un délai moyen d'évènement osseux plus court (25 mois vs 81 mois ; $p<0,001$) que dans le groupe radiothérapie. La survenue du

premier évènement osseux (douleur ou fracture) était significativement retardé dans le sous-groupe cancer du poumon ($p=0,029$). La survie globale n'était pas modifiée (97).

En 2023, dans un essai contrôlé multicentrique incluant 78 patients (et 122 lésions) atteints majoritairement de cancer du poumon (27%), Gillespie et al. ont évalué l'efficacité de la radiothérapie osseuse prophylactique. A 1 an, il existait une réduction nette des évènements osseux par la radiothérapie (1,6% vs 29% ; $p<0,001$) et des hospitalisations pour évènements squelettiques ($p=0,045$). Avec un suivi médian 2,5 ans, la survie globale était meilleure dans le groupe radiothérapie ($p=0,01$). La radiothérapie délivrée variait tant en doses qu'en technique (stéréotaxie ou technique hypo-ou normofractionnée) : 27 Gy en 3 fractions (19 patients), 20 Gy en 5 fractions (15 patients), 8 Gy en séance unique (9 patients), 30 Gy en 10 fractions (8 patients). L'enjeu de cette nouvelle démarche est donc capital car interroge nos indications potentielles.

OPTION : une irradiation préventive d'une complication osseuse des métastases osseuse à haut risque peut être discutée en RCP.

2. Quelle dose/fractionnement de radiothérapie ?

Deux techniques de radiothérapie sont disponibles, chacune adaptée à la situation clinique : la stéréotaxie et la radiothérapie hypofractionnée en RC3D ou IMRT.

On distingue schématiquement deux objectifs différents qui guideront le clinicien : objectif palliatif dont l'efficacité attendue est de 3 à 6 mois en utilisant une technique conventionnelle ou un objectif ablatif (pseudocuratif) en situation oligo-métastatique osseuse avec une maladie contrôlée par ailleurs (98,99). La technique retenue sera alors stéréotaxique pour délivrer une dose beaucoup plus élevée, ou un schéma normo-fractionné à dose efficace, selon les organes à risque avoisinants.

2.1 La radiothérapie conformationnelle (3D et IMRT)

C'est la technique la plus fréquemment proposée et la plus rapide à initier. Elle convient à des lésions secondaires osseuses volumineuses ou multiples et chez les patients porteurs de métastases diffuses. Le repérage se fait par scanner dosimétrique pour contournage du volume cible et dosimétrie en 3D. La technique est disponible partout. On accordera une attention toute particulière à la dose délivrée à la moelle épinière et à l'équivalence de dose radio-biologique ($\alpha/\beta=0,87$).

En pratique :

- Pour les os longs : inclure l'ensemble de l'os atteint et du matériel chirurgical.
- Pour les vertèbres :
 - o Limites supérieures et inférieures : classiquement, une vertèbre de part et d'autre du volume cible, à adapter selon l'extension sus- et sous-jacente sur l'IRM, notamment en cas d'épidurite.
 - o Limites latérales : épineuses transverses (et éventuelle extension dans les tissus mous).

Dans l'optique palliative, des essais randomisés ont exploré différentes modalités de fractionnement de dose allant de 30 Gy en 10 fractions la plus classique, à 24 Gy en 6 fractions, 20 Gy en 5 fractions voire une séance unique de 8 Gy. **Tableau 5.** Il semble exister une équivalence de dose avec une action antalgique *plus rapide* pour les fortes doses par fraction. Cependant, en dépit d'une durée de réponse antalgique équivalente, le taux de ré-irradiation est plus élevé pour les fractions uniques : 20% de ré-irradiation pour 8 Gy vs 8% pour les autres schémas (100–102) et une toxicité augmentée. Ceci est important à considérer actuellement pour les patients dont la survie attendue est prolongée.

L'analyse récente de 29 essais étudiant la séance unique et les fractions multiples (20Gy en 4 fractions ou 30Gy en 10 fractions) montrent un taux de réponse globale similaire dans les 2 groupes, ainsi qu'un taux de réponse complète similaire. La séance unique était plus fréquemment utilisée lors d'une ré-irradiation. Aucune différence en termes de fracture pathologique, compression médullaire, ou toxicité aigüe n'était décrite. Il est suggéré que l'étalement (30 Gy multifractions vs 8 Gy monofraction) améliore la survie sans progression et le contrôle local à 12 mois sans différence sur la fonction motrice. **Il semble prudent et pertinent de recommander le recours à**

une irradiation fractionnée sauf exception (103). La fraction unique a pour elle de permettre une prise en charge rapide du patient tout en limitant les mobilisations douloureuses de ces patients fragiles et les coûts liés au traitement (nombre de séance, nombre de transport). Cependant, la fraction unique expose à des effets secondaires potentiellement sévères aigus (pneumopathie radique, diarrhée, œsophagite...) et tardifs délétères (iléite radique, fistules...). La fréquence de ces effets tardifs, souvent non rapportés à la cause, est mal connue et certainement sous-estimée. Il est donc recommandé de ne réserver ce schéma qu'à des cas particuliers. Pour les métastases non compliquées, la méta-analyse de Rich sur 3059 patients (2018), montre que le monofractionnement (1x8Gy) apporte le même effet antalgique sans impact sur le délai de réponse mais avec une durée de réponse plus courte. Ce schéma peut donc être privilégié selon l'espérance de vie, le *performans status* du patient, le volume et les organes adjacents à risque (103).

- En cas de métastase vertébrale avec compression médullaire, on recommande de réaliser 20 Gy en 5 ou 30 Gy en 10. La radiothérapie en séance unique (8 Gy en 1 fraction) est une option pour les patients de mauvais pronostic avec les réserves sus-mentionnées.

En cas de métastase avec risque fracturaire, un schéma de 30 Gy en 10 fractions est préférable à un schéma plus hypo-fractionné, en raison d'une meilleure ré-ossification (104).

Une étude de cohorte canadienne portant sur 968 patients a évalué par questionnaires l'amélioration de leurs douleurs et de leurs gênes fonctionnelles après radiothérapie fractionnée (en moyenne 20 Gy en 5 fractions) ou mono-fractionnée (en moyenne 8Gy). En analyse multi-variée, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes, sauf pour le sous-groupe des métastases osseuses compliquées (fracture pathologique, compression médullaire), pour lequel le schéma fractionné semble mieux soulager les patients (105) ou (106) ??

2.2 La radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Les bases référentielles de la stéréotaxie osseuse ont été publiées en définissent clairement les indications et les modalités de réalisation de cette technique (106). La radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet de délivrer une dose totale plus élevée, avec de meilleures chances de contrôle local, et peut permettre une meilleure protection des organes à risque adjacents, en particulier la moelle épinière. Les doses et la définition des volumes ont fait l'objet de consensus.

2.2.1 Indications

La radiothérapie stéréotaxique peut être utilisée pour des localisations osseuses métastatiques vertébrales et osseuses extra-vertébrales (essentiellement pour des lésions de petite taille, bien délimitées, loin d'organes à risque significatifs (bassin, particulièrement aile iliaque, membres, côtes). La majorité des données de la littérature intéressent le rachis mais la radiothérapie stéréotaxique semble efficace et bien tolérée pour les lésions sacrées notamment. Le niveau de preuve pour les autres sites (membres, côtes. . .) reste limité (107). Les indications concernant les métastases osseuses des cancers pulmonaires sont maintenant définies. Les décisions se valident en RCP-OOS. Nous soulignons deux cas:

- 1/ Cas des lésions en territoire précédemment irradié pour lesquelles la dose délivrée à la moelle épinière n'est pas compatible avec un traitement classique ;
- 2/ Cas des patients atteints d'un cancer dit oligométastatique (**1 à 3 sites atteints, 1 à 5 métastases, chacune de taille inférieure à 5 cm, dans un contexte de cancer primitif stabilisé**) pour lequel un traitement à visée « curative » est envisagé avec un volume cible maximum de 3 vertèbres pathologiques adjacentes ou un résidu post-opératoire.

Les contre-indications reconnues de la stéréotaxie sont la compression médullaire non opérée ou symptomatique, l'instabilité vertébrale, une radiothérapie métabolique, une radiothérapie de moins de 3 mois, une espérance de vie de moins de 3 mois.

Des contre-indications relatives sont décrites : un rétrécissement du diamètre du canal médullaire >25%, une distance tumeur-cordon <5 mm, et une contre-indication à l'IRM (108).

2.2.2 Techniques

La radiothérapie stéréotaxique est délivrée par un accélérateur linéaire adapté à la stéréotaxie ou une machine dédiée. Les séances de stéréotaxie doivent répondre à des critères précis (immobilisation intra-séance, repositionnement interséance, dose ablative délivrée avec une précision millimétrique, protection des organes à risque).

Le contourage des volumes cibles et les doses maximales aux organes à risque suivent les recommandations internationales éditées par Cox et al (109). Pour la définition des volumes hors rachis, elles suivent les recommandations de E M Dunne (110,111) pour la radiothérapie stéréotaxique du sacrum et plus récemment le consensus de T Nguyen (IJROBP 2021) et Lopez-Campos pour la radiothérapie stéréotaxiques des os périphériques (112–114) .

Les doses délivrées préconisées varient :

- Pour le rachis : de 18 à 24 Gy en 1 ou 2 fractions, 27 à 30 Gy en 3 fractions et 30 à 35 Gy en 5 fractions ;
- Pour les lésions sacrées : 24 à 40 Gy en 3 à 5 fractions(115).
- Pour les lésions osseuses extra-rachidiennes : de 15 à 25 Gy en 1 fraction et de 24 à 50 Gy en 3 à 5 fractions en adaptant la dose à la localisation et l'histologie (diminution de dose au niveau des os porteurs, augmentation de la dose pour les tumeurs radiorésistantes) avec possibilité de prescrire deux niveaux de dose différents entre le GTV et le PTV (boost du GTV ; exemple pour 35 Gy en 5 fractions : 35 Gy sur PTV boost 35=GTV et 20 Gy sur PTV 20 = CTV +3mm) ; exemple pour séance unique de 18 Gy : 12 Gy sur PTV boost 12 = GTV et 8 Gy sur PTV 8 = CTV + 3 mm). Il ne faut réserver la séance unique qu'à des cas particuliers. Un traitement fractionné est le plus souvent réalisé. Il est notamment recommandé en cas de récurrence en territoire irradié. La dose déjà délivrée à la moelle et aux OAR doit être prise en compte, ainsi que le temps écoulé entre les deux traitements.

Les référentiels indiquent le recours nécessaire à l'utilisation du guidage par l'image (IGRT) à chacune des séances afin de garantir le bon positionnement du patient.

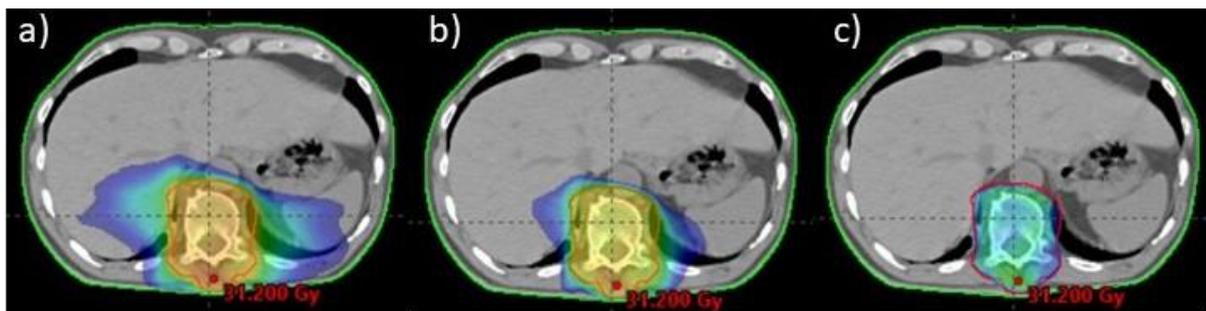


Figure 6 - Visualisation des isodoses en scanner dosimétrique pour une radiothérapie vertébrale palliative en IMRT devant délivrer 30 Gy. a) iso 15 Gy de 30 Gy; b) iso 20 Gy de 30 Gy; c) iso 95% de 30 Gy.

2.2.3 Résultats

L'irradiation stéréotaxique donne une réponse radiologique qui varie de 75 % à 100 % selon l'histologie. Le taux de contrôle de la douleur varie de 50 à 90 % après quelques semaines et l'efficacité semble plus durable qu'après radiothérapie classique (116). Une revue de la littérature publiée par Zeng et al. en 2019 sur les localisations rachidiennes a confirmé des taux de contrôle local entre 80 et 95% (117). Celle de Lee et al. publiée en 2022 confirme ces données avec l'augmentation du taux de contrôle local à 3 mois, le retardement de la récurrence locale et l'accroissement du contrôle de la douleur(118). L'analyse du degré d'atteinte épidurale en situation pré-opératoire semble prédictive du taux de récurrence locale à un an, respectivement 33,3%, 21,8 et 0% si atteinte épidurale à haut risque, bas risque ou absence d'atteinte épidurale (119).

Par ailleurs, on notera que même si la technique conventionnelle est la plus fréquemment utilisée après la chirurgie décompressive, certaines équipes utilisent la technique stéréotaxique en post-opératoire, avec une très bonne tolérance et un taux de contrôle local à un an entre 84 et 88% (120).

Concernant les récurrences locales, une étude rétrospective récente, portant sur 17 patients irradiés en conditions stéréotaxiques pour des métastases du bassin (dont 14 sur l'os iliaque) en 30 à 35 Gy en 5 fractions, a montré une distance moyenne de récurrence par rapport à la lésion initiale irradiée de 3 cm, alors que les marges appliquées autour du volume cible à irradier (PTV) étaient comprises entre 8 et 13mm (121).

Un essai de phase II rapporte les résultats d'une irradiation palliative de métastase vertébrale (23 patients dans le bras SBRT, 24 Gy en fraction unique vs 23 patients bras radiothérapie classique, 30Gy en 10 fractions). Sans aucun antécédent de radiothérapie dans la zone concernée, 2 vertèbres au maximum par région vertébrale pour un maximum de 2 régions vertébrales pouvaient être concernés. Les lésions devaient être éloignées de plus de 3mm de la moelle épinière. L'efficacité était similaire à 3 mois, mais la stéréotaxie était plus rapidement efficace ; la stéréotaxie se révélait plus efficace à 6 mois du traitement (122).

La publication d'Erler *et al.* décrit les résultats de l'étude de 81 patients (106 lésions) traités en technique stéréotaxique pour des métastases osseuses non vertébrales (123). 41,5% des traitements portaient sur l'os pelvien. Deux schémas étaient prépondérants : 30Gy en 5 fractions et 35Gy en 5 fractions. Il existait un sur-risque de récurrence local si le PTV était volumineux (>37cc), posant la question de l'escalade de dose. Les données publiées par Thomas et al. confirment l'efficacité de la stéréotaxie tant sur les localisations rachidiennes que extrarachidiennes, et précisent l'augmentation du contrôle local en corrélation avec une dose biologique équivalente délivrées ≥ 50 Gy, et un PTV extra-rachien < 150 cc (124).

2.2.4 Effets secondaires

La radiothérapie stéréotaxique est généralement bien tolérée, avec des toxicité de grade ≥ 3 < 5 % (96). Le taux de **fracture vertébrale** après radiothérapie stéréotaxique peut atteindre 20% voire plus en cas de facteurs de risque (localisations entre T10 et sacrum, lésion ostéolytique, envahissement > 20 % du corps vertébral, dose par fraction > 20 Gy). Erler *et al.* ont aussi décrit un risque plus important de fracture si la lésion irradiée était lytique ou chez les femmes (123). Des techniques de consolidation complémentaires en radiologie interventionnelle peuvent être utiles, notamment la cimentoplastie, réalisée avant l'irradiation (125). Elle est également possible pendant ou après l'irradiation. Une étude rétrospective portant sur 110 patients irradiés en stéréotaxie sur des os longs publiée par Madani et al. avec un suivi médian de 21 mois révèlent un risque bas de fracture radio-induite (3,5%, 6,1% et 9,8% respectivement à 1, 2 et 3 ans), ainsi qu'un taux de récurrence local faible (5,7%, 7,2% et 13,5% respectivement à 1, 2 et 3 ans) (126).

Les **myélopathies radiques** sont exceptionnelles mais pour un risque entre 1 et 5% dans le cadre d'une première irradiation, il est recommandé de ne pas dépasser sur la moelle une dose point maximale (Dmax) de 12 à 14 Gy en une séance, 17Gy en 2 fractions et 20,3Gy en 3 fractions, 23Gy en 4 fractions

et 25,3Gy en 5 fractions (127). L'œsophage est particulièrement à risque pour des lésions vertébrales entre C5 et D10.

La **recrudescence hyperalgique** transitoire au décours immédiat de la/des premières séances de stéréotaxie (« *pain flare* ») est significatif, entre 14 et 68 % et répond efficacement au traitement corticoïde (128,129).

« Afin de prévenir les complications radiques en stéréotaxie sur les organes à risque adjacents, le radiothérapeute peut s'autoriser à découvrir le volume tumoral sans compromettre la qualité du contrôle de la maladie ». C'est ce qui a été démontré dans l'étude de Nguyen et al. Ainsi 373 patients et 505 lésions extra-spinales ont été analysés de façon à définir les facteurs prédictifs de fractures et de récurrences locales après stéréotaxie osseuse. La cohorte incluait 15% de cancer du poumon et les lésions osseuses se répartissaient de la façon suivante : 43% bassin, 30% côte, 10% sternum, 7% fémur. Le suivi moyen était de 26,5 mois. Les doses délivrées étaient de 35 Gy en 5 fractions, 24 Gy en 2 fractions et 30 Gy en 5 fractions. Le taux de contrôle local était de 80% à 12 mois ; l'incidence cumulative de récurrence locale à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 5,7%, 7,9% et 12,6%. L'incidence cumulative de fracture pathologique à 6, 12 et 24 mois de 3,8%, 6,1% et 10,9%. Les facteurs prédictifs de récurrence locale en analyse multivariée étaient le caractère lytique de la lésion ($p<0,01$), une dose biologique équivalente basse ($<80\text{Gy}$) ($p=0,004$) et un volume de PTV ≥ 54 cc ($p<0,01$). En analyse multivariée, la lésion lytique ($p<0,01$), la lésion mixte lytique et sclérotique ($p=0,04$) et la localisation costale ($p<0,01$) étaient des facteurs prédictifs de fracture pathologique (130).

L'article de Cereno et al. décrit aussi que le fait de découvrir la couverture du PTV et de prioriser la protection de organes à risque lors de l'irradiation stéréotaxique des maladies oligométastatiques ne dégradait pas le contrôle local ni le taux la survie sans progression (131).

Indication	Fractionnement recommandé	Autres fractionnements possibles	Remarques
Douleur non compliquée ou douleur neuropathique	30 Gy en 10 fractions	20 Gy en cinq fractions 8 Gy en une séance 6 Gy en une séance	Préférer les schémas fractionnés pour les irradiations rachidiennes (risque de toxicité digestive)
Douleur avec risque fracturaire	30 Gy en dix fractions	20 Gy en cinq fractions (exceptionnellement 8 Gy en une séance)	Éliminer systématiquement une indication chirurgicale L'atteinte de la hauteur corticale est un facteur important pour évaluer le risque fracturaire
Radiothérapie post-opératoire	20 Gy en cinq fractions 30 Gy en dix fractions	20 Gy en cinq fractions	
Compression médullaire inopérable	30 Gy en dix fractions	20 Gy en cinq fractions	
Ré-irradiation	Stéréotaxie 35 Gy en 5 fractions Ou 27 Gy en 3 fractions ou équivalent biologique	20 Gy en cinq fractions (Exceptionnellement 8 Gy en une séance)	Prendre en compte la dose déjà délivrée notamment pour la moelle épinière
Cancer oligométastatique (objectif ablatif)	Stéréotaxie 35 Gy en 7 fractions ou 27 Gy en 3 fractions Ou équivalent biologique		Prendre en compte le pronostic du patient

Tableau 5 – Proposition de fractionnement pour l'irradiation des métastases osseuses (adapté de (132))

Recommandations

- Le schéma habituellement recommandé en situation palliative et en situation post-opératoire est de 30 Gy en 10 fractions.
- Le traitement par dose unique de 8 Gy est une option à ne réserver qu'à des cas particuliers en raison de sa toxicité potentielle pour des sujets à faible espérance de vie ou difficiles à mobiliser.
- La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer des doses ablatives avec un taux élevé de stérilisation des lésions, elle est préconisée pour les oligométastases ainsi que pour les récives en territoire déjà irradié.

3. Peut-on faire une irradiation tout en poursuivant le traitement systémique de chimiothérapie ou de thérapies ciblées (quelle drogue et quel délai d'interruption) ?

3.1 Cas de l'irradiation osseuse à visée symptomatique

L'utilisation de certaines drogues de chimiothérapie, ou de certaines thérapies ciblées, induit une contre-indication à un traitement par radiothérapie concomitante en situation métastatique métachrone dans le cancer broncho-pulmonaire. Classiquement, pour ces molécules, la radiothérapie peut être réalisée avant le début de la chimiothérapie ou en interrompant la chimiothérapie/thérapeutique ciblée. Il faut, en théorie, respecter un délai de 5 demi-vies du produit systémique avant de débiter la radiothérapie. Le clinicien accordera une attention toute particulière à la nature de la chimiothérapie ou des thérapeutiques ciblées utilisées, d'autant plus que les doses délivrées par séance de radiothérapie peuvent avoir une équivalence biologique significativement élevée par rapport aux schémas concomitants classiquement décrits. Les risques d'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie/thérapies ciblées sont sous-estimés car peu recherchés et mal connus. Il peut s'agir de radiosensibilisation au stade aigu ou de phénomènes de rappel pouvant être graves (133). On distingue schématiquement (**Tableau 6**) :

- Les traitements responsables d'une radiosensibilisation pouvant entraîner une toxicité comme la gemcitabine, l'adriamycine, la bléomycine et le bevacizumab (et plus généralement les anti-angiogéniques) imposant un « wash out » strict entre les traitements sous peine d'effets secondaires sévères parfois mortels ;
- Les traitements qui sont compatibles avec une radiothérapie à visée palliative comme le cisplatine, la vinorelbine, le paclitaxel, le carboplatine ou le pemetrexed et le docetaxel;
- et les traitements pour lesquels peu ou aucune donnée ne sont disponibles, imposant l'application du principe de précaution comme l'erlotinib, le gefitinib, le crizotinib, et les immunothérapies anti-PD(L)-1(134,135). Les données encore parcellaires de compatibilité de la radiothérapie avec ces nouveaux agents, et l'existence de demi-vies parfois très longues, supérieures à 21 jours, imposent, pour chaque situation, d'évaluer le rapport risque-bénéfice et, en cas de décision en RCP de poursuite des deux traitements en concomitant, d'en informer clairement le patient sur l'absence de données. En l'état actuel, les premières données sont rassurantes comme l'a rapporté A Lesueur *et al.* à la SFRO (abstract) avec les résultats préliminaires d'une série rétrospective portant sur la tolérance de la combinaison d'anti PD-1 et de la radiothérapie à visée symptomatique chez des patients porteurs de CBNPC de stade IV. Cette combinaison thérapeutique est bien tolérée et ne semble pas être associée à un surcroît d'effets indésirables(136). Cependant un plus long suivi et d'autres études sont nécessaires avant de recommander une utilisation concomitante systématique en routine.

On soulignera le cas particulier de l'urgence clinique hyperalgique ou compressive, qui peut imposer l'utilisation d'un hypo-fractionnement modéré pour éviter un retard à la mise en place du traitement systémique.

3.2 Cas de l'irradiation stéréotaxique

L'expansion de la radiothérapie stéréotaxique pose de plus en plus souvent la question de la faisabilité d'une association avec des traitements systémiques. Les schémas de radiothérapie stéréotaxiques/hypofractionnés permettent de limiter la durée d'interruption du traitement systémique. La radiothérapie stéréotaxique intéresse de faibles volumes avec des gradients de dose importants (diminuant l'irradiation des tissus sains). Mais ceci est à mettre en balance avec les équivalents biologiques de doses délivrées qui sont très élevés comparativement à la radiothérapie classique. De plus la radiothérapie stéréotaxique a des effets vasculaires qui sont encore assez mal connus. Il n'existe que quelques essais d'association de la radiothérapie stéréotaxique et de thérapies ciblées (98). La réalisation d'essais prospectifs de phase I-II permettent d'affirmer la faisabilité de l'association radiothérapie stéréotaxique avec un traitement systémique en routine est nécessaire.

4. Possibilité de ré-irradiation

L'efficacité des nouveaux traitements systémiques améliorant la survie des patients, le bénéfice d'une radiothérapie antalgique peut disparaître avec le temps. De plus en plus fréquemment, la question posée est celle d'une nouvelle irradiation d'un ancien volume cible ou à proximité.

Chaque cas demande l'expertise du traitement précédemment délivré, notamment la dose aux organes à risque, avec une attention particulière pour la moelle, le plexus sacré, le plexus brachial ou tout organe creux.

La littérature fournit des données issues de petites cohortes, essentiellement sur la ré-irradiation rachidienne en conditions stéréotaxiques.

En 2012, Sahgal *et al.* ont analysé 5 cas de myélopathie radique après ré-irradiation vertébrale d'une radiothérapie antalgique conventionnelle. Un tableau récapitulatif proposait une « dose restante » à la moelle pour une éventuelle ré-irradiation selon le fractionnement utilisé lors de la première radiothérapie et le fractionnement du nouveau traitement par stéréotaxie (127).

En 2019, Sahgal *et al.* ont publié une revue de la littérature sur les modalités de cette ré-irradiation afin de limiter les myélopathies radiques. Quatre caractéristiques doivent au moins être respectées :

- la dose maximale équivalente biologique à la moelle en fraction de 2 Gy (<70Gy),
- la dose maximale équivalente biologique à la moelle en fraction de 2 Gy du nouveau traitement stéréotaxique (<25Gy),
- le ratio de la dose maximale équivalente biologique à la moelle en fraction de 2 Gy du nouveau traitement stéréotaxique et de la dose maximale équivalente biologique à la moelle en fraction de 2 Gy $\leq 0,5$
- et un intervalle minimal de 5 mois entre les deux irradiations.

Les recommandations d'un comité d'experts internationaux concernant la ré-irradiation itérative des métastases rachidiennes mettent en garde devant le risque significatif de myélopathie radique alors que certaines publications décrivent les possibilités pour la moelle de recevoir une dose maximale équivalent-biologique équivalant 2Gy entre 70 et 75Gy ; cette prise en charge ne fait l'objet d'aucun consensus (127,137).

5. La radiothérapie a-t-elle un effet mécanique ?

La radiothérapie a un effet de ré-ossification dans 65% à 85% des cas sur os lytique non fracturé, majoritairement par ostéogénèse directe, plus rarement par ossification hétérotopique.

Elle permet aussi une stabilisation du matériel et une diminution du taux de la récurrence locale en situation post-opératoire. Il peut être nécessaire d'appliquer un traitement orthopédique conservateur (corset bivalve rigide, décharge) pour prévenir la survenue d'un événement fracturaire osseux le temps d'obtenir la consolidation. Un scanner osseux dédié de réévaluation permettra de suivre le risque fracturaire.

6. Conclusion

Le chapitre 32 « radiothérapie des métastases osseuses » des recommandations de la SFRO éditées en 2016 (Recorad) souligne également l'importance de la qualité et du contrôle du positionnement du patient lors de la séance de radiothérapie. Le **tableau 7** issu de cette synthèse présente les recommandations pour la radiothérapie des métastases osseuses (132,138).

Les situations de ré-irradiation vertébrales demandent une expertise du traitement précédemment délivré avec une attention toute particulière aux organes très à risque, notamment la moelle épinière.

Recommandations en situation palliative : douleurs, morbidité, compression médullaire

Modalités de fractionnement de dose allant de 30 Gy en 10 fractions, à 24 Gy en 6 fractions, 20 Gy en 5 fractions voire une séance unique de 8 Gy

- Métastases osseuse non compliquées des os longs ou plats : 8 Gy en 1 fraction (sous couvert d'une corticothérapie de 48-72h)
- Métastases des os longs ou plats compliquées, métastases vertébrales avec > 3 vertèbres ou épidurite ou post-opératoire (enclouage, ostéosynthèse, décompression) ou douleurs neuropathiques : privilégier un schéma fractionné de 30 Gy en 10 fractions

Éliminer un risque fracturaire avant irradiation, qui nécessiterait un geste avant radiothérapie

Traitement à arrêter pendant la radiothérapie : gemcitabine, adriamycine, bléomycine, bevacizumab

Association médicamenteuse concomitantes autorisées : cisplatine, vinorelbine, paclitaxel, carboplatine ou pemetrexed, docétaxel

Peu ou pas de donnée : principe de précaution : thérapies ciblées (TKI...), immunothérapie (anti PDL1)

OPTION : si sujet âgé, état général altéré, courte espérance de vie : 20 Gy en 5 fractions

Recommandations en situation «curative»: oligométastatique, maladie extra osseuse stable

-Indications :

- Patient oligométastatique (1 à 3 sites atteints, 1 à 5 métastases, chacune de taille inférieure à 5cm, dans un contexte de cancer primitif contrôlé)

-Modalités :

- Rachis : Aucun schéma ne s'impose particulièrement, le choix se fera selon le respect des contraintes de dose aux organes à risque, notamment à la moelle (139).

18 ou 24 Gy en 1 ou 2 fractions 27 à 30 Gy en 3 fractions 30 à 35 Gy en 5 fractions

- Métastases osseuses extra rachidiennes :

» 15 à 25 Gy en 1 fraction

» 24 à 50 Gy en 3 à 5 fractions

-Traitements systémiques associés : peu de données, principe de précaution, nécessité d'essai

OPTION : Ré-irradiation

Pas de consensus, attention au risque de myélopathie radique (évaluation de la dose reçue cumulée à la moelle).

Classe	Molécule	Recommandation d'interruption	Niveau de preuve	Commentaire sur la demi-vie
Radio-sensibilisation pouvant entraîner une toxicité	Gemcitabine	4 semaines avant* 4 semaines après* (*à moduler selon l'urgence et la situation ; avec un minimum de 8j)	DGOS	Pour une perfusion - d'1h : 1/2 vie de 50 min - > 1h : 1/2 vie de 5 à 6 heures
	Doxorubicine	8 jours avant 8 jours après	Accord de pratique	T1/2 = 36 h <i>NB : La courbe d'élimination plasmatique du produit est triphasique avec une phase initiale rapide (t1/2 = 5 minutes) et une phase terminale lente (t1/2 = 36 h).</i>
	Bevacizumab	4 semaines avant 4 semaines après	Accord de pratique	18 jours pour une femme 20 jours pour un homme
Compatible	Carboplatine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	5 jours
	Cisplatine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	La pharmacocinétique du cisplatine est compliquée par la présence concomitante de formes libres et de formes liées. La demi-vie terminale est de 3 à 8 jours.
	Vinorelbine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	40 h
	Paclitaxel	Pas de fenêtre	Accord de pratique	19 h
	Etoposide Pemetrexed	Pas de fenêtre	Accord de pratique	6,4 h (de 3 à 12 h)
	Docetaxel	Pas de fenêtre	Accord de pratique	-
Immunothérapies	Atezolizumab Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	Peu de données Pas de traitement concomitant systématique (avis RCP-OOS)	Accord de pratique	
Principe de précaution	ITK	Peu de données Avis RCP		Pas de traitement concomitant systématique, et respecter un délai de précaution entre la radiothérapie et l'utilisation de ces molécules. Discussion en RCP-OS des cas particuliers.

Tableau 6 - Compatibilité radiothérapie et chimiothérapie (140)



Volume Cible	Dose totale/fraction	Technique recommandée
Rachis		
Vertèbre(s) atteinte(s) (+/-vertèbre sus et sous- jacente)	20 à 30 Gy/4 à 10 fr (aussi 8 Gy/1 séance)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxie
	Dose tumoricide	
Extension extra vertébrale, en particulier intra canalaire (IRM)	20 à 30 Gy/4 à 10 fr (aussi 8 Gy/1 séance)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxie
	Dose tumoricide	
Os longs		
Lésion osseuse	20 à 30 Gy/4 à 10 fr aussi 8 Gy/1 séance)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxie
	Dose tumoricide	
Irradiation après chirurgie (os long ou vertèbre)		
Volume cible anatomoclinique : tout le matériel chirurgical et la cicatrice	30Gy / 10 fractions 20Gy / 5 fractions	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
Compression médullaire opérée ou non opérée		
Volume cible et matériel	30Gy / 10 fractions ^a 20Gy / 5 fractions (exceptionnellement 8-10Gy / 1 séance) ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
Ré-irradiation		
Limité au volume atteint	Dose adaptée selon les doses antérieurement reçues	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxie
Métastase unique (oligométastase)		
Volume adapté selon extension (<i>International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines</i>)	Dose tumoricide adaptée aux OAR alentours	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxie

Tableau 7 - Synthèse des recommandations de la radiothérapie dans les métastases osseuses (Adapté de (132))

TRAITEMENT LOCAL DE LA METASTASE OSSEUSE EN RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

1. Quel est le principe et l'intérêt de la cimentoplastie dans les métastases osseuses du cancer du broncho-pulmonaire ?

Le traitement local percutané est l'une des méthodes devant compter aujourd'hui parmi l'arsenal thérapeutique des métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire, au côté du traitement médical, de la radiothérapie et/ou de la chirurgie (141). Dans la majorité des cas, les indications reposent sur des douleurs provoquées par une lésion lytique bien identifiée qui sera traitée par cimentoplastie.

Le principe de la cimentoplastie est la mise en place d'un polymère de polyméthylméthacrylate qui va se solidifier en quelques minutes au sein de la zone tumorale intra-osseuse. Le ciment est injecté à l'aide d'une aiguille positionnée par voie percutanée sous contrôle radioscopique et/ou scannographique.

Son efficacité est liée à deux mécanismes :

- Un effet mécanique via la consolidation du corps vertébral par le ciment permettant une réduction des douleurs mécaniques dû aux forces de compression, observée dans environ 80% des cas (142),
- Un effet thermique responsable d'une neurolyse des terminaisons nerveuses périostées et vertébrales ainsi qu'une action cytotoxique sur les cellules métastatiques par mécanismes de nécrose cellulaire liée à la polymérisation du ciment à haute température.

On soulignera les 5 points suivants :

- En cas d'épidurite, les dossiers devront être discutés au cas par cas avec l'équipe de radiologie mais la prise en charge sera alors plutôt chirurgicale ou combinée avec la radiothérapie.
- L'indication du geste à visée uniquement de consolidation chez un patient non ou peu douloureux est plus discutée (lésion à risque de fracture compressive).
- La cimentoplastie n'a pas pour objectif le contrôle local de la tumeur. Si un contrôle tumoral ou une réduction du volume tumoral est envisagée, une radiothérapie et/ou des techniques d'ablation percutanée comme la radiofréquence ou la cryothérapie seront nécessaires en complément.
- Une stabilisation est possible même si le comblement de la lésion n'est pas complet (143).
- Une biopsie peut compléter le geste pour apporter une preuve histologique ou évaluer l'activité mitotique de certains patients sous traitements ou ayant bénéficié d'une radiothérapie locale.

2. Quelle zone peut-on traiter par cimentoplastie (rachis, bassin, os longs) ?

Les indications les plus fréquentes concernent les localisations vertébrales (on parle alors de vertébroplastie) et celles au niveau du bassin ou du sacrum, mais il est possible également de traiter les os longs ou les os plats (sternum, côtes, scapula). Le recours à un traitement d'ablation percutanée est alors préférable (par exemple une volumineuse lésion de l'aile iliaque s'étendant largement aux parties molles) ou en association avec une technique de vissage percutanée. En effet, le ciment acrylique présente de mauvaises propriétés de résistance aux forces de torsions qui s'exercent dans les régions diaphysaires des os longs, son utilisation, seule, dans ces indications reste limitée (144,145).

3. Quelles sont les indications de cimentoplastie ?

La décision de réaliser un geste de radiologie interventionnelle sera prise en concertation multidisciplinaire (radiologie, rhumatologue, oncologue, radiothérapeute, orthopédiste, médecin de la douleur). La lésion osseuse

devra avoir été authentifiée comme responsable des signes cliniques par la conjonction de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des données de l'imagerie.

Les principales indications de cimentoplastie sont les suivantes :

- Un mauvais contrôle de la douleur par le traitement antalgique médicamenteux.
- Une complication ou une mauvaise tolérance du traitement par opiacés (constipation, rétention d'urine, confusion).
- En alternative lorsque les autres techniques sont inefficaces ou non indiquées dans la prise en charge palliative (contre-indication opératoire, impossibilité de ré-irradiation).
- A visée antalgique et de stabilisation en alternative à un traitement chirurgical beaucoup plus lourd (cimentoplastie cotyloïdienne par exemple) en alternative ou en association à une radiothérapie antalgique.

4. Quelles sont les contre-indications de la cimentoplastie ?

Les douleurs bien maîtrisées par le traitement médicamenteux sont une non-indication.

Contre-indications absolues	Contre-indications Relatives
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture asymptomatique, non instable • Douleurs diffuses non localisées • Infection générale en cours ou infection cutanée au point de ponction • Troubles sévères de la coagulation • Allergie au composé du ciment 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte extensive du mur postérieur, recul du mur postérieur (expérience de l'équipe) • Radiculopathie • Extension canalaire de la tumeur ou épидуритe • Présence d'une ouverture articulaire

Tableau 8 – Contre-indications de la cimentoplastie

Concernant l'évaluation du risque hémorragique, les conditions suivantes doivent être remplies :

- Plaquettes > 50 000/mm³ et le TP > 50.
- Prise d'anticoagulant oral : relais par des héparines de bas poids moléculaire et arrêt la veille du geste.
- Prise d'antiagrégant (146,147) :
 - Arrêt du Clopidogrel cinq jours avant le geste
 - Arrêt des nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) 48h avant le geste
 - L'aspirine à une dose inférieure à 160 mg par jour peut être poursuivie, sinon arrêt de l'aspirine 5 jours avant le geste.

Toutes ces modifications se feront en accord avec l'équipe d'anesthésie et le prescripteur.

5. Quelles sont les complications de la cimentoplastie ?

La principale complication redoutée est *la fuite de ciment*, plus fréquente que lors de cimentation pour des fractures ostéoporotiques (148) car il est difficile de prédire sa répartition dans la tumeur lors de l'injection. Le ciment est à très haute viscosité ou injecté pâteux pour limiter les fuites vasculaires (voire les embolies), les fuites épidurales au niveau vertébral (avec leur risque de compression radiculaire ou médullaire). Les fuites discales ou extra-osseuses dans les parties molles sont assez fréquentes. La plupart sont asymptomatiques mais certaines peuvent être transitoirement responsables d'une hyperalgie sévère.

Les complications *hémorragiques* sont rares, dépendant du site de traitement mais surtout du terrain.

Les complications *infectieuses* sont rares mais redoutées car le ciment est considéré comme du matériel sur lequel pourrait se greffer les germes. Ainsi, sur un terrain souvent immunodéprimé, il pourra être couvert par une antibioprofylaxie.

6. Quelle est la place de la cimentoplastie dans les métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire ?

Le recours à la cimentoplastie doit s'intégrer dans la prise en charge globale du patient (état physique et psychologique du patient, objectifs et séquences thérapeutique, espérance de vie). Elle peut être réalisée isolément pour traiter une petite lésion douloureuse, lorsque la lésion est plus volumineuse avec un effet mécanique attendu plus conséquent, la cimentation peut s'associer à une ostéosynthèse percutanée, notamment dans les lésions volumineuses du bassin. Elle peut s'associer à la radiothérapie afin de bénéficier d'un effet rapide antalgique et stabilisateur sur une lésion vertébrale avant l'effet de la radiothérapie. La cimentoplastie peut également être couplée à une thermo-ablation percutanée si elle est volumineuse et qu'une réduction du volume tumoral est envisagée pour favoriser l'effet antalgique et/ou l'efficacité du traitement général ou de la radiothérapie, ou lorsqu'un contrôle local est possible en alternative à la radiothérapie ou lorsque celle-ci ne peut plus être réalisée.

Le traitement des os longs par cimentoplastie isolée ne constitue pas une alternative mécaniquement fiable à l'ostéosynthèse chirurgicale, car le ciment dans un os long ne permet pas de résister aux contraintes en torsion. Une cimentation n'est réalisée sur les os longs que lorsque le patient n'est pas candidat à une chirurgie stabilisatrice, avec dans ce cas des systèmes de stabilisation percutanés (vis, broches, clous perforés) dont l'utilisation en association avec le ciment pourrait permettre un meilleur contrôle de ces lésions (149,150).

7. Quelle est la place des autres techniques percutanées dans les métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire ?

Certaines équipes réalisent une cyphoplastie (ou kyphoplastie ou encore spondyloplastie) en gonflant dans la lésion un ou deux ballonnets afin de générer une cavité plus facile à remplir de ciment, limitant ainsi les risques de fuite pour les gestes très à risque. Dans la recommandation de l'HAS de 2009 sur la cyphoplastie, les fractures vertébrales néoplasiques ne représentaient pas une indication de cette technique et doivent faire l'objet d'études cliniques afin de mieux connaître l'efficacité et la sécurité de la technique dans cette indication. Il ne semble pas exister de supériorité de la cyphoplastie vs vertébroplastie concernant l'amélioration des douleurs ou la survenue de complications.

L'alternative actuelle est l'association d'une ablation tumorale percutanée (cryoablation ou radiofréquence) afin de générer une cavité et faciliter le remplissage en ciment. Elle nécessite cependant de s'assurer de l'absence de structure neurologique dans la zone de traitement qui pourrait être lésée par effet thermique (151).

La *cryoablation* provoque une nécrose des cellules tumorales et de son système vasculaire. Lors de la cryoablation, il convient de conserver une marge péri-tumorale de sécurité. La formation de glace autour de la sonde perturbe le fonctionnement de la membrane cellulaire et des enzymes créant un environnement extracellulaire hypertonique provoquant une déshydratation intracellulaire. Une alternance de phase de congélation et décongélation provoque une lyse cellulaire.

L'*ablation par radiofréquence (RFA)* est une technique d'ablation thermique qui utilise un courant alternatif pour générer de la chaleur de friction (60 – 100 ° c) causant une altération protéique et la mort cellulaire. Cette procédure permet une ablation tumorale ainsi qu'une conservation des tissus sains adjacents (152).

Ces deux techniques peuvent être utilisées seules dans des localisations non portantes pour traiter la douleur, ou pour avoir un effet de réduction tumorale sur des lésions isolées ou faiblement évolutives. Elles ont un coût substantiellement plus élevé que la cimentoplastie ainsi qu'un recours nécessaire dans la majorité des cas à une anesthésie générale. Les complications sont essentiellement les lésions de structures nobles dans la zone de traitement (nerfs notamment), les brûlures cutanées pour les lésions très superficielles. Elles nécessitent donc un monitoring et une préparation adaptée. Leur effet sur la douleur est maintenant assez bien démontré : de l'ordre de 70 à 90% pour la radiofréquence, et de plus de 75% pour la cryothérapie (153). L'association de la cryothérapie et de la radiothérapie pourrait avoir un taux de réponse complète supérieur à la radiothérapie simple et une meilleure qualité de vie ultérieure (154).



Recommandations

- La cimentoplastie est un geste percutané radiologique (scopie ou scanner) qui permet une antalgie rapide localisée et une stabilisation mécanique (sauf pour les os longs).
- Elle peut être utilisée sur tous les os (y compris longs).
- Elle peut être combinée suivant les besoins par un traitement local anti-tumoral par radiothérapie ou de thermo-ablation percutanée (cryothérapie, radiofréquence).
- Les traitements de thermo-ablation percutanée peuvent être utilisés isolément pour le traitement de métastases douloureuses non portantes ou pour diminuer le volume tumoral.

CHIRURGIE DES METASTASES OSSEUSES DES MEMBRES

Le lecteur pourra se reporter aux références suivantes pour approfondir le texte du référentiel concernant la chirurgie : (155–160).

1. Quels sont les principes généraux du traitement chirurgical ?

La décision d'un traitement chirurgical pour métastases osseuses doit tenir compte de l'indication théorique de chirurgie, de l'espérance de vie du malade mais également de l'état général du malade, de ses besoins fonctionnels, du bénéfice attendu, des risques de l'intervention et du programme oncologique global. Le but est un retour rapide à l'autonomie, avec une remise en charge précoce et une qualité de vie satisfaisante. Le pronostic péjoratif du cancer broncho-pulmonaire oriente parfois vers un traitement chirurgical le plus simple possible, à visée antalgique, avec récupération fonctionnelle post-opératoire rapide. Il est rare de réaliser une résection chirurgicale carcinologique dans ce contexte.

Actuellement le traitement chirurgical des métastases osseuses s'inscrit dans le *concept de « gain de survie de qualité »*. L'estimation de l'espérance de vie est ainsi un élément capital de la prise en charge chirurgicale. Il s'agit cependant d'un exercice difficile, et chaque cas devra être discuté individuellement lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire. Ceci est d'autant plus vrai avec l'avènement des thérapeutiques ciblées et de l'immunothérapie qui peuvent modifier considérablement le pronostic.

De façon générale, on peut retenir les grandes lignes suivantes :

- Les patients ayant une espérance de vie de moins de 6 semaines ne tirent aucun bénéfice d'une intervention chirurgicale. La prise en charge consistera donc en une antalgie efficace, associée éventuellement à de la radiothérapie.
- Les patients avec une espérance de survie dite prolongée (supérieure à 1 an), une chirurgie de type « résection-reconstruction » assurera une stabilisation durable et un contrôle tumoral local prolongé.
- Les patients avec une espérance de vie intermédiaire bénéficieront de techniques d'ostéosynthèse et de stabilisation moins agressives, mais aussi potentiellement moins durables.

Le traitement chirurgical est soit *préventif* lorsque le risque fracturaire est trop élevé ; soit « *curatif d'un symptôme* » en cas de fracture avérée sur lésion pathologique ou de douleurs invalidantes.

Le traitement chirurgical a deux objectifs : la récupération fonctionnelle d'un membre et/ou l'antalgie.

On rappelle que la CRP est élevée en post-opératoire en l'absence de toute infection et de toute tumeur ce qui en fait un mauvais marqueur d'infection post-opératoire.

La chirurgie est toujours plus aisée en territoire non-irradié mais reste possible. Cet élément doit être pris en considération dans l'établissement de la stratégie thérapeutique initiale. En revanche une radiothérapie post-opératoire sur l'ensemble de la pièce osseuse est recommandée.

2. Quelles sont les indications chirurgicales dans le traitement des métastases osseuses des membres?

2.1 Chirurgie préventive

Les métastases de primitifs pulmonaires sont à prédominance lytique, avec une érosion corticale précoce. Le risque fracturaire est donc élevé. La prédiction du risque fracturaire n'est pas toujours aisée. Certains critères cliniques et scores peuvent aider à l'évaluer. Une chirurgie stabilisatrice prophylactique peut être indiquée en cas de douleur d'horaire mécanique, ou augmentant à la charge, ou fonctionnellement limitante, notamment pour des lésions localisées en zone portante. Mirels a proposé un score d'évaluation du risque fracturaire, tenant compte de la localisation et de la taille de la lésion, de la douleur associée et de son apparence à l'imagerie. Un traitement chirurgical prophylactique est indiqué pour un score égal ou supérieur à 9. Ce score a été développé

du temps de la radiographie simple dans les années 80. Il est peu sensible et peu spécifique. Des améliorations sont proposées. (161) (voir 1.2 Prévention de la morbidité de la métastase osseuse).

2.2 Traitement des fractures pathologiques

Les fractures sur lésions pathologiques nécessitent une prise en charge chirurgicale dans la majorité des cas, pour permettre une récupération fonctionnelle rapide et pour diminuer les douleurs post-fracturaire. Les seules contre-indications sont le mauvais état général du patient ne permettant pas d'envisager une intervention chirurgicale et/ou une anesthésie. Dans ce contexte de fracture pathologique, l'urgence est la stabilisation de la fracture, à visée antalgique. La prise en charge chirurgicale curative en revanche ne constitue pas une urgence et doit être planifiée de façon soigneuse.

2.3 Traitement des douleurs sévères

Les douleurs invalidantes non soulagées par les traitements médicaux traditionnels et la cimentoplastie restent une indication fréquente de traitement chirurgical des lésions métastatiques osseuses. L'indication, inscrite dans le concept de gain de survie de qualité, est peu sujette à controverse dans ce contexte. En revanche le type de chirurgie (ostéosynthèse, arthroplastie ou chirurgie de reconstruction) sera à adapter à l'état général du patient et à son pronostic.

2.4 Cas particulier des lésions acétabulaires

Les lésions acétabulaires ont des indications spécifiques. Des lésions acétabulaires douloureuses qui ne compromettent pas la stabilité du cotyle (atteinte étendue du toit, de la colonne postérieure ou du mur médial) et qui n'ont pas un risque imminent de fracture doivent avoir une prise en charge médicale ou par radiothérapie. Si ces traitements ne sont pas efficaces sur la douleur ou qu'il existe un risque de fracture ou d'instabilité de hanche, un traitement plus invasif par cimentoplastie (+/- associée à un vissage) ou radiofréquence ou cryothérapie est indiqué, parfois en association avec une radiothérapie pour optimiser les chances de consolidation osseuse. La chirurgie ne sera envisagée qu'après échec de ces traitements dans le cadre d'un patient en assez bon état général pour supporter une intervention chirurgicale lourde avec un risque de complications élevé.

3. Quels sont les examens à réaliser pour la décision thérapeutique chirurgicale ?

Une évaluation précise de la lésion métastatique à traiter et de ses rapports est primordiale en préopératoire.

Un bilan d'imagerie complet est donc recommandé pour planifier au mieux la chirurgie. Il sera constitué de radiographies centrées sur les lésions métastatiques mais aussi explorant l'ensemble de l'os concerné incluant les articulations sus et sous-jacentes comme par exemple une pangonométrie en cas d'atteinte des membres inférieurs (recherche de métastase adjacente ou *skip metastasis*). Un scanner, en fenêtre osseuse, non injecté, centré sur la lésion est indispensable. Il permet d'évaluer au mieux la lésion (taille, localisation, atteinte corticale...), la qualité osseuse adjacente, les lésions associées (fracture, lésions métastatique adjacentes...). Les autres examens d'imagerie (IRM, pet scan...) ont un intérêt pour le diagnostic étiologique de la lésion.

En cas de suspicion d'une hyper vascularisation de la lésion tumorale, un angioscanner ou une artériographie sera également nécessaire pour mieux évaluer le risque hémorragique, définir la voie d'abord et éventuellement réaliser une embolisation préopératoire en cas de risque hémorragique élevé.

Lorsque l'indication chirurgicale urgente/rapide est posée, la biopsie en préopératoire peut être indiquée en cas de doute sur le diagnostic étiologique (métastases révélatrices vs tumeur primitive osseuse). Bien souvent, il est cependant possible de réaliser la séquence thérapeutique suivante après un bilan étiologique minimal (électrophorèse des protéines plasmatiques et scanner TAP par exemple) : chirurgie orthopédique première de la métastase osseuse en urgence relative qui permettra d'obtenir dans le même temps une anatomopathologie et un traitement chirurgical de la lésion. Les lignes de chimiothérapie et la radiothérapie pourront être débutées une fois la cicatrisation du patient acquise soit 3 semaines après la chirurgie. Cette séquence thérapeutique est

à peser avec les oncologues médicaux qui jugent de l'urgence d'un traitement étiologique mais permet de réaliser le traitement définitif de la métastase osseuse sans avoir à réaliser ensuite de fenêtre thérapeutique des traitements anti-cancéreux. En situation d'urgence oncologique relative, et sous-réserve d'une cicatrisation acquise, ce délai pourra être ramené à 15 jours après accord du chirurgien référent.

4. Quelles sont les techniques chirurgicales disponibles (ostéosynthèse – arthroplastie) et les localisations à traiter ?

4.1 Ostéosynthèse

Les localisations préférentielles pour l'ostéosynthèse sont les atteintes diaphysaires des os longs (fémur, humérus, tibia) ainsi que les lésions métaphyso-diaphysaires.

L'enclouage centromédullaire constitue le moyen d'ostéosynthèse le plus utilisé pour les lésions diaphysaires et les lésions du massif trochantérien ou de l'extrémité proximale de l'humérus. Ses avantages sont sa simplicité de pose, son abord mini-invasif et sa bonne résistance mécanique, permettant une remise en charge précoce. Il présente l'inconvénient de disséminer les cellules tumorales dans la diaphyse (**Figure 6**). Il peut éventuellement être associé à un curetage-cimentation de la lésion en cas de perte osseuse importante. La mise en place du ciment sera réalisée après l'enclouage.

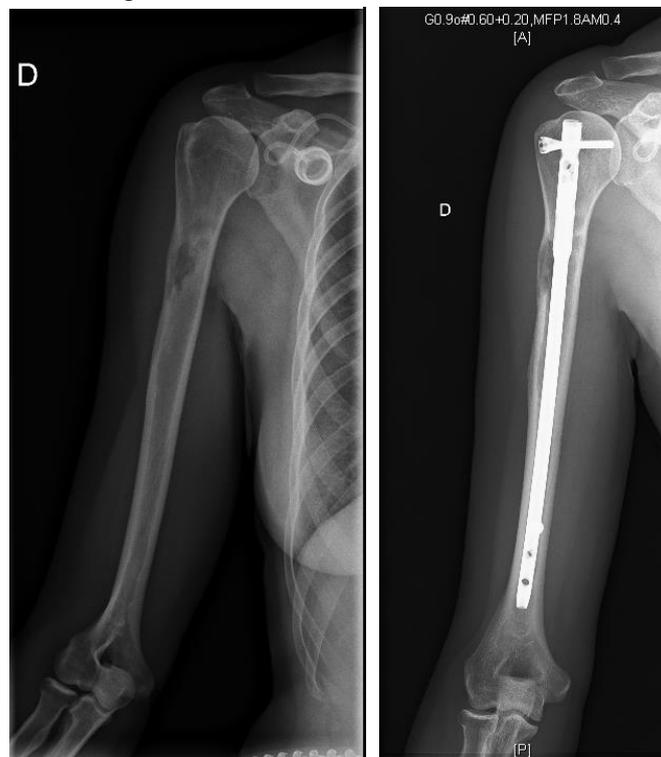


Figure 7 - Exemple d'enclouage centro-médullaire verrouillé préventif de l'humérus droit pour métastase d'un carcinome broncho-pulmonaire [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

Dans le cadre d'enclouage centromédullaire pour lésion de la diaphyse fémorale, la mise en place d'une vis cervicale (à la place d'une vis transversale inter trochantérienne) permet une fixation plus sûre et a un effet protecteur sur le col fémoral pour d'éventuelle lésion cervicale secondaire.

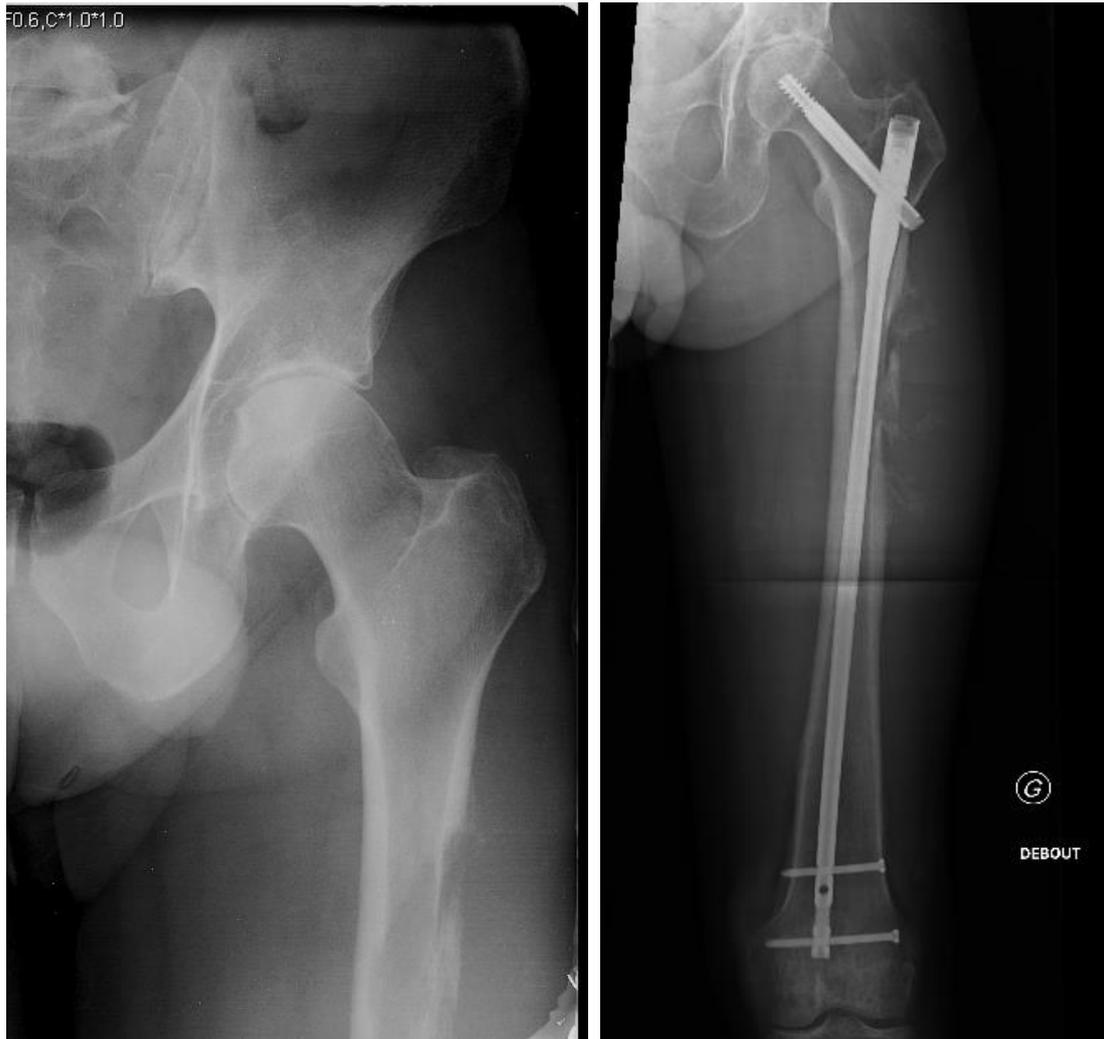


Figure 8 - Exemple d'enclouage gamma long verrouillé préventif du fémur gauche pour métastase d'un carcinome broncho-pulmonaire [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

Les lésions fémorales et humérales distales relèvent d'une ostéosynthèse par plaque à vis verrouillées. **Figures 7 et 8**. Un curetage-cimentation de la lésion peut y être associé en cas de mauvaise qualité osseuse, de perte osseuse importante ou de radiothérapie associée.



Figure 9 - Exemple d'ostéosynthèse préventive par plaque à vis verrouillées de l'humérus gauche pour métastase d'un carcinome broncho-pulmonaire [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

Les métastases osseuses sur d'autres os plus éloignés du squelette axial sont rares (radius, ulna, fibula, métacarpes et métatarsiens). Elles seront traitées par plaque ou radiothérapie isolée.



4.2 Arthroplasties

Toutes les atteintes articulaires peuvent être traitées par arthroplasties. Elles sont indiquées chez des patients ayant un pronostic vital supérieur à 6 mois-1 an. Les prothèses seront toujours cimentées tant sur le versant acétabulaires (dans une armature de renfort métallique) que sur le versant fémoral, afin d'améliorer leur stabilité dans un os de qualité médiocre ou exposé à une radiothérapie adjuvante qui risquerait de compromettre l'ostéo-intégration des implants sans ciment. Les localisations préférentielles pour l'arthroplastie sont les lésions de la tête et du col du fémur.



Figure 10 - Prothèse totale de la hanche gauche avec cotyle à double mobilité cimenté dans une armature de renfort métallique et tige fémorale cimentée pour métastases du col fémoral et du toit du cotyle d'un carcinome broncho-pulmonaire [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

En cas de métastase du col fémoral plus étendue et notamment lorsque la métastase atteint la région trochantérienne ou sous-trochantérienne, une résection fémorale proximale conservant un médaillon trochantérien pour la continuité de l'appareil abducteur de la hanche est indiquée. Une méga-prothèse fémorale proximale est alors cimentée dans la diaphyse fémorale. **Figures 9 et 10.**

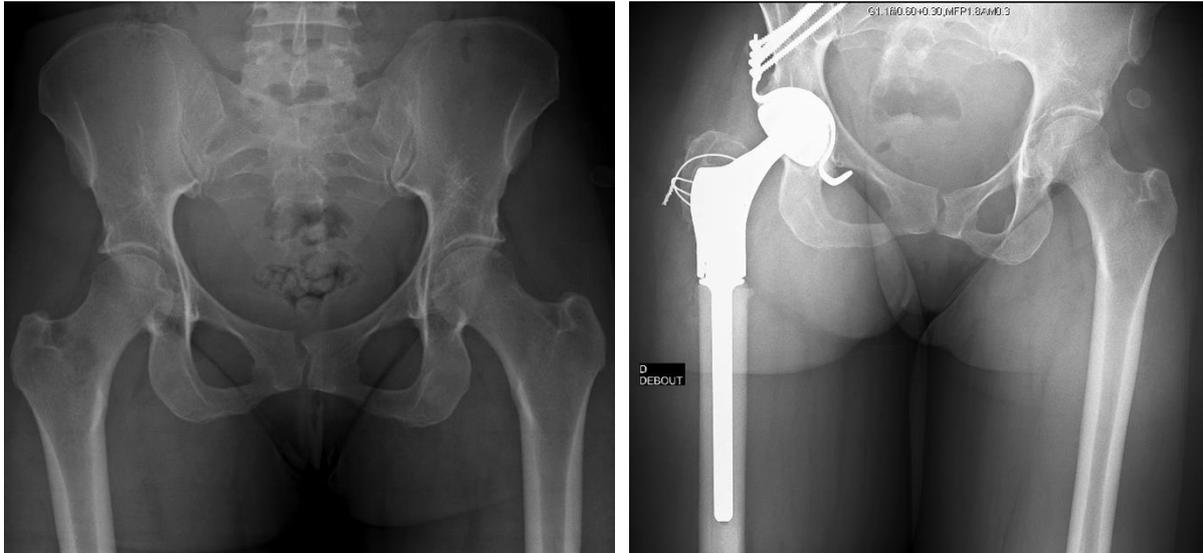


Figure 11 - Prothèse totale de la hanche droite avec cotyle à double mobilité cimenté dans une armature de renfort métallique et méga-prothèse fémorale proximale cimentée pour métastase du col fémoral d'un carcinome broncho-pulmonaire [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

L'atteinte cotyloïdienne doit également être prise en compte et parfois traitée notamment lorsqu'il existe un risque fracturaire d'une métastase en zone portante ou un risque de protrusion endo-pelvienne de la tête fémorale. Les interventions chirurgicales cotyloïdiennes de type résection chirurgicale carcinologique – arthroplastie sont particulièrement lourdes pour obtenir un réel bénéfice fonctionnel y compris chez un patient en bon état général et présentant une espérance de vie très élevée. C'est pourquoi, une arthroplastie totale de hanche associée à une reconstruction acétabulaire par renfort métallique acétabulaire constitue le traitement le plus indiqué (162). Les lésions acétabulaires douloureuses ou à risque de fracture élevé chez des patients fragiles et présentant une espérance de vie courte doivent être traitées de préférence par cimentoplastie sous contrôle scannographique parfois combiné à un vissage pour renforcer le montage. **Figure 11.**

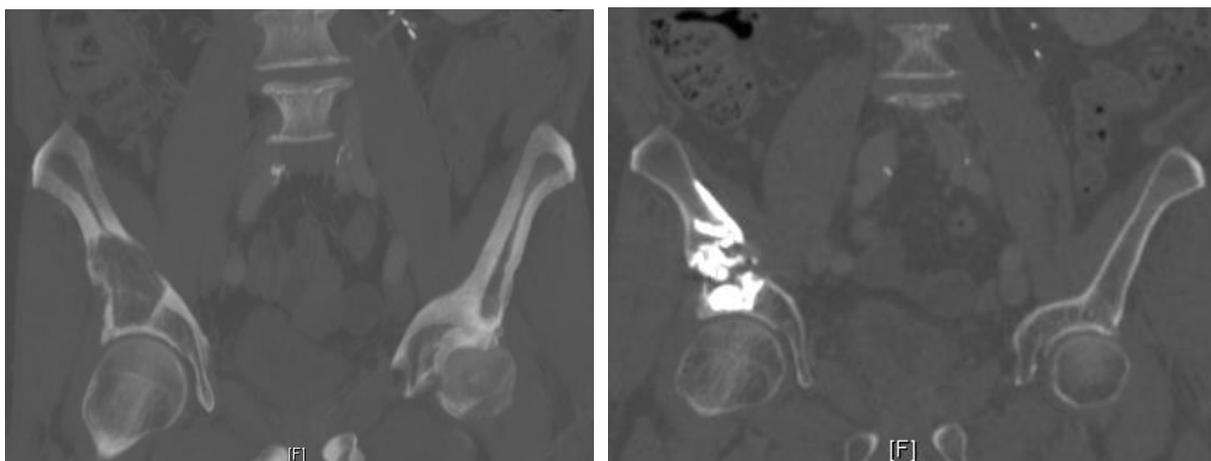


Figure 12 - Cimentoplastie d'une métastase d'un carcinome broncho-pulmonaire du toit du cotyle droit [Iconographie : Dr Wegrzyn, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

5. Quelles sont les complications spécifiques des prises en charge chirurgicales orthopédiques ?

De manière générale, ces patients ont un risque plus élevé que la moyenne de faire une complication thromboembolique ou infectieuse. Le suivi médical post-opératoire doit donc être rapproché. Les protocoles d'antibioprophylaxie per opératoire sont également spécifiques de ce type de chirurgie à risque d'infection (prolongation de l'antibioprophylaxie pendant 48 h).

Les complications per-opératoires prédominantes sont l'hémorragie et les embolies graisseuses. Les métastases osseuses secondaires au cancer broncho-pulmonaire sont rarement hyper-vascularisées et habituellement ne nécessitent pas d'embolisation préopératoire. A court terme, les principales complications sont d'ordre cicatriciel, thromboembolique (favorisée par la combinaison de la chirurgie, l'immobilisation, le contexte inflammatoire et les facteurs pro-thrombotiques sécrétés par la tumeur) et septique chez ces patients à risque notamment si les traitements anti-cancéreux sont débutés avant l'obtention d'une parfaite cicatrisation des tissus mous (3 à 4 semaines post-opératoires). A long terme, les complications principales sont l'échec de l'ostéosynthèse par rupture mécanique de l'implant, ou de l'arthroplastie par descellement des implants ou fracture péri-prothétique. Les facteurs de risque d'échec sont la progression tumorale, une pseudarthrose d'une fracture pathologique, et une prise en charge chirurgicale initiale et péri-opératoire inadaptée.

CHIRURGIE DES METASTASES OSSEUSES RACHIDIENNES

1. Introduction

Les métastases osseuses représentent la cause tumorale la plus fréquente des atteintes rachidiennes (90%), loin devant les tumeurs primitives ou les hémopathies. Dans le cancer du poumon métastatique osseux, l'atteinte rachidienne est extrêmement fréquente (85 % des patients avec au moins une localisation rachidienne dans la cohorte POUAMOS) (8). L'atteinte lombaire est la plus fréquente. Les métastases uniques du rachis sont rares. En revanche il n'est pas rare d'observer une ostéose diffuse touchant les trois segments du rachis. La prise en charge de ces métastases osseuses rachidiennes est difficile et non consensuelle. Parmi les objectifs thérapeutiques clés, on retiendra le bénéfice à attendre :

- Sur la douleur ;
- Sur la stabilité du rachis ;
- Sur le retentissement neurologique ;
- Sur l'action préventive anti-fracturaire ;
- Et sur le diagnostic histologique.

La place de la neurochirurgie sera à discuter au cas par cas en tenant compte de la prise en charge globale du patient. **Nous donnons ici les points clés qui fondent la décision neurochirurgicale** dans le cancer du poumon.

Concernant spécifiquement le cancer du poumon, l'essentiel des métastases rachidiennes correspond à des adénocarcinomes. La réflexion neurochirurgicale a évolué avec les progrès scientifiques observés dans cette maladie. Le premier point est le démantèlement, grâce à la biologie moléculaire, des sous-types mutationnels de ces tumeurs. L'histoire naturelle de ces sous-types a révélé un pronostic et une affinité osseuse variables. Par ailleurs, ces sous-types sont associés à des possibilités thérapeutiques nouvelles autres que la chimiothérapie en utilisant des thérapeutiques ciblées ou l'immunothérapie. Enfin il existe des réponses osseuses et des ré-ossifications parfois remarquables en associant certaines prises en charge locales et des traitements systémiques osseux (par exemple l'association d'un anti-EGFR et du dénsumab). La connaissance de ces nouvelles données est importante à prendre en compte pour la décision neurochirurgicale et parfois une simple contention rigide permet de protéger le patient le temps de sortir du risque fracturaire majeur.

Concernant l'évaluation précise du risque fracturaire au niveau vertébral, la prédiction est mieux évaluée par le scanner en fenêtres osseuses avec reconstruction sagittale mais reste très qualitative et de mauvaise qualité pour les lésions ostéolytiques non massives d'une vertèbre. Des études sont nécessaires pour mieux évaluer la résistance biomécanique des vertèbres atteintes de métastases osseuses. Il faut **bien distinguer le risque fracturaire vertébral de la stabilité lésionnelle** qui concerne le risque de déplacement des structures (ligamentaire, osseuse, discale) et donc un risque de compression des structures neurologiques qu'il y ait ou non fracture. Le score d'évaluation de la stabilité au sens strict est le score de SINS (voir infra). Il ne comprend pas le risque de compression neurologique lié à l'épidurite. Le score de SINS n'est pas un score de risque de fracture. Il n'y a pas actuellement de score d'évaluation du risque fracturaire au sens strict. Par accord d'expert, on estime qu'une ostéolyse du corps vertébral supérieure à 30% en lombaire et 40-50% en dorsal est à haut risque fracturaire. Le risque fracturaire est aussi fortement augmenté en cas d'atteinte de plusieurs piliers (corps vertébral, pédicule et transverse).

2. Quel bilan est nécessaire pour caractériser localement la lésion du rachis en vue de déterminer son opérabilité ?

L'évaluation d'une métastase rachidienne commence par une évaluation de la douleur (type, trajet, intensité, localisation, etc.) et un examen clinique neurologique approfondi. Il est notamment nécessaire de préciser l'existence d'un déficit moteur, sensitif ou sphinctérien. On recherchera également un syndrome pyramidal.

Au plan paraclinique, la réalisation d'une I.R.M. du rachis complet est essentielle. Habituellement, les métastases apparaissent en hyposignal T1, hypersignal T2 et se réhaussent après injection de gadolinium (T1 gado). L'I.R.M. rachidienne permet le diagnostic d'extension des lésions rachidiennes. Elle permet également d'analyser l'extension dans les parties molles adjacentes et de rechercher une épидurite. Enfin, elle précise devant un recul du mur postérieur, l'existence d'une épидurite importante, la souffrance médullaire en regard (hypersignal T2 médullaire et interruption du LCR).

En complément du scanner TAP généralement déjà disponible, il est nécessaire d'obtenir à partir de ce scanner, au moins une reconstruction osseuse sagittale. Au mieux, on réalisera un scanner centré sur les vertèbres d'intérêt. Le scanner est essentiel pour analyser la structure osseuse et évaluer au mieux le risque fracturaire.

D'autres examens sont disponibles mais ne sont habituellement pas réalisés dans le cancer du poumon. C'est le cas de l'angiographie qui est un examen utile pour évaluer la vascularisation des tumeurs rachidiennes. L'angiographie trouve particulièrement sa place en cas de métastases hypervascularisées nécessitant une embolisation avant la prise en charge chirurgicale. C'est le cas notamment des métastases rénales et thyroïdiennes. La scintigraphie osseuse est particulièrement efficace pour détecter les lésions ostéocondensantes. Cependant, dans le cancer du poumon, les métastases osseuses sont habituellement très ostéolytiques et peuvent ne pas être détectées sur la scintigraphie osseuse. Habituellement, le pet scan au 18-FDG est supérieur à la scintigraphie osseuse pour détecter des métastases osseuses rachidiennes.

3. Quelles sont les techniques neurochirurgicales disponibles pour prendre charge une métastase rachidienne ?

Les techniques neurochirurgicales des métastases osseuses rachidiennes sont essentiellement à visée palliative et n'obéissent donc pas aux règles chirurgicales d'exérèse large des tumeurs primitives osseuses avec comme objectif principal la résection complète (R0).

Les principes chirurgicaux qui guident la prise en charge chirurgicale d'une métastase osseuse rachidienne sont :

- la décompression des structures nerveuses (racine nerveuse, cordon médullaire) ;
- la stabilisation du foyer de fracture et du rachis avec si possible la correction ou la prévention de la déformation ;
- et la réduction du volume tumoral.

Dans tous les cas, la neurochirurgie sera complétée en post-opératoire d'une radiothérapie sur le lit chirurgical pour prévenir la récurrence et favoriser la consolidation osseuse.

Il existe différentes techniques chirurgicales. La voie d'abord est décidée suivant différents paramètres : la localisation tumorale (cervicale, thoracique ou lombaire), le nombre de vertèbres atteintes, l'existence ou non d'une compression médullaire, l'instabilité rachidienne éventuelle et l'état général du patient en incluant ses comorbidités.

La laminectomie est relativement peu utilisée. Lorsqu'elle l'est, elle n'est généralement pas isolée. La principale raison en est la rareté de la compression postérieure épидurale (< 10%). **Figure 11.** En effet, la plupart des compressions médullaires surviennent à partir de l'espace épидural antérieur. De plus, *la laminectomie expose au risque de déstabilisation du rachis avec une majoration de l'attitude cyphotique.* La laminectomie isolée sera donc réservée à l'existence d'une compression épидurale postérieure sans atteinte du corps vertébral antérieur. En conséquence, dans la majorité des cas de laminectomie, le geste est complété par une stabilisation postérieure.

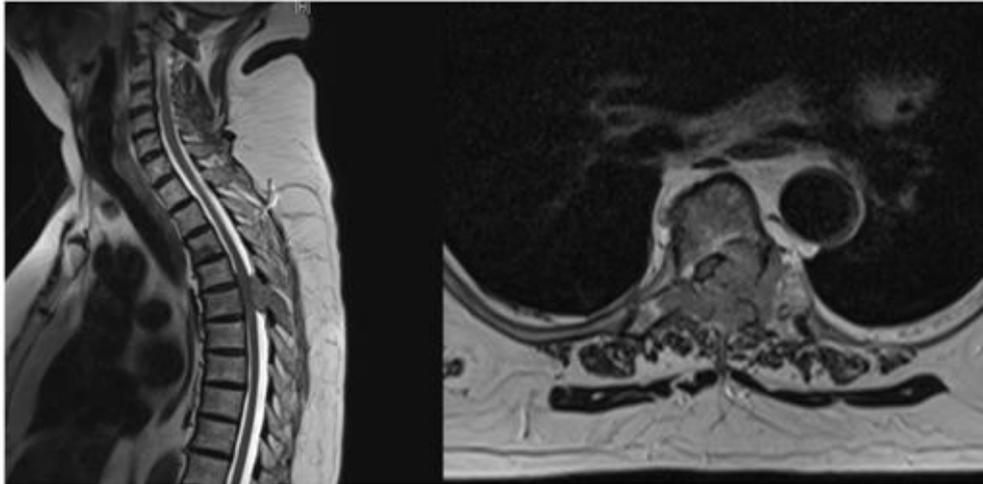


Figure 13 - Exemple d'indication de laminectomie isolée devant une épidurite sans instabilité ni atteinte osseuse corporelle (cancer du poumon) [Iconographie : Pr Barrey, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)]

L'utilisation de la stabilisation postérieure est très fréquente pour prévenir les déformations en cyphose. Le titane à une place de choix car il diminue les artefacts observés en I.R.M.

La voie postéro-latérale est surtout utilisée à l'étage thoracique et lombaire pour obtenir une décompression optimale des structures neurologiques. Elle permet d'associer dans le même geste une reconstruction antérieure. Il n'est pas rare de réaliser cette approche à droite et à gauche de façon concomitante. Elle est particulièrement intéressante en cas de lésion située sur T3 et T4 qui sont d'un accès difficile par voie antérieure.

La voie antérieure offre un accès direct à la localisation tumorale lorsqu'elle est située dans le corps vertébral ce qui est la présentation la plus fréquente. En cas de résection située au niveau d'un corps vertébral, le geste est habituellement complété par un temps de reconstruction de la colonne antérieure avec souvent « une cage intervertébrale ». Il est aussi fréquent d'utiliser au cours du geste chirurgical du ciment de méthyl-méthacrylate (PMMA) pour reconstruire la colonne antérieure. En revanche l'utilisation de greffon osseux est de moins en moins fréquente. On notera enfin que la voie antérieure est souvent utilisée pour traiter une lésion du rachis cervical.



Figure 14 - exemple de chirurgie combinée antérieure + postérieure pour traiter une localisation métastatique de la charnière cervico-thoracique (vertèbre T1) d'origine pulmonaire (homme de 52 ans) [Iconographie : Pr Barrey, Hospices Civils de Lyon-Centre des Métastases Osseuses (CEMOS)].

Au total, en cas de pathologie maligne, il est rare qu'une seule voie d'abord soit utilisée mais, de plus en plus, le neurochirurgien tentera de combiner des approches notamment voie antérieure et voie postérieure (**Figure 12**). Étant donné le contexte de cancer du poumon métastatique osseux, la vertébréctomie totale n'est habituellement pas indiquée.

4. Quels sont les critères décisionnels de l'indication opératoire ?

Classiquement, la prise en charge neurochirurgicale des métastases osseuses rachidiennes est palliative. De plus, elle s'envisage dans un contexte global en intégrant les possibilités systémiques et locales comme la contention par corset rigide bivalve, la radiothérapie ou encore les possibilités de radiologie interventionnelle. Au plan systémique, se discute la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapeutiques ciblées et les traitements systémiques osseux (zolétronate, pamidronate et dénosumab). Habituellement, la neurochirurgie n'est pas utilisée isolément mais au sein d'un plan global de prise en charge locale et systémique du patient. La discussion neurochirurgicale dépendra donc de critères purement locaux, de critères associés à la maladie et à l'état global du patient.

4.1 Critères locaux

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation locale basée sur l'examen clinique, les résultats de l'I.R.M. et du scanner permettront de caractériser au mieux l'intensité douloureuse, le retentissement neurologique, la stabilité du foyer de fracture s'il en existe un, le nombre de lésions rachidiennes et le bénéfice attendu en prévention d'une fracture pathologique ou d'une accentuation de la déformation.

L'atteinte neurologique clinique est cotée selon la classification de Frankel ((163) ; **Tableau 9**).

La stabilité est évaluée par le score SINS (*Spinal Instability Neoplastic Score*) qui permet de déterminer le caractère stable ou instable de la lésion et dans un moindre degré le risque fracturaire (**Tableau 10**).

Le volume 3D de l'atteinte vertébrale a également été coté selon diverses classifications développées initialement pour les tumeurs rachidiennes primitives. C'est le cas du système de Weinstein-Boriani-Biagini (WBB) en coupe axiale (164) et de la classification de Tomita (axiale et sagittale) (165). Ces classifications s'intéressent plus à la résécabilité de la tumeur qu'au risque fracturaire.

GRADE	DESCRIPTION
A	Déficit sensitivo-moteur complet
B	Déficit moteur complet. Sensitif préservé
C	Pas de déambulation. Fauteuil roulant, quelques fonctions motrices
D	Déambulation mais avec des signes neurologiques D1 avec déambulateur D2 avec canne D3 sans appareillage
E	Fonctions neurologiques normales

Tableau 9 - Classification fonctionnelle de Frankel (163)

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

4.2 Critères liés à la maladie cancéreuse

Plusieurs points clés liés au cancer sont à vérifier avant d'envisager une intervention :

- la nature tumorale et son profil moléculaire avec l'existence ou non de thérapeutiques ciblées disponibles ;
- l'extension tumorale avec notamment l'existence d'autres métastases osseuses, ainsi que des métastases viscérales (hépatiques, cérébrales, pulmonaires) ;
- l'évolutivité tumorale qui peut s'apprécier sur la réponse au traitement oncologique en cours et le nombre de lignes de traitement déjà reçues ;
- l'estimation de survie attendue (moins de 3 mois, de 3 à 12 mois, ou plus d'1 an).

4.3 Critères liés à l'état global du patient

L'état général du patient (*performance status*) et notamment l'existence de comorbidités (fonction rénale, fonction respiratoire, fonction hépatique, fonctions supérieures, fonction cardiaque, état nutritionnel) déterminent grandement les complications post-opératoires et les capacités de récupération fonctionnelle.

4.4 Stratégie décisionnelle

C'est de la synthèse de ces critères locaux, tumoraux et généraux et en fonction de l'avis du patient que se décide ou non l'intervention neurochirurgicale. Jusqu'à présent, l'algorithme utilisé pour synthétiser l'ensemble des critères et aider à la décision chirurgicale est l'échelle de Tokuhashi (166). Cette échelle a été montrée comme hautement corrélée avec la survie des patients. Dès lors, l'intervention chirurgicale est recommandée pour un score supérieur à 9 alors que le bénéfice d'une neurochirurgie semble très peu probable pour un score < 6. On notera cependant que cette classification confère un score de 0 pour la nature pulmonaire de la tumeur mais sans tenir compte des progrès réalisés dans la caractérisation moléculaire de ces tumeurs qui ont eu un impact pronostique et thérapeutique important. Ceci doit amener à nuancer le score de Tokuhashi dans le cas particulier des cancers du poumon non à petites cellules (**Tableau 11**).

CRITERES	Catégories	POINTS
1 Etat général	Médiocre	0
	Moyen	1
	Bon	2
2 Déficit neurologique	Complet (Frankel A, B)	0
	Incomplet (Frankel C, D)	1
	Aucun	2
3 Tumeur primitive	Poumon (à nuancer selon le statut mutationnel)	0/5
4 Nombre de vertèbres atteintes	≥ 3	0
	2	1
	1	2
5 Métastases osseuses extra-rachidiennes	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
6 Métastases viscérales	Non résécable	0
	Résécable	1
	Aucune	2
n=6 TOTAL		/15

Tableau 11 - Classification modifiée de Tokuhashi (166)

NB : D'après cette classification, la survie est de moins de 6 mois pour un score ≤ 8 et de plus de 1 an pour un score ≥ 12.

5. Quelles sont les contre-indications chirurgicales ?

Les patients qui présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes sont à réfuter d'une éventuelle intervention neurochirurgicale :

- survie estimée < 3 mois ;
- profonde altération d'état général (Karnofsky \leq 40%) ;
- immunodépression sévère ;
- métastases osseuses rachidiennes multiples touchant les 3 segments du rachis (cervical, dorsal, lombaire) ;
- tumeur disséminée avec des métastases viscérales (hépatiques, pulmonaires) ou cérébrales. Ce point est à nuancer en fonction du statut moléculaire du patient et des perspectives thérapeutiques.

L'existence d'une radiothérapie préopératoire de la vertèbre cible n'est pas une contre-indication formelle opératoire mais est un facteur de risque de complications.

6. Quelles sont les contraintes et effets secondaires d'une neurochirurgie rachidienne ?

Dans l'étude de Wise (167), le taux de complications est de 20% (40% en cas de localisation sacrée). La complication la plus fréquente est l'infection du site opératoire qui implique le plus souvent la reprise chirurgicale pour lavage et débridement. Les autres complications rapportées sont par ordre de fréquence décroissante : l'infection urinaire, la rupture de matériel, les complications thromboemboliques, la rechute locale, le décès, la CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) et la détérioration du statut neurologique.

Les facteurs prédictifs de complication sont essentiellement l'état neurologique préopératoire, l'état général préopératoire et l'existence d'une radiothérapie préopératoire du site à traiter.

LA RCP – OOS (RCP d’Oncologie Osseuse Secondaire)

1. Quel est le domaine d’intervention de la RCP métastases osseuses ?

Les métastases osseuses représentent une discipline transversale au sein de la cancérologie qui est unie par le risque de survenue de complications locales spécifiques comme des douleurs sévères, une hypercalcémie, des fractures pathologiques avec un risque d’impotence fonctionnelle pour les os longs et ou de compression médullaire pour le rachis.

Il existe un réel enjeu en termes de qualité de vie, de lutte contre la douleur et de prévention du handicap. Cette approche locomotrice du cancer est complémentaire du traitement antitumoral classique qui reste toujours discuté en réunion de concertation spécifique d’organe par les oncologues. Les patients présentant des métastases osseuses requièrent donc une double prise en charge spécialisée locomotrice et oncologique. Pour l’heure la RCP métastases osseuses demeure une RCP de recours (168).

2. Quelles sont les questions posées en RCP métastases osseuses ?

- La première question concerne la discussion du **diagnostic d’une image osseuse** (métastases osseuses, tumeur primitive bénigne, manifestation osseuse de maladie systémique, etc.) et la décision de biopsie à visée diagnostique. Il est maintenant possible de réaliser sur les biopsies osseuses, les analyses de biologie moléculaire qui sont essentielles avec l’avènement des thérapeutiques ciblées et des immunothérapies.
- La deuxième question est **l’évaluation (ou la ré-évaluation) du risque fracturaire** devant une lésion ostéolytique et la conduite à tenir.
- La troisième question est la prise en charge **antalgique et/ou antitumorale locale (Figure 14)**.
- La quatrième question concerne le **traitement systémique osseux** par bisphosphonate et dénosumab. Les indications d’introduction sont bien claires dans les recommandations par contre, la question de l’arrêt et ses modalités ou de la reprise relèvent de l’avis spécialisé rhumato-cancérologique.

3. Quelles sont les « métiers » représentés ?

Le « noyau dur » des médecins présents aux RCP métastases osseuses est formé par les rhumatologues, les radiologues, les médecins nucléaires, les chirurgiens orthopédiques/rachis et les radiothérapeutes. Il est fréquent que les oncologues médicaux, les oncologues spécifiques d’organe (particulièrement pneumologues, sénologues, urologues), les anatomopathologistes, les médecins de soins palliatifs/de la douleur se joignent à la réunion pour présenter leur patient.

4. Quelles sont les techniques disponibles pour la prise en charge ?

Les outils dont nous disposons sont les immobilisations par corset, les traitements systémiques osseux, la chirurgie orthopédique préventive ou curative pour les os longs ou le rachis, la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie métabolique, la radiologie interventionnelle avec des techniques de cimentation, de cryothérapie ou de radiofréquence.

5. Schématiquement, quelle conduite à tenir locomotrice peut être proposée devant une atteinte métastatique osseuse dans le cadre de la “RCP métastases osseuses” ?

L’objectif est de rester en lien étroit avec la prise en charge oncologique médicale et d’articuler au mieux les soins à visée osseuse et le traitement général. L’algorithme ci-joint propose une démarche analytique du risque biomécanique utilisée en RCP métastases osseuses. Il est clair que l’évaluation du risque biomécanique d’une métastase osseuse est encore insuffisante (Figure 13).

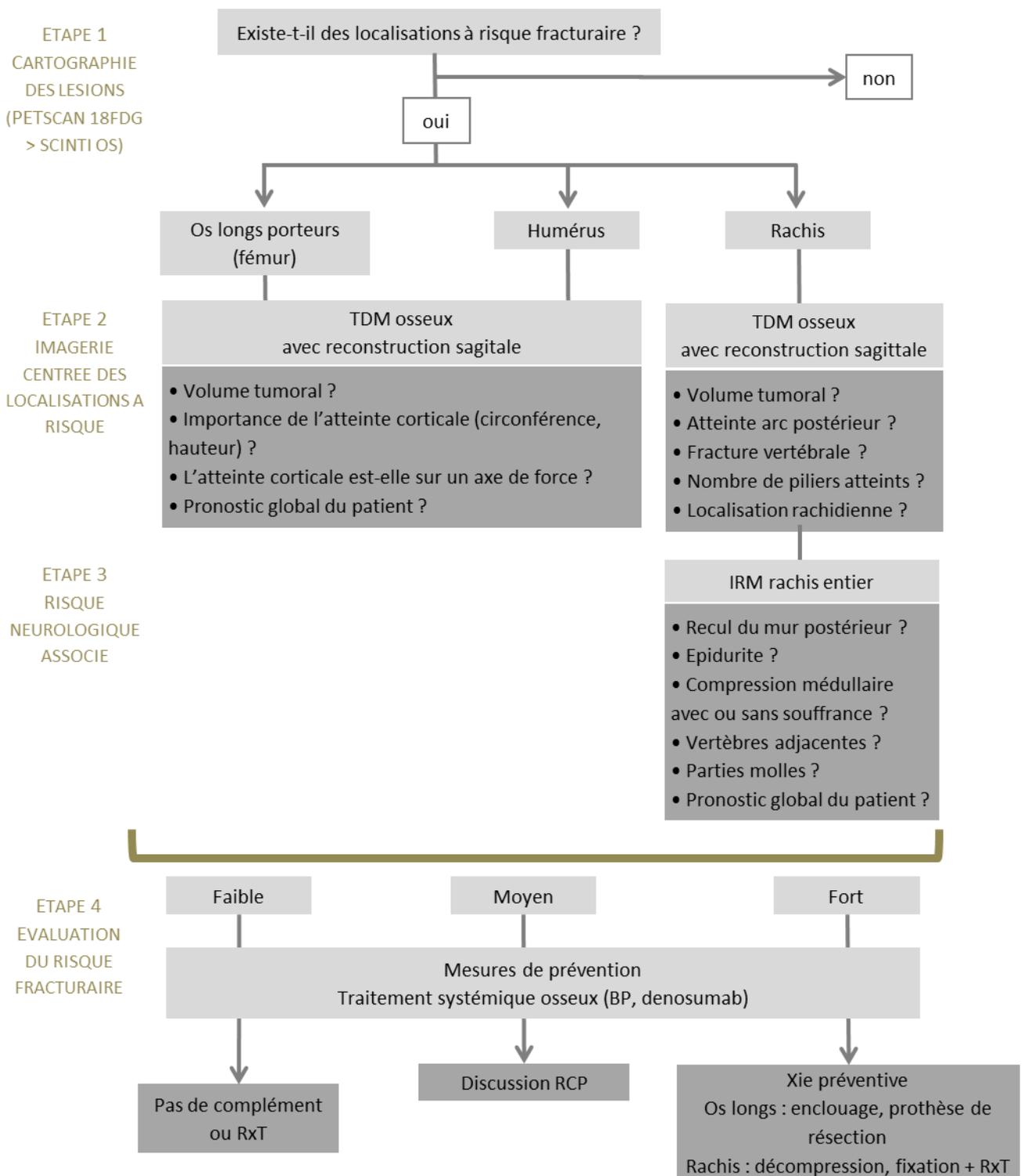


Figure 14 – Démarche devant une atteinte métastatique osseuse à risque fracturaire en RCP OOS.

6. Quelle démarche médicale peut-on proposer devant un patient douloureux métastatique osseux ?

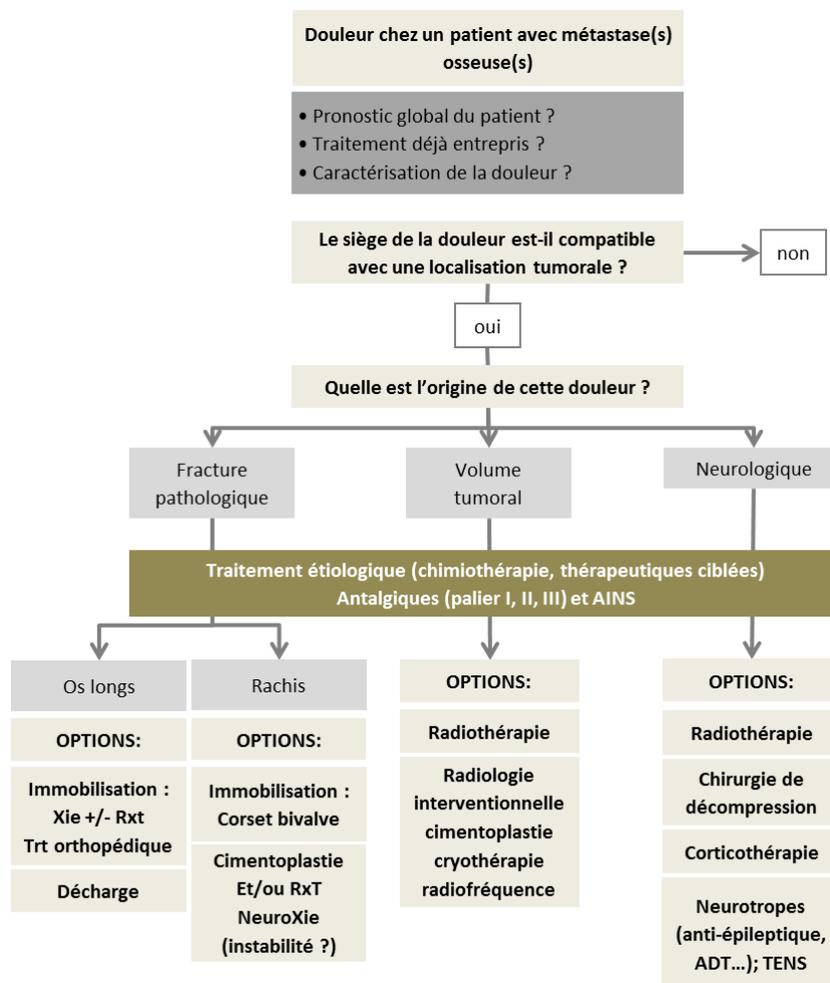


Figure 15 – Options thérapeutiques devant une douleur chez un patient métastatique osseux.

7. Comment bien préparer la RCP métastase osseuse d'un patient ?

A côté des renseignements classiques tumoraux, il est important de préciser les points suivants dans la demande de RCP :

- Circonstances cliniques du diagnostic osseux et durée d'évolution
- Le patient est-il douloureux et quel est son type de douleur (neuropathique, nocturne, mécanique) ?
- Quels sont les traitements médicamenteux en cours ?
- Le patient a-t-il déjà été traité localement ?
- Le patient reçoit-il un traitement systémique osseux ?
- Le patient est-il sous anticoagulants ?
- Quel est le pronostic global du patient et quel est le projet thérapeutique actuel ?

Nous proposons ici au clinicien un algorithme décisionnel, intégrant les multiples paramètres à prendre en compte pour une prise en charge optimale des métastases osseuses chez un patient. Cette démarche permet une présentation optimale en RCP métastases osseuses pour proposer une prise en charge personnalisée à chaque patient (168).

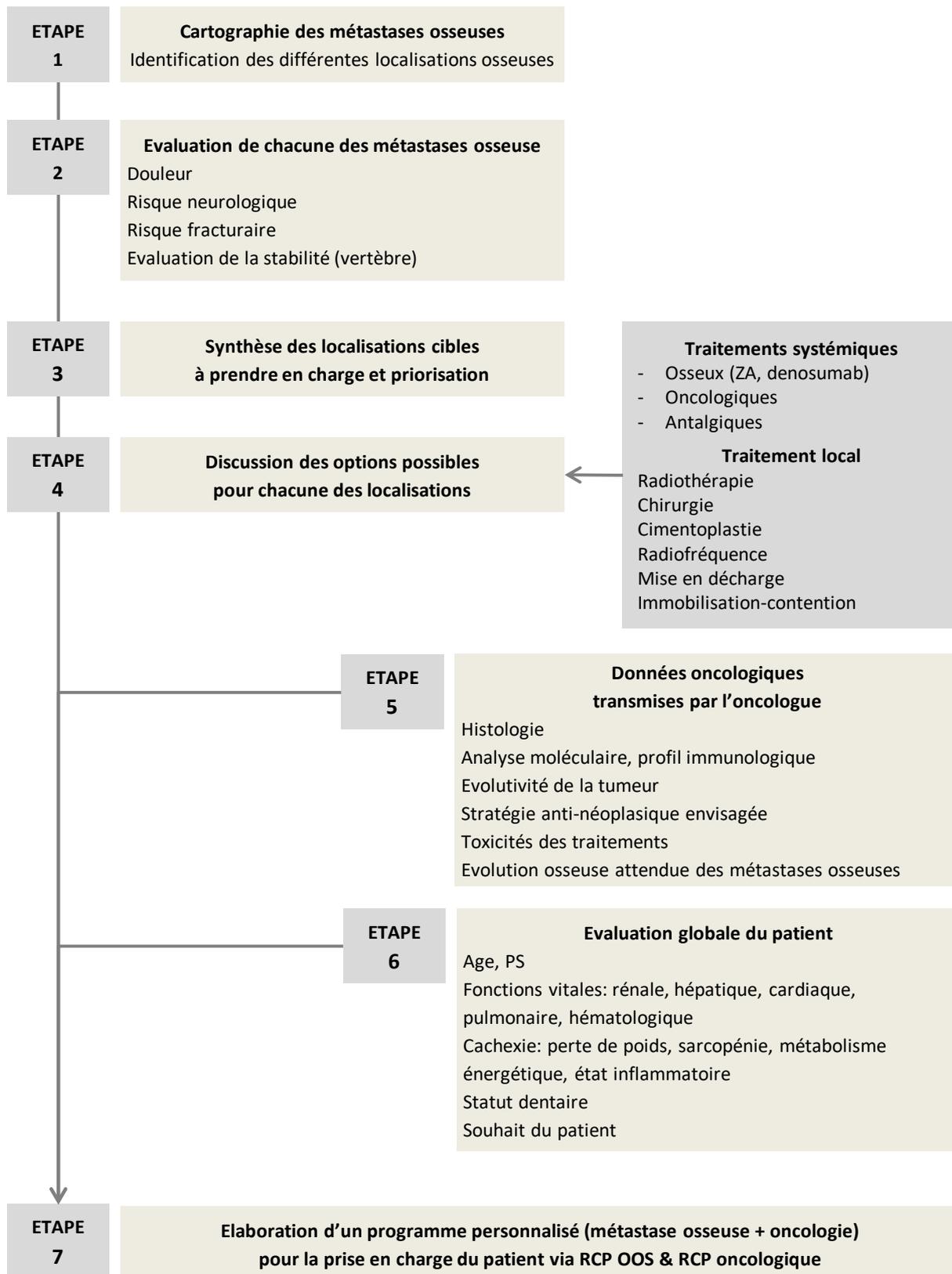


Figure 16 – Approche intégrative de la prise en charge des métastases osseuses (168)

REFERENCES

- Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2001 Mar;1;410(6824):50–6.
- Brenner S, Whiting-Theobald N, Kawai T, Linton GF, Rudikoff AG, Choi U. CXCR4-transgene expression significantly improves marrow engraftment of cultured hematopoietic stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(7):1128–33.
- Kahn J, Byk T, Jansson-Sjostrand L, Petit I, Shvitiel S, Nagler A. Overexpression of CXCR4 on human CD34+ progenitors increases their proliferation, migration, and NOD/SCID repopulation. *Blood*. 2004 Apr;15;103(8):2942–9.
- Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 - Rapport technique. INVS-INCa. 2015;
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct;15;12(20 Pt 2):6243s–9s.
- Nottebaert M, Exner GU, Hochstetter AR, Schreiber A. Metastatic bone disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop*. 1989;13(2):119–23.
- Zhang C, Mao M, Guo X, Cui P, Zhang L, Xu Y. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. *BMC Cancer*. 2019 Mar;15;19(1):238.
- Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau JC, Duboeuf F, Carlier MC. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone*. 2018;108:202–9.
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;Feb;12(2):175–80.
- Confavreux CB, Girard N, Pialat JB, Bringuier PP, Devouassoux-Shisheboran M, Rousseau JC. Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC. *Bonekey Rep*. 2014;3(580).
- Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012 Sep;15;118(18):4502–11.
- Bi J, Han G, Wei X, Pi G, Zhang Y, Li Y. The features and prognostic impact of extracranial metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):799–806.
- Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, Kato R, Otoshi T, Kawamura T. Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2014;Jun;31(5):543–51.
- Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans AMC, Lindert ASR, Heuvel MM. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121:76–81.
- Lohinai Z, Kikovitst T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep*. 7(39721).
- Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. implications for management *Eur J Cancer*. 2000;Mar;36(4):476–82.
- Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 1987;Jan;55(1):61–6.
- Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):336–40.
- Ando M, Ando Y, Sugiura S, Minami H, Saka H, Sakai S. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res*. 1999;Feb;90(2):249–53.
- Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan;5;97(1):59–69.
- M M, C G, C G, L M, L B, S B. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jun;14;90(12):2288–96.
- Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008;Aug;16(8):879–89.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 15;100(12):2613–21.
- Sun JM, Ahn JS, Lee S, Kim JA, Lee J, Park YH. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer*. 2011;Jan;71(1):89–93.
- Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J, Sung J, Raut M. Impact of skeletal complications on total medical care costs among patients with bone metastases of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;Jul;1(6):571–6.
- Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rosen LS, Zheng M, Hei YJ. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer*. 2004;
- Paycha F, Richard B. EMC - Radiologie et imagerie médicale : Musculosquelettique, Neurologique, Maxillofaciale. Paris: Elsevier Masson SAS; 2001.
- Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med*. 2006;Mar;47(3):451–69.
- Talbot JN, Kerrou K, Grahek D, Balogova S, Gounant V, Lavole A. PET in primary pulmonary or pleural cancer. *Presse Med*. 2006;
- Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;(v;36(11):1807–12).
- H.A.S. Guide du Parcours de Soins : Cancers broncho-pulmonaires. HAS/INCa; 2013.
- INCa. Recommandations Professionnelles : Cancer du poumon - Bilan initial [Internet. SPLF-INCa [Internet]. 2011; Available from: [file:///Users/AGM/Downloads/RECOPOUM11%20\(1\).pdf](file:///Users/AGM/Downloads/RECOPOUM11%20(1).pdf)
- Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalcman G. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol*. 2010;Apr;5(4):491–6.
- Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, et al. Detection of bone metastases in patients

- with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov;36(11):1807–12.
35. Pontarollo G, Confavreux CB, Pialat JB, Isaac S, Forest F, Yvarel V. Bone decalcification to assess programmed cell death ligand 1 expression in bone metastases of non-small cell lung cancers. *Journal of Bone Oncology*. 2020 Apr 21;
 36. Brouns AJWM, van Veelen A, Veerman GDM, Steendam C, Dursun S, van der Leest C, et al. Incidence of Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Patients With EGFR-Mutated NSCLC Treated With Osimertinib. *JTO Clinical and Research Reports*. 2023 May 1;4(5):100513.
 37. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;Mar;466(3):729–36.
 38. Zampa G, Moscato M, Brannigan BW, Morabito A, Bell DW, Normanno N. Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2008 Jun 3;
 39. Furugaki K, Moriya Y, Iwai T, Yorozu K, Yanagisawa M, Kondoh K. Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292. *Clin Exp Metastasis*. 2011;Oct;28(7):649–59.
 40. Kanaoka K, Sumikawa H, Oyamada S, Tamiya A, Inagaki Y, Taniguchi Y, et al. Osteoblastic bone reaction in non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation treated with osimertinib. *BMC Cancer*. 2023 Sep 6;23:834.
 41. Zhang G, Cheng R, Zhang Z, Jiang T, Ren S, Ma Z. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases. *Sci Rep*. 2017;7(42979).
 42. Chen D, Chu T, Chang Q, Zhang Y, Xiong L, Qiao R. The relationship between preliminary efficacy and prognosis after first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019;May;7(9):195.
 43. Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, Kimura M, Kunimasa K, Nakahama K, et al. Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192227.
 44. Schmid S, Diem S, Li Q, Krapf M, Flatz L, Leschka S. Organ-specific response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Immunol Immunother*. 2018;
 45. Facchinetti F, Veneziani M, Buti S, Gelsomino F, Squadrilli A, Bordi P. Clinical and hematologic parameters address the outcomes of non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Immunotherapy*. 2018 Jun 10;
 46. Cortellini A, Tucci M, Adamo V, Stucci LS, Russo A, Tanda ET, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov 5;8(2):e001361.
 47. Kawachi H, Tamiya M, Tamiya A, Ishii S, Hirano K, Matsumoto H, et al. Association between metastatic sites and first-line pembrolizumab treatment outcome for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a retrospective multicenter cohort study. *Invest New Drugs*. 2020 Feb 1;38(1):211–8.
 48. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;21;381(21):2020–31.
 49. Qiang H, Lei Y, Shen Y, Li J, Zhong H, Zhong R. Pembrolizumab monotherapy or combination therapy for bone metastases in advanced non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;Jan;11(1):87–99.
 50. Li HS, Lei SY, Li JL, Xing PY, Hao XZ, Xu F. Efficacy and safety of concomitant immunotherapy and denosumab in patients with advanced non-small cell lung cancer carrying bone metastases: A retrospective chart review. *Front Immunol*. 2022;13(908436).
 51. Bongiovanni A, Foca F, Menis J, Stucci SL, Artioli F, Guadalupi V. Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Bone-Targeted Therapy in NSCLC Patients With Bone Metastases and Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Front Immunol*. 2021;12(697298).
 52. Ye C, Lee K, Leslie WD, Lin M, Walker J, Kolinsky M. Fracture rate increases after immune checkpoint inhibitor treatment: a potential new immune related adverse event. *Osteoporos Int*. 2023 Apr 1;34(4):735–40.
 53. Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol*. 2011 Mar 6;
 54. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Vol. 40*. 2011. p. 673–82.
 55. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev*. 2010;
 56. Coleman R, Gnani M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jul 18;
 57. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008 Jul;113(1):193–201.
 58. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug;15;21(16):3150–7.
 59. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J. 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. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;
 60. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012;Dec;7(12):1823–9.
 61. Peters S, Clézardin P, Márquez-Rodas I, Niepel D, Gedye C. The RANK-RANKL axis: an opportunity for drug repurposing in cancer? *Clin Transl Oncol*. 2019;
 62. Rao S, Sigl V, Wimmer RA, Novatchkova M, Jais A, Wagner G. RANK rewires energy homeostasis in lung cancer cells and drives primary lung cancer. *Genes Dev*. 2017;15;31(20):2099–112.
 63. Peng X, Guo W, Ren T, Lou Z, Lu X, Zhang S. Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(3).
 64. Faget J, Contat C, Zangger N, Peters S, Meylan E. RANKL Signaling Sustains Primary Tumor Growth in Genetically Engineered Mouse Models of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):387–98.
 65. Liedt A, Hernandez RK, Wade SW, Bo R, Nussbaum NC, Ahern E. An observational study of concomitant immunotherapies and denosumab in patients with advanced melanoma or lung cancer. *Oncoimmunology*. 2018;7(12).

66. Cao Y, Afzal MZ, Shirai K. Does denosumab offer survival benefits? -Our experience with denosumab in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2021;Aug;13(8):4668–77.
67. LeVasseur N, Clemons M, Hutton B, Shorr R, Jacobs C. Bone-targeted therapy use in patients with bone metastases from lung cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2016 Nov;
68. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;(v;48(16):3082–92).
69. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;Sep;25 Suppl 3:iii124-137.
70. Confavreux CB. Real Life Use of Bone-Targeting Agents for Bone Metastases in France: the OPTIMOS Study. 2023; Vancouver, ASBMR.
71. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Huryn JM. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440–5.
72. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;Oct;22(10):1479–91.
73. Facon T, Bensadoun RJ, Blanc JL, Confavreux C, Gourmet R, Maes JM. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology. *Bull Cancer.* 2008;Apr;95(4):413–8.
74. Tam AH, Schepers AJ, Qin A, Nachar VR. Impact of Extended-Interval Versus Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Non-Small-Cell Lung Cancer and Small-Cell Lung Cancer Patients With Bone Metastases. *Ann Pharmacother.* 2021 Jun 6;
75. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2016;Jan;24(1):447–55.
76. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I. Erratum to: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2015 Oct 19;
77. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol.* 1991 Mar 9;
78. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone.* 1992;13 Suppl 1:S57-62.
79. Agarawal JP, Swangsilpa T, Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases.
80. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;10;25(11):1423–36.
81. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar;15;79(4):965–76.
82. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderon N. CT-based Structural Rigidity Analysis Is More Accurate Than Mirels Scoring for Fracture Prediction in Metastatic Femoral Lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Mar 3;
83. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Mar;
84. YM L, HM K, SPDS D, JJ L, EM N, JWH L. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2003;
85. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;
86. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Aug;1;71(5):1455–9.
87. Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec;1;81(5):e861-868.
88. Jarvers JS, Lange M, Schiemann S, Pfränger J, Heyde CE, Osterhoff G. Risk factors for wound-related complications after surgical stabilization of spinal metastases with a special focus on the effect of postoperative radiation therapy. *BMC Surg.* 2021;Dec;21(1):423.
89. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJA. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;1;79(5):1503–6.
90. Confavreux CB, Follet H, Mitton D, Pialat JB, Clézardin P. Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue. *Cancers.* 2021 Nov;15;13(22):5711.
91. Townsend PW, Smalley C SR, SC R, HG H, R.E. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan;1;31(1):43–9.
92. Wolanczyk MJ, Fakhrian K, Radiotherapy AIA. Bisphosphonates and Surgical Stabilization of Complete or Impending Pathologic Fractures in Patients with Metastatic Bone Disease. *J Cancer.* 2016;7(1):121–4.
93. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 20;37(18):1558–65.
94. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local Consolidative Therapy versus Maintenance Therapy/Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer without Progression after Front-Line Systemic Therapy: Results of a Multi-Institutional Phase II Randomized Study. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1672–82.
95. Lee J, Kim JA, An TJ, Lee H, Han EJ, Sa YJ, et al. Optimal timing for local ablative treatment of bone oligometastases in non-small cell lung cancer. *J Bone Oncol.* 2023 Aug 2;42:100496.
96. Olson R, Jiang W, Liu M, Bergman A, Schellenberg D, Mou B, et al. Treatment With Stereotactic Ablative Radiotherapy for Up to 5 Oligometastases in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2022 Nov;8(11):1644–50.
97. Shulman RM, Meyer JE, Li T, Howell KJ. External beam radiation therapy (EBRT) for asymptomatic bone metastases in patients with solid tumors reduces the risk of skeletal-related events (SREs). *Annals of Palliative Medicine.* 2019 Apr;8(2):15967–15167.
98. Thariat J, Leysalle A, Vignot S, Marcy PY, Lacout A, Bera G. Oligometastatic bone disease. Can limited metastatic bone disease be cured? Is there room for local ablative treatments? *Cancer Radiother.* 2012;

99. Thariat J, Vignot S, Bensadoun RJ, Mornex F. Improvements of ablative local treatments modify the management of the oligometastatic disease. *Cancer Radiother.* 2012;
100. Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J, Bekelman J, Bilsky M. Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul;15;77(4):1282–7.
101. Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol.* 2013 Jan 1;
102. Thureau S, Leysalle A, Faivre JC, Lagrange JL. Radiotherapy of bone metastases: Which fractionations? *Cancer Radiother.* 2015;19.
103. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):547–57.
104. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol.* 1999;Oct;175(10):500–8.
105. Conway JL, Yurkowski E, Glazier J, Gentles Q, Walter A, Bowering G. Comparison of patient-reported outcomes with single versus multiple fraction palliative radiotherapy for bone metastasis in a population-based cohort. *Radiother Oncol.* 2016 May 2;
106. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C. Reference bases of radiotherapy under stereotactic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases. *Cancer Radiother.* 2018;
107. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Welch WC, Vogel WJ, Atkins BA. CyberKnife frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for tumors of the sacrum. *Neurosurg Focus.* 2003 Aug;15;15(2):E7.
108. Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, Lovelock M, Hunt M, Gutin PH. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Neurosurgery.* 2004;Apr;54(4):823–30:830–1.
109. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug;1;83(5):e597–605.
110. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol.* 2020 Apr 21;
111. Dunne EM, Lo SS, Liu MC, Bergman A, Kosztyla R, Chang EL. Thecal Sac Contouring as a Surrogate for the Cauda Equina and Intracanal Spinal Nerve Roots for Spine Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT): Contour Variability and Recommendations for Safe Practice. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2022;Jan;112(1):114–20.
112. Nguyen TK, Chin L, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M. International Multi-institutional Patterns of Contouring Practice and Clinical Target Volume Recommendations for Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Spine Bone Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2022;Feb;112(2):351–60.
113. Nguyen TK, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, Kim JH. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonspine Bone Metastases: International Practice Patterns to Guide Treatment Planning. *Pract Radiat Oncol.* 2020;
114. Lopez-Campos F, Cacicedo J, Couñago F, García R, Leaman-Alcibar O, Navarro-Martin A. SEOR SBRT-SG stereotactic body radiation therapy consensus guidelines for non-spine bone metastasis. *Clin Transl Oncol.* 2022;Feb;24(2):215–26.
115. Ratnakumaran R, van As N, Khoo V, McDonald F, Tait D, Ahmed M, et al. Patterns of Failure After Stereotactic Body Radiotherapy to Sacral Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2023 May;35(5):339–46.
116. Husain ZA, Sahgal A, Salles A, Funaro M, Glover J, Hayashi M. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2017;
117. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H, Weiss Y, Sahgal A, Myrehaug S. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Front Oncol.* 2019;9(337).
118. Lee CC, Soon YY, Cheo T, Vellayappan B, Tey J. Stereotactic body radiation therapy versus conventional external beam radiation therapy for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2022 Oct;
119. Alghamdi M, Sahgal A, Soliman H, Myrehaug S, Yang VXD, Das S. Postoperative Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases and the Impact of Epidural Disease Grade. *Neurosurgery.* 2019;01;85(6):E1111–8.
120. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, Soliman H, Myrehaug S, Maralani PJ. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J.* 2017 Apr 7;
121. Ito K, Shimizuguchi T, Nihei K, Furuya T, Ogawa H, Tanaka H. Patterns of Intraosseous Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Coxal Bone Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;01;100(1):159–61.
122. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampf I, Hees K, Bruckner T. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases - a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2018 Aug;31;18(1):859.
123. Erler D, Brotherton D, Sahgal A, Cheung P, Loblaw A, Chu W. Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases. *Radiother Oncol.* 2018;127(2):304–9.
124. Thomas MC, Chen YH, Fite E, Pangilinan A, Bubelo K, Spektor A. Patient and Treatment Factors Associated With Improved Local Control and Survival in Oligometastatic Bone Disease: Results From a Large Single-Institution Experience Using Stereotactic Body Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2022;(v;114(4):747–61).
125. Jawad MS, Fahim DK, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Grills IS. Vertebral compression fractures after stereotactic body radiation therapy: a large, multi-institutional, multinational evaluation. *J Neurosurg Spine.* 2016 Jun 24;
126. Madani I, Sahgal A, Erler D, Stish BJ, Olivier KR, Park SS. Stereotactic Body Radiation Therapy for Metastases in Long Bones. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2022;(v;114(4):738–46).
127. Sahgal A, Chang JH, Ma L, Marks LB, Milano MT, Medin P. Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Oct 10;
128. Balagamwala EH, Naik M, Reddy CA, Angelov L, Suh JH, Djemil T. Pain flare after stereotactic radiosurgery for spine metastases. *J Radiosurg SBRT.* 2018;5(2):99–105.
129. Khan L, Chiang A, Zhang L, Thibault I, Bedard G, Wong E. Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study.
130. Nguyen EK, Korol R, Ali S, Cumal A, Erler D, Louie AV, et al. Predictors of pathologic fracture and local recurrence following stereotactic body radiation therapy to 505 non-

- spine bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2023 Sep 1;186:109792.
131. Eufemio Cereno R, Mou B, Baker S, Chng N, Arbour G, Bergman A, et al. Should organs at risk (OARs) be prioritized over target volume coverage in stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for oligometastases? a secondary analysis of the population-based phase II SABR-5 trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2023 May 1;182:109576.
 132. Thureau S, Supiot S, Jouglar E, Rogé M, Leuret L. Radiotherapy of bone metastases. *Cancer Radiother*. 2022;Feb;26(1-2):368-76.
 133. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001 Jun 3;
 134. Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. Radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy. *Cancer Radiother*. 2016;
 135. Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiother*. 2013;Aug;17(4):304-7.
 136. LESUEURA P, ESCANDEB A, THARIATA J, MONNET I, VAULEOND E, LEROUGEA D, et al. Tolérance et efficacité de la combinaison d'anti PD-1 et de radiothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatiques : étude rétrospective multicentrique. 2018; Société Française de Radiothérapie Oncologique.
 137. Nieder C, Gaspar LE, Ruysscher DD, Guckenberger M, Mehta MP, Rusthoven CG. Repeat reirradiation of the spinal cord: multi-national expert treatment recommendations. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(5):365-74.
 138. Pasquier D, Martinage G, Mirabel X, Lacornerie T, Makhloufi S, Faivre JC. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Cancer Radiother*. 2016;Oct;20(6-7):500-7.
 139. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;10;25(8):947-52.
 140. Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: state of the art and preliminary recommendations. *Cancer Radiother*. 2014;Aug;18(4):270-9.
 141. Iannessi A, Garnon J, Cormier É, Clarençon F, Chiras J. Interventional radiology for bone metastases. *Bull Cancer*. 2013;(v;100(11):1163-73).
 142. Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *Eur Radiol*. 2007;Aug;17(8):2166-75.
 143. Schulte TL, Keiler A, Riechelmann F, Lange T, Schmoelz W. Biomechanical comparison of vertebral augmentation with silicone and PMMA cement and two filling grades. *Eur Spine J*. 2013;
 144. Iannessi A, Amoretti N, Marcy PY, Sedat J. Percutaneous cementoplasty for the treatment of extraspinal painful bone lesion, a prospective study. *Diagn Interv Imaging*. 2012;(v;93(11):859-70).
 145. Buy X, Cazzato RL, Catena V, Roubaud G, Kind M, Palussiere J. Image-guided bone consolidation in oncology: Cementoplasty and percutaneous screw fixation. *Bull Cancer*. 2017 May 5;
 146. Jaffe TA, Raiff D, Ho LM, Kim CY. Management of Anticoagulant and Antiplatelet Medications in Adults Undergoing Percutaneous Interventions. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;
 147. Foremny GB, Pretell-Mazzini J, Jose J, Subhawong TK. Risk of bleeding associated with interventional musculoskeletal radiology procedures. A comprehensive review of the literature. *Skeletal Radiol*. 2015 May 5;
 148. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol*. 2004;
 149. Mavrovi E, Pialat JB, Beji H, Kalenderian AC, Vaz G, Richioud B. Percutaneous osteosynthesis and cementoplasty for stabilization of malignant pathologic fractures of the proximal femur. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Jun 6;
 150. Premat K, Clarençon F, Bonaccorsi R, Degos V, Cormier É, Chiras J. Reinforced cementoplasty using dedicated spindles in the management of unstable malignant lesions of the cervicoprochanteric region. *Eur Radiol*. 2017;
 151. Palussiere J, Dixmerias F, Buy X, Descat E, Bonichon F, Debled M. Interventional radiology procedures in the treatment of bone metastasis. *Bull Cancer*. 2009;(v;96(11):1117-26).
 152. Palussiere J, Buy X, Fonck M. Percutaneous ablation of metastases: where are we and new techniques. *Bull Cancer*. 2013;1;100(4):373-9.
 153. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;Aug;33(4):706-13.
 154. M S, GL G, L Z, P B, L G, P F. Treatment of Solitary Painful Osseous Metastases with Radiotherapy, Cryoablation or Combined Therapy: Propensity Matching Analysis in 175 Patients. *PLoS ONE*. 2015;10(6).
 155. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;Feb;8(1):56-65.
 156. Frassica FJ, Frassica DA. Metastatic bone disease of the humerus. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;Aug;11(4):282-8.
 157. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;Oct;468(10):2825-7.
 158. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;Jan;19(1):37-48.
 159. Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. Management of metastatic bone disease of the acetabulum. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;(v;21(11):685-95).
 160. Scolaro JA, Lackman RD. Surgical management of metastatic long bone fractures: principles and techniques. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;Feb;22(2):90-100.
 161. Crenn V, Carlier C, Gouin F, Sailhan F, Bonneville P, So.F.C.O.T. High rate of fracture in long-bone metastasis: Proposal for an improved Mirels predictive score. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;
 162. Wegrzyn J, Malatray M, Al-Qahtani T, Pibarot V, Confavreux C, Freyer G. Total Hip Arthroplasty for Periacetabular Metastatic Disease. An Original Technique of Reconstruction According to the Harrington Classification. *J Arthroplasty*. 2018;33(8):2546-55.
 163. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *J Paraplegia*. 1969;(v;7(3):179-92).
 164. Weinstein J. The adult Spine – Principles and practices. In: differential diagnosis and treatment of primary benign and malignant neoplasms. Frymoyer JW, editor. New York: Raven Press; 1991.
 165. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*. 2001 Feb;1;26(3):298-306.
 166. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005 Oct;1;30(19):2186-91.
 167. Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Montgomery D, Kurz LT. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine*. 1999 Sep;15;24(18):1943-51.
 168. Confavreux CB, Pialat JB, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Tesaru A. Bone metastases from lung cancer: A paradigm for multidisciplinary onco-rheumatology management. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 6;

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D : MSD, Takeda, Sanofi.
 AVRILLON V : Pfizer
 BARRITAU M : Astrazeneca, Roche, BMS, Pfizer.
 BAULER S : Sanofi
 BAYCE BLEUEZ S: Sanofi, Takeda.
 BELLIERE A : Brainlab
 BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi, Janssen
 BOMBARON P : BMS, Astrazeneca, Janssen
 BOUSSAGEAON M : Astrazeneca, Janssen, Pfizer
 BREVET M : Astrazeneca, BMS, Roche,
 BURLACU D : MSD, Pierre Fabre, Takeda, Viatrix, Maïa
 COURAUD S. : Adène, Amgen, Astra Zeneca, BD, BMS, Boehringer, Cellgen, Chugai, Health Event, Janssen, Laidet, Lilly, MaaT pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Transdiag, Sanofi, Volition.
 DARRASON M : Astrazeneca, BMS, CCC, Sanofi.
 DECROISSETTE C : Roche, BMS, Sanofi, MSD, Astrazeneca, Amgen, Takeda, Novartis, Pfizer.
 DREVET G : Astrazeneca
 DUPONT C : Astrazeneca
 DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
 FALCHERO L: Roche, Astrazeneca, Chiesi, MSD, BMS, Sanofi, Takeda, Amgen, Menarini.
 FERREIRA M : Boehringer, Novartis, Astrazeneca, BMS
 FONTAINE DELARUELLE : Baxter.
 FOREST Fabien : Astrazeneca, MSD
 FOURNEL P. : Takeda, Amgen, BMS, MSD, Astrazeneca, Sanofi
 GUILLOT A: BMS, Ipsen
 GUISIER F: Amgen, Astrazeneca, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Viatrix.
 HOMINAL S: Pfizer, Amgen, BMS
 JEANNIN G: GSK, Vivisol.
 LARIVE S: Astrazeneca, BIF, Pfizer.
 LE BON M: BMS, Astrazeneca.
 LE TREUT J.: Amgen, BMS, Janssen, Roche.
 LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, Pfizer, Bastide
 LUCHEZ A : Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF
 MARTEL LAFFAY I: MSD, Kiowa Kirin
 MASTROIANNI B: Amgen, Astrazeneca, Merck, MSD, Viatrix, La Roche Posay, Daichy, BMS, Pfizer, Sanofi, Gilead
 MERLE P: Takeda, Sanofi, BMS, Amgen, Astrazeneca, Janssen, MSD, Pfizer.
 MONCHARMONT C : Astrazeneca, BMS.
 MORO-SIBLOT D: Lilly, Amgen, Roche, MSD, BMS, Abbvie, Novartis, Takeda, Pfizer, Astrazeneca.
 NAKAD A: Sanofi, Astrazeneca
 ODIER L: Pfizer, Takeda, Sanofi
 PAULUS V: Astrazeneca, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
 PATOIR A.: Astrazeneca
 PEROL M: Roche, Lilly, MSD, BMS, Astrazeneca, GSK, Amgen, Novartis, Pfizer, Takeda, Sanofi, Janssen, Medscape, Daiichi, Anheart therapeutics
 PIERRET T : Takeda, Pfizer, Roche, MSD, BMS, Janssen, SANOFI
 RAIMBOURG C : Daichii, Pierre Fabre, Takeda, BMS, Sanofi.
 ROMANS P : Sanofi.
 SAKHRI L : Sos oxygène.
 SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Takeda, Chugai, Léo Pharma.
 SWALDUZ A: Amgen, Astrazeneca, Boehringer, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, Sanofi, BMS, Daiichi
 TABUTIN M: Astrazeneca
 TAVIOT B: Ellivie, Vitalaire
 TEMPLEMENT D: Sanofi
 THIBONNIER L: Takeda, Astrazeneca, Airra.
 TISSOT C: BMS, Astrazeneca, MSD, Amgen, Sanofi.
 TOFFART AC: Astrazeneca, BMS, MSD, Takeda, Pfizer, Roche, Janssen, Sanofi
 WATKIN E: Astrazeneca, MSD, Janssen.
 ZALCMAN G: Amgen, BMS, Roche, Abbvie, Astrazeneca, Sanofi, Lilly, Takeda, Pfizer, MSD, Regeneron.

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.

MENTIONS LEGALES et LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2024) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2024 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Amgen, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, et Takeda**. Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2024 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Confavreux C, Barrey C, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Pialat JB, Girard N, Tescaru A, Chaudier P, Le Bon M, Stacoffe N, Massardier E, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les métastases osseuses : actualisation 2024. ARISTOT ; 2024. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Confavreux C, Barrey C, Bellière A, Brevet M, Decroisette C, Pialat JB, Girard N, Tescaru A, Chaudier P, Le Bon M, Stacoffe N, Massardier E, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Bone Metastases in Lung Cancer: 2024 Update]. ARISTOT; 2024 [French]. Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :
Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite CEDEX

Une édition

