

INFORMATIONS CLEFS

- Il faut s'assurer du réel caractère métastatique d'une lésion avant de la traiter comme telle.
- Il est important de connaître le cancer primaire de la métastase et éventuellement le démontrer par biopsie.
- Les cancers les plus ostéophiles sont le cancer du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde et du rein.
- La métastase ne signifie pas la fin de vie du patient ; le patient peut vivre longtemps avec ses métastases.
- Une prise en charge chirurgicale adéquate vise à permettre au patient une reprise rapide de ses activités, une diminution des phénomènes douloureux et à éviter la survenue de complications telle qu'une fracture pathologique.
- Un traitement chirurgical agressif de la métastase osseuse doit être envisagé chez tout patient dont la survie probable est évaluée à de plus de 6 semaines.
- Un patient en soins palliatifs doit faire l'objet d'une prise en charge adé-

quate afin de lui éviter des souffrances inutiles. Ceci peut passer également par une prise en charge chirurgicale.

- Certaines métastases font l'objet d'un traitement chirurgical radical comme le serait un cancer primaire.
- De façon très générale,
 - les lésions diaphysaires feront l'objet d'enclouages ;
 - les lésions métaphysaires seront traitées par plaques et/ou cimentage ;
 - les lésions épiphysaires sont prises en charge par remplacement prothétique.

IMAGE CLEF



Figure 1
Métastase d'un carcinome épidermoïde peu différencié de la sphère oro-pharyngée chez un patient de 42 ans.

INTRODUCTION ET DÉFINITION

Le cancer est un problème majeur de santé publique (FIG. 2). Le trio de tête en terme d'incidence reste à l'heure actuelle le cancer du sein, de la prostate et du poumon. L'incidence est stable pour le cancer du sein et en sensible diminution pour les cancers de la prostate et du poumon. (J. Sybil Biermann, s. d.)

Une métastase est par définition le témoin de l'agressivité de la maladie. Il s'agit d'un foyer de cellules cancéreuses se développant à distance du cancer primaire. On parlera donc volontiers de « foyer secondaire » pour désigner une métastase. La dissémination peut se faire par voie lymphatique ou par voie sanguine. Les sites les plus fréquents de métastase sont le foie, les poumons, les ganglions et l'os.

Une métastase osseuse est donc un foyer secondaire d'un cancer primaire. Cette

lésion provenant d'une dissémination hématogène se développera préférentiellement dans la moelle ou dans le périoste en première intention. Elle se traduira secondairement par une lésion lytique ou condensante sur un examen radiologique osseux. L'IRM est en mesure de détecter précocement les métastases au niveau de la moelle osseuse.

Une métastase unique est un foyer métastatique isolé d'un cancer primaire. Il est alors parfois envisageable de traiter la tumeur primaire et la métastase de façon carcinologique. Il est important de se rendre compte que nos moyens diagnostiques ne permettent de détecter que les métastases macroscopiques. La maladie métastatique évolue par migration de cellules au départ du foyer de cancer primaire : on parle de maladie micrométastatique. Cet état reste à l'heure actuelle difficile à détecter. Il ne nous est possible de traiter que les métastases détectables. C'est pour cette raison que nous devons rester fort prudent dans les traitements à visée radicale des cancers métastatiques : on peut traiter agressive-

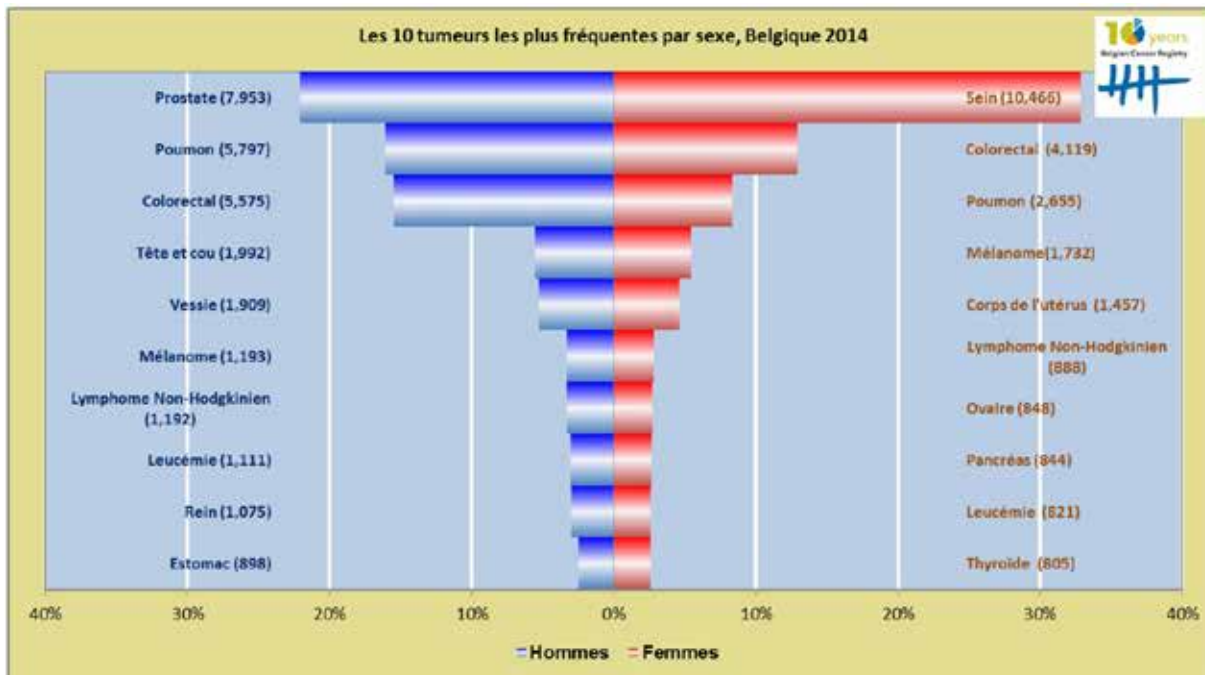


Figure 2
Les chiffres du cancer en Belgique et leur implication en santé publique

vement la métastase unique mais il est possible de voir resurgir une autre lésion secondaire par la suite.

Certains cancers ont un tropisme pour l'os : le cancer thyroïdien, du sein, de la prostate, du poumon et du rein en sont les plus fréquents.

Il faut également noter les maladies du sang tels que le lymphome, le plasmocytome et le myélome multiple qui, par définition, auront des répercussions potentielles sur le squelette.

PATHOGÉNIE – HISTOIRE NATURELLE

Les métastases font partie de l'évolution naturelle du cancer. Certains patients entrent dans la maladie par la découverte de celles-ci. Le pronostic est alors généralement plus sombre. D'autre part, l'éradication de la lésion primaire ne signifie pas pour autant que le patient ne développera pas de métastases par la suite. Certains cancers, tels que le carcinome à cellules claires du rein, sont un bel exemple de la possibilité qu'à la maladie de resurgir parfois des années après le cancer primaire.

L'hypothèse de base sous-tendant les mécanismes de métastase fut décrite par Stephen Paget il y a plus de 100 ans sur base de descriptions de métastases de cancer du sein. Cette hypothèse compare la métastase à une semence et l'organe atteint comme le terrain : celui-ci doit être favorable à la cellule cancéreuse et celle-ci doit être capable de survivre et coloniser le territoire.

L'os est un organe métaboliquement très actif : la phase minérale est posée sur un échafaudage de collagène, le tout étant entretenu par un ensemble de cellules dont les ostéoclastes et les ostéoblastes en sont les acteurs primaires. Il est établi que l'ensemble du squelette est entièrement renouvelé en 3 à 5 ans. Il s'agit donc d'un terrain métaboliquement très actif, constamment baigné de cytokines et de facteurs de croissance, propice au développement d'une métastase.

Certains facteurs de croissance interviennent dans l'équilibre entre résorption et reconstruction osseuses. Ces molécules sont donc des cibles thérapeutiques potentielles. Retenons notamment RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear Factor*

κB) qui intervient dans l'activation, la différenciation, la maturation et la migration des ostéoclastes. Le contrôle de ce ligand est principalement régulé par les MMPs (Matrix Metallo Proteinases). RANK-L intervient dans la pathophysiologie de la métastase osseuse ce qui en fait une cible de choix (voir plus loin).

ÉPIDÉMIOLOGIE

En termes d'incidence du cancer, sur l'année 2014 seulement, 74.451 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés sur le registre national du cancer belge, tout type et toute population confondus.

Il est évident que la métastase osseuse est beaucoup plus fréquente que les tumeurs musculo-squelettiques malignes primaires. Par exemple, en 2013, 10.695 et 7.909 nouveaux cas de cancers du sein et de la prostate ont été diagnostiqués dans la population belge (Belgian cancer registry : <http://www.kankerregister.org/>, s. d.) Or, dans une étude post-mortem, 70 % des patients atteint d'un de ces deux types de cancer présentaient des évidences de maladie métastatique osseuse. (Buijs et van der Pluijm 2009)

Il s'agit donc d'un problème important et fréquent auquel tout chirurgien orthopédiste peut être confronté.

Les métastases osseuses atteignent surtout le squelette axial et les os longs : principalement la colonne (cf. chapitre **Métastases vertébrale** par le Pr. X. Banse), le bassin et le fémur proximal. Seuls 20 % des métastases vertébrales touchent le membre supérieur et la majeure partie au niveau de l'humérus proximal.

PRÉSENTATION CLINIQUE

La métastase osseuse peut se révéler de différentes façons : lors d'un bilan de mise au point du cancer primaire ou par l'apparition de douleurs squelettiques. Les principes évoqués dans la prise en charge des tumeurs osseuses primaires s'appliquent de la même façon aux métastases. Toute douleur osseuse inexplicite perdurant plus de deux semaines doit faire l'objet d'investigations.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La mise au point d'une lésion osseuse suspecte de métastase commence par une imagerie radiographique détaillée. L'analyse radiologique d'une lésion osseuse, qu'elle soit ostéolytique ou ostéocondensante, a fait l'objet d'une description dans d'autres chapitres et ne sera pas répétée ici.

Les autres examens complémentaires visent à établir le caractère unique ou multiple de la lésion, à en découvrir l'origine si celle-ci n'est déjà établie et à évaluer l'agressivité locale de la lésion. Ceci peut se faire par scintigraphie ou PET-Scan (FIG. 3). L'IRM corps entier est également utilisée dans certains centres de référence (FIG. 4).

L'expertise du chirurgien orthopédique est le plus souvent requise lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque de fracture d'une lésion osseuse métastatique. Cette évaluation passe par une analyse détaillée de radiographies, éventuellement complétées d'un CT-scan voire d'une IRM.

LA CHARGE MÉTASTATIQUE

Il faut garder à l'esprit que si le cancer primaire a un impact prépondérant sur la survie, la charge métastatique joue également un rôle important. Il a ainsi été démontré que des patients présentant des métastases viscérales et osseuses avaient une survie médiane significativement moindre que des patients atteints uniquement de métastases osseuses. Le nombre de métastases osseuses influe négativement la survie du patient.

ÉVALUATION FONCTIONNELLE

Il existe de nombreux scores fonctionnels utilisés en oncologie et en orthopédie. Ils peuvent influencer sur la prise de décision d'un traitement chirurgical. Mais de façon générale, il est établi que si l'état général et l'avancement de la maladie donnent au patient une espérance de vie de plus de 6 semaines, il sera significativement amélioré sur le plan fonctionnel par une prise en charge chirurgicale de ses métastases osseuses. (Talbot 2005)

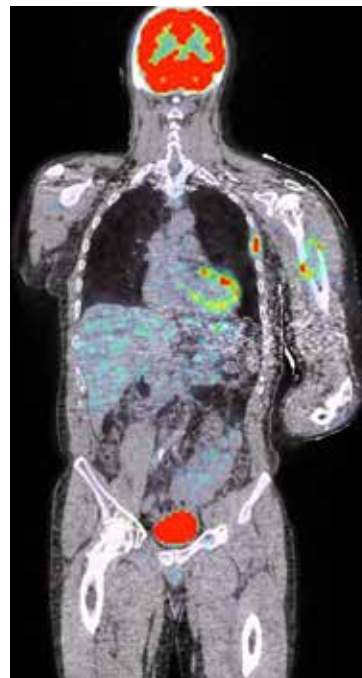


Figure 3 - Le PET-scan est devenu un outil de routine dans la détection des métastases. Il fait partie du bilan d'extension d'un cancer dans la plupart des centres.



Figure 4 - L'IRM corps entier peut être un outil puissant dans le bilan des métastases. Ce n'est néanmoins pas un examen de routine et il demande une expertise radiologique encore peu répandue.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Sauf cas exceptionnel, l'objectif du traitement ne sera pas de guérir le patient de son cancer. Il s'agira principalement de stabiliser la structure osseuse atteinte et d'améliorer le patient sur le plan fonctionnel et de gérer les problèmes de douleur.

L'exception concerne le patient oligométastatique dont le cancer primaire est traité et où il est envisageable de réséquer la lésion secondaire de façon carcinologique. L'objectif est alors de mettre ce patient en rémission (FIG. 5 et 6).



Figure 5 - Fracture pathologique sur métastase isolée d'un carcinome à cellules claires du rein, 5 ans après la néphrectomie.



Figure 6 - Résection carcinologique et reconstruction par mégaprothèse de l'humérus proximal. Le patient est remis en rémission.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Le traitement non chirurgical des métastases osseuses a été sensiblement amélioré par le développement des bisphosphonates et plus précisément de l'acide zolédronique (Aclasta® ou Zometa®). Ils permettent de diminuer sensiblement l'incidence de survenue de fracture pathologique (Rosen et al. 2003). Ceci est à mettre en balance avec les effets secondaires de ces molécules.

L'utilisation du Denosumab (Xgeva®), un anticorps ciblé contre RANK-L, semble montrer des effets supérieurs à l'acide zolédronique.

RADIOTHÉRAPIE

L'irradiation est utilisée très fréquemment dans le traitement palliatif des métastases osseuses avec d'excellents résultats sur le contrôle de la douleur. Elle n'a que peu d'impact sur le risque fracturaire. Il est important de noter que certains cancers sont réputés peu radio-sensibles comme le cancer à cellules claires du rein.

Évaluation du risque de fracture

Il existe plusieurs scores d'évaluation dont le score de Mirels pour les os longs et le score de Tokuhashi pour les métastases du rachis.

L'utilisation de ces scores se révèle fastidieuse et parfois peu reproductible. Van der Linden et al. ont démontré qu'une métastase impliquant

- 30 mm de l'os dans le plan axial,
- ou 50 % ou plus de la circonférence de l'os

permettait d'identifier de façon simple les patients pouvant bénéficier d'une stabilisation prophylactique. (Van der Linden et al. 2004)

Ils ont pu ainsi démontrer que l'utilisation de certains scores tels que celui de Mirels aboutissait à une prise en charge chirurgicale excessive des patients métastatiques.



Figure 7- Lésions lytiques sur métastases d'un adénocarcinome pulmonaire.



Figure 8 - Curettage et cimentage de la lésion, stabilisation par plaque vissée à stabilité angulaire.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le principe de base est que le montage doit permettre une stabilité immédiate, un appui total et une bonne gestion de la douleur. Il faut proscrire l'usage de techniques impliquant la guérison de l'os, les substituts osseux, allogreffes, etc.

Il est important d'avoir préalablement la certitude de l'origine de la lésion. Cela doit passer par une preuve histologique par biopsie s'il subsiste le moindre doute.

L'origine de la métastase a également des implications sur la technique chirurgicale : certains cancers sont par exemple résistants à la radiothérapie ou nécessitent des montages particuliers avec des résections larges du fait de leur agressivité.

L'usage du ciment de polyméthylmétacrylate (PMMA) est très répandu dans les

techniques de stabilisation des métastases osseuses car il permet un bon remplissage et se conforme bien à la cavité après curettage ; il permet une stabilité immédiate et, de par ses effets thermiques, il peut induire un certain degré de nécrose tumorale (FIG. 7 et 8).

Celui-ci peut être utilisé en conjonction avec une fixation par plaque ou par clou.

Enfin, toute lésion épiphysaire fera l'objet d'un remplacement prothétique.

La radiothérapie post-opératoire est également très utile dans le contrôle local de la maladie et permet d'améliorer significativement la fonction des patients.

Il est important d'avoir une concertation entre le chirurgien et le radiothérapeute : le choix du type de chirurgie et le moment de la radiothérapie sont à décider collégalement. En effet, du matériel de synthèse dans un champ de radiothérapie complique dramatiquement le travail du radiothérapeute. Inversement, une radiothérapie augmente le taux de complication post-opératoire de façon non négligeable.

De façon très générale,

- les lésions diaphysaires feront l'objet d'enclouages (FIG. 9 et 10),
- les lésions métaphysaires seront traitées par plaques et/ou cimentage,
- les lésions épiphysaires sont prise en charge par remplacement prothétique (FIG. 11 et 12).

Toutes les techniques peuvent néanmoins être utilisées, éventuellement en conjonction.

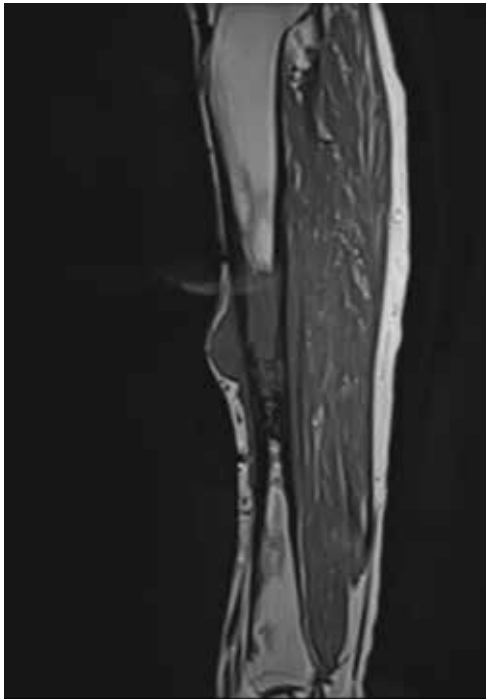


Figure 9
Métastase étendue d'un cancer du sein au niveau du tibia. Extension dans les tissus mous.



Figure 10
Irradiation de la lésion suivie d'un enclouage centromédullaire prophylactique.



Figure 11
Fracture pathologique du col du fémur gauche sur lésions métastatiques d'un cancer de la prostate. Il existe des lésions multiples, notamment au niveau du cotyle et du fémur gauche



Figure 12
Remplacement prothétique avec tige de révision cimentée. Curettage, cimentage et anneau de soutien au niveau du cotyle.

RÉFÉRENCES

1. Buijs, J. T. & van der Pluijm, G. **Osteotropic cancers: from primary tumor to bone.** Cancer Lett. 273, 177–193 (2009).
2. <http://www.kankerregister.org/>. Belgian Cancer Registry.
3. J. Sybil Biermann. **Orthopaedic Knowledge Update - Musculoskeletal Tumors.** 3, (J. Sybil Biermann).
4. Rosen, L. S. et al. **Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group.** J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 21, 3150–3157 (2003).
5. Van der Linden, Y. M. et al. **Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases.** J. Bone Joint Surg. Br. 86, 566–573 (2004)