

Métastases osseuses – diagnostic et traitement

Kourosh Modaressi^a, Beata Bode-Lesniewska^b, Gabriela Studer^c, Silvia Hofer^d, Bruno Fuchs^a

Sarkomzentrum Zürich

^a Universitätsklinik Balgrist, Zürich

^b Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

^c Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

^d Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- Un traitement optimal des patients ayant des métastases osseuses se fait en collaboration interdisciplinaire.
- Les cancéreux ayant des douleurs d'apparition récente ou progressives, une fracture pathologique, une hypercalcémie ou une ascension de la phosphatase alcaline doivent faire l'objet d'une recherche de métastases osseuses.
- Pour les métastases osseuses isolées sans participation des tissus mous, il est possible d'envisager une option thérapeutique curative; pour les métastases multiples, c'est l'amélioration de la qualité de vie qui est prioritaire.
- Le recours rapide aux bisphosphonates ou aux anticorps antiligand RANK (déno-sumab) peut réduire ou même prévenir les complications squelettiques.
- Plusieurs options chirurgicales peuvent être adaptées à chaque patient individuellement.
- La radiothérapie peut atténuer les douleurs et prévenir les complications neurologiques.

Les métastases osseuses sont chez l'adulte les lésions malignes les plus fréquentes du squelette, dont l'incidence est sous-estimée. Env. 12–15% des cancéreux présenteront des métastases osseuses confirmées par la clinique et la radiologie, et même jusqu'à 70% par l'autopsie [1, 2]. Elles sont assez souvent les premières manifestations d'un cancer et la plupart du temps (80%) douloureuses (tab. 1 [3]).

En fonction de l'interaction entre cellules tumorales et tissu osseux, nous faisons la distinction entre métastases ostéolytiques (par ex. carcinome bronchique, rénal et thyroïdien, mais aussi myélome multiple) et ostéoplastiques (par ex. carcinome prostatique). Elles peuvent être la cause de fractures pathologiques (9%), fractures vertébrales par compression (18%), parésies (6%) et immobilité (60%) [4]. Les métastases osseuses se traitent essentiellement par chimiothérapie, radiothérapie, radionucléides, bisphosphonates et anticorps antiligand RANK (Receptor Activator of NF- κ B), ou leur association. Seules de très rares métastases osseuses sont traitées chirurgicalement. Cet article présente surtout les options chirurgicales.



Kourosh
Modaressi

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Histologie

Le prélèvement de biopsies pour examen histologique est important dans le contexte des métastases osseuses,

surtout si les examens cliniques et radiologiques ne permettent pas de classer catégoriquement la cause de ces lésions osseuses. Il est toutefois possible de se passer des biopsies en cas de métastatisation multiple confirmée par la radiologie.

L'histologie conventionnelle distingue les métastases des tumeurs osseuses primitives et des réactions inflammatoires. Les examens complémentaires immunohistochimiques souvent nécessaires donnent des renseignements sur le point de départ de la métastase, si la tumeur primitive est occulte ou indéterminée, de même qu'en présence de plusieurs malignomes (fig. 1 [4]). Une analyse de marqueurs prédictifs dans le tissu tumoral est très utile pour un traitement ciblé («targeted») (par ex. récepteurs hormonaux, amplification du gène Her2, mutation de l'EGFR ou du BRAF).

Imagerie

L'imagerie diagnostique est essentielle non seulement pour le diagnostic et le nombre de métastases osseuses, mais aussi pour la planification du traitement et des contrôles de leur évolution.

La *radiographie* conventionnelle permet de voir les anomalies de densité osseuse. Sa spécificité est haute (résultats négatifs corrects chez les patients sans métastases osseuses), elle est même plus spécifique que la scintigraphie, mais sa sensibilité est très faible. La meilleure sensibilité de la scintigraphie est surtout importante pour les métastases petites et médullaires.

La *scintigraphie* sert de technique de dépistage, sa sensibilité est élevée, mais sa spécificité est très faible pour mettre en évidence les métastases osseuses de tumeurs solides. Le principe de localisation repose sur l'absorp-

Tableau 1

Pourcentage de métastases osseuses de différentes tumeurs primitives.

Tumeur primitive	Fréquence des métastases osseuses (%)
Ca sein	50–85
Ca prostate	50–75
Ca bronches	30–50
Ca rein	30–50
Ca thyroïde	39
Ca pancréas	5–10
Ca colorectal	5–10
Ca foie	8

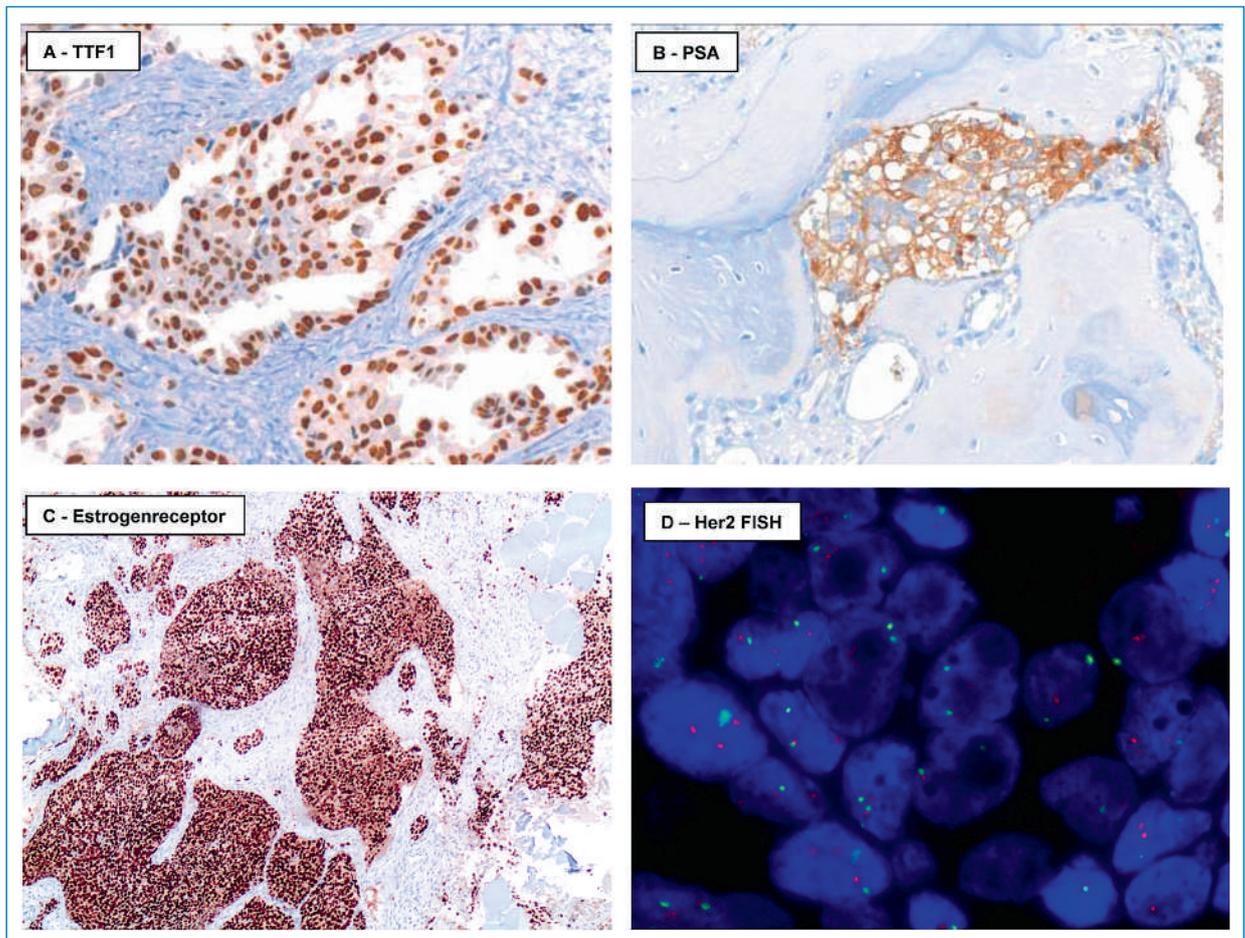


Figure 1

L'immunohistochimie en complément de l'examen histopathologique conventionnel donne de nouvelles informations diagnostiques sur le tissu des métastases osseuses.

A: L'expression nucléaire du TTF1 dans une métastase ostéolytique d'un adénocarcinome permet de l'attribuer à un carcinome bronchique.

B: L'expression diffuse du PSA dans une métastase ostéoplastique d'un adénocarcinome est la manifestation d'un carcinome prostatique.

C: Expression du récepteur des œstrogènes dans une métastase fémorale d'un cancer du sein jusqu'ici ignoré.

D: Absence d'amplification du gène Her2 dans une hybridation en fluorescence in situ (FISH) sur le même échantillon que C.

tion à la surface de l'os en fonction du métabolisme osseux local, de la substance osseuse quantitative et de la perfusion. La scintigraphie est une technique d'examen très précieuse, avec beaucoup moins d'irradiation que la radiographie conventionnelle et la tomographie computerisée. Sa spécificité est améliorée par la comparaison aux clichés déjà faits. Les anomalies métaboliques précèdent souvent les morphologiques. La scintigraphie squelettique n'est cependant pas indiquée pour les métastases ostéolytiques du myélome multiple, car elle est fréquemment fausse-négative. Sa sensibilité est limitée par la résolution locale et elle montre par exemple des accumulations aspécifiques dans les lésions traumatiques et dégénératives.

La *tomographie computerisée* (TC) est intéressante dans l'imagerie des lésions osseuses corticales. Dans le diagnostic des infiltrations périostées ou des destructions osseuses, la TC est supérieure à la tomographie par résonance magnétique (IRM), vu que l'os compact ne donne aucun signal à l'IRM et ne peut être analysé qu'indirecte-

ment. La TC avec produit de contraste permet de préciser la relation entre une métastase osseuse, les tissus mous environnants et les paquets vasculonerveux. Il est ainsi possible dans une grande majorité des cas de se passer de l'angiographie préopératoire. L'inconvénient de cette technique d'examen est qu'elle nécessite beaucoup plus de produits de contraste i.v. (fonction rénale!). Le principe de la *PET/TC* repose sur la visualisation du métabolisme du glucose à l'aide du 18F-fluorodésoxyglucose. La classification anatomique se fait par fusion à une TC (low dose radiation). L'intérêt de la PET/TC dans les métastases osseuses n'est pas encore suffisamment validé, son indication dans le staging initial, surtout pour analyser les anomalies locales, semble ne pas (encore) être donnée. La PET/TC peut cependant être effectuée pour juger de l'évolution sous traitement des tumeurs métaboliquement actives.

L'*angiographie* conventionnelle n'est pas effectuée de routine avant une intervention chirurgicale programmée. Elle est cependant indiquée dans les métastases avec



Figure 2
Augmentation avec ciment de l'humérus proximal après curetage.

importante implication des tissus mous au niveau du bassin. Une angiographie est aussi effectuée de routine uniquement pour les métastases du cancer du rein, et permet une embolisation lors de la même séance, de manière à prévenir une hémorragie peropératoire incontrôlable [5].

L'IRM a un grand intérêt dans le myélome multiple. Elle est plus sensible que la radiographie conventionnelle et est utilisée pour le contrôle de l'évolution sous traitement. De manière générale, l'IRM présente des avantages au niveau vertébral, car elle permet de visualiser les réactions des tissus mous et la compression médullaire.

Principes thérapeutiques

Le traitement des métastases osseuses se fait de préférence en collaboration interdisciplinaire. Les spécialistes en pathologie, oncologie orthopédique et médicale fixent tous ensemble une stratégie de traitement individuelle. Le rôle de l'oncologue orthopédique comprend la confirmation du diagnostic sur la biopsie, le traitement des fractures pathologiques, l'examen des lésions à risque

de fracture quant à leur stabilité, et bien sûr la planification de l'intervention chirurgicale.

La chirurgie peut atténuer les douleurs des patients n'ayant même qu'une espérance de vie relativement brève, améliorer leur fonction, prévenir leur immobilité ou leur alitement forcé, et du même fait augmenter significativement leur qualité de vie. Pour les patients ayant des métastases solitaires, un traitement radical permet dans certains cas d'obtenir une survie à long terme. Une résection dite «large» par ex. (résection complète de la métastase) d'une métastase osseuse solitaire d'un cancer du rein permet d'atteindre une survie à 5 ans de 30–35%.

Les patients victimes d'une fracture pathologique doivent à de rares exceptions près subir une intervention chirurgicale. Dans sa planification, il faut tenir compte du fait que les cancéreux présentent souvent des troubles métaboliques, hématologiques et nutritionnels. Leur risque d'infection est augmenté, par ex. en raison d'un déficit immunologique après chimiothérapie ou d'une cachexie cancéreuse. Les fractures isolées dans des régions libres de charge peuvent être traitées conservativement par plâtre ou attelle et radiothérapie palliative. Si une intervention chirurgicale est nécessaire, elle se fera la plupart du temps en association à une radiothérapie.

Pratiquement toutes les métastases osseuses représentent un risque de fracture pathologique. La littérature ne donne cependant aucun critère évident selon lequel il serait possible de recommander une opération prophylactique. Il y a certains indices disant qu'une telle opération est justifiée avec une destruction de la circonférence corticale de >50%, une lésion ostéolytique au niveau du fémur proximal de >2,5 cm ou une destruction du petit trochanter [6].

Techniques de résection tumorale

La résection tumorale peut se faire extra- ou intralésionnelle, dans le sens d'un curetage. Les extralésionnelles se font essentiellement dans les métastases solitaires. La résection est généralement suivie par une stabilisation – selon la tumeur et la région soit uniquement par ciment, par association ciment et fixations internes, ou par prothèse avec ou sans allogreffe (d'une banque d'os) (fig. 2 , 3 )

Ostéosynthèses composites

Les fixations internes (plaques, vis, clous, fils) sont augmentées de ciment à os, de manière à obtenir une reconstruction stable (fig. 4 )

Mégaendoprothèses

La région la plus souvent traitée par endoprothèse après résection d'une métastase osseuse est le fémur proximal. Avec des systèmes modulaires, l'opérateur dispose de nombreuses possibilités de reconstruction taillées sur mesure. Contrairement aux prothèses de hanche conventionnelles, utilisées dans l'arthrose, l'opérateur doit souvent réséquer toutes les insertions tendi-

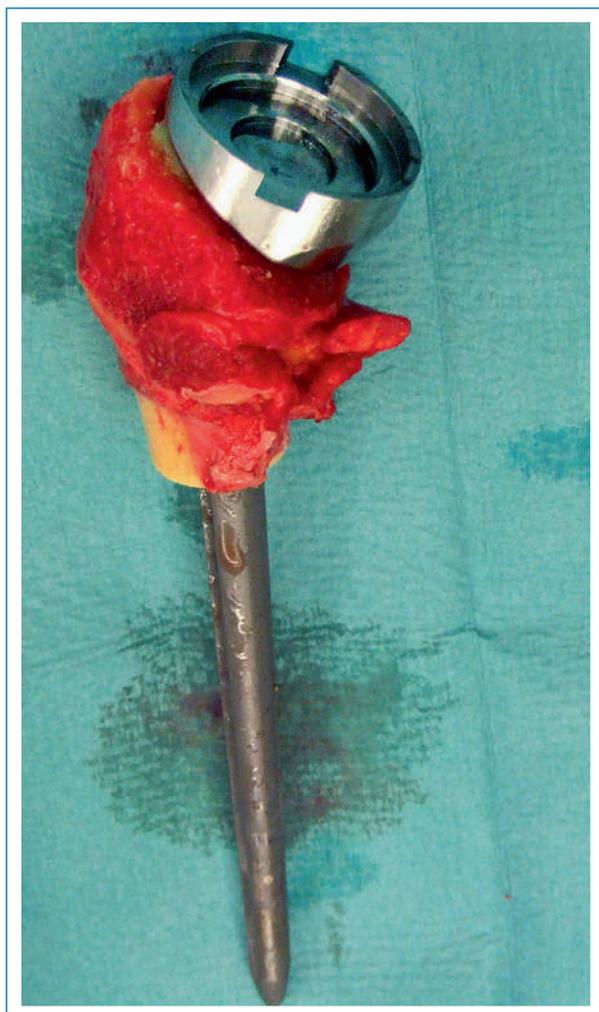


Figure 3
Association prothèse/allogreffe préparée après résection de l'humérus proximal.



Figure 4
Contrôle de position postopératoire après implantation d'une association prothèse/allogreffe.

neuses avant de les rétablir. De telles mégaprothèses peuvent également être utilisées en association au ciment à os et aux allogreffes (fig. 7 , 8 )

Résections intercalaires

S'il y a une importante lacune après résection d'une métastase osseuse sur un os long, pour laquelle une reconstruction composite n'entre pas en ligne de compte vu le manque de stabilité, l'indication à une résection intercalaire peut être donnée. La lacune peut être comblée par une prothèse intercalaire spéciale (fig. 9 ) ou une allogreffe intercalaire. La reconstruction est fixée par plaques.

Ablation par radiofréquence (RFA)

L'ablation de tumeurs osseuses par radiofréquence a été décrite pour la première fois en 1993 [7]. Sous



Figure 5
Fracture pathologique (diaphyse fémorale) sur métastase ostéolytique.



Figure 6
Ostéosynthèse composite par plaques et ciment.

contrôle par TC, sous anesthésie locale ou générale, une sonde de RFA d'env. 3 mm de diamètre est introduite à travers la peau jusqu'au centre de la lésion (fig. 10 ). Un générateur de radiofréquence produit un courant alternatif à haute fréquence, permettant d'atteindre par la sonde une température dans le tissu tumoral allant jusqu'à 125 °C. Une telle température provoque une nécrose de la tumeur. La proportion de réussite après une seule ablation n'est pas aussi bonne que pour l'ostéome ostéoïde, mais ce traitement peut être répété après un premier échec [8].

Amputation

Les amputations n'ont qu'un rôle de second ordre dans le traitement chirurgical des métastases osseuses. L'indication est très sélective dans des tumeurs en progression non contrôlée, une septicémie existante ou mena-



Figure 7
Mégaendoprothèse modulaire après résection d'une métastase du fémur proximal.

çante, ou des douleurs intolérables. Une amputation du forequarter (de la ceinture scapulaire) est effectuée par ex. dans des métastases avancées au niveau du plexus brachial avec envahissement des vaisseaux axillaires.

Vertébroplastie et cyphoplastie

Dans les fractures vertébrales tumorales, une augmentation par ciment peut être envisagée, minimale invasive par voie transcutanée. Les avantages de cette technique sont atténuation de la douleur, prévention des complications neurologiques et rétablissement de la stabilité de la colonne. Cette technique ne peut être appliquée dans les processus expansifs intraspinaux, dans une destruction complète du corps vertébral ni en cas de lésion des pédicules avec douleurs radiculaires. L'avantage d'une vertébroplastie/cyphoplastie est controversé dans la littérature [9–11]. Entre des mains expertes et avec tous le sens critique voulu, elle peut en général être utilisée en association à d'autres modalités (résection, radiothérapie).

Radiothérapie

Les métastases osseuses figurent parmi les indications les plus fréquentes à une radiothérapie palliative. L'algésie et la prévention des fractures (si risque d'instabilité osseuse en cas de progression et de non-opérabilité) sont les buts thérapeutiques les plus fréquents. L'efficacité de la radiothérapie de métastases osseuses dépend dans une large mesure de la tumeur primitive et de son histologie. La probabilité statistique de la disparition des douleurs est d'un bon 50%, 75–80% des patients bénéficient d'une nette amélioration de leurs symptômes (réponse au traitement) après un temps de latence

jusqu'au plein effet caractéristiquement de 2–4 semaines après la fin du traitement [12].

Dans 30–60% des métastases osseuses irradiées, une réossification locale plus ou moins marquée se fait par la suite (plusieurs mois!). Les schémas fractionnels les plus souvent utilisés, efficaces et bien tolérés sont $10\text{--}13 \times 3$ Gy en 2–3 semaines, 5×4 Gy sur 1 semaine et $1 \times 6\text{--}8$ Gy sur 1 jour. De nombreuses études des années '80 et '90 ont montré des effets comparables entre 1×8 Gy et 10×3 Gy sur la symptomatologie douloureuse subjective, dans de grands collectifs – mais les survies moyennes sont actuellement nettement plus longues qu'à l'époque. Avec la plus longue espérance de vie, la préférence est actuellement donnée à des doses totales plutôt supérieures, éventuellement par stéréotaxie (expérimentale).

Les métastases isolées sont généralement traitées à visée «curative locale».

Les reprises de radiothérapies sont de plus en plus possibles avec les options techniques modernes, surtout dans les métastases vertébrales, avec épargne médullaire indispensable.

Pour réduire la charge tumorale locale, macro- ou microscopique, après opération de stabilisation, la radiothérapie postopératoire palliative est souvent utilisée dans le but d'optimiser l'effet oncologique. La séquence thérapeutique (radiothérapie seule, opération seule, radiothérapie postopératoire, thérapie systémique, plus rarement radiothérapie puis opération élective) doit faire l'objet d'une discussion interdisciplinaire, avec pour but le meilleur traitement possible pour chaque patient individuellement.



Figure 8
Endoprothèse après résection d'une métastase du fémur distal.



Figure 9
Prothèse intercalaire modulaire après résection d'une métastase de la diaphyse humérale.

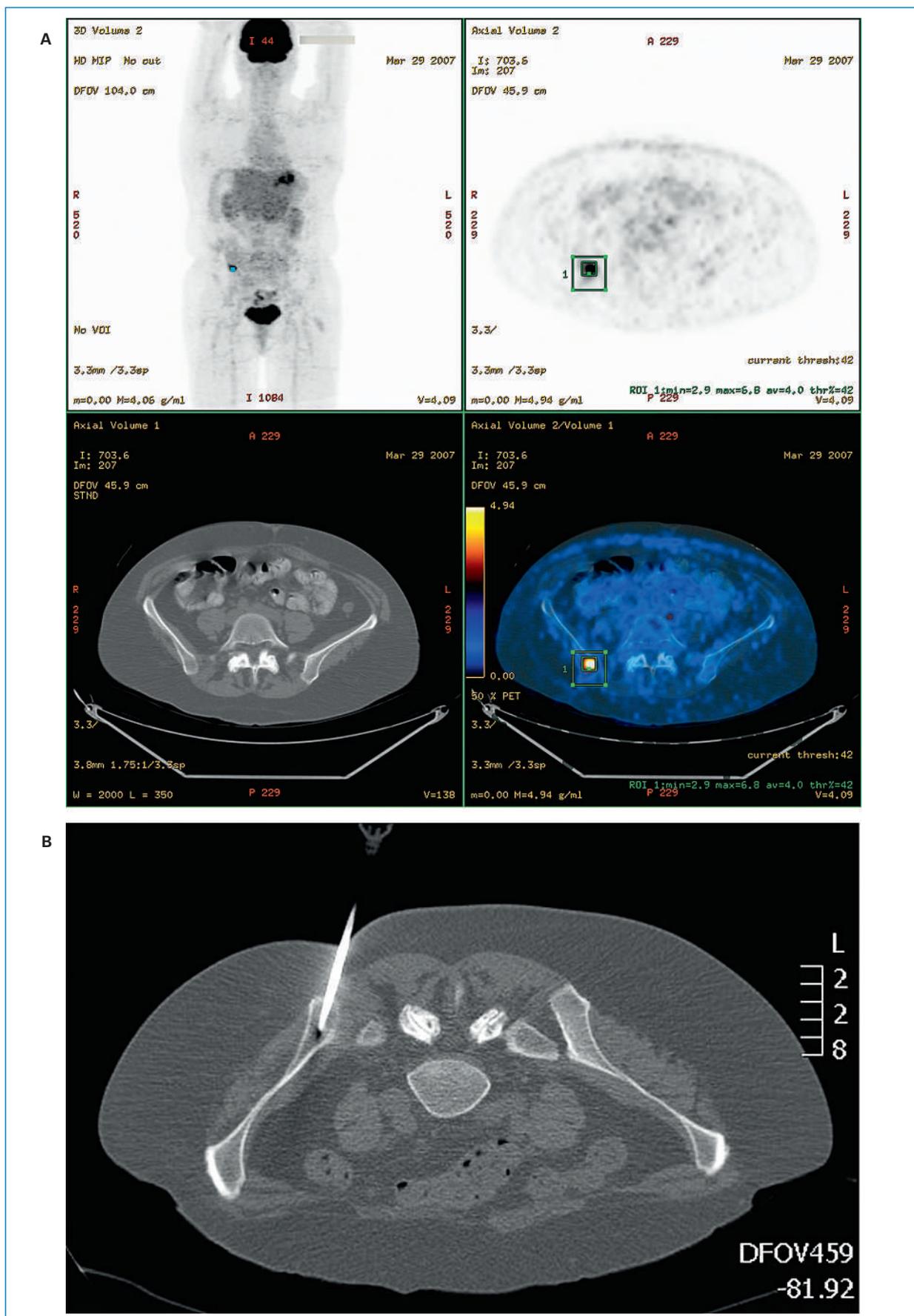


Figure 10

A: Métastase PET-TC positive de l'os iliaque droit.

B: Surforage et ablation par radiofréquence sous contrôle par TC de l'os iliaque droit.

Traitement médicamenteux

Les métastases osseuses apparaissent souvent dans le cadre d'une maladie tumorale à un stade avancé. Les cellules tumorales interagissent avec le microenvironnement de l'os. Les facteurs de croissance libérés par ces tumeurs provoquent une activation des cellules stromales et des ostéoclastes, qui expriment quant à eux le ligand RANK (receptor-activated nuclear factor kappa-B), un médiateur essentiel à la maturation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Cette activation des ostéoclastes par le ligand RANK déclenche une augmentation du remaniement osseux et de la libération de facteurs de croissance par la matrice de l'os, favorisant l'implantation des cellules cancéreuses.

En plus des bisphosphonates bien connus (par ex. zolédronate, pamidronate) sont actuellement aussi utilisés des anticorps monoclonaux antiligand RANK (dénosumab) dans le but de prévenir les complications squelettiques et d'atténuer les douleurs. L'anticorps RANKL interrompt la voie du signal RANKL/RANK et diminue ainsi la destruction de l'os (fig. 11 ). L'administration prophylactique de ces deux classes de substances en

prévention des métastases osseuses est actuellement évaluée. Un résumé de l'indication admise, des effets indésirables spécifiques et du coût est présenté dans le tableau 2 .

Le traitement systémique spécifique antitumoral (chimiothérapie, traitement endocrinien ou traitements ciblés) est une partie du traitement médicamenteux des métastases.

Résumé

Chez les patients ayant des métastases osseuses, il ne s'agit pas que de traiter les fractures mais bien plus d'une collaboration interdisciplinaire. La biologie de la tumeur primitive détermine essentiellement la survie. Du fait que les patients ayant une maladie systémique vivent actuellement un peu plus longtemps, cela a aussi une influence sur le choix du traitement chirurgical (ostéosynthèse contre résection et reconstruction). Le principe est que l'implant doit survivre au patient et pas l'inverse.

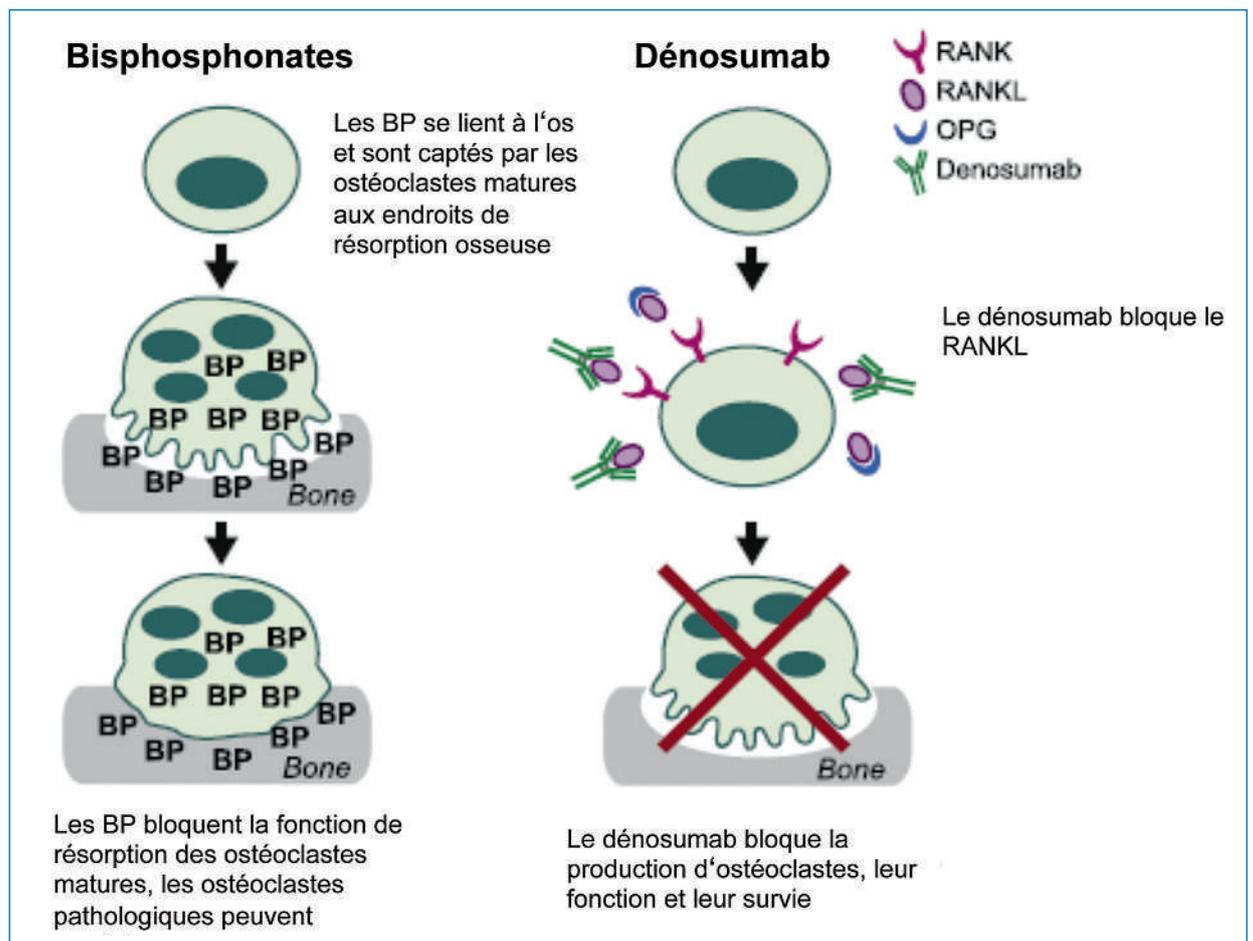


Figure 11

Blocage des ostéoclastes par bisphosphonate (BP) contre dénosumab.

RANK: receptor-activated nuclear factor kappa-B

RANKL: RANK-Ligand

OPG: ostéoprotégérine; le RANKL peut être antagonisé par l'OPG sécrétée par les ostéoblastes

Réf.: Baron R. et al. Bone. 2011 (avec leur aimable autorisation).

Tableau 2

Médicaments contre la résorption osseuse.

	Bisphosphonates (études avec zolédronate 4 mg/mois i.v.)	Dénosumab (120 mg/mois s.c.)
Admission (CH)	Métastases osseuses de tumeurs solides (y c. myélome multiple) avec traitement antinéoplasique	Métastases osseuses de tumeurs solides avec traitement antinéoplasique
Durée moyenne avant première complication squelettique	19,4 mois	27,6 mois
Problèmes spécifiques	Toxicité rénale, réaction de phase aiguë (d'allure grippale, fièvre possible)	Hypocalcémie (substitution de calcium et vitamine D obligatoire, sauf si hypercalcémie)
Ostéonécrose mandibulaire (~2%)	Comparable	Comparable
Gesamtkosten	Comparable	Comparable

Correspondance:

Dr Kourosh Modaresi

Uniklinik Balgrist

Forchstrasse 340

CH-8008 Zürich

[kourosh.modaresi\[at\]balgrist.ch](mailto:kourosh.modaresi[at]balgrist.ch)**Références**

- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3:74–85.
- Campanacci M: Anomalous bone and soft tissue tumors. In: *Bone metastases from carcinomas*. Springer 1990, Wien, New York:677–9.
- Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C: Histoire naturelle et évolution des métastases osseuses. Apropos des 429 observations. *Bull Cancer Paris*. 1980;75:845–57.
- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*. 2000;164:1248–53.
- Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al.: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3281–7.
- Harrington KD. Impending pathological fractures for metastatic malignancy: evaluation and management. *Instruct Course Lect*. 1986;35:357–81.
- Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D. Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology*. 1992;183:29–33.
- Palussière J, Pellerin-Guignard A, Descat E, Cornélis F, Dixmérias F. Radiofrequency ablation of bone tumours. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(9):660–4.
- Buchbinder R, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557–68.
- Weinstein JN. Balancing Science and Informed Choice in Decisions about Vertebroplasty. *N Engl J Med*. 2009;361:619–21.
- Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U, Taylor RS. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine*. 2006;31(17):1983–2001.
- Lutz S, Berk L, Chang E. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:965–76.