



**HAL**  
open science

# Identification des facteurs prédictifs clinico-biologiques de la survenue d'évènements osseux dans les cancers bronchiques métastatiques au niveau osseux

Aurélie Villemain

► **To cite this version:**

Aurélie Villemain. Identification des facteurs prédictifs clinico-biologiques de la survenue d'évènements osseux dans les cancers bronchiques métastatiques au niveau osseux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01734171

**HAL Id: hal-01734171**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734171>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième  
cycle de Médecine Spécialisée

par

Aurélie VILLEMAIN

le 20 octobre 2014

### **Identification des facteurs prédictifs clinico-biologiques de la survenue d'évènements osseux dans les cancers bronchiques métastatiques au niveau osseux**

Examineurs de la thèse :

M. Yves MARTINET	Professeur	Président
M. Didier PEIFFERT	Professeur	} Juges
M. Georges WERYHA	Professeur	
Mme Angelica TIOTIU	Docteur en Médecine	



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**  
**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Finances »** : **Professeur Marc BRAUN**  
**Vice-Doyen « Formation permanente »** : **Professeur Hervé VESPIGNANI**  
**Vice-Doyen « Vie étudiante »** : **M. Pierre-Olivier BRICE**

**Assesseurs :**

- 1er Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2ème Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3ème Cycle : « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
« DES Spécialité Médecine Générale »	<b>Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO</b>
« Gestion DU – DIU »	<b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François  
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre  
 DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre  
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -  
 Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis  
 PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT -  
 Jean-Marie POLU -Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT -  
 Michel RENARD  
 Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON  
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert  
 UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT -  
 Michel WAYOFF  
 Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

---

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY (*à partir du 1<sup>er</sup> novembre*)

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE  
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A Notre Président de jury**

**Monsieur le Professeur Yves MARTINET,**

Professeur de Pneumologie

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Vos connaissances et votre expérience sont pour nous source d'estime et d'enseignement.

Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A notre juge,**

**Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT,**

Professeur de Cancérologie-radiothérapie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail malgré votre emploi du temps surchargé, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A notre juge,**

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA,**

Professeur d'Endocrinologie et Maladies métaboliques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail malgré votre emploi du temps surchargé, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A notre juge et directrice de thèse,**  
**Mme le Docteur Angelica TIOTIU**  
Praticien hospitalier en Pneumologie

Merci d'avoir inspiré et dirigé ce travail, d'avoir guidé ma réflexion par tes conseils judicieux.  
Merci aussi pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de la réalisation de cette thèse.  
Je n'aurais pu rêver de meilleure directrice de thèse !

**Aux équipes des services** qui m'ont accueillie pendant mes semestres d'internat : le service de pneumologie et de maladies respiratoires du CHU de Nancy, le service de radiothérapie du CHR de Metz, le service de pneumologie de Schuman, et merci en particulier à l'équipe médicale et paramédicale du service de pneumologie du CHR de Metz avec qui je vais poursuivre l'aventure. Une pensée particulière pour mes co-internes : Julie et Ahmed.

**A mamie**, tu ne seras pas là pour la soutenance de ma thèse mais je te la raconterai. Et guette la photo dans le journal !

**A mémère**, pour être toujours là et pour être la seule qui arrive à me remonter le moral en cas de gros coups de blues.

**A ma mère**, sans qui je serais probablement morte de faim sous les ponts... Merci pour avoir tout géré lors de mes périodes de révisions. Toi seule, tu sais combien les marches qui menèrent à l'aboutissement de ces études et de ce travail furent difficiles. Merci pour ton soutien, ta patience et ton amour.

**A mon père**, parce que tu as toujours cru en ta fille même quand elle t'a dit à 7 ans qu'elle voulait devenir médecin. Tu m'as inculqué les valeurs de travail, de persévérance et d'ambition mais toujours avec toute ton affection. Pour tout ça, merci Papa.

**A Jean-Simon**, mon meilleur anti-stress depuis 14 ans, il suffit que tu sois à mes côtés pour que ça aille déjà mieux. Entre mon emménagement et la préparation de ma thèse, si tu m'as supporté durant cette année, la suite devrait être facile !

**A ma marraine**, pour son humour, sa convivialité, sa touche de fantaisie et de spontanéité qui font du bien.

**A ma tante Corine**, c'est l'investissement dans ton travail, l'amour de ton métier et ton envie de t'occuper des autres qui m'ont confortée dans mon choix.

**A mon frérot**, pour toi, les études ne sont pas encore finies... mais je suis déjà fière de toi. J'espère que tu trouveras toi aussi un métier qui te plaira.

**A Laurence**, merci pour les soirées passées à faire de la mise en page, sans toi il n'y aurait pas de thèse (en tout cas pas sous cette forme !). Heureusement que tu étais là pour me changer les idées pendant toutes ces années, merci de ne rien comprendre à la médecine !

**A mes beaux parents**, pour avoir suivi avec attention mon parcours et merci pour vos corrections de professionnels. Pour vous, les consultations seront gratuites !

**A tout le reste de la famille que je n'ai pas eu le temps de voir autant que je l'aurais voulu.**

**A ma grand-tante Madeleine et mon grand-père** qui auraient été fiers...

# SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE 1 - GENERALE .....</b>	<b>23</b>
<b>I. PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES OSSEUSES.....</b>	<b>24</b>
<b>A. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES METASTASES OSSEUSES .....</b>	<b>24</b>
<b>B. PHYSIOLOGIE OSSEUSE.....</b>	<b>24</b>
<b>C. FONCTION DE LA TRIADE OPG/RANK/RANKL DANS LE REMODELAGE OSSEUX .....</b>	<b>25</b>
<b>D. MIGRATION/INVASION DES CELLULES METASTATIQUES DANS LA MOELLE OSSEUSE.</b>	<b>26</b>
<b>E. MECANISMES RESPONSABLES DE LA FORMATION DES METASTASES OSTEOLYTIQUES ..</b>	<b>27</b>
.....	
1. STIMULATEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE .....	27
2. INHIBITEURS DE LA FORMATION OSSEUSE.....	27
3. CONTRIBUTION DU TISSU OSSEUX DANS L'OSTEOLYSE.....	28
<b>II. INCIDENCE DES METASTASES OSSEUSES.....</b>	<b>29</b>
<b>III. DEFINITION DES EVENEMENTS OSSEUX.....</b>	<b>30</b>
<b>IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LA SURVENUE DES EVENEMENTS OSSEUX DANS LE CANCER BRONCHIQUE.....</b>	<b>31</b>
<b>A. INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>31</b>
<b>B. SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>V. IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE DES EVENEMENTS OSSEUX SURVENUS CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER METASTATIQUE AU NIVEAU OSSEUX .....</b>	<b>33</b>
<b>A. CONSEQUENCES DES EVENEMENTS OSSEUX POUR LES PATIENTS .....</b>	<b>33</b>
<b>B. COÛT DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX.....</b>	<b>34</b>



<b>VI.</b>	<b>DIAGNOSTIC DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX ...</b>	<b>36</b>
<b>A.</b>	<b>RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>B.</b>	<b>BILAN CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>C.</b>	<b>IMAGERIE .....</b>	<b>37</b>
1.	RADIOGRAPHIE .....	37
2.	TOMODENSITOMETRIE (TDM) .....	38
3.	IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) .....	38
4.	SCINTIGRAPHIE OSSEUSE .....	39
5.	TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) .....	40
6.	SURVEILLANCE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT .....	41
7.	AUTRES MODALITES D'IMAGERIE (PLUS RECENTES MAIS ENCORE EN COURS D'EVALUATION).....	42
<b>D.</b>	<b>DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE .....</b>	<b>43</b>
<b>E.</b>	<b>MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX.....</b>	<b>44</b>
1.	MARQUEURS BIOLOGIQUES DE ROUTINE .....	44
2.	MARQUEURS BIOLOGIQUES EXPERIMENTAUX.....	44
<b>VII.</b>	<b>TRAITEMENT DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX</b>	<b>51</b>
<b>A.</b>	<b>TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX .....</b>	<b>52</b>
1.	CHIMIOOTHERAPIE ET THERAPIES CIBLEES ANTITUMORALES .....	52
2.	ANTALGIQUES .....	52
3.	CORTICOÏDES.....	52
4.	TRAITEMENTS ANTI-RESORPTIFS .....	52
5.	LES SOINS PALLIATIFS.....	58
<b>B.</b>	<b>TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>58</b>
1.	RADIOTHERAPIE .....	58
2.	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE .....	60
3.	RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE.....	62
	<b>PARTIE 2 - RECHERCHE .....</b>	<b>66</b>
<b>I.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>67</b>
<b>A.</b>	<b>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>67</b>
1.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	67
2.	OBJECTIFS SECONDAIRES .....	67
<b>B.</b>	<b>CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>67</b>
1.	SCHEMA DE LA RECHERCHE .....	67
2.	DONNEES RECUEILLIES.....	67
<b>C.</b>	<b>CRITERES D'ÉLIGIBILITE .....</b>	<b>68</b>
1.	CRITERES D'INCLUSION .....	68
2.	CRITERES DE NON INCLUSION.....	68

3.	MODALITES DE RECRUTEMENT .....	68
<b>D.</b>	<b>CRITERES DE JUGEMENT.....</b>	<b>68</b>
<b>E.</b>	<b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>69</b>
<b>F.</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES.....</b>	<b>69</b>
1.	CALCUL DE LA TAILLE DE L'ETUDE.....	69
2.	METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES.....	69
3.	ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	69
<b>G.</b>	<b>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>70</b>
<b>II.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>71</b>
<b>A.</b>	<b>DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>71</b>
<b>B.</b>	<b>DISTRIBUTION DES METASTASES OSSEUSES .....</b>	<b>74</b>
<b>C.</b>	<b>INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>74</b>
<b>D.</b>	<b>COMPARAISON DES ETABLISSEMENTS .....</b>	<b>77</b>
<b>E.</b>	<b>FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>79</b>
<b>F.</b>	<b>SURVIE GLOBALE.....</b>	<b>81</b>
<b>III.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>87</b>
<b>A.</b>	<b>DISTRIBUTION DES METASTASES OSSEUSES .....</b>	<b>87</b>
<b>B.</b>	<b>INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>87</b>
<b>C.</b>	<b>REPARTITION DES EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>88</b>
<b>D.</b>	<b>UTILISATION DES BIPHOSPHONATES .....</b>	<b>89</b>
<b>E.</b>	<b>COMPARAISON DES ETABLISSEMENTS .....</b>	<b>89</b>
<b>F.</b>	<b>FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'EVENEMENTS OSSEUX .....</b>	<b>90</b>
1.	TEMPS DE SURVENUE DU PREMIER EVENEMENT OSSEUX.....	90
2.	FACTEURS PREDICTIFS .....	90
<b>G.</b>	<b>ETUDE DE LA SURVIE GLOBALE .....</b>	<b>94</b>
1.	SURVIE GLOBALE .....	94
2.	FACTEURS INFLUENCANT LA SURVIE .....	94
<b>H.</b>	<b>FORCES DE L'ETUDE.....</b>	<b>98</b>
<b>I.</b>	<b>LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>98</b>

<b>J. PERSPECTIVES .....</b>	<b>99</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>101</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>111</b>

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques de l'échantillon	72
Tableau 2 : Caractéristiques des évènements osseux	75
Tableau 3 : Comparaison en fonction de la présence d'un évènement osseux	76
Tableau 4 : Comparaison selon l'établissement	78
Tableau 5 : Analyse de Fine Gray – Facteurs prédictifs d'évènements osseux	80
Tableau 6 : Analyse de Cox – Facteurs influençant la survie	83

## Liste des figures

Figure 1 : RANK Ligand	26
Figure 2 : L'ostéoprotégérine (OPG)	26
Figure 3 : Le cercle vicieux des métastases ostéolytiques	28
Figure 4 : Comparaison des résultats d'une scintigraphie osseuse, d'une tomographie d'émission photonique (TEMP) et d'un PET scan au FNA	41
Figure 5 : Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction du performance status	85
Figure 6 : Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction de l'âge	85
Figure 7 : Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction de la présence de métastases des extrémités	86
Figure 8 : Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction du taux de phosphatases alcalines	86

# Liste des abréviations

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**CB** : cancer bronchique

**CBNPC** : carcinome bronchique non à petites cellules

**CBPC** : carcinome bronchique à petites cellules

**EGFR** : récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor)

**EGFR TKI** : inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR

**EO** : évènement osseux

**ESMO** : European Society for Medical Oncology

**IC** : intervalle de confiance

**IL** : interleukine

**IMC** : indice de masse corporelle

**MO** : métastase osseuse

**NTX** : télopeptide N-terminal du collagène de type I

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OPG** : ostéoprotégérine

**PAL** : phosphatase alcaline

**PGE** : prostaglandine

**PS** : performance status

**PTHrp** : protéine apparentée à la parathormone (parathyroid hormone related protein)

**RANK** : receptor activator of nuclear factor kappa-B

**RANKL** : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

**RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire

**TNF** : facteur de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor)

**TTF1** : Thyroid Transcription Factor-1

# INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le plus fréquent à travers le monde avec dans la majorité des cas une maladie au stade métastatique au moment du diagnostic.

Le squelette est l'un des sites préférentiel pour l'apparition des métastases avec la survenue de métastases osseuses dans 30 à 40 % des cas [1]. Parmi les patients métastatiques au niveau osseux, plus de 40 % vont présenter au moins un évènement osseux au cours de leur vie [2]. De plus, une forte proportion de patients présente plusieurs évènements osseux au cours de la maladie [1].

Dans le passé, la prise en charge de ces patients semble avoir été négligée du fait de leur faible espérance de vie qui ne permettait pas la survenue de complications osseuses. Cependant, les récentes avancées en matière de traitement systémique avec l'apparition de nouveaux schémas thérapeutiques de chimiothérapie et l'avènement des thérapies ciblées ont permis de prolonger la médiane de survie à approximativement un an, augmentant ainsi la période pendant laquelle les patients ont un risque de développer un évènement osseux [3].

Les évènements osseux sont responsables d'une importante morbidité. Les douleurs, les fractures pathologiques ou les compressions médullaires peuvent entraîner de graves séquelles avec perte de la mobilité et de l'indépendance fonctionnelle et détérioration du performance status et de la qualité de vie [4]. Ils sont également associés à une diminution de l'espérance de vie avec une médiane de survie de 4 mois après un premier évènement [2]. Enfin, il faut souligner leur impact médico-économique majeur lié aux soins de support et aux traitements spécifiques tels que la chirurgie ou la radiothérapie externe [5].

Un traitement adapté instauré de manière précoce permettrait de retarder la survenue des complications osseuses [6]. Parmi les thérapies actuellement disponibles, on trouve les biphosphonates ou plus récemment le denosumab (anti-rank ligand). Les récentes recommandations préconisent leur utilisation dès le stade de métastases osseuses asymptomatiques. Les essais cliniques réalisés sur l'efficacité de ces traitements ont montré une réduction du risque d'évènement osseux et une augmentation du délai médian avant l'apparition de complications osseuses [2,7].

Les facteurs prédictifs de la survenue d'évènements osseux sont clairement identifiés dans le cancer du sein ou de la prostate mais il n'y a que peu d'études sur ce sujet pour les cancers bronchiques et en majorité des analyses d'origine asiatique, c'est-à-dire avec une population

ne possédant pas les mêmes caractéristiques et spécificités génétiques que la nôtre. Pourtant la connaissance des données cliniques et biologiques associées aux évènements osseux permettrait un dépistage des patients à risque et la mise en place d'un traitement préventif afin de contribuer à diminuer la survenue de complications osseuses.

Nous avons mené une étude épidémiologique rétrospective et observationnelle multicentrique incluant 100 patients atteints de cancers bronchiques métastatiques au niveau osseux afin d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue d'évènement osseux.

Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature sur les données récentes concernant la prise en charge des métastases osseuses et des évènements osseux en décrivant leur physiopathologie, leur épidémiologie et leur impact médico-économique, puis les modalités diagnostiques et les différents traitements actuellement disponibles.

Nous décrirons ensuite le protocole de notre étude et les résultats obtenus seront discutés.



# **PARTIE 1 - Générale**

## **I. PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES OSSEUSES**

### **A. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES METASTASES OSSEUSES**

L'os est un site préférentiel de survenue des métastases osseuses du fait du flux sanguin abondant dans la moelle osseuse, des forts taux d'expression de molécules d'adhésion sur les cellules tumorales qui les lient aux cellules stromales de la moelle et de la matrice osseuse et de la grande quantité de facteurs de croissance dans l'os qui fournissent un terrain fertile pour la croissance des cellules tumorales [8].

La diffusion métastatique au squelette est un exemple de dissémination par voie hématogène. Le squelette reçoit seulement 10 % du débit sanguin cardiaque, mais sa vascularisation rend compte de la fréquence des métastases osseuses. Il existe une corrélation entre la distribution des zones de formation de la moelle osseuse et des sites des métastases osseuses. Les principaux sites sont ainsi : rachis, côtes, bassin, fémurs et humérus. Les métastases osseuses affectent ainsi le plus souvent le squelette axial. Aux caractéristiques de distribution de la moelle osseuse s'ajoutent les particularités de la vascularisation du squelette. Les artères épiphysaires et métaphysaires nourrissent les sinusoides de la moelle. Les sinusoides médullaires, diaphysaires, épiphysaires et métaphysaires sont constitués de cellules endothéliales séparées par des espaces, c'est-à-dire ne comprenant pas de jonctions serrées et n'ayant pas de membrane basale rendant facile le passage des cellules cancéreuses. Les sinusoides sont responsables d'une stagnation sanguine également favorable au développement local des métastases [4]. Les premières métastases au cours des cancers bronchiques concernent donc la colonne vertébrale. Les métastases osseuses peuvent présenter toutes les apparences (lytique, blastique ou mixte), mais dans le cancer du poumon, elles sont majoritairement lytiques [9].

### **B. PHYSIOLOGIE OSSEUSE**

Les fonctions de soutien (solidité et intégrité de l'os) et de régulation de l'homéostasie calcique sont assurées grâce à un processus de remodelage permanent du tissu osseux. Ce processus est régulé de façon systémique par des hormones (parathormone, vitamine 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, calcitonine, œstrogènes et androgènes chez l'homme) et, localement, par des

cytokines (interleukines, prostaglandines). Il existe trois types de cellules qui régulent le remodelage osseux : les ostéocytes (ostéoblastes emmurés dans la matrice osseuse minéralisée) qui détectent les microlésions et initient le processus de remodelage, les ostéoclastes qui dérivent des cellules hématopoïétiques et sont responsables de la résorption (dégradation) de l'os et les ostéoblastes qui dérivent des précurseurs mésenchymateux de la moelle osseuse et permettent la formation osseuse. Le cycle normal du remodelage osseux est initié par les ostéocytes qui sont sensibles aux contraintes mécaniques exercées sur la trame osseuse. La survenue de microlésions engendre des modifications des contraintes mécaniques exercées sur les ostéocytes qui entrent alors en apoptose, générant un signal d'activation de la résorption osseuse afin de remplacer l'os endommagé. Durant cette phase de résorption, les cellules mononuclées, précurseurs des ostéoclastes, se différencient pour fusionner en ostéoclastes matures qui vont alors creuser une lacune de résorption. Après cette phase de résorption, les préostéoblastes, sous l'influence de facteurs de croissance sécrétés localement, se différencient en ostéoblastes pour synthétiser une nouvelle matrice osseuse, appelée ostéoïde, qui se minéralisera ensuite pour devenir de l'os [10].

### **C. FONCTION DE LA TRIADE OPG/RANK/RANKL DANS LE REMODELAGE OSSEUX**

RANKL est une cytokine de la superfamille du TNF qui, dans le tissu osseux, est exprimée à la surface des ostéoblastes. RANKL interagit avec son récepteur membranaire RANK qui est exprimé à la surface des ostéoclastes et leurs précurseurs. L'ostéoprotégérine (OPG) est une protéine de la superfamille des récepteurs TNF qui est sécrétée par les ostéoblastes. L'OPG fonctionne comme un récepteur leurre qui, en venant se fixer à RANKL, bloque l'interaction de RANKL avec RANK. Au cours du remodelage osseux, RANKL va donc stimuler (par le biais de RANK) la différenciation et l'activité des ostéoclastes (Figure 1) ; la résorption osseuse qui résulte de l'activation des ostéoclastes va être en retour régulée négativement par l'OPG (Figure 2) [10].

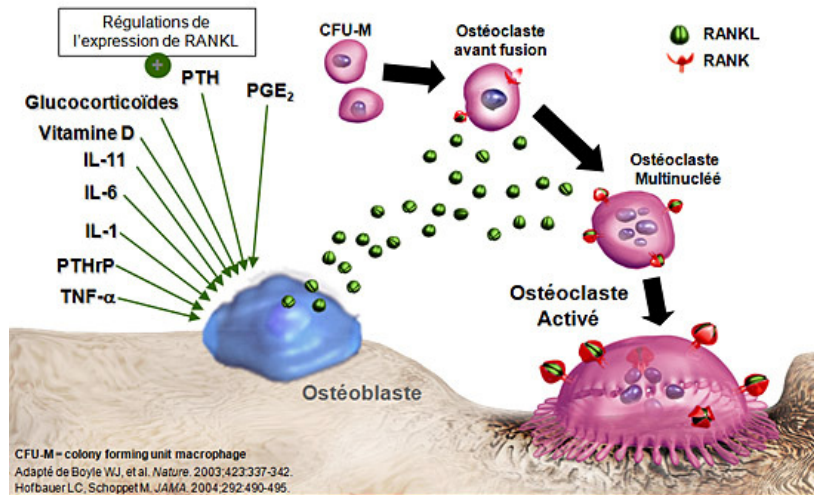


Figure 1. RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes [11].

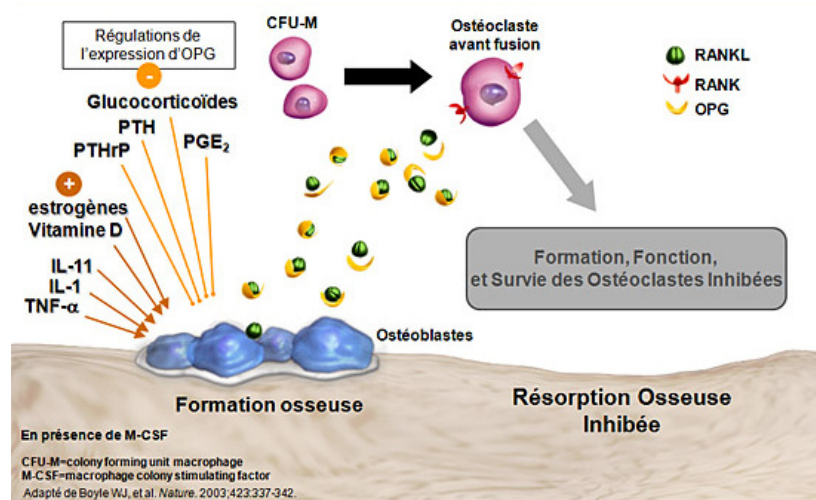


Figure 2. L'ostéoprotégérine (OPG) : un récepteur leurre qui inhibe la différenciation, fonction et survie des ostéoclastes [11].

#### D. MIGRATION/INVASION DES CELLULES METASTATIQUES DANS LA MOELLE OSSEUSE

La dissémination des cellules métastatiques de la circulation sanguine vers la moelle osseuse fait intervenir différents facteurs qui sont produits par les ostéoblastes et les cellules stromales de la moelle osseuse. Parmi ces facteurs, il y a tout d'abord les chémokines (CXCL-12, CXCL-13, CX3CL-1, CCL22) qui stimulent la migration des cellules cancéreuses vers la moelle osseuse. RANKL pourrait également intervenir dans la colonisation de la moelle osseuse par les cellules métastatiques. La cytokine RANKL est exprimée à la surface des ostéoblastes et interagit avec son récepteur membranaire RANK exprimé à la surface des ostéoclastes. Toutefois, RANK est exprimé également par les cellules tumorales de plusieurs types de cancers et est stimulé par RANKL. De plus, RANKL peut être libéré sous une forme

soluble grâce à l'action protéolytique de métalloprotéases qui sont produites lors de la formation des métastases osseuses. Cette forme soluble de RANKL stimule la migration des cellules tumorales *in vitro*. RANKL stimule aussi indirectement l'invasion tumorale, soit en réprimant l'expression d'un inhibiteur endogène des sérines protéases, la maspine, favorisant ainsi la dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire par les cellules néoplasiques ou/et en stimulant l'expression de la métalloprotéase MMP-9, favorisant l'invasion tumorale *in vitro* et la formation des métastases osseuses *in vivo*. D'autres métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13) et sérine protéases (hepsine, urokinase) sécrétées par les cellules tumorales peuvent également intervenir dans les processus de migration et d'invasion cellulaire associés à la formation des métastases osseuses. Par ailleurs, certaines protéines de la matrice osseuse (ostéonectine, sialoprotéine osseuse, ostéopontine, collagène) peuvent stimuler l'invasion en venant se fixer à la surface des cellules tumorales [12].

## **E. MECANISMES RESPONSABLES DE LA FORMATION DES METASTASES OSTEOLYTIQUES**

### **1. STIMULATEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE**

Les cellules tumorales expriment une molécule d'adhésion, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), qui va favoriser le recrutement des précurseurs ostéoclastiques au site de la micrométastase. Par ailleurs, les cellules tumorales sécrètent différents facteurs (PTHrp, IL 1, IL 11, PGE2) qui stimulent l'expression de RANKL par les ostéoblastes, ce qui conduit indirectement à la formation de nouveaux ostéoclastes et donc à une stimulation de la résorption osseuse [12].

### **2. INHIBITEURS DE LA FORMATION OSSEUSE**

Les cellules tumorales non seulement stimulent l'activité des ostéoclastes, mais inhibent celle des ostéoblastes. Il en résulte un déséquilibre accru entre résorption et formation osseuse, conduisant ainsi à une ostéolyse majeure. Les cellules tumorales sécrètent un inhibiteur naturel de la formation osseuse Dickkopf- 1 (DKK-1) qui inhibe la production de l'OPG par les ostéoblastes en bloquant la voie de signalisation Wnt. Les cellules tumorales produisent également d'autres facteurs (la sclérostine, Noggin, l'activine A) qui inhibent la différenciation des ostéoblastes [10,12].

L'inhibition de la formation osseuse et la stimulation de la résorption osseuse vont donc conduire à un excès de destruction osseuse qui se traduira alors par la formation d'une métastase ostéolytique.

### 3. CONTRIBUTION DU TISSU OSSEUX DANS L'OSTEOLYSE

Le tissu osseux est un réservoir important de facteurs de croissance, dont le TGF- $\beta$  et les *insulin-like growth factors* (IGF). Le TGF- $\beta$ , lorsqu'il est libéré de la matrice osseuse, agit sur les cellules tumorales pour stimuler la production de facteurs pro-ostéoclastiques comme la PTHrP, l'IL-11 et la prostaglandine E2. Les IGF-I et -II stimulent *in vitro* la migration et la prolifération des cellules tumorales. Parallèlement à ces facteurs de croissance osseux, le calcium est un autre facteur local qui, une fois libéré de la matrice osseuse, stimule la prolifération des cellules tumorales car ces dernières expriment le récepteur au calcium, CaSR [12].

Ces résultats montrent donc l'importance du rôle joué par le tissu osseux dans la mise en place d'une métastase osseuse (Figure 3).

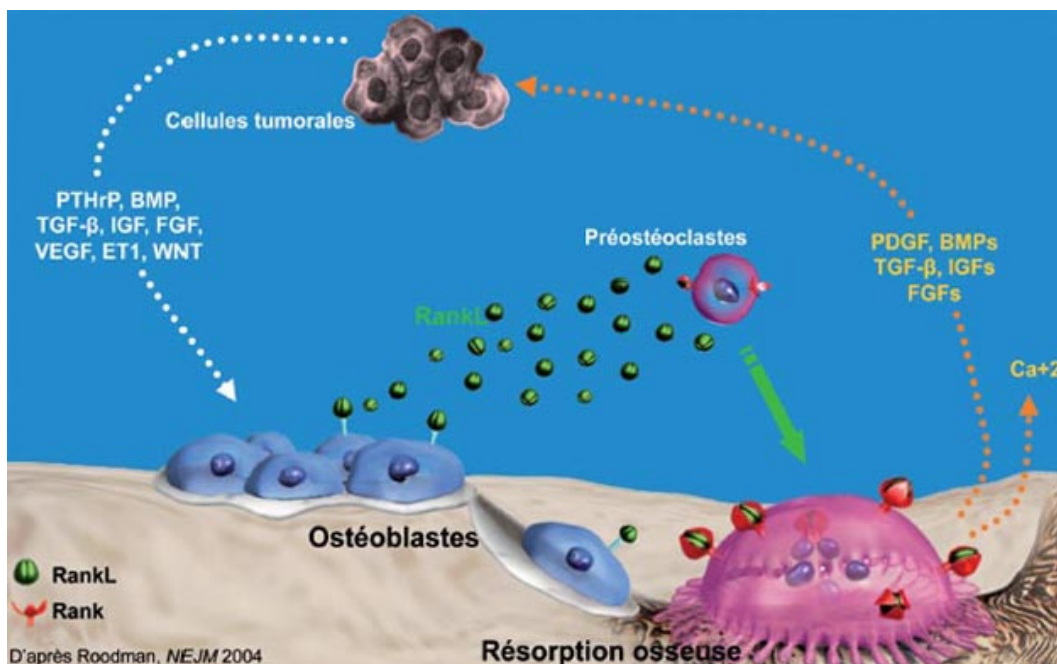


Figure 3. Le cercle vicieux des métastases ostéolytiques.

Les cellules tumorales produisent des facteurs qui stimulent la résorption osseuse et freinent la formation osseuse. L'augmentation de la 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 [8].

## **II. INCIDENCE DES METASTASES OSSEUSES**

Le squelette est l'un des sites les plus fréquents pour l'apparition de métastases dans les cancers bronchiques. L'incidence des métastases osseuses (MO) dans les cancers bronchiques est de 30-40 % des patients et 30-55 % des patients après autopsie [13]. L'incidence est variable d'une série à l'autre et il existe peu de publications faisant état de cette incidence. Sun et al. [14] en 2011 ont rapporté une incidence de 23% sur une série rétrospective de 1166 carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Les circonstances de découverte des métastases osseuses sont également discordantes d'une étude à l'autre. Dans la série de Sun et al. [14], 89 % des MO étaient diagnostiquées lors du bilan initial du cancer bronchique et 11 % seulement durant le suivi de la maladie ; dans l'essai prospectif observationnel du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie [15], on notait une tendance inverse avec 60 % de diagnostic de MO durant la période de suivi [1].

L'incidence des métastases osseuses a augmenté et va encore augmenter avec l'utilisation de techniques d'imagerie de dépistage de plus en plus sensibles tels que le PET scan [6]. Selon plusieurs études publiées avant 1991, l'incidence des MO dans le CBNPC, détectée par la scintigraphie osseuse, était comprise entre 8 % et 34 %, avec une moyenne de 20 % [16]. Dans des études rétrospectives récentes avec l'utilisation du PET scan, l'incidence des MO chez les patients atteints de CBNPC de stade IV est passée à 41 %-54,8 % [17, 18].

### **III. DEFINITION DES EVENEMENTS OSSEUX**

La gravité des métastases osseuses est liée au risque de complications osseuses, appelées aussi évènements osseux (EO) qui regroupent :

- ❖ Les évènements cliniques :
  - les douleurs d'horaires inflammatoires ou mécaniques sévères,
  - les complications mécaniques comme les fractures des os longs ou les fractures tassement vertébrales,
  - les complications neurologiques, surtout l'épidurite et la compression médullaire,
  - l'hypercalcémie aiguë maligne (il s'agit d'une urgence métabolique définie par une calcémie en général  $> 3,25$  mmol/l, avec des signes cliniques de déshydratation avec risque d'insuffisance rénale, fièvre, obnubilation, douleurs abdominales pseudo chirurgicales et vomissements, troubles du rythme et de la conduction cardiaque) [19].
  
- ❖ Le recours aux traitements spécifiques osseux (radiothérapie osseuse, chirurgie osseuse ou la radiologie interventionnelle) [1,3,4].

Cependant à l'heure actuelle, il n'y a pas de définition consensuelle des évènements osseux.



## **IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LA SURVENUE DES EVENEMENTS OSSEUX DANS LE CANCER BRONCHIQUE**

### **A. INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX**

L'incidence des évènements osseux est élevée dans les cancers bronchiques : plus d'un patient sur deux porteurs de métastases osseuses expérimentera au moins un évènement osseux avec des taux variant de 55 % à 62 %. De plus, une proportion non négligeable de patients présentera plusieurs complications osseuses dans l'évolution de la maladie. [1]. Par ailleurs, 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 et des EO qui n'avaient pas un laps de temps suffisant pour se développer auparavant étant donné l'agressivité de la maladie [3].

D'après une grande étude clinique Rosen et al. [2], le temps moyen entre le diagnostic de MO et la survenue d'un EO était seulement de 5 mois et le type d'EO le plus fréquemment rencontré était la radiothérapie osseuse. Cependant, l'évènement osseux peut également être le mode d'entrée dans la maladie cancéreuse comme retrouvé dans 26% des cas dans l'essai du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie [15].

### **B. SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES**

La durée de vie des patients atteints de cancers pulmonaires métastatiques s'est allongée au cours de la dernière décennie grâce aux récentes avancées thérapeutiques. A l'effet des cytotoxiques conventionnels peut s'ajouter l'action des anti-VEGF et des inhibiteurs de tyrosine kinase [4]. Dans les CBNPC avancés, le temps moyen de survie a augmenté, passant de 8-12 mois à 15-17 mois. De plus, dans les stades IIIB ou IV des CBNPC EGFR mutés traités par gefitinib, le temps moyen de survie monte de 21,6 à 38,8 mois. Pour les patients ayant un carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) métastatique, la survie est plus limitée allant de 9,3 à 12,8 mois [20]. Ces progrès en matière de survie s'accompagnent d'une majoration de la période durant laquelle les patients ont un risque de développer des MO et des EO [3].

La présence de MO est un facteur de mauvais pronostic avec une survie globale de six mois en moyenne. Lors du traitement de métastases osseuses, il est important de connaître les facteurs pronostiques et le pronostic après l'apparition des métastases osseuses. Certains facteurs sont connus pour améliorer la survie : PS 0-1, sexe féminin, histologie adénocarcinomeuse, la chimiothérapie systémique, les métastases osseuses isolées sans atteinte des extrémités ni fracture pathologique et probablement le fait d'avoir une mutation activatrice de l'EGFR [21].

La survenue d'un évènement osseux aggrave encore le pronostic. Chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon, la mortalité ajustée a été rapportée par Chia et al. [22] pour être 2,1 fois supérieure chez les patients avec MO comparé à ceux qui n'en avaient pas et chez les patients avec antécédent d'EO, le taux était de 2,7 fois plus élevé que chez ceux sans MO ni EO. Ainsi, la survie moyenne après le premier EO chez les patients présentant un cancer bronchique avec MO est seulement de 4,1 mois [2].

## **V. IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE DES EVENEMENTS OSSEUX SURVENUS CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER METASTATIQUE AU NIVEAU OSSEUX**

### **A. CONSEQUENCES DES EVENEMENTS OSSEUX POUR LES PATIENTS**

De nombreux outils validés sont disponibles pour l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé dans le cancer, tels que le FACT (Functionnel Assessment of Cancer Therapy) ou le QLQ-C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC). Cependant, leur capacité à évaluer les problèmes de qualité de vie spécifiquement liés aux MO a été remise en question [23]. Chow et Bottomley, ont donc développé un module spécifique concernant les métastases osseuses dans le questionnaire de l'EORTC, le QLQ-BM22. Une étude internationale portant sur l'utilisation du QLQ-BM22 chez 400 patients traités pour des MO a confirmé sa validité [24]. Les informations restent malgré tout limitées concernant les conséquences des EO sur la qualité de vie. Pourtant, les EO sont responsables d'une importante morbidité. Les complications indirectes, plus insidieuses, sont susceptibles d'infléchir le devenir du patient au point de réduire sa survie :

- Diminution de l'autonomie avec par exemple les fractures pathologiques et la compression médullaire pouvant nuire à la mobilité et l'indépendance fonctionnelle entraînant un allongement du temps de décubitus forcé et une fonte musculaire rapide
- Dépression déclenchée ou accentuée par les douleurs et la perte d'autonomie [4].

La douleur causée par les MO est la forme la plus fréquente de douleur signalée par les patients atteints de cancer. Elle est souvent disproportionnée par rapport à l'atteinte osseuse et peut avoir un effet dévastateur sur la qualité de vie [25]. Dans une étude de 1021 patients inclus dans 3 essais randomisés sur la chimiothérapie dans le CBNPC, la qualité de vie, l'utilisation d'analgésiques et la gestion de la douleur ont été évaluées. Les métastases osseuses étaient présentes chez 22 % des patients et étaient associées à une douleur modérée à sévère dans 53 % des cas ; en revanche, seulement 25 % des patients sans MO connues présentaient une douleur modérée à sévère. Cinquante pourcents des participants ont déclaré que la douleur affectait leurs activités quotidiennes et l'intensité de la douleur a été corrélée linéairement à une diminution des scores de qualité de vie. Autre constat, 84% des patients avec des douleurs modérées et 88% des patients souffrant de fortes douleurs

ne bénéficiaient pas d'un soulagement suffisant de la douleur, et seulement 18% des patients avec des douleurs modérées à fortes recevaient un traitement par opioïdes [26]. Une autre étude récente sur le bénéfice clinique du denosumab a rapporté que près d'un tiers des patients recevaient des opioïdes forts au début de l'observation alors que plus de la moitié des patients avaient des douleurs modérées à sévères [27]. Bien que les analgésiques peuvent être utilisés pour traiter les symptômes de la douleur osseuse, ils n'agissent pas sur la cause sous-jacente, et les effets secondaires des opiacés, tels que la constipation, les nausées et les troubles de la vigilance, ne sont pas négligeables. Ce faible taux d'utilisation des opiacés peut être expliqué d'une part par la réticence des médecins à prescrire des opioïdes du fait des effets secondaires sus-cités et de l'effet dépresseur respiratoire chez des patients atteints de cancer du poumon, et d'autre part par la réticence des patients face aux connotations de dépendance et l'association des morphiniques à la mort [25].

## **B. COÛT DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX**

La prise en charge des métastases osseuses a un impact médico-économique non négligeable. En 2004, le coût de la maladie osseuse métastatique aux Etats-Unis estimé par le National Institutes of Health était égal à 12,6 milliards de dollars, soit 17 % du total des coûts médicaux directs liés au cancer [28].

Trois analyses rétrospectives [5,29,30] de grandes assurances de santé américaines de 1995 à 2002 ont spécifiquement examiné les coûts des complications osseuses chez les patients avec un cancer de la prostate, du sein ou du poumon. Au moins 50% des patients expérimentaient un ou plusieurs EO. Chez les sujets atteints d'un cancer du poumon, la première demande relative à un EO survenait seulement 1,2 mois après le diagnostic de MO, ce qui prouve à nouveau qu'une prise en charge précoce pourrait donner plus de résultats en termes de morbidité et de réduction des coûts. Les coûts directement associés à un traitement d'EO s'élevaient à environ 12 000 à 14 000 dollars par patients au cours des périodes examinées, et la plupart des coûts (80%) étaient engagés en début de traitement. Le type d'EO qui engendrait les plus grandes dépenses était la radiothérapie osseuse, suivie de la chirurgie orthopédique et du traitement des fractures. Les patients hospitalisés représentaient environ 50% du total des coûts des services liés aux EO. Cette étude montre donc que la charge économique des traitements des EO secondaires à un cancer du poumon

métastatique est substantielle. Cette analyse a porté sur les coûts directement attribués aux complications osseuses et n'a pas considéré les coûts associés tels que les visites chez le médecin et les consultations externes. Par conséquent, elle est susceptible de sous-estimer le coût réel des EO. Une analyse plus poussée de cette étude a révélé que les frais médicaux totaux étaient en réalité de 48 173 dollars supplémentaires pour les patients ayant présenté un EO par rapport aux patients sans complication osseuse [5].

En Europe, une étude espagnole a évalué la charge des EO sur les ressources de l'hôpital chez 28162 patients atteints de cancer du sein, du poumon et de la prostate à partir de 2003. Dans les 3 ans qui ont suivi le diagnostic initial de cancer, le taux d'admissions liées aux MO et aux EO était respectivement autour de 10-15 % et 15-25 %. Le développement de MO et d'EO augmentait la durée moyenne de séjours à l'hôpital (respectivement 15, 22 et 32 jours pour les patients sans MO, avec MO et avec EO) et le nombre de réadmissions [31].

Une étude observationnelle française prospective sur 1 an menée sur 554 patients avec des MO de cancer du poumon a estimé que le coût moyen du traitement mensuel d'un EO était 26 fois plus élevé que pour une MO asymptomatique (4672 euros vs 190 euros). La moitié des coûts directs dans l'année suivant la découverte des MO était liée au traitement des EO [15].

Le rapport coût efficacité de la prévention des EO est en faveur de l'utilisation des biphosphonates dans le cancer du sein [32]. Il semblerait également que ce soit le cas pour les cancers bronchiques selon une récente analyse réalisée dans plusieurs pays européens [33].

**Ainsi la prévention des évènements osseux ne permettra pas seulement de réduire la morbidité des patients ou d'améliorer leur qualité de vie, mais sera également associée à une diminution de l'utilisation des ressources du système de santé.**

## **VI. DIAGNOSTIC DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX**

### **A. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**

Les métastases osseuses sont sous-diagnostiquées et sont souvent révélées seulement après la survenue d'une complication osseuse. Pourtant, la détection précoce des MO est essentielle pour la mise en place d'un traitement préventif et pour la stadification exacte du cancer. Une stadification incorrecte des patients atteints de cancers bronchiques peut aboutir à des décisions non optimales de traitements tels que la chirurgie lourde ou une radio-chimiothérapie agressive sans espoir de traitement curatif [6]. Pourtant en 2003, les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) préconisaient une imagerie osseuse uniquement chez les patients symptomatiques et celles de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en cas de douleur, d'hypercalcémie ou d'un taux élevé de phosphatases alcalines. Les recommandations récentes sont en faveur d'un dépistage systématique des MO dans le cancer bronchique par TEP-TDM reconnu comme utile pour un staging plus précis par the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [1,34].

### **B. BILAN CLINIQUE**

Les MO peuvent être :

- métachrones ou synchrones d'une tumeur pulmonaire connue,
- révélatrices, nécessitant la recherche de la tumeur primitive.

Les **douleurs** sont le principal symptôme révélateur. Elles peuvent être osseuses ou radiculaires. Les caractéristiques de ces douleurs sont l'apparition progressive d'intensité croissante, sans rémission nette, souvent de type inflammatoire. Les MO de cancer bronchique peuvent être révélées par **une complication aiguë**.

Dans la démarche diagnostique devant une MO révélatrice d'un cancer, certains éléments sont très évocateurs de l'origine pulmonaire : l'existence d'une intoxication tabagique, l'association à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; l'association à un retentissement sur l'état nutritionnel, une perte de poids avec dénutrition et sarcopénie (ce phénomène étant beaucoup plus tardif dans les cancers du sein, du rein et dans les cancers

prostatiques métastatiques) ; l'atteinte diffuse du rachis ou au segment rachidien dorsal, volontiers unique au début [4].

Les objectifs de l'examen clinique sont de réaliser un bilan des lésions, une évaluation de l'autonomie et de la qualité de vie du patient, un bilan de la maladie (sites métastatiques, modalités et possibilités thérapeutiques) et d'identifier les comorbidités. Cet examen doit être précis et soigneux, la détection précoce de métastases influe la prise en charge thérapeutique et a un impact pronostique majeur. Le retentissement fonctionnel de la maladie, apprécié par l'indice de Karnofsky ou le performance status (PS), est un élément important de la prise de décision. La douleur est un élément important dans l'évaluation clinique des patients atteints de métastases. L'évaluation de cette douleur permet d'apprécier le retentissement fonctionnel et psychologique sur le patient et d'adapter au mieux le traitement antalgique. Plusieurs échelles d'évaluation sont disponibles. La plus connue et la plus simple d'utilisation est l'échelle visuelle analogique (EVA) permettant une évaluation numérique. L'examen neurologique doit être complet et répété à la recherche d'éventuels troubles sensitivomoteurs [35].

## **C. IMAGERIE**

Les objectifs de l'imagerie sont d'identifier les sites des métastases et d'évaluer si leur présence est à risque de complications potentielles comme les fractures pathologiques ou la compression médullaire. L'imagerie peut également permettre de guider la réalisation de biopsie et d'évaluer la réponse au traitement [9].

### **1. RADIOGRAPHIE**

La radiographie standard est utilisée pour évaluer les zones symptomatiques et confirmer les résultats observés par d'autres modalités d'imagerie. En raison de sa faible sensibilité, la radiographie n'est pas utilisée comme méthode de dépistage. La destruction doit être considérable (réduction d'environ 30 à 75 % de la densité osseuse) avant que la MO soit visible à la radiographie. Le risque fracturaire est important lorsque la lyse atteint plus de 50 % de la corticale et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un os porteur. La radiographie est donc utile dans le cas d'une fracture pathologique imminente, en particulier au niveau des os longs. Elle évalue l'ampleur de l'atteinte corticale et le risque fracturaire. Les radiographies

sont recommandées pour les patients présentant une douleur à la palpation, à la mise en charge ou lors de la mobilisation [9]. Pour l'atteinte rachidienne, les radiographies standards centrées sur la ou les vertèbres suspectées, de face et de profil, permettent de rechercher une fracture tassement, parfois associée à une luxation vertébrale, stade ultime de la déstabilisation mécanique tumorale. Le signe radiologique le plus fréquent est la disparition d'un ou de deux pédicules sur la radiographie de face en donnant un aspect « borgne » à la vertèbre [35].

## 2. TOMODENSITOMETRIE (TDM)

La sensibilité du scanner pour le diagnostic des MO varie de 71 % à 100 %. Le scanner démontre un niveau de détail élevé de l'os et distingue des densités différentes, permettant de détecter des métastases de la moelle osseuse avant qu'une destruction se produise. Il est supérieur à la radiographie et à la scintigraphie osseuse pour identifier les lésions de la colonne vertébrale ou de la voûte crânienne et pour détecter des fractures non visibles à la radiographie [9]. Le scanner centré sur une vertèbre métastatique définit mieux l'atteinte vertébrale des différents arcs et peut montrer la présence d'un envahissement endocanalair et/ou d'une épидурite [35]. Le scanner a également un intérêt pour l'évaluation de la réponse au traitement des lésions osseuses et pour la réalisation de biopsie guidée par l'imagerie. La principale limite du scanner est que seules des zones limitées peuvent être scannées à la fois et il ne peut donc pas être utilisé pour un dépistage du corps entier [9].

## 3. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)

L'IRM peut fournir des images détaillées de l'os et de la moelle osseuse. Elle est très sensible (avec une sensibilité allant de 82 % à 100 %) pour la détection de métastases en raison de sa capacité à détecter les anomalies de la moelle osseuse. En effet, la moelle osseuse normale contient un pourcentage élevé de graisse et présente une forte intensité du signal sur les séquences pondérées en T1. Les lésions métastatiques apparaissent généralement comme des zones de diminution de signal sur les séquences pondérées en T1, ce qui reflète le remplacement des cellules graisseuses de la moelle normale par la tumeur. Sur les images pondérées en T2, les métastases ont habituellement un signal plus élevé que la moelle osseuse normale et présentent un rehaussement à l'injection de gadolinium. L'IRM est moins sensible que le scanner pour la détection de la destruction de l'os cortical car ce



dernier est peu visible à la fois sur les séquences pondérées en T1 et T2. En revanche, cette technique est plus efficace que la TDM pour mettre en évidence une compression de la moelle épinière chez les patients présentant des symptômes neurologiques [9]. L'IRM du rachis entier, puis centrée sur la vertèbre métastatique, permet de déterminer le caractère étagé ou isolé de l'atteinte vertébrale, le nombre de niveaux atteints et leurs topographies. En raison d'un bon contraste des tissus mous, elle peut distinguer le caractère bénin ou malin des fractures vertébrales responsables de la compression. Les séquences avec injection de gadolinium permettent d'évaluer le degré de compression neurologique, la présence de coulées épidurales métastatiques et leurs topographies et l'envahissement par contiguïté aux éléments périvertébraux (aorte, veine cave, plèvre, médiastin, œsophage, trachée, rétropéritoine...) [35].

#### 4. SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

La scintigraphie osseuse est la méthode la plus largement utilisée pour détecter les métastases osseuses car elle permet la visualisation de l'ensemble de squelette dans un laps de temps acceptable et à un coût raisonnable. Le  $^{99m}\text{Tc}$ -méthylène-diphosphonate ou  $^{99m}\text{Tc}$  MDP (biphosphonates marqués au technétium-99m) est le traceur le plus couramment utilisé. Il s'accumule dans les zones où l'activité ostéoblastique et le flux sanguin sont accrus, et il est fiable pour détecter les métastases ostéoblastiques observées dans les cancers du sein et de la prostate. La méthode est moins sensible pour la détection de tumeurs qui ont peu ou pas de réaction ostéoblastique ou les lésions agressives avec une destruction osseuse rapide. Les lésions lytiques peuvent apparaître comme des hypofixations ou peuvent être invisibles, ce qui engendre des faux négatifs (10 à 20 % selon les séries). On estime que la scintigraphie osseuse permet de détecter des lésions osseuses malignes 2 à 18 mois plus tôt que les radiographies. Par conséquent, la scintigraphie osseuse est la modalité d'imagerie initiale préférée chez les patients atteints de cancer à haut risque de métastases osseuses. Elle présente des taux de sensibilité de 62 % et 100 %, avec une spécificité de 78 % à 100 %. Cependant, l'accumulation de traceur peut se produire dans n'importe quelle zone de haut turnover osseux en réponse à un traumatisme, à une infection ou une arthropathie. Pour surmonter ce manque de spécificité, l'imagerie corrélée avec des radiographies, un scanner ou une IRM est recommandée, en particulier dans le contexte de conclusions ambiguës (une seule fixation ou peu de lésions). La présence de multiples lésions chez les patients avec une tumeur maligne connue est très suggestive de

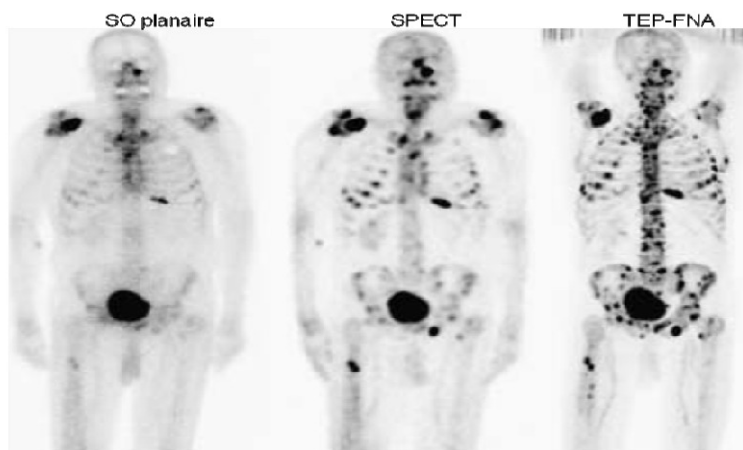
métastases, bien que d'autres pathologies non néoplasiques peuvent aussi donner des zones multifocales d'absorption (maladie de Paget, tumeurs bénignes, algodystrophie, maladies inflammatoires et enthésiopathies) [9].

#### 5. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP)

Deux produits radiopharmaceutiques peuvent être utilisés, le 18F-fluoro-deoxy-glucose (18F-FDG) ou moins souvent le 18F-fluorure de sodium, injectés par voie intraveineuse. Le FDG est un analogue du glucose qui est capté par les cellules tumorales, phosphorylé puis piégé à l'intérieur de ces cellules. Ces cellules ont une forte activité métabolique avec une consommation importante de glucose et sont avides de FDG. Etant donné que l'absorption ne se limite pas aux métastases osseuses, le TEP-FDG est un pilier de la stadification dans de nombreuses tumeurs malignes. Bien que le 18F FDG-PET puisse détecter les lésions lytiques, blastiques et mixtes, les données suggèrent qu'il est plus sensible pour la détection des métastases lytiques. Une récente méta-analyse de Chang et al. [36] a démontré, dans la détection des métastases osseuses secondaires à un cancer du poumon, une sensibilité de 93 % et une spécificité de 95 % de la TEP-FDG, supérieures par rapport à la scintigraphie osseuse qui avait respectivement une sensibilité et une spécificité de 87 % et 82 %. Cela s'explique par le fait qu'il s'agit de métastases essentiellement ostéolytiques ce qui peut mettre en défaut la scintigraphie au technétium. De plus, le 18F-FDG du PET atteint l'ensemble du squelette en 1 heure après l'injection contre 2 à 4 heures pour la scintigraphie osseuse. Le TEP-FDG produit également des images avec une résolution spatiale plus élevée par rapport à la scintigraphie conventionnelle. Plusieurs études ont montré une meilleure détection des lésions métastatiques avec le 18F-FDG PET qu'avec la scintigraphie osseuse au 99mTc-MDP. Le 18F-FDG PET a été plus sensible dans la détection des MO que la scintigraphie planaire au 99mTc-MDP seule ou combinée à la TEMP-TDM [37]. La corrélation anatomique avec le scanner augmente également la spécificité du 18F-FDG PET. Enfin, ce dernier offre des avantages supplémentaires en termes de réduction des délais d'examen et plus de commodités pour le patient et le médecin [9].

Le 18F-Na (fluorure de sodium) est une autre molécule utilisée récemment en TEP, qui possède un tropisme osseux obéissant à un mécanisme similaire aux radiobiphosphonates 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 biphosphonates) et la technique de détection TEP. Les propriétés des caméras TEP et du  $^{18}\text{F}$ -Na aboutissent à une sensibilité et une spécificité de la technique supérieures à la scintigraphie osseuse, même complétée par une tomoscintigraphie (Figure 4). Elle est encore peu disponible et serait indiquée actuellement uniquement dans les cas difficiles [38].



**Figure 4.** Comparaison des résultats d'une scintigraphie osseuse, d'une tomographie d'émission photonique (TEMP ou SPECT en anglais) et d'un PET scan au FNA [39].

## 6. SURVEILLANCE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

La réponse des lésions squelettiques au traitement peut entraîner en réaction une formation osseuse ou une formation de sclérose. La sclérose tend à progresser de la périphérie vers le centre. La progression de la sclérose peut rendre des zones plus visibles donnant une fausse impression de progression de la maladie. La sclérose d'une métastase lytique indique généralement une réponse positive au traitement alors qu'une nouvelle lyse dans une zone sclérotique ou mixte, ou une augmentation de taille d'une lésion blastique peut refléter la progression de la maladie elle-même. La détermination de la réponse peut être difficile car il n'est pas toujours possible de distinguer une tumeur résiduelle d'un procédé de réparation. Aucun consensus n'a été atteint sur le type d'étude à utiliser ou les critères à appliquer pour l'évaluation de la réponse au traitement. De nouvelles techniques visent à améliorer la distinction entre une tumeur viable, les tissus nécrotiques et les effets du traitement. L'absorption à la scintigraphie diminue en général après le traitement. Cependant, en début de traitement, un phénomène de « *bone flare* » peut se produire, en particulier sous thérapies ciblées. Il est caractérisé par une augmentation de l'absorption résultant de la stimulation de l'activité ostéoblastique pendant le processus de réparation [9].

## 7. AUTRES MODALITES D'IMAGERIE (PLUS RECENTES MAIS ENCORE EN COURS D'EVALUATION)

### ▪ Tomographie par émission monophotonique

La tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais pour Single photon emission computed tomography) utilise le même radionucléide que la scintigraphie osseuse classique mais les images sont acquises en coupe transversale plutôt qu'en coupe plane offrant ainsi une meilleure localisation anatomique des lésions. La TEMP et la scintigraphie osseuse ne peuvent pas détecter des lésions purement lytiques mais cette limitation est minimisée en combinant la TEMP avec le scanner. Cette technique permet une localisation anatomique plus précise des lésions détectées et une augmentation de la sensibilité et de la spécificité en différenciant plus aisément les lésions bénignes des lésions malignes. Les avantages de la TEMP-TDM (ou SPECT-TDM) doivent être pesés à la lumière de ses inconvénients : augmentation de la durée de l'examen, données obtenues uniquement pour une région limitée, augmentation du coût de l'examen et de l'irradiation du patient [9].

### ▪ IRM corps entier

L'IRM corps entier utilise des séquences d'impulsions rapides sur plusieurs régions anatomiques pour avoir une étude de l'ensemble du corps. Elle est actuellement utilisée en tant que complément ou alternative aux approches multimodales pour le staging de la tumeur ou pour le dépistage d'une récurrence après un traitement curatif. Des résultats prometteurs ont été décrits pour la détection des métastases osseuses [9].

### ▪ IRM de diffusion

Les séquences IRM pondérées en diffusion sont ajoutées aux séquences musculo-squelettiques de l'IRM standard dans de nombreux établissements. Cette technique peut être utile pour différencier les zones de nécrose induite par le traitement des zones de haute cellularité correspondant à la tumeur résiduelle. De plus, elle est utile dans le suivi de la réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie et semble avoir la capacité de prévoir la réponse à un traitement [9].

### ▪ TEP avec des nouveaux radiotraceurs

De nombreux rapports publiés récemment ont souligné les avantages potentiels de la réalisation de PET à l'aide de ces nouveaux radiotraceurs tels que <sup>11</sup>C acétate, <sup>11</sup>C et <sup>18</sup>F-fluoroéthylcholine marqué et <sup>18</sup>F-fluorocholine (FCH) dans l'évaluation des métastases

osseuses chez les patients atteints d'un cancer de la prostate [9]. Beheshti et al. [40] ont rapporté que le 18F-FCH PET-TDM avait montré des résultats prometteurs dans la détection précoce des métastases osseuses et le suivi de la réponse au traitement.

#### **D. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE**

Le plus souvent, l'existence d'un cancer pulmonaire déjà diagnostiqué ne rend pas nécessaire la preuve histologique de la nature métastatique des lésions osseuses. L'analyse histologique des MO est essentielle dans 2 circonstances :

- absence de tumeur primitive : MO révélatrices et isolées,
- en cas d'intervalle libre long entre le diagnostic d'une tumeur localisée et la survenue de MO posant le problème d'un possible second cancer métachrone.

La clé du diagnostic dans ces cas est la biopsie. De localisation pelvienne ou rachidienne le plus souvent, les métastases osseuses sont facilement accessibles. La biopsie peut être réalisée à « ciel ouvert » ou par voie percutanée sous contrôle radiologique dans la majorité des cas. Elle est réalisée sous contrôle scopique ou TDM par des aiguilles de *true-cut* ou des trocarts. Les prélèvements 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. En cas de forte suspicion de métastase de cancer pulmonaire et devant un aspect morphologique évocateur d'adénocarcinome, seule une expression de la cytokératine 7 et du TTF1 pourra être recherchée. L'expression positive du TTF1 en immunohistochimie sera un argument diagnostique en cas de positivité. Toutefois, sa négativité sur une pièce osseuse est assez fréquente et n'élimine pas le diagnostic qui tiendra compte du contexte clinique. Si l'aspect morphologique est en faveur d'un carcinome indifférencié, le panel d'immunohistochimie pourra inclure en plus l'anticorps p40 et une coloration spéciale bleu alcian afin de rechercher un carcinome épidermoïde. Après confirmation du diagnostic de MO de cancer pulmonaire, les techniques de biologie moléculaire et d'hybridation in situ pourront être réalisées selon les techniques habituelles à la recherche d'une mutation de l'EGFR et d'une translocation d'ALK [4,39].

## **E. MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX**

L'incidence des métastases osseuses occultes au moment du bilan initial de cancer du poumon serait d'environ 3 à 15%. Récemment, il y a eu une intense activité dans la recherche concernant les marqueurs du remodelage osseux. Plusieurs publications ont cherché à évaluer la valeur prédictive des différents marqueurs pour la morbidité squelettique chez les patients atteints de cancer du poumon [41].

### **1. MARQUEURS BIOLOGIQUES DE ROUTINE**

#### **▪ Phosphatase alcaline totale**

La PAL totale est corrélée à l'activité ostéoblastique. Elle est moins spécifique que la PAL osseuse cependant son utilité pour détecter des métastases osseuses occultes a été documentée par plusieurs analyses [42,43,44].

#### **▪ Calcémie**

Le calcium sérique est un indicateur de l'activité ostéoclastique. Des études ont montré son intérêt dans la mise en évidence des métastases osseuses chez les patients atteints de cancer du poumon et sa corrélation avec l'étendue de l'atteinte osseuse [45,46].

**D'après les recommandations internationales chez les patients avec un cancer bronchique, l'hypercalcémie et un taux élevé de PAL sont les deux signes qui doivent conduire à la réalisation d'examen complémentaires pour rechercher des métastases osseuses.**

### **2. MARQUEURS BIOLOGIQUES EXPERIMENTAUX**

#### **▪ RANKL / OPG**

Le système RANK / RANKL / OPG semble jouer un rôle important dans l'équilibre entre les ostéoblastes et l'activité des ostéoclastes et en particulier semble déterminer la direction du métabolisme osseux. Ce rôle a été documenté dans les tumeurs solides comprenant les cancers bronchiques. De nombreuses études ont montré que les taux sériques de RANKL et OPG sont augmentés chez les patients atteints de cancer du poumon avec MO, à la fois pour les CBNPC et pour les CBPC [47,48,49]. En outre, les taux d'OPG semblent être corrélés à l'étendue de la maladie osseuse métastatique [47].

- Phosphatase Alcaline osseuse (PAL osseuse)

En l'absence d'insuffisance hépatique, la PAL totale pourrait être un indicateur de l'activité ostéoblastique mais la PAL osseuse est préférable en raison de sa plus grande spécificité. La concentration de PAL osseuse reflète l'activité ostéoblastique. Il est bien documenté que les taux de PAL osseuse sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'un cancer du poumon avec des métastases osseuses par rapport aux patients sans MO [47,48]. Le fait que la PAL osseuse reflète l'activité ostéoblastique révèle l'utilité potentielle de ce marqueur en tant que moyen de détection de métastases osseuses occultes chez les patients atteints d'un cancer du poumon [42,46,50]. Par ailleurs, la corrélation entre un taux élevé de PAL osseuse et une augmentation de l'incidence des EO a été étudiée dans plusieurs types de cancers. D'après l'étude de Brown et al. [51] menée sur des patients atteints de cancer de la prostate ou de cancers bronchiques, métastatiques au niveau osseux, 19,7 % des patients avec des taux élevés de PAL osseuse et 10,1 % des patients ayant un taux faible ont connu un EO pendant le premier mois de traitement ; et fait important, des taux élevés de PAL osseuse au début de l'étude ont été associés à un temps de survenue du premier EO significativement plus court (risque relatif [RR] = 1,49 ; intervalle de confiance IC95% = 1,02-2,17 ; P = 0,041), une augmentation de 1,8 fois du risque de progression de la maladie ([RR] = 1,77 ; IC95% = 1,19-2,64, P = 0,005) et une augmentation de 1,5 fois du risque de décès ([RR] = 1,53 ; IC95% = 1,15-2,03, P = 0,003). Une autre étude incluant des patients atteints de CBNPC traités par biphosphonates a confirmé que des taux de PAL osseuse élevés étaient associés à un risque accru de complications squelettiques et de progression de la maladie [52].

- Propeptides du collagène de type I (PINP et PICP)

La production de propeptides sériques et urinaires du collagène de type I est médiée par les ostéoblastes et par conséquent le propeptide N-terminal (PINP) et le propeptide C-terminal (PICP) sont considérés comme représentatifs de la formation osseuse. Les taux sériques et urinaires de PINP et PICP peuvent avoir une valeur pronostique chez les patients atteints de cancer du poumon avec métastases osseuses et certaines études démontrent que le PINP serait un meilleur marqueur pronostique que le PICP [53]. Chez 143 patients atteints de cancer du poumon métastatique ou non, les taux de PINP et de PICP étaient significativement plus élevés chez les patients avec des métastases osseuses que chez ceux

sans [54]. Une étude a également fait état d'une importante association entre PINP et l'étendue de la maladie métastatique chez les patients atteints CBNPC [53].

- Ostéocalcine

L'ostéocalcine (OC) est libérée par les ostéoblastes et est généralement déposée dans la matrice osseuse. C'est le composant organique le plus abondant de l'os après le collagène. Sa présence dans le sérum est considérée comme un indice de l'activité ostéoblastique. Les taux d'OC dans le sérum peuvent être influencés par l'âge, le sexe et la fonction rénale, ce qui explique pourquoi l'OC n'a pas encore montré d'intérêt comme outil pronostique de la morbidité osseuse chez les patients atteints de cancer du poumon métastatiques au niveau osseux [41].

- Molécules de pontage du collagène de type I

Les molécules de pontage collagéniques appelées pyridinoline (PYD) et deoxypyridinoline (DPD) sont largement utilisés comme marqueurs de la résorption osseuse. Les deux substances sont libérées au cours de la résorption osseuse et leur excrétion dans l'urine est corrélée avec l'activité ostéolytique. Des taux élevés de PYD et de DPD urinaires sont corrélés avec la maladie métastatique osseuse chez les patients avec un cancer du poumon. Dans une cohorte de 60 patients atteints de CBNPC, il a été constaté que la mesure urinaire de PYD pouvait être utile dans la détection des métastases osseuses et que les taux urinaires de PYD élevés semblaient être un signe précoce de métastases occultes chez les patients ne présentant aucun signe d'atteinte squelettique à la scintigraphie [55]. Une autre étude a proposé la mesure de la DPD comme ayant un intérêt dans la détection des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer du poumon car elle peut être répétée plus souvent que la scintigraphie osseuse à moindre coût et avec moins d'inconfort pour le patient [46]. Enfin, les taux urinaires de PYD et DPD semblent être corrélés à l'étendue des métastases osseuses [45,56,57].

- Calcium urinaire

Les niveaux de calcium dans l'urine sont déterminés par la fonction rénale, la calcémie sérique, le phosphore, la natrémie, la vitamine D3, le régime alimentaire ainsi que par le rythme de la résorption osseuse. Par conséquent, les taux de calcium urinaire ne peuvent pas être considérés comme un marqueur de la résorption osseuse [41].



- TRACP5b

La TRACP 5b est une enzyme qui n'est produite que par les ostéoclastes activés et est donc considérée comme un marqueur de l'activité ostéoclastique. Deux études ont suggéré que les taux de TRACP 5b chez les patients avec un cancer du poumon pouvaient être associés au développement de métastases osseuses [48]. Les taux sériques de NTX et TRACP5b ont été mesurés chez 75 et 201 patients, respectivement avec ou sans métastases osseuses, dont 15 patients atteints de cancer du poumon et les taux de TRACP 5b étaient augmentés chez les patients présentant une atteinte squelettique [58]. Dans une autre étude de 79 patients atteints de cancer du poumon nouvellement diagnostiqués, l'analyse univariée a suggéré que l'augmentation de la TRACP 5b sérique au moment du diagnostic était associée à un risque accru de progression de la maladie. Ceci suggère que cette molécule peut être utile pour l'évaluation du potentiel métastatique chez les patients atteints d'un CBNPC [48].

- Ostéopontine (OPN)

Une étude de patients atteints de CBNPC a montré que la surexpression de l'ostéopontine était liée au potentiel métastatique. Selon Terpos et al. [48], l'augmentation des taux d'OPN au moment du diagnostic conduisait à l'apparition plus précoce d'une progression de la maladie dans l'analyse univariée mais était aussi corrélée à un potentiel accru de métastases osseuses ce qui suggère que l'OPN est également un marqueur important dans la pathogenèse du cancer du poumon.

- Télopeptide C-terminal du collagène de type I

Le télopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX) est un marqueur très sensible de la résorption osseuse. Différentes techniques de dosage immuno-enzymatique (ELISA) sont utilisées pour la détection des fragments du CTX (CIPT, ACTX-1, et ACTX-2). La maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéomalacie et la maladie métastatique osseuse sont liées à des taux plus élevés de CTX. Face à plusieurs résultats d'études contradictoires dans la littérature, le rôle du CTX comme facteur prédictif de métastases osseuses chez les patients atteints de cancer du poumon est encore en cours d'évaluation [41].

- Télopeptide N-terminal du collagène de type I

Le télopeptide N-terminal du collagène de type I (NTX) est considéré comme l'un des marqueurs les plus importants de l'activité des ostéoclastes.

Une corrélation significative entre les taux de NTX urinaires et l'étendue de l'atteinte osseuse a été observée dans plusieurs études [56,57].

La valeur diagnostique du NTX urinaire dans la détection des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer du poumon a également été confirmée par de nombreuses études [42,49,59]. Tamiya et al. dans une étude sur 100 sujets ont montré que les patients atteints de cancer du poumon avec métastases osseuses avaient des taux de NTX urinaires et sériques plus élevés que les patients atteints de cancer du poumon sans métastases osseuses ou que les patients souffrant de maladies respiratoires bénignes. La sensibilité et la spécificité du NTX urinaire et sérique étaient équivalentes [59].

Il existe également une corrélation forte entre le taux de NTX et la fréquence des complications osseuses. Dans une étude de 203 patients atteints de cancer de la prostate et 238 avec un CBNPC, les auteurs ont conclu que les taux de NTX urinaire (NTXu) au début de l'étude pouvaient prédire la progression de la maladie osseuse et la survie. Dans le groupe de cancer du poumon, en particulier, des taux de base élevés de NTXu ont été associés à une augmentation du risque non significative d'EO ([RR] = 1,62 ; IC95% = 0,96-2,74, P = 0,073) et un temps significativement plus court de survenue du premier EO ([RR] = 1,85 ; IC95% = 1.08- 3.18, P = 0,026), une augmentation du risque de progression de la maladie métastatique osseuse ([RR] = 1,76 ; IC95% = 1.06-2,93 ; P = 0,029) et 3 fois plus de risque de décès ([RR] = 3,03 ; IC95% = 2,06-4,46 ; P = 0,01). Fait à noter, 20,4% des patients avec des taux élevés de NTXu et 12,7% des patients avec des taux faibles ont présenté un EO pendant le premier mois [51]. Lors d'une grande étude de cohorte, les taux urinaires de NTX et de PAL osseuse ont été obtenus chez 1824 patients traités par bisphosphonates y compris 183 patients atteints de CBNPC, et les résultats ont montré que les patients avec des taux de NTXu élevés et modérés avaient un risque accru de complications osseuses, de progression de la maladie et de décès par rapport aux patients ayant un taux de NTXu bas. Le dosage de la PAL osseuse a également montré une corrélation avec le risque de complications squelettiques et de progression de la maladie mais pas au même niveau que NTXu. Par conséquent, le NTXu peut fournir des renseignements précieux sur le pronostic des patients présentant des métastases osseuses traités par bisphosphonates [52].

D'autres études ont examiné la corrélation entre les taux de NTXu et le traitement par bisphosphonates [60,61,62]. Toutes montraient que le NTXu avait une grande valeur dans le diagnostic, la surveillance de l'effet thérapeutique et la prédiction des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du poumon avec métastases osseuses. Une étude chez des patients avec des tumeurs solides métastatiques au niveau osseux (42 cas étaient des CBNPC) a montré que l'acide zolédronique normalisait et maintenait des taux bas de NTXu chez la plupart des patients. Fait intéressant, les taux de NTXu normalisés après 3 mois de traitement, par rapport à des taux élevés persistants de NTXu, ont été associés à une diminution significative du risque d'EO (notamment une diminution de l'incidence des fractures) et une diminution significative de la progression osseuse [60]. Enfin, dans une étude de 97 patients présentant des métastases osseuses traités par bisphosphonates comprenant 16 patients atteints d'un cancer du poumon, la mesure du NTXu, PAL osseuse, et les taux de PICP a montré que le NTXu pouvait être un biomarqueur utile pour évaluer l'effet inhibiteur des bisphosphonates sur la résorption osseuse [62].

Le NTX est donc considéré comme un marqueur prédictif de la réponse au traitement par bisphosphonates. Outre le NTX, le traitement par bisphosphonates chez les patients avec métastases osseuses a également tendance à réduire de manière significative les taux de CTX et le rapport RANKL / OPG [63]. La même étude a montré que la baisse des taux de TRACP 5b après le traitement par acide zolédronique pendant 6 mois était associée à une diminution de l'incidence des complications osseuses [63].

## BILAN

Les données disponibles indiquent que les marqueurs osseux sont utiles dans les MO actives et diagnostiquées mais ne permettent aucune conclusion quant à la précision et la validité de ces marqueurs dans le diagnostic précoce des MO. L'utilisation de marqueurs du remodelage osseux comme outils de diagnostic pour la détection des métastases osseuses pourrait être une option valable dans un avenir proche ; plusieurs études indiquent que les niveaux de NTXu, de PAL osseuse et éventuellement de PYD pourraient servir d'outils diagnostiques valides chez les patients atteints d'un CBNPC avec métastases osseuses. Cependant les applications cliniques des dosages des marqueurs osseux sont encore limitées en raison des difficultés méthodologiques et de la variabilité biologique des mesures répétées. En revanche, ils seront probablement de plus en plus utilisés dans le suivi des thérapies antitumorales et des traitements anti-résorptifs. Il semble que les taux qui restent

élevés après un traitement soient un indicateur d'échec et de diagnostic défavorable. Inversement, une diminution de ces marqueurs après un traitement est souvent associée à une diminution des EO et une progression tumorale plus lente. Des études prospectives de long terme avec un grand nombre de sujets sont nécessaires pour confirmer ces observations.

## **VII. TRAITEMENT DES METASTASES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS OSSEUX**

L'un des principaux problèmes cliniques actuels est la mise en œuvre trop tardive, souvent en urgence en raison d'une complication, des moyens thérapeutiques disponibles et l'absence d'approche préventive ou de suivi de l'atteinte osseuse. L'atteinte métastatique osseuse n'est habituellement pas une menace vitale mais peut être un tournant pronostique si une complication aiguë survient et ne peut être traitée. Il s'agit donc avant tout de préserver la qualité de vie des patients avec plusieurs objectifs :

- contrôler la douleur,
- préserver l'autonomie et l'activité physique,
- lutter contre l'ostéolyse,
- prévenir et traiter les complications osseuses.

Différents moyens thérapeutiques sont disponibles pour y faire face : chirurgie, radiothérapie, médicaments antitumoraux, biphosphonates et denosumab, cimentoplastie, destruction par radiofréquence [4]. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations avec des algorithmes donnant les indications précises sur chacune de ces techniques [1]. Leur mobilisation juste et à bon escient exige un temps de pluridisciplinarité spécifique qui justifie la création de **réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées à la maladie métastatique osseuse** [1,4]. Plusieurs établissements hospitaliers ont créé une réunion de concertation pluridisciplinaire « métastases osseuses ». Une telle RCP associe pour répondre au médecin référent : radiologue dédié à l'imagerie diagnostique osseuse et à la radiologie interventionnelle osseuse, chirurgien orthopédiste, rhumatologue, médecin nucléaire, oncologue, radiothérapeute, oncologue médical, médecin de l'équipe mobile de médecine palliative. Elle permet de discuter la prévention ou le traitement des complications de la maladie métastatique osseuse. La discussion est structurée en quatre temps : l'analyse de l'atteinte tumorale osseuse, mise en perspective avec la situation carcinologique du patient, l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement, l'évaluation de l'espérance de vie du patient et de ses souhaits [4].

## **A. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

### **1. CHIMIOTHERAPIE ET THERAPIES CIBLEES ANTITUMORALES**

Le traitement carcinologique par chimiothérapie ou thérapies ciblées est le traitement standard des MO, notamment en l'absence de risque neurologique ou mécanique et en situation multimétastatique. Plusieurs études ont montré que les composants du traitement de première intention pour le CBNPC pouvaient avoir des effets bénéfiques sur la résorption osseuse [64,65]. Les résultats d'une étude récente suggèrent qu'en plus des effets antitumoraux, le gefitinib a des effets inhibiteurs de la résorption osseuse [66]. Chez les patients présentant des métastases rachidiennes secondaires à un cancer du poumon, le gefitinib a été efficace dans la réduction de la douleur et dans l'induction de la formation osseuse [67].

### **2. ANTALGIQUES**

La douleur est le premier symptôme des MO. Les antalgiques doivent être prescrits dès les premiers symptômes douloureux et doivent suivre classiquement les paliers définis par l'OMS. Les co-analgésiques tels que les corticoïdes, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, myorelaxants et la kétamine à faible dose et en cure courte peuvent également être d'un grand secours [1].

### **3. CORTICOÏDES**

Les corticoïdes doivent être prescrits à tout patient atteint de compression médullaire (CM) sur métastase rachidienne. La posologie optimale reste un sujet de débat, de même que le bénéfice théorique apporté. Ils agiraient par réduction de l'œdème vasogénique, augmentation du flux sanguin, prévention de l'ischémie et accumulation du calcium intracellulaire permettant une atténuation de la réponse inflammatoire. Dans tous les cas, la corticothérapie sera progressivement décrie durant la radiothérapie [35].

### **4. TRAITEMENTS ANTI-RESORPTIFS**

Malgré des améliorations dans le traitement primaire du cancer du poumon, les complications osseuses touchent encore beaucoup de patients et compliquent le tableau clinique. Les récentes recommandations préconisent l'utilisation des biphosphonates ou du

denosumab dès le stade de métastase osseuse asymptomatique afin de prévenir ces événements osseux [1].

- Biphosphonates

Les lésions ostéolytiques, les douleurs osseuses, les fractures et l'hypercalcémie résultent d'une hyperactivité ostéoclastique. Les biphosphonates sont des agents antiostéoclastiques ; ce sont des analogues stables du pyrophosphate inorganique qui diminuent la résorption osseuse à travers l'inhibition de l'activité des ostéoclastes. Les biphosphonates disponibles pour les ostéopathies malignes sont le clodronate (Clastoban<sup>®</sup>, Lytos<sup>®</sup>), le pamidronate (Aredia<sup>®</sup>), l'ibandronate (Bondronat<sup>®</sup>) et le zolédronate (Zometa<sup>®</sup>). Les formes orales sont prescrites essentiellement pour les patients ayant un traitement au long cours ne nécessitant pas d'hospitalisations (telle que l'hormonothérapie dans le cancer du sein et de la prostate). L'acide zolédronique est le plus largement utilisé pour la prévention des complications osseuses chez les patients avec des métastases osseuses d'un cancer bronchique avancé. Une perfusion de 4 mg est conseillée toutes les trois à quatre semaines [4].

L'approbation réglementaire pour l'acide zolédronique chez les patients atteints de tumeurs solides a été basée sur les résultats d'un essai de phase III randomisé contrôlé dans lequel 773 patients atteints de métastases osseuses secondaires à des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou de la prostate ont reçu l'acide zolédronique (4 ou 8 mg) ou un placebo par perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 3 semaines pour un maximum de 21 mois. Parmi les 507 patients randomisés dans le groupe 4 mg ou placebo, 249 avaient un CBNPC et 36 avaient un CBPC. Dans la population globale de l'essai, l'acide zolédronique réduisait significativement le nombre de patients ayant présenté au moins un EO, 39 contre 48 % avec le placebo ( $p = 0,039$ ) et réduisait la proportion de patients qui expérimentaient chaque type d'EO. L'acide zolédronique a également diminué de manière significative l'incidence annuelle des complications osseuses, 1,74 contre 2,71 par an pour le placebo ( $p = 0,012$ ) et considérablement retardé le délai médian au premier EO par rapport au placebo (236 contre 155 jours, respectivement,  $p = 0,009$ ). L'acide zolédronique a réduit le risque de complications osseuses de 31% par rapport au placebo dans la population générale de l'essai (risque relatif, [RR] = 0,693,  $p = 0,003$ ) [2].

De nombreux patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués seulement après le premier EO. Cependant, la morbidité squelettique préexistante n'exclut pas les avantages de

la thérapie ultérieure par acide zolédronique. En effet, les patients qui ont déjà subi un EO sont particulièrement à haut risque de présenter des événements ultérieurs. Dans une analyse exploratoire de l'étude de phase III sur l'acide zolédronique chez les patients atteints de CBNPC et d'autres tumeurs solides, les patients ayant des antécédents d'EO avant l'entrée dans l'étude avaient un risque important de 41% de connaître un nouvel EO lors de l'étude par rapport aux patients sans antécédents de complications osseuses ( $p = 0,036$ ). Chez les patients avec un antécédent d'EO, l'acide zolédronique permettait une réduction significative de 31 % du risque de survenue d'un EO sur l'étude par rapport au placebo ( $p = 0,009$ ) et réduisait significativement le taux de morbidité osseuse, 1,96 contre 2,81 événements par an pour le placebo ( $p = 0,030$ ). En outre, l'acide zolédronique a significativement prolongé la durée moyenne avant la survenue du premier EO durant l'étude d'environ 4 mois par rapport au placebo dans la cohorte des antécédents d'EO (respectivement 215 par rapport à 106 jours,  $p = 0,011$ ). Ces résultats suggèrent que l'acide zolédronique est efficace et offre des avantages même après l'apparition de complications osseuses [68,69].

Les biphosphonates ont également montré une efficacité dans des essais randomisés contrôlés pour améliorer la qualité de vie chez des patients atteints de tumeurs solides, y compris dans les CBNPC, tout en empêchant les majorations de la douleur qui accompagne la progression de la maladie osseuse maligne [2,70]. Dans une étude portant sur 32 patients avec des CBNPC métastatiques au niveau osseux, lorsqu'il était associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, l'acide zolédronique aidait à réduire significativement les scores de douleur et l'utilisation d'analgésiques [71].

Des questions demeurent sur l'utilisation optimale des biphosphonates dans le traitement des métastases osseuses, comprenant le moment le plus approprié pour initier le traitement et les bénéfices et risques à long terme (les données des essais sont rares au-delà de 2 ans). Les recommandations de l'ASCO, du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et d'un panel d'experts internationaux de 2008, s'accordent sur le fait qu'un traitement au long cours par biphosphonates dépend des facteurs individuels de chaque patient, tels que le performance status, la fonction rénale et le risque permanent de développer des complications osseuses [25]. Amadori et al. [72] ont mené une étude multicentrique, prospective, randomisée en double aveugle ayant pour but de comparer une administration d'acide zolédronique toutes les 4 ou 12 semaines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec MO. L'objectif a été d'évaluer la non infériorité des 2 schémas d'administration



sur la survenue d'évènements secondaires osseux, suivant le temps au premier évènement osseux, les effets indésirables et le dosage de biomarqueurs osseux (N-télopeptide urinaire et phosphatases alcalines osseuses). Aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 schémas, ce qui a permis de conclure à une non infériorité du schéma d'administration de l'acide zolédronique toutes les 12 semaines comparé au schéma toutes les 4 semaines. Ces résultats soulèvent la possibilité de réduire l'administration de l'acide zolédronique à un régime de 12 semaines tout en maintenant ses effets thérapeutiques.

- Denosumab

Le denosumab a obtenu l'AMM européenne en 2010 pour la prévention des EO des tumeurs solides. Le denosumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre une cytokine dénommée RANK-ligand (RANKL). Le RANKL se lie à son récepteur situé à la surface des ostéoclastes et stimule leur formation, leur activité et leur survie. En mimant l'action de l'ostéoprotégérine, le denosumab vient bloquer le RANK-ligand et sa liaison avec la protéine transmembranaire RANK située sur l'ostéoclaste. En inhibant, cette voie de signalisation primordiale de l'ostéolyse cancéreuse, le denosumab entrave le cercle vicieux de la résorption osseuse. La posologie recommandée est de 120 mg, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras [1].

Plusieurs études de phase III ont été publiées évaluant la place du denosumab versus acide zolédronique [7,73,74,75]. Les cancers bronchiques ont été inclus dans l'essai portant sur les tumeurs solides (hors sein et prostate) et les myélomes multiples dont ils représentaient 40% de l'effectif. Dans ces études, le denosumab était supérieur à l'acide zolédronique chez les patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate et la dernière étude a montré une non infériorité par rapport à l'acide zolédronique chez les patients présentant une tumeur solide ou un myélome. Il s'agissait d'un essai de phase III randomisé en double aveugle comparant denosumab par rapport à l'acide zolédronique dans le traitement des métastases osseuses chez les patients atteints de cancer avancé (hors cancer du sein et de la prostate) ou de myélome multiple. A ce titre, 1779 patients ont été recrutés, 890 patients analysés pour l'acide zolédronique, 886 pour le denosumab [7]. Le critère d'évaluation principal était le temps de survenue du premier EO pendant l'étude comparant le denosumab et l'acide zolédronique en non-infériorité. Le denosumab était non inférieur à l'acide zolédronique dans le temps pour retarder le premier EO durant l'étude (HR = 0,84, p = 0,0007), représentant 16% de réduction du risque. Le temps moyen avant le premier EO durant

l'étude était de 20,6 mois pour le denosumab et de 16,3 mois pour l'acide zolédronique. Le test de supériorité pour le temps au premier EO a montré  $p = 0,06$  et n'a donc pas atteint la signification statistique. La survie globale (HR = 0,95,  $p = 0,43$ ) et la progression de la maladie (HR = 1,00,  $p = 1,0$ ) étaient similaires entre les groupes de traitement. Les patients traités par denosumab ont connu une plus grande diminution des marqueurs du remodelage osseux qu'avec l'acide zolédronique. Entre le dosage de base et la 13<sup>ème</sup> semaine, les taux de NTX urinaire/créatinine ont diminué en moyenne de 76 % dans le groupe denosumab ( $n = 546$ ) et 65 % pour le groupe acide zolédronique ( $n = 543$ ),  $p < 0,001$  et les taux de PAL osseuse ont diminué de 37% dans le groupe denosumab ( $n = 578$ ) et 29% pour le groupe acide zolédronique ( $n = 581$ ),  $p < 0,001$  [7].

Une analyse exploratoire de la survie sur 811 patients atteints de toute forme de cancer du poumon ayant participé à l'essai précédemment cité, a montré que le denosumab a été associé à une amélioration significative de la survie médiane globale par rapport à l'acide zolédronique, avec une différence de 1,2 mois (médiane = 8,9 contre 7,7 mois, HR = 0,80,  $p = 0,01$ ) [76]. Le denosumab a continué à montrer un avantage significatif de survie sur l'acide zolédronique lorsque la survie globale a été ajustée pour les covariables pertinentes de base (âge, sexe, temps à partir du diagnostic du cancer primitif, de la première preuve de métastases ou de la première métastase osseuse, métastase viscérale, et le performance status) et randomisée selon les facteurs : EO précédent et thérapie systémique antitumorale (HR = 0,81,  $p = 0,01$ ). Chez les patients présentant des métastases viscérales (231 dans le groupe denosumab et 233 dans le groupe acide zolédronique), le denosumab a également été associé à une meilleure survie médiane globale avec une différence de 1,2 mois (médiane = 7,7 contre 6,4 mois, HR = 0,79,  $p = 0,03$ ). Le denosumab a été associé à une amélioration significative de la survie chez les patients atteints d'un CBNPC avec une différence de 1,5 mois (médiane = 9,5 contre 8,1 mois, HR = 0,78,  $p = 0,01$ ). La survie globale chez les patients avec CBPC était de 7,6 mois pour le groupe denosumab et de 5,1 mois pour le groupe acide zolédronique avec une différence de 2,5 mois (HR = 0,81, IC 95% = 0,52-1,26,  $p = 0,36$ ). Les patients traités par denosumab avec carcinome épidermoïde ont également montré une survie améliorée par rapport au groupe acide zolédronique avec une différence de 2,2 mois (médiane = 8,6 mois contre 6,4 mois ; HR = 0,68, IC 95% = 0,47-0,97 ;  $p = 0,035$ ) [76].

Ce résultat nécessite toutefois d'être confirmé en raison du caractère post-hoc de l'analyse ; il justifie la poursuite des investigations cliniques car le denosumab pourrait avoir des effets anticancéreux au-delà des effets sur la morbidité osseuse.

- Effets indésirables des traitements anti-résorptifs

L'effet indésirable le plus fréquent, en particulier sous biphosphonates (environ 10 %), est la survenue de douleurs osseuses qui s'intègrent ou non dans un syndrome pseudo-grippal : fièvre (7 %), myalgies et arthralgies (3 %), frissons (3 %). Les biphosphonates et les inhibiteurs de RANKL exposent couramment à un risque d'hypocalcémie (plus important en cas de traitement par denosumab) et plus exceptionnellement (1 à 2 % des cas) au risque redouté d'ostéonécrose de la mâchoire [4]. On définit l'ostéonécrose de la mâchoire associée à un traitement par biphosphonates ou denosumab 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 biphosphonates ou denosumab, sans antécédent d'irradiation crânio-faciale [77]. Ces traitements ont donc en commun de devoir être précédés d'une évaluation du risque mandibulaire, d'un examen stomatologique et les patients doivent recevoir par voie orale un apport de 500 mg de calcium (sauf en cas d'hypercalcémie) et de 400 UI de vitamine D par jour. Le risque d'insuffisance rénale tubulaire avec les biphosphonates, en particulier avec la répétition des injections, rend nécessaire l'adaptation de la dose du biphosphonate à la clairance de la créatinine et le traitement est contre-indiqué en cas de clairance <30 ml/mn. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient traité par denosumab, y compris chez l'insuffisant rénal. L'absence de néphrotoxicité du denosumab est un atout majeur chez des patients traités en grande proportion par des chimiothérapies néphrotoxiques. De plus, l'administration sous-cutanée du denosumab offre des avantages par rapport à l'administration intraveineuse [4].

- Perspectives d'avenir

Alors que les biphosphonates, pilier du traitement sur la dernière décennie, réduisent la fréquence des complications osseuses et soulagent la douleur induite par les métastases osseuses, il existe toujours un besoin de traitements plus efficaces et plus commodes avec une amélioration de la tolérance. Le denosumab semble être une bonne alternative.

Des agents expérimentaux visant à la fois la lésion tumorale primitive et les lésions osseuses ont émergé au cours de ces dernières années. Ceux-ci comprennent le dasatinib, un inhibiteur de kinase Src et le cabozantinib qui sont tous deux au stade précoce des investigations dans le CBNPC [23].

#### 5. LES SOINS PALLIATIFS

Dans le traitement du cancer du poumon, il est prouvé qu'une prise en charge palliative précoce est bénéfique. Une étude récente a démontré la valeur des soins palliatifs précoces au cours des CBNPC métastatiques, avec une amélioration de la qualité de vie et une réduction de la nécessité de recourir à des soins agressifs en fin de vie. Une intervention palliative précoce prolongerait également la survie d'environ 2 mois [78].

### **B. TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX**

#### 1. RADIOTHERAPIE

- Radiothérapie externe

La radiothérapie est très souvent utilisée pour le traitement des MO dans un but antalgique, antitumoral et consolidateur. Ainsi, ces principales indications sont les douleurs sévères, la prévention de la morbidité d'une métastase osseuse, la compression médullaire et le traitement adjuvant post-opératoire [4].

Elle est indiquée en cas de douleur rebelle à tout traitement médicamenteux. C'est le traitement de référence des métastases osseuses permettant de soulager partiellement dans 80 à 90 % des cas et totalement dans environ 50 % des cas [79]. La radiothérapie a un effet consolidateur dans 65 % à 85 % des métastases sur des os non fracturés et contribue à une recalcification des lésions ostéolytiques. Selon les situations, elle est réalisée seule ou après chirurgie ou encore associée à une cimentoplastie. L'irradiation du rachis ne doit pas dépasser une dose équivalente à 45 Gy afin d'éviter une éventuelle myélite radique [35]. La dose totale préconisée est variable selon l'état général du patient ainsi que selon les traitements antérieurs reçus. Plusieurs études randomisées ont tenté de déterminer le schéma d'irradiation le plus efficace. Pour les MO, des schémas hypo-fractionnés sont utilisés avec des doses par séance élevées, supérieures ou égales à 3 Gy, afin de diminuer l'étalement. Ces schémas hypo-fractionnés sont peu utilisés dans les traitements curatifs car ils peuvent entraîner des séquelles tardives. Ainsi, les recommandations nord-américaines

tendent vers un hypo-fractionnement pour des patients dont l'espérance de vie est réduite (< 3 mois). Les schémas de radiothérapie les plus souvent utilisés sont :

- 30 Gy en 10 séances de 3 Gy réparties sur deux semaines,
- 20 Gy en 5 séances de 4 Gy réparties sur une semaine,
- 8 à 10 Gy en 1 séance unique [4].

Une étude américaine portant sur plus de 1000 patients a comparé 4 schémas de radiothérapie différents pour conclure que le schéma de 30 Gy avait le meilleur effet antalgique [79]. Plusieurs études européennes plus récentes ont comparé une radiothérapie multifractionnée ou en dose unique de 4, 8 ou 10 Gy selon les études. Elles montrent une efficacité antalgique équivalente ce qui doit conclure à privilégier la radiothérapie en dose unique dans les situations palliatives. La durée de l'effet antalgique est moindre après une radiothérapie à dose unique. En conséquence, le besoin de ré-irradiation est plus fréquent chez les patients ayant eu une radiothérapie en dose unique [79,80,81]. Le délai moyen d'obtention de l'efficacité antalgique maximale à partir de la fin de la radiothérapie est de 3-4 semaines. Il existe fréquemment une recrudescence de la douleur pendant les premières séances qui peut être prévenue ou soulagée par des corticoïdes. Les effets indésirables de la radiothérapie dépendent de la localisation traitée. Leur intensité est d'autant plus marquée que la dose par séance est élevée et que le volume d'irradiation est important. C'est pourquoi, le champ de la radiothérapie à visée antalgique doit rester limité. La toxicité aigüe est liée essentiellement à la réaction des organes de voisinage, notamment à la réaction des organes digestifs en cas d'irradiation vertébrale. Ces effets secondaires (œsophagite, nausées, vomissements, diarrhées) peuvent intervenir en cours de radiothérapie et se prolonger dans les 2 à 3 semaines qui suivent la fin du traitement. Une hématotoxicité peut être rencontrée en cas de radiothérapie de la totalité du bassin [4].

- Radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique consiste en l'injection d'un radionucléotide (samarium-153 ou strontium-89) se fixant sur l'hydroxy-apatite délivrant ainsi une irradiation bêta entraînant une action antalgique sur plusieurs sites osseux à la fois. Fréquemment utilisée dans le cancer du sein et de la prostate, son indication dans le cancer bronchique n'a été que peu étudiée. Cependant, l'action antalgique semble tout aussi efficace. On rapporte entre 65 et 80 % d'efficacité antalgique dans un délai assez rapide (entre 48 h et une semaine dans les suites de l'injection). Or son utilisation est limitée par un risque de myélosuppression plus ou

moins profond (habituellement grade 1 ou 2) qui survient entre la deuxième et la quatrième semaine post-traitement. Cette myélotoxicité limite de façon non négligeable l'utilisation de cette technique chez les patients porteurs de cancers bronchiques qui sont habituellement traités par des chimiothérapies elles-mêmes déjà aplasiantes [1].

- Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée a récemment émergé comme une alternative de traitement pour les métastases vertébrales ou les oligométastases osseuses. Elle utilise un guidage par l'image pour orienter précisément le faisceau permettant d'administrer des doses élevées de radiation au niveau de la tumeur avec une faible toxicité pour les tissus environnants dans un but non seulement antalgique et décompressif. Des études de phase I et II suggèrent que la technique pourrait fournir des taux de contrôle local de la tumeur de plus de 80 %, rapidement et avec un contrôle prolongé de la douleur, au prix d'une toxicité, notamment neurologique rare, y compris lors des ré-irradiations [82].

## 2. CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

- Chirurgie des métastases des os longs

Il peut s'agir d'une chirurgie préventive ou curatrice d'une fracture pathologique. Elle a un objectif d'antalgie et de stabilisation. La difficulté dans le cancer bronchique est de bien définir les patients qui pourront bénéficier du geste chirurgical sans impacter sur le pronostic vital. En effet, ces patients sont souvent fragiles ayant des comorbidités et un pronostic carcinologique moins bon que les autres tumeurs solides [1]. Une équipe suédoise a repris récemment une série rétrospective de 98 cancers bronchiques ayant été opérés pour des MO de 1987 à 2006, dont 46 fractures de fémur. La survie moyenne après chirurgie était de trois mois, significativement moins bonne en cas de chirurgie du rachis versus sur les os longs (2 vs 4 mois,  $p = 0,03$ ). Les auteurs concluaient en insistant sur l'importance d'une bonne sélection des patients candidats à la chirurgie en tenant compte de l'état général du patient, des traitements carcinologiques en cours et du pronostic de la maladie [83]. La stabilisation chirurgicale préventive des os longs doit être envisagée de façon multidisciplinaire à moins que l'état général ne soit très altéré et/ou que le projet thérapeutique soit limité [1]. Des radiographies de face et de profil, centrées sur la lésion, sont nécessaires. Les TDM et IRM sont presque toujours inutiles en première intention pour les MO des membres. En attendant l'intervention chirurgicale, lorsque le risque fracturaire

semble présent, le membre supérieur est immobilisé par écharpe tandis qu'au membre inférieur, l'appui est interdit, et des cannes béquilles sont prescrites pour la marche en appui monopodal. L'intervention chirurgicale sera une ostéosynthèse : clou centromédullaire pour les lésions diaphysaires du membre inférieur, clou centromédullaire ou broches centromédullaires au membre supérieur et clou-plaque ou lame-plaque pour les lésions métaphyso-épiphyssaires. L'ostéosynthèse sera parfois complétée par la mise en place de ciment en cas de lésions très lytiques. Dans le cas des métastases du col fémoral, la mise en place d'une prothèse de hanche est préférée à l'ostéosynthèse et permet l'appui immédiat. La chirurgie du bassin est rarement indiquée pour une métastase osseuse. Dans quelques cas, si l'état général du patient est compatible avec un acte chirurgical lourd, on pourra envisager une prothèse totale de hanche avec reconstruction du cotyle par greffon ou ciment. Le plus souvent, on proposera une mise en décharge et un traitement non chirurgical : irradiation ou « cimentation percutanée » dans la zone lytique. L'appui pourra être repris immédiatement en cas de cimentation réussie [4].

- Chirurgie des métastases rachidiennes

Dans le cas de métastases rachidiennes, l'évaluation pronostique est indispensable. Le fait que l'atteinte vertébrale soit secondaire à un cancer bronchopulmonaire est un élément de mauvais pronostic. L'index de Tokuhashi est le plus étudié et le plus utilisé des index pronostiques. Il est basé sur six paramètres : le site primitif du cancer, l'existence d'une paralysie complète ou incomplète, le performance status (PS) et le nombre de métastases viscérales et osseuses (extrarachidiennes et rachidiennes). Ce score fiable est, pour beaucoup, nécessaire à l'évaluation préopératoire afin d'adapter le geste au malade et à l'évolutivité de sa pathologie. L'évaluation de la stabilité mécanique rachidienne est également un élément important de la décision. La stabilité dépend de l'importance de l'atteinte rachidienne. Plusieurs classifications anatomiques (score de Kostuik, classification de Tomita...) ont été élaborées pour tenter de prédire le degré de stabilité [35].

Les radiographies standards centrées et la tomodensitométrie sont les meilleurs examens pour apprécier le risque de fracture pathologique. L'IRM est l'examen de choix pour rechercher une épидурite. En l'absence de risque fracturaire, une surveillance avec traitement de la maladie oncologique est généralement privilégiée. La radiothérapie sera à discuter si le cancer est radiosensible. En cas de risque fracturaire, de fracture sans signe neurologique, de risque de compression médullaire ou de compression médullaires sans

signes neurologiques, le corset est presque toujours proposé ainsi qu'un traitement par radiothérapie, cimentoplastie ou chirurgie. La chirurgie est d'autant plus licite que le nombre de métastases est faible et l'espérance de vie longue. L'objectif est de pouvoir verticaliser les patients. En cas de signes neurologiques, qu'il y ait fracture ou non, la chirurgie est indiquée en urgence (peu de chance de récupération neurologique après 72 heures) [4]. Lorsque la compression médullaire est essentiellement corporéale antérieure, on obtient une meilleure décompression médullaire et stabilisation rachidienne par la réalisation d'une corporectomie associée à une reconstruction par « prothèse vertébrale » par voie antérieure ou latérale. Cela est réalisable soit par thoracoscopie soit par mini-lombotomie selon le niveau à traiter. Les autres techniques chirurgicales possibles sont la laminectomie (résection d'une partie de la lame vertébrale correspondant à l'une des deux parties de l'arc vertébral situé à la partie postérieure d'une vertèbre) et la vertèbrectomie (ablation partielle ou totale d'une ou plusieurs vertèbres). La laminectomie par voie postérieure est réalisée fréquemment surtout dans le cadre de l'urgence en cas de compression médullaire révélée par des signes neurologiques. En cas de risque fracturaire important, il sera réalisé une ostéosynthèse à l'aide d'au moins deux vertèbres sus- et sous-jacentes [35]. Un corset vient protéger le montage chirurgical. Une radiothérapie postopératoire est quasi systématique [4].

### 3. RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

Associé au traitement général par chimiothérapie, le traitement des métastases osseuses repose classiquement sur l'administration de biphosphonates et d'antalgiques, la radiothérapie externe et la chirurgie. Les thérapeutiques classiques (chirurgie, radiothérapie) sont parfois en échec ou difficiles à proposer comme la chirurgie chez certains patients en phase palliative. Le traitement antalgique peut être insuffisant ou associé à des effets secondaires. C'est dans ces conditions que des méthodes thérapeutiques alternatives guidées par l'imagerie se sont développées [84].

#### ▪ Cimentoplastie

La cimentoplastie consiste en une injection sous repérage radiologique d'un ciment orthopédique, le polyméthylméthacrylate. Souvent réalisée sur les vertèbres (vertébroplastie), elle peut tout autant l'être sur les os longs (humérus, fémur) que plats (omoplate, bassin). Le ciment a une action antalgique par action thermique et un effet de



consolidation [1]. La vertébroplastie nécessite le procubitus strict pendant plus d'une heure et souvent une neuroleptanalgie. Elle peut être faite soit par un chirurgien soit par un radiologue selon les situations, mais toujours par un praticien bien entraîné, et sous contrôle scopique. La question d'une vertébroplastie se pose chaque fois qu'un patient métastatique souffre de douleurs mécaniques rachidiennes. Cette technique peut se combiner à la radiothérapie [35]. Une vertébroplastie peut être proposée avant de faire la radiothérapie. La radiothérapie ne modifie pas les propriétés mécaniques du ciment et sera plus facile à réaliser chez un patient dont les douleurs ont pu être calmées par une vertébroplastie [84]. La question d'une vertébroplastie première se pose également chez des patients peu symptomatiques mais dont le bilan révèle une ostéolyse vertébrale importante. Elle permet une stabilisation vertébrale rapide. Elle peut enfin être réalisée lorsqu'il n'est plus possible d'irradier des segments situés dans des territoires inclus précédemment dans des champs d'irradiation (irradiation mammaire ou bronchique par exemple) [35]. Avant ou pendant la chirurgie, une vertébroplastie est aussi possible. Il s'agit dans certains cas de renforcer les corps vertébraux métastatiques adjacents au niveau opéré et ainsi permettre au matériel orthopédique de se fixer dans des corps renforcés et plus solides. La seconde indication la plus courante de la cimentoplastie est l'ostéolyse du cotyle. Au niveau des os longs, l'effet des cimentoplasties est plus difficile à évaluer et peu de résultats ont été publiés. La chirurgie reste la thérapeutique de choix mais chez certains patients en phase palliative, une prise en charge chirurgicale s'avère trop lourde et une cimentoplastie percutanée peut être proposée [84]. Le danger de cette procédure est la fuite de ciment hors de l'os pouvant aggraver des radiculalgies ou exiger une décompression au niveau rachidien. Au niveau du cotyle, le risque est dû au passage intra-articulaire de ciment qui obligerait à effectuer une arthrotomie chirurgicale. Les ostéolyses corticales juxta-articulaires de plus de 5 mm sont éliminées de l'indication. L'efficacité se traduit par une action antalgique très rapide (environ 12 heures) avec consolidation osseuse permettant la remise en charge dès les 72 premières heures [4]. La cimentoplastie n'a pas pour objectif un contrôle local de la tumeur. Si un contrôle tumoral local ou si une réduction du volume tumoral est envisagée, des techniques d'ablation percutanée comme la radiofréquence ou la cryothérapie seront nécessaires. Ces techniques peuvent être réalisées isolément ou associées à une cimentoplastie suivant la nécessité ou non de consolidation [39].

- Radiofréquence

L'ablation par radiofréquence est une technique qui tend à se développer dans la prise en charge des MO douloureuses. Il s'agit d'une technique percutanée qui consiste à introduire une électrode au sein de la MO sous guidage radioscopique et d'induire une nécrose tissulaire et nerveuse par action thermique ( $> 70^{\circ}\text{C}$ ), ce qui permet d'interrompre la transmission des stimuli douloureux [1]. Dupuy et al. ont rapporté une série de 55 patients porteurs de MO douloureuses issues d'un cancer bronchique pour 30 % d'entre eux. L'efficacité antalgique concernait 90 % des patients, était présente dès le premier mois et persistait jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois. Une toxicité de grade 3 n'a concerné que 5 % des patients [85]. Les complications de cette technique sont la douleur immédiate post-traitement dû à la nécrose cellulaire brutale (ce risque justifie que l'intervention soit réalisée sous anesthésie générale et impose un suivi antalgique étroit dans les premières heures), la brûlure d'une racine nerveuse fonctionnelle et la brûlure cutanée. L'avantage de cette technique est la possibilité de la coupler avec d'autres traitements tels que la cimentoplastie et la radiothérapie externe [1].

- Cryoablation

La cryoablation percutanée est réalisée de manière similaire à l'ablation par radiofréquence. Des cryosondes sont utilisées pour injecter du gaz d'argon à haute pression qui se répand dans le segment distal de la sonde cryogénique entraînant un refroidissement rapide et une mort cellulaire. Après le cycle de congélation, l'hélium est introduit et va générer de la chaleur qui va s'expandre dans la cryosonde et permettre le dégel du volume congelé pour le retrait de la sonde [9]. Pour parvenir à une destruction tumorale la plus complète et la plus vaste possible, il importe de créer un choc thermique avec différentes phases successives de congélation à l'argon et de décongélation à l'hélium [84]. La cryoablation présente certains avantages par rapport à l'ablation par radiofréquence. La marge d'ablation (volume congelé ou « glaçon ») est facilement visible sur le scanner pendant le traitement ce qui permet un ciblage précis de la zone de traitement [9]. Un autre avantage est la possibilité de traiter des volumes importants en introduisant plusieurs sondes dans la tumeur [84]. Les patients décrivent une réduction de la douleur pendant le traitement et immédiatement après. Par rapport à l'ablation par radiofréquence, la pénétration de la glace dans l'os est plus profonde ce qui peut permettre un traitement plus efficace des lésions ostéoblastiques [9]. Surtout utilisée dans le rein et la prostate, la cryothérapie est aussi proposée pour traiter

des tumeurs hépatiques, pulmonaires et osseuses [84]. Pour cette dernière indication, peu d'articles ont été publiés et une étude démontre que 86 % des patients ont été soulagés significativement sur une durée de suivi de 24 semaines avec une diminution de la prise d'antalgiques [86].

- Autre technique

Les ultrasons focalisés sont une technique complètement non invasive. La focalisation d'un faisceau ultrasonore sur une cible tissulaire est à l'origine d'une augmentation locale de la température engendrant comme avec la radiofréquence, une nécrose de coagulation. Le pilotage se fait par IRM à la fois pour cibler la zone à détruire et également pour mesurer la température. L'association des deux techniques reste complexe et se développe peu à peu [84]. Les applications cliniques concernent pour l'instant les tumeurs mammaires et hépatiques mais quelques équipes ont déjà présenté des résultats dans le traitement des tumeurs osseuses [87].

# **PARTIE 2 - Recherche**

## **I. MATERIEL ET METHODE**

### **A. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

#### **1. OBJECTIF PRINCIPAL**

Identification des facteurs prédictifs clinico-biologiques de la survenue d'évènements osseux chez les patients présentant un cancer bronchique avec métastases osseuses.

#### **2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

- Décrire la fréquence, le type et la prise en charge des évènements osseux
- Évaluer l'incidence des évènements osseux sur la survie globale, identification des autres facteurs influençant la survie
- Établir le temps moyen de survenue d'un évènement osseux
- Définir l'influence des différents traitements sur la survenue d'évènements osseux (chimiothérapie, thérapie ciblée, biphosphonates, denosumab).

### **B. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

#### **1. SCHEMA DE LA RECHERCHE**

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective et observationnelle, réalisée à partir des dossiers médicaux hospitaliers des patients dont un cancer bronchique métastatique au niveau osseux a été diagnostiqué durant la période comprise entre le 1<sup>er</sup> août 2010 et le 1<sup>er</sup> août 2013 avec un suivi d'au moins 6 mois pour l'ensemble des patients inclus dans la cohorte.

#### **2. DONNEES RECUEILLIES**

**Facteurs prédictifs étudiés :**

- Données démographiques des patients : âge, sexe
- Cliniques : OMS, IMC, statut tabagique, caractéristiques de la tumeur (histologie), le stade T (taille de la tumeur) et N (atteinte ganglionnaire), nombre de métastases osseuses et distribution (vertébrale, pelvienne, scapulaire, extrémités, voûte crânienne), atteinte métastatique extra osseuse, traitement par chimiothérapie ou EGFR TKI, corticothérapie au long cours, traitement par biphosphonates et denosumab, présence d'un évènement osseux (EO) au diagnostic = EO initial.

- Biologiques : calcémie totale, phosphatases alcalines totales.

#### **Définition des événements osseux (EO) :**

- les douleurs osseuses sévères persistantes nécessitant l'utilisation d'antalgiques de palier 3,
- la compression médullaire,
- l'hypercalcémie,
- les fractures pathologiques (vertébrales ou non),
- le recours à la chirurgie orthopédique préventive, à la radiothérapie palliative (en prévention de la morbidité d'une métastase osseuse ou en cas de métastase vertébrale avec épидурite) ou à la radiologie interventionnelle.

### **C. CRITERES D'ÉLIGIBILITE**

#### **1. CRITERES D'INCLUSION**

Ont été inclus les patients présentant un cancer bronchique (CB) confirmé histologiquement ou par analyse cytologique, soit métastatique au niveau osseux d'emblée, soit récidivant avec métastases osseuses, soit métastatique avec une évolution osseuse secondaire.

#### **2. CRITERES DE NON INCLUSION**

N'ont pas été inclus les patients avec des antécédents d'un autre type de cancer, de moins de 5 ans, à l'exception des cancers de la peau (autres que mélanomes) et du cancer in situ du col de l'utérus ; les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique.

#### **3. MODALITES DE RECRUTEMENT**

L'étude a été réalisée dans le service de pneumologie du CHU de Nancy et dans le service de pneumologie du CHR Metz-Thionville

### **D. CRITERES DE JUGEMENT**

#### **Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est défini par la survenue d'au moins un évènement osseux dans les 6 mois suivant le diagnostic de cancer bronchique métastatique.

## **E. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

### **Calendrier de la recherche**

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif des données de dossiers médicaux. Les patients avec un diagnostic de cancer bronchique métastatique au niveau osseux entre le 1<sup>er</sup> août 2010 et le 1<sup>er</sup> août 2013 étaient inclus et suivis pendant 6 mois. La date de point du dernier dossier étudié a été fixée au 1<sup>er</sup> février 2014.

## **F. ASPECTS STATISTIQUES**

### **1. CALCUL DE LA TAILLE DE L'ETUDE**

La proportion attendue d'évènements osseux dans cette population est de 40 %. Pour une précision de 10 %, avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 %, 92 sujets étaient nécessaires. Pour être un peu plus exhaustif, 100 dossiers de patients ont été étudiés.

### **2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES**

Les variables qualitatives sont décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages associés. Les variables quantitatives sont décrites par la médiane, le minimum et le maximum ou la moyenne et l'écart-type. L'ensemble des données cliniques et sociodémographiques des patients est comparé selon la présence d'un évènement osseux lors du diagnostic. La comparaison est faite par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis ou le test de Student pour les variables quantitatives.

La fréquence de chaque évènement osseux est décrite et comparée selon la présence d'un évènement osseux dès le diagnostic.

### **3. ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

Le délai de survenue d'un évènement osseux suivant le diagnostic de cancer bronchique métastatique est estimé à l'aide de la méthode de la courbe d'incidence cumulée (Cumulative incidence function, Marubini, E. and Valsecchi, M. (1995), Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies) et présenté sous forme de taux et d'intervalle de confiance à 95 % (IC95%). Pour étudier la corrélation entre différents facteurs et la survie, nous avons réalisé des analyses univariées à l'aide du test de Gray. Afin de déterminer les variables indépendantes associées à la survenue d'un évènement osseux

suivant le diagnostic de cancer bronchique métastatique, nous avons réalisé des analyses multivariées fondées sur le modèle à risques proportionnels de Fine Gray. L'effet des différentes covariables est estimé à l'aide du hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC95%). Les variables prises en compte dans l'analyse multivariée sont celles associées à une p-value inférieure à 10 % en analyse univariée. Cette analyse est réalisée pour l'ensemble des patients et en fonction de la présence d'un évènement osseux dès le diagnostic. La survie globale a été également étudiée.

Les analyses sont réalisées au seuil de risque alpha global fixé à 0,05 et à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC)

## **G. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

Cette étude a été autorisée par la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Nancy et a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les inclusions ont été faites par la même personne dans les 2 établissements lors de stage en qualité d'interne effectués dans les services de pneumologie de ces centres hospitaliers. L'étude n'est donc pas considérée comme multicentrique sur le plan éthique et l'avis consultatif du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) n'est pas indiqué. Compte tenu du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude, l'information et le recueil du consentement des patients ou la demande d'une dérogation à l'information pour les patients décédés n'étaient pas nécessaires.



## **II. RESULTATS**

### **A. DESCRIPTION DE LA POPULATION**

Les caractéristiques de base de la population sont présentées dans le tableau 1.

Au total sur la période de suivi, 100 patients atteints d'un cancer bronchique métastatique au niveau osseux ont été inclus dans l'étude dont 55 patients au CHU de Nancy et 45 patients au CHR de Metz. L'âge moyen était de 63 ans (extrêmes : 41-90 ans). La majorité des patients étaient des hommes (77 %). Parmi les patients inclus, 52,6 % étaient des anciens fumeurs et 47,4 % étaient des fumeurs actifs avec une différence significative entre les 2 sexes en faveur des hommes ( $p=0,01$ ). Cinquante quatre pourcents des patients avaient un performance status (PS) inférieur à 2. L'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur à 20 dans 83,7 % des cas.

Quatre vingt un patients présentaient un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 19 patients avaient un carcinome bronchique à petites cellules (CBPC). Concernant le traitement antitumoral, 72 % des patients ont reçu de la chimiothérapie et 18 % un traitement par EGFR TKI. Quarante neuf pourcents des patients recevaient une corticothérapie systémique au long cours (à visée antalgique, anti-œdémateuse pour des métastases cérébrales ou pour une atteinte épidurale) et 71 % des patients étaient sous antalgiques de palier 3.

On retrouvait une tumeur étendue au stade T4 dans 50,6 % des cas et une atteinte ganglionnaire N3 dans 55,6 %. Les métastases extra-osseuses étaient présentes au moment de l'inclusion dans 87 % des cas.

Le taux de décès était de 94,4% avec un temps de suivi moyen de 4,7 mois (142 jours).

**Tableau 1. Descriptif des caractéristiques de l'échantillon**

	N	%/moy	ET*	médiane
<b>Etablissement</b>				
CHU Nancy	55	55		
CHR Metz	45	45		
<b>Age</b>	100	63,7	11	62,7
<b>Sexe</b>				
Homme	77	77		
Femme	23	23		
<b>Statut tabagique</b>				
Manquant	5			
Ancien fumeur	50	52,6		
Fumeur actif	45	47,4		
<b>Nombre PA</b>	87	42,2	18,8	40
<b>Performance status</b>				
Manquant	3			
stade 0	10	10,3		
stade 1	42	43,3		
stade 2	26	26,8		
stade 3	15	15,5		
stade 4	4	4,1		
<b>IMC en classe</b>				
Manquant	2			
IMC inf à 20	16	16,3		
IMC sup à 20	82	83,7		
<b>Histologie</b>				
Carcinome épidermoïde, adenocarcinome, CBNPC	81	81		
CBPC	19	19		
<b>Stade T</b>				
Manquant	13			
T1	9	10,3		
T2	16	18,4		
T3	16	18,4		
T4	44	50,6		
Tx	2	2,3		
<b>Stade N</b>				
Manquant	10			
N0	11	12,2		
N1	7	7,8		
N2	22	24,4		
N3	50	55,6		

	<u>N</u>	<u>%/moy</u>	<u>ET*</u>	<u>médiane</u>
<b>Métastases extra osseuses</b>				
Manquant	21			
non	10	12,7		
oui	69	87,3		
<b>Durée de suivi (en jours)</b>	100	198,6	192,9	142,5
<b>Décès</b>				
Manquant	11			
non	5	5,6		
oui	84	94,4		
<b>Chimiothérapie</b>				
non	28	28		
oui	72	72		
<b>Traitement EGFR TKI</b>				
non	82	82		
oui	18	18		
<b>Traitement corticoïdes au long cours</b>				
non	51	51		
oui	49	49		
<b>Dose corticoïdes</b>	43	75,8	37,4	60
<b>Traitement antalgique</b>				
Aucun	3	3		
Palier 1	8	8		
Palier 2 et palier 1+2	18	18		
Palier 3 et palier 1+3	71	71		

\* écart-type

## **B. DISTRIBUTION DES METASTASES OSSEUSES**

Les métastases osseuses étaient multiples dans 87 % des cas. Les plus fréquentes localisations étaient la colonne vertébrale (29 %), le bassin (25 %) et les côtes (18 %) suivies des extrémités (14 %), des métastases de la ceinture scapulaire (8 %), du sternum (4 %) et enfin de la voûte crânienne (2 %).

## **C. INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX**

Le tableau 2 détaille les caractéristiques des évènements osseux.

Sur 100 patients atteints de métastases osseuses, 82 ont présenté au moins un évènement osseux et 35 (43 %) ont expérimenté des complications osseuses multiples. Au total, 126 EO ont été répertoriés (47 patients ont présenté un EO, 26 patients ont présenté 2 EO et 9 ont présenté 3 EO). 69,5 % des patients présentaient un EO à l'inclusion.

La répartition de l'ensemble des EO était la suivante : les douleurs osseuses sévères dans 70 cas (56 %), la radiothérapie osseuse dans 21 cas (17 %), les fractures pathologiques dans 15 cas (12 %), l'hypercalcémie maligne dans 8 cas (6 %), la compression médullaire dans 6 cas (5 %), le recours à la chirurgie orthopédique préventive dans 3 cas (2 %) et le recours à la radiologie interventionnelle préventive dans 3 cas (2 %). Les patients ayant présenté un EO ont reçu un traitement spécifique (hors traitement antalgique en intraveineux ou per os) dans 61,9 % des cas. Le traitement le plus fréquent était la radiothérapie dans 77 % des cas puis la chirurgie osseuse associée à une radiothérapie dans 9 % des cas et la chirurgie osseuse seule dans 8 % des cas, puis la radiologie interventionnelle dans 4 % et la radiologie interventionnelle associée à la radiothérapie dans 3 % des cas.

Un traitement anti-résorptif a été administré chez 58 % des patients par biphosphonates et chez 10 % par denosumab. Les biphosphonates étaient introduits après la survenue d'un EO initial dans 70 % des cas et étaient instaurés après la survenue d'un EO (hors EO initial) dans 46 % des cas.

**Tableau 2. Caractéristiques des événements osseux**

	N	%/moy
<b>Traitement BIPHOSPHONATES</b>		
non	42	42
oui	58	58
<b>Traitement DENOSUMAB</b>		
non	90	90
oui	10	10
<b>EVENEMENT OSSEUX</b>		
non	18	18
oui	82	82
<b>EVENEMENT OSSEUX INITIAL</b>		
Manquant	18	
non	25	30,5
oui	57	69,5
<b>NOMBRE TOTAL EVENEMENTS OSSEUX</b>		
0	18	18
1	47	47
2	26	26
3	9	9
<b>TYPE EVENEMENT OSSEUX</b>		
Douleurs osseuses	70	55,6
Compression médullaire	6	4,8
Hypercalcémie maligne	8	6,3
Fracture pathologique	15	11,9
Recours à la chirurgie osseuse	3	2,4
Recours à la radiothérapie palliative	21	16,7
Recours à la radiologie interventionnelle	3	2,4
<b>TRAITEMENT EVENEMENT OSSEUX</b>		
non	48	38,1
oui	78	61,9
<b>TYPE TRAITEMENT EVENEMENT OSSEUX</b>		
Manquant	48	
Chirurgie osseuse	6	7,7
Radiothérapie	60	76,9
Radiologie interventionnelle	3	3,8
Chirurgie osseuse + radiothérapie	7	9
Radiologie interventionnelle + radiothérapie	2	2,6

La comparaison des données en fonction de la présence d'un évènement osseux est décrite dans le tableau 3.

Les patients qui présentaient un EO avaient en majorité une histologie de type CBNPC et avaient une durée de suivi plus courte ( $p = 0,02$ ). Les patients qui présentaient un EO (y compris EO initial) recevaient plus souvent un traitement par biphosphonates (65 % versus 28 %,  $p = 0,007$ ).

**Tableau 3. Comparaison en fonction de la présence d'un évènement osseux**

	non N=18 (18,0%)			oui N=82 (82,0%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
	<b>Durée de suivi (en jours)</b>	18	292,0	297,4	82	178,1	
<b>Traitement biphosphonates</b>							0,0072
Non	13	72,2		29	35,4		
Oui	5	27,8		53	64,6		
<b>Histologie</b>							0,0403
Carcinome épidermoïde,adenocarcinome,CBNPC	11	61,1		70	85,4		
CBPC	7	38,9		12	14,6		

\* écart-type

\*\* Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

## **D. COMPARAISON DES ETABLISSEMENTS**

Le tableau 4 compare les données en fonction de l'établissement d'inclusion.

Cinquante cinq patients ont été inclus au CHU de Nancy et 45 patients au CHR de Metz.

Le PS était significativement meilleur au CHU de Nancy par rapport au CHR de Metz avec un pourcentage de patients avec un PS < 2 à 64,8 % contre 39,5 % ( $p = 0,004$ ).

L'étendue de la tumeur était plus importante à Metz avec un stade T4 dans 69 % des cas contre 33 % de stade T4 à Nancy ( $p = 0,004$ ).

L'administration d'une chimiothérapie était plus fréquente au CHU de Nancy ; 46 patients (83,6 %) recevaient de la chimiothérapie à Nancy contre 26 patients (57,8 %) au CHR de Metz. L'utilisation du denosumab était plus fréquente au CHR de Metz avec 17,8 % de patients sous denosumab à Metz contre 3,6 % à Nancy.

Le taux de décès était supérieur au CHU de Nancy de manière significative avec un taux de décès de 100 % contre 88,1 % ( $p = 0,02$ ).

**Tableau 4. Comparaison selon l'établissement**

	CHU Nancy N=55 (55,0%)			CHR Metz N=45 (45,0%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
<b>Performance status</b>							0,0041
stade 0	10	18,5		0	0		
stade 1	25	46,3		17	39,5		
stade 2	10	18,5		16	37,2		
stade 3	6	11,1		9	20,9		
stade 4	3	5,6		1	2,3		
<b>Décès</b>							0,0205
non	0	0		5	11,9		
oui	47	100		37	88,1		
<b>Chimiothérapie</b>							0,0067
non	9	16,4		19	42,2		
oui	46	83,6		26	57,8		
<b>Traitement biphosphonates</b>							0,2276
non	20	36,4		22	48,9		
oui	35	63,6		23	51,1		
<b>Traitement denosumab</b>							0,0397
non	53	96,4		37	82,2		
oui	2	3,6		8	17,8		
<b>Stade T</b>							0,0045
T1	7	15,6		2	4,8		
T2	13	28,9		3	7,1		
T3	9	20		7	16,7		
T4	15	33,3		29	69		
Tx	1	2,2		1	2,4		

\* écart-type

\*\* Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives



## **E. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'EVENEMENTS OSSEUX**

Le délai médian de survenue d'un évènement osseux était de 4,5 mois (136 jours).

L'analyse des différents facteurs prédictifs de la survenue d'EO est détaillée dans le tableau 5.

L'IMC, le performance status, le sexe, l'âge, le type histologique, le statut tabagique, la localisation des métastases osseuses, le nombre de métastases osseuses, la présence de métastases extra osseuses et le traitement par EGFR TKI, par biphosphonates ou denosumab n'étaient pas significativement prédictifs de la survenue d'un EO en analyse bivariée.

En analyse bivariée, l'absence de chimiothérapie, l'administration d'une corticothérapie au long cours, l'absence d'EO initial et des taux de PAL et de calcium élevés étaient significativement associés à une forte probabilité de développer un EO. En analyse multivariée, l'absence d'EO initial et les taux de PAL et de calcium élevés démontraient une proportion élevée de patients avec EO.

En analyse bivariée, une corticothérapie au long cours ([RR] = 2,2, IC95% 1,2 à 4 ; p = 0,0046), une calcémie supérieure à 2,6 mmol/l ([RR] = 6,3, IC95% 2,6 à 15, p = 0,002) et un taux de PAL > 120 UI/l ([RR] = 1,9, IC95% 1,0 à 3,5 ; p = 0,02) étaient des facteurs prédictifs significatifs de la survenue d'EO.

L'administration d'une chimiothérapie ([RR] = 0,5, IC95% 0,3 à 0,9 ; p = 0,019) et la présence d'un évènement initial ([RR] = 0,2, IC95% 0,1 à 0,4 ; p < 0,0001) étaient associés à une diminution du risque d'EO.

En analyse multivariée, l'absence d'EO initial ([RR] = 0,2, IC95% 0,1 à 0,4, p < 0,0001), le taux de PAL ([RR] = 2,8 IC95% 1,5 à 5,4 ; p = 0,0019) et la calcémie ([RR] = 9,7, IC95% 5,1 à 18,4, p < 0,0001) étaient des facteurs prédictifs de la survenue d'EO.

**Tableau 5. Analyse de Fine Gray – Facteurs prédictifs d'évènements osseux**

	N	Censures		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Risque relatif	IC* 95%		p	Risque relatif	IC* 95%		p
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
<b>Performance status</b>											0,6748
stade 0	10	1	10,0	1							
stade 1	42	3	7,1	1,8	0,5 - 6,5						
stade 2	26	4	15,4	2,1	0,6 - 7,8						
stade 3	15	1	6,7	1,6	0,4 - 6,8						
stade 4	4	1	25,0	2,3	0,2 - 28,6						
<b>Sexe</b>											0,3767
Homme	77	8	10,4	1							
Femme	23	2	8,7	1,3	0,7 - 2,6						
<b>Evènement osseux initial</b>											<0,0001
non	25	0	0,0	1			1				<0,0001
Oui	57	7	12,3	0,2	0,1 - 0,4		0,2	0,1 - 0,4			
<b>Histologie</b>											0,7571
Carcinome épidermoïde,adenocarcinome,CBNPC	81	8	9,9	1							
CBPC	19	2	10,5	0,9	0,4 - 2,1						
<b>Statut tabagique</b>											0,2627
Ancien fumeur	50	7	14,0	1							
Fumeur actif	45	2	4,4	1,4	0,7 - 2,5						
<b>Nombre de métastases osseuses</b>											0,7075
Unique	17	2	11,8	1							
Multiple	83	8	9,6	1,2	0,5 - 2,5						
<b>Corticoïdes au long cours</b>											0,0046
non	55	6	10,9	1							
Oui	45	4	8,9	2,2	1,2 - 4,0						
<b>Chimiothérapie</b>											0,0196
non	33	1	3,0	1							
Oui	67	9	13,4	0,5	0,3 - 0,9						
<b>Traitement EGFR TKI</b>											0,8852
non	83	9	10,8	1							
Oui	17	1	5,9	1,0	0,5 - 2,1						
<b>Traitement Biphosphonates</b>											0,2184
non	46	6	13,0	1							
Oui	54	4	7,4	1,4	0,8 - 2,6						
<b>Traitement Denosumab</b>											0,8051
non	90	7	7,8	1							
Oui	10	3	30,0	0,9	0,4 - 2,2						
<b>Calcémie</b>											0,0020
Calcémie normale	95	10	10,5	1			1				<0,0001
Hypercalcémie(sup 2.6 mmol/L)	5	0	0,0	6,3	2,6 - 15,0		9,7	5,1 - 18,4			
<b>Phosphatases alcalines</b>											0,0248
inf 120 UI/L	50	8	16,0	1			1				0,0019
sup 120 UI/L	43	2	4,7	1,9	1,0 - 3,5		2,8	1,5 - 5,4			

\* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

## F. SURVIE GLOBALE

La survie globale médiane était de 5,5 mois (165 jours).

La survie globale en fonction des facteurs clinico-pathologiques est résumée dans le tableau 6.

Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les patients avec EO initial et ceux sans EO initial (5 mois et 4,4 mois, respectivement,  $p = 0,66$ ). En revanche la survenue d'un ou de plusieurs EO au cours du suivi étaient associés à un risque de diminution de la survie ([RR] = 1,8, IC95% 1,1 à 2,9 ;  $p = 0,014$ ).

Un bon PS était associé à une augmentation significative de la survie ; les patients avec un PS à 0 avaient une médiane de survie de 11 mois, les patients avec un PS à 1-2 d'environ 6,5 mois alors que la survie chutait à 2,5 mois pour les PS 3 et 1 mois pour les PS 4 ( $p < 0,001$ ) (Figure 5).

Les patients âgés de moins de 50 ans avaient une survie globale médiane de 3 mois (85 jours) versus 6 mois (190 jours) pour la tranche d'âge entre 50 et 70 ans et 4 mois (124 jours) pour les plus de 70 ans ( $p = 0,001$ ) (Figure 6).

Un IMC bas augmentait le risque de décès ; l'augmentation d'1 kg/m<sup>2</sup> réduisait le risque de décès de 0,9 ([RR] = 0,9, IC95% 0,9-1,0 ;  $p = 0,0009$ ).

Il y avait une différence significative de la survie globale entre les patients présentant des métastases osseuses localisées au niveau des extrémités et ceux qui n'en avaient pas : 4,3 mois versus 6,4 mois ( $p = 0,026$ ) (Figure 7). Il n'y avait pas de différence significative mise en évidence pour les autres localisations métastatiques osseuses.

L'étendue de la tumeur représentée par le stade T était également corrélée de manière significative à un risque de diminution de la survie ([RR] = 3, IC95% 1,1 à 8,1 ;  $p = 0,04$ ).

Concernant les traitements, l'administration d'une chimiothérapie avait un effet protecteur et augmentait significativement la médiane de survie des patients ([RR] = 0,2, IC95% 0,1 à 0,4 ;  $p < 0,0001$ ). En revanche, la prise de corticoïdes au long cours était à un facteur prédictif de baisse de la survie ([RR] = 1,9, IC95% 1,2 à 3 ;  $p = 0,0096$ ). Il n'y avait pas de différence de survie globale pour les traitements par biphosphonates, denosumab et EGFR TKI.

Pour les facteurs biologiques, les patients avec un taux de PAL > 120 UI/L avaient une médiane de survie globale de 4 mois versus 7,3 mois pour ceux avec un taux de

PAL < 120 UI/L ( $p < 0,001$ ) (Figure 8). La calcémie n'était pas associée statistiquement à la survie globale.

Il n'y avait pas de différence de survie globale pour le sexe, le type histologique et le statut tabagique en analyse bivariée.

En analyse multivariée, l'âge, l'IMC, l'administration d'une chimiothérapie et le taux de PAL étaient corrélés à la survie globale.

**Tableau 6. Analyse de Cox – Facteurs influençant la survie**

	N	Censures		Régression bivariée			Régression multivariée					
		n	%	Risque relatif	IC* 95%		P	Risque relatif	IC* 95%		p	
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*		
<b>Performance status</b>											<0,0001	
stade 0	9	2	22,2	1								
stade 1	39	5	12,8	1,5	0,7 - 3,4							
stade 2	25	7	28	1,7	0,7 - 4							
stade 3	15	1	6,7	5,9	2,3 - 15,1							
stade 4	3	1	33,3	53,5	7,6 - 377,4							
<b>Age</b>											0,012	0,0026
inf 50 ans	9	0	0	1			1					
entre 50 et 70 ans	57	10	17,5	0,3	0,1 - 0,6		0,2	<0,1 - 0,6				
sup à 70 ans	28	6	21,4	0,3	0,1 - 0,7		0,2	<0,1 - 0,5				
<b>IMC</b>	92	16	17,4	0,9	0,9 - 1	0,0009	0,9	0,9 - 1				0,0232
<b>Evènement osseux (hors EO initial)</b>												0,0147
non	45	10	22,2	1								
oui	49	6	12,2	1,8	1,1 - 2,9							
<b>Nombre d'événements osseux (hors EO initial)</b>												0,0401
0	45	10	22,2	1								
1	32	2	6,3	1,9	1,2 - 3,2							
2	17	4	23,5	1,5	0,8 - 3							
<b>Stade T</b>												0,0439
T1	8	3	37,5	1								
T2	15	3	20	1,7	0,6 - 5,2							
T3	15	2	13,3	2,6	0,9 - 7,6							
T4	42	6	14,3	3	1,1 - 8,1							
Tx	2	0	0	0,5	<0,1 - 4,1							
<b>Métastase osseuse des extrémités</b>												0,0302
non	57	12	21,1	1								
oui	37	4	10,8	1,7	1,1 - 2,7							
<b>Corticoïdes</b>												0,0096
non	49	8	16,3	1								
oui	45	8	17,8	1,9	1,2 - 3							
<b>Chimiothérapie</b>												<0,0001
non	27	3	11,1	1			1					<0,0001
oui	67	13	19,4	0,2	0,1 - 0,4		0,1	<0,1 - 0,3				

	N	Censures		Régression bivariée			Régression multivariée**				
		n	%	Risque relatif	IC* 95%		P	Risque relatif	IC* 95%		p
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
<b>Phosphatase alcaline</b>							0,0005			0,001	
inf 120 UI/L	47	12	25,5	1				1			
sup 120 UI/L	40	3	7,5	2,4	1,5 - 3,9			2,6	1,5 - 4,5		

\* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. Le risque relatif exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

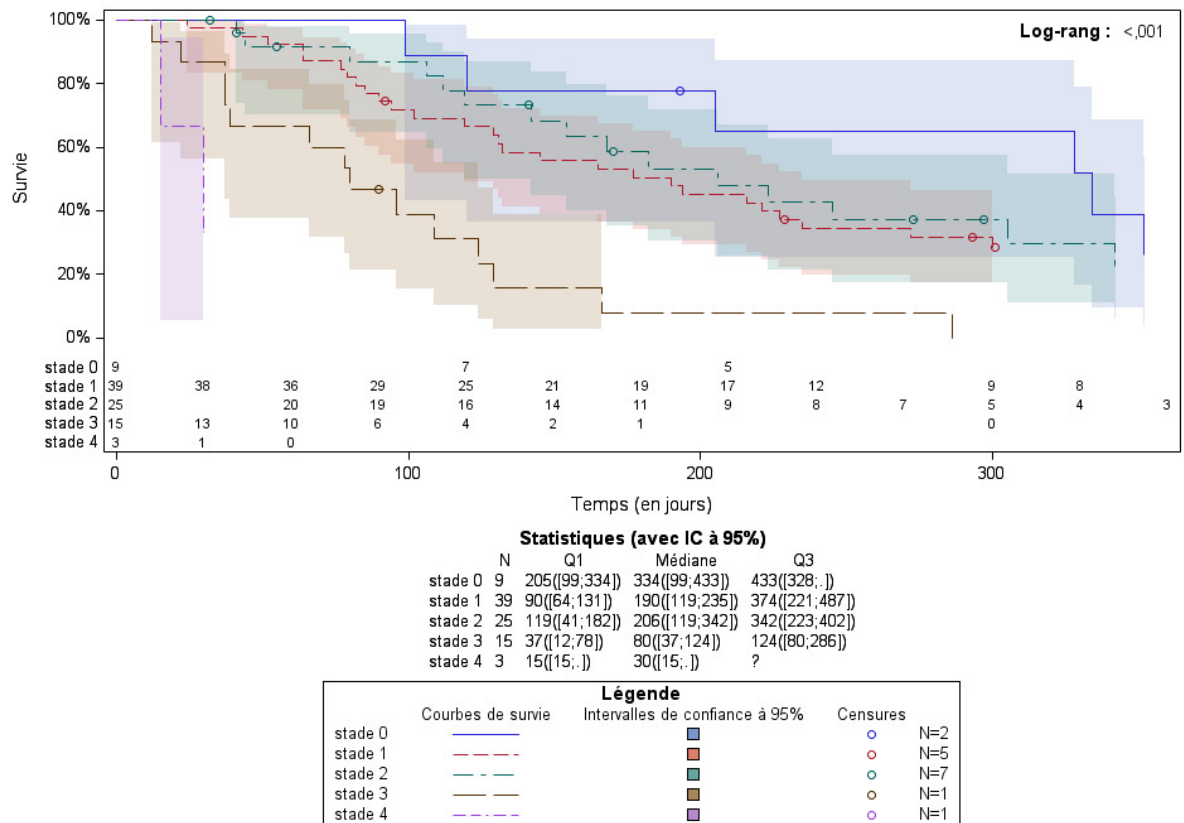


Figure 5. Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction du performance status

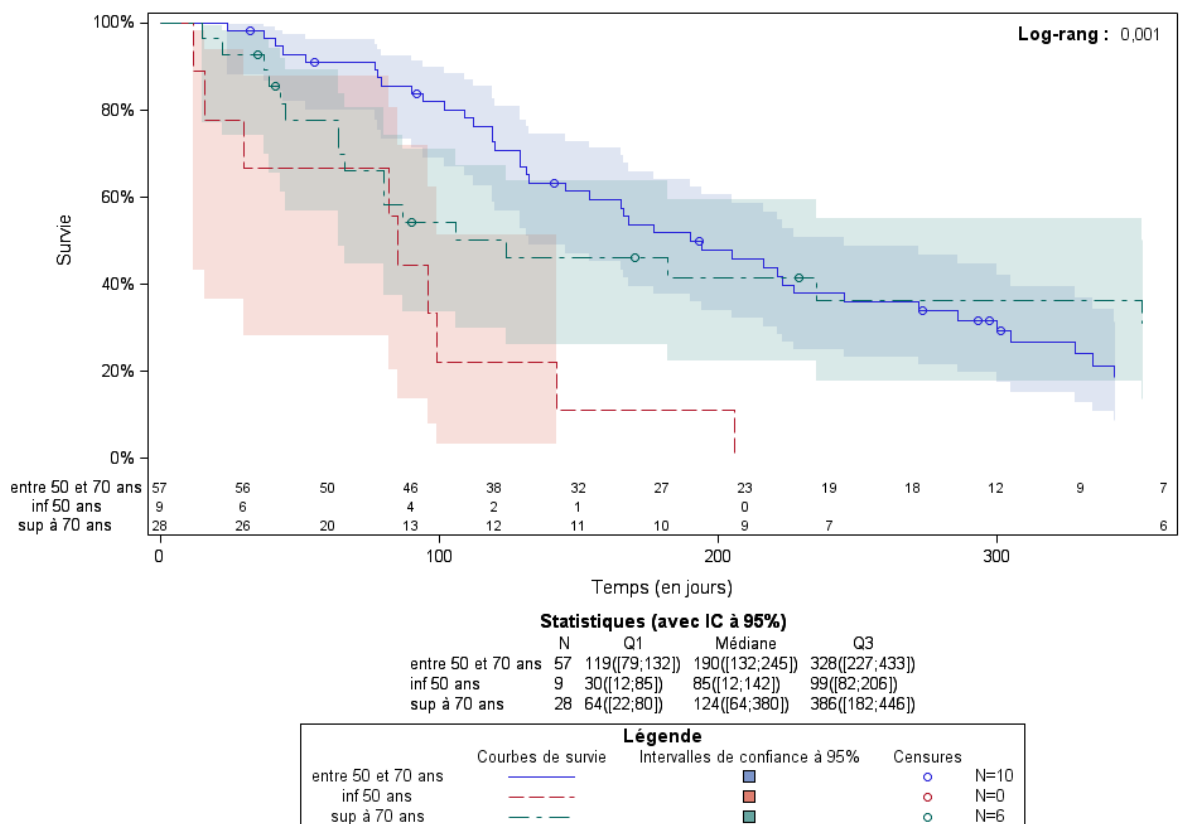


Figure 6. Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction de l'âge

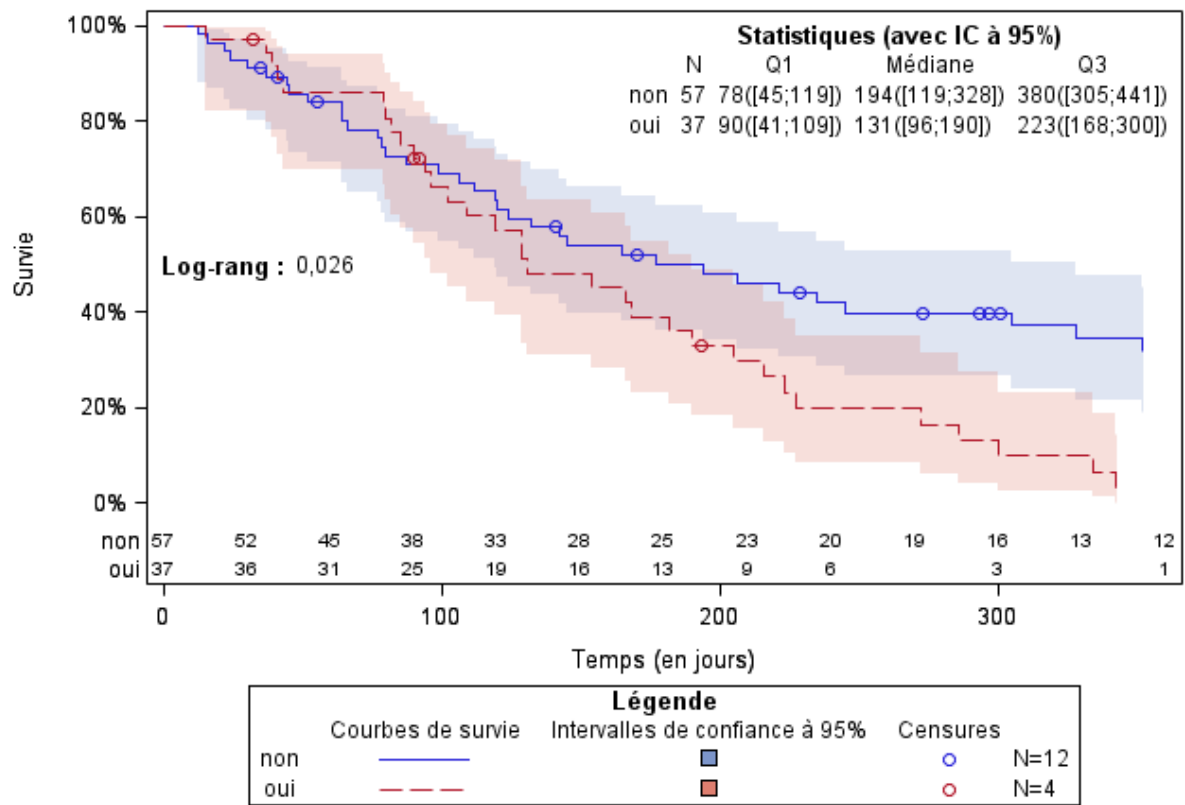


Figure 7. Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction de la présence de métastases des extrémités

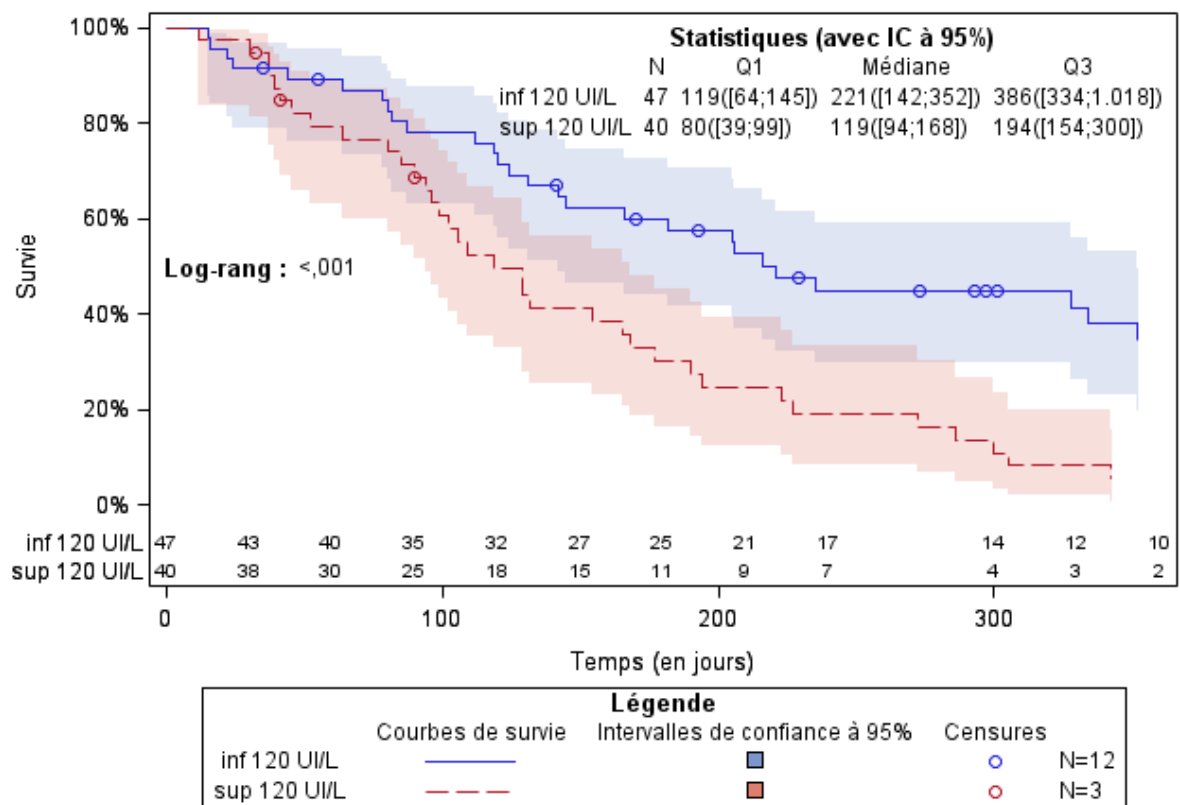


Figure 8. Courbe de survie selon Kaplan meier en fonction du taux de phosphatases alcalines



### **III. DISCUSSION**

#### **A. DISTRIBUTION DES METASTASES OSSEUSES**

D'après la littérature, chez les patients ayant un cancer bronchique, les MO sont multiples dans 80 % des cas (87 % dans notre étude) [4] et tous les auteurs s'accordent sur la localisation préférentielle au rachis, avant le bassin et les côtes [14,15,21]. Les résultats de notre étude sont concordants avec les données de la littérature pour la localisation des MO car nous avons retrouvé par ordre de fréquence une atteinte de la colonne vertébrale (29 %), du bassin (25 %), des côtes (18 %) suivies des extrémités (14 %), des métastases de la ceinture scapulaire (8 %), du sternum (4 %) et enfin de la voûte crânienne (2 %).

#### **B. INCIDENCE DES EVENEMENTS OSSEUX**

Notre étude confirme que la survenue d'EO chez les patients métastatiques au niveau osseux est fréquente. Parmi les 100 patients inclus, 82 % ont expérimenté un EO dont 69,5 % au moment du diagnostic de métastases osseuses et 43 % ont connu des EO multiples.

Selon une grande étude prospective menée par Rosen et al. [2], plus de 40 % des patients avec des MO secondaires à un CBNPC ont présenté au moins un EO. Delea et al. [29] dans une série rétrospective de 534 patients, retrouvait une incidence de 55 % de patients présentant un EO parmi lesquels 36 % avaient au moins deux types d'EO différents. Dans l'étude de Bae et al. [88], sur les 196 patients inclus avec des MO au moment du diagnostic, 86 (soit 44 %) avaient un EO initialement et parmi eux 28 (33 %) ont eu un second EO durant le suivi. Tsuya et al. [17] dans une série rétrospective japonaise confirmait une forte proportion de second EO avec un taux de récurrence de 50 %.

Il n'existe que peu d'études ayant répertorié la fréquence des EO rendant la comparaison difficile. On peut cependant noter que le taux d'incidence des EO et la proportion d'EO à l'inclusion dans notre étude étaient bien supérieurs à ceux déjà décrits. En revanche la proportion d'EO multiples était relativement similaire à celle retrouvée dans d'autres publications.

Les patients qui présentaient un EO avaient en majorité une histologie de type CBNPC. Une étude récente de près de 12000 patients atteints de cancer du poumon a rapporté une

incidence des MO plus élevée chez les patients ayant un adénocarcinome [22]. Cela peut expliquer l'augmentation de la fréquence des EO dans le sous groupe des patients ayant un CBNPC inclus dans notre étude.

Les patients qui expérimentaient un EO avaient une durée de suivi plus courte que ceux sans EO (178 jours versus 292 jours,  $p = 0,02$ ). Comme nous l'avons vu dans l'analyse de la survie globale, la survenue d'un EO est associée à un risque de décès accru ([RR] = 1,8, IC95% 1,1 à 2,9 ;  $p = 0,014$ ) pouvant engendrer cette diminution de la durée moyenne de suivi.

### **C. REPARTITION DES EVENEMENTS OSSEUX**

La répartition des EO, selon la fréquence, dans la population étudiée était la suivante : les douleurs osseuses sévères (56 %), la radiothérapie osseuse (17 %), les fractures pathologiques (12 %), l'hypercalcémie maligne (6 %), la compression médullaire (5 %), le recours à la chirurgie orthopédique préventive (2 %) et le recours à la radiologie interventionnelle (2 %). Les patients ayant présenté un EO ont reçu un traitement spécifique dans 61,9 % des cas et ce traitement consistait en une radiothérapie dans 77 % des cas.

Dans la littérature, la radiothérapie osseuse est de loin le type d'EO le plus couramment rapporté avec des pourcentages supérieurs à celui de notre étude. Dans une étude de Tsuya et al. [17] les EO les plus fréquents étaient la radiothérapie à 34,3 % et l'hypercalcémie à 20 %. Pour Rosen et al. [2], les taux d'incidence de la radiothérapie, des fractures pathologiques, de la chirurgie, de la compression médullaire et de l'hypercalcémie maligne étaient respectivement de 30 %, 16 %, 5 %, 3 % et 2 %.

Cependant la comparaison de la proportion des types d'EO entre les différentes publications est difficile car la définition de l'EO n'est pas consensuelle et demeure complexe. Pour Rosen et al. [2], Tsuya et al. [17] et Sekine et al. [3], la définition des EO comprend les fractures pathologiques, la compression médullaire, l'hypercalcémie maligne et le recours à la chirurgie et à la radiothérapie. Bae et al. [88] ajoutent à cette définition les douleurs sévères réfractaires et Brown et al. [51] incluent le décès comme EO. De plus, toutes ces analyses ne tiennent pas compte du type de traitement des EO et il semble y avoir un amalgame entre l'EO et sa prise en charge.

Le faible pourcentage de radiothérapie osseuse retrouvé dans notre étude s'explique par notre définition des EO qui inclue la radiothérapie à visée antalgique comme un traitement des douleurs sévères et non comme un EO.

## **D. UTILISATION DES BIPHOSPHONATES**

Dans notre étude, un traitement anti-résorptif par biphosphonates a été administré chez 58 % des patients ce qui correspond au taux d'utilisation retrouvé dans la littérature. En dépit des récentes recommandations qui préconisent l'utilisation des biphosphonates dès le stade de MO asymptomatique et les preuves de leur efficacité dans la prévention des complications osseuses, leur prescription est peu répandue en pratique avec des taux n'excédant pas 55 % des patients selon les séries. Une des explications possible serait la néphrotoxicité potentielle de ces agents additionnée à celle de la chimiothérapie à base de sels de platine [1].

Dans notre étude, les patients qui présentaient un EO (y compris EO initial) recevaient plus souvent un traitement par biphosphonates 65 % versus 28 % pour ceux n'ayant pas un EO ( $p = 0,007$ ). L'utilisation des biphosphonates n'était pas optimale avec une introduction du traitement après la survenue d'un EO dans près de la moitié des cas (46 %) et non en prévention comme cela est préconisé.

## **E. COMPARAISON DES ETABLISSEMENTS**

Malgré un meilleur score de l'OMS, une maladie moins étendue (peu de stade T4) et l'utilisation plus fréquente d'un traitement antitumoral, le taux de décès était significativement supérieur au CHU de Nancy avec un taux de décès de 100 % contre 88,1 % au CHR de Metz ( $p = 0,02$ ). Cette différence peut être en rapport avec le fait que dans la population étudiée, nous avons un nombre plus élevé de patients inclus en 2013 au CHR de Metz par rapport au CHU de Nancy, avec 5 de ces patients encore en vie au moment du recueil de données.

Les pratiques étaient comparables en ce qui concerne le traitement par biphosphonates pour les deux hôpitaux. Par contre, l'utilisation du denosumab était plus fréquente au CHR de Metz avec 17,8 % de patients sous denosumab à Metz contre 3,6 % à Nancy. Le choix du traitement anti-résorptif dépend en partie des habitudes des services et des pneumo-oncologues. Le denosumab étant encore récent (AMM obtenue en 2010), sa prescription n'est peut être pas encore ancrée dans la pratique courante.

## **F. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVENUE D'EVENEMENTS OSSEUX**

### **1. TEMPS DE SURVENUE DU PREMIER EVENEMENT OSSEUX**

Peu de données récentes sont disponibles sur le temps entre le diagnostic de MO et la survenue d'un EO. Dans un essai de 2 ans sur le traitement par biphosphonates chez les patients atteints d'un CBNPC avec MO, la plupart des patients dans le groupe placebo expérimentaient un EO durant les 5 premiers mois [2]. Dans une étude japonaise analysant les patients atteints de CBNPC traités, parmi les patients ayant eu des complications osseuses, 40,7 % survenaient dans les 6 mois après le début de la thérapie antitumorale de première ligne [3]. Dans l'étude Hirsh et al. [68], le délai moyen avant la survenue de la première complication osseuse dans le sous groupe de patients qui avaient un antécédent d'EO était d'environ 3,5 mois. Le temps moyen de survenue d'un EO dans notre analyse était cohérent avec les données précédemment citées à 4,5 mois (136 jours).

### **2. FACTEURS PREDICTIFS**

En analyse bivariée, l'absence de chimiothérapie, l'administration d'une corticothérapie au long cours, l'absence d'EO initial et des taux de PAL et de calcium élevés étaient significativement associés à une forte probabilité de développer un EO. En analyse multivariée, l'absence d'EO initial, le taux de PAL et la calcémie démontraient une proportion élevée de patients avec EO.

En raison de la durée de survie historiquement courte chez ces patients avec des cancers bronchiques, les rapports sur la survenue des EO dans cette population sont peu nombreux et se limitent aux données de 3 études rétrospectives [3,14,88] et d'une étude prospective récente [20]. Dans la série rétrospective de Sekine et al. [3] sur 642 CBNPC de stade IV en cours de traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée, l'analyse uni- et multivariée révélait que la présence de plusieurs sites métastatiques osseux était le seul facteur significativement associé à la survenue d'un EO. Le sexe masculin et un performance status (PS) 2-3 étaient associés à un temps plus court entre le diagnostic et l'EO. Dans la série rétrospective de Sun et al. [14], le risque d'EO était accru chez le patient fumeur actif ( $p = 0,035$ ) lorsque l'histologie était non adénocarcinomeuse ( $p = 0,007$ ) en l'absence de traitement par un inhibiteur de l'EGFR ( $p < 0,001$ ) et pour un PS 2-3 ( $p = 0,016$ ). Dans l'étude de Bae et al. [88], un PS initial  $< 2$ , une métastase osseuse unique, une histologie d'adénocarcinome et un traitement par EGFR TKI étaient des facteurs protecteurs. L'unique

étude prospective est une étude de cohorte multicentrique dans laquelle les facteurs prédictifs d'EO étaient le stade IV de la maladie, l'âge inférieur ou égal à 64 ans et l'utilisation des biphosphonates [20]. Cependant les résultats de ce dernier rapport sont à prendre avec une certaine réserve car le nombre d'EO était faible et il ne s'agissait pas d'une étude randomisée.

- **Facteurs prédictifs connus dans la littérature confirmés par notre étude**

Dans deux des études précédemment citées, le traitement antitumoral est reconnu comme un facteur de bon pronostic diminuant le risque de développer un EO. Dans ces publications asiatiques avec une forte proportion d'adénocarcinomes mutés, le traitement antitumoral consistait en une thérapie ciblée. Nos résultats confirment que l'administration d'un traitement antitumoral par chimiothérapie a un effet protecteur sur la survenue d'EO.

Selon les données de la littérature, les composants du traitement de première intention pour le CBNPC peuvent avoir des effets bénéfiques sur la résorption osseuse. In vitro, le cisplatine s'est avéré efficace contre l'hypercalcémie maligne en exerçant des effets inhibiteurs sur les ostéoclastes et la résorption osseuse [64]. De plus, le traitement par l'anticorps anti-VEGF bevacizumab (associé à l'acide zolédronique) inhibe le nombre de métastases osseuses et les modifications ostéoblastiques dans un modèle murin du cancer du poumon [89]. Quelques études cliniques ont montré des bénéfices utiles. Dans une étude ancienne sur l'effet de la chimiothérapie sur le métabolisme osseux chez 30 personnes avec un CBNPC de stade III, l'administration de deux cycles de mitomycine, cisplatine et vinblastine ont conduit à une réduction significative de la résorption osseuse ( $p < 0,05$ ) [65].

- **Nouveaux facteurs prédictifs mis en évidence**

Notre travail a mis en évidence que la corticothérapie au long cours et les taux élevés de PAL et de calcium étaient associés à la survenue d'EO.

Les corticoïdes ont plusieurs indications et sont largement prescrits chez les patients ayant un cancer bronchique avec métastases osseuses souvent à de fortes doses puisque dans notre étude, 49 % recevaient des corticoïdes au long cours avec une dose moyenne de 60 mg/j. A terme, le risque d'une ostéoporose cortico-induite est important entraînant une perte de la densité osseuse pouvant conduire à l'augmentation de l'incidence des fractures à basse énergie. Évaluée par de nombreuses études [90,91,92], la perte osseuse cortico-induite est précoce avec un risque fracturaire apparaissant dès trois mois après l'introduction. Les fractures sont observées chez 30 à 50 % des patients recevant une

corticothérapie au long cours et prédominant sur l'os trabéculaire (vertèbres et côtes) [90,91,92]. Une étude britannique réalisée sur 250000 patients bénéficiant d'une corticothérapie au long cours confirme après comparaison à des sujets témoins, l'augmentation du risque de fracture non vertébrale ([RR] = 1,33 ; IC95% = 1,29-1,38), de fracture de l'extrémité supérieure du fémur ([RR] = 1,61 ; IC95% = 1,47-1,76) et de tassement vertébral ([RR] = 2,6 ; IC95% = 2,31-2,92) [93]. Ce risque fracturaire semble lié à la dose et à la durée de la corticothérapie [94].

Plusieurs études ont été menées pour rechercher les implications des différents marqueurs biologiques dans la prédiction de la morbidité osseuse. La plupart des marqueurs de formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine et ostéoprotégérine) et de résorption osseuse (calcium urinaire, ostéopontine, RANKL et TRACP5b) et les télopeptides du collagène de type I ont des concentrations élevées chez les patients atteints d'un cancer du poumon avec MO par rapport aux patients sans atteinte squelettique [41]. Pourtant, leur capacité à prévoir des complications osseuses n'est pas validée. Dans notre étude, les taux élevés de PAL et de calcium apparaissent comme des facteurs prédictifs de la survenue d'évènements osseux. Contrairement aux autres marqueurs connus, ces tests sanguins ont l'avantage d'être faits en routine et bien que considérés comme moins spécifiques que d'autres marqueurs du remodelage osseux, le dosage des PAL et de la calcémie a quand même démontré un intérêt pour détecter de manière précoce des MO occultes et refléter l'étendue de la maladie osseuse métastatique.

Le calcium sérique est un indicateur de l'activité ostéoclastique. Les métastases osseuses dans le cancer du poumon sont en grande majorité ostéolytiques expliquant la fréquence de l'hypercalcémie. Alatas et al. [46] ont mesuré les taux sériques de calcium chez 52 patients atteints de cancer du poumon et ont conclu à son utilité dans la détection des métastases osseuses. La corrélation entre les taux sériques de calcium avec les douleurs osseuses et le nombre de sites de MO identifiés radiologiquement a été examinée dans une étude de 323 patients (dont 49 patients atteints de cancer du poumon) et a démontré la corrélation entre le taux de calcium et l'étendue de l'atteinte osseuse [45].

Le taux sérique de PAL est corrélé à l'activité ostéoblastique. Dans la plupart des cas de métastases osseuses avancées, le taux sérique de PAL est élevé résultant soit d'une réaction ostéoblastique (métastases ostéocondensantes) soit d'une réparation active du tissu osseux (métastases ostéolytiques). Plusieurs analyses étudiant l'utilité des marqueurs du remodelage osseux dans le diagnostic et le suivi des MO secondaires à un cancer du poumon ont montré que les taux de PAL totale étaient significativement plus élevés dans le groupe

de patients avec métastases osseuse par rapport au groupe de patients sans atteinte osseuse [42,43,44].

▪ **Facteurs prédictifs non confirmés par l'étude par rapport aux données de la littérature**

Dans les études de référence, l'EO initial n'est pas clairement identifié comme un facteur prédictif. Cependant, les patients qui ont déjà subi un EO sont particulièrement à haut risque de présenter des évènements ultérieurs. Dans une analyse exploratoire de l'étude de phase III sur l'acide zolédronique chez les patients atteints de CBNPC et d'autres tumeurs solides, les patients ayant des antécédents d'EO avant l'entrée dans l'étude avaient un risque important de 41 % de connaître un nouvel EO lors de l'étude par rapport aux patients sans antécédent de complications osseuses ( $p = 0,036$ ) [68]. Dans l'essai du Groupe Français de Pneumo Cancérologie, 62 % des patients ayant présenté un EO à l'inclusion expérimentaient un nouvel EO par la suite et la présence d'un EO à l'inclusion était également identifié comme un facteur de risque d'EO en analyse uni- et multivariée [15].

Dans notre analyse, l'EO initial apparaît comme un facteur protecteur diminuant le risque d'EO ultérieurs, ce qui va à l'encontre des données de la littérature. Une des explications possibles pour ce résultat est que la durée moyenne de suivi était courte avec un taux de décès élevé de sorte que les patients ayant eu un EO à l'inclusion n'ont pas eu le temps de refaire une autre complication osseuse.

La deuxième explication possible serait que la survenue d'un EO à l'inclusion entraînerait des modifications dans la prise en charge de ces patients avec un renforcement de la prévention empêchant la survenue d'autres EO ultérieurs ; d'une part avec l'introduction d'un traitement anti-résorptif (70 % des biphosphonates ont été introduits après un EO initial) dont l'efficacité en prévention secondaire a été démontrée [68,95], d'autre part avec la mise en œuvre de traitements à visée antitumorale et consolidateurs (radiothérapie osseuse, cimentoplastie ou administration d'une chimiothérapie).

Toutefois la population étudiée étant de faible effectif, des biais statistiques sont possibles et ce résultat mérite d'être vérifié sur des cohortes plus étendues et des études prospectives.

Contrairement aux données de la littérature, dans notre étude le nombre de métastases osseuses, le sexe, le performance status, le statut tabagique et l'histologie n'étaient pas associés à une forte probabilité de développer des EO. Cependant, les caractéristiques des populations dans les études de référence (population asiatique, prédominance féminine, statut non fumeur, type histologique à prédominance d'adénocarcinome avec mutation

EGFR fréquente) [3,14] étaient très différentes de la nôtre (population européenne, prédominance masculine, statut fumeur, type histologique CBNPC avec un taux faible de mutations EGFR) ce qui peut en partie expliquer ces divergences.

## **G. ETUDE DE LA SURVIE GLOBALE**

### **1. SURVIE GLOBALE**

Dans notre étude, la survie globale médiane était de 5,5 mois. Des données similaires sont retrouvées dans la littérature. L'étude du Groupe Français de Pneumo Cancérologie confirme la gravité de la maladie osseuse métastatique chez les patients atteints d'un cancer du poumon avec une médiane de survie globale de 5,8 mois [15]. Une étude prospective de Suguria et al. [21] sur 118 patients a donné des résultats légèrement meilleurs avec une durée médiane de survie de 7,2 mois.

### **2. FACTEURS INFLUENCANT LA SURVIE**

D'après nos résultats, en analyse bivariée, un bon performance status, un stade T1, un âge > 50 ans, un IMC élevé, l'absence de métastases osseuses des extrémités, l'absence d'EO, l'absence de corticothérapie au long cours, l'administration d'une chimiothérapie et un taux de PAL < 120 UI/L étaient des facteurs qui amélioraient la survie. En analyse multivariée, l'âge, l'IMC, l'administration d'une chimiothérapie et le taux de PAL étaient corrélés à la survie globale.

Plusieurs études ont porté sur les métastases osseuses issues de cancers variés et ne se sont pas concentrées sur le cancer du poumon seul. Par conséquent, les facteurs pronostiques et les taux de survie des patients avec des MO secondaires à un cancer du poumon restent peu clairs. La principale étude ayant traité de la survie dans le cancer du poumon est l'étude menée par Suguria et al. [21]. Dans cette dernière, les meilleurs résultats en termes de survie étaient associés au sexe féminin, l'adénocarcinome, un PS à 1, des métastases osseuses isolées sans métastases des extrémités et sans fracture pathologique et une chimiothérapie systémique.

#### **▪ Facteurs influençant la survie connus dans la littérature et confirmés dans notre étude**

Dans notre travail, le performance status, l'absence d'EO, la chimiothérapie et l'absence de métastases des extrémités sont retrouvés comme des facteurs de bon pronostic.



D'après nos résultats, la survenue d'un ou de plusieurs EO au cours du suivi étaient corrélés à une baisse de la survie globale. L'impact des EO sur la survie globale a déjà été décrit. Dans leur étude, Tsuya et al. [17] mettaient en évidence une différence significative de la survie globale entre les patients ayant présenté une ou plusieurs complications osseuses et ceux qui n'en avaient pas eu. De même, dans l'essai du Groupe Français de Pneumo Cancérologie, il existait une différence significative sur la survie globale entre les patients avec MO ayant un EO et ceux sans EO (respectivement 6,6 et 4,7 mois,  $p < 0,02$ ) [15].

La chimiothérapie combinée à base de sels de platine prolonge la survie des patients avec un CBNPC ayant un bon performance status et demeure le traitement standard de première ligne [96]. Une méta-analyse de 9 essais sur les CBNPC a constaté que le carboplatine était moins efficace que le cisplatine en termes de survie [97]. Le pemetrexed et l'erlotinib en maintenance permettent de prolonger la survie globale chez les patients avec un CBNPC avancé dont la maladie n'a pas progressé immédiatement après la chimiothérapie à base de sels de platine [98,99]. D'autres traitements de première ligne comme, par exemple, les anticorps monoclonaux tels que le bevacizumab qui cible le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) [100] et le cetuximab, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) [101], ont montré des résultats prometteurs sur la survie chez certains patients.

Dans le cancer du poumon, le pronostic est plus mauvais chez les patients avec des métastases des extrémités que chez les patients avec des métastases uniquement vertébrales. Ceci s'explique par le mode de propagation des métastases osseuses dans le cancer bronchique. Les métastases peuvent se propager à un stade précoce à la colonne par l'intermédiaire du système veineux vertébral et apparaissent au niveau des extrémités seulement dans les stades les plus avancés de la maladie [21].

#### ▪ **Nouveaux facteurs influençant la survie mis en évidence**

Dans notre analyse, une corticothérapie au long cours, un âge  $< 50$  ans, un IMC bas, un stade T élevé et un taux de PAL élevé étaient des facteurs prédictifs d'une diminution de la survie. Les corticoïdes sont fréquemment prescrits au cours du suivi du cancer du poumon pour le traitement de l'œdème en cas de métastases cérébrales, pour la douleur ou un déséquilibre électrolytique ainsi que pour stimuler l'appétit ou le plus souvent, pour prévenir les nausées et vomissements post chimiothérapies. Leurs effets secondaires sont nombreux et entraînent une morbidité non négligeable (sensibilité aux infections, retard de cicatrisation, myopathie) voire une surmortalité liée aux complications cardiovasculaires (diabète, HTA, hyperlipidémie) [102]. Dans notre étude, la médiane de survie des patients sous

corticothérapie au long cours était plus courte. Cependant à notre connaissance, aucune étude prospective randomisée évaluant la survie des patients sous corticothérapie au long cours n'a été réalisée. Plusieurs études ont cependant montré que les corticoïdes induisaient une résistance à la chimiothérapie ce qui pourrait avoir un impact sur le contrôle de la tumeur et la survie des patients [103,104].

D'après nos résultats, les patients âgés de moins de 50 ans avaient une survie globale médiane deux fois plus courte que celle des patients âgés de plus de 50 ans. Les données de la littérature concernant la relation entre l'âge des patients et leur survie sont contradictoires. Toutefois, une étude récente comparant différentes caractéristiques (cliniques, histologiques, modalités de traitement, taux de survie) en fonction de l'âge dans le cancer du poumon corrobore nos résultats et met en évidence un pronostic nettement moins bon chez les patients âgés de moins de 45 ans, avec des taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans inférieurs à ceux du groupe de patients plus âgés avec des différences significatives ( $p = 0,0232$ ) [105].

La dénutrition est fréquente dans le cancer du poumon et constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic. Dans la prise en charge quotidienne, l'IMC représente un des moyens les plus utilisés pour évaluer l'état nutritionnel [106]. Luo et al. [107] au cours d'une étude analysant les facteurs pronostiques de la survie chez les patients avec un CBNPC, ont montré qu'un IMC bas (inférieur à  $18,5 \text{ kg/m}^2$ ) était associé à une diminution de la survie globale en analyse univariée et multivariée ([RR] = 2,15, IC95% 0.94- 4.9). Une autre publication a démontré que les sujets avec un IMC élevé présentaient une diminution du risque de décès par rapport aux patients avec un IMC bas [108]. Ces données sont en accord avec les résultats de notre étude.

Le stade T est une cotation dépendante du volume tumoral représentée par le diamètre maximum de la lésion et de la fixation aux organes voisins (peau, vaisseaux...). Yoshizawa et al. [109] ont étudié les facteurs liés au pronostic pour les adénocarcinomes bronchiques et ont mis en évidence que la taille brute de la tumeur était significativement associée à la survie ( $p = 0,04$ ). Deux autres études sur les facteurs pronostiques dans le CBNPC ont montré que le facteur pronostique le plus important était le stade pathologique et que la taille de la tumeur était significativement associée à la survie globale ; un stade T élevé était un facteur de mauvais pronostic [110,111]. Les résultats de notre étude confirment ces données de la littérature.

Dans notre étude, les patients avec un taux de PAL élevé avaient une médiane de survie globale de 4 mois versus 7,3 mois pour ceux avec un taux de PAL normal ( $p < 0,001$ ). Dans

plusieurs publications anciennes et récentes recherchant les facteurs pronostiques de survie chez les patients atteints d'un cancer bronchique, le taux sérique de phosphatases alcalines totales apparaît comme un facteur prédictif important de la survie [112,113]. Dans l'étude la plus récente, s'attachant à l'élaboration d'un modèle pronostique comportant plusieurs tests sanguins réalisés en surveillance de routine, l'augmentation du taux sérique de la phosphatase alcaline était significativement associée à la survie des patients et était intégré au score pronostique final [114].

- **Facteurs influençant la survie non confirmés par l'étude par rapport aux données de la littérature**

Dans notre étude, le sexe et le type histologique n'étaient pas associés à la survie et il n'y avait pas d'augmentation significative de la survie globale des patients traités par EGFR TKI, biphosphonates ou denosumab.

Dans la littérature, le traitement par gefitinib apporte un bénéfice par rapport au traitement standard par chimiothérapie en termes de taux de réponse et de durée de survie sans progression pour les patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR. Ce bénéfice n'est pas retrouvé au niveau de la survie globale [115,116]. En revanche, en situation de switch maintenance après une réponse à quatre cycles de doublet à base de cis- ou carboplatine, un bénéfice sur la survie a été mis en évidence pour l'erlotinib [98]. Dans le cas spécifique des patients présentant un PS > 2 au diagnostic et non éligibles à la chimiothérapie, le traitement par erlotinib a montré une durée médiane de survie sans progression et une durée médiane de survie globale augmentées [117]. La corrélation entre EGFR TKI et la survie globale est donc difficile à établir et dépend des circonstances d'administration des thérapies ciblées.

Les effets de l'acide zolédronique sur la survenue des complications osseuses sont connus mais une étude a également montré une augmentation de la survie lorsqu'il était combiné avec d'autres agents anticancéreux faisant évoquer une probable activité antitumorale synergique des biphosphonates. Un bénéfice significatif sur la survie de près de 6 mois était observé chez les patients qui recevaient l'acide zolédronique par rapport à ceux qui n'en recevaient pas (19 vs 12,8 mois) et plus la période de prise de l'acide zolédronique était longue, plus l'effet sur la survie était important [118].

Une analyse de la survie sur 811 patients atteints de toute forme de cancer du poumon a montré que le denosumab a été associé à une amélioration significative de la survie médiane globale par rapport à l'acide zolédronique, avec une différence statistiquement significative

de 1,2 mois, suggérant ainsi que le denosumab pourrait également avoir des effets anticancéreux au-delà des effets sur la morbidité osseuse [76].

## **H. FORCES DE L'ETUDE**

Les résultats de cette étude permettent d'améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie métastatique osseuse et sur la fréquence, les facteurs prédictifs ainsi que la prise en charge des événements osseux.

Bien que le nombre de patients inclus dans notre étude soit faible, le nombre d'EO était important et supérieur à celui retrouvé dans d'autres analyses, permettant ainsi la réalisation d'une analyse bivariée et multivariée des facteurs associés à la survenue d'EO et la mise en évidence de plusieurs facteurs prédictifs.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude identifiant les facteurs prédictifs de la survenue d'évènements osseux chez les patients atteints de CBNPC et de CBPC, dans une population caucasienne. Jusqu'à présent il n'y avait que peu d'études ayant étudié la survenue des évènements osseux et toutes en provenance d'Asie.

Les résultats de ces publications sont peu comparables à notre étude et difficilement extrapolables à une population européenne. En effet, la population dans ces travaux est asiatique avec des spécificités génétiques particulières et des caractéristiques globales différentes. Par exemple, dans l'étude de Sun et al. [14], on répertoriait 49,5 % de non fumeurs, 73 % d'adénocarcinomes, 60 % de femmes, 76 % de PS 0-1 et 70 % de traitement par inhibiteurs de l'EGFR ; contre dans notre étude, 4 % de non fumeurs, 55 % d'adénocarcinomes, 23 % de femmes, 53 % de PS 0-1 et 18 % de traitement par EGFR TKI.

## **I. LIMITES DE L'ETUDE**

Comme nous avons pu le constater dans notre étude, de nombreux patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués seulement après le premier EO ou entrent dans la maladie métastatique osseuse par un EO, rendant l'identification des facteurs prédictifs d'EO caduque.

Toutefois, l'identification des facteurs prédictifs de la survenue d'EO ultérieurs demeure importante car ces patients qui ont déjà subi un EO sont à risque d'en présenter à nouveau.

De plus, la morbidité squelettique préexistante n'exclut pas les avantages de la thérapie ultérieure par acide zolédronique. Une étude rétrospective a comparé les résultats de 4546 patients atteints de cancer du poumon, du sein et de la prostate recevant ou non l'acide zolédronique. Ce dernier a été associé à une réduction de 33 % dans le risque d'EO mensuel et retardait l'apparition d'un deuxième EO [95].

Les principales faiblesses de notre étude sont le caractère rétrospectif et le manque de puissance avec un nombre de sujets trop faible par rapport au nombre de facteurs prédictifs mis en évidence. Ainsi, plusieurs facteurs étant prédictifs en analyse bivariée ne sont plus significatifs en analyse multivariée.

Concernant les traitements, il peut exister un biais de confusion avec des variables à la fois liées à l'allocation du traitement et au pronostic. En effet, le choix du traitement dépend de l'état de santé du patient et/ou de son expérience antérieure avec diverses options thérapeutiques qui sont peut être des raisons premières de l'effet de ces traitements. Notre étude n'étant pas randomisée et de faible effectif, l'utilisation d'un score de propension comme outil d'ajustement aurait été indiqué. Cependant, compte tenu du nombre limité de sujets inclus, cette méthode statistique n'a pas pu être appliquée.

Du fait d'un petit nombre de sujets, les CBPC et CBNPC n'ont pas été traités séparément alors que leurs caractéristiques biologiques et leurs comportements cliniques sont différents.

## **J. PERSPECTIVES**

Avec les limitations liées aux analyses sur séries rétrospectives et la variabilité des facteurs mis en évidence, il semble encore difficile à l'heure actuelle de tirer des conclusions définitives sur les facteurs de risque de survenue d'un EO.

Des études prospectives de grande envergure dans une population de type européenne sont nécessaires pour confirmer nos observations.

# CONCLUSION

Notre étude a permis de confirmer la fréquence des EO chez les patients atteints d'un cancer bronchique métastatique au niveau osseux ainsi que leur impact sur la survie globale. La prise en charge de ces complications osseuses n'est pas optimale. Il est donc important de sensibiliser les médecins à une prise en charge précoce des MO afin d'empêcher la survenue d'EO et ce d'autant que les traitements préventifs ont prouvé leur efficacité.

Cela passe par une amélioration du dépistage des MO asymptomatiques dans la pratique clinique avec la réalisation systématique d'examen complémentaires de dépistage lors du bilan initial.

Une meilleure utilisation des traitements anti-résorptifs est nécessaire avec une administration généralisée et une introduction du traitement à un stade précoce (au stade de MO asymptomatique).

En analyse bivariée, notre étude a montré que l'absence de chimiothérapie, l'absence d'EO initial, l'administration d'une corticothérapie au long cours et des taux de PAL et de calcium élevés étaient significativement associés à une forte probabilité de développer un EO. En analyse multivariée, l'absence d'EO initial, le taux de PAL et la calcémie étaient des facteurs prédictifs de la survenue d'un EO.

Il s'agit de la première étude de ce type dans une population européenne et elle a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs prédictifs en particulier des facteurs biologiques facilement réalisables en routine. Nos résultats soulèvent également le problème de l'utilisation massive des corticoïdes au long cours et à fortes doses chez les patients atteints de cancer bronchiques avec des MO pouvant avoir des conséquences sur la survenue de complications osseuses mais aussi sur la survie globale.

L'identification des facteurs prédictifs clinico-biologiques d'EO pourrait être un premier pas vers l'élaboration d'un score pronostique clinico-biologique utilisable en routine. L'objectif final étant le dépistage des patients à risque et la mise en place d'un traitement préventif précoce afin de contribuer à diminuer la survenue d'évènements osseux et à maintenir un bon état général permettant la poursuite de la chimiothérapie ou des thérapies ciblées.

# Bibliographie

1. Decroisette C., L.-M. Galerneau, S. Hominal, et al. Epidemiology, management and cost of bone metastases from lung cancer. *Rev Mal Res* 2013; 30:309-315.
2. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. 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, placebocontrolled trial. *Cancer* 2004 ; 100:2613–2621.
3. Sekine Ikuo, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, et al. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer* 65 (2009) 219–222.
4. Goldwasser F. Bone metastases during lung cancer. *Rev Mal Res Actualités* 2013; 5 :538-546.
5. Delea T, McKiernan J, Brandman J, et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. *J Support Oncol* 2006 ; 4:341–347.
6. Langer Corey, Vera Hirsh. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases : Demonstrating the need for early diagnosis and treatment with biphosphonates. *Lung Cancer* 2010; 67: 4-11.
7. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, PrausovaJ, et al. 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 ClinOncol* (2011) 29(9):1125–32.
8. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *NEngl J Med* 2004; 350:1655-64.
9. Choi Junsung, Meera Raghavan. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control* 2012, Vol. 19, No. 2: 102-112.
10. Clézardin P. The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 837-46.
11. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 ; 15;423(6937):337-42.
12. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodeling. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 1083-91.

13. Coleman R., Rubens R. Bone metastases. *Clinical Oncology*. 2004 : 1091-128.
14. Sun Jong-Mu, Jin Seok Ahna, Soohyeon Leea, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer* 71 (2011) 89–93.
15. Decroissette C., Isabelle Monnet, Henri Berard, et al. Epidemiology and Treatment Costs of Bone Metastases from Lung Cancer A French Prospective, Observational, Multicenter Study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol*. 2011;6: 576–582
16. Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in non small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008 ; 20:155–161.
17. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57:229–232.
18. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:483–488.
19. COFER, Collège des enseignants en Rhumatologie. Hypercalcémie. [en ligne] <http://www.umvf.univ-nantes.fr>
20. Katakami Nobuyuki, Hiroshi Kunikane, Koji Takeda, et al. Prospective Study on the Incidence of Bone Metastasis (BM) and Skeletal-Related Events (SREs) in Patients (pts) with Stage IIIB and IV. *J Thorac Oncol*. 2014;9: 231–238.
21. Sugiura Hideshi, Kenji Yamada, Takahiko Sugiura et al. Predictors of Survival in Patients With Bone Metastasis of Lung Cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008 ; 466:729–736.
22. Chia VM, Cetin K, Jacobsen JB et al. The incidence and prognostic significance of bone metastases and skeletal-related events in lung cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(suppl 15), abstract e18074.
23. von Moos Roger, Cora Sternberg, Jean-Jacques Body, et al. Reducing the burden of bone metastases: Current concepts and treatment options. *Support Care Cancer* 2013 ; 21:1773–1783.
24. Chow E, Bottomley A (2009) Understanding the EORTC QLQBM22, the module for patients with bone metastases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 9:461–465.
25. Brodowicz T., K. O’Byrne, C. Manegold, et al. Bone matters in lung cancer. *Annals of Oncology* 2012 ; 23: 2215–2222.
26. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 90:2288–2296



27. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield L, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2012 ; doi:10.1093.
28. Schulman KL, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer* 2007 ; 109:2334–2342.
29. Delea T, Langer C, McKiernan J et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004 ; 67:390–396.
30. Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, Jun S. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care* 2008 ; 14:317–322.
31. Pockett RD, Castellano D, McEwan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010 ; 19:755–760.
32. Botteman M, Barghout V, Stephens J, Hay J, Brandman J, Aapro M. Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2006 ; 17:1072–1082.
33. Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, et al. Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and United Kingdom. *Clin Ther* 2011 ; 33:291-304.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology : non-small cell lung cancer. (2008). Available from:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
35. La Combe B., S. Gaillard, S. Bennis, et al. Management of spinal metastases of lung cancer. *Rev Mal Res* 2013 ; 30: 480-489.
36. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012 ; 19:349-57.
37. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18Ffluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008 ;49(1):68-78.
38. Kruger, S., A. K. Buck, 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 ; 36(11):1807-12.

39. Référentiel en oncologie Rhône-Alpes-Auvergne. Métastases osseuses.[en ligne] <http://www.espacecancer.sante-ra.fr/>
40. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol.* 2010 ; 12(1):98-107.
41. Mountzios G., Vassilis Ramfidis, Evangelos Terpos et al. Prognostic Significance of Bone Markers in Patients With Lung Cancer Metastatic to the Skeleton: A Review of Published Data. *Clinical Lung Cancer* 2011 ; Vol. 12, No. 6, 341-9.
42. Chung JH, Park MS, Kim YS, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer. *Yonsei Med J* 2005 ; 46:388-93.
43. Aruga A, Koizumi M, Hotta R, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer.*1997 ; 76(6):760-4.
44. Bayrak SB, Ceylan E, Serter M, et al. The clinical importance of bone metabolic markers in detecting bone metastasis of lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 ; 17(2):112-8.
45. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999 ; 45(8 Pt 1):1240-7.
46. Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem* 2002; 35:293-6.
47. Mountzios G, Dimopoulos MA, Bamias A, et al. Abnormal bone remodeling process is due to an imbalance in the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) axis in patients with solid tumors metastatic to the skeleton. *Acta Oncol* 2007 ; 46:221-9.
48. Terpos E, Kiagia M, Karapanagiotou EM, et al. The clinical significance of serum markers of bone turnover in NSCLC patients: surveillance, management and prognostic implications. *Anticancer Res* 2009 ; 29:1651-7.
49. Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:32-8.
50. Coleman R, Brown J, Terpos E, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:629-39.

51. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97:59–69.
52. Coleman R., Major P., Lipton A., et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the biphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005 ; 23:4925-4935.
53. Ebert W, Muley T, Herb KP, et al. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res* 2004 ; 24:3193-201.
54. Ylisirniö S, Sassi ML, Risteli J, et al. Serum type I collagen degradation markers, ICTP and CrossLaps, are factors for poor survival in lung cancer. *Anticancer Res* 1999 ; 19:5577-81.
55. Dane F, Turk HM, Sevinc A, et al. Markers of bone turnover in patients with lung cancer. *J Natl Med Assoc* 2008 ; 100:425-8.
56. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998 ; 34:2021-6
57. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, et al. Metabolic effects of pamidronate in patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 1996 ; 73:1089-95.
58. Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003 ; 23:4095-9.
59. Tamiya M, Tokunaga S, Okada H, et al. Prospective study of urinary and serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) for diagnosis of bone metastasis in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013 ; 14(4):364-9.
60. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, et al. 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 ; 113:193–201.
61. Hirsh V, Major PP, Lipton A, Cook RJ, Langer CJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3:228–36.
62. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002 ; 20:850-6.

63. Mountzios G, Terpos E, Syrigos K, et al. Markers of bone remodeling and skeletal morbidity in patients with solid tumors metastatic to the skeleton receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Transl Res* 2010; 155:247-55.
64. Abramson EC, Chang J, Mayer M et al. Effects of cisplatin on parathyroid hormone- and human lung tumor-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 1988 ; 3: 541–546.
65. Kolaczowska M, Junik R, Rzymkowska M, Kramer L. The effect of chemotherapy on bone metabolism in patients with non-small cell lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 1998; 66: 283–289.
66. Okano Y, Nishio M. Efficacy of gefitinib in treatment of lung cancer patients with bone metastasis. *Clin Calcium* 2008 ; 18: 527–533.
67. Zukawa M, Nakano M, Hirano N et al. The effectiveness of gefitinib on spinal metastases of lung cancer—report of two cases. *Asian Spine J* 2008; 2: 109–113.
68. Hirsh V, Tchekmedyian 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 LungCancer* 2004 ; 6(3):170–4.
69. Hirsh Vera. Targeted treatments of bone metastases in patients with lung cancer. *Frontiers in oncology* 2014 ; doi: 10.3389/fonc.
70. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
71. Hu XY, Zou QF, Jin C et al. Efficacy of zoledronic acid combined with chemotherapy in treatment of skeletal metastases of non-small cell lung cancer and the bone metabolic markers. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010 ; 30:1343–1346.
72. Amadori D, Aglietta M, Alessi B et al. ZOOM: A prospective, randomized trial of zoledronic acid for long-term treatment in patients with bone-metastatic breast cancer (BC) after 1 yr of standard ZOL treatment. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(15\_suppl), abstract 9005.
73. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12:1221–8.

74. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009 ; 27:1564–71.
75. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J ClinOncol* 2007; 25:4431–7.
76. ScagliottiG V, Hirsh V, Siena S, et al. 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 ; 7(2):1823–9.
77. Khosla S., D. Burr, et al. "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 ; 22(10): 1479-91.
78. Temel Jennifer S., Joseph A. Greer, Alona Muzikansky, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363:733-42.
79. Tong C, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases : final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982 ; 50:893-9.
80. Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain : Single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 2:CD004721.
81. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97:798-804.
82. Pichon B, Thillays F, Bourgier C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy of bone metastases. *Cancer/radiothérapie* 2014 ; 18(4):342-349.
83. Weiss RJ, Wedin R. Surgery for skeletal metastases in lung cancer. *Acta Orthop* 2011 ; 82:96-101.
84. Palussière Jean, Florence Dixmerias, Xavier Buy, et al. Interventional radiology procedures in the treatment of bone metastasis *Bull Cancer* 2009 ; Vol 96; 11: 1117-1126.
85. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases : a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010 ; 116:989-97.

86. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol* 2006 ; 35 : 1-15.
87. Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, et al. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound. *Radiology* 2008 ; 249:355-63.
88. Bae Hyun-Mi, Se-Hoon Lee, Tae Min Kim et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis. *Lung Cancer* 77 (2012) 572–577.)
89. Otsuka S, Hanibuchi M, Ikuta K et al. A bone metastasis model with osteolytic and osteoblastic properties of human lung cancer ACC-LC-319/bone2 in natural killer cell depleted severe combined immunodeficient mice. *Oncol Res* 2009; 17:581–591.
90. Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 1992 ; 2 : 103-5.
91. Lo Cascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et coll. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner Res* 1990 ; 8 : 39-51.
92. Laan RF, Van Riel PL, Van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 963-8.
93. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 993-1000.
94. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 2545-8.
95. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer* 2008 ; 113:1438–1445.
96. D'Addario G, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21Suppl 5v116–v119.
97. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847–857.

98. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11:521–910.
99. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432–1440.
100. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
101. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
102. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*, 2004 ; 90(8):859-65.
103. Gassler N, Zhang C, Wenger T, et al. Dexamethasone induced cisplatin and gemcitabine resistance in lung carcinoma samples treated ex vivo. *Br J Cancer*, 2005 ; 28;92(6):1084-8.
104. Ge H, Ni S, Wang X, et al. Dexamethasone reduces sensitivity to cisplatin by blunting p53-dependent cellular senescence in non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2012 ; 7(12):e51821.
105. Jiang W, Kang Y, Shi GY, et al. Comparisons of multiple characteristics between young and old lung cancer patients. *Chin Med J (Engl)*. 2012 ; 125(1):72-80.
106. Chermiti Ben Abdallah Fatma, Hanène Ben Saïd, Najiba Chamkhi, et al. Evaluation de l'état nutritionnel des patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif. *La tunisie Medicale* - 2013 ; Vol 91 ( n°010 ) : 600-604.
107. Luo J, Chen YJ, Narsavage GL, et al. Predictors of survival in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012 ; 39(6):609-16.
108. Leitzmann MF1, Moore SC, Koster A, et al. Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes. *PLoS One*. 2011 ; 26;6(4):e18582.

109. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011 ; 24(5):653-64.
110. Fan X, Zhang X, Wang H, et al. Reevaluation of survival and prognostic factors in pathologic stage I lung adenocarcinoma by the new 2009 TNM classification. *Tumour Biol.* 2014 ; 35(6):5905-10.
111. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, et al. Multicenter analysis of survival and prognostic factors in pathologic stage I non-small-cell lung cancer according to the new 2009 TNM classification. *Arch Bronconeumol.* 2011 ; 47(9):441 6.
112. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2006 ; 14(10):999-1011.
113. ParkMJ, LeeJ, HongJY, et al. Prognostic model to predict outcomes in nonsmall cell lung cancer patients treated with gefitinib as a salvage treatment. *Cancer.* 2009 ; 1;115(7):1518-30.
114. Zhang K, Lai Y, Axelrod R, et al. Modeling the overall survival of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer using data of routine laboratory tests. *Int J Cancer.* 2014 May 28.
115. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 ; 3;361(10):947-57.
116. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13(3):239-46.
117. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009 ; 20;27(9):1394-400.
118. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer* 2009; 125:1705-9.



# Annexes

## ANNEXE 1

### PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

INDICE	SIGNIFICATION
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

### Classification TNM 2009 (7ème édition)

#### **T – Tumeur primitive**

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)

T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes \* :

- atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

\* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

#### **N – Ganglions lymphatiques régionaux**

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

#### **M – Métastase à distance**

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastase à distance

VU

NANCY, le **18 septembre 2014**

Le Président de Thèse

**Professeur Y. MARTINET**

NANCY, le **15 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6692

NANCY, le 02/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

**Monsieur M. DELIGNON**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Les évènements osseux sont fréquents chez les patients atteints d'un cancer bronchique métastatique au niveau osseux. Ces complications sont responsables d'une détérioration de la qualité de vie, d'une diminution de la survie et impactent fortement les dépenses de santé.

Méthode : Nous avons mené une étude épidémiologique rétrospective sur 100 patients atteints de cancer bronchique avec métastases osseuses afin d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue d'évènement osseux.

Résultats : quatre vingt deux patients ont présenté au moins un évènement osseux dont 69,5 % à l'inclusion et 43 % expérimentaient des complications osseuses multiples. L'évènement osseux survenait en moyenne à 4,5 mois et le plus fréquent était les douleurs osseuses sévères (56 %). En analyse bivariée, l'administration d'une chimiothérapie ([RR] = 0,5, IC95% 0,3 à 0,9 ; p = 0,019) et la présence d'un évènement osseux initial ([RR] = 0,2, IC95% 0,1 à 0,4 ; p < 0,0001) étaient des facteurs protecteurs. Une corticothérapie au long cours ([RR] = 2,2, IC95% 1,2 à 4 ; p = 0,0046), un taux de phosphatases alcalines > 120 UI/l ([RR] = 1,9, IC95% 1,0 à 3,5 ; p = 0,02) et une calcémie > 2,6 mmol/l ([RR] = 6,3, IC95% 2,6 à 15, p = 0,002) étaient des facteurs prédictifs de la survenue de complications osseuses. En analyse multivariée, l'absence d'évènement osseux initial et les taux de phosphatases alcalines et de calcium élevés étaient des facteurs prédictifs.

Conclusion : Nos résultats ont vocation à sensibiliser les médecins pour améliorer le dépistage des métastases osseuses et instaurer un traitement préventif précoce afin de diminuer la survenue des évènements osseux.

---

TITRE EN ANGLAIS : Predictors of skeletal-related events in lung cancer with bone metastases.

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

---

MOTS CLEFS : Cancer bronchique, métastases osseuses, évènements osseux, facteurs prédictifs, phosphatases alcalines, calcémie.

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---