





Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate. À propos d'un cas

How to manage bone metastasis in prostate cancer. A case report

T. Leuret^a, L. Salomon^b, P. Richaud^c, K. Fizazi^d,
S. Gaillard^e, A. Benchikh El Fegoun^{f,g,*}

^aService d'urologie, Hôpital Foch, 40, Rue Worth, 92150 Suresnes, France

^bService d'urologie, Hôpital Henri Mondor Créteil, 51, av du Maréchal de Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^cService de radiothérapie, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne 33076 Bordeaux cedex, France

^dService d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France

^eService de neurochirurgie Hôpital Foch 40 Rue Worth, 92150 Suresnes, France

^fService d'urologie, Hôpital Huriez, CHRU Lille, 1 place de Verdun 59037 Lille cedex, France

^gService d'urologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

MOTS CLÉS

Métastase osseuse ;
Hormonothérapie ;
Radiothérapie ;
Neurochirurgie

Résumé

La privation androgénique par agonistes de la LHRH reste le traitement de référence de première intention du cancer de prostate à la phase métastatique. Compte tenu des conséquences sur la perte osseuse, une mesure de la densité osseuse après 1 an d'hormonothérapie peut être conseillée afin d'évaluer la perte osseuse. Un traitement par bisphosphonate est recommandé en cas de métastase lors de l'hormonorésistance afin de diminuer le risque d'événement osseux. La place des traitements préventifs et les schémas thérapeutiques sont encore mal définis. La radiothérapie conformationnelle multi-fractionnée est le traitement de choix des métastases osseuses symptomatiques peu nombreuses. L'association d'un scanner et d'une IRM permet d'évaluer de manière optimale le risque fracturaire des métastases osseuses. La chirurgie des métastases osseuses est une chirurgie fonctionnelle qui doit être réalisée avant l'installation d'un déficit neurologique important. Enfin la radiothérapie métabolique peut être proposée en cas de localisation multifocale.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : alefgoun@hotmail.com (A. Benchikh El Fegoun).

KEYWORDS

Locally advanced prostate cancer;
Bone metastasis;
Androgen deprivation therapy;
Radiation therapy;
Neurosurgery

Summary

Androgen deprivation therapy with LHRH agonists is the gold standard in the treatment of metastatic prostate cancer. This treatment leads to decrease the bone mass, thus bone mineral density evaluation is recommended after one year of hormonal treatment to measure bone loss. Bisphosphonate is recommended when metastasis occurred during hormonal resistance phase to reduce bone events. The necessity of preventive treatment and the appropriate schedule is not well established. Long term fracture risk should be ideally evaluated with a CT scan and an MRI. Fragmented and focal radiotherapy is considered as the treatment of choice to decrease localized pain. Metastasis surgery has functional results and should be performed before major neurologic symptoms occur. Metabolic radiotherapy is an option for multifocal bone metastases.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Il s'agit d'un patient de 62 ans, jardinier de profession. En Janvier 2000, son PSA était à 28 ng/ml, le patient était asymptomatique, le TR : une induration prostatique globale avec extension extra-prostatique (cT3). Les biopsies objectives un adénocarcinome Gleason 7 (3+4) avec moins de 10 % de grade 4 sur 5/6 biopsies à droite avec envahissement extra-capsulaire et 3/6 biopsies à gauche. La scintigraphie osseuse et le TDM abdomino-pelvien étaient alors négatifs. Un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral a été réalisé et était négatif.

Une hormono-radiothérapie a été proposée au patient mais il a refusé toute prise en charge thérapeutique. Il est revenu consulter en janvier 2002 devant l'apparition de douleurs rachidiennes basses peu invalidantes et une élévation du PSA à 78 ng/ml. Le bilan d'extension mettait alors en évidence une hypotonie du rein droit à l'échographie abdominale et des adénopathies ilio-obturatrices droites au TDM abdominal. La scintigraphie osseuse objective plusieurs points de fixation lombaires, sacrés et iliaques (Fig. 1). L'IRM retrouve des lésions typiques de métastases osseuses ostéocondensantes des corps vertébraux de L1 à L5 (Fig. 2).

Quel traitement proposer ?

Concernant l'hormonothérapie, plusieurs options sont possibles : la castration chirurgicale, les agonistes de la LHRH,

les anti-androgènes stéroïdiens et non-stéroïdiens et le blocage androgénique complet (BAC). Seuls les œstrogènes ne sont pas recommandés en première intention dans le cancer de la prostate métastatique. Le flutamide peut être utilisé en monothérapie en cas de faible volume tumoral (PSA < 100 ng/ml) [1]. Le bicalutamide 150 mg permet une castration supérieure au flutamide (HR : 1,3). Enfin, l'acétate de cyprotérone est équivalent au flutamide en l'absence de métastases [2]. Toutefois chez ce patient symptomatique, l'utilisation d'un anti-androgène en monothérapie n'est pas recommandée pour des raisons d'efficacité [3].

Que choisir : blocage androgénique complet ou agonistes de la LHRH seuls ?

Une méta-analyse de 27 études comparant BAC et analogues en monothérapie concluait à la supériorité du BAC avec un léger bénéfice de 2,5 à 3 % de survie globale à 5 ans (Fig. 3). Toutefois cette supériorité se faisait au détriment de la qualité de vie du fait d'une augmentation des effets secondaires, sans oublier le surcoût du traitement complet [4]. Il semble donc plus logique de proposer un traitement par analogue de la LHRH en monothérapie surtout si l'on anticipe la phase d'hormono-indépendance où il sera possible d'introduire l'anti-androgène.



Figure 1. Scintigraphie osseuse.



Figure 2. IRM rachidienne.

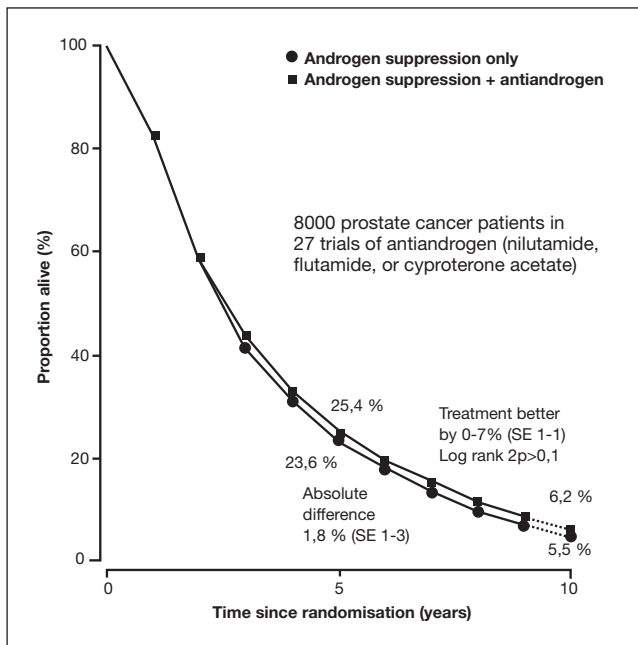


Figure 3. Survie globale à 10 ans dans les groupes BAC vs castration chimique en monothérapie.

Peut-on envisager une hormonothérapie intermittente ?

Deux études présentées en congrès mais qui n'ont pas été publiées à ce jour concluent à une équivalence du traitement intermittent avec le traitement continu [5,6]. Dans l'étude de Miller, 335 patients étaient randomisés avec un suivi médian de 50 mois. 38 % des patients étaient métastatiques et 62 % étaient N+. Le traitement intermittent était équivalent au BAC continu en termes de survie globale et de survie sans progression. Dans l'étude TAP 22 [5], 341 patients métastatiques étaient randomisés. Il existait une équivalence en termes de survie globale entre les 2 groupes. Deux messages forts ressortent de ces études : un PSA < 4 ng/ml est défini comme étant le seuil d'efficacité optimal, et le traitement doit être réintroduit autour de 15 ng/ml. Chez les patients symptomatiques, le traitement intermittent n'est pas recommandé par manque d'efficacité [7].

Faut-il envisager un traitement local de la prostate ou un traitement par chimiothérapie d'emblée ?

Aucun argument dans la littérature ne plaide en faveur d'un traitement du site initial de la maladie en situation métastatique [8]. La chimiothérapie en première ligne n'a jamais été validée. Ni le docétaxel, ni la mitoxantrone n'ont l'AMM en première ligne avant l'introduction de l'hormonothérapie [9].

Que faire devant l'apparition de la dilatation du haut appareil ? Faut-il réaliser une dérivation préventive ?

L'apparition d'une urétéro-hydronephrose constitue un tournant dans l'évolution de la maladie et cette complication est un facteur indépendant de mauvais pronostic.

En l'absence d'hormonothérapie, la dérivation urinaire permet d'améliorer la survie des patients.

En cas d'hormonothérapie, la réalisation d'une désobstruction n'a pas d'incidence sur la survie [10,11]. Dans ce contexte, le panel ne recommande pas la réalisation d'une dérivation préventive chez ce patient qui va débuter une hormonothérapie.

Un traitement par agoniste de la LHRH précédé d'un anti-androgène non stéroïdien pendant 3 semaines (prévention du *flare-up*) est proposé par le panel associé à des antalgiques simples type paracétamol 1g toutes les 4 heures pour contrôler les douleurs osseuses. L'hormonothérapie aura un effet antalgique concomitant.

Le patient a donc été traité par agonistes de la LHRH en monothérapie. Ce traitement hormonal permet de calmer totalement les douleurs rachidiennes du patient.

Le PSA 1 an après était à 0,7 ng/ml, puis en janvier 2004 il était à 2,4 ng/ml. En janvier 2005 le PSA a augmenté à 3,1 ng/ml, puis 1 an plus tard il était à 12 ng/ml, en Juin 2006 à 48 ng/ml et le patient se plaignait à nouveau de douleurs au niveau du rachis et de la hanche droite (malgré une dose quotidienne maximale d'antalgiques de niveau II).

Doit-on augmenter les antalgiques (opiacés) ou préférer la radiothérapie ? Faut-il proposer une radiothérapie focale ou métabolique ? Si une radiothérapie est envisagée, quels sites doit-on traiter chez un patient multi-métastatique ?

Que proposer à ce patient ?

Les opiacés peuvent être nécessaires si les antalgiques de niveau I et II sont insuffisants. Il conviendra par ailleurs d'évaluer le risque fracturaire et le risque neurologique au moyen d'une IRM rachidienne. Une radiothérapie doit être débutée sans tarder chez ce patient pour plusieurs raisons : la radiothérapie possède une efficacité antalgique très importante (dans plus de 85 % des cas) [12], avec peu d'effets secondaires. Elle est probablement le meilleur traitement antalgique des métastases osseuses du cancer de la prostate. Elle permet d'obtenir un effet de consolidation dans plus de 65 à 75 % des cas à 3 mois qui est intéressant en cas de composante ostéolytique et à un effet décompressif en cas d'atteinte neurologique débutante.

Quelles sont les modalités de la radiothérapie ?

L'objectif du traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate est d'améliorer la qualité de vie du patient. Il faut donc s'efforcer de limiter la dose délivrée aux organes à risque. La radiothérapie conformationnelle 3D prend là tout son intérêt. De nombreux essais thérapeutiques randomisés

ont comparé la radiothérapie monofractionnée en une seule séance et la radiothérapie multifractionnée. En termes d'efficacité antalgique, les 2 techniques sont équivalentes. La toxicité aiguë et la toxicité à long terme sont meilleures en cas de radiothérapie multifractionnée car la dose délivrée aux organes critiques est moins importante. Moins de ré-irradiations sont nécessaires en cas de radiothérapie multi-fractionnée. Lorsque l'on recherche un effet immédiat, à court terme chez un patient dont le pronostic vital est limité, on peut proposer une radiothérapie mono-fractionnée. En revanche, chez un patient dont le pronostic vital est meilleur (de l'ordre de plusieurs semestres, comme notre patient) il est recommandé de réaliser une radiothérapie multi-fractionnée. Celle-ci s'étalera sur 1 à 2 semaines. Pour les patients qui ont déjà eu une irradiation rachidienne, de nouvelles techniques de radiothérapie comme le *cyber-knife* ou la tomothérapie permettent de délivrer des doses plus importantes avec une plus grande précision que la radiothérapie conventionnelle. Il est rappelé qu'en cas de risque neurologique le patient doit être vu dans les 24 à 36 heures par un chirurgien référent en rachis (neurochirurgien ou orthopédiste) pour orienter la suite de la prise en charge.

Quand traiter par radiothérapie métabolique ?

Il faut rappeler que seul l'effet antalgique de la radiothérapie métabolique est validé, les autres effets font toujours l'objet d'essais cliniques. Les indications reconnues sont les patients présentant des métastases osseuses multiples dont au moins une est algique. En cas de risque de compression médullaire, la RTM est contre-indiquée. La réalisation d'une IRM préalable est recommandée pour évaluer le risque compressif. L'association à la chimiothérapie ne doit être envisagée que dans le cadre d'essais cliniques en raison du risque de cumul des toxicités. Enfin, il est possible de répéter une RTM avec un délai variable selon l'isotope utilisé. Entre le samarium et le strontium, il est préférable d'utiliser le samarium à l'heure actuelle dont la toxicité hématologique en particulier est moindre.

Chez ce patient doit-on utiliser les bisphosphonates, ou d'autres molécules pour préserver l'os ?

Si oui quand ? Au début de la maladie ou bien quand l'hormono-résistance apparaît ? Les marqueurs biologiques ou la mesure de la densité osseuse ont-ils un intérêt ?

Chez ce patient sous hormonothérapie depuis 2 ans, le risque de perte osseuse est important. Le principal facteur de risque de perte osseuse chez l'homme est représenté par la déprivation hormonale. Ce risque d'ostéoporose apparaît après 1 an d'hormonothérapie en moyenne [13] et le panel d'experts recommande de réaliser une mesure de la densité osseuse après 1 an d'hormonothérapie. L'association d'un bisphosphonate comme l'acide zolédronique à la castration chimique permet de diminuer la perte osseuse [14]. Cependant, il faut rappeler que l'acide zolédronique ne possède pas l'AMM dans cette indication. En présence d'une maladie métastatique, l'utilisation des bisphosphonates est recommandée. Les métastases osseuses sont décrites comme étant ostéolytiques ou ostéocondensantes, mais cette classification correspond en réalité à 2

extrêmes d'un continuum. Dans les lésions radiologiquement ostéocondensantes du cancer de la prostate, il existe une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes et les molécules tels les bisphosphonates qui inhibent cette activité et les bisphosphonates ont démontré leur efficacité en termes de réduction des douleurs osseuses et des fractures pathologiques. L'acide zolédronique a démontré son efficacité dans la prévention des événements osseux graves (fractures, compressions médullaires, chirurgie rachidienne) chez les patients métastatiques en échappement hormonal [15]. D'autres molécules sont en cours de développement dans cette indication. Le dénosumab qui est un inhibiteur de Rank ligand (molécule-clé dans la communication entre ostéoblaste et ostéoclaste), serait plus efficace que l'acide zolédronique dans la prévention de la perte osseuse [16]. Une autre molécule, le ZD4054 qui est un inhibiteur de l'endothéline 1 est en cours d'évaluation aux différents stades de la maladie. Au cours d'une étude de phase II, le ZD4054 a démontré en plus, un bénéfice de survie globale face au placebo [17].

En allant au centre de radiothérapie, le patient ressent une violente douleur dorsale. Une paraparésie s'installe en 2 heures, accompagnée d'importantes douleurs dorsales. L'IRM réalisée en urgence retrouve une fracture de L2 associée à un recul du mur postérieur et une atteinte diffuse du rachis.

Aurait-on dû adresser le patient plus précocement à un neurochirurgien ? Y a-t-il une place pour une chirurgie préventive ?

Devant une atteinte diffuse pluri vertébrale comme chez ce patient, il aurait pu se discuter la réalisation de gestes simples comme des vertébroplasties préventives associées à des ostéosynthèses percutanées. Une évaluation optimale de chaque métastase est nécessaire avant tout geste. L'IRM et le scanner sont les examens essentiels et complémentaires à effectuer pour évaluer le rachis métastatique. L'IRM décrit l'extension métastatique rachidienne comme la scintigraphie ou le PETscan. Elle analyse de manière optimale le canal vertébral et son contenu. En cas de compression médullaire l'IRM analyse mieux l'origine épidurale ou osseuse de l'atteinte neurologique. Cette information est capitale car le traitement diffère selon le mécanisme de la compression [18]. L'épidurite métastatique est une bonne indication de radiothérapie alors que la chirurgie est le meilleur traitement du tassement osseux compressif. En cas de foyers métastatiques importants visualisés à l'IRM, il est recommandé de réaliser un scanner rachidien centré sur les lésions. Le scanner décrit mieux que l'IRM l'aspect du tassement osseux de même que l'aspect du mur postérieur. Par ailleurs le scanner décrit précisément l'importance de la lyse osseuse et permet une meilleure évaluation du risque fracturaire [19]. Une atteinte de plus de 50 % du corps vertébral ou une atteinte de moins de 50 % du corps associée à une atteinte pédiculo-articulaire est en faveur d'un traitement chirurgical. La présence de douleurs rachidiennes est en faveur d'une atteinte périostée qui est péjorative dans ce contexte.

Quels sont les objectifs de cette chirurgie ?

La chirurgie du rachis métastatique est une chirurgie fonctionnelle. Elle a pour principal objectif d'améliorer la qualité de vie du patient. Elle vise à préserver ou à récupérer la fonction neurologique, à préserver la stabilité rachidienne pour limiter les douleurs et à maintenir le patient en état ambulatoire si possible sans contention externe pour maintenir leur autonomie. Les indications chirurgicales sont schématiquement la compression médullaire, où la chirurgie est supérieure à la radiothérapie en termes d'efficacité [20], l'instabilité et le risque neurotoxique. Le statut neurologique du patient est apprécié par le score de Frankel, l'état neurologique du patient influe sur les possibilités de traitement carcinologique et le score de Frankel AB (paralysie sensitivo-motrice complète ou paralysie motrice complète, sensitive incomplète) pré-opératoire est corrélé avec l'absence de récupération neurologique post opératoire et avec une survie qui n'excède pas 2 à 3 mois. Il est donc important de discuter une éventuelle chirurgie de ces métastases vertébrales avant la survenue d'une paraplégie complète. L'évaluation anatomique du rachis est donc primordiale pour déterminer le risque fracturaire et proposer le traitement chirurgical optimal précocement.

En conclusion, il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle. Il faut opérer avant l'installation d'un déficit important. Il est inutile d'opérer une paraplégie complète installée [21].

Conflits d'intérêts

T. Lebre : essai clinique en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Oenobio) ; essai clinique en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Lilly, Takeda, Ipsen, AstraZeneca) ; rapport d'expertise, activité de conseil et invitations en qualité d'intervenant (AMGEN, AstraZeneca, Astellas, GSK, Ipsen, Wyeth, Novartis, sanofi-aventis, Pfizer, Takeda).

P. Richaud : essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Ferring) ; activités de conseil (Ferring) ; invitations en qualité d'auditeur (Ipsen, Takeda, Astellas).

K. Fizazi : participation advisory boards (Amgen, Novartis, sanofi-aventis, AstraZeneca).

S. Gaillard, A. Benchick El Fegoun : aucun conflit d'intérêts déclaré.

L. Salomon : l'auteur n'a pas transmis ses conflits d'intérêts.

Références

- [1] Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-5;discussion 5-6.
- [2] Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-64.
- [3] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
- [4] Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76.
- [5] Mottet NAGM, Loulidi S, Wolff JM. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *J Urol* 2009;181:233.
- [6] Miller K, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5015.
- [7] Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007;99:1056-65.
- [8] Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford ED. Metastatic prostate cancer—does treatment of the primary tumor matter? *J Urol* 2006;176:1292-8.
- [9] Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- [10] Paul AB, Love C, Chisholm GD. The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1994;74:642-5.
- [11] Dowling RA, Carrasco CH, Babaian RJ. Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1991;37:89-91.
- [12] Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Micheli A. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1119-26.
- [13] Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-22.
- [14] Casey R. Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer receiving goserelin: 12 Month results EAU Meeting Berlin 2007;Abstract 716.
- [15] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- [16] Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71.
- [17] James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzebec P, Morris T, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009;55:1112-23.
- [18] Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:39-43.
- [19] Laredo JD, Lakhdari K, Bellaiche L, Hamze B, Jankiewicz P, Tubiana JM. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. *Radiology* 1995;194:41-8.
- [20] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
- [21] Lebre T, Mejean A. Physiopathology, diagnosis and management of bone metastases from prostate cancer. *Prog Urol* 2008;18:S349-56.