



Évolution des métastases osseuses chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Émilie Gefard

► To cite this version:

Émilie Gefard. Évolution des métastases osseuses chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411686

HAL Id: dumas-03411686

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411686>

Submitted on 2 Nov 2021

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.

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3196

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par GEFARD Emilie

Née le 4 mai 1995 à Talence

Le 22 octobre 2021

Evolution des métastases osseuses chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Sous la direction de Madame le Docteur Marie KOSTINE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE
Monsieur le Docteur Jean-Philippe VERNHES
Madame le Docteur Marie KOSTINE
Madame le Docteur Caroline DUTRIAUX

Président
Rapporteur
Directrice
Juge

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3196

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par GEFARD Emilie

Née le 4 mai 1995 à Talence

Le 22 octobre 2021

Evolution des métastases osseuses chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Sous la direction de Madame le Docteur Marie KOSTINE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE
Monsieur le Docteur Jean-Philippe VERNHES
Madame le Docteur Marie KOSTINE
Madame le Docteur Caroline DUTRIAUX

Président
Rapporteur
Directrice
Juge

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Thierry Schaeverbeke,

Pour m'avoir transmis votre passion pour la rhumatologie dès mon externat et tout ce que vous m'avez appris au cours de mes études médicales. Je suis aujourd'hui très honorée que vous présidiez mon jury de thèse.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Marie Kostine,

Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, ta bonne humeur, ta pédagogie, et surtout merci pour ta patience après tous ces mails/SMS/SOS envoyés à l'issue d'une crise d'angoisse générée par une question existentielle, un calcul de médiane, une abréviation inconnue... Je suis très fière d'avoir mené à bien ce travail avec toi. Merci de m'avoir rassurée, d'avoir été si disponible et à l'écoute à mon égard.

A mon rapporteur,

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Vernhes,

Merci pour l'apprentissage libournais, l'apprentissage du « c'est là où c'est gros qu'on ponctionne Padawan Géfard », l'apprentissage des nuances de gris, l'apprentissage du « C'est-y ? » qui j'espère m'accompagnera tout au long de ma vie de médecin. J'ai fait mes premiers pas médicaux dans les couloirs du secteur vert et c'est toujours un plaisir d'y revenir me fondre avec la rhumatologie libournaise. Namasté.

Au membre du jury,

Madame le Docteur Caroline Dutriaux,

Je vous remercie pour votre expertise sur le sujet ainsi que d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse.

Madame le Docteur Romane Markich

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce travail, d'avoir été si disponible et investie. C'est toujours un plaisir de collaborer avec toi !

A l'équipe de rhumatologie de Libourne,

A vous tous pour tous ces moments géniaux au quotidien, à votre patience quand je pataugeais dans ma vie de bébé interne, à **Monsieur le Docteur Séverin Chaigne Delalande**, pour ta bienveillance et pour m'avoir transmis ta sagesse du SIF, au **Maître Jedi**, à **Madame le Docteur Stéphanie Dublanc**, je n'ai pas eu la chance de beaucoup travailler avec toi mais c'est toujours un plaisir de te croiser au détour d'une visite improvisée ou d'une soirée libournaise ! A **Fanny** pour ta gentillesse et patience. A **l'équipe soignante**, à votre indulgence et bienveillance, votre bonne humeur, à ce que vous m'avez appris sur le plan médical et humain, (et p'tit bigup à **Madouri** et **Seixas** qui m'accueillent toujours pour boire des verres !) **Chanchan, Christelle et Nicole**, pardon pour les courriers de 10 minutes !

A l'équipe de maladies infectieuses du 4^e aile 1,

A **Monsieur le Professeur Charles Cazanave**, merci d'avoir allié gentillesse et perfectionnisme pendant ces 6 mois, chaque prescription d'Augmentin me fait toujours verser une petite larme, à **Monsieur le Docteur Hervé Dutronc** merci mille fois, merci pour votre présence, votre réassurance, votre gentillesse, votre pédagogie, **Mathilde**, qui a été ma maman pendant 6 mois, tu m'as tellement appris au-delà du plan infectiologique, tu as marqué mon internat et je te remercie infiniment pour ce semestre, y compris dans l'adversité de la rougeole ! **Julie** merci pour ta gentillesse et ton entrain, avec toi même l'HDJ d'infectieux était sympa ! Et un grand merci à toute **l'équipe soignante**, à votre professionnalisme, votre patience envers nous, votre sympathie et votre enclin à boire des coups à toute épreuve !

A l'équipe de rhumatologie du CHU,

A **Monsieur le Professeur Schaeverbeke**, à **Monsieur le Professeur Christophe Richez** pour vos visites instructives, à **Monsieur le Professeur Bannwarth** pour nos discussions bien entendu médicales mais également culturelles, à **Madame le**

Professeur Marie-Elise Truchetet, merci pour ton implication dans notre formation, merci pour ton investissement, ta pédagogie et ta gentillesse, à **Monsieur le Docteur Nicolas Poursac**, pour tout ce que tu m'as transmis, toutes ces échographies, toute ta patience ! A **Madame le Docteur Nadia Mehsen**, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur. A **Marie**, à **François**, pour ta bonne humeur, ton pragmatisme et tout ce que tu m'as appris, (pas merci pour toutes ces dermatomyosites rabattues sur Thomas par contre !), à **Pauline** merci pour ta gentillesse et ta patience (y compris quand je prends en photo l'écran d'échographie...), pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, **Céline** mon interne puis ma chef, merci pour ta bonne humeur et ta grande disponibilité ! **Bénédicte**, pour ta bienveillance, ta précieuse présence, **Alice** pour ta gentillesse, **Aude** pour ton professionnalisme et ta rigueur. A **Madame Celine Fernandez-Tur** pour ton dynamisme. A **toute l'équipe**, je vous remercie pour votre humanité, votre gentillesse.

A l'équipe de médecine interne de Haut Levêque,

A **Monsieur le Professeur Jean-François Viallard**, merci de m'avoir accueillie dans votre service pour ce (court) semestre qui a beaucoup compté pour moi. Merci pour votre bienveillance. A **Monsieur le Professeur Jean-Luc Pellegrin**, un grand merci pour votre pédagogie tout au long de mes études médicales. A **Madame le Professeur Estibaliz Lazaro**, merci d'avoir fait briller en moi la lueur d'interniste qui sommeille, merci de m'avoir transmis vos connaissances, ce fut un plaisir de travailler avec vous. A **Madame le Docteur Carine Greib**, merci pour ta gentillesse et pour ton enthousiasme ! A **Monsieur le Docteur Etienne Rivière**, merci pour ta sympathie. A **Madame Irène Machelart**, merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre, tant externe qu'interne, pour ton entrain! A **Manon**, j'ai été très contente d'être ton interne, merci pour toute ta gentillesse, à **Camille**, mon premier merci date d'un transfert en réanimation une nuit à Robert Boulin où tu as été mon ange gardien, premier d'une longue série ! Merci pour ta gentillesse, ta simplicité, et pour tout ce que tu as pu m'apprendre avec douceur et pédagogie ! A **toute l'équipe soignante**, je vous remercie pour votre sympathie !

A l'équipe de neurologie du 10^e aile 2 (sans oublier le 9^e bien sûr !),

A **Monsieur le Professeur Gwendal Le Masson**, merci de m'avoir accueillie avec beaucoup de bienveillance dans votre service, de m'avoir initié à la neurologie, merci

pour votre gentillesse. A **Monsieur le Docteur Stéphane Mathis**, pour ces visites toujours dans la bonne humeur ! Merci d'avoir ouvert mon esprit à cette belle spécialité qu'est la neurologie et désolée de n'avoir finalement pas choisi un sujet de thèse sur la fibromyalgie... ! A **Monsieur le Docteur Guilhem Solé**, merci de m'avoir transmis vos connaissances, merci pour votre rigueur. A **Madame le Docteur Fanny Duval**, un grand merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, ton aide à chaque fois que nous en avons eu besoin, ta patience pour mes PL dans l'épineuse, ce fut un plaisir de travailler avec toi ! A **Monsieur le Docteur Antoine Soulage**, bien que nous n'ayons que peu travaillé ensemble, ce fut à chaque fois un plaisir, toujours dans la bonne humeur ! **Louis**, merci pour toute ta disponibilité, ta gentillesse, ta bienveillance, merci pour tous ces EMG que tu as tenté de me faire déchiffrer, merci pour ta confiance. A **toute l'équipe soignante de neurologie**, je garde un excellent souvenir de mon semestre parmi vous, un grand merci !

A l'équipe de médecine interne de Saint André,

A **Monsieur le Professeur Patrick Mercié**, merci de m'avoir accueilli pour 6 mois supplémentaires dans cette belle spécialité, A **Monsieur le Professeur Pierre Duffau**, merci pour votre sympathie, votre spontanéité et votre dynamisme ! A **Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro**, je me sens armée pour toutes les uvéites B27+ que je croiserai ! Merci pour ta gentillesse. A **Guillaume**, merci de m'avoir transmis tes connaissances (et pour tes chemises violettes), à **Vivien**, merci pour ta gentillesse, ces sympathiques visites et CV ! Et à **toute l'équipe soignante** je vous remercie pour votre gentillesse.

A mes co internes,

A **Meunier**, pour ton œil droit qui bienveillait sur moi en skred, quand je prescrivais mon premier Paracétamol. A **Maxime** pour ces badmintons, tes connaissances encyclopédiques en antibiogramme, à **Justine** c'est un plaisir de t'avoir rencontré ! A **Henry**, merci de m'avoir drivé pendant ces 6 mois et pour le stylo italien qui m'accompagne toujours ! A **Clémence**. A **Jeremy, Alice, Claire-So et El Julio Compresor**, merci pour ces bons moments durant ce semestre un peu plus long que les autres, A **Marie et Thomas**, mes compagnons de crise sanitaire, de « note les NAD NAG une par une s'il te plait », de bière(s), (de putsch ?), merci d'être devenus plus que mes

co-internes mais mes amis. A **Alys, Xavier, Féline, Raphaëlle** les révolutionnaires de l'HDJ, à **Ayoub** pour ton second degré, à **Sarah** pour ta gentillesse (peut-être pour encore un nouveau semestre ?!), à **Mathilde** pour toutes les casquettes que tu m'as mises sur la tête ! A ma probable cousine éloignée **Lucie** Gontie sans R, à **Pierre-Antoine**, pour m'avoir professoré La Neurologie, à **Marie** pour ta bonne humeur (et pas que selon les jours de visite), à **Ghislain** pour ta gentillesse, à **Camille** pour nos petits gouters impromptus au 9^e. A **Raphaëlle, Coline et Gabriel**, merci de m'avoir fait part de vos connaissances en tubules ! A **Camille** pour ta bonne humeur, à **Laure**, merci de m'écouter râler avec patience derrière un cookie/muffin/café, à **Noémie** pour ta gentillesse, et pour venir à ma rescousse quand je sors la perceuse...

A mes co-internes rhumatologues, Anna et Déborah, merci pour toutes ces heures à danser aux soirées internat ! **Lichau** à toutes ces nights où l'on s'est bien marrés, **Maëva** à toutes ces voies qu'il faut qu'on passe ! **Itsaso**, ma tutrice puis mon interne puis ma co-interne puis d'ici peu ma chef, tu as marqué mon parcours ! **Meunier, Céline, Eléonore, Pauline, Léa, Claire-So, Samar, Thibaut, Camille, Léa, Illitch, Charles, Rudie, Geoffrey, Jules, Fanny, Louis, Emma, Alexis, Kevin**, en espérant vous voir rapidement dans un contexte plus festif qu'un cours de DES !

A mes amis,

A **Alex**, il n'y a que toi pour organiser mon kidnapping d'anniversaire dans le coffre d'une voiture, pour m'amener voir un film autrichien sous-titré en allemand, pour me porter en boîte de night avant de me faire faire le tour de la salle en virevoltant sur la foule! Merci d'être là dans les bons et dans les mauvais moments, depuis le début et aujourd'hui encore.

A **Julie, Wify**, des cours de math à me regarder ne pas craquer pendant des heures, en passant par les cours d'histologie (où l'histoire raconte que j'aurais pu peut être m'endormir), sans oublier sur scène avec toi, à Latresne à Lormont à Andernos au sommet des montagnes, des chaussures de ski ou d'escalade aux pieds, un pastis dans la main, merci pour tous ces moments qui m'apportent énormément, merci de m'accompagner et de m'épauler depuis tant d'années.

A **Meunier**, de sombres histoires de bursite, d'interminable trajet d'ascenseur RDC-12^e, de radio d'épaule, dans lesquelles a germé une très grande amitié. A nos profondes conversations (du Rwanda à la queue de renard, in english (thank you for your very

fluent english !) or en español), toutes les vagues ou les planches de surf dans la face, ces pistes rouges en schuss, ces voies rouges « confort Meun », ces beachvolley pied cassé, ces repas (ptit poulet à l'eau ? flambance de sourcils ?), ces binches. Merci pour tous ces moments « c'est cool Meun ! », de ta patience en toute circonstance, pour tout ce que tu fais pour moi et tout ce que tu m'apportes.

A **Victor**, mon ami qui fait rendre l'aller-retour Poitiers-Bordeaux faisable dans la nuit avant la visite, mon ami des galères de révision mais surtout mon ami de tous les moments géniaux passés à Hendaye, Andernos, à la montagne, sur le bateau (Cf LA photo... B.B.) et à ce fameux weekend à Barcelone (et au 3^e guide touristique que tu auras à Noël).

A **Gatou**, tuteur de l'ambiance, à toutes les soirées passées à danser perchée sur tes épaules, à cette petite soupe de 6h du matin ! Notre guide de haute montagne, notre lanceur de boule de neige nocturne professionnel, le créateur de la double (triple, quadruple, cimer...) raclette... !

A **Noémie**, ma partenaire de danse infernale, notre pitbull (« je vous passe ma collègue ») d'escape game ! A tous nos fous rires, toutes nos soirées entre filles, nos courses à ski, nos randonnées, nos sessions grimpe et j'en passe... Merci d'être mon amie, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A **Leslie**, une amitié de toujours, toi derrière un piano initialement, puis toi derrière les mojitos ! En espérant partager encore plein de ces bons moments !

A **JB**, depuis ce fameux jour « des accidents » où tu t'es très clairement pris un « c'est qui ce mec ? », jusque dans les rouleaux offshore océaniques (dans lesquels je te rappelle on a passé tout l'été !). Ravie que tu aies mis l'encre sur la région bordelaise pour partager des pintes ou des cordes surmontées d'un nœud en 8 !

A **Marion**, à tous ces moments de commérage en conf, toutes nos vacances, toutes nos soirées... En espérant remettre ça à ton retour parmi nous au semestre prochain !

A **Arthur**, parce que sans tes secouages permanents en D4, je ne serais peut-être pas en train de passer cette thèse, merci ! Après ce WEI (sisi je te jure...), malgré ces affreuses 48h en tête à tête au ski l'année dernière, j'espère vite te revoir !

A **Cosette**, je te dois énormément de choses, depuis ma culture musicale, en sky-blog ou en film d'horreur, jusqu'à l'URSS de Staline et ton aide précieuse dans ces moments... Merci pour ton soutien indéfectible.

A mes parents, merci pour votre amour tout au long de ma vie, merci de m'avoir inculqué les valeurs du travail, de l'empathie. **Maman**, merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études, de toujours croire et avoir confiance en moi, **Papa**, merci pour ta compréhension, pour toute ta patience à mon égard.

A Olivier, merci pour tous les bons moments que l'on a pu partager.

A Marie M. Merci pour ta sympathie, pour ces repas animés pendant lesquels on ne s'ennuie jamais toi et moi !

A mes grands-parents : Lormontais, merci de votre soutien, de votre amour quelques soient les circonstances. **Nantais**, merci de n'être que bienveillance et gentillesse à mon égard.

A Quentin, à l'inverse merci de m'avoir décollé des bouquins et d'avoir participé à ta façon à me faire relativiser la place du travail dans la vie... !

A mes oncles et tantes, Sylvie, Stéphane, Isabelle, Daniel, merci de m'accueillir toujours dans la bonne humeur lors des weekends nantais ! **Corinne et Patrick**, pour les bons moments girondins ou pyrénéens, les descentes de ski à fond les ballons! **Carole et William**, pour tous ces bons moments passés sur l'eau ou ces environs, ces soirées à encourager mes premiers pas de danse ! **Marraine**, pour ton œil bienveillant sur moi au fil de mon évolution, **Paul**, pour ces sympathiques moments familiaux, **Pierre-Henry**, pour tous ces moments enrichissants, autour d'une table, dans un musée, à se perdre dans les rues de Paris, mais aussi à tous nos éclats de rire !

A mes cousins et cousines, Camille, Marie, Mathis pour les bons moments partagés avec vous, **Lucie et Marion**, pour toutes nos chorégraphies (alors nommées « choré ») improbables et à semi-avouées à l'heure actuelles, pour tous nos éclats de rire à en tomber des chaises ! **A Elsa et Marie**, vous avez été des modèles pour moi, à **Vincent** et **Marie**, merci pour toute votre gentillesse et générosité. **A Léo**, à tous ces bons moments partagés.

A la famille Dubost, merci pour tous ces bons moments, toute votre bienveillance tout au long de ma vie (sans oublier pour tout ce Pouyanne !), **Clément et Mathilde**, à tous ces premiers de l'an / jours estivaux au cours desquels on s'est bien marrés !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES.....	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	12
1. Épidémiologie des métastases osseuses	12
2. Physiopathologie des métastases osseuses	12
3. Imagerie des métastases osseuses.....	15
4. Prise en charge thérapeutique antalgique	16
5. Prise en charge oncologique spécifique	16
6. Evolution des métastases osseuses sous traitement par ICI.....	18
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	21
INTRODUCTION:	22
PATIENTS AND METHODS:	23
RESULTS:	25
DISCUSSION:.....	29
TABLES ET FIGURES.....	34
PERSPECTIVES.....	44
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	45

TABLE DES ILLUSTRATIONS

INTRODUCTION:

Figure 1. Mécanismes de l'invasion métastatique	13
Figure 2. Résorption osseuse dans le cadre des métastases lytiques	14
Figure 3. Résorption osseuse dans le cadre des métastases condensantes	15
Figure 4. Blocage du système d'inhibition de la réponse immunitaire par les inhibiteurs du check-point immunitaire	17

ARTICLE SCIENTIFIQUE:

Figures :

Supplementary data.....	34
Figure 1: Flow Chart.....	35
Figure 2: Bone metastasis at ICI introduction and at month 12.	36
Figure 3: Example of “pseudoprogression” on bone metastasis.....	37

Tableaux :

Table 1. Baseline characteristics and oncological outcomes	38
Table 2. Bone metastases	40
Table 3. Radiological data	41
Table 4. Pain and analgesics	42
Table 5. Characteristics and outcomes according to bone metastases evolution under ICI	43

LISTE DES ABREVIATIONS

SRE = Skeletal-related events
SDF-1 = Stroma cell-derived factor-1
PTHrP = Parathyroid hormone related protein
RANKL = Receptor activator of nuclear factor- κB ligand
TGF = Transforming growth factor
IL = Interleukine
VEGF = Vascular endothelial growth factor
ETAR = Endothelin A receptor
DKK-1 = Dickkopf 1
IRM = Imagerie par résonnance magnétique
RECIST = Response evaluation criteria in solid tumors
AMM = Autorisation de mise sur le marché
ICI = Immune checkpoint inhibitor
CPA = Cellule présentatrice de l'antigène
CTLA-4 = Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
PD-1 = Programmed cell death protein 1
PD-L1 = Programmed death ligand 1
TIGIT = T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains
PERCIST = Positron emission tomography response criteria in solid tumors
iRECIST = Immune response evaluation criteria in solid tumors
NSAIDs = Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OS = Overall survival
PFS = Progression-free survival
HU = Hounsfield unit
IQR = Interquartile range

INTRODUCTION

1. Épidémiologie des métastases osseuses

La plupart des cancers ont une dissémination métastatique au cours de leur évolution. L'os en est la troisième localisation après le poumon et le foie (1). Les cancers les plus ostéophiles sont le sein, la prostate, le poumon, la thyroïde et le rein. 40% des patients ayant un cancer du poumon (2) et 60% des patients ayant un cancer de la prostate ou du sein ont des métastases osseuses (3), contrairement aux cancers digestifs peu ostéophiles. Les principaux sites métastatiques sont par ordre de fréquence le rachis, le bassin, la cage thoracique et les membres (préférentiellement le fémur). Les facteurs de risque de métastases osseuses sont le sexe masculin, la présence de métastases ganglionnaires, la taille de la tumeur primitive et une faible différenciation histologique (4).

La majorité des patients se plaignent de douleurs osseuses et plus de la moitié présenteront au cours de leur histoire oncologique un événement osseux, classiquement rapporté sous le terme de Skeletal-Related Events (SREs) dans la littérature : fracture, compression médullaire, chirurgie de décompression, radiothérapie antalgique ou de décompression ou hypercalcémie. Ces SREs sont ainsi responsables d'une augmentation de la morbidité des cancers liée à la douleur, l'impotence fonctionnelle ou à un éventuel déficit neurologique. Ils sont également responsables d'une augmentation de la mortalité en cas d'hypercalcémie maligne ou suite aux complications de l'immobilisation prolongée. En effet, on note dans le cancer du sein une augmentation du risque de décès chez les patientes ayant des métastases osseuses par rapport aux patientes n'ayant pas de localisation osseuse, particulièrement en cas de survenue d'un SRE (5).

2. Physiopathologie des métastases osseuses

La physiopathologie du tissu osseux en fait une localisation métastatique préférentielle (6). La dissémination métastatique résulte de trois mécanismes : l'échappement des cellules cancéreuses de la tumeur primitive, l'adhésion et l'invasion

de ces cellules dans les organes à distance (également appelé « homing ») et leur propagation au sein de ces organes (3).

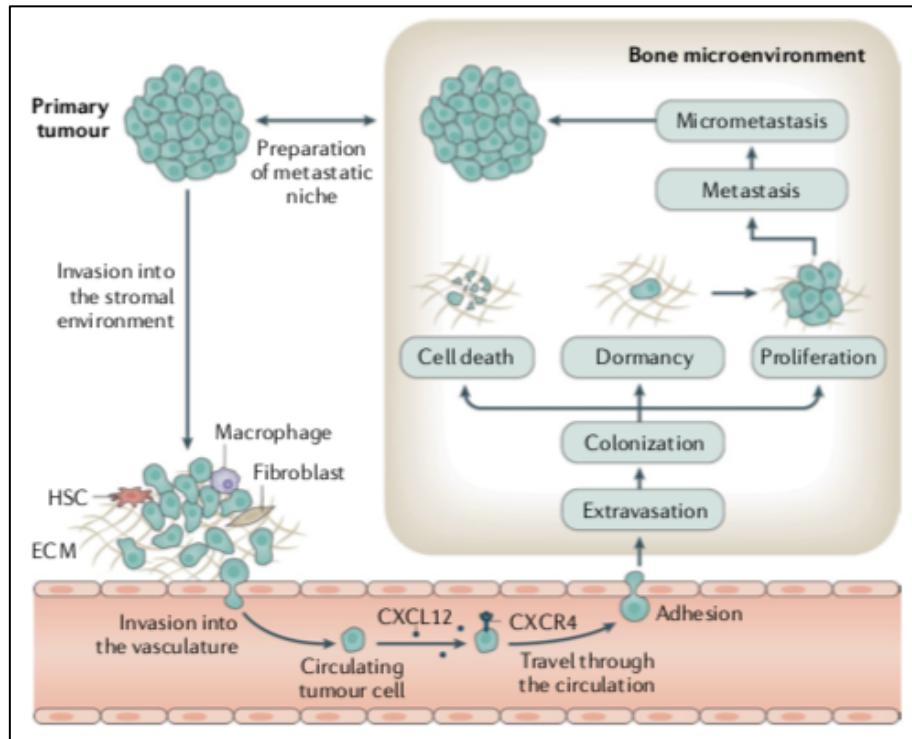


Figure 1. Mécanismes de l'invasion métastatique (D'après Robert E.Coleman, bone metastases, Nature Review, 2020)

Après dégradation de la matrice extra cellulaire de la tumeur primitive par les métalloprotéases, les cellules tumorales migrent dans des sites spécifiques ayant un microenvironnement propice (théorie du « Seed and soil » de Stephen Paget (7)(8)). La moelle osseuse constitue une niche prémetastatique de choix grâce à de nombreuses cellules impliquées dans l'invasion et la propagation métastatique (cellules hématopoïétiques et mésenchymateuses, cellules endothéliales, ostéoblastes, ostéoclastes) ainsi que sa matrice extracellulaire, où sont sécrétés des facteurs de croissance et cytokines.

Physiologiquement, les ostéoblastes sécrètent de grandes quantités de CXCL12 (ou stroma cell-derived factor 1 [SDF-1]). En contexte néoplasique, les cellules cancéreuses sécrètent du CXCR-4, récepteur du CXCL12 (9) (10). La liaison entre le CXCL12 et le CXCR-4 active une cascade de signalisation entraînant la sécrétion

d'intégrine, la stimulation des fibroblastes et des cellules endothéliales, permettant le « homing ».

Dans le cadre des métastases lytiques, l'invasion et la propagation sont médiées par des interactions paracrines entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement osseux. La Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP) est produite de façon relativement spécifique par les cellules cancéreuses dans le microenvironnement osseux. Elle augmente l'expression du Receptor Activator of Nuclear Factor- κB Ligand (RANKL), inhibe la sécrétion d'ostéoprotégérine et active l'ostéoclastogénèse. Les ostéoclastes activés résorbent l'os et relarguent du Transforming Growth Factor (TGF- β), stimulant à son tour la prolifération des cellules cancéreuses. De plus, les cellules cancéreuses sécrètent de l'interleukine (IL) 6, IL-8, IL-11 et du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), potentialisant l'effet de la PTHrP sur la résorption osseuse. Parallèlement, ce phénomène de résorption entraîne la libération de calcium ionisé et de phosphates, augmentant la sécrétion de la PTHrP et du TGF- β .

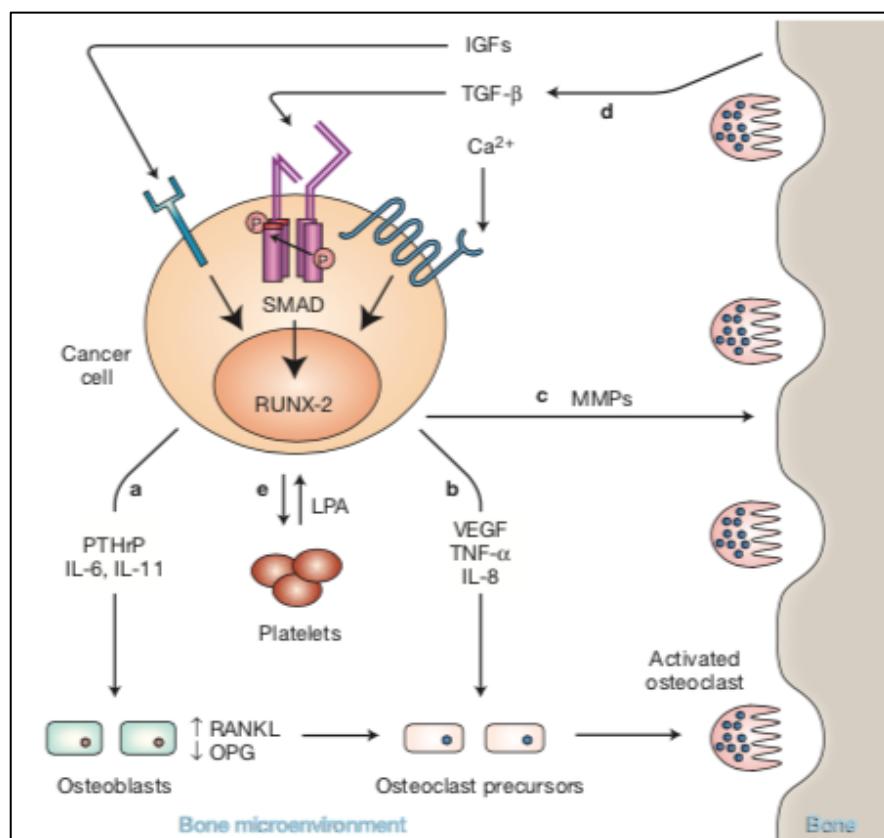


Figure 2. Résorption osseuse dans le cadre des métastases lytiques (d'après Gregory A. Cline et Theresa A. Guise, Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis, Expert Reviews in molecular medicine, 2008).

Concernant les lésions condensantes, l'invasion et la propagation sont favorisées par la production d'endothéline 1 des cellules cancéreuses qui se lie à son récepteur Endothelin A receptor (ETAR). Cette liaison permet d'activer la voie WNT en réduisant la production de son antagoniste, le Dickkopf 1 (DKK-1), et augmente ainsi l'activité des ostéoblastes (11).

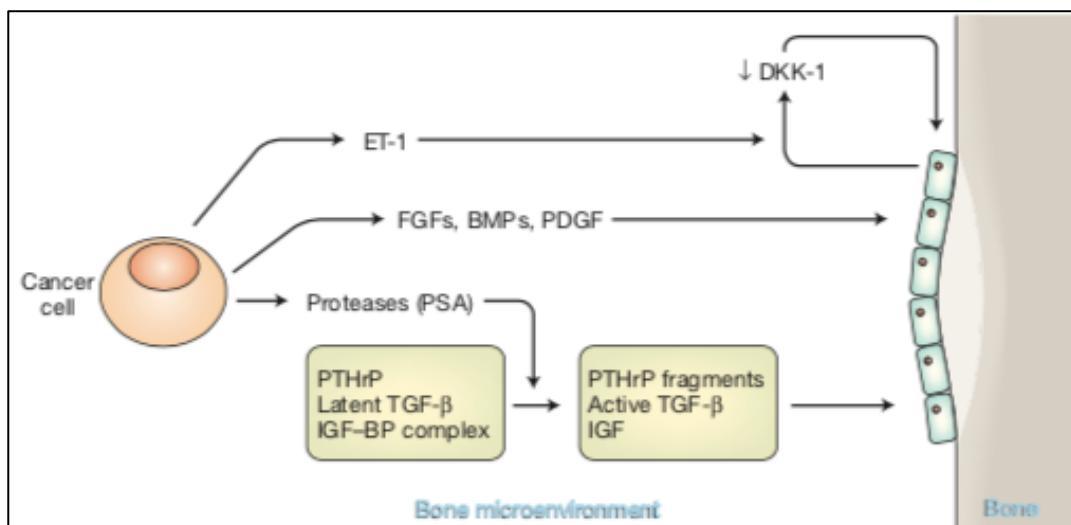


Figure 3. Résorption osseuse dans le cadre des métastases condensantes (d'après Gregory A. Clines et Theresa A. Guise, Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis, *Expert Reviews in molecular medicine*, 2008).

3. Imagerie des métastases osseuses

Le diagnostic de métastase osseuse peut être fortuit dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer primitif. Il peut également être évoqué sur les symptômes rapportés par le patient ainsi que sur l'examen clinique du praticien mais nécessite l'appui d'examens radiologiques. La radiographie est le plus souvent le premier examen réalisé mais, par son manque de sensibilité et spécificité, nécessite fréquemment l'apport du scanner, de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) ou de la scintigraphie (12). Dans la suite de l'histoire de la maladie, les examens radiologiques participent au suivi des lésions (13) et les métastases osseuses sont parfois incluses dans le RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), permettant ainsi de suivre l'évolution globale du cancer.

4. Prise en charge thérapeutique antalgique

La prise en charge des métastases osseuses et des évènements osseux constitue un challenge thérapeutique. La douleur peut être traitée par des antalgiques conventionnels, des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des bisphosphonates et autres traitements anti résorbeurs (14). En effet les bisphosphonates se sont révélés efficaces sur les douleurs osseuses, sur l'apparition de SRE, sur l'apparition de nouvelles métastases osseuses, mais se sont également avérés bénéfiques en terme de survie et sur la durée d'évolution sans progression de la pathologie tumorale, probablement par leurs effets apoptotiques antiprolifératif sur les cellules cancéreuses. (15)

Les techniques de radiologie interventionnelle (16) (17), la radiothérapie (18) ou encore la chirurgie (19) peuvent également être nécessaires. Au vu de la complexité de la prise en charge antalgique des métastases osseuses, les décisions thérapeutiques sont le plus souvent prises au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire.

5. Prise en charge oncologique spécifique

Chimiothérapie et thérapies ciblées constituent les lignes thérapeutiques classiques. Cependant depuis 2011, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des premiers inhibiteurs de check-point immunitaire (ICIs) ciblant le Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) (l'ipilimumab) s'est avérée être une réelle révolution oncologique (Rapport INCA 2018). Depuis, d'autres ICIs ont été mises sur le marché : les anti Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab et cemiplimab), ainsi que des anti Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab et durvalumab).

Ces traitements ont pour but de restaurer l'immunité anti-tumorale physiologique, détournée au profit des cellules tumorales en condition néoplasique. En effet, le système immunitaire a une action anti-tumorale physiologique débutant par la reconnaissance des antigènes tumoraux présentés aux lymphocytes T par la cellule présentatrice d'antigènes (CPA). Ce premier signal est ensuite renforcé par un second signal de co-activation, déclenchant la réponse immunitaire anti-tumorale. Ce mécanisme est régulé par un système de rétrocontrôle immunitaire (check-point immunitaire) médié entre autre par les liaisons entre le CD80/86 (également appelé B7) de la CPA et le CTLA-4 du lymphocyte T ainsi que par le PD-1 de la CPA et PD-L1

lymphocytaire. Ce mécanisme d'inhibition est détourné par les cellules tumorales qui possèdent une protéine PD-L1 et qui, par la formation du complexe PD-1/PD-L1 inhibent la réponse lymphocytaire T anti-tumorale.

Les ICI sont des anticorps monoclonaux bloquant qui se fixent sur le CTLA-4, le PD-1 et le PD-L1 et restaurent ainsi l'action anti-tumorale du système immunitaire. D'autres mécanismes d'action de ces traitements sont suspectés notamment l'intervention dans le cycle cellulaire, particulièrement celui des ostéoclastes. Il existe plusieurs autres checkpoint immunitaires, activateurs (ex. OX40/OX40L) ou inhibiteurs (ex. TIGIT, LAG3), pour lesquels des anticorps sont en voie de développement.

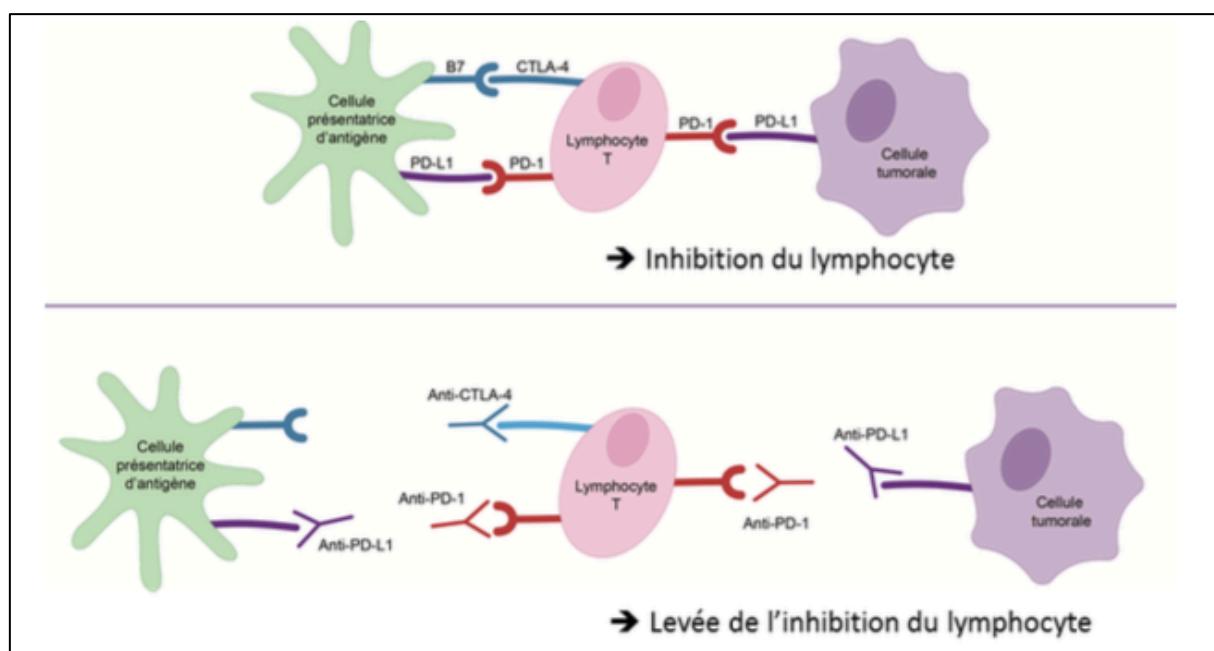


Figure 4. Blocage du système d'inhibition de la réponse immunitaire par les inhibiteurs du check-point immunitaire (d'après le Rapport INCA 2018).

La généralisation de la prescription des ICIs a entraîné une diminution de la mortalité dans le mélanome et le cancer du poumon. Du fait de l'augmentation de la survie dans ces cancers, nous assistons actuellement à une augmentation des complications apparaissant sur le long terme, comme les métastases osseuses (20).

Toute la difficulté réside maintenant dans l'amélioration de la prise en charge de la qualité de vie des patients, en particulier dans la prise en charge des métastases osseuses. Le rôle des ICIs dans l'ostéoclastogénèse laisse penser que ces traitements

révolutionnaires sur le plan oncologique pourraient également avoir un impact sur la qualité de vie des patients (21).

6. Evolution des métastases osseuses sous traitement par ICI

Au cours de leur suivi, les patients bénéficient de contrôles radiologiques réguliers afin d'évaluer leur réponse oncologique. Cette évaluation est standardisée par le RECIST, comparant les lésions sur leur taille au fil du suivi et classant la réponse comme complète, partielle, ou concluant au contraire à une progression tumorale. Cependant, il est établi que la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie peuvent entraîner un changement d'aspect des lésions osseuses (sclérose ou condensation) sans modification de taille, mettant ainsi en évidence les limites du RECIST et nécessitant la création de critères alternatifs comme le PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors), basé non pas sur la réponse morphologique mais sur la réponse métabolique (22). De plus, l'utilisation croissante de l'immunothérapie a mis en évidence de nouveaux profils de réponse avec notamment des « pseudoprogressions », motivant la modification des critères originaux et la création du iRECIST intégrant ces nouvelles observations, mais ne prenant pas en compte les lésions osseuses (23).

Il n'existe à l'heure actuelle que très peu de données sur l'évolution des métastases osseuses sous immunothérapie ce qui a motivé ce travail dont l'objectif principal était d'étudier précisément le profil de réponse radiologique des métastases osseuses sous ICI. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de l'ICI sur la douleur, la consommation d'antalgique, les SRE, la calcémie, les phosphatasées alcalines, ainsi que l'évolution de la mortalité chez les patients bénéficiant d'un traitement concomitant par dénosumab.

REFERENCES

1. Debiais F. Données épidémiologiques et cliniques des métastases osseuses. Oncologie. 2015;17(3):63-8.
2. Jacoulet P. Métastases osseuses des cancers bronchopulmonaires. Rev Mal Respir Actual. 2015;7(4):445-54.
3. Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e7.
4. Zhang C, Mao M, Guo X, Cui P, Zhang L, Xu Y, et al. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):238.
5. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(1):231-8.
6. Sowder ME, Johnson RW. Bone as a Preferential Site for Metastasis: BONE AS A PREFERENTIAL SITE FOR METASTASIS. JBMR Plus. 2019;3(3):e10126.
7. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989;8(2):98-101.
8. Fidler IJ, Poste G. The “seed and soil” hypothesis revisited. Lancet Oncol. 2008;9(8):808.
9. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. Oncogene. 2016;35(7):816-26.
10. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. Nat Rev Dis Primer. 2020;6(1):83.
11. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses et nouvelles cibles moléculaires impliquées dans le remodelage osseux. Bull Cancer (Paris). 2013;100(11):1083-91.
12. Amoretti N, Thariat J, Nouri Y, Foti P, Hericord O, Stolear S, et al. Sémiologie des métastases osseuses en radiologie conventionnelle. Bull Cancer (Paris). 2013;100(11):1109-14.
13. Feydy A. Imagerie des métastases osseuses : quels examens effectuer ? Rev Rhum Monogr. 2017;84(2):121-9.
14. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 2015;386(10001):1353-61.

15. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Lithoxopoulou H, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer*. 2009;125(7):1705-9.
16. Laredo J-D, Chiras J. Radiologie interventionnelle dans les métastases osseuses. 2018;18.
17. Hayek G, Kastler B. Interventional radiology for treatment of bone metastases. *Cancer/Radiothérapie*. 2020;24(5):374-8.
18. Thariat J, Boudabous M. L'effet abscopal, synergie entre immunothérapie et radiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(11):1071.
19. Bonnevialle P, Descamps J, Niglis L, Lebaron M, Falguieres J, Mericq O, et al. Surgical treatment of tibial metastases: Retrospective, multicenter, observational study of 25 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(6):1039-45.
20. C. D, C.B. C. Prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Rev Mal Respir Actual*. 2020;12(2):2S223-32.
21. Wang K, Gu Y, Liao Y, Bang S, Donnelly CR, Chen O, et al. PD-1 blockade inhibits osteoclast formation and murine bone cancer pain. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3603-20.
22. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 2010;80-92.
23. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-52.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Evolution of bone metastases in patients treated with checkpoint inhibitors.

ABSTRACT

Objectives: To investigate the evolution of bone metastases in patients with cancer treated by immune checkpoint inhibitors (ICI).

Patients and Methods: We conducted a single-center retrospective study including cancer patients with bone metastases treated with ICI at our institution between January 2014 and September 2019, with available imaging data. Clinical and biological data were collected from medical records and independent expert review of imaging was performed. Targeted and non-targeted lesions were identified and followed as bone responder or non-responder. Comparisons between groups were performed with Student's t-test or Mann-Whitney test.

Results: 48 patients were included in the final analysis, with lung cancer (n=23), renal carcinoma (n=11) and melanoma (n=9) as most represented cancer type. Half of the patients experienced stability, condensation or peripheral sclerosis of bone lesions. We observed an initial progression before stabilization with or without sclerosis of bone lesion for 19% of patients (pseudoprogression). There was an association between bone response and global oncological outcomes (RECIST tumor responses, overall survival and progression free survival). Bone responder patients had a significant decrease in morphine and co-analgesic prescription as well as a significant decrease of alkaline phosphatases compared to non-responder patients.

Conclusion: Bone response was observed in half of patients with available imaging and follow-up after 3 months of ICI treatment, with often a sclerosis observed from month 3, in all tumor types. Some patients experienced a pseudoprogression of bone lesions such as previously described in primary tumor and other metastatic sites. Response was associated with improvement of pain and survival.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors, bone metastases, condensation, peripheral sclerosis, pseudoprogression.

INTRODUCTION

Bone metastases is one of the most common localization of metastasis with lung and liver (1). Overall, 40% of lung cancer patients and 60% of prostate or a breast cancer patients have bone metastasis (2), with spine, pelvis, thorax and members as frequent sites. Risk factors are male gender, lymphatic metastasis, size of primitive tumor, and poorly differentiated histology (3). Bone metastases increase morbidity and mortality. Indeed, most patients suffer from pain and more than 50% of them will experience a Skeletal-Related Events (SRE) such as fracture, medullary compression, surgery, radiation therapy or hypercalcemia, which may be life-threatening and alter both quality of life and survival. Management of bone metastases and SRE is usually discussed in multidisciplinary team meetings, combining conventional analgesics, steroids or non steroid anti inflammatory drugs (NSAIDs), bone targeted agents (4), radiological intervention (5), radiation therapy or surgery.

This preferential localization can be explained by bone tissue physiopathology (6). Metastasis is the result of three mechanisms which are cells escape from the primary tumor, adhesion and invasion of a distant organ and propagation (2). Indeed, after degradation of primary tumor tissue by matrix metalloproteinases, tumor cells migrate in specific sites with a favourable microenvironment (the Paget's « seed and soil » hypothesis (7)(8)). Bone marrow constitutes a pre-metastatic niche with hematopoietic and mesenchymal stem cells, endothelial cells, osteoblasts, osteoclasts, and bone matrix secreting growth factors and cytokines. Then, adhesion is mediated by CXCL12/CXCR4 pathway, integrin secretion, stimulation of fibroblasts and endothelial cells (9)(10). For lytic metastases, invasion and propagation are mediated by the cancer cells secretion of parathyroid hormone-related protein, which increases Receptor Activator of Nuclear Factor- κB Ligand (RANKL) and activate osteoclasts. Activated osteoclasts release Transforming Growth Factor (TGF-β) and stimulate cancer cells. For osteoblastic metastases, these phenomena are mediated by cancer cells secretion of endothelin 1 binding with Endothelin A Receptor (ETAR), activating the WNT pathway and increasing osteoblastic activity (11).

Chemotherapy and targeted therapy are classic cancer treatments, with sclerosis of lytic bone metastases reported under treatment. However, assessing the response of

bone metastases remains challenging and specific criteria have been developed like PERCIST. They are focusing on changes in bone modelling rather than changes in tumor volume (12). In 2011, the marketing authorization of the first checkpoint inhibitor (ICI) targeted cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), ipilimumab, was a real revolution in oncology (13). Then, several ICIs were commercialized: nivolumab, pembrolizumab and cemiplimab targeting programmed cell death 1 (PD-1) and atezolizumab, avelumab and durvalumab targeting its ligand (PD-L1). By releasing the brake on immune cells, these new therapeutic approaches restore the antitumoral activity and may lead to prolonged remission. Owing to their mechanism of action and possible recruitment of inflammatory cells in tumor bed, atypical pattern of response such as pseudoprogression may be observed. To better identify such phenomenon, a modified set of Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (iRECIST) has been developed (14) (**Supplementary data**).

So far, data on evolution of bone metastases under ICI remains scarce. Therefore, we aimed to assess specifically the evolution of bone metastases in cancer patients treated with ICI, including radiological changes through a complete review of CT-scan, but also clinical (pain, use of analgesics, SRE) and biological (calcium level, alkaline phosphatases) changes.

PATIENTS AND METHODS

Study design

We conducted a single center retrospective study on cancer patients treated with ICI in Bordeaux University Hospital between January 2014 and September 2019. Patients receiving ICI were identified through the pharmacy service of the hospital. All medical records were screened and patients with bone metastases at ICI introduction were included. Exclusion criteria were death < 3 months, new therapeutic line < 3 months, follow-up < 3 months, lack of radiological data, confounding diagnosis and bone lesion due to contiguous tumor invasion. After independent expert review of imaging (R.M.), patients were also excluded if the diagnostic of bone metastasis was uncertain.

Data collection

Demographic, oncological, clinical and biological data collected from medical records were: gender, age at the introduction of ICI, performance status, cancer type, localization of metastasis at the introduction of ICI, type of ICI and line of treatment, previous or concomitant chemotherapy, targeted therapy or radiation therapy, tumor response according to RECIST, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), occurrence of SRE (fracture, medullary compression, surgery, radiation therapy or hypercalcemia), radiological percutaneous intervention (vertebroplasty, ablathermy and/or embolization), bisphosphonates and denosumab prescription. Pain, use of analgesics, calcium level (corrected for serum albumin), and alkaline phosphatase level were collected at baseline, and after 3,6 and 12 months follow-up. Pain was evaluated by one investigator (E.G.) with an half-quantitative method due to the lack of standardized data in medical records (0: no pain without analgesic or with grade 1 analgesic; 1: no pain with grade 2 or 3 analgesic; 2: moderate pain without analgesic or with grade 1 analgesic; 3: moderate pain with grade 2 or 3 analgesic; 4 = severe pain). Analgesia was measured with 3 criteria: grade 1 analgesic consumption, co-analgesic consumption and morphine consumption (in morphine equivalent).

Radiological evaluation

All patients had CT-scan data available on Bordeaux University Hospital software at baseline and at month 3, eventually at months 6 and 12 to assess bone metastases. These radiological data were independently reviewed by a radiologist with expertise in osteoarticular imaging (R.M.). For each patient, one or maximum two lytic or blastic bone target lesions were identified on CT-scan when possible, with a longest diameter $\geq 10\text{mm}$, allowing assessment of size, density and aspect of bone lesions on baseline and follow-up imaging. Size was measured in millimetres, density in Hounsfield unit (HU) and aspect was classified as stability, condensation, peripheral sclerosis, condensation and peripheral sclerosis or lysis.

Non-target lesions were also identified and followed on their size and morphological aspect. Size was evaluated as stable, unequivocal progression or regression. Morphological aspect was classified as stable, condensation, peripheral sclerosis, condensation and peripheral sclerosis, or lysis. Then, including target and non-

target lesions, a global evolution of bone metastases was done: stable, progression, partial, completed or dissociated response.

Progression was defined by at least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions (with reference to the smallest sum on study), unequivocal progression of non-target lesions or appearance of one or more new lesions. Complete response corresponds to disappearance of all target and non-target lesions. Partial response corresponds to at least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions (with reference to baseline sum diameters) or positive changes in morphology (i.e. condensation and/or peripheral sclerosis). Stable disease was considered when neither sufficient shrinkage to qualify for partial response or sufficient increase to qualify for progression and persistence of one or more non-target lesion(s). Dissociated response corresponds to dissociated evolution between target and/or non-target lesions.

Furthermore, according to bone metastases evolution under ICI, patients were classified as responders or non-responders to allow comparison of several characteristics and outcomes between both groups. Patients were considered as responders if: 1) a partial or compete response was noticed at month 3 on bone metastases, or 2) There was an initial stability or progression on bone metastases followed by a partial or compete response.

Statistical analysis

Quantitative variables were presented as median with range or interquartile range (IQR); qualitative variables were presented as numbers and percentages. The comparisons between patients experiencing bone metastases response versus patients with no evolution or progression were performed using Student's t-test or Mann-Whitney test when appropriate. Analyses were performed using SPSS software version 23.0 (IBM Corporation). P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among the 1108 patients who received ICI therapy between January 2014 and September 2019, 192 patients with bone metastases were included (**Figure 1**). After review of medical records 124 patients were excluded for death or ICI discontinuation <3 months (n = 77/124, 62%), missing clinical or radiological data (n = 44/124, 35%),

other confounding diagnosis (myeloma n = 1, other cancer without ICI marketing authorization n = 1) or only local invasion (n = 1), then 20 patients were secondary excluded after radiological review due to an uncertain diagnosis of bone metastases. Finally, 48 patients were included in the analysis.

Demographic data:

Patient characteristics are shown in **Table 1**. There was a majority of men (n = 36/48, 75%), with a median age of 61 years (IQR [54-70]). The most represented cancer type was lung cancer (n = 23/48, 48%). No patient has an isolated bone metastasis without visceral localization. They had more often an isolated site of visceral metastasis like lymph node (n = 6), liver (n = 4), brain (n = 1) or other site (n = 22) and sometimes several visceral metastasis (n = 15). ICI was usually prescribed as second line therapy (n = 26/48, 54%) and a majority of patients received nivolumab (n = 31/48, 65%) with a median duration of 10 months (IQR 5-21 months). No patient had concomitant chemotherapy but few patients had concomitant targeted therapy (n = 3/48, 6%). The principal reason of ICI interruption was inefficiency (n = 30/48, 62%). During the interest period, 21 patients (44%) died, with a median OS of 17 months (IQR: 9-34 months).

Evolution of bone metastases under ICI:

Almost half of the patients had single bone metastasis (n = 22/48, 46%), as detailed in **Table 2**. Preferential site was spine (n = 33/48, 69%). Most had at least one SRE (n = 26/48, 54%), mainly radiation therapy (for analgesic or decompressive indications). Two patients received bisphosphonates for bone metastases, one previously and one concomitant to ICI therapy. All patients with melanoma (n = 9/48, 19%) and only two patients with other cancer (kidney and bowel) were receiving concomitant denosumab.

At the introduction of ICI (**Table 3**), the median size of target lesions was 24mm (range: 10 to 85mm), then increased to 26mm (range: 0-72mm) at month 3 and 32mm (range: 0-111mm) at month 6. At month 12, median size was 28mm, ranging from 0 to 45mm. Median density of target lesions was 89HU (range: 19-254HU) at baseline, 85HU (range: 18-838HU) at month 3, 91,5HU (range: 21-490HU) at month 6 and 68HU (range 12-395HU) at month 12. Under ICI treatment, the majority of target lesions had a

positive evolution, being stable at months 3 and 6 with peripheral sclerosis at month 12 (**Figure 2**). Regarding non-target lesions, half had a stable size and density during the follow-up. Condensation and peripheral sclerosis were noticed in about 20% of non-target lesions.

Partial response was the most frequent global evolution of bone metastases under ICI at month 3, 6 and 12. Number of complete response on bone metastases increased over time: 1/47 (2%) at month 3, then 3/39 (8%) at month 6 and n= 5/28 (18%) at month 12. Accordingly, progression rate decreased: 16/47 (34%) at month 3, then 13/39 (33%) at month 6 and 3/28 (11%) at month 12. Occurrence of new bone metastasis also decreased during the follow-up: 6/47 (13%) at month 3 then 4/39 (10%) at month 6 and 1/28 (3%) at month 12. Of note, 9 of 48 patients (19%) experienced an initial progression of bone metastases then stabilization with or without condensation and/or peripheral sclerosis, such as the so-called “pseudoprogression” phenomenon (**Figure 3**).

Pain and analgesics:

During the follow-up, an increasing rate of patients had a pain evaluated to 0/4: 12/34 (35%) at baseline, then 15/30 (50%) at month 3, 12/24 (50%) at month 6, and 11/ 16 (69%) at month 12 (**Table 4**). While 10/34 (29%) had a pain evaluated at 4/4 at baseline, the percentage of patients with this maximal pain decreased over time: 4/30 (13%) at month 3, then 6/24 (25%) at month 6 and 1/16 (6%) at month 12.

The most prescribed painkiller was acetaminophen, which was often taken at the patient's request. Overall, morphine consumption decreased with a median of 10mg/day at baseline (IQR 0-60mg/day), 6mg/day at month 3 (IQR 0-50mg/day), and 0mg/day at month 6 (IQR 0-80mg/day) and at month 12 (IQR 0-45mg/day). Co-analgesics most often prescribed were neuropathic pain treatment (pregabalin), glucocorticoids and NSAIDs. Local treatment was exceptionally applied, most often lidocaine topics and only one patient used Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. There is an increase of morphine consumption for patients with a pseudoprogression evolution of bone metastases.

Outcomes according to bone metastases evolution:

A total of 23 patients have bone metastases response and 25 patients did not have any evolution of bone metastases or experienced progression without difference between cancer type (**Table 5**). None experienced hyper-progression on bone metastases. Between responders and non-responders patients, there was no significant difference for age, cancer type, previous treatment, concomitant radiation therapy, use of bone targeted therapy or number of SRE. Of note, in patients receiving combination of ICI, 3 were considered as bone responders and 2 as non-responders. Patients with no bone metastases response had worse oncological outcomes according to the RECIST evaluation with 6/25 patients (24%) having tumor progression while only 2/23 patients (9%) in the bone metastases responder group ($p=0.005$). We also noticed a higher frequency of RECIST dissociated response for bone metastases in the non-responders group. Both OS and PFS were significantly longer in the bone responders group (respectively $p = 0.002$ and $p < 0.0001$).

There was no difference in consumption of grade 1 analgesics between groups, but a significant reduction of morphine use at months 3 and 6 in bone metastases responders (median dosage of 0mg/day versus 20mg/day at month 3 and 46mg/day at month 6 for non responders patients, $p = 0.03$ and $p = 0.0025$ respectively).

There was also a significant reduction of co-analgesic consumption at month 3 prescribed in 4/23 patients with bone metastases response (17%) versus 16/25 non-responders patients (64%) ($p = 0.003$).

Regarding routine biological data, there was no significant difference on corrected calcium level according to bone metastases response. While baseline alkaline phosphatase level was similar between groups, a significant decrease was noticed at months 3, 6 and 12 in bone metastases responders patients: median value of 85 IU/l for responders versus 124 IU/l for non-responders ($p = 0.005$) at month 3, 78 IU/l for responders versus 109 IU/l for non-responders ($p = 0.04$) at month 6, and 79 IU/l for responders versus 93 IU/l for non-responders ($p = 0.05$) at month 12. Of note, patients receiving bone-targeted agents (bisphosphonates or denosumab) had a lower baseline alkaline phosphatase level than patients without (median 82 IU/l versus 102.5 IU/l, $p=0.004$). It remained lower but non statistically different during the follow-up (median 76 IU/l versus 102 IU/l, $p=0.13$ at month 3; median 74 IU/l versus 96.5 IU/l, $p=0.3$ at month 6 and median 73 IU/l versus 86 IU/l, $p=0.3$).

DISCUSSION:

To our knowledge, this study is the first-one focusing on the bone metastases evolution under ICI. We found that half of the patients with available imaging and follow-up after 3 months of ICI treatment experienced stability, condensation or peripheral sclerosis of bone lesions in various tumor types. As expected, there was an association between bone response and global oncological outcomes. Indeed, bone responders patients also had a better RECIST response, overall survival and progression-free survival. However, few patients were considered with tumor progression with RECIST criteria while experiencing bone metastases response under ICI. We also observed an initial progression before stabilization with or without sclerosis of bone lesion for 19% of patients. This phenomenon called “pseudoprogression” was first described with targeted therapy (15) and later with ICI on primary tumor and other metastatic sites, reflecting active tumor response with an initial recruitment of inflammatory cells within the tumor. Our data show that this phenomenon also exists for bone metastases, but not correlated with pain or analgesic consumption. Therefore, the challenge is not to consider this initial evolution as a tumor progression (10).

This study highlights a difference between evaluation of bone metastasis by a general radiologist and a radiologist specializing in osteoarticular imaging. Indeed, after expert and careful review, 9 patients (13%) were finally excluded of the analysis because they did not have bone metastasis, while mentioned in imaging reports. There were differential diagnoses such as osteoporotic fractures, benign tumors or inflammatory lesions, which could expose patients to an inappropriate change of oncologic therapy or local invasive treatments. Moreover, malignant pathologies are usually followed by radiologist according to iRECIST criteria, which do not include bone lesions as target lesions. Indeed this method requires measurable lesions, but bone metastases are often multiple and non-measurable (16), which can complicate the follow-up.

Bone responder patients had a significant decrease in morphine and co-analgesic prescription, without increase of pain, reflecting an improvement in the quality of life.

Furthermore, this study revealed a significant biological change with a decrease of alkaline phosphatases in bone responder patients while an increase in non-responders. However, 8% of patients had isolated hepatic metastasis and 31% several visceral metastases (including hepatic metastases), so this change of alkaline phosphatases may also be the indirect reflect of the ICI effect on hepatic metastases. Thus, the bone-specific isoform of alkaline phosphatase should be assessed in future prospective studies.

In our study, most received ICI in monotherapy, with only 5 patients receiving a combination of two ICI and 3 patients with concomitant targeted therapy. None received concurrent chemotherapy. However, studies shown a positive effect of combination (17) between ICI, targeted therapy (18) and chemotherapy (13)(19)(20)(21). Recent and future protocols often include combination treatments, notably in lung cancers. Indeed, inflammation caused by neoadjuvant or concomitant therapy released local antigen and increase immunogenicity of ICI. Therefore, the effect of such combinations on bone metastases should also be assessed in future studies.

Regarding concomitant radiation therapy, either for antalgic or local control, we did not observe any significant effect on bone metastases response. Of note, studies have shown a synergistic effect between radiation therapy and ICI, the so-called « abscopal effect » (22). Radiation therapy boosts immune system by released antigens and increases the efficiency of ICI (23). The small population size of our cohort may explain the absence of significant difference between the two groups.

It is now established that bone-targeted agents, bisphosphonates and denosumab, reduce skeletal morbidity (usually measured by SRE occurrence) in metastatic cancer patients (24). Recently, preclinical and clinical data supported a positive combination effect of RANKL blockade with ICI (25)(26)(27). In our study, analysis of such effect was not possible since there was a low rate of bone-targeted agents prescription. This may be explained by the high frequency of mono or oligometastatic bone lesions and different clinical practice between oncological departments (i.e. denosumab prescribed in all melanoma patients). Ongoing clinical trials are evaluating the combination of denosumab and ICI (NCT03161756, NCT03620019).

Unfortunately, specific evaluation of bone metastases is not included in outcomes measures and this would be worthwhile to assess.

Our study acknowledges some limitations, beyond its retrospective and monocentric design, with reporting and prescribing biases. Despite an initial high number of patients screened, our cohort was finally quite small, owing to the lack of imaging or uncertain diagnosis of bone metastases. Our conclusions on the increase of complete bone response can be biased by the death of patients with worse oncological evolution. Differences between the routine imaging interpretation and the second reading for this study highlight a part of subjectivity in radiological interpretation and possibly not always careful review of skeletal. That is why we chose objective radiological criteria as size, density and aspect of lesions performed by a radiologist specialized in osteoarticular imaging. Furthermore, there was no standardized assessment of pain, analgesic consumption or biological data in medical records, therefore we had to deal with semi-quantitative scale and missing data.

To conclude, this study showed a positive effect of ICI on the evolution of radiological bone metastases for half of the patients without difference between cancer type, which associated with an increased quality of life and survival. A complete and careful review on skeletal should be considered for bone metastatic patients under ICI, with often a sclerosis observed from month 3 and a possible pseudoprogression such as previously described in primary tumor.

REFERENCES

1. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20):6243s-9s.
2. Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. *Expert Rev Mol Med.* mars 2008;10:e7.
3. Zhang C, Mao M, Guo X, Cui P, Zhang L, Xu Y, et al. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):238.
4. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Lithoxopoulou H, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer.* 1 oct 2009;125(7):1705-9.
5. Hayek G, Kastler B. Interventional radiology for treatment of bone metastases. *Cancer/Radiothérapie.* août 2020;24(5):374-8.
6. Sowder ME, Johnson RW. Bone as a Preferential Site for Metastasis: BONE AS A PREFERENTIAL SITE FOR METASTASIS. *JBMR Plus.* mars 2019;3(3):e10126.
7. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* août 1989;8(2):98-101.
8. Fidler IJ, Poste G. The “seed and soil” hypothesis revisited. *Lancet Oncol.* août 2008;9(8):808.
9. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene.* 18 févr 2016;35(7):816-26.
10. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2020;6(1):83.
11. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* juin 2011;11(6):411-25.
12. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer.* 2010;80-92.
13. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2517-26.
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):e143-52.

15. Lind JSW, Postmus PE, Smit EF. Osteoblastic Bone Lesions Developing During Treatment with Erlotinib Indicate Major Response in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Brief Report. *J Thorac Oncol.* avr 2010;5(4):554-7.
16. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y, et al. Radiologic Measurements of Tumor Response to Treatment: Practical Approaches and Limitations. *RadioGraphics.* mars 2008;28(2):329-44.
17. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies—update 2017. *Eur J Cancer.* sept 2017;83:247-57.
18. Chen W, Li G, Hu Z, Zhu P, Zhang B, Ding Z. Significant response to anti-PD-1 based immunotherapy plus lenvatinib for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma with bone metastasis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* nov 2019;98(45):e17832.
19. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
20. Ariyan CE, Brady MS, Siegelbaum RH, Hu J, Bello DM, Rand J, et al. Robust Antitumor Responses Result from Local Chemotherapy and CTLA-4 Blockade. *Cancer Immunol Res.* févr 2018;6(2):189-200.
21. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* juill 2009;10(7):718-26.
22. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer.* mai 2018;18(5):313-22.
23. Coleman R, Hadji P, Body J-J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* déc 2020;31(12):1650-63.
24. Ahern E, Harjunpää H, Barkauskas D, Allen S, Takeda K, Yagita H, et al. Co-administration of RANKL and CTLA4 Antibodies Enhances Lymphocyte-Mediated Antitumor Immunity in Mice. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2017;23(19):5789-801.
25. Liede A, Hernandez RK, Wade SW, Bo R, Nussbaum NC, Ahern E, et al. An observational study of concomitant immunotherapies and denosumab in patients with advanced melanoma or lung cancer. *OncoImmunology.* 2 déc 2018;7(12):e1480301.
26. Angela Y, Haferkamp S, Weishaupt C, Ugurel S, Becker JC, Oberndörfer F, et al. Combination of denosumab and immune checkpoint inhibition: experience in 29 patients with metastatic melanoma and bone metastases. *Cancer Immunol Immunother.* juill 2019;68(7):1187-94.

TABLES ET FIGURES

	RECIST 1.1	iRECIST	PERCIST 1.0
No. target lesions	Up to 2 lesions per organ (maximum 5 lesions in total)	As in RECIST 1.1	One single lesion
Method of measurement	The longest diameter of lesions (≥ 10 mm), the maximal short axis diameter in lymph node (≥ 15 mm).	As per RECIST 1.1; however, new lesions are evaluated as per RECIST 1.1 but recorded separately and not included in the sum of measurements for target lesions identified at baseline)	The hottest single tumor lesion SUV of “maximal 1.2-cm-diameter volume ROI of the tumor” SUVpeak is at least 1.5-fold greater than SULmean liver +2 × SD in normal right lobe. If liver is abnormal, primary tumor should have uptake >2.0 × SULmean of blood pool.
Complete (metabolic) response	Disappearance of all target and nontarget lesions, all lymph nodes <10 mm in short-axis diameter	As per RECIST 1.1	Complete resolution of the ^{18}F -FDG uptake so that it was less than or equal to that of the mean liver activity.
Partial (metabolic) Response	$>30\%$ decrease in SOM, no new lesions	As per RECIST 1.1	Reduction of at least 30% in the SUVpeak and an absolute drop of 0.8 SULpeak units
Progressive (metabolic) disease	$>20\%$ increase of SOM of target lesions with an absolute increase of ≥ 5 mm in comparison to the nadir, appearance of new lesions	First RECIST 1.1 PD results in iUPD, needs to be confirmed by follow-up examination (see below)	Increase of at least 30% in SUL peak and an absolute increase of 0.8 SUL peak units
Stable (metabolic) disease	Neither PD, PR, nor CR	As in RECIST 1.1	None of the above
New lesions	Results in PD	Results in iUPD and needs to be confirmed (see below)	Results in PMD
Confirmation of PD	Not required (unless equivocal)	Required after 4–8 wk; iUPD results in iCPD if new lesions appear or an increase of size of new lesions (>5 mm for SOM) or un-equivocal progression of nontarget lesions	Not required (unless equivocal)

Supplementary data: Summary of RECIST 1.1, iRECIST and PERCIST 1.0. *Clinical Nuclear Medicine* 44(7):535-543, July 2019.

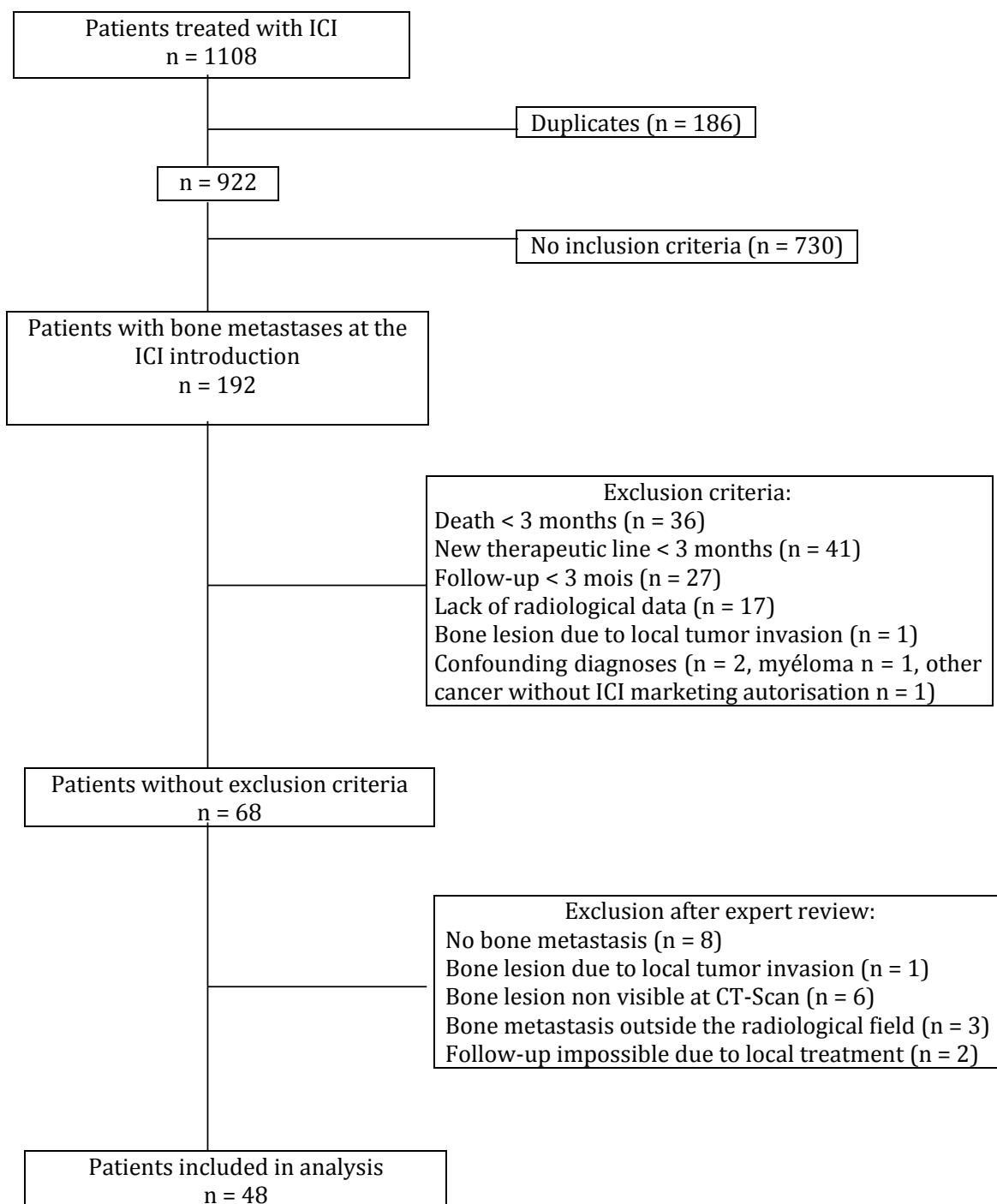


Figure 1: Flow Chart

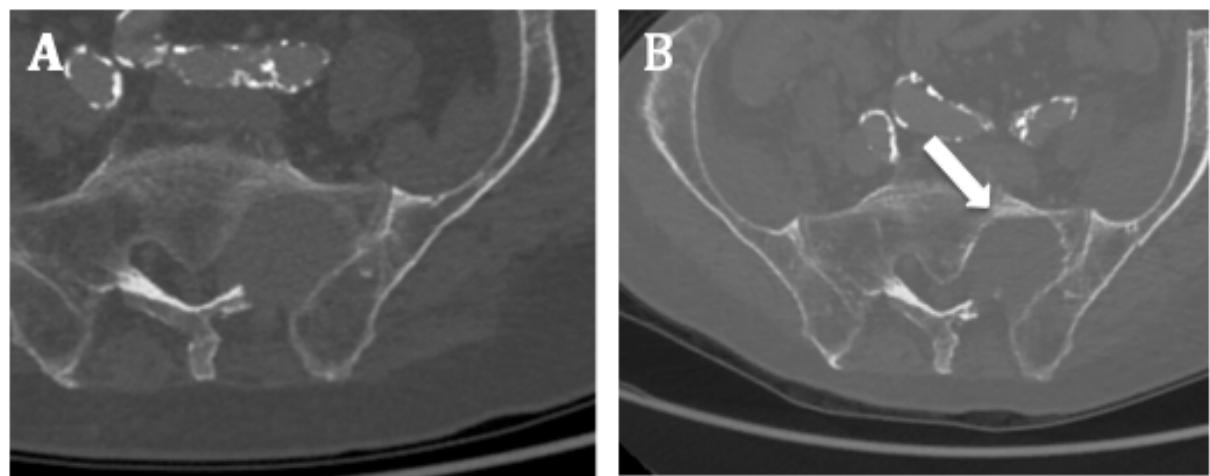


Figure 2: Bone metastasis A) at ICI introduction and B) at month 12. The arrow indicates peripheral sclerosis.

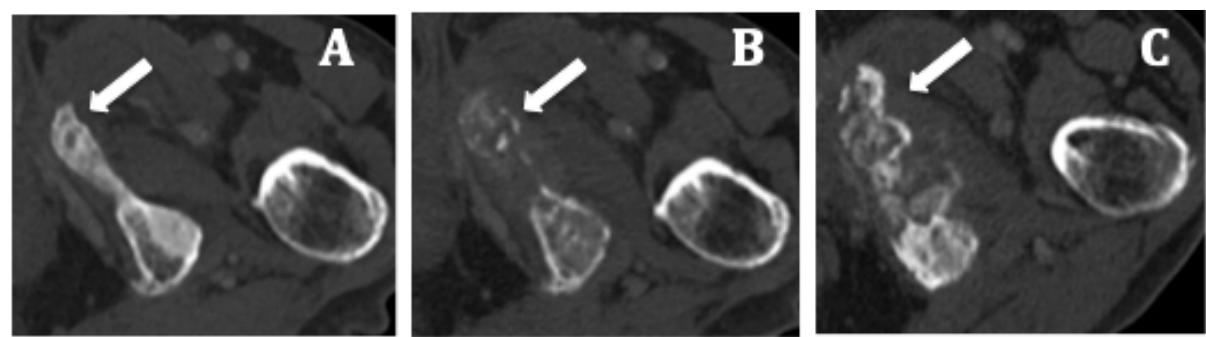


Figure 3: Example of “pseudoprogression” on bone metastasis A) at ICI introduction, B) at month 3 with an increase in size and C) at month 6 with condensation of the lesion.

Table 1. Baseline characteristics and oncological outcomes, n=48 (%)

Age, median (IQR), years	61 (54-70)
Gender	
Male	36 (75)
Female	12 (25)
Performance status*	
0	11 (24)
1	28 (61)
2	7 (15)
Cancer type	
Melanoma	9 (19)
Lung cancer	23 (48)
Renal carcinoma	11 (23)
Other solid cancer	5 (10)
Metastasis at the introduction of ICI	
Bone	48 (100)
Bone and single cerebral metastasis	1 (2)
Bone and single hepatic metastasis	4 (8)
Bone and single lymph node metastasis	6 (13)
Bone and other single visceral metastasis	22 (46)
Bone and several visceral metastasis	15 (31)
ICI therapy at baseline	
Nivolumab	31 (65)
Pembrolizumab	7 (15)
Anti PD-(L)1	5 (10)
Combination anti PD-(L)1 and anti CTLA-4	5 (10)
Previous treatment	
None	8 (17)
Chemotherapy	30 (62)
Targeted therapy‡	25 (52)
ICI duration, median (IQR), months	10 (5-21)
Cause of ICI discontinuation	
No discontinuation	9 (19)
Progression	30 (62)
Stable disease	3 (6)
End of intended protocol	2 (4)
Toxicity	4 (8)
Best RECIST evaluation	
Progression	8 (16)
Stable disease	22 (46)
Partial response	9 (19)
Complete response	2 (4)
Dissociated response	7 (15)
Progression	39 (81)
Time to progression, median (IQR), months	6 (2-12)

Death	21 (44)
Survival, median (IQR), months	17 (9-34)

* Missing data for 2 patients

3 patients with concomitant ICI and targeted therapy

ICI: immune checkpoint inhibitors; IQR: interquartile range; RECIST:
Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Table 2. Bone metastases, n(%)

Number of bone metastases	
1	22 (46)
2 or 3	12 (26)
>3	13 (27)
Localisation of bone metastases	
Spine	33 (69)
Pelvis	18 (38)
Thorax	19 (40)
Member	3 (6)
Skull	1 (2)
Previous bone radiation therapy	
	21 (44)
Previous hypercalcemia	
	9 (21)
Occurrence of skeletal-related events (SRE) under ICI*	
	26 (54)
Radiation therapy	15 (31)
Fracture	4 (8)
Fracture with neurologic complication	1 (2)
Surgery	7 (15)
Percutaneous treatment #	12 (25)
Bone-targeted therapy	
Previous bisphosphonate	1 (2)
Concomitant bisphosphonate	1 (2)
Concomitant denosumab	11 (23)
Calcium-vitamin D supplementation	
	13 (27)

*Number of patients with at least one SRE (some patients experienced multiple SRE)

vertebroplasty, ablathermy and/or embolisation

Table 3. Radiological data

	M0	M3	M6	M12
Target lesions	n=33	n=31	n=22	n=12
Size, median (range), mm	24 (10-85)	26 (0-72)	32 (0-111)	28 (0-45)
Density, median (range), HU	89 (19-254)	85 (18-838)	91,5 (21-490)	68 (12-395)
Aspect				
Stable		14 (45)	8 (36)	3 (25)
Condensation		5 (16)	3 (14)	1 (8)
Peripheral sclerosis		7 (23)	4 (18)	4 (34)
Condensation & peripheral sclerosis		5 (16)	6 (27)	3 (25)
Osteolytic		0 (0)	1 (5)	1 (8)
Non-target lesion*	n=37	n=36	n=29	n=17
Size				
Stable		18 (50)	14 (48)	10 (59)
Progression		14 (39)	10 (35)	3 (18)
Regression		4 (11)	5 (17)	4 (23)
Density				
Stable		18 (50)	15 (52)	6 (34)
Condensation		6 (17)	5 (17)	4 (22)
Peripheral sclerosis		4 (11)	4 (14)	4 (22)
Condensation & peripheral sclerosis		7 (19)	5 (17)	4 (22)
Osteolytic		1 (3)	0 (0)	0 (0)
Global evolution				
Stable		13 (28)	5 (13)	4 (14)
Progression		16 (34)	13 (33)	3 (11)
Partial response		17 (36)	16 (41)	15 (53)
Complete response		1 (2)	3 (8)	5 (18)
Dissociated response		0 (0)	2 (5)	1 (4)
New bone metastases		6 (13)	4 (10)	1 (3)
Initial progression then stabilisation				9 (20)

* osteolytic lesions n=21; osteoblastic lesions n=10; mixed lesions n=6

HU: Hounsfield units

Table 4. Pain and analgesics

Evaluation of pain	Baseline	M3	M6	M12
0	12 (35)	15 (50)	12 (50)	11 (69)
1	1 (3)	1 (3)	2 (8)	0 (0)
2	3 (9)	5 (17)	0 (0)	1 (6)
3	8 (24)	5 (17)	4 (17)	3 (19)
4	10 (29)	4 (13)	6 (25)	1 (6)
Analgesics consumption	Baseline	M3	M6	M12
No treatment	29 (63)	24 (52)	19 (49)	18 (64)
Acetaminophen	16 (46)	22 (48)	20 (51)	10 (36)
Nefopam	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0 (0)
Morphine equivalent, median (IQR), mg/day	10 (0-60)	6 (0-50)	0 (0-80)	0 (0-45)
No co-analgesia	28 (61)	26 (57)	22 (58)	19 (70)
Neuropathic pain treatment	6 (13)	9 (20)	4 (11)	2 (7)
Glucocorticoids	5 (11)	6 (13)	6 (16)	3 (11)
NSAIDs	5 (11)	7 (15)	4 (10)	1 (4)
Local treatment	1 (2)	2 (4)	3 (8)	2 (7)

* Lidocaine topics or Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

Table 5. Characteristics and outcomes according to bone metastases evolution under ICI, n(%)

	Bone metastases response (n=23)	Bone metastases no evolution/progression (n=25)	p
Age, median (IQR), years	61 (54-70)	60 (54-71)	0.9
Previous chemotherapy	15 (65)	15 (60)	0.7
Previous radiation therapy	11 (48)	10 (40)	0.6
Concomitant radiation therapy	6 (26)	9 (36)	0.4
Bone targeted therapy	8 (35)	5 (20)	0.25
Ca-vitD supplementation	9 (39)	4 (16)	0.07
Type of cancer			0.5
Melanoma	6 (26)	3 (12)	
Lung cancer	10 (44)	13 (52)	
Renal carcinoma	4 (17)	7 (28)	
Other cancers	3 (13)	2 (8)	
Tumor response RECIST			0.005
Progression	2 (9)	6 (24)	
Stable	10 (43)	12 (48)	
Partial or complete response	10 (43)	1 (4)	
Dissociated response	1 (5)	6 (24)	
Overall survival, median, months	not reached	14	0.002
Progression-free survival, median	12	3	<0.0001
SRE	13(57)	13(52)	0.8
Morphine equivalent, mg/day, median (IQR)			
M0	5(0-68)	10(0-60)	0.7
M3	0(0-25)	20(0-195)	0.03
M6	0(0-12,5)	46(0-220)	0.025
M12	0(0-30)	10(0-240)	0.3
Co-analgesics use			
M0	6 (26)	12 (48)	0.3
M3	4 (17)	16 (64)	0.003
M6	9 (36)	7 (30)	0.3
M12	4/19 (21)	4/8 (50)*	0.2
Corrected calcium level, median (IQR), mmol/l			
M0	2.44 (2.38-2.55)	2.48 (2.34-2.56)	0.9
M3	2.46 (2.31-2.51)	2.38 (2.29-2.46)	0.3
M6	2.42 (2.35-2.51)	2.42 (2.37-2.53)	0.5
M12	2.41 (2.34-2.47)	2.45 (2.37-2.53)	0.5
Alkaline phosphatase level, median (IQR), IU/l			
M0	93 (80-116)	98 (71-138)	0.7
M3	85 (66-105)	124 (86-193)	0.005
M6	78 (65-105)	109 (74-198)	0.04
M12	79 (69-92)	93 (84-153)	0.05

* 17 patients with missing data

ICI: immune checkpoint inhibitors; IQR: interquartile range

PERSPECTIVES

Ce travail avait pour but de suivre l'évolution des métastases osseuses sous inhibiteur de checkpoint immunitaire, et nous avons vu que ces traitements ont un effet bénéfique sur les lésions osseuses. Cependant il semble avoir ouvert la réflexion sur plusieurs problématiques.

Nous avons vu qu'il existe une importante discordance entre la lecture initiale des imageries et la relecture par un radiologue spécialisé en ostéo-articulaire. Cette différence existe au diagnostic de métastase osseuse ainsi que dans le suivi et peut impacter la prise en charge du patient. La place du radiologue spécialisé en ostéoarticulaire semble ainsi centrale dans la discussion autour de la prise en charge des métastases osseuses, tant pour le diagnostic que la prise en charge.

Cette notion est d'autant plus importante qu'existe ce phénomène de « pseudoprogression » pouvant être pris à tort pour une progression de la pathologie. En effet dans notre cohorte, environ la moitié des patients ayant ce profil d'évolution osseuse ont une survie sans progression supérieure à 6 mois, donc un pronostic oncologique plutôt favorable. Il semble donc crucial de ne pas méconnaître ce phénomène afin de ne pas interrompre prématurément l'immunothérapie, restant à l'heure actuelle une des meilleures alternatives thérapeutiques.

Nos constatations ont été limitées par le caractère rétrospectif de ce travail. En effet, nous avons parfois manqué de données radiologiques notamment la présence d'IRM ou d'imageries nucléaires qui auraient pu permettre de préciser au mieux l'évolution de ces lésions osseuses, l'évaluation strictement morphologique s'avérant insuffisante chez les patients traités par ICI comme nous l'avons vu.

De plus, un des critères de jugement secondaire était l'évaluation de l'évolution de la mortalité chez les patients traités par ICI et dénosumab, rendue impossible par la présence de multiples biais. Ce point semble pourtant fondamental, plusieurs études étant actuellement en cours sur l'effet des traitements anti-résorbeurs couplés aux ICIs, mais n'évaluent pas la réponse spécifique osseuse. Ainsi il semble intéressant de réaliser à l'avenir une étude prospective afin de pouvoir comparer au mieux l'évolution des patients sous dénosumab vis à vis des patients sous bisphosphonates, ainsi que d'en mesurer le retentissement osseux.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au 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 seront 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.

Évolution des métastases osseuses chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Objectif : Étudier l'évolution des métastases osseuses chez les patients atteints de cancer et traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI).

Patients et Méthodes : Dans le cadre d'une étude retrospective monocentrique, les patients atteints de cancer avec métastases osseuses et traités par ICI entre Janvier 2014 et Septembre 2019 ont été inclus, si les imageries étaient disponibles. Les données cliniques et biologiques ont été collectées à partir du dossier medical informatisé et une relecture des imageries a été réalisée de façon indépendante par un radiologue spécialisé en imagerie ostéo-articulaire. Des lésions cibles et non-cibles ont été identifiées lors de la mise sous ICI puis suivies à 3, 6 et 12 mois. Des comparaisons entre les patients avec ou sans réponse osseuse ont été réalisées avec test de Mann-Whitney ou test t de Student.

Résultats : 48 patients ont pu être inclus dans les analyses. Pour la moitié des patients on retrouvait une stabilité des lésions osseuses, avec condensation et/ou apparition d'une sclérose périphérique. Il existait une progression initiale en taille avant d'avoir une stabilité avec ou sans sclérose de la lésion osseuse pour 19% des patients, phénomène classiquement décrit comme « pseudoprogression ». On retrouvait une corrélation entre réponse osseuse et évolution oncologique globale (réponse tumorale évaluée par les critères RECIST, survie globale et survie sans progression). Pour les patients avec une réponse osseuse, on notait une diminution significative de la consommation en morphine et en co-analgésiques, mais également une diminution significative et précoce des phosphatases alcalines en comparaison avec les patients non répondeurs sur leur métastase(s) osseuse(s). En revanche, il n'y avait pas de différence notable sur la survenue d'événement osseux.

Discussion : L'évolution des métastases osseuses était favorable pour la moitié des patients traités par ICI, avec souvent une sclérose périphérique observée dès le 3^{ème} mois de traitement, mais possiblement un phénomène de pseudoprogression comme décrit préalablement avec les tumeurs primitives ou les métastases extra-osseuses. Cette réponse osseuse s'associait à une meilleure qualité de vie et survie. La relecture spécialisée apportait une réelle plus-value comparativement aux comptes-rendus initiaux.

Conclusion : Les métastases osseuses ont un profil de réponse particulier sous ICI, comme décrit dans les tumeurs primitives, avec une fréquente sclérose et possible pseudoprogression.

Evolution of bone metastases in patients treated with checkpoint inhibitors.

Objectives: To investigate the evolution of bone metastases in patients with cancer treated by immune checkpoint inhibitors (ICI).

Patients and Methods: We conducted a single-center retrospective study including cancer patients with bone metastases treated with ICI at our institution between January 2014 and September 2019, with available imaging data. Clinical and biological data were collected from medical records and independent expert review of imaging was performed. Targeted and non-targeted lesions were identified and followed as bone responder or non-responder. Comparisons between groups were performed with Student's t-test or Mann-Whitney test.

Results: 48 patients were included in the final analysis, with lung cancer (n=23), renal carcinoma (n=11) and melanoma (n=9) as most represented cancer type. Half of the patients experienced stability, condensation or peripheral sclerosis of bone lesions without difference between cancer type. We observed an initial progression before stabilization with or without sclerosis of bone lesion for 19% of patients (pseudoprogression). There was an association between bone response and global oncological outcomes (RECIST tumor responses, overall survival and progression free survival). Bone responder patients had a significant decrease in morphine and co-analgesic prescription as well as a significant decrease of alkaline phosphatases compared to non-responder patients.

Conclusion: Bone response was observed in half of patients with available imaging and follow-up after 3 months of ICI treatment, with often a sclerosis observed from month 3, in all tumor types. Some patients experienced a pseudoprogression of bone lesions such as previously described in primary tumor and other metastatic sites. Response was associated with improvement of pain and survival.