



## **MARQUEURS DU REMODELAGE ET OSTÉOPATHIES MALIGNES**

Jean-Jacques **BODY**

CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles, Belgique.

### **Pathogenèse de l'ostéolyse tumorale : un bref rappel.**

Le squelette est le site métastatique préférentiel des tumeurs mammaires et prostatiques. Le tissu osseux procure un micro-environnement favorable à l'implantation et à la croissance de ces cellules cancéreuses ostéophiles. Un "cercle vicieux" s'installe entre croissance tumorale et ostéolyse. Le système RANK/RANK Ligand joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'ostéolyse tumorale. Sous l'effet des cellules tumorales, les ostéoblastes expriment et secrètent davantage de RANK Ligand qui stimule la formation et l'activité des ostéoclastes. La résorption osseuse est accrue quelle que soit la nature des métastases (ostéolytiques ou ostéoblastiques).

### **Marqueurs du remodelage les plus souvent utilisés en cancérologie**

Les marqueurs de la résorption sont le plus souvent utilisés. Ce sont des produits de dégradation du collagène, particulièrement les télopeptides liés aux "crosslinks" du collagène, à la partie aminoterminal (NTX) ou carboxyterminale (CTX ou CrossLaps). Ils ont remplacé la mesure directe des "crosslinks" grâce à la facilité de leur dosage. Pour des raisons liées à la performance des dosages, le NTX est le plus souvent mesuré dans l'urine (2èmes urines du matin) et le CTX dans le sérum (patient à jeûn). Les marqueurs de la formation osseuse sont plus variés. Les peptides d'extension du procollagène sont libérés dans la circulation lors de la formation du collagène. Pour des raisons de métabolisme, le PINP est plus sensible aux variations du remodelage que le PICP. Par rapport à la phosphatase alcaline totale, l'isoenzyme osseuse (BAP) offre un intérêt évident en cancérologie. Outre les problèmes techniques liés à son dosage, l'ostéocalcine doit davantage être considérée comme un marqueur du remodelage plutôt que de la formation osseuse. L'utilité clinique potentielle des marqueurs du remodelage doit être examinée sous trois aspects: le diagnostic, le pronostic et le suivi des métastases osseuses. Il faut toutefois d'emblée souligner que l'utilité clinique pour un patient individuel reste limitée.

### **Apport au diagnostic des métastases osseuses**

De multiples études ont montré une élévation des marqueurs du remodelage chez des patients présentant des métastases osseuses, mais tant la sensibilité que la spécificité sont insuffisantes pour permettre un diagnostic précoce d'une infiltration tumorale osseuse. La sensibilité va généralement de 40% à 85%, alors que la spécificité peut atteindre 90%. Le CTX, reflétant la dégradation d'un collagène immature, pourrait offrir une meilleure sensibilité. Certaines études suggèrent un apport

diagnostique complémentaire à celui d'autres techniques, comme par exemple la mesure de la BAP combinée à la scintigraphie osseuse pour détecter des métastases de cancer prostatique.

#### **Prédiction des complications osseuses et valeur pronostique**

Des études récentes indiquent que le NTX, et la BAP dans une moindre mesure, ont une valeur prédictive significative des événements osseux et de la mortalité, et cela quelle que soit la tumeur d'origine. La valeur prédictive du NTX pour la survenue de complications osseuses a été démontrée aussi bien avant traitement que pendant un traitement par bisphosphonates, mais elle paraît moindre pour indiquer une progression osseuse. Les patients gardant un NTX élevé après 3 mois de zoledronate ont une survie plus brève que les patients dont le marqueur se normalise. La valeur prédictive du NTX est la mieux démontrée dans le cancer du sein.

#### **Intérêt pour le suivi d'un traitement par bisphosphonates**

Les marqueurs du remodelage ont été fort utiles pour établir les schémas thérapeutiques du pamidronate, du zoledronate et de l'ibandronate. L'intérêt des marqueurs du remodelage pour le suivi individuel d'un traitement par bisphosphonates est récent et est essentiellement lié au fait que les oncologues se sont rendus compte du danger potentiel de traitements très prolongés par bisphosphonates, particulièrement suite à la démonstration d'un lien entre la survenue d'ostéonécroses de la mâchoire et des traitements excessivement longs. Une étude en cours (BISMARK) a pour but de déterminer s'il est adéquat de baser la fréquence des perfusions de zoledronate en fonction du degré d'élévation d'un marqueur de lyse osseuse. Il est toutefois vraisemblable que l'individualisation d'un traitement par bisphosphonates devra tenir compte d'autres facteurs que la valeur absolue d'un marqueur de la résorption osseuse.

#### **Quelques références essentielles**

- Brown, J.E., Thomson, C.S., Ellis, S.P., et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 89, 2031-2037, 2003.
- Brown, J.E., Cook, R.J., Major, P., et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 97, 59-69, 2005.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 23:4925-4935, 2005.
- Costa, L., Demers, L.M., Gouveia-Oliveira, A., et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20, 850-856, 2002.
- Garnero, P., Buchs, N., Zekri, J., et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer* 82, 858-864, 2000.
- Lipton A, Cook RJ, Major P et al. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *The Oncologist.* 12:1035-1043, 2007.
- Menssen, H.D., Sakalova, A., Fontana, A., et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 20, 2353-2359, 2002.

mise à jour : 26 janvier 2008