

Traitement des métastases osseuses par bisphosphonates intraveineux et denosumab dans le cancer du sein

Treatment of bone metastases by intravenous bisphosphonates and denosumab in breast cancer

Soraya SAMI, Kamel BOUZID

Service d'oncologie médicale, Centre Pierre et Marie Curie, Alger - Algérie

Correspondance à :
Soraya SAMI
samisoraya@yahoo.fr

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMS.ra.2019.6106>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les métastases osseuses sont fréquentes dans le cancer du sein. Elles sont à l'origine d'une morbidité importante, entraînant des fractures, des douleurs osseuses, une compression médullaire ou une hypercalcémie. Les bisphosphonates intraveineux et le denosumab, associés aux différents traitements multidisciplinaires, améliorent la qualité de vie des patients. En effet, ils permettent une réduction des complications osseuses et la survenue des événements osseux.

Mots-clés : cancer du sein, métastases osseuses, bisphosphonates, denosumab.

ABSTRACT

Bone metastases are common in breast cancer. They cause significant morbidity, leading to fractures, bone pain, spinal cord compression, or hypercalcemia. Multidisciplinary management, including intravenous bisphosphonates and denosumab, improve the quality of life of patients. Indeed, they allow a reduction of the skeletal complications and the occurrence of skeletal related events SRE.

Keywords: breast cancer, bone metastases, bisphosphonates, denosumab.

Introduction

Les métastases osseuses sont fréquentes au cours de l'évolution des tumeurs solides. Leur incidence varie en fonction de la tumeur primitive. Dans le cancer du sein, elles surviennent dans environ 70 % des cas et sont responsables de complications qui détériorent la qualité de vie des patientes. Les bisphosphonates intraveineux et le denosumab constituent aujourd'hui un traitement recommandé pour les métastases osseuses. De nombreuses études ont démontré leur efficacité avec une tolérance, le plus souvent, satisfaisante.

Physiopathologie des métastases osseuses

Au cours de l'évolution métastatique, certaines cellules tumorales se détachent de la tumeur primitive, migrent par voie hémotogène vers le tissu osseux ou elles s'immobilisent au sein de la matrice osseuse via les molécules d'adhésion. Les cellules tumorales vont être capables de libérer dans leur microenvironnement des facteurs solubles (PTHrP, IL1, IL6, TNF, etc.) qui stimulent l'ostéoclastogenèse, soit directement, soit par l'intermédiaire de la voie de signalisation RANK/LANKL. Ainsi, la fixation de la protéine RANKL sur le récepteur RANK exprimé par les ostéoclastes induit l'ostéoclastogenèse. Les ostéoclastes formés et activés, vont libérer localement des facteurs de croissance. Ces facteurs vont à leur tour permettre le recrutement des ostéoblastes et favoriser la croissance tumorale. Les cellules tumorales peuvent parfois synthétiser et libérer des facteurs (FGFs, BMP, ET-1..) qui permettent le recrutement et l'activation massive des ostéoblastes, ce qui va donner l'aspect ostéocondensant de certaines métastases [1].

Marqueurs de résorption osseuse

Il s'agit de peptides réticulés produits par la dégradation des extrémités C et N terminales du collagène de type 1 au cours de l'ostéolyse. Ils sont dégradés au cours de la résorption osseuse en fragments dont la structure compacte empêche une dégradation hépatique ou rénale qui sont libérés dans les urines :

- NTX : fragment du télépeptide N- terminal.
- CTX (cross laps) : fragment du télépeptide C- terminal.
- Le NTX est plus abondant dans l'urine humaine. Il est plus spécifique de l'os que le CTX.

Les marqueurs du remodelage osseux permettent de suivre l'efficacité des inhibiteurs de la résorption. Une diminution de 30 à 50% de la concentration de CTX et NTX, après 3 à 6 mois de traitement est un critère d'efficacité.

Efficacité du traitement

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des dérivés de type P-C-P, signifiant liaison Phosphore-Carbone-Phosphore, analogues du pyrophosphate ou acide phosphorique. Les principaux bisphosphonates utilisés par voie intraveineuse en cancérologie dans le cadre de la prise en charge des métastases osseuses sont le pamidronate (acide pamidronique), l'ibandronate (acide ibandronique) et le zolédronate (acide zolédronique). De nombreuses études ont évalué l'efficacité des bisphosphonates intraveineux dans la réduction de la morbidité osseuse du cancer du sein métastatique. Une méta-analyse de huit essais dans le cancer du sein avec métastases osseuses, a montré une réduction de 17 % du risque d'événements osseux pour les patientes sous bisphosphonates intraveineux [2]. Le pamidronate et le zoledronate ont été les seuls à démontrer un bénéfice clinique statistiquement significatif sur les critères d'évaluation.

Pamidronate : Deux études prospectives de phase III ont été menées chez des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases osseuses ostéolytiques. Elles ont été randomisées pour recevoir, en association avec une chimiothérapie ou une hormonothérapie, du pamidronate 90 mg en IV toutes les 3 à 4 semaines pour une durée maximale de 24 mois ou des perfusions de placebo. Les résultats ont démontré que le pamidronate a permis une réduction du risque d'événements osseux d'environ un tiers, une augmentation du délai d'apparition du premier événement osseux de 50 % et réduit la proportion de patientes ayant eu un événement osseux. De même, une amélioration de la qualité de vie et un meilleur contrôle de la douleur, mais sans aucun impact sur la survie globale [3-5].

Ibandronate : l'ibandronate intraveineux a été évalué dans une étude de phase III [6] randomisée en double aveugle. 466 patientes ont reçu soit ibandronate à la dose de 2 mg, soit ibandronate à la dose de 6 mg, soit placebo, toutes les 3 à 4 semaines. Les résultats ont montré une augmentation du délai d'apparition d'événement osseux, une amélioration de la qualité de vie et un meilleur contrôle de la douleur, sans aucun impact sur la survie globale. La dose de 6 mg est plus efficace que celle de 2 mg.

Zoledronate : une étude de phase III a évalué l'efficacité du zoledronate à la dose de 4 mg toutes les 4 semaines versus placebo chez 228 patientes. Les auteurs rapportent une réduction significative des événements osseux et une augmentation du délai d'apparition d'événement osseux sans impact sur la survie [7]. Un autre essai multicentrique randomisé, en double aveugle, a comparé l'efficacité de l'acide zolédronique et du pamidronate chez 1648 patients atteints de cancer du sein ou de myélome multiple. La Proportion de patients ayant eu au moins un événement osseux (objectif principal de l'étude) était similaire dans tous les groupes de traitement et le Critère préétabli pour la non-infériorité de l'acide zolédronique au pamidronate a été satisfait [8]. Cependant, dans le sous-groupe du cancer du sein, l'acide zolédronique (4 mg) a réduit le risque de développer un événement osseux de 20% supplémentaire par rapport à celui obtenu par le pamidronate ($P < 0,05$) [9]. Le temps de perfusion court offre aussi plus de confort aux patients.

Denosumab

Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG 2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (HCO) par la technique de l'ADN recombinant. Il se fixe avec une grande affinité sur RANKL et inhibe son activité en mimant l'action de l'ostéoprotégérine. Le denosumab a été évalué dans une étude de phase III chez 2 046 patientes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases osseuses, non prétraitées par un bisphosphonate injectable [10]. Les patientes recevaient soit du denosumab (120 mg en sous-cutané + placebo en intraveineux) soit du zoledronate (4 mg en intraveineux + placebo en sous-cutané), toutes les 4 semaines. Après 34 mois, le denosumab a permis une baisse de 18 % du risque de survenue d'un nouvel événement osseux par comparaison à ce qui était observé avec le zoledronate ($p < 0,01$). Le denosumab réduisait aussi de 23 % le risque de développer de multiples complications osseuses ($p = 0,001$) par rapport au zoledronate.

Effets secondaires et toxicité

Les bisphosphonates et le denosumab sont généralement bien tolérés. Une réaction aigüe, après la perfusion des bisphosphonates, est observée dans environ 30 % des cas. Elle se manifeste essentiellement par une fièvre, des maux de tête, un syndrome pseudo-grippal ou une douleur osseuse [11]. Ces symptômes peuvent durer plusieurs jours. Le traitement de la fièvre par antipyrétique ou de la douleur par antalgiques est parfois nécessaire. Les bisphosphonates sont associés à un risque de toxicité rénale [12]. Des durées de perfusion prolongées et des réductions de dose dans le cadre de l'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL / min sont recommandées [13]. Le traitement est contre indiqué lorsque la clairance de la créatinine est ≤ 30 mL / min. Le contrôle de la clairance calculée de la créatinine est nécessaire chez tous les patients.

Il existe un petit risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec les bisphosphonates et le denosumab, qui semble augmenter à long terme [14,15]. Les patients doivent être informés de cette complication éventuelle. Certaines précautions doivent être prises avant d'initier le traitement : soins d'hygiène et élimination des foyers infectieux bucco-dentaires, traitement des caries, contrôle de l'adaptation des prothèses amovibles. Les interventions de chirurgie stomatologique doivent être déconseillées aux sujets en cours de traitement ou ayant été traités récemment. Le denosumab présente un risque d'hypocalcémie sévère, ce qui peut entraîner des arythmies cardiaques graves et potentiellement mortelles [16,17]. Par conséquent, la supplémentation en calcium et en vitamine D est requise.

Choix du traitement

Selon les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), il n'y a pas suffisamment de preuves dans le choix d'un traitement (acide zolédronique, pamidronate, denosumab) par rapport à un autre, dans la prise en charge de la maladie osseuse métastatique du cancer du sein [18]. Cependant, si la supériorité de l'acide zolédronique par rapport au pamidronate n'a pu être démontrée que par des analyses de sous groupes, ce n'est pas le cas pour les comparaisons entre l'acide zolédronique et le denosumab. Le denosumab est plus puissant que le zoledronate chez les patientes souffrant d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses [19].

Durée du traitement

Il est recommandé de commencer les bisphosphonates ou le denosumab dès que les métastases osseuses sont diagnostiquées afin de retarder le premier SRE et de réduire les complications osseuses.

La plupart des essais cliniques ont utilisé des bisphosphonates pour une durée de 2 ans. Il y a un manque de consensus quant à la durée optimale du traitement. L'ASCO recommande qu'une fois lancés, Les bisphosphonates devraient être poursuivis jusqu'à ce qu'il y ait une baisse substantielle du statut de performance du patient [18].

L'arrêt du traitement par acide zolédronique après plusieurs années, au moins temporairement, ou la réduction de la fréquence des perfusions (par exemple une perfusion tous les 3 mois) sont souvent considérés chez les patients dont la maladie osseuse n'est pas «agressive» et est bien contrôlée par le traitement antinéoplasique. Cependant, un traitement continu est recommandé pour les patients présentant une progression des métastases osseuses sous-jacentes, un SRE récent et / ou des marqueurs élevés de résorption osseuse [19].

Intervalle de traitement

La fréquence d'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse a été remise en question en raison de la pharmacocinétique et des dépôts osseux à long terme. Plusieurs études ont comparé l'acide zoledronique toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases osseuses, après avoir terminé 12 à 15 mois de traitement mensuel avec de l'acide zoledronique. Dans l'étude ZOOM qui a inclus 425 patientes, le taux de morbidité osseuse était de 0,26 (95 % IC 0,15-0,37) dans le groupe de 12 semaines contre 0,22 (IC 95%: 0,14-0,29) dans le groupe de 4 semaines, ce qui suggère que le traitement mensuel est similaire au traitement trimestriel, au moins pendant la première année suivant le traitement mensuel [20]. Cependant, la non-infériorité n'a pu être établie dans cette étude relativement petite. De plus, des taux plus élevés NTX ont été observés avec le schéma trimestriel.

L'essai OPTIMIZE-2 a démontré la non infériorité du schéma toutes les 12 semaines par rapport à toutes les 4 semaines [21]. Le taux de SRE était de 22 % avec le traitement toutes les 4 semaines contre 23,2% avec le traitement toutes les 12 semaines (différence: -1,2 %; intervalle de 95 % 7,5 % à 9,8 %; P = 0,724), avec moins d'effets indésirables rénaux et aucun cas signalé d'ostéonécrose de la mâchoire chez ce groupe de patientes. En revanche, l'essai BISMARCK n'a pas atteint son critère de non-infériorité [22].

Dans l'essai CALG 70604 de phase III, des patients atteints de cancer du sein, de cancer de la prostate ou de myélome multiple avec métastases osseuses ont été inclus [23]. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras pour le critère d'évaluation primaire, avec 29 % des patients dans le bras de 4 semaines et le bras de 12 semaines ayant au moins un SRE (p = 0,79). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux bras pour le temps au premier SRE (p = 0,60), le taux de morbidité osseuse (p = 0,75), le score de la douleur (p = 0,75) ou le statut de performance (p = 0,64).

Conclusion

Les bisphosphonates et le denosumab ont prouvé leur efficacité dans le traitement des métastases osseuses. L'acide zoledronique toutes les 12 semaines pourrait être recommandé après 1 an de traitement chez des patients présentant une maladie osseuse stable. Les décisions de traitement doivent être individualisées selon la présentation clinique de chaque patient, les comorbidités, l'indice de performance et le mode d'administration optimal.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Philippe Barthélémy et col. La place des bisphosphonates en Oncologie Médicale. *mt*, vol. 14, n°5-6, septembre-décembre 2008.
2. Pavlakis N, Schmidt R et al. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003474.
3. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–2044.
4. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–854.
5. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow up of two randomized, placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082- 90.
6. Body JJ, Diel IJ et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003: 1399-405.
7. Kohno N, Aogi K et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21.
8. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377–387.
9. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
10. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–5139.
11. Gligorov J, Launay-Vacher V, Aapro M. Traitements des métastases osseuses du cancer. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 333-43.
12. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1676-9.
13. Van Poznak CH, Von Roenn JH, Temin S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update: recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Oncol Pract*. 2011;7:117-21.
14. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18:1099-106.
15. Bamias A, Kastritis E, Bania C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580-7.
16. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:97-104.
17. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med*. 2013;31:756e1-2.
18. 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: 1221–1227.
19. R. Coleman, J. J. Body & al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii124–iii137, 2014.
20. Amadori D, Aglietta M, Alessi B et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 663–670.
21. Gabriel N, Hortobagyi & al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6316.
22. Coleman RE, Wright J, Houston S et al. Randomized trial of marker-directed versus standard schedule zoledronic acid for bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 15): abstr 511.
23. Andrew L. Himelstein & al. Zoledronic acid administered every 12 weeks was noninferior to an every 4-week regimen in the phase III CALGB 70604 trial of patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma with bone metastases: Abstract 9501, ASCO 2015.