

## Cancers et tissu osseux.

### *Cancers and bone.*

#### **Siham Sadni, Abdellah El Maghraoui**

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

Rev Mar Rhum 2012; 27: 16-20

#### Résumé

L'os est souvent touché dans les pathologies cancéreuses. Cette atteinte peut être due à des substances circulantes responsables d'une résorption osseuse ou aux métastases osseuses. Les lésions comprennent des lésions lytiques ou blastiques, des fractures, des tableaux de compression médullaire ou d'hypercalcémie. L'ostéoporose peut être induite par plusieurs traitements anticancéreux (corticoïdes, chimiothérapie, anti-androgènes, anti-aromatases...etc). Certains médicaments sont efficaces pour prévenir ou retarder cette atteinte : bisphosphonates et dénosumab. Plusieurs groupes d'études et sociétés savantes ont formulé des recommandations afin d'orienter les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques afin de prévenir ou de traiter l'atteinte osseuse liée aux cancers.

**Mots clés :** Cancer ; Ostéoporose ; métastases osseuses, Anti-aromatases ; Anti-androgènes.

#### Abstract

Bone is commonly affected in cancer. Bone loss may be due to circulating substances responsible for bone resorption or bone metastases. Lesions include lytic or blastic lesions, fractures, spinal cord compression or hypercalcemia. Osteoporosis can be induced by many anticancer treatments (corticosteroids, chemotherapy, androgen deprivation therapy, aromatase inhibitors, etc. ...). Some evidence demonstrates the efficacy of various interventions including bone-modifying agents, such as bisphosphonates and denosumab, in preventing or delaying cancer-related bone disease. Several societies and working groups have made recommendations to assist physicians in clinical decision making, providing them with evidence-based care pathways to prevent skeletal-related bone loss.

**Key words :** Cancer; Osteoporosis; Bone metastasis; Androgen deprivation therapy; Aromatase inhibitors.

Les cancers constituent une cause fréquente de décès. Grâce à des traitements de plus en plus efficaces, leurs pronostic s'est considérablement amélioré augmentant ainsi la survie des patients mais transformant parfois une maladie autrefois rapidement mortelle en une maladie chronique dont l'évolution est grevée de complications parmi lesquelles figure l'ostéoporose.

Le tissu osseux est souvent atteint au cours des néoplasies, mais l'incidence des métastases osseuses n'est pas clairement établie. Cette atteinte peut être due à des substances circulantes responsables d'une résorption osseuse ou aux métastases osseuses. Les lésions comprennent des lésions lytiques ou blastiques, des fractures, des tableaux de compression médullaire ou d'hypercalcémie maligne [1,2].

L'ostéoporose peut être induite par plusieurs traitements

anticancéreux (corticoïdes, chimiothérapie, anti-androgènes, anti-aromatases...etc) [3-10]. Certains médicaments sont efficaces pour prévenir ou retarder cette atteinte : bisphosphonates et dénosumab. Ce dernier est indiqué dans le traitement des métastases osseuses en général, cancer du sein et de la prostate particulièrement et dans le traitement préventif de l'atteinte osseuse au cours des cancers.

Plusieurs groupes d'études et sociétés savantes ont formulé des recommandations afin d'orienter les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques afin de prévenir ou de traiter l'atteinte osseuse liée aux cancers.

## EPIDÉMIOLOGIE

### Métastases osseuses

Ce sont les localisations secondaires les plus fréquentes,

elles reflètent l'extension de la tumeur primitive à l'os (tumeurs solides, myélome multiple, cancer des poumons, cancer de la prostate, cancer du sein, cancers thyroïdiens avancés). Elles sont responsables de 90% des décès par cancer. Les lésions osseuses observées peuvent être lytiques ou ostéoblastiques. Elles peuvent être responsables de complications telles des fractures, une compression médullaire, ou parfois une hypercalcémie maligne.

### Perte osseuse et fractures sans métastases osseuses

La perte osseuse peut être secondaire aux thérapeutiques anticancéreuses (chimiothérapie, corticothérapie, anti-aromatases dans le traitement du cancer du sein, les anti-androgènes dans le cancer de la prostate). Le diagnostic et le traitement précoces de l'ostéoporose au cours des néoplasies pourraient prévenir la survenue des fractures et améliorer la qualité de vie.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les fractures osseuses liées aux cancers peuvent être dues à l'effet direct ou systémique de la tumeur ou aux traitements anticancéreux. Dans la première situation, les fractures sont induites par les effets locaux des métastases osseuses ou par des sécrétions tumorales circulantes : cytokines, agents hormonaux résorptifs (PTHrP au cours du cancer du sein et des poumons; RANKL, Interleukines (IL-6, IL-3) dans le myélome multiple). Dans la perte osseuse induite par les traitements, on peut citer l'ablation iatrogène de la fonction gonadique par la chimiothérapie et la thérapie ablative endocrine. Parfois, le mécanisme de la perte osseuse est multifactoriel.

### Les métastases osseuses

Leur physiopathologie a été largement révisée. Le microenvironnement osseux est favorable pour la croissance de cellules malignes dont l'origine peut être à distance (métastases) ou hématologique (myélome multiple, lymphome). La théorie de « la graine et du sol » proposée en 1879 par Sir Stephen Paget postule que les cellules tumorales (les graines) ne peuvent disséminer que sur un microenvironnement compatible et favorable (sol), ceci implique le rôle des facteurs tumoraux spécifiques et des modulateurs environnementaux.

#### Cascade métastatique :

A partir de la tumeur primitive, les cellules malignes se localisent au niveau de l'os ou de la moelle osseuse grâce à une motilité accrue, au caractère invasif et au tropisme tissulaire. Elles produisent ou expriment différents molécules adhésives (intégrines) qui vont se lier à des récepteurs au

**Tableau 1 :** Traitements anti-cancéreux directement ou indirectement associés à la perte osseuse.

| Effets directs                       |
|--------------------------------------|
| - Anti-androgènes                    |
| - Anti-estrogènes                    |
| - Glucocorticoïdes                   |
| - Méthotrexate                       |
| - Megestrol Acetate                  |
| - Composés de platine                |
| - Cyclophosphamide                   |
| - Doxorubicine                       |
| - Interféron-alpha                   |
| - Acide valproïque                   |
| - Cyclosporine                       |
| - Vitamine A                         |
| - AINS                               |
| - Estramustine                       |
| - Ifosfamide                         |
| - Radiothérapie                      |
| - Régimes combinés de chimiothérapie |
| Effets indirects                     |
| - Hypogonadisme                      |
| - Hyperparathyroïdisme               |
| - Déficit en Vitamine D              |
| - Gastrectomie                       |
| - Hyperprolactinémie                 |

niveau des cellules stromales de la moelle ou aux protéines de la matrice osseuse (ostéopontine). A travers la circulation sanguine, les cellules tumorales peuvent atteindre les capillaires sinusoides de la moelle et s'intégrer dans son environnement. Selon leur présentation radiographique, les métastases osseuses peuvent être lytiques, ostéoblastiques ou mixtes. Les lésions ostéolytiques (myélome multiple, cancer du rein, cancer de la thyroïde, cancers non à petites cellules des poumons) sont dues à une stimulation de l'ostéoclastogénèse. Quant aux lésions ostéoblastiques, elles sont souvent retrouvées au cours du cancer de la prostate, le médulloblastome, le gastrinome et les tumeurs carcinoïdes.

Les lésions mixtes prédominent dans le cancer du sein et les cancers gastro-intestinaux. Les lésions ostéoslétrotiques sont marquées par une accélération de l'ostéoclastogénèse mais l'ostéof ormation est beaucoup plus importante.

### Perte osseuse et fractures liées aux cancers

Son mécanisme est fonction du profil du patient et du protocole de chimiothérapie utilisé : hypogonadisme induit par la chimiothérapie (cyclophosphamide, chlorambucil,

## DOSSIER OSTÉOPOROSE 1

cisplatine...) [11], thérapie ablative hormonale (anti-aromatases [12] dans le cancer du sein à récepteurs d'oestrogènes positifs), agonistes et antagonistes de la Gn-RH (cancer du sein en pré-ménopause, cancer de la prostate hormonosensible [13]), glucocorticoïdes, castration chirurgicale (cancer de la prostate), irradiation [14,15] ou associations de ces traitements.

### EVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE AU COURS DES CANCERS

L'atteinte osseuse au cours des néoplasies et ses traitements sont considérés comme des comorbidités de plus en plus préoccupantes, d'où la nécessité d'évaluer la densité minérale osseuse et les facteurs de risque d'ostéoporose.

- Densité minérale osseuse

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X est la plus utilisée. La densité minérale osseuse est mesurée au niveau du rachis, de la hanche et éventuellement au niveau du tiers du radius [16]. La métastase osseuse est visualisée sous forme d'artefact si elle est présente au niveau du site de mesure. L'absorptiométrie détecte rarement la présence de métastases osseuses. Plusieurs sociétés savantes recommandent la mesure de la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées traitées par inhibiteurs de l'aromatase (cancer du sein), les hommes suivis pour cancer de la prostate sous anti-androgènes et les femmes en pré-ménopause présentant une dysfonction ovarienne secondaire au traitement du cancer.

- Facteurs de risque

L'outil « FRAX » permet d'évaluer le risque de fractures (hanche, poignet, humérus, vertébrale) sur une période de dix ans chez les hommes de plus de 40 ans et les femmes ménopausées avec ou sans mesure de la densité minérale osseuse. Cependant, il ne permet pas d'évaluer l'impact de la pathologie cancéreuse ni de son traitement sur le risque fracturaire. Cet impact pourrait être compris dans l'item « ostéoporose secondaire ». L'outil « FRAX » ne prend pas en compte plusieurs facteurs de risque de fracture ou de perte osseuse : risque de chutes, marqueurs de remodelage osseux...

- Traitements

A part les glucocorticoïdes, le « FRAX » ne tient pas compte des effets de plusieurs médicaments sur la perte osseuse (méthotrexate, inhibiteurs de la pompe à protons..).

- Fractures prévalentes

Elles ont une grande valeur prédictive de fractures ultérieures. Toutefois, l'outil « FRAX » n'inclut ni le nombre

ni la topographie ni la sévérité des fractures, de même que la dose et la durée de la corticothérapie.

- Détection des métastases osseuses

La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) offrent des informations très précises : la TDM permet d'examiner l'intégrité de l'os alors que l'IRM détecte précocement l'infiltration tumorale de la moelle osseuse et étudie l'envahissement des parties molles. Récemment, plusieurs techniques ont vu le jour : c'est le cas de la tomographie par émission de positrons (PET ou PET-SCAN).

### PRÉVENTION ET TRAITEMENT

#### Prévention de l'atteinte osseuse

- Bisphosphonates

Ils interrompent le cycle vicieux existant entre les cellules tumorales et les ostéoclastes dans le microenvironnement osseux. L'acide zolédronique possède une activité anti-angiogénèse et stimule la différenciation d'une sous population des lymphocytes T ayant une action anti tumorale. Les bisphosphonates ont prouvé leur efficacité dans la réduction des complications osseuses au cours du cancer du sein avec métastases osseuses mais n'ont pas d'effet sur la survenue des complications osseuses en l'absence de localisations osseuses secondaires [19].

Plusieurs essais cliniques [20,21] ont montré que l'acide zolédronique réduit significativement le risque de récidives locorégionales et d'extension à distance et améliore la survie chez des patientes avec cancer du sein ; suggérant ainsi un effet anti tumoral de cette molécule. Ces effets doivent encore être étudiés au cours d'essais sur les bisphosphonates en tant que traitement adjuvant. D'après les études, les bisphosphonates ne préviennent pas les métastases osseuses au cours du cancer de la prostate. Le pamidronate et le clodronate se sont avérés inefficaces dans la réduction des complications osseuses au cours du cancer de la prostate avec métastases osseuses. Quant à l'acide zolédronique, il s'est montré efficace chez ces patients notamment en cas de cancer résistant à la castration [22].

- Dénosumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain qui se lie et neutralise RANKL. Il inhibe donc la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes. Son mécanisme d'action est efficace pour prévenir et traiter les métastases osseuses.

Plusieurs études ont prouvé que son efficacité est supérieure à celle des bisphosphonates dans la réduction

des complications osseuses. Les essais ayant comparé son efficacité par rapport à celle de l'acide zolédronique au cours du cancer du sein et du cancer de la prostate chimiorésistant avec métastases osseuses ont montré qu'il est supérieur à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses [23]. Il retarde le délai d'apparition des complications osseuses et améliore la survie. Les études menées sur les tumeurs solides ou myélome n'ont pas pu démontrer une différence significative entre le dénosumab et l'acide zolédronique concernant le délai d'apparition des complications osseuses [24]. Le rôle du dénosumab dans la prise en charge de l'hypercalcémie maligne n'est pas clairement établi.

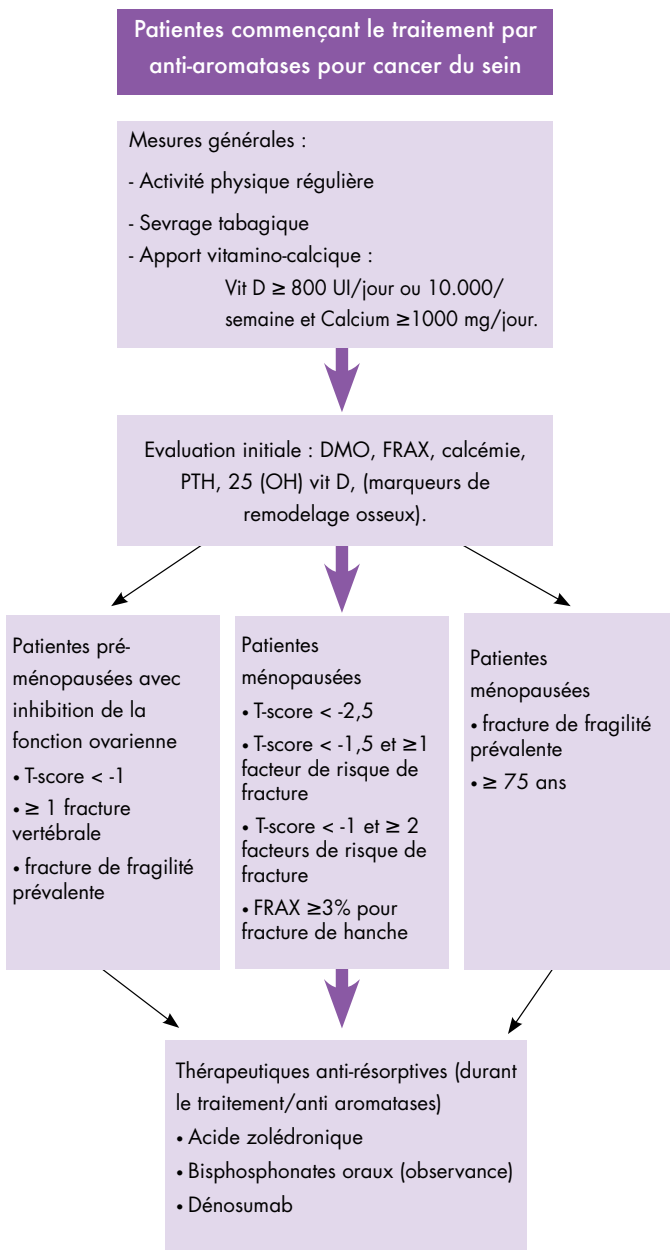


Figure 1 : Recommandations pour la prévention de l'ostéoporose chez les patients ayant un cancer du sein nécessitant un traitement par anti-aromatases [25].

## Prévention de la perte osseuse et des fractures

Une activité physique régulière est fortement conseillée au rythme de 30 minutes par jour pendant au moins 5 jours par semaine. Elle est bénéfique pour la trophicité musculaire et la densité minérale osseuse. Les patients avec néoplasie sont exposés à un manque d'exposition solaire, d'apport vitamino-calcique et utilisent des médicaments qui diminuent l'absorption intestinale de la vitamine D. La supplémentation doit associer un apport calcique de 1000 mg/j et la vitamine D à la dose de 800UI/j.

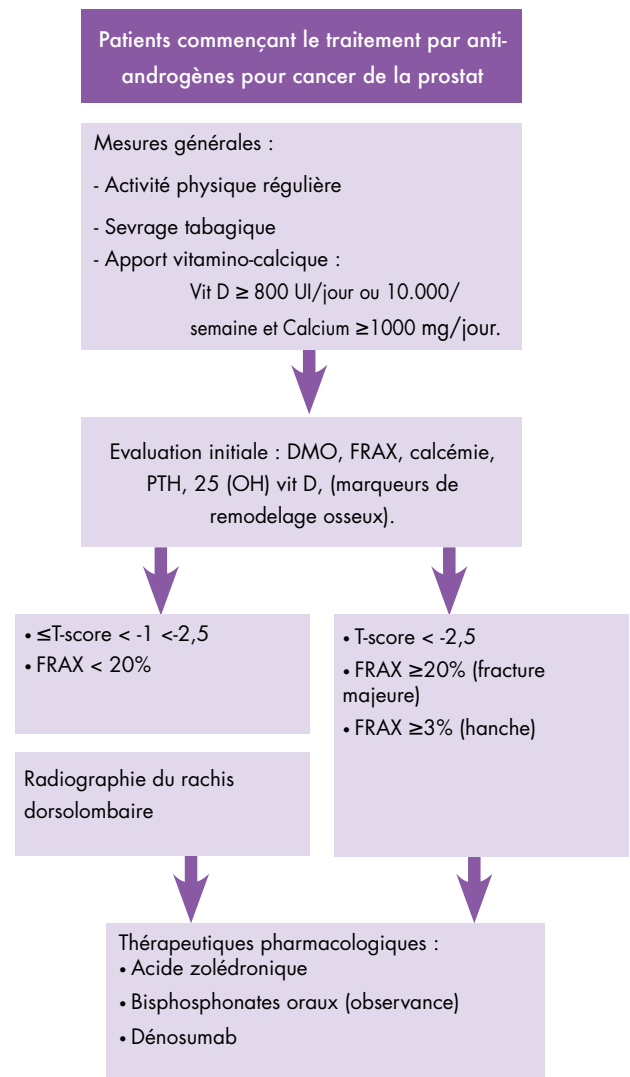


Figure 2 : recommandations pour la prévention de l'ostéoporose chez les patients ayant un cancer de la prostate nécessitant un traitement par anti-androgènes [25].

Les bisphosphonates (pamidronate, risédronate, clodronate, acide zolédronique) ont connu une extension de leur usage à la prévention de la perte osseuse au cours du cancer du sein et de la prostate traités par chimiothérapie ou hormonothérapie. Le Dénosumab augmente la densité minérale osseuse au niveau de plusieurs sites au cours du

## DOSSIER OSTÉOPOROSE 1

cancer du sein traité par anti-aromatases et au cours du cancer de la prostate traité par anti-androgènes. Quant aux modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes (SERM), le torémifène et le raloxifène augmentent la densité minérale osseuse au niveau du rachis et du col fémoral alors que le torémifène réduit le risque d'une nouvelle fracture vertébrale.

### RECOMMANDATIONS

Plusieurs recommandations [25] ont été émises par les sociétés savantes et les groupes d'études afin de détecter, prendre en charge et suivre l'évolution des patients souffrant de cancers avec métastases ou fractures osseuses, baisse de la densité minérale osseuse ainsi que ceux présentant des complications osseuses secondaires au traitement (figures 1, 2).

### CONCLUSION

L'atteinte osseuse est très fréquente au cours des cancers. Il peut s'agir de métastases osseuses ou une baisse de la densité minérale osseuse secondaire aux thérapeutiques.

Ces complications sont responsables d'une morbidité importante et d'une altération de la qualité de vie. Afin de prévenir ou de réduire le risque de cette atteinte osseuse, plusieurs études ont démontré l'efficacité de certaines molécules et les sociétés savantes ont formulé des recommandations claires pour une meilleure prise en charge [25].

### DÉCLARATION D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### RÉFÉRENCES

- VanderWalde A, Hurria A. Aging and osteoporosis in breast and prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:139-56.
- Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, et al. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev* 2010;36:615-20.
- Ghazi M, Roux C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:805-11.
- Yamamoto DS, Viale PH. Update on identifying and managing osteoporosis in women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13:E18-29.
- Reid DM. Prevention of osteoporosis after breast cancer. *Maturitas* 2009;64:4-8.
- Rozenberg S, Carly B, Liebens F, Antoine C. Risks of osteoporosis associated with breast cancer treatment: the need to access to preventive treatment. *Maturitas* 2009;64:1-3.
- Michaud LB. Managing cancer treatment-induced bone loss and osteoporosis in patients with breast or prostate cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:S20-30; quiz S1-3.
- Van Tongeren LS, Duncan GG, Kendler DL, Pai H. Implementation of osteoporosis screening guidelines in prostate cancer patients on androgen ablation. *J Clin Densitom* 2009;12:287-91.
- Wadhwa VK, Parr NJ. Peripheral or axial bone density measurements to identify osteoporosis in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy? *Urology* 2009;73:1347-51.
- Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:165-74.
- Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998;19:144-72.
- Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:73-82.
- Adler RA. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas* 2011;68:143-7.
- Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997;157:439-44.
- Daniell HW, Clark JC, Pereira SE, et al. Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91:1889-95.
- El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM* 2008;101:605-17.
- Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:525-31.
- Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:131-7.
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-7.
- Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008;13:503-14.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-8.
- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-42.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Smith MR. Denosumab to prevent bone metastasis-free survival in men with castrate-resistant prostate cancer: results of a global Phase 3, randomised, double-blind trial. 2011;AUA meeting Washington DC:Oral presentation.
- Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013;24:2929-53.
- Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2009;3:75-88.