

PLAN

INTRODUCTION 9

RAPPELS ET GENERALITES 11

1 Histologie osseuse..... 12

1.1 Structure de l’os et vascularisation..... 12

1.2 Composition du tissu osseux 13

1.2.1 Les cellules osseuses 14

1.2.2 La matrice osseuse 17

1.3 Le remodelage osseux 18

2 Le cancer du sein métastatique à l’os..... 21

2.1 La classification des cancers du sein 21

2.2 Pronostics et traitements 22

3 Développement d’une métastase osseuse 23

3.1 L’échappement des cellules tumorales vers l’os 24

3.2 Les métastases osseuses ostéolytiques 25

4 Symptômes cliniques des métastases osseuses..... 28

5 Traitements 28

5.1 Chirurgie 28

5.2 Radiothérapie 28

5.3 La radiologie interventionnelle (RI) 30

5.4 Chimiothérapie et hormonothérapie..... 31

5.5 Inhibiteurs de la résorption osseuse..... 31

5.5.1 Bisphosphonate 31

5.5.2 Denosumab 34

ETUDE RÉTROSPECTIVE (DÉPARTEMENT D’ONCOLOGIE MÉDICALE CHU HASSAN II) 35

BUT 36

MATERIEL ET METHODES 38

1 Type d’étude 39

2 Critères d’inclusion..... 39

3	Critères d'exclusion.....	39
4	Recueil des données	39
4.1	Les variables sociodémographiques	40
4.2	Les caractéristiques anatomo–pathologiques de la tumeur.....	40
4.2.1	Type histologique.....	40
4.2.2	Le grade SBR.....	40
4.2.3	Caractéristiques immuno–histochimiques et FISH	40
4.2.4	Classification moléculaire : (annexe6).....	41
4.3	Les traitements de la tumeur primitive.....	41
4.3.1	Le traitement chirurgical.....	41
4.3.2	Traitement médical systémique	42
4.4	Le diagnostic de métastases osseuses.....	42
4.5	Traitements de métastases osseuses	43
4.5.1	Chirurgie	43
4.5.2	Radiothérapie	43
4.5.3	Traitement par les inhibiteurs de la résorption osseuse	43
4.6	Evaluation des survies.....	43
4.7	Saisie et analyse des données	44
	RÉSULTATS	45
1	Données épidémiologie	46
1.1	L'AGE.....	46
1.2	Antécédents de cancer du sein.....	46
1.3	Le statut ménopausique.....	47
1.4	Statut de performance (OMS).....	48
2	Les cancers du sein métastatique	49
2.1	La taille de la tumeur primitive.....	49
2.2	Statut ganglionnaire.....	50
2.3	Type histologique	51

2.4	Grade S.B.R de la tumeur primitive	52
2.5	Récepteurs Hormonaux (RH)/ amplification de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH.	53
2.6	Le marqueur de prolifération Ki67	54
2.7	Classification moléculaire	55
2.8	Traitement de la tumeur primitive.....	56
2.8.1	Chirurgie	56
2.8.2	Chimiothérapie/ hormonothérapie/thérapie ciblé	57
3	Métastases osseuses.....	58
3.1	Circonstance de la découverte de métastases osseuses.....	58
3.2	Bilan radiologique.....	59
3.2.1	Les moyens	59
3.2.2	Les résultats	60
3.3	Délai de survenue de metastases osseuses	63
3.4	Bilan biologique.....	65
3.5	Traitement de metastases osseuses	65
3.5.1	Chirurgie	65
3.5.2	Radiotherapie	65
4	Inhibiteur de la résorption osseuse :.....	67
4.1	BIPHOSPHONATES	67
4.2	DENOSUMAB	67
4.3	Traitement combiné:.....	68
4.4	Effet thérapeutique des inhibiteurs de la résorption osseuse :.....	68
4.4.1	Effet antalgique et facteurs prédictifs d'effet antalgique	68
4.5	Evenement osseux au cours du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse et facteurs prédictifs.....	72
4.6	Evolution des metastases osseuseset facteurs prédictifs	74
5	La survie globale des patientes.	77
	DISCUSSION	78

1	Données épidémiologique	79
1.1	L'Incidence du cancer de sein	79
1.2	Incidence de métastases osseuses	81
1.3	Age.....	82
2	Caractéristiquespathologiques des tumeurs étudiées:.....	82
2.1	Type histologique	82
2.2	Grade SBR.....	84
2.3	Récepteurs Hormonaux (RH)	84
2.4	Sur-expression de Her 2	85
2.5	La classification moléculaire des tumeurs étudiée	87
3	Bilan para-clinique.....	88
3.1	Bilan radiologique.....	88
3.1.1	Radiographie simple et TDM.....	88
3.1.2	Scintigraphie osseuse	90
3.1.3	Tomographie par émission de positons.	91
3.1.4	Imagerie par résonance magnétique	92
3.2	Bilan biologique.....	96
3.2.1	Les marqueurs tumoraux.....	96
4	Métastase osseuses	98
5	MODALITE THERAPEUTIQUE	99
5.1	Modalités de prise en charge locale de la métastase osseuse	100
5.1.1	La chirurgie	100
5.1.2	Radiothérapie de métastases osseuses	101
5.2	Traitement systémique	102
5.2.1	Les inhibiteurs de la résorption osseuse: Zolédronate ou Dénosumab ?	102
5.2.2	Traitements anticancéreux spécifiques:	104
6	Survie globale en cas de MO	105
	RECOMMANDATION.....	106

RESUMES 111

ANNEXES 118

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 137

Liste des abréviations

IGF	: Insulin Like Growth Factor
TGF	: Transforming Growth Factor
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
RANK-L	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
CSF1R	: Colony Stimulating Factor 1 Receptor
OPG	: Ostéoprotégérine
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
PTH	: Hormone parathyroïdienne
TNF	: Tumor Necrosis Factor
HAP	: Hydroxyapatite
BMU	: Basal Multicellular Unit
FGF	: Fibroblast Growth Factor
BMPs	: Bone Morphogenetic Protein
ER	: récepteur aux estrogènes
PR	:récepteur à la progestérone
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
EGFR	: epidermal growth factor receptor
PTHrP	: Parathyroid Hormone-related Protein
MMP	: Métalloprotéase
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
CASR	: Calcium-Sensing Receptor
LPA	: acide lysophosphatidique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Bps	: Biphosphonate

SSP	:Le survie sans progression
SG	: survie globale
RH	: Récepteurs Hormonaux
IHC	: immunohistochimie
TDM TAP	: tomodensimétrie thoraco–abdomino–pelvien
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
MO	: métastases osseuses
RX	: Radiographie standard
TEP	: tomography par emission de positons
SS	: sintigraphie
SO	: scintigraphie osseuse

INTRODUCTION

La métastase osseuse est un cancer secondaire de l'os, dont l'étiologie dominante est le cancer du sein (50% des cas). Malgré les avancées thérapeutiques en oncologique, l'envahissement osseux survient chez 30 à 60% des patientes cancéreuses, (1) avec un pronostic qui demeure malheureusement sombre.

La prise en charge d'un signe révélateur d'une métastase osseuse (douleur osseuse, fracture pathologique ou autre) nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire où participeront le radiologue, l'anatomopathologiste, le chirurgien, l'oncologue et le psychologue afin de conduire à une meilleure prise en charge.

Pour améliorer la qualité de vie de ces patientes, des traitements ciblant l'os tels que les biphosphonates et le dénosumab constituent aujourd'hui l'un des traitements de choix dans les métastases osseuses du cancer de sein, ces agents modulateurs de l'os permettent actuellement de transformer l'évolution du cancer du sein avancé chez de nombreuses patientes en entraînant une réduction majeure des événements squelettiques (douleur, fracture pathologique, hypercalcémie maligne, compression médullaire) ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt du traitement systémique de type inhibiteur de résorption osseuse chez les patientes ayant un cancer du sein avec métastases osseuses, et son impact sur la survie globale, la survie sans progression et la survie sans événements osseux. C'est une étude rétrospective étalée sur une période d'un an (de janvier 2017 jusqu'à Aout 2018) menée au sein du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II Fès incluant un total de 129 patientes qui présentent un cancer du sein métastatique au niveau osseux traitées par un agent inhibiteur de résorption osseuse.

RAPPELS ET GENERALITES

1 Histologie osseuse

1.1 Structure de l'os et vascularisation

Il existe trois types d'os : les os longs comme les fémurs et les tibias ; les os courts (vertèbres, phalanges et tarses) et les os plats (crâne, omoplates). Un os long se compose d'une partie centrale cylindrique, la diaphyse, et de deux extrémités, les épiphyses.

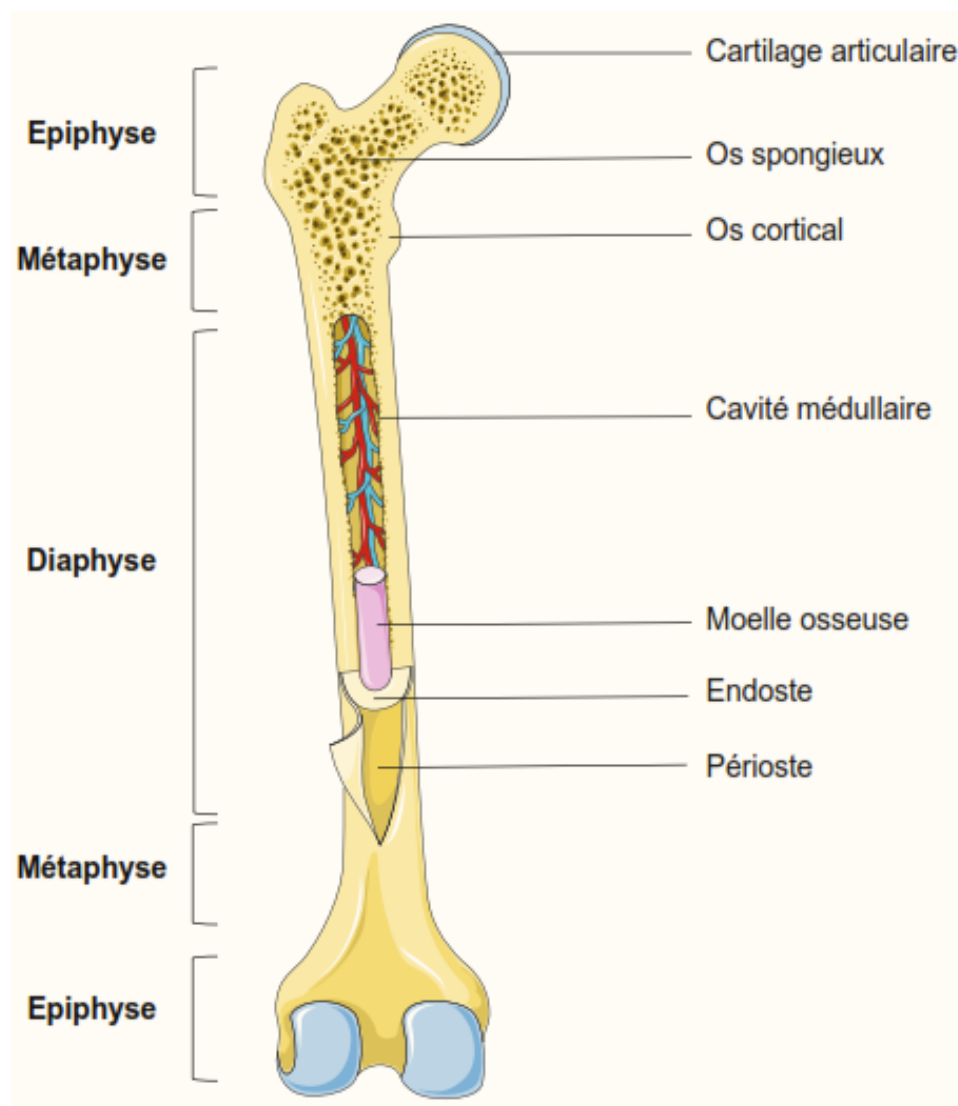


Figure 1:Structure d'un os long(2)

La diaphyse et l'épiphyse sont reliées par une zone de croissance appelée la métaphyse. La diaphyse est constituée d'un tissu compact appelé tissu cortical. Elle est creusée du canal médullaire rempli de moelle osseuse jaune assurant le stockage de graisses, et de moelle osseuse rouge pour le stockage de cellules hématopoïétiques. La diaphyse est entourée d'une membrane appelée le périoste. Ce dernier est riche en vaisseaux nourriciers qui participent à l'ossification en profondeur. Le long de la cavité centrale est bordé par l'endoste contenant les cellules ostéoprogénitrices. Les épiphyses sont composées de tissu spongieux, poreux et de faible résistance mécanique. Elles sont recouvertes de cartilage articulaire(2).

L'os est un tissu richement innervé. De nombreuses fibres, myélinisées ou non, se situent dans le périoste. C'est un tissu également fortement vascularisé. Dans les os longs, les artères entrent par la partie médiane de la diaphyse. Des artères métaphysaires et épiphysaires pénètrent par les extrémités de l'os. Le retour veineux s'effectue par des voies parallèles. La forte vascularisation de l'os et la répartition des vaisseaux sanguins expliquent en partie la propension des cellules métastatiques à disséminer dans la moelle osseuse(3). La colonisation de l'os par les cellules tumorales débute ainsi à l'extrémité des artères principales et se déroule le long des artères parcourant l'os(3). La structure et la vascularisation de l'os en font ainsi un site métastatique privilégié pour les tumeurs du sein, du poumon et de la prostate.

1.2 Composition du tissu osseux

Le tissu osseux se compose de matrice extracellulaire et de cellules osseuses spécifiques. Les fonctions de ces dernières sont directement reliées à divers phénomènes comme le remodelage osseux permanent, la réparation de l'os après une fracture et enfin, à l'évolution des métastases osseuses.

1.2.1 Les cellules osseuses

Le tissu osseux se compose de 4 types cellulaires : les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes qui sont des cellules ostéoformatrices ; et les ostéoclastes qui sont les seules cellules capables de résorber l'os.

- **Les ostéoblastes**

Les ostéoblastes synthétisent et minéralisent la matrice osseuse au cours de la croissance, du renouvellement et de la réparation osseuse. Ils mesurent entre 20 et 30 µm de diamètre. Un ostéoblaste actif est une cellule cuboïde, mononucléée et polarisée(4).

L'ostéogénèse est caractérisée par l'engagement et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui se différencient ensuite en ostéoblastes fonctionnels chargés de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse. Les pré-ostéoblastes dérivent de cellules souches de la lignée mésenchymateuse(5). La différenciation vers l'ostéoblaste mature se fait en plusieurs étapes et résulte de l'expression de gènes précoces ou de facteurs locaux contrôlant directement ou indirectement l'ostéogénèse. Cbfa1/Runx2 est ainsi un facteur de transcription indispensable à l'engagement d'une cellule souche pluripotente dans la voie de différenciation des ostéoblastes Runx2 régule également l'expression d'un autre facteur de transcription, Osterix, qui permet la différenciation des pré-ostéoblastes en ostéoblastes immatures. Cette étape de différenciation dépend de plusieurs facteurs comme la N-cadhérine qui induit l'expression de gènes de différenciation dont Cbfa1/Runx2 dans les ostéoblastes. Enfin, des facteurs systémiques, tels l'hormone parathyroïdienne, les estrogènes ou encore la vitamine D, et locaux (cytokines et facteurs de croissance comme IGF-1 et TGF-β peuvent influencer l'ostéoblastogénèse.

- **Ostéocytes et les cellules bordantes**

Les ostéocytes sont les cellules les plus abondantes de l'os. Ce sont des cellules fusiformes et différenciées, piégées dans la matrice osseuse minéralisée. Ils contribuent à l'homéostasie calcique et au maintien de la matrice osseuse. Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos. Ce sont des cellules aplaties et allongées, capables de redevenir des ostéoblastes actifs si elles sont sollicitées(6). Elles assurent la communication entre la surface osseuse qu'elles tapissent, l'environnement cellulaire et les ostéocytes piégés dans la matrice osseuse(7).

- **Les ostéoclastes**

Les ostéoclastes sont des cellules géantes (entre 50 et 100 µm de diamètre), plurinucléées et polarisées. Leur noyau est situé à l'opposé de la surface osseuse. Ils sont d'origine hématopoïétique. Ce sont les seules cellules responsables de la résorption osseuse. L'ostéoclastogenèse est initiée et contrôlée par des facteurs synthétisés par les ostéoblastes et les cellules stromales mais également par des interactions directes avec ces cellules. Les ostéoblastes produisent trois facteurs essentiels aux processus de différenciation : le M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), le RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) et l'OPG (Ostéoprotégérine). Le M-CSF se lie à son récepteur CSF1R/cfms (Colony Stimulating Factor 1 Receptor) et permet alors l'engagement des précurseurs dans une voie macrophage/monocyte en stimulant leur prolifération et leur survie. Il induit également la production du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes. RANK-L est le ligand de RANK. Il est synthétisé dans l'os par les cellules mésenchymateuses du stroma médullaire et par les ostéoblastes. La fixation de RANK-L à son récepteur RANK permet la différenciation des précurseurs en ostéoclastes matures. L'OPG est un inhibiteur naturel du RANK-L. C'est un récepteur leurre qui se lie à RANK-L et empêche ainsi son action. L'OPG et RANK-L ont donc des effets inverses sur l'ostéoclastogenèse. C'est le rapport de sécrétion OPG/RANK-L par les ostéoblastes qui constitue le contrôle essentiel du processus de la résorption osseuse et qui détermine le devenir des ostéoclastes(6)(7). Des hormones et facteurs locaux peuvent agir sur le système RANK-L, RANK et OPG. C'est le cas de la PTH et de la vitamine D. Certaines cytokines inflammatoires (IL-1, TNF-) peuvent stimuler la synthèse de M-CSF et de RANK-L par les précurseurs ostéoblastiques médullaires, ce qui renforce le nombre et l'activité des ostéoclastes. L'expression de RANK-L est également stimulée par des cytokines (IL-6) et par des hormones dont les estrogènes(8).

1.2.2 La matrice osseuse

La matrice osseuse est divisée en matrice organique (25%) et inorganique ou minérale (65%). L'eau représente environ 10% de la matrice. Sa teneur varie en fonction de l'âge et du degré de minéralisation. L'ostéoblaste synthétise la matrice osseuse et régule ensuite sa minéralisation(2).

- **La matrice organique**

La matrice organique se compose de 90% de collagène de type I. Le collagène forme un réseau fibreux et confère à l'os sa résistance et son élasticité. Des protéines non collagéniques sont associées à ce réseau et contribuent à la minéralisation osseuse. Parmi elles, l'ostéonectine fournit des sites permettant l'ancrage de cristaux d'hydroxyapatite (HAP) à la matrice, ce qui permet la fixation des ostéoblastes. L'ostéopontine, la sialoprotéine osseuse et la fibronectine favorisent la maturation des ostéoblastes et l'attachement des ostéoclastes à la matrice osseuse. Enfin, l'ostéocalcine favorise la fixation du calcium à la matrice osseuse. Sa concentration dans le sang est utilisée en clinique comme un indice de formation osseuse(8).

- **La matrice inorganique**

La matrice organique constitue la première réserve en minéraux de l'organisme. Elle contient 99% du calcium, 85% du phosphore et entre 40-60% du magnésium et du sodium. Deux phases constituent la minéralisation du tissu osseux : la première phase est dite de sécrétion pendant laquelle les fibres de collagène s'orientent en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice ; et une deuxième phase dite de minéralisation au cours de laquelle des ions calcium et phosphate forment des cristaux d'HAP de formule chimique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ces cristaux se fixent à la fois entre et sur les fibres de collagène et assurent ainsi la minéralisation de l'ostéoïde. La formation de cristaux implique l'intervention de l'ostéocalcine, qui capte des ions Ca^{2+} , et des

ostéoblastes qui génèrent des vésicules riches en phosphatases alcalines provoquant l'accumulation d'ions Ca^{2+} et $\text{PO}_4^{-(2)}$.

1.3 Le remodelage osseux

Le tissu osseux est un tissu dynamique en constant renouvellement. Le remodelage osseux a plusieurs visées : il permet la substitution d'un os primaire infantile en os adulte, il conserve les propriétés mécaniques ou d'adaptation aux contraintes et participe au maintien de l'homéostasie calcique. Des anomalies du remodelage osseux peuvent conduire à des pathologies telles la maladie de Paget, l'ostéoporose ou l'hyperparathyroïdie.

Le BMU (Basal Multicellular Unit) est le nom donné à une unité fonctionnelle de remodelage (9). Au sein de cette unité, les ostéoblastes et les ostéoclastes agissent de manière séquentielle et complémentaire (10). Le résultat de cette unité est appelé un ostéon. Le processus de remodelage osseux se compose de cinq étapes(9)(10) :

1. Phase d'activation

Le remodelage osseux débute par la détection de signaux mécaniques (fractures, prise de poids par exemple), hormonaux (estrogènes, PTH) ou nerveux(11) par les ostéocytes(12) qui sécrètent de façon basale du $\text{TGF-}\beta$, un inhibiteur de l'ostéoclastogénèse. Les dommages faits à la matrice entraînent l'apoptose des ostéocytes et de fait, une diminution des taux de $\text{TGF-}\beta$ ce qui initie l'ostéoclastogénèse(13). Les cellules bordantes se rétractent également, permettant l'adhésion des ostéoclastes à la matrice osseuse.

2. Phase de résorption

Les ostéoblastes sont impliqués dans la différenciation des précurseurs stéoclastiques en ostéoclastes actifs *via* la production d'IL-6, IL-11, le MCS-F et le RANK-L. Une fois ancré à la matrice osseuse, l'ostéoclaste peut alors déverser des

enzymes protéolytiques qui détruisent la matrice organique, libérant ainsi des produits de dégradation du collagène dont le dosage peut être utilisé en clinique afin d'évaluer la résorption osseuse(2).

3. Phase d'inversion

La phase d'inversion correspond au détachement des ostéoclastes et leur apoptose. Des cellules d'inversion, appelées « ostéoMacs » et issues de la lignée macrophagique apparaissent et éliminent les débris de la matrice(14). La résorption osseuse a permis la libération de facteurs de croissance (IGFs, FGFs, BMPs) qui vont activer la différenciation des ostéoblastes(15). Ces derniers produisent de l'OPG qui inhibe la différenciation ostéoclastique(2).

4. Phase de formation

La différenciation des ostéoblastes commence et les ostéoblastes matures synthétisent et déposent une nouvelle matrice, l'ostéoïde, comblant ainsi la lacune de résorption préalablement formée par les ostéoclastes. La production osseuse est stimulée par plusieurs hormones notamment les estrogènes et la vitamine D. La matrice se minéralise à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé environ 15 jours après(2).

5. Phase de quiescence

La majorité des ostéoblastes meurt ensuite par apoptose. Certains vont se mettre au repos sous forme de cellules bordantes, d'autres vont se transformer en ostéocytes.

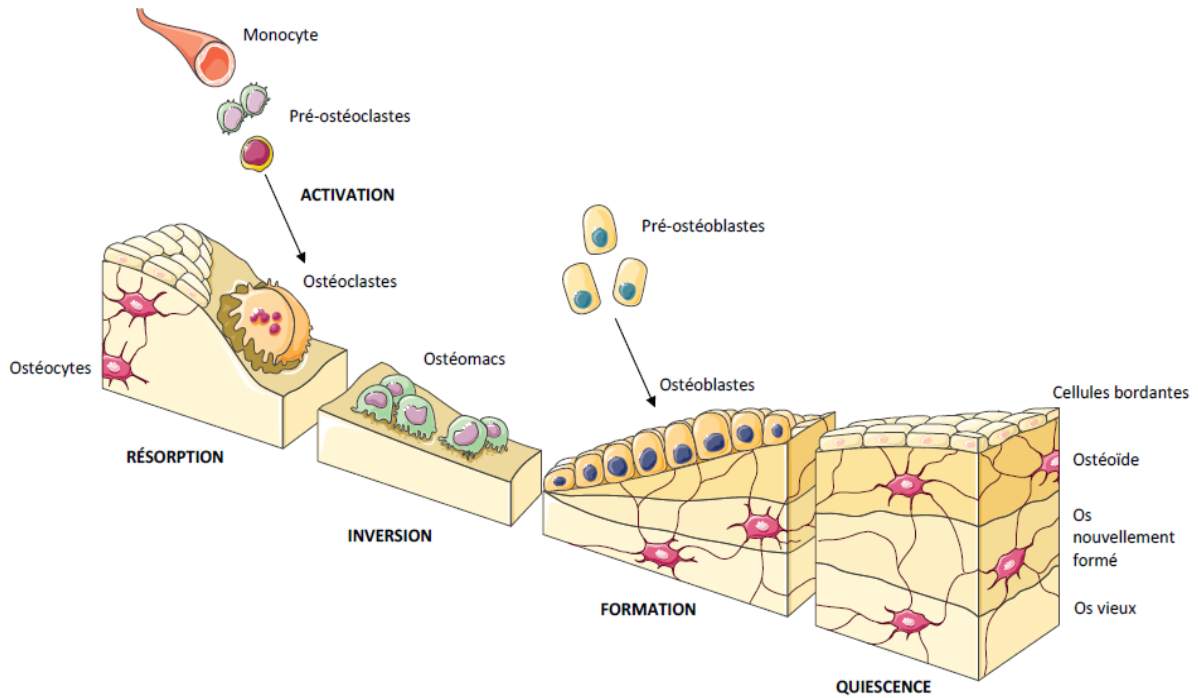


Figure 2: les différentes phases de remodelage osseux(2).

2 Le cancer du sein métastatique à l'os

Une tumeur mammaire se caractérise par une signature moléculaire qui lui est propre. La connaissance de cette signature permet de dégager les caractéristiques biologiques de la tumeur, de prédire son évolution clinique et sa réponse aux traitements. Afin de mieux comprendre les stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein, il convient ainsi de connaître les différents types de cancer du sein.

2.1 La classification des cancers du sein

La localisation restreinte des cellules cancéreuses à l'intérieur des canaux ou des lobules du sein désigne un carcinome canalaire *in situ*. Il a été estimé qu'environ 80% des cas de cancers *in situ* étaient des cancers canaux. En revanche, lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de carcinome infiltrant. Enfin, il existe des formes rares de carcinomes infiltrants dont le carcinome médullaire, touchant davantage les femmes jeunes, les carcinomes mucineux, tubulaires ou papillaires. Cette dernière forme peut être également recensée parmi les cancers *in situ*(2).

La classification des cancers mammaires repose sur la recherche par immunohistochimie de récepteurs aux estrogènes (ER), à la progestérone (PR), de la surexpression de l'oncoprotéine HER2 (HER : human epidermal growth factor receptor-2) et enfin de cytokératines 5/6. Ainsi, l'expression des récepteurs aux estrogènes (ER+) est fréquemment associée à l'expression des récepteurs à la progestérone (PR+) et définit un premier groupe de cancers dit « luminaux ». On distingue deux sous-groupes parmi ces tumeurs : celles qui ne sur-expriment pas HER2 constituent le sous-groupe A ; celles qui sur-expriment HER2 forment le sous-groupe B. Lorsque les récepteurs hormonaux ne sont pas exprimés (ER-, PR-), trois sous-groupes sont mis

en évidence : le premier est appelé triple négatif (ER-, PR-HER2-), le deuxième est dit HER2 positif (HER2+), enfin le troisième est dit « basal like » et n'exprime ni ER, ni PR ni HER2 mais fortement les cytokératines 5/6 et/ou le récepteur EGFR (EGFR : epidermalgrowth factor receptor). Enfin, il existe des formes non classifiées négatives pour chacun de ces 5 marqueurs (ER, PR, HER2, EGFR, cytokératine 5/6).(16)

Tableau 1:Classification et traitements du cancer du sein

Forme	Sous- type	Caractéristiques moléculaires	Traitement
Luminale	A	ER+, PR+, HER2-	Hormonothérapie
	B	ER+, PR+, HER2+	Hormonothérapie + chimiothérapie
HER2+		ER-, PR-, HER2+	Anti-HER2
Triple négative		ER-, PR-, HER2-	Sels de platine, anti- angiogéniques

Pour chaque forme de carcinome mammaire, les caractéristiques moléculaires sont explicitées (ER : récepteurs aux œstrogènes ; PR : récepteur à la progestérone ; HER2: oncoprotéine HER2) ainsi que les traitements de référence.

2.2 Pronostics et traitements

Le sous-type moléculaire influence fortement le pronostic et le traitement mis en place. Ce dernier peut être administré avant une chirurgie, afin de réduire la masse tumorale avant résection, ou après, dans le but de réduire le risque de dissémination métastatique. Les cancers dits « luminaux » présentent un bon pronostic et une survie d'environ 85%, 5 ans après le diagnostic(17). Ces deux types

étant ER+ et PR+, le traitement de base repose sur une hormonothérapie (comme le tamoxifène) qui va soit modifier la sécrétion d'hormones ou bloquer l'action de ces dernières dans le but de stopper la prolifération tumorale. Cependant, le carcinome luminal B est associé à un pronostic plus réservé que le carcinome luminal A. Il demeure moins sensible à l'hormonothérapie que le type A mais plus à la chimiothérapie. Les cancers HER2+ sont associés à un taux de survie faible (50% à 5 ans). L'utilisation de thérapies ciblées anti-HER2 en association avec une chimiothérapie a cependant permis d'augmenter la survie des patientes(2). Les cancers de type « basal like » sont ER- et PR- mais également HER2- et sont de fait difficiles à traiter. Ils sont associés à un pronostic faible et présentent des réponses variables à la chimiothérapie. Ces formes de cancer sont par exemple sensibles aux sels de platine et aux anti-angiogéniques mais résistantes aux anthracyclines comme la doxorubicine(2).

3 Développement d'une métastase osseuse

Une métastase correspond à un foyer tumoral secondaire distinct du site primaire. La dissémination des cellules tumorales du site primaire au site secondaire se fait par voie sanguine ou lymphatique. Chaque tumeur primaire est connue pour métastaser à un organe-cible préférentiel. En 1889, Stephan Paget proposa l'hypothèse dite du « seed and soil » selon laquelle les cellules tumorales métastasent dans un environnement qui leur est propice(18). Le cancer du sein métastase préférentiellement à l'os, aux poumons et au foie. Actuellement, on estime que 70% des cancers du sein avancé métastasent à l'os(17), qui représente ainsi un environnement propice aux cellules tumorales pour qu'elles s'y installent, y survivent et prolifèrent : il s'agit de la niche pré-métastatique(2).

3.1 L'échappement des cellules tumorales vers l'os

De nombreuses études ont montré que la tumeur mammaire primaire conditionnait l'environnement osseux en sécrétant notamment des facteurs circulants tels l'ostéopontine, qui participe au recrutement des cellules de la moelle osseuse et la PTHrP (Parathyroid Hormone-related Protein) qui favorise la résorption osseuse. Les cellules fibroblastiques de la niche pré-métastatique libèrent en échange des facteurs tels CXCL-12 qui vont à leur tour attirer les cellules tumorales dans l'os(19). Le passage des cellules tumorales vers la circulation sanguine ou lymphatique est appelé l'intravasation. Dans la circulation sanguine, les plaquettes jouent un rôle majeur : en adhérant aux cellules métastatiques, elles les protègent des cellules immunitaires dans le sang(20) et elles participent à leur adhésion à l'endothélium vasculaire et à leur sortie de la circulation sanguine, appelée extravasation.

La migration ciblée des cellules tumorales vers l'os dépend de différents facteurs produits par les ostéoblastes et les cellules stromales de la moelle osseuse. Parmi eux, une forte expression de la cytokine CXCL-12 a été mise en évidence au niveau des cellules endothéliales de la moelle osseuse(21)(22). L'expression de son récepteur, CXCR4, par les cellules métastatiques est associée à la stimulation de la résorption osseuse par augmentation de la synthèse de RANK-L par les ostéoblastes(21). RANK-L jouerait ainsi le rôle de chimio-attractant dans la colonisation de l'os par les cellules métastatiques(23). Sa surexpression dans les tumeurs entraîne une stimulation de la libération de la métalloprotéase MMP-9 qui induit une augmentation de l'invasion *in vitro* et la formation de métastases osseuses *in vivo*(24). De plus, des taux circulants élevés de RANK-L ont été trouvés dans le sérum de patients présentant un cancer métastatique(25).

Enfin, les cellules tumorales métastatiques ayant colonisé l'os doivent s'adapter à l'environnement osseux en exprimant des gènes normalement exprimés par les cellules osseuses. L'analyse immuno-histochimique de métastases osseuses d'une patiente atteinte d'un cancer du sein a révélé l'expression de protéines osseuses telles la cathepsine-K, l'ostéonectine, Runx2(26). Ce phénomène est appelé l'ostéomimétisme.

3.2 Les métastases osseuses ostéolytiques

Les métastases osseuses observées dans le cadre d'un cancer du sein sont majoritairement ostéolytiques. Les cellules cancéreuses dans l'environnement osseux produisent des facteurs pro-ostéoclastiques et pro-ostéoblastiques qui perturbent l'équilibre entre formation et résorption osseuse. Dans le cas de métastases ostéolytiques, un excès de résorption osseuse est observé et visible par radiographie(2).

La destruction de l'os ou ostéolyse n'est pas réalisée par les cellules tumorales elles-mêmes. Elle résulte d'une augmentation de l'activité des ostéoclastes sous l'effet de facteurs sécrétés par les cellules tumorales. Celles-ci sont également capables d'inhiber la formation osseuse. Au cours de la résorption osseuse, des facteurs de croissance et du calcium emprisonnés dans la matrice osseuse sont libérés et peuvent alors stimuler à leur tour la croissance des cellules tumorales. On parle alors de « cercle vicieux »(27)(16).

- **Interactions entre les cellules tumorales et les cellules osseuses**

Les cellules tumorales sécrètent un peptide, la PTHrP, capable de se fixer au récepteur de la PTH (PTH-1R), présent à la surface des ostéoblastes. Ceci induit l'expression de RANK-L, réprime celle de l'OPG, ce qui induit la formation d'ostéoclastes et qui à terme conduit à une augmentation de la résorption osseuse

(19)(28). Des interleukines sont également libérées par les cellules tumorales (IL-6, IL-8, IL-11)(29)(30). Parmi elles, IL-6 est connue pour stimuler la destruction osseuse en favorisant la production de RANK-L par les ostéoblastes et en induisant l'expression de PTHrP, IL-8, IL-11 et Cox-2 (Cyclooxygénase-2) par les cellules tumorales. Elle est également capable d'inhiber la formation osseuse en stimulant l'expression d'inhibiteur tel Dkk-1(31).

Les cellules tumorales peuvent également inhiber l'activité des ostéoblastes en sécrétant par exemple de la sclérostine et Noggin qui vont inhiber respectivement les voies de signalisation Wnt et BMP, impliquées dans la différenciation ostéoblastique(32).

- **Libération de calcium et de facteurs par la matrice osseuse**

Lorsque la matrice osseuse est détruite, des facteurs tels le TGF- β 1, l'IGF-1 (InsulinGrowth Factor-1) mais également du calcium sont libérés et affectent en retour la prolifération des cellules tumorales(33). Celles-ci expriment en effet le récepteur CASR (Calcium-SensingReceptor) auquel le calcium peut se lier et stimuler la prolifération des cellules tumorales *via* la sur-expression de la PTHrP (49). Le TGF- β 1 libéré de la matrice osseuse induit la production de PTHrP et de prostaglandine E2, conduisant à un excès de résorption osseuse.

- **L'axe ATX/LPA**

Enfin, l'implication des plaquettes sanguines a été démontrée au laboratoire et vient renforcer le cercle vicieux pré-existant. L'interaction entre les cellules tumorales et les plaquettes sanguines entraîne une agrégation plaquettaire et la production d'un lipide, le LPA (acide lysophosphatidique) par ces dernières. Le LPA stimule la prolifération tumorale et la sécrétion de facteurs ostéoclastiques(23)(24).

4 Symptômes cliniques des métastases osseuses

Les symptômes cliniques des métastases osseuses dépendent du nombre de lésions osseuses et de leur situation. Les sites les plus touchés sont le rachis, le bassin, les côtes, le sternum, les fémurs, les humérus et enfin le crâne. Suite à l'augmentation de la résorption osseuse, l'os est plus fragile et plus sujet aux fractures pathologiques. Une hypercalcémie et des compressions médullaires peuvent également se produire avec l'apparition de troubles moteurs et/ou sphinctériens. Ces deux complications peuvent engager le pronostic vital. Enfin, l'un des symptômes majeurs demeure la douleur liée à la libération de neuromédiateurs tels les prostaglandines qui entretiennent une situation inflammatoire.

5 Traitements

5.1 Chirurgie

La chirurgie est indiquée pour des patients présentant un os à haut risque de fractures ou déjà fracturé. La méthode employée dépend de la localisation de l'os : en cas d'os portant, des vis et des plaques sont utilisées pour le consolider ; en cas d'os situé au niveau du genou ou de la hanche, il est possible de retirer l'os endommagé et de le remplacer par une prothèse(2). En cas de compression médullaire, la chirurgie peut également être complétée d'une laminectomie qui permet d'enlever une ou plusieurs parties postérieures et latérales d'une vertèbre(27). En cas de contre-indication à la chirurgie, une stabilisation externe peut être mise en place au moyen d'appareil orthopédique ou de plâtre par exemple(2).

5.2 Radiothérapie

La radiothérapie externe permet un soulagement des douleurs chez environ 70 à 80% des patients. Elle consiste à ioniser les molécules d'ADN des cellules tumorales(26)(16). Ce processus engendre la formation de radicaux hydroxyl toxiques

pour l'ADN cellulaire. L'irradiation externe peut être réalisée une seule fois ou fractionnée(2).

La radiothérapie est fréquemment utilisée pour traiter les métastases osseuses. Elle peut être administrée sous forme de radiothérapie externe ou de radiothérapie systémique.

La radiothérapie externe peut être employée pour traiter la douleur osseuse et la compression de la moelle épinière. On y a aussi recours pour prévenir les fractures (cassures des os) ou pour les aider à guérir. Au cours de la radiothérapie externe, un appareil dirige un faisceau de radiation à travers la peau, vers une région spécifique du squelette qui est douloureuse ou qui doit être traitée. La durée du traitement dépendra du but du traitement, du nombre d'os atteints et d'autres facteurs. Dans le cas des métastases osseuses, le traitement de radiothérapie est souvent court. On l'administre habituellement une fois par jour pendant 5 jours. Le traitement peut même consister en une seule séance.(34)

La radiothérapie systémique peut être employée lorsque la douleur est ressentie dans de nombreux os. . La radiothérapie systémique utilise des médicaments contenant des matières radioactives. Ces médicaments sont habituellement administrés par voie intraveineuse (dans les veines à l'aide d'une aiguille). Une fois dans la circulation sanguine, ils voyagent jusqu'aux cellules cancéreuses des os. Les matières radioactives les plus couramment utilisées sont le strontium 89 et le samarium 153. En général, une seule dose de radiothérapie systémique est administrée(35).

Les effets secondaires de la radiothérapie varient surtout selon le type de radiothérapie, la région du corps traitée et la durée du traitement. L'effet secondaire le plus fréquent de la radiothérapie dirigée vers les os est un accroissement temporaire de la douleur. Ensuite, la douleur diminue ou disparaît complètement(34).

5.3 La radiologie interventionnelle (RI)

Geste « mini-invasif », pour des patients bien sélectionnées permet de traiter plus précocement des métastases osseuses, parfois asymptomatiques et d'améliorer ainsi la qualité de vie à long terme de patients présentant des métastases osseuses.

Chaque technique a ses indications propres, aussi bien lors de la prise en charge carcinologique de la métastase que dans le cadre du traitement palliatif

À visé antalgique, la cimentoplastie offre une consolidation osseuse très efficace sur la douleur. La vertébroplastie est la technique de choix en cas de métastases osseuses vertébrales lytiques avec risque de fracture ou après échec de la radiothérapie antalgique. Cette approche comporte aussi des techniques d'ablation tumorale thermiques ou emboliques. La chaleur permet une destruction cellulaire au-delà de 60°C, le froid permet une destruction tissulaire en dessous de - 20 °C.

Tableau 2: Radiologie interventionnelle

Classe	Agent utilisé	Voie d'abord	Dénominateur
Consolidation osseuse	Ciment acrylique	Percutanée mini-invasive	Vertébroplastie Cyphoplastie Cimentoplastie
	Matériel d'ostéosynthèse	Percutanée mini-invasive	Ostéosynthèse radioguidée

5.4 Chimiothérapie et hormonothérapie

La chimiothérapie et l'hormonothérapie, toutes deux déjà utilisées pour le traitement de tumeurs primaires mammaires peuvent également être employées dans le traitement de métastases osseuses.

5.5 Inhibiteurs de la résorption osseuse

La compréhension des mécanismes impliqués dans la progression des métastases osseuses a conduit à l'utilisation d'inhibiteurs de la résorption osseuse dont les bisphosphonates (BPs) et plus récemment le denosumab(35).

5.5.1 Bisphosphonate

Les bisphosphonates (BP) sont des composants synthétiques analogues des pyrophosphates, ayant une grande affinité pour l'os et caractérisés par une liaison phosphonate de type P-C-P. Puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de leurs mécanismes d'action. A l'échelon cellulaire, l'ostéoclaste étant la cellule spécialisée dans la résorption osseuse, on s'accorde pour le reconnaître comme la cellule cible des BP. Des mécanismes d'action variés ont été mis en évidence sur différents modèles, avec différents BP et en utilisant des voies d'administration variées ; les mécanismes observés sont probablement intriqués :

- a. L'altération de la structure osseuse par un mécanisme physico-chimique diminuant la dissolution des cristaux de phosphates de calcium n'est pas responsable, contrairement à ce que l'on croyait initialement, de l'action des BP sur la résorption osseuse : en effet, ce mécanisme physico-chimique, observé uniquement pour de fortes doses de BP, ne rend pas compte de la puissance pharmacologique des différents BP observée in vivo.
- b. Diminution du nombre d'ostéoclastes : inhibition du recrutement par un effet

direct sur les précurseurs ou indirect, via les ostéoblastes (production d'un facteur inhibiteur de l'ostéoclastogenèse, inhibition de la sécrétion de prostaglandine et d'IL6; induction de l'apoptose des ostéoclastes.

- c. Une inhibition de l'activité ostéoclastique a été mise en évidence dans différents modèles, en l'absence de modification du recrutement. L'interaction entre les ostéoclastes et le BP lié à la matrice osseuse apparaît comme un élément majeur dans le mécanisme d'inhibition. En effet, les BP se déposent préférentiellement non seulement sur l'os nouvellement formé mais aussi sous les ostéoclastes et une internalisation par pinocytose ou phagocytose dans les ostéoclastes a été observée avec l'alendronate ; ces résultats plaident en faveur d'un rôle direct des BP sur les ostéoclastes matures. Concernant l'effet des BP sur les ostéoblastes, en dehors des effets sus-cités, une augmentation de la synthèse de collagène par les ostéoblastes et les chondrocytes et une augmentation des nodules de minéralisation in vitro ont été rapportées avec certains BP. A l'échelon moléculaire, l'action des BP peut être médiée par une liaison directe à un récepteur de surface cellulaire ou, après ingestion par la cellule, par une interaction avec des enzymes ou d'autres molécules affectant le métabolisme cellulaire. Certains BP (étidronate, clodronate, pamidronate, alendronate) inhibent la pompe à protons ATPasedépendante située au niveau de la bordure plissée des ostéoclastes. De même, la formation de l'anneau d'actine, nécessaire à la polarisation des ostéoclastes et leur adhésion à la matrice osseuse, est inhibée par les BP. Compte tenu de leur homologie aux pyrophosphates, les effets des BP sur les enzymes utilisant les pyrophosphates ou l'ATP ont été étudiés. Si les BP n'inhibent pas les phosphatases alcalines ou acides, en revanche ils inhibent certaines tyrosines phosphatases, qui régulent l'activité

de tyrosines kinases portées par des récepteurs de facteurs de croissance ou des tyrosines kinases non récepteurs. Nous avons vu que certains BP pouvaient induire l'apoptose des ostéoclastes. Les mécanismes d'induction de l'apoptose dans les ostéoclastes diffèrent selon la structure des BP : • le clodronate et l'etidronate se substituent aux groupements phosphates de l'ATPP pour former un analogue toxique(36).

Les amino-bisphosphonates (alendronate, ibandronate, risedronate) agissent sur la voie du mévalonate en inhibant la géranyl-géranylation des protéines, impliqués dans les processus de signalisation intracellulaire. En dehors d'une inhibition de l'hyperrésorptionostéoclastique dans le myélome multiple et les métastases osseuse, une action directe des BP sur les cellules tumorales a également été mise en évidence. In vitro, le pamidronate induit l'apoptose des plasmocytes myélomateux, via une inhibition de la voie du mévalonate, l'ibandronate celle des cellules tumorales mammaires et l'alendronate celle de cellules tumorales pulmonaires. Certains BP inhibent également in vitro l'adhésion des cellules tumorales mammaires à la matrice osseuse et sont capable d'inhiber en partie l'activité pro-agrégante plaquettaire des cellules tumorales, impliquée dans le développement de métastases. Enfin, une inhibition spécifique de l'invasion tumorale (carcinomes prostatiques et mammaires) par action directe des BP sur les cellules tumorales a été rapportée, via un blocage de l'activité des métalloprotéases MMP-9 et MMP-2, nécessaire à la dégradation de la matrice par les cellules tumorales. Cependant, les études réalisées in vivo donnent parfois des résultats contradictoires, nécessitant la poursuite des études(37).

En conclusion, si les BP sont capables d'inhiber la résorption ostéoclastique par différents mécanismes, il ressort qu'une action directe sur les ostéoclastes matures apparaît la plus probable, via des modifications du métabolisme cellulaire et l'induction de l'apoptose des ostéoclastes. De nombreux progrès ont été réalisés dans la

compréhension des mécanismes d'action moléculaires des BP, permettant notamment de comprendre les différences observées entre amino- et non-amino-BP. La poursuite des études apparaît nécessaire pour mieux comprendre leur action sur les cellules

5.5.2 Denosumab

Denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain doté d'un haut degré d'affinité et de spécificité pour le ligand du RANK (RANKL) humain. La liaison de Denosumab avec le RANKL empêche ce dernier d'activer son seul récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Une hausse de l'activité des ostéoclastes, stimulée par le RANKL, est un médiateur principal des maladies osseuses en présence de tumeurs métastatiques et d'un myélome multiple. La prévention de l'interaction entre le RANK et son ligand inhibe la formation, le fonctionnement et la survie des ostéoclastes, ce qui réduit la résorption osseuse et interrompt la destruction des os causée par le cancer. Le denosumab a un poids moléculaire approximatif de 147 kDa et est produit dans des cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) génétiquement modifiées(38).

ETUDE RÉTROSPECTIVE
(DÉPARTEMENT
D'ONCOLOGIE MÉDICALE
CHU HASSAN II)

BUT

L'objectif primaire est :

- Evaluer l'intérêt de traitement systémique dans la prise en charge de métastases osseuses du cancer du sein en matière de contrôle des événements osseux et de la survie globale.

Les Objectifs secondaires sont :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein métastatique au CHU Hassan II de Fès
- Etudier le profil anatomopathologique et moléculaire du cancer du sein métastatique au niveau osseux
- Les caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques de métastases osseuses
- Analyser les différents éléments pronostiques.

MATERIEL ET METHODES

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 129 cas de cancer du sein avec des métastases osseuses traitées par au moins un inhibiteur de la résorption osseuse au service d'oncologie médicale au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

2 Critères d'inclusion

Dans cette étude nous avons inclus :

- Les patientes ayant un diagnostic histologique d'un cancer du sein.
- Les patientes ayant des métastases osseuses ; le diagnostic de la métastase est basé sur des données radiologiques et /ou histologiques.
- Toutes les patientes sont au moins un inhibiteur de résorption osseuse.

3 Critères d'exclusion

- Le cancer du sein chez l'homme
- Patientes non traitées par un inhibiteur de la résorption osseuse

4 Recueil des données

Une fiche d'exploitation par patiente a été élaboré (annexe 1). Les informations sont enregistrées pour chaque patiente, elles comprennent des données sociodémographiques, les caractères histologiques de la tumeur primitive et métastatique ; le traitement de la tumeur primitive, Les circonstances de diagnostic des métastases osseuses ; les traitements reçus, la réponse thérapeutique des métastases osseuses, l'évolution globale des patientes, et la survie.

L'ensemble des variables à étudier sont transcrites sur une base de données Excel (annexe 2).

4.1 Les variables sociodémographiques

L'âge, les facteurs de risques et particulièrement la recherche systématique d'antécédents carcinologiques familiaux, le statut hormonal : ménopausée qui est définie par une aménorrhée égale ou supérieure à 12 mois, ou non ménopausée, l'état générale selon l'échelle OMS (annexe 3).

4.2 Les caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur

4.2.1 Type histologique

Le type histologique a été regroupé en 2 catégories: Carcinome canalaire infiltrant et Carcinome lobulaire infiltrant.

4.2.2 Le grade SBR

Le grade est un élément important ; il permet une stratification pronostique des cancers du sein et prédit la réponse à la chimiothérapie. Le grade SBR modifié par Elston et Ellis a été considéré dans notre étude (annexe 4).

4.2.3 Caractéristiques immuno-histochimiques et FISH

Les résultats de l'expression des récepteurs hormonaux (RH), sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne des noyaux marqués. Les récepteurs hormonaux sont considérés positifs si les récepteurs oestrogéniques et/ou progestéroniques sont positifs.

Ces récepteurs sont considérés négatifs si les deux récepteurs sont négatifs. Le seuil de positivité est fixé à 1% de cellules marquées (Quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010.

Le statut HER 2 a été déterminé par l'immunohistochimie. Un complément par FISH a été réalisé pour les tumeurs scorées à 2 à l'étude IHC. Les tumeurs HER 2 score 3 et les tumeurs HER 2 score 2 avec FISH positive sont cotées HER2 positif.

Les autres sont HER 2 négatif (annexe 5).

Le ki67 ; protéine exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération, mais non les mitoses stricto sensu. On compte les noyaux exprimant l'antigène; le résultat est exprimé en pourcentage et le seuil habituellement retenu est de 20%. Bon marqueurs histologique pour apprécier la croissance des cellules tumorales. Le KI-67 évalue l'agressivité biologique des cellules tumorales.

4.2.4 Classification moléculaire : (annexe6)

Classifications moléculaires

- **Luminal A** : bas grade, RE+++ , bon pronostic
- **Luminal B** : moins bien différenciés et plus proliférants que Luminal A, RE+, pronostic un peu moins bon

- **HER2** : amplification et/ou surexpression HER2, plus agressifs, sensibles trastuzumab (surtout si myc amplifié ?)

- **Basal** : haut grade, RE- RP- HER2-, agressifs, chimiosensibles

- **Normal** : profil de sein « normal »; mal défini

4.3 Les traitements de la tumeur primitive

4.3.1 Le traitement chirurgical

Nous avons distingué les patientes qui ont bénéficié d'un traitement radical par mastectomie et celles ayant eu un traitement conservateur.

La chirurgie radicale de la glande mammaire chez les patientes qui présentent

des tumeurs localement avancées est qualifiée d'un geste de propreté (mastectomie de propreté).

4.3.2 Traitement médical systémique

Nous avons distingué trois types de traitements :

- La Chimiothérapie cytotoxique tout en précisant les différents types de protocoles administrés.
- L'hormonothérapie
- La thérapie ciblée particulièrement le traitement par Trastuzumab (Herceptin®)

4.4 Le diagnostic de métastases osseuses

Les circonstances de diagnostic, le délai entre le diagnostic de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases osseuses. Les différents types de métastases.

Nous avons aussi recherché à partir du dossier médical les différents moyens radiologiques et/ou anatomopathologiques (biopsie) utilisés pour le diagnostic de métastases osseuses.

Le dosage du marqueur tumoral du cancer du sein le CA15-3 a été recueilli .Nous sommes intéressés par la valeur initiale au moment du diagnostic de la rechute métastatique. La valeur normale diffère d'un laboratoire à un autre en fonction des moyens utilisés pour le dosage.

La valeur de CA15.3 à 50 UI/MI étant considérée comme valeur prédictive de la présence de métastase dans la littérature(39).

4.5 Traitements de métastases osseuses

4.5.1 Chirurgie

Dans notre étude la chirurgie est utilisée pour des patientes à hauts risques de fracture ou déjà fracturées, ou en cas de compression médullaire. Tous les cas opérés ont été répertoriés.

4.5.2 Radiothérapie

Nous avons recherché sur les dossiers médicaux, la réalisation ou non d'une radiothérapie pour chaque patiente.

La radiothérapie est utilisée sur les métastases osseuses soit pour consolidation post opératoire ou décompression médullaire soit comme traitement antalgique en cas des douleurs résistantes à d'autres traitements antalgiques conventionnels.

4.5.3 Traitement par les inhibiteurs de la résorption osseuse

Nous avons évalué dans cette séries de cas, l'effet des du zolédronate et du Denosumab sur les métastases osseuses en évaluant l'évolution de la douleur, la survenue de fractures pathologiques, d'hypercalcémie maligne, et/ou et de compression au médullaire au cours du traitement.

Nous nous sommes intéressés aux modalités d'administration, le nombre de perfusions reçues et le type de molécules thérapeutiques par patiente.

Nous avons aussi répertorié les effets secondaires liés aux traitements par inhibiteur de la résorption osseuse.

4.6 Evaluation des survies

Nous avons évalué dans cette série de cas la survie globale(SG). Celle-ci est est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie métastatique à la date de décès ou la date des dernières nouvelles.

4.7 Saisie et analyse des données

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Des tests de corrélation statistique ont été utilisés. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

1 Données épidémiologie

1.1 L'AGE

L'âge moyen dans notre étude est de 50 ans avec écart-type 10ans et des extrémités de 20 ans et 90ans (figure3)

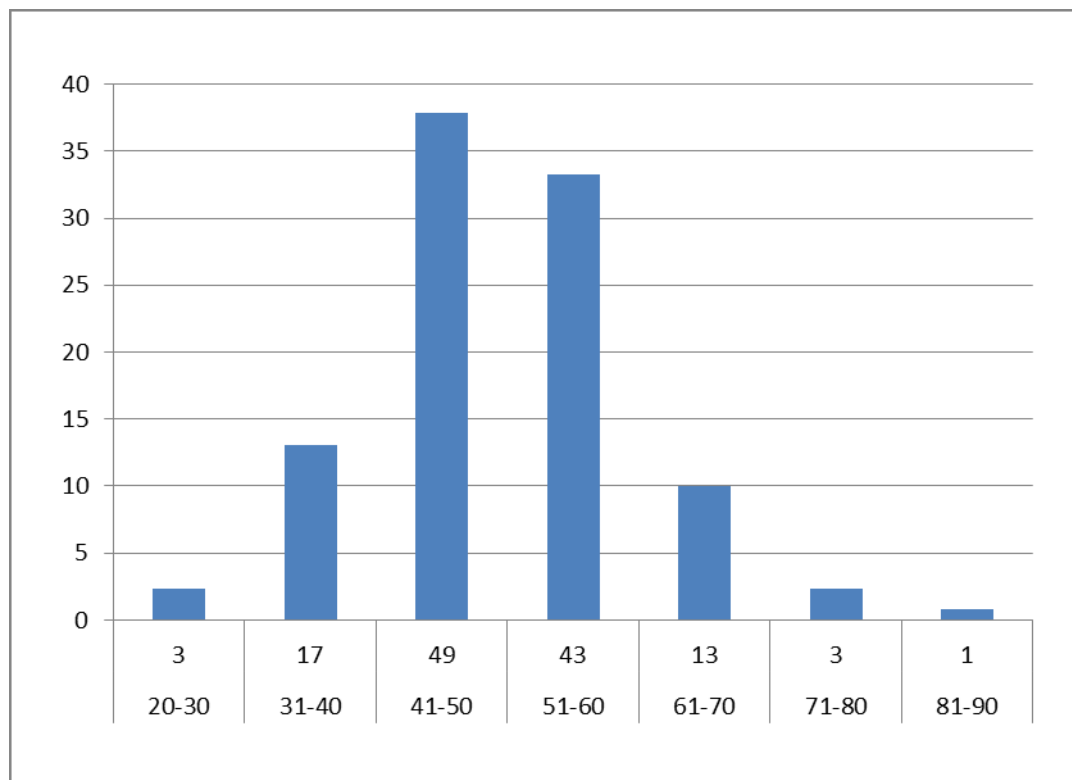


Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge.

1.2 Antécédents de cancer du sein

Dans notre étude 7 patientes ont une histoire familiale de cancer du sein par contre chez 122 patientes on ne retrouve aucun.

1.3 Le statut ménopausique

Les patientes ménopausées représentent 67% (86 cas) et 19 % (43cas) sont toujours en période d'activités génitales (figure4).

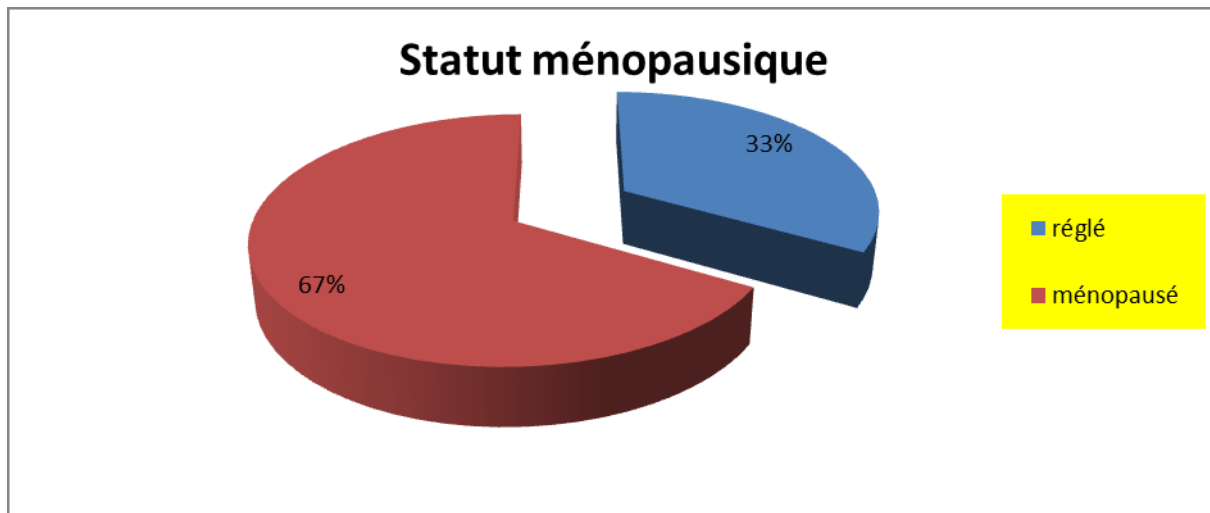


Figure 4:Représentation graphique du statut hormonal

1.4 Statut de performance (OMS)

L'état général de nos patientes a été généralement apprécié selon le score OMS exprimé de 0 à 4 (figure 5).

- OMS 0 représente 10% des cas
- OMS1 représente 79% des cas
- OMS2 représente 10% des cas
- OMS 3 représente 1% des cas
- Absence de patiente avec OMS 4

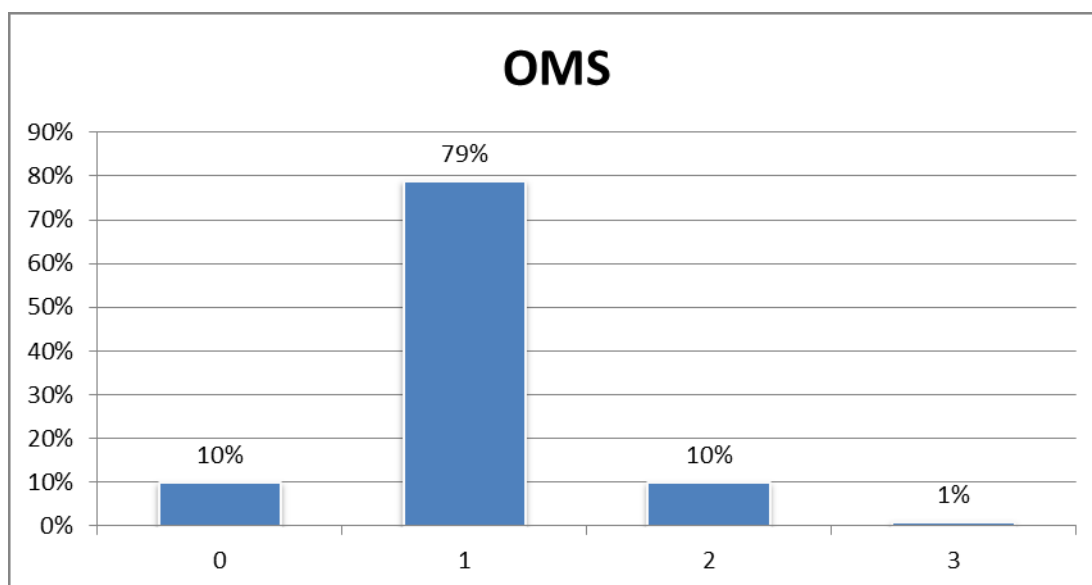


Figure 5: représentation graphique de la classification de l'OMS

2 Les cancers du sein métastatique

2.1 La taille de la tumeur primitive

La répartition des tumeurs primitives, synchrones ou métachrone, selon leur taille est la suivante:

- Les tumeurs de taille moins de 2cm (T1) représentaient 11.6% soit 15 patientes
- Les tumeurs de 2 cm à 5 cm (T2) représentaient 30.2% soit 39 patientes
- Les tumeurs de plus de 5 cm (T3) représentaient 19.2% soit 25 patientes
- Les tumeurs étendues à la paroi (T4) représentaient 38.8 soit 50 patiente

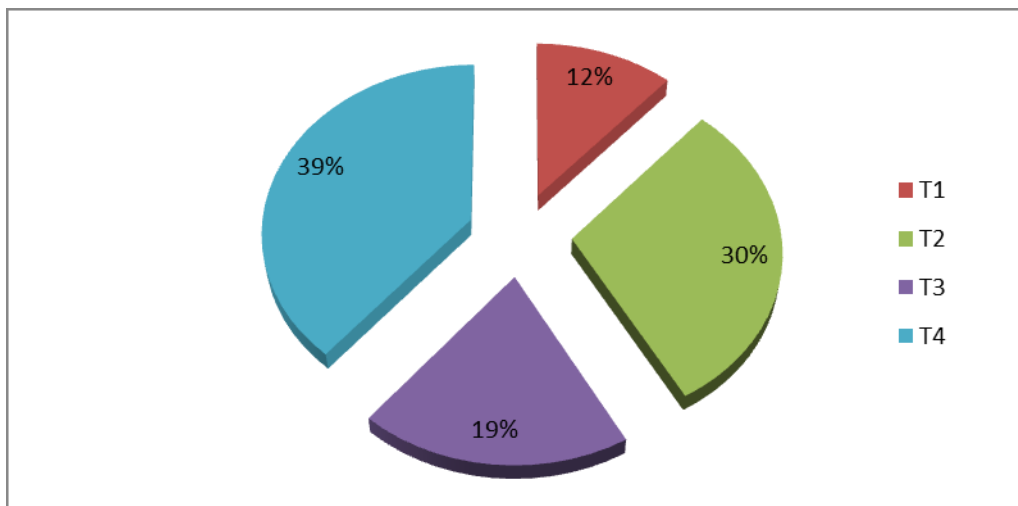


Figure 6:Représentation graphique de la taille de la tumeur primitive

2.2 Statut ganglionnaire

La majorité des patientes ont un statut ganglionnaire clinique positif au moment du diagnostic, estimé à 88% ; avec 38 patientes N1, 46 sont classées N2, 29 classées N3, tandis que 16 patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire soit N0 (figure7)

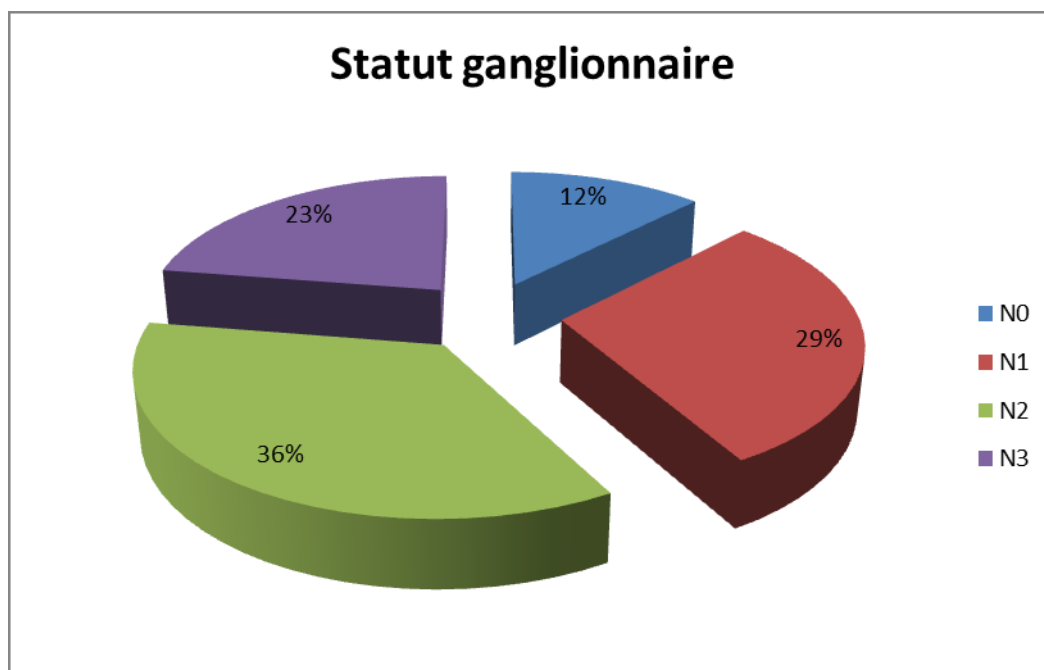


Figure 7: représentation graphique de statut ganglionnaire

2.3 Type histologique

Sur le plan histologique le carcinome canalaire infiltrant est prédominant il représente 95,3 % soit (123 patientes), le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 4,6% soit (6 patientes).

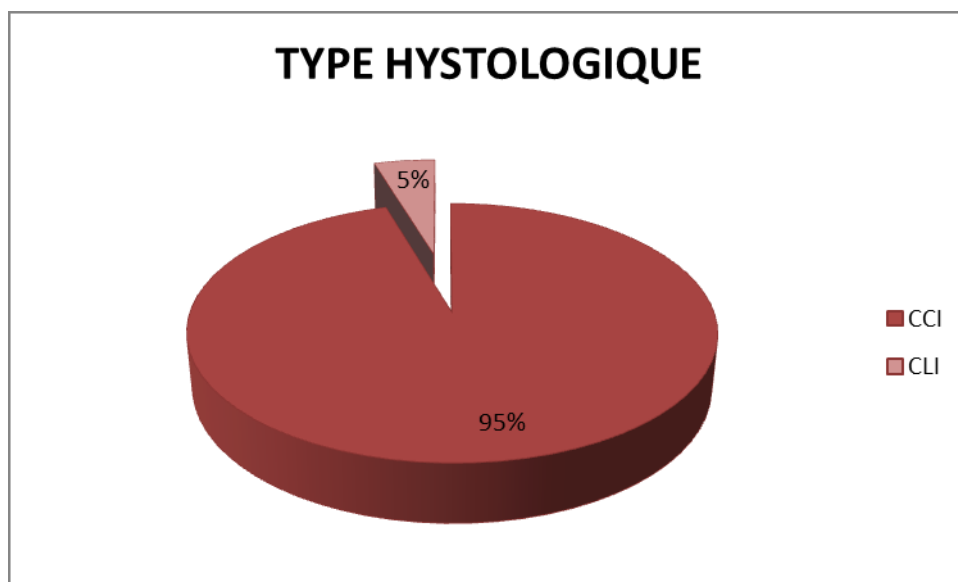


Figure 8: Représentation graphique des types histologiques

2.4 Grade S.B.R de la tumeur primitive

La majorité des patientes ont des tumeurs de grade SBR II soit 86 patientes avec un taux de 66.6%, 23 patientes ont des tumeurs de grade SBR III soit 17.8% des cas. Alors que le grade SBR I est retrouvé chez 20 patientes soit 15.5% (figure9).

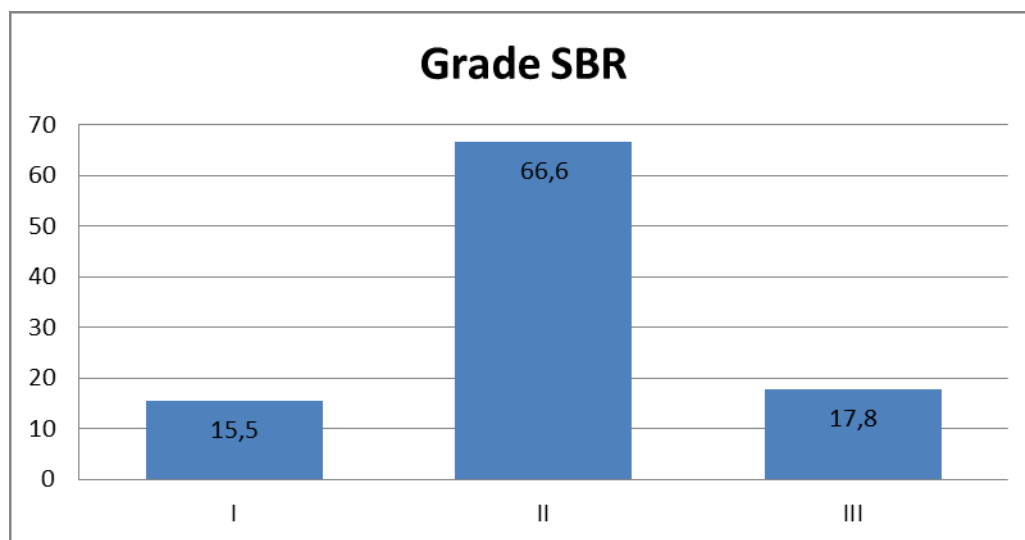


Figure 9:représentation graphique du grade S.B.R

2.5 Récepteurs Hormonaux (RH)/ amplification de la protéine HER 2 par

IHC et/ou FISH

Les cancers luminaux sont majoritaires, puisque 87% des cas exprimaient les RH. Pour l'expression de l'onco-protéine HER2, on retrouve une surexpression dans 28.7% des cas (tableau 3). Les patientes triples négative (RH-/Her2-) représentent 13.1% des cas (tableau 4).

Tableau 3: Répartition des patientes en fonction L'expression des récepteurs hormonaux et la protéine HER 2

	nombre de patientes	%
RH +	112	86.8%
RH -	1	13.2%
Her2 +	37	28.7%
Her2 -	92	86.8%

Tableau 4: Répartition des patientes en fonction L'expression des récepteurs hormonaux et la protéine HER 2

	nombre de patientes	%
RH+/Her2+	37	28.7
RH+/Her2-	75	58.2
RH-/Her2-	17	13.1
RH-/Her2+	0	

2.6 Le marqueur de prolifération Ki67

Dans notre série l'expression de marqueur de prolifération Ki67, au niveau de la tumeur primitive, est effectuée chez 56 cas seulement.

Les tumeurs qui ont un index de prolifération ki67 sup à 20% représentent 28% soit 13cas

Les tumeurs qui ont un index de prolifération Ki67 inférieur à 20% représentent 61 % soit 60 cas

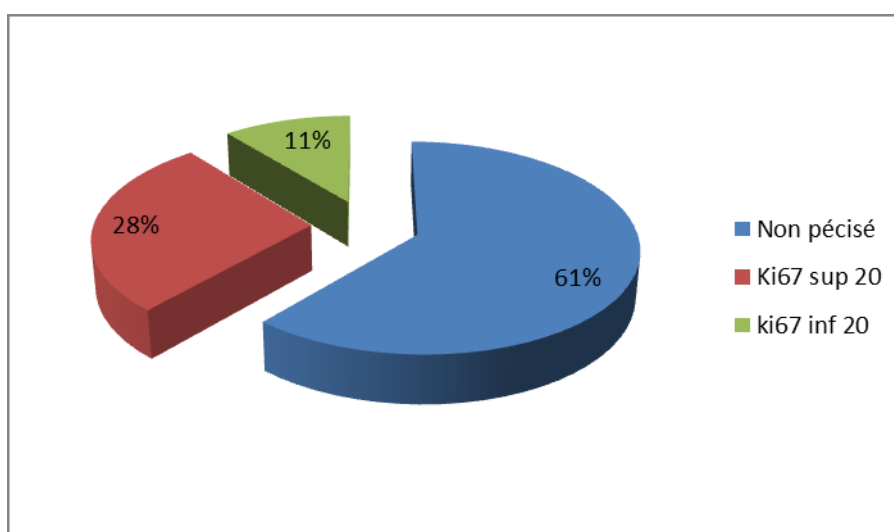


Figure 10: Représentation graphique du marqueur de prolifération

2.7 Classification moléculaire

Selon les résultats du tableau(1) on a 12% des patientes sont triple négatif et 86.6% sont des tumeurs Luminales.

Les sous types moléculaires (A ou B) n'ont pu être précisés que chez 51 patientes dont les tumeurs sont caractérisées pour leur expression en Ki67.

Ainsi, le cancer Luminal (B) représente 26%, et le Luminal(A) représente que 13% des tumeurs luminales et non déterminé pour les autres.

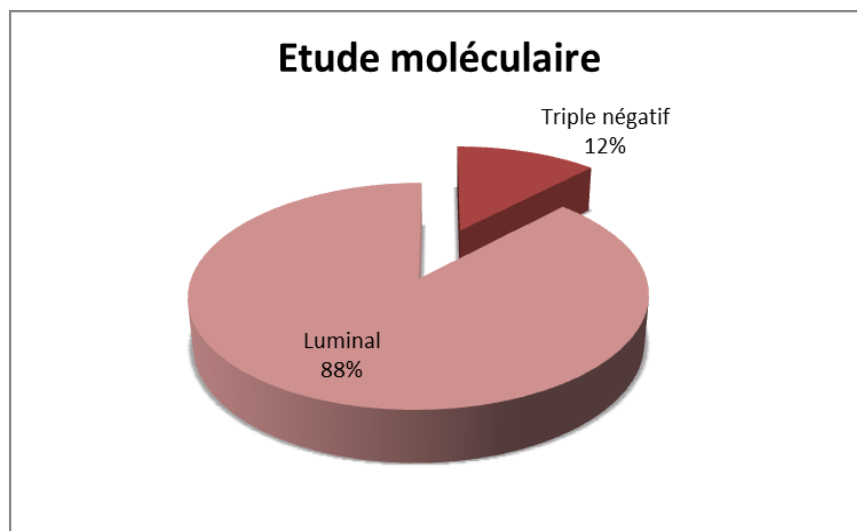


Figure 11: Représentation graphique de la classification moléculaire

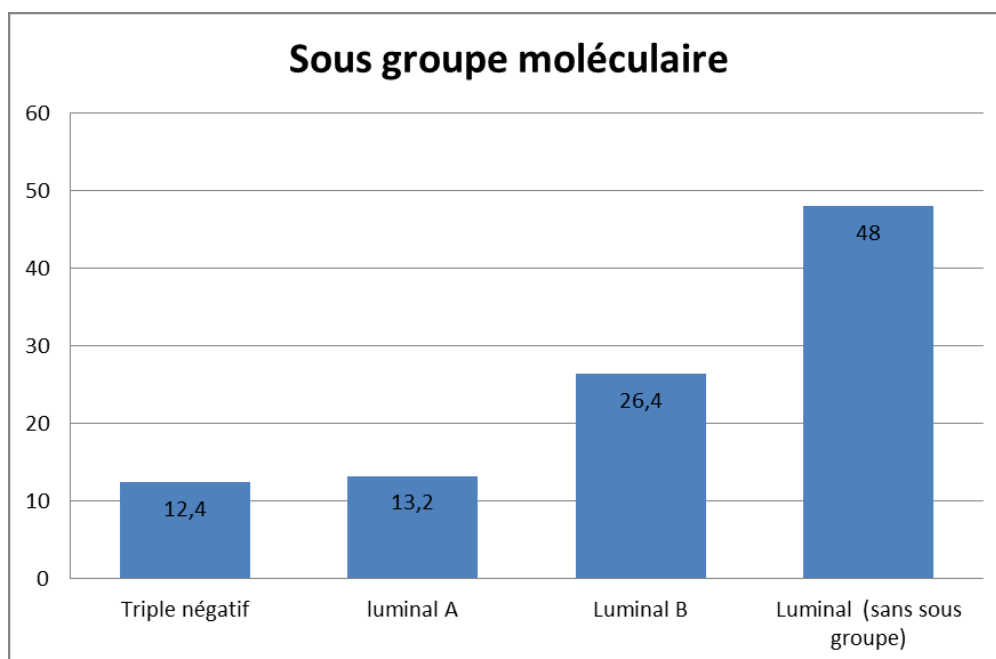


Figure 12: Représentation graphique des sous-groupes moléculaire

2.8 Traitement de la tumeur primitive

2.8.1 Chirurgie

Dans notre série ; 41% des patientes (53 cas) ont subi une invention chirurgicale radicale qui consiste en une mastectomie avec un curage axillaire homolatéral. Le traitement conservateur (tumorectomie) est effectué chez seulement 7% (9 cas). Chez les patientes métastatiques d'emblée on note 7 interventions chirurgicales type mastectomie de propreté (figure 13)

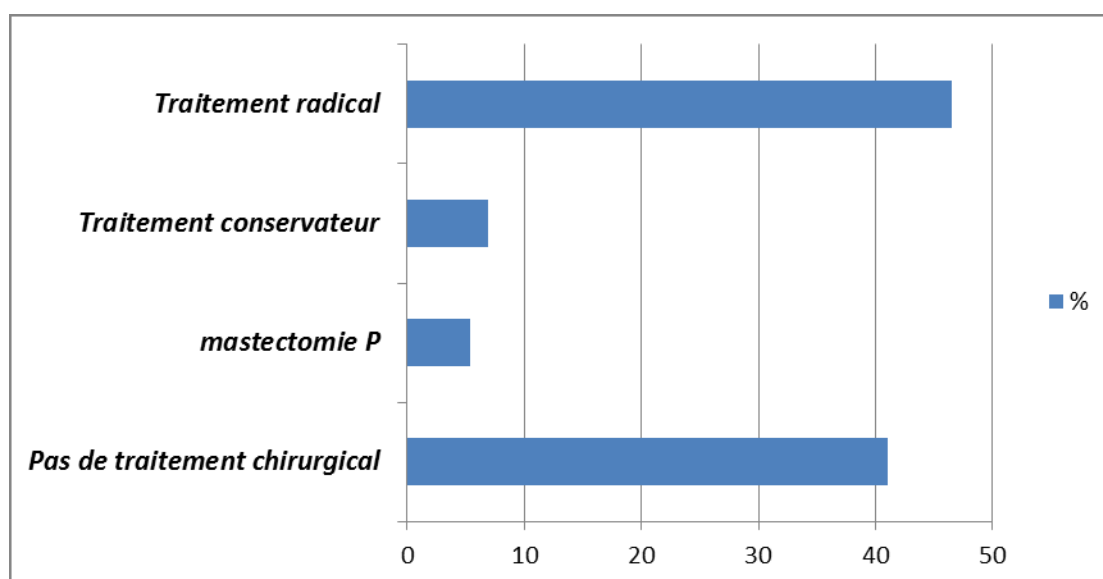


Figure 13: Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical

2.8.2 Chimiothérapie/ hormonothérapie/thérapie ciblé

Dans notre série ; toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement systémique comportant une chimiothérapie avec protocole et nombre de cures variable.

- 113 patientes ont reçu une chimiothérapie à base d'Anthracycline :
 - ✓ A base d'AC60 chez 9 patientes avec une moyenne de 6 cures
 - ✓ A base de FEC 104 chez 120 Patientes avec une moyenne de 3 cures.
- 120 patientes ont reçu une chimiothérapie à base de Taxanes:
 - ✓ A base de Docetaxel seul chez 16 patientes avec une moyenne de 9 cures
 - ✓ A base de FEC 100 + Docetaxel chez 104 patientes (chimiothérapie séquentiel programmée)

Tableau 5: Protocoles et doses de la chimiothérapie

Protocoles à base d'Antracycline	
AC 60	Adriablastine 60 mg/m ² + Cyclofosfamide 600mg/m ² .
FEC 100	Farmorubicine 100 mg/m ² + 5 Fluoro-uracile 500 mg/m ² + Endoxan 500 mg/m ² .
Protocoles à base de Taxanes	
Docetaxel	100 mg/m ² chaque 21 jours
Paclitaxel	175 mg/m ² chaque 21 jours ou 80 mg/m ² hebdomadaire

- L'hormonothérapie a été indiquée chez toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs (86,6% des cas).
- 48 patientes avaient HER2 positif, dont 41 patientes ont reçu du Trastuzumab

3 Métastases osseuses

3.1 Circonstance de la découverte de métastases osseuses

Dans la majorité des cas (46.5%) les métastases osseuses sont découvertes à l'occasion d'un bilan d'extension; les différents moyens utilisés sont : TDM TAP ; scintigraphie osseuse ; IRM. PET scan.

En revanche, la douleur constitue le 2ème signe révélateur dans 58 cas soit 44,9%.

Les autres signes qui ont permis la découverte de métastase osseuse sont :

- Compression médullaire dans 3 cas
- Fracture pathologique dans 3 cas
- Altération de l'état général dans 2 cas
- Augmentation de marqueurs tumoraux (CA 15-3) dans 2 cas
- Hypercalcémie dans 1 cas

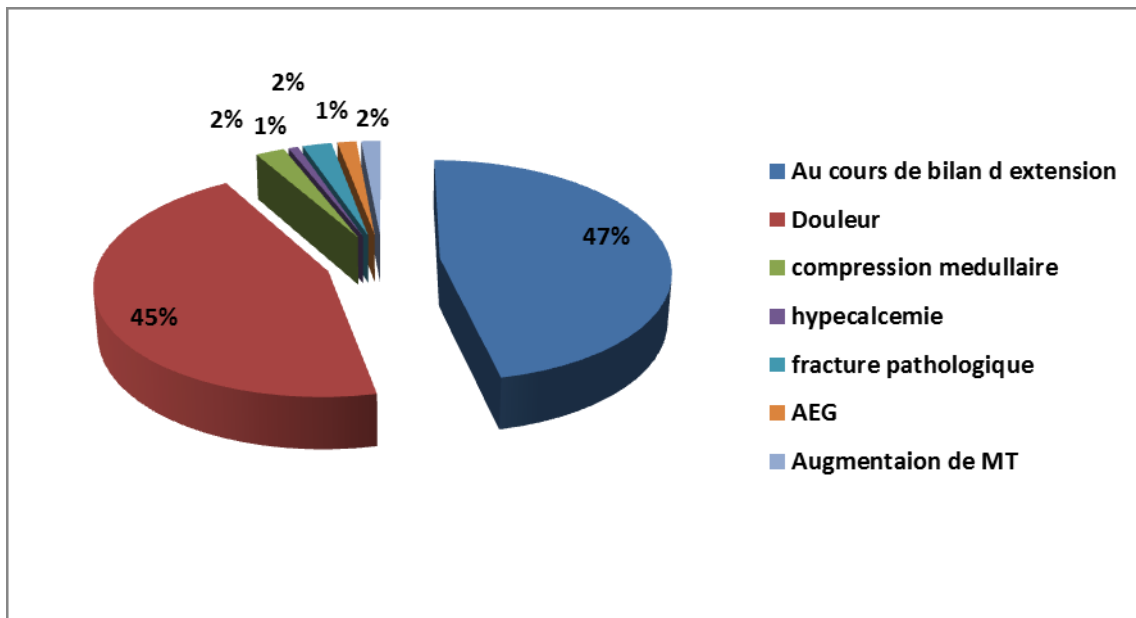


Figure 14: Représentation des circonstances de la découverte de métastases osseuses

3.2 Bilan radiologique

3.2.1 Les moyens

Dans notre série, le bilan d'extension est réalisé chez les patientes comme ci-dessous :

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne chez 126 patientes soit 97,6%.
- Une Scintigraphie osseuse chez 82 patientes soit 63.5%.
- Une IRM chez 18 patientes soit 14% des patientes.
- Un Pet scan soit 0,7% chez 1 patiente.

Tableau 6: les différents moyens radiologiques utilisés

	Nombre de patiente	pourcentage
TDM TAP	126	97,6%
Sintigraphie	82	63.5%
IRM	18	14%
Pet scan	1	0,7%

3.2.2 Les résultats

- **Métastases osseuses/viscérales**

Dans cette série, 95 patientes présentent des métastases viscérales. Les principales localisations sont les poumons ; le foie et le péritoine. 62 patientes présentent une seule localisation viscérale en plus des localisations osseuses, 28 patientes présentent 2 localisations viscérales et 1 seule patiente qui présente 3 localisations viscérales.

Pour les métastases osseuses :

- 32 patientes soit 25,6% présentent des métastases diffuses (>3 localisations osseuses).
- 90cas soit 69,7 % présentent des métastases axiales.
- 4 cas soit 3,1 % présentent des métastases périphériques.

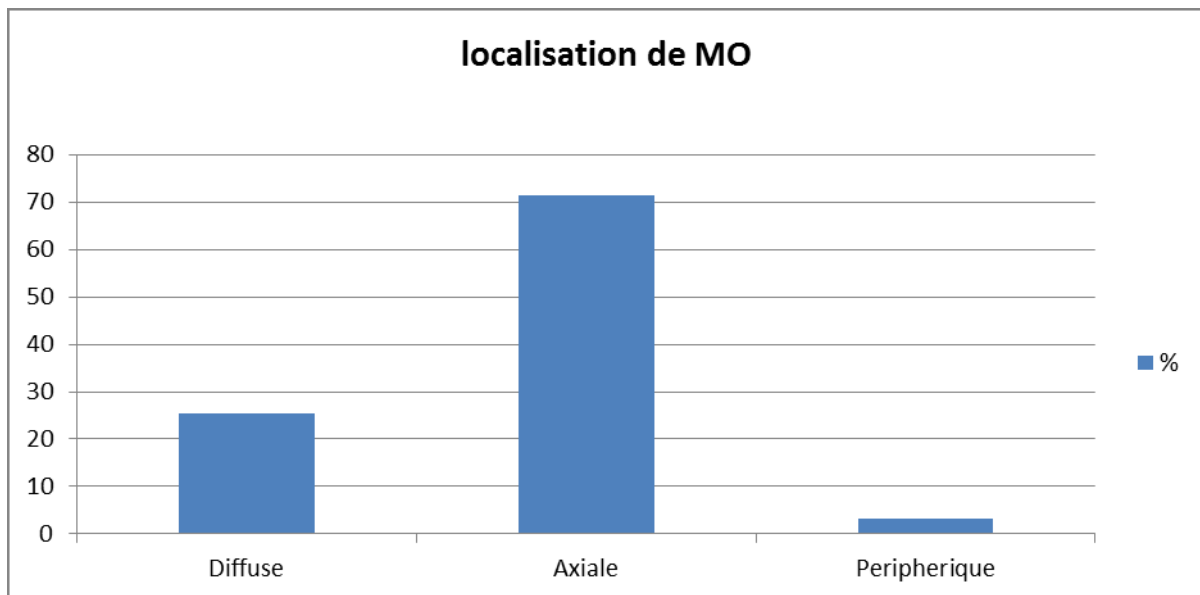


Figure 15: représentation graphique des différentes localisations de métastases osseuses



Multiples lésions osseuse condensante et lytiques (flèche) rachidiennes étagées, iliaques bilatérales, costales, bilatérales bilatérales,

Figure 16:Image scanographique axiale représentant les métastases osseuses d'un carcinome mammaire d'une patiente de notre série tirée du CHU Fès.

Les Métastases osseuses sont de 3 types; ostéolytiques (67.4%) ostéocondensante (14.7%) ou mixtes (17.8%).

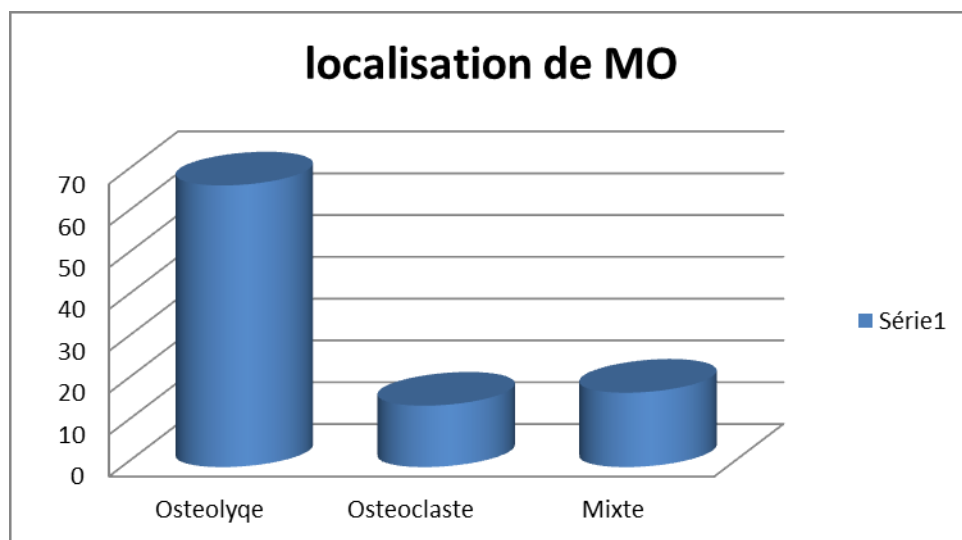


Figure 17: les différents types de lésions osseuses.

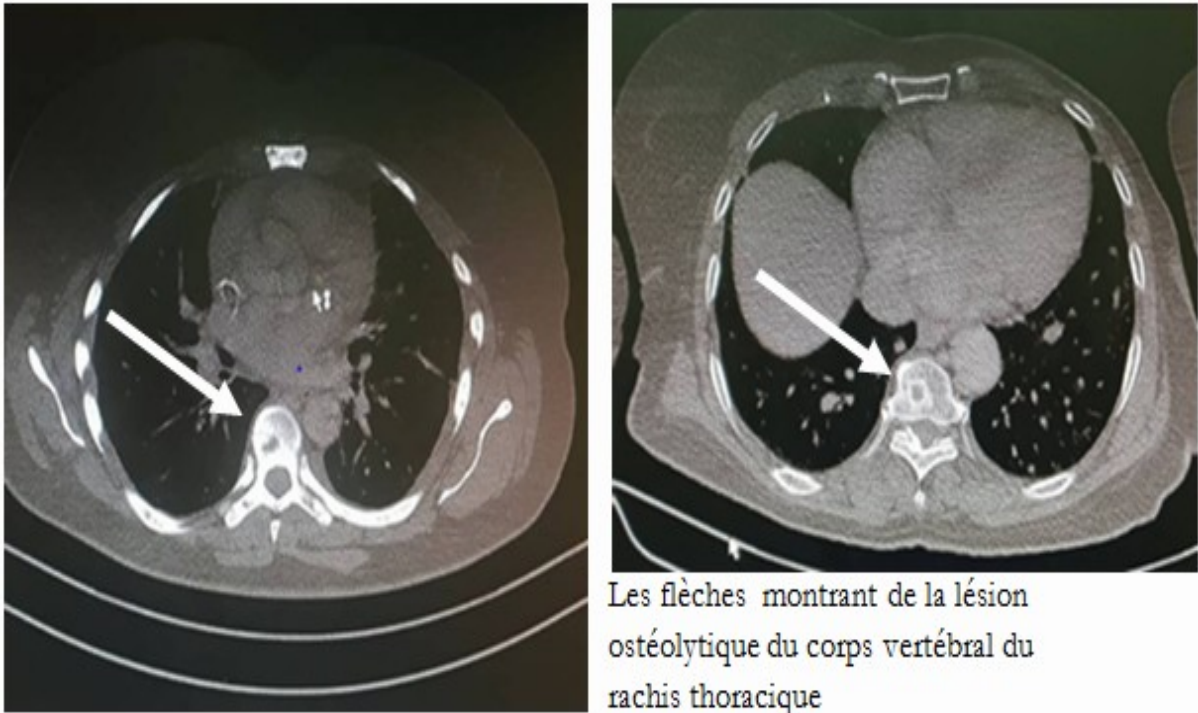


Figure 18 : Image scanographique axiale représentant des lésions ostéolyse des métastases osseuses d'un carcinome mammaire réalisé au service de radiologie de CHU Fès.

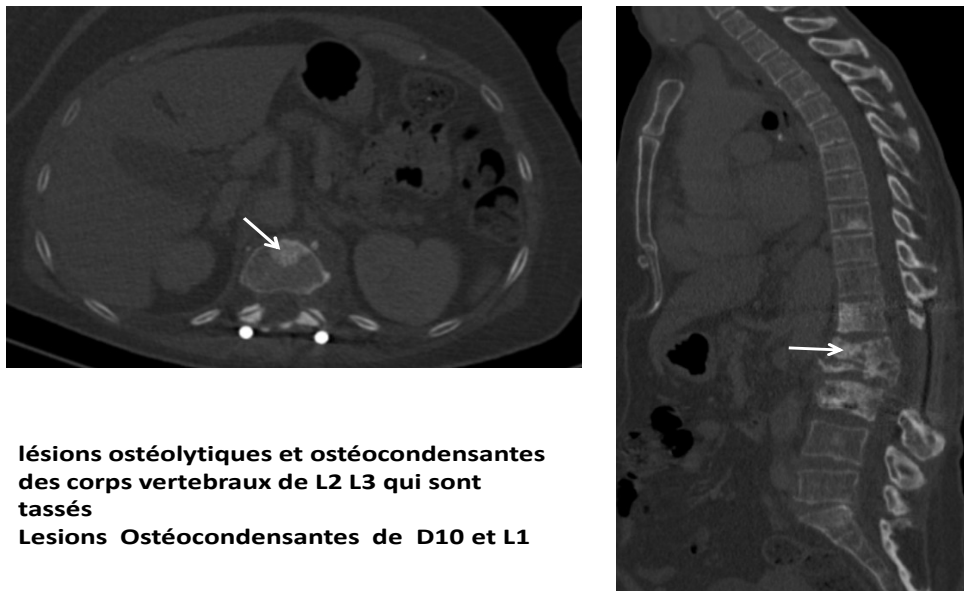
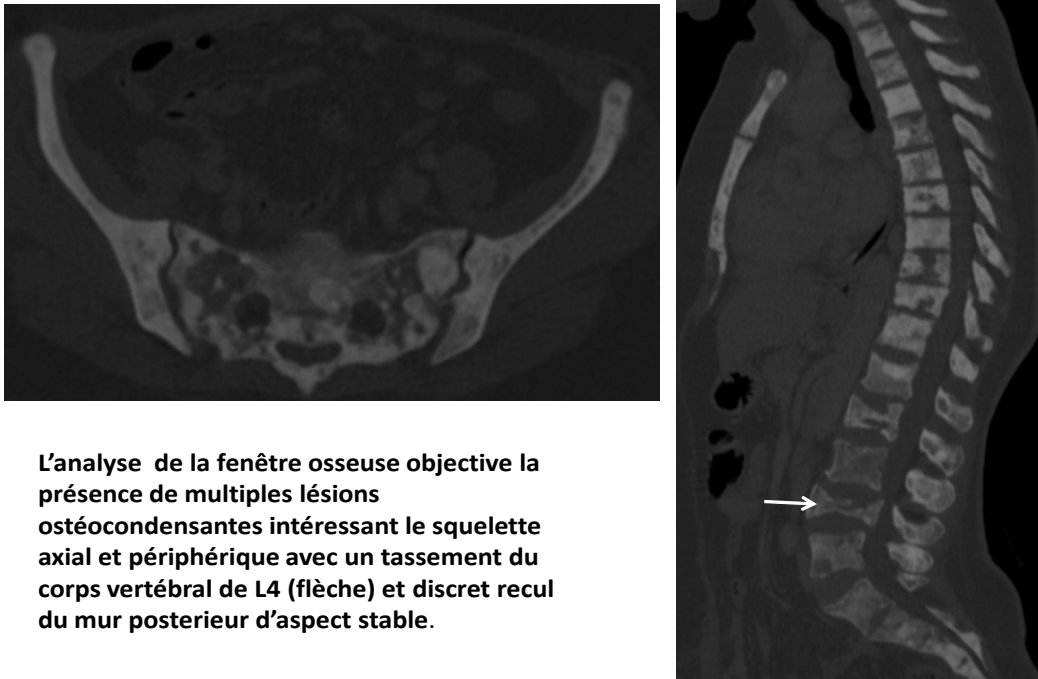


Figure 19:Image scanographique axiale représentant des lésions mixte des métastases osseuses d'un carcinome mammaire réalisé au service de radiologie de CHU Fès.



L'analyse de la fenêtre osseuse objective la présence de multiples lésions ostéocondensantes intéressant le squelette axial et périphérique avec un tassement du corps vertébral de L4 (flèche) et discret recul du mur postérieur d'aspect stable.

Figure 20:Image scanographique axiale représentant des lésions osteocondensante des métastases osseuses d'un carcinomemammaire réalisé au service de radiologie de CHU Fès.

3.3 Délai de survenue de metastases osseuses

Les métastases osseuses étaient révélatrices du cancer du sein dans 5.4% des cas. Elles sont synchrones dans 34.9% des cas et tardive ou métachrones dans 58.9% des cas.

- **Biopsie osseuses**

Le diagnostic a été porté sur la biopsie osseuse dans peu de cas (n=8). Une étude histologique (figure 21) et immunohistochimique (n=6) à été réalisée. Toutes les tumeurs étaient RH positifs et 3 exprimaient la protéine HER2(Tableau7).

Tableau 7: les types histologiques et les études immunohistochimiques des biopsies osseuses réalisés dans notre série

Type histologique	IHC	RO	HER2
CCI d'origine mammaire	OUI	+	-
CCI d'origine mammaire	OUI	+	+
CCI d'origine mammaire	OUI	+	-
CCI d'origine mammaire	OUI	+	+
CCI d'origine mammaire	NON		
CCI d'origine mammaire	OUI	+	-
CCI d'origine mammaire	NON		
CCI d'origine mammaire	OUI	+	+

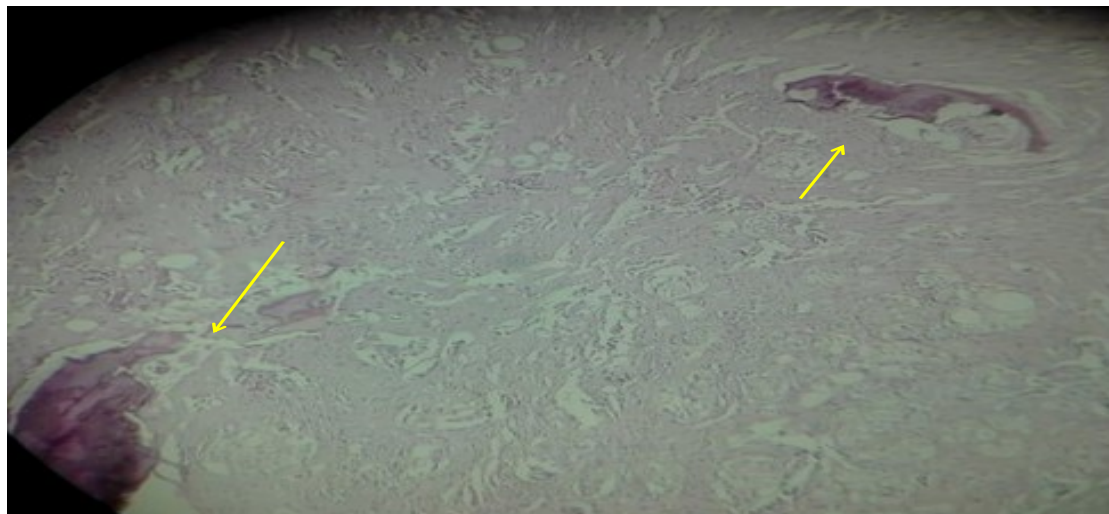


Figure 21: Image microscopique d une biopsie osseuse réalisée au sein du service d'Anatomie pathologique de CHU de Fés. (les flèches montrant les métastases osseuses du cancer du sein)

3.4 Bilan biologique

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez toutes les patientes. Ce dernier était élevé(>30UI/ml) dans tous les cas. Avec 80 patientes présentant des taux supérieurs à 50 UI /ml.

3.5 Traitement de métastases osseuses

3.5.1 Chirurgie

Nous avons enregistré 7 patientes qui ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leurs métastases.

3.5.2 Radiothérapie

La radiothérapie externe est réalisée chez 32 patientes de notre série avec des doses variables (Tableau) (dose totale, dose par fraction, nombre de fraction par semaine, et étalement) dans le but de consolidation post opératoire chez 3 patientes, décompression chez 3 patientes et comme traitement antalgique chez 13 patientes.

Tableau 8: schémas d'irradiation externe utilisé dans notre série.

Dose totale en Gy	Dose par fraction en Gy	Nombre de fraction par semaine	Etalement
30	3	5	14
20	4	5	7
18	6	3	7
10	5	2	3
8	8	1	1

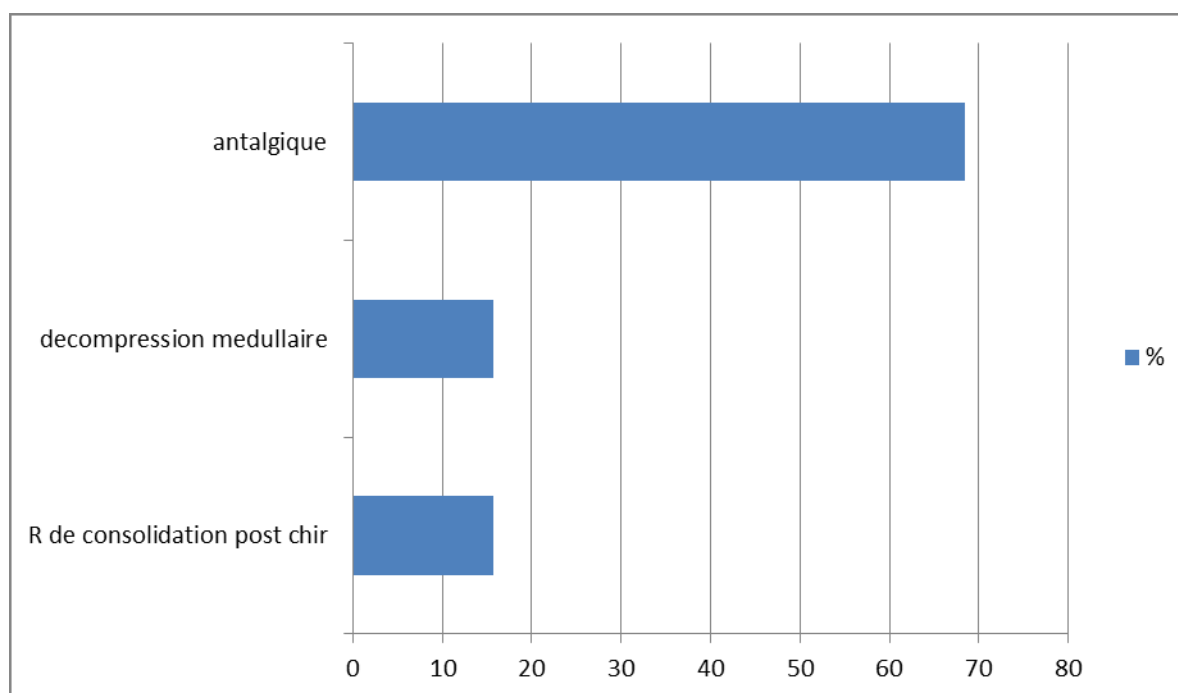


Figure 22:représentation graphique des buts de la radiothérapie

4 Inhibiteur de la résorption osseuse :

4.1 BIPHOSPHONATES

- ✓ L'acide zolédronique est administré chez 124 patientes avec un nombre d'injections variable allant d'une seule cure à 20 cures.
- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié de soins bucco-dentaires avant l'administration de l'acide zolédronique de façon systématique.
- ✓ Au cours du traitement, par l'acide zolédronique, des complications type hypocalcémie et ostéo-nécrose mandibulaire ont été enregistrés dans 16 cas, et un cas respectivement.

4.2 DENOSUMAB

- ✓ Le Denosumab (Xgeva) a été administré chez 87 patientes avec un nombre de cures variable allant de 1 à 12 cures (figure 24). 64% des patientes ont reçu plus de 3 injections de Denosumab (figure 24).

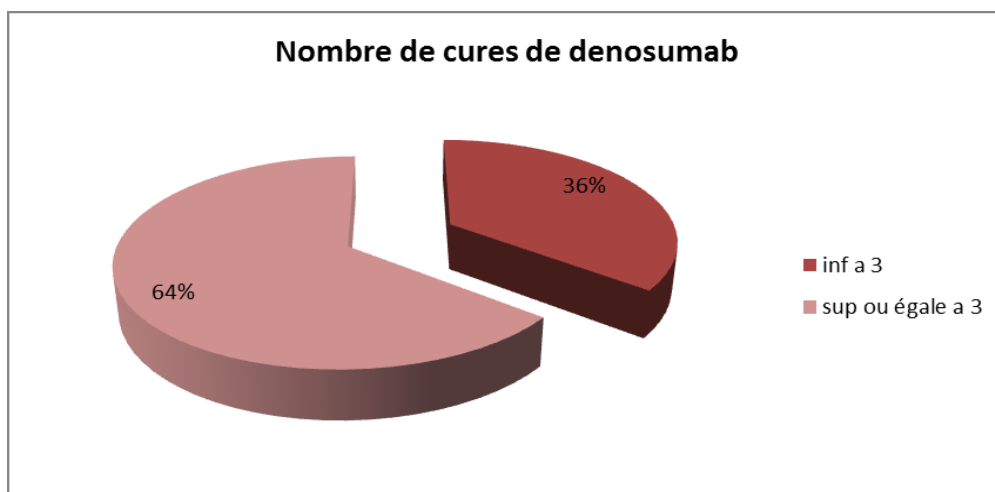


Figure 23: Représentation graphique de nombres d'injections de Dénosumab

- ✓ En terme de compliance, les intervalles d'administration étaient variables allant de 1 à 6 mois. Ainsi, 55% des cas ont eu des injections mensuelles de Denosumab, contre 45% de perfusions espacées de plus d'un mois (figure 25).

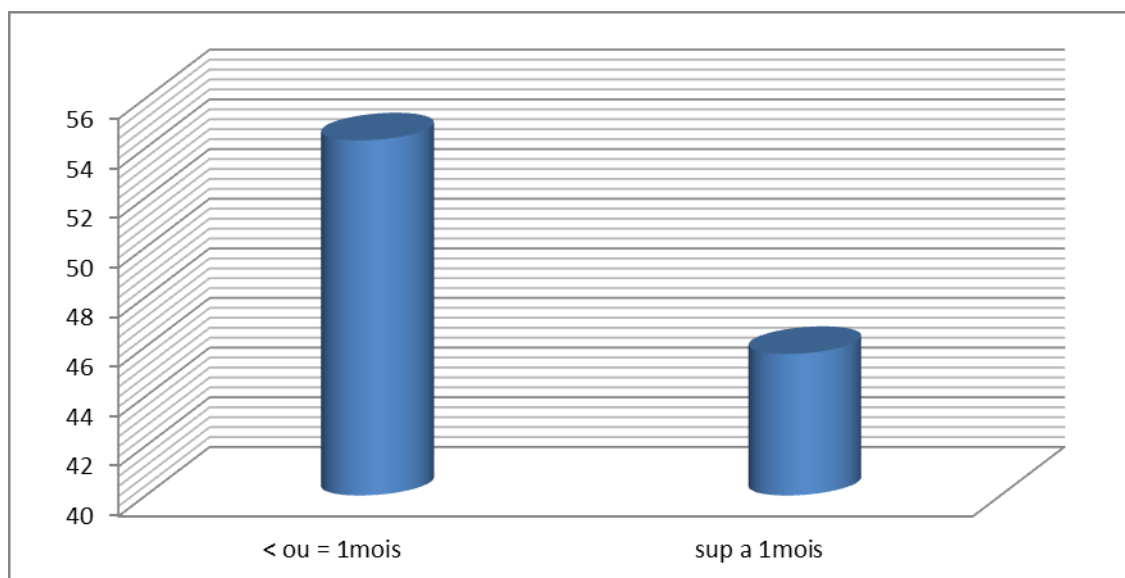


Figure 24:Représentation graphique de l'intervalle entre les cures de Dénosumab

4.3 Traitement combiné:

Parmi les patientes étudiées, 82 ont reçu les 2 molécules au cours de leur prise en charge. Ceci était essentiellement guidé par la disponibilité de l'une ou l'autre molécule.

4.4 Effet thérapeutique des inhibiteurs de la résorption osseuse :

4.4.1 Effet antalgique et facteurs prédictifs d'effet antalgique

L'effet antalgique a été obtenu chez 86% des patientes avec une disparition totale de la douleur (figure24). Cependant, il est important de noter que la prise ou non d'antalgiques, qui pourrait interférer avec l'effet antalgique spécifique des inhibiteurs de la résorption osseuse, n'a pas été rechercher dans cette étude.

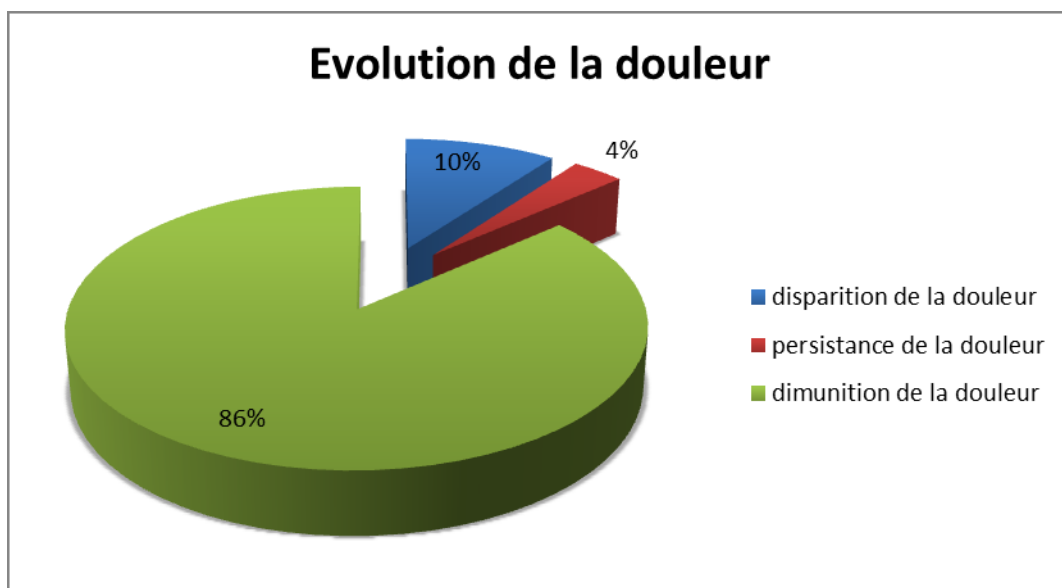


Figure 25: Représentation graphique de l'évolution de la douleur

On a cherché la corrélation entre la disparition ou la persistance de la douleur avec différents facteurs rapportés dans le tableau ci-dessous (tableau 12).

Tableau 9: les facteurs prédictifs d'effet antalgique.

		Disparitio n dL	Persistanc e dl	P
Facteurs liés à la patiente				
âge	<35	77,80%	22,20%	0,6
	sup 35	77,80%	24,00%	
Statut ménopausique	Me	79,10%	20,90%	0,2
	Re	69,80%	30,20%	
OMS	<1	74,80%	25,20%	0,5
	sup 1	85,70%	14,30%	
Facteurs liés a la tumeur primitive				
Stade de TNM	T1/T2	79,60%	20,40%	0,53
	T3/T4	73,30%	26,70%	
Envahissement ganglionnaire	N0/N2	72,20%	27,80%	0,4
	N1/N3	78,70%	21,30%	

SBR	< ou égale II	76,90%	23,10%	0,6
	SUP II	72%	28%	
RH	+	75,90%	24,10%	1
	-	76,50%	23,50%	
Her 2	+	70,30%	29,70%	0,3
	-	78,30%	21,70%	
Etude moléculaire	Luminal	75%	25%	1
	triple négatif	76%	23,90%	
Traitement de la tumeur primitive				
chirurgicale	oui	75%	25%	0,8
	non	77,20%	22,80%	
Chimiothérapie	oui	74,80%	25,20%	0,5
	non	81,80%	18,20%	
Hormonothérapie	oui	80%	19%	0,04
	non	65%	35%	
Anti HER2	oui	65,90%	34,10%	0,07
	non	80,70%	19,30%	
Métastases osseuses				
Type	Ostéolyse	72,40%	27,60%	0,394
	Osteocondensante	84,20%	15,80%	0,376
	Mixte	76,00%	24,00%	0,223
Délai de survenue				
Type de métastases	révélatrice	57%	43%	0,2
	synchrone	71%	29%	0,2
	Tardive	80%	20%	0,1
Traitement de métastases osseuses				
chirurgicale	oui	76%	24%	0,1
	non	74%	25%	
Radiothérapie	oui	77%	22%	0,6

	non	71%	28%	
Traitement inhibiteur de résorption osseuse				
Dénosumab	oui			0,2
	non	31%	69%	
	inf de 3 inj	72%	27,80%	0,3
	sup de 3 inj	80,70%	19,30%	
	intervalle =1 mois	72,90%	27,10%	0,41
	sup a 1 mois	79,70%	20,30%	
Biphosphonate	oui	40%	60%	0,089
	non	77,40%	22,60%	
Biphosphonate + Dénosumab	oui	66%	18%	0,055
	non	81%	34%	

L'analyse bi-varié a mis en évidence une association statistiquement significative entre la disparition de la douleur et l'hormonothérapie (p=0,04), et une tendance à la significativité (p=0.055) entre l'effet antalgique et l'utilisation combinée ou non des deux molécules, acide zolédronique et Denosumab.

4.5 Evenement osseux au cours du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse et facteurs prédictifs.

Nous avons recherché la fréquence de survenue d'événements squelettiques, à savoir les fractures pathologiques, la compression médullaire et l'hypercalcémie maligne au cours du traitement par les inhibiteurs de la résorption osseuse. Ces événements constituent un indicateur d'échec thérapeutique.

Tableau 10: les évènements osseux

Événement osseux	Nombre	%
Fracture pathologique	4	3,1%
hypercalcémie	9	6,97%
Compression médullaire	2	1,55%

En ce qui concerne les facteurs prédictifs, nous avons noté un peu plus d'événements squelettiques dans le groupe de patientes ayant reçu un traitement hétérogène, avec une alternance de traitement par l'acide zolédronique et l'inhibiteur de RANK-L.

Tableau 11: les facteurs prédictifs d'évènement osseux

		Evénement osseuses		P
		NON	OUI	
Traitement inhibiteur de résorption osseuse				
Dénosumab (D)	oui	73,30%	53,80%	0,4
	non	57,10%	42,90%	
	Inf a 3 injections	34,30%	66,70%	0.2
	Sup ou = 3 injections	69,80%	30,20%	
	Intervalle entre cure 1 mois	65,70%	34,30%	0,3
	Intervalle entre cure sup 1 mois	48,90%	38,50%	
Biphosphonate (B)	oui	40,00%	60,00%	0, 16
	non	69,80%	30,20%	
B + D	oui	71,10%	46,20%	0,09
	non	55,30%	44,70%	

4.6 Evolution des métastases osseuses et facteurs prédictifs

L'évolution globale de métastases osseuses sous traitements (denosumab, ou acide zolédronique, ou les 2) a été marquée essentiellement par une stabilité radiologique chez 67% des cas ; une progression a été notée chez 32% cas, et une régression chez seulement 1% des cas (figure 27)

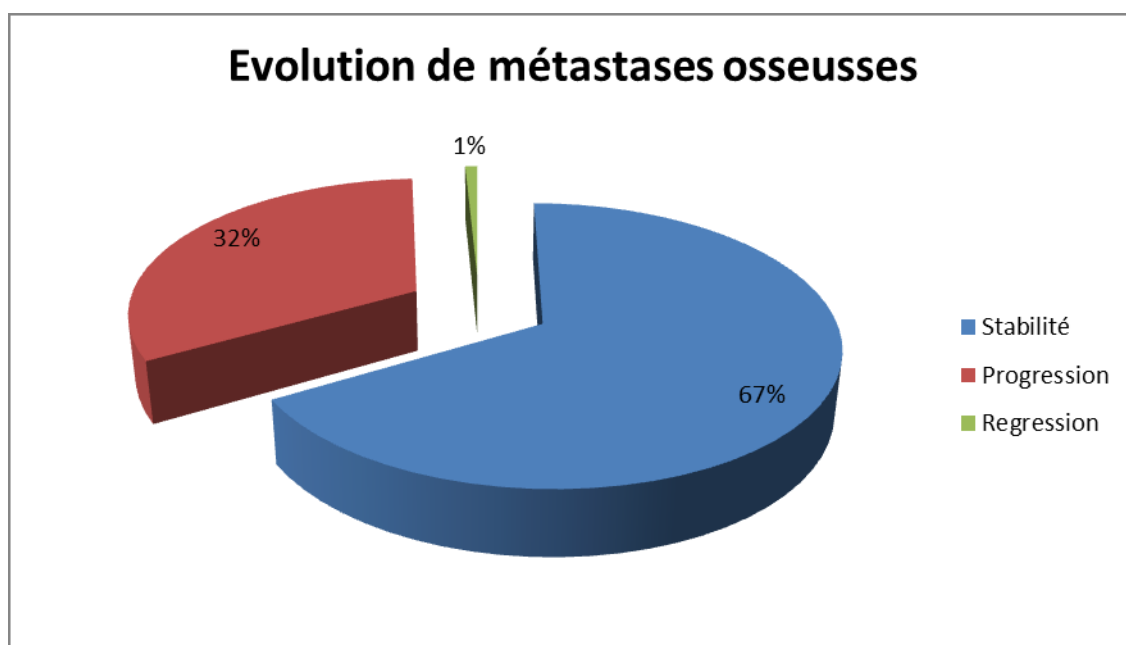


Figure 26: représentation graphique de l'évolution des métastases osseuses

De façon intéressante on trouve que le timing de survenue de métastases osseuse au cours de l'histoire de la maladie est le facteur prédictif majeur de survenue de complications squelettiques malgré un traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse. En effet, les métastases révélatrices sont plus agressives avec un taux plus élevé de progression au niveau osseux ($p=0,002$). Les métastases osseuses métachrones semblent moins bien contrôlées par les agents modulateurs de l'os ($p=0,017$), tandis que les métastases synchrones sortent comme facteur prédictif de bonne réponse ($p=0,002$).

Le type d'inhibiteur de la résorption osseuse ne semble pas incriminé dans le contrôle de la maladie osseuse.

Tableau 12 : les facteurs prédictifs de progression de métastases osseuses.

		Progression		P
		non	oui	
Facteurs liés a la patiente				
Age	<35	55,60%	44,40%	1
	sup 35	52,50%	47,50%	
OMS	<1	51,30%	48,70%	0,408
	sup 1	64,30%	35,70%	
Facteurs liés a la tumeur primitive				
T	T1 /T2	53,70%	46%	0,8
	T3/T4	59%	41%	
SBR	< ou égale II	51,90%	48,10%	0,825
	SUP II	56,00%	44,00%	
RH	+	50,00%	50,00%	0,127
	-	70,60%	29,40%	
Her	+	43,20%	56,80%	0,18
	-	56,50%	43,50%	
Etude moléculaire	Luminal	50,40%	49,60%	0,192
	triple négatif	68,80%	31,20%	
Traitement de la tumeur primitive				
chirurgicale	Pas de chirurgie	52,9%	47,1%	0,991
	TTT Curatif	52,8%	47,2%	0,991
	TTT palliatif	50,0%	50,0%	0,931
Hormonothérapie	OUI	46,1%	53,9%	0,035
	non	67,5%	32,5%	
Anti HER2	OUI	53,7%	46,3%	1
	non	52,3%	47,7%	

Métastases osseuses				
Localisation	Diffuse	44,40%	55,60%	0,267
	Axial	55,50%	43,50%	0,221
	Périphérique	1,00%	100,00%	0,351
Type	Ostéolyse	55,20%	44,80%	0,723
	Osteocondensante	47,40%	52,60%	0,723
	Mixte	47,80%	52,20%	0,462
Nombre de Métastases Viscérales	pas de métastases	57,90%	42,10%	0,739
	1 métastase	50,00%	50,00%	0,739
	sup ou égale à 2 métastases	51,70%	48,30%	0,581
Délai de survenue	révélatrice	42,90%	57,10%	0,002
	synchrone	73,30%	26,70%	0,002
	Tardive	40,80%	59,20%	0,017
Traitement de métastases osseuses				
chirurgicale	oui	42,90%	57,10%	0,707
	non	53,30%	46,70%	
Radiothérapie	oui	50,00%	50,00%	0,839
	non	53,60%	46,40%	
Traitement inhibiteur de résorption osseuse				
Dénosumab	oui	51,70%	48,30%	0,851
	non	54,80%	45,20%	
Biphosphonate	oui	54,00%	46,00%	0,188
	non	20,00%	80,00%	
Biphosphonate + Dénosumab	oui	46,30%	53,70%	0,855
	non	51,10%	48,90%	

5 La survie globale des patientes.

Après un recul médian de 32 mois allant de 2 à 112 mois, on note une survie globale à 3 ans de 44,1%.

DISCUSSION

1 Données épidémiologique

1.1 L'Incidence du cancer de sein

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde.

Dans le monde entier, il y a environ 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes diagnostiquées en 2018 (40), ce qui représente près d'un cas de cancer sur 4 chez les femmes.

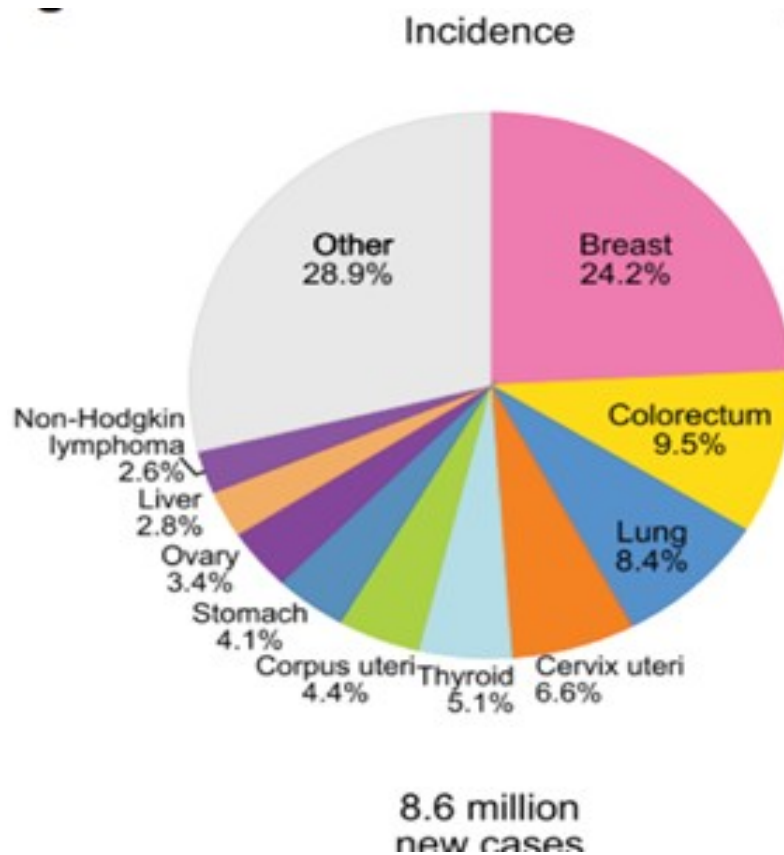


Figure 27: Incidence de cancer de sein par rapport à d'autres cancers(40)

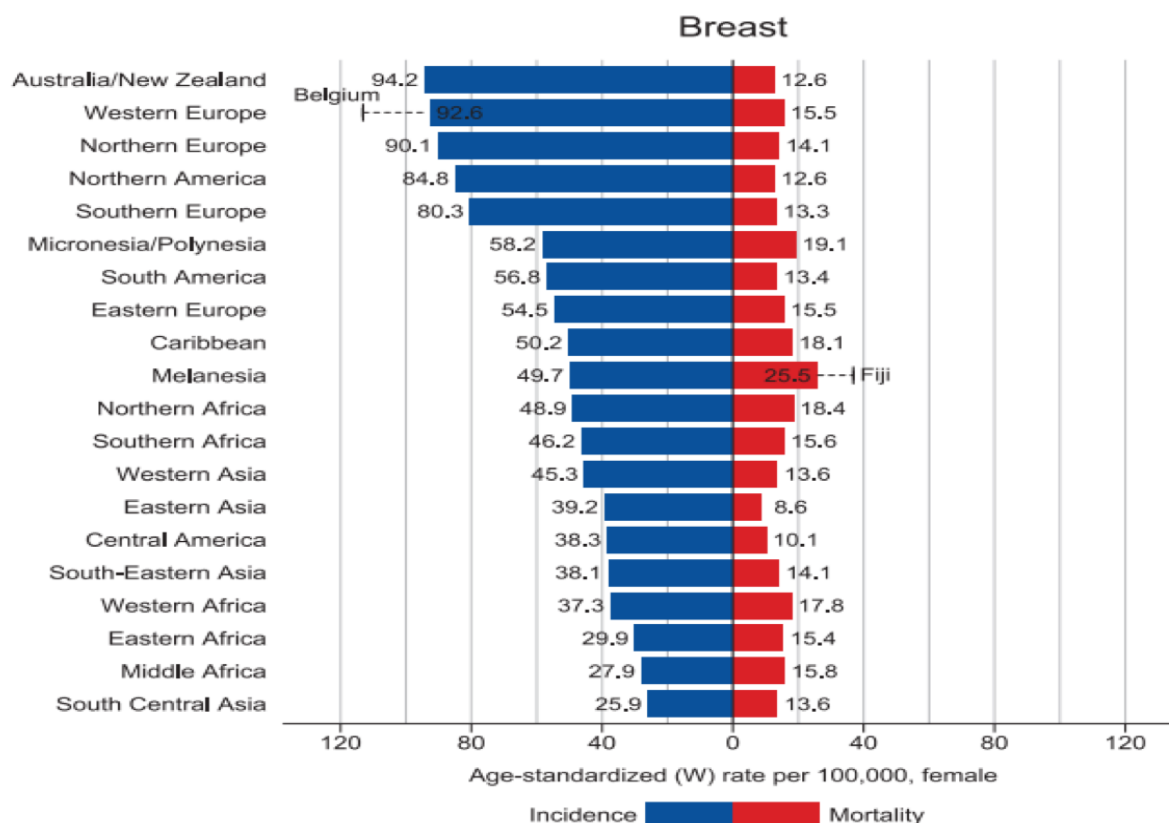


Figure 28: incidence de cancer de sein dans le monde(40)

Au Maroc, selon le registre de la région du grand Casablanca, durant la période 2008 – 2012. L’incidence brute chez les femmes était de 47 pour 100 000 femmes et le taux standardisé sur la population mondiale était de 49,5 pour 100 000 femmes (Tableau 13)

Tableau 13: INCIDENCE BRUTE, STANDARDISÉE ET CUMULÉE DU CANCER DU SEIN, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

	Femmes	Hommes	Deux sexes
Nouveaux cas	4794,0	45,0	4839,0
Incidence brute	47,0	0,5	24,1
Incidence standardisée sur la population MAROC	45,5	0,4	23,3
Incidence standardisée sur la population Monde	49,5	0,6	25,7
Incidence cumulée 0–60 ans	4,2	0,0	2,2
Incidence cumulée 0–74 ans	5,3	0,1	2,8

1.2 Incidence de métastases osseuses

La métastase osseuse est une complication fréquente dans l'évolution de nombreuses tumeurs. Selon les données épidémiologiques, environ 560 000 patients atteints d'un cancer décèdent chaque année aux Etats–Unis et approximativement, les deux tiers auraient des métastases au niveau osseux(41).

Parmi les patientes souffrant de cancers du sein, environ 70% présentent une atteinte métastatique clinique avérée au niveau osseux au moment de leur décès.

Le tableau 16 résume l'incidence des métastases osseuses dans différentes tumeurs ostéophiles dans différents pays en comparaison avec notre étude.

Tableau 16: incidence de métastases osseuses de cancer de sein par rapport à d'autres cancers ostéophiles dans le monde.

	Amérique (42)	France (41)	Suisse (42)	Notre série
cancer de sein	50–80	65–75	65–75	50
cancer de prostate	65–75	65–75	65–75	–
cancer de la thyroïde	40–60	60	40–60	–
cancer de rein	30–50	30–40	20–25	–
cancer de poumon	30–50	20–25	30–40	–

1.3 Age

Au Maroc, selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (40), la moyenne d'âge du cancer du sein est de 49,5 ans avec un pic pour la tranche d'âge 40–49 ans. Ces données rejoignent parfaitement les résultats de notre série qui retrouve un âge moyen de 49 ans.

Dans la littérature, on retrouve des données variables selon les études, par exemple la série de Leonel et al. (43) Rapporte en âge médian de 48 ans sur une série de 1711 cas, Dent et al (44) enregistre un âge médian de survenue du cancer sein de 53 ans, et enfin sur une série Togolaise de cas de cancer du sein métastatique à l'os un âge moyen de 47,4 a été rapporté(45).

2 Caractéristiques pathologiques des tumeurs étudiées:

2.1 Type histologique

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2012. Les tumeurs épithéliales représentent la grande majorité. Le carcinome infiltrant de type non spécifique (NOS) ancien carcinome canalaire infiltrant (CCI), selon l'OMS 2003, (figure 29) est le type histologique le plus prédominant, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (figure 30). Les autres types histologiques sont retrouvés à des taux plus faibles.

La présente série reproduit le même profil avec une prédominance des CCI, à des pourcentages similaires à la littérature, à titre d'exemple on cite l'étude de Lin et al (46) où le CCI représente 93.2% et une autre série marocaine de Derkaoui et al. (47) avec un taux de CCI à 91.8%.

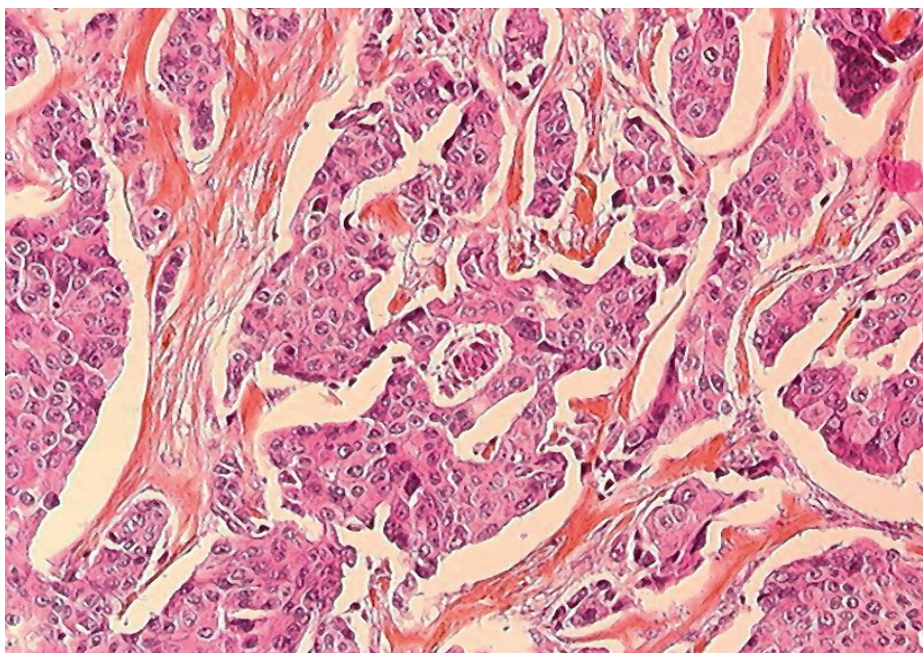


Figure 29: carcinome canalaire infiltrant (microscope, coloration HES)

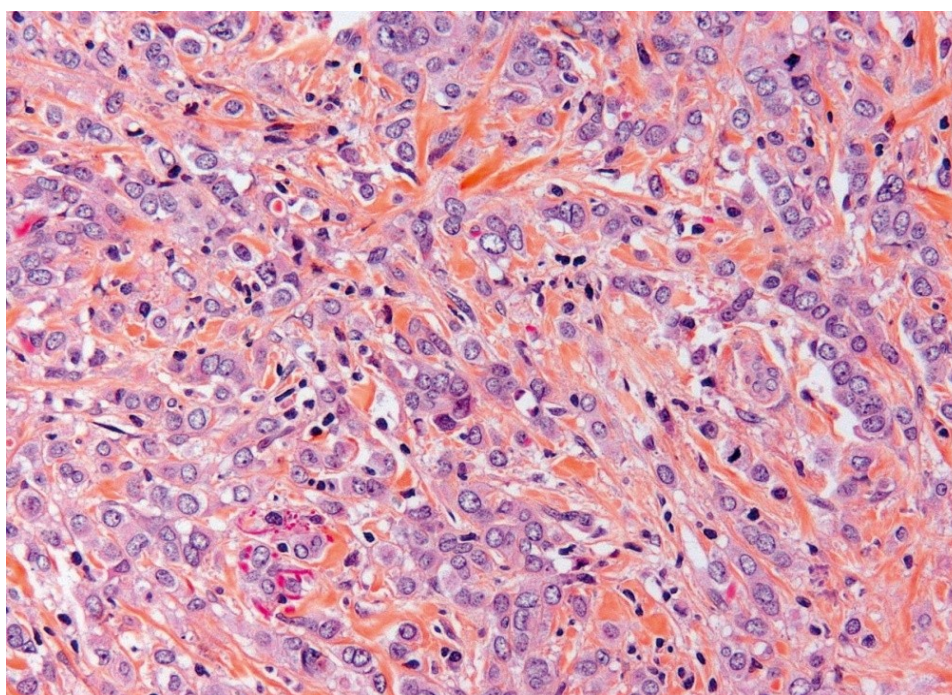


Figure 30: Carcinome lobulaire infiltrant (microscope, coloration HES)

2.2 Grade SBR

Dans notre étude la répartition selon le grade SBR I, II, et III est respectivement de 15%,67%, et 18 %. Comparativement à d'autres séries maghrébines, nous rapportons les résultats de l'étude rétrospective de Chalabi et al. (46) réalisée à partir de données collectées entre 2002 et 2007. Cette étude montre que la fréquence des tumeurs de grades II et III dans les populations maghrébines est particulièrement élevée, 65 à 86 % respectivement.(48)(49) Contrairement aux données enregistrées en Europe et en Amérique du nord où on observe des tumeurs de grade essentiellement I et II(50).

2.3 Récepteurs Hormonaux (RH)

Dans notre étude, les récepteurs hormonaux sont exprimés chez 112 patientes l'équivalent de 97% des cas (figure33). Ces récepteurs constituent une cible thérapeutique faisant de l'hormonothérapie une des premières et plus anciennes formes de « thérapeutiques ciblées », qu'il s'agisse de la castration, chirurgicale (Sir Arthur Beatson)(51) ou du radique, ou de l'utilisation de molécules chimiques interagissant avec la voie des estrogènes (agonistes de la LH-RH, anti-estrogènes tels le tamoxifène ou le fulvestrant, ou les inhibiteurs de l'aromatase). Ainsi toutes les patientes RH+ sont candidates à un traitement par hormonothérapie.

L'expression des RH a aussi une valeur pronostique, les tumeurs n'exprimant pas les RH sont de moins bon pronostic.

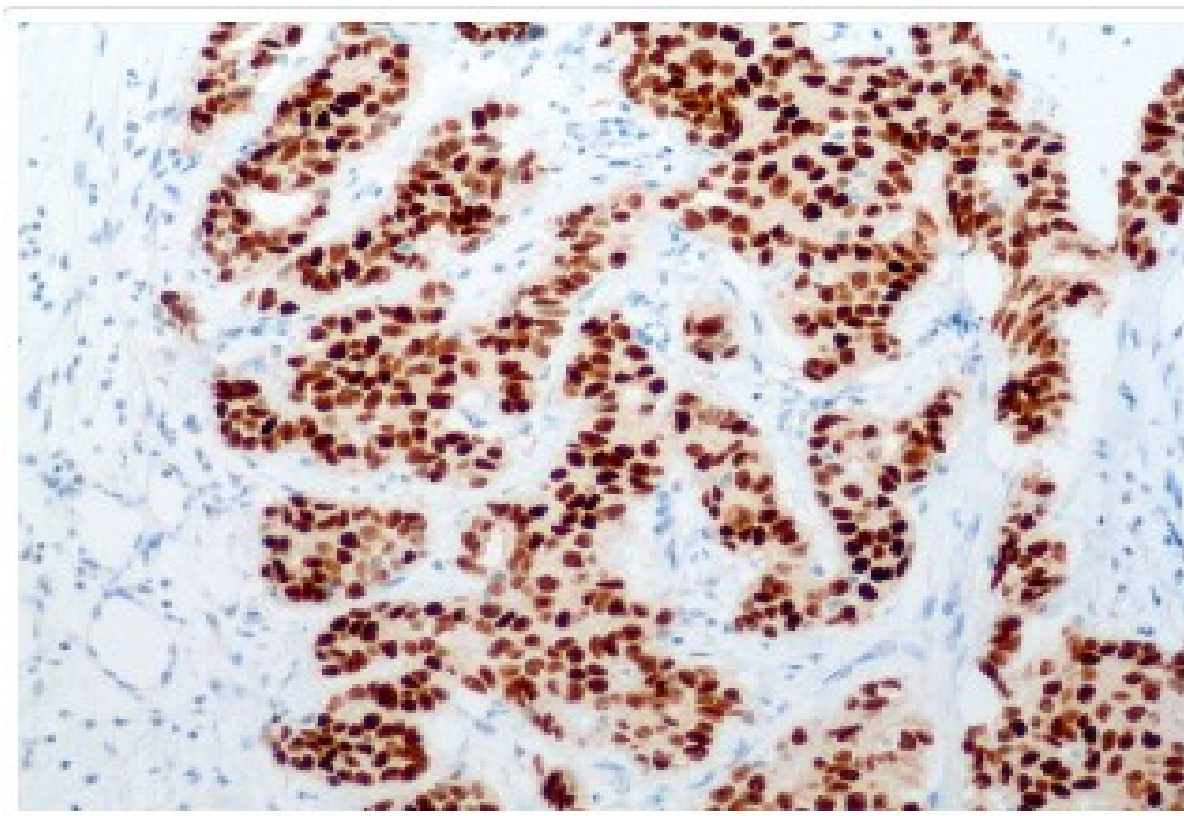


Figure 31:immunomarquage des récepteurs aux œstrogène : fort marquage nucléaire des cellules tumorales(RO+)

2.4 Sur-expression de Her 2

La sur-expression de la protéine membranaire Her2 (figure.34) est identifiée dans 10–30% des carcinomes du sein invasifs. Notre étude, concernant les patientes à dissémination secondaires, a identifié la sur-expression du récepteur chez 28% des patientes, reflétant probablement l'agressivité accrue des tumeurs prises en considération.

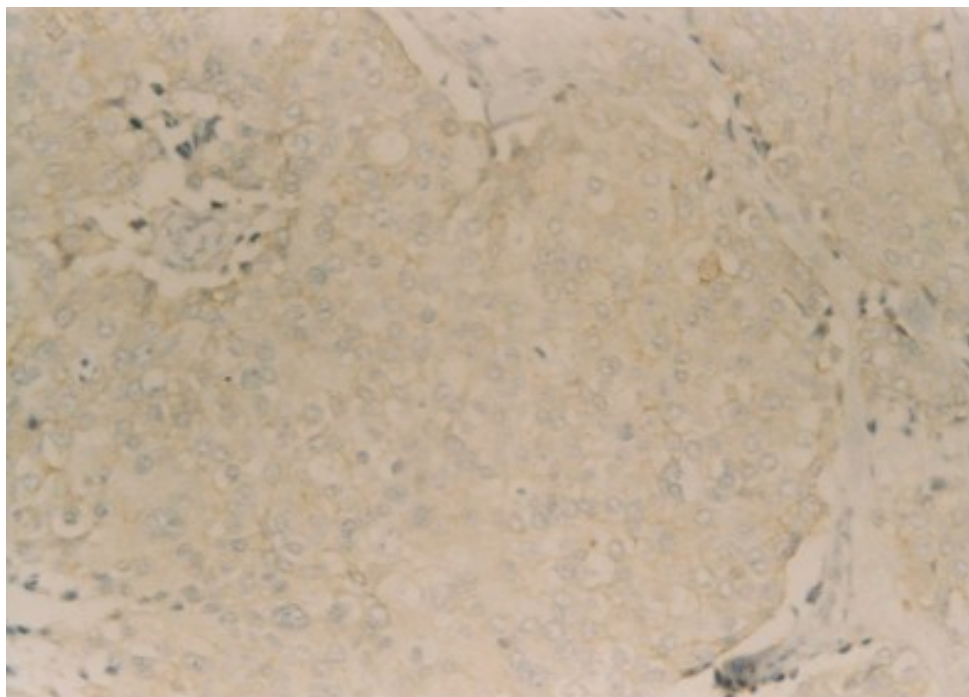


Figure 32:Score 1+ considéré comme négatif : marquage membranaire incomplet d'intensité faible dans plus de 10 % des cellules

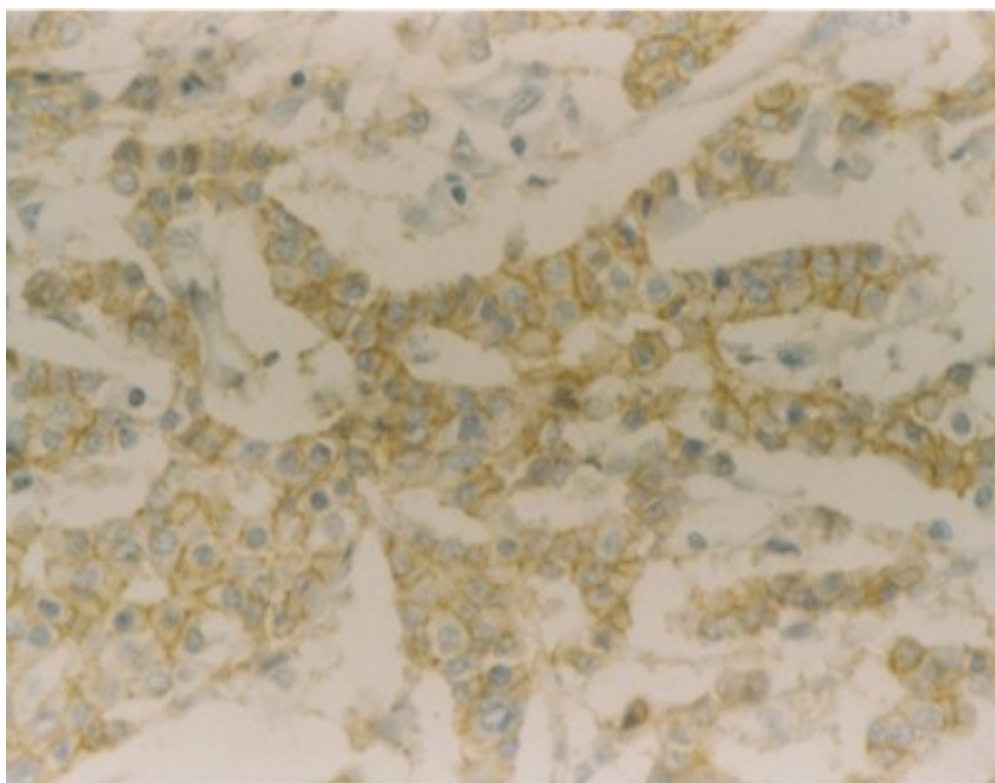


Figure 33:Score 2+ : 10 % de cellules tumorales avec marquage membranaire périphérique total, d'intensité modérée ou < 10% de cellules tumorales avec marquage membranaire périphérique total d'intensité forte.

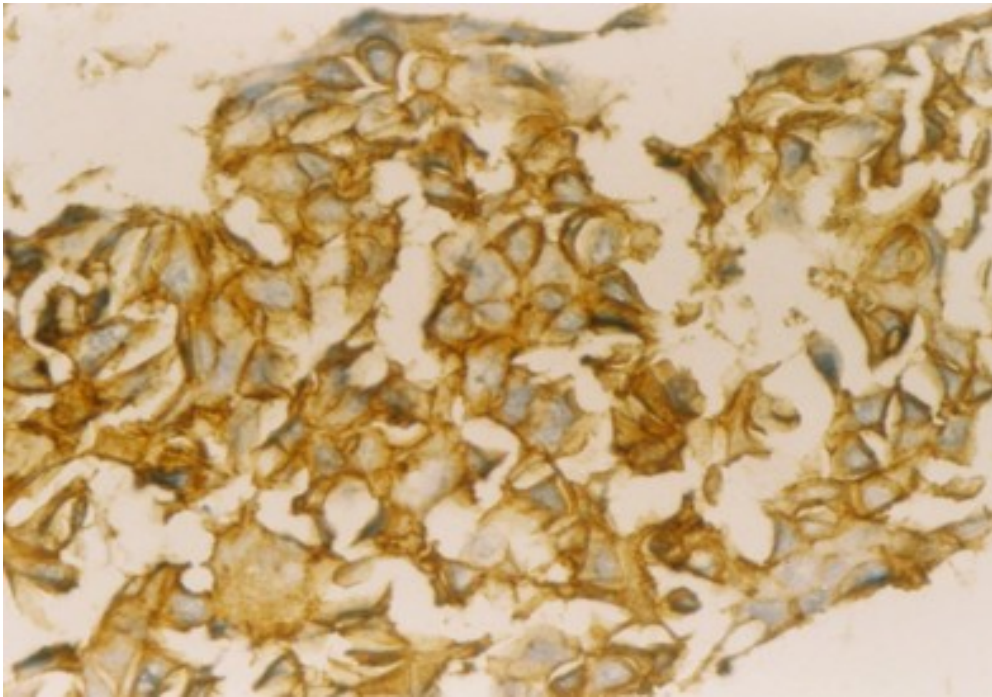


Figure 34:Score 3+ : >10% de cellules tumorales avec un marquage membranaire périphérique total en cadre, d'intensité forte

2.5 La classification moléculaire des tumeurs étudiée

Le profil moléculaire dans cette série (sous réserve des limites citées dans le chapitre matériels et méthodes relatives à l'absence de Ki67 pour certains cas étudiés) est relativement concordant avec une publication antérieure (Abbass et al. en 2012) évaluant le profil moléculaire des cancers du sein dans la région de Fès à partir de données de patientes traitées au CHU Hassan II de Fès.

En effet, on retrouve environ le même pourcentage de tumeurs triples négatives (11,3% et 12% respectivement), mais un peu plus de tumeurs lumineales (88% dans notre série versus 70,3% dans la publication de Abbass et al.). Les tumeurs Her 2+, incluant les tumeurs lumineales B-HER2+ et les tumeurs HER2+, représentent des fréquences similaires dans les deux séries (27,5% et 28%).

3 Bilan para-clinique

3.1 Bilan radiologique

On dispose actuellement de trois modalités d'imagerie pour détecter une MO : l'imagerie à rayons X (RX) avec les radiographies simples et la tomodensitométrie (TDM), les techniques de médecine nucléaire (scintigraphie [SS] osseuse au Tc99m, tomographie par émission de positons [TEP]) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces différentes modalités permettent d'étudier soit la tumeur elle-même (TDM, IRM et TEP-scan), soit l'os environnant (RX, TDM et SS).

3.1.1 Radiographie simple et TDM

L'imagerie à RX ne détecte que les modifications osseuses secondaires à l'envahissement des espaces médullaires. Une métastase ne devient visible que lorsqu'une quantité suffisante d'os est détruite ou néoformée ou lorsqu'elle efface tout ou une partie d'une corticale. On estime qu'une perte osseuse de 50 % est nécessaire pour être visible en radiographie (54). La sensibilité des radiographies est, dans l'ensemble, faible. Les radiographies n'ont aucun rôle dans la détection des MO en dehors du myélome. Elles seront prescrites en complément de la SS pour l'étude d'une lésion lytique ou condensante ou centrée sur zone douloureuse(52)



Figure 35:Image radiographie de hanche gauche représentant une métastase d'un carcinome mammaire chez une patiente de 54 ans : (a) ostéolyse nette sans condensation marginale(53).

La TDM, grâce à sa résolution en densité dix fois supérieure, détecte des modifications de l'os spongieux et cortical plus facilement que les radiographies. Elle permet notamment d'étudier les structures osseuses les plus complexes, dégagées de toute superposition. Sa résolution spatiale est excellente si l'on utilise un protocole adapté : coupes fines en haute résolution utilisant un filtre dur avec étude des parties molles et des structures osseuses par un double fenêtrage(54)(55).

Dans notre série, le scanner avec fenêtrage osseux a été réalisé chez la quasi-totalité des patientes (n=126). Il s'agit d'un bilan d'extension de routine explorant à la fois l'os et les viscères. Cependant la radiographie standard a été retrouvée chez seulement 4 patientes notamment en cas de fracture pathologique, ceci reflète la place très limitée de cet examen dans les pratiques au service d'oncologie médicale dans le cadre du bilan des métastases osseuses.

3.1.2 Scintigraphie osseuse

Grâce à l'affinité du marqueur ($^{99m}\text{TcMDP}$) pour les ostéoblastes, la SO permet d'évaluer l'activité ostéoblastique de la lésion. C'est une technique utilisée pour la détection des MO des cancers ostéophiles (56)(57).

La sémiologie scintigraphique typique est une image avec plusieurs foyers d'hyperfixation, globalement arrondis, distribués de façon aléatoire sur le rachis, le bassin, les côtes, régions de moelle hématopoïétique. À côté de ces localisations axiales quasi exclusives peuvent s'observer des fixations à la métaphyse proximale des os longs (humérus, fémur).

La SO a l'avantage malgré sa faible spécificité de permettre une recherche facile de nouvelles MO avec la possibilité d'obtenir des images corps entier (CE) rapides et à faible coût .

Dans notre série la scintigraphie est utilisée chez 82 patientes comme un bilan d'extension de métastases osseuses.

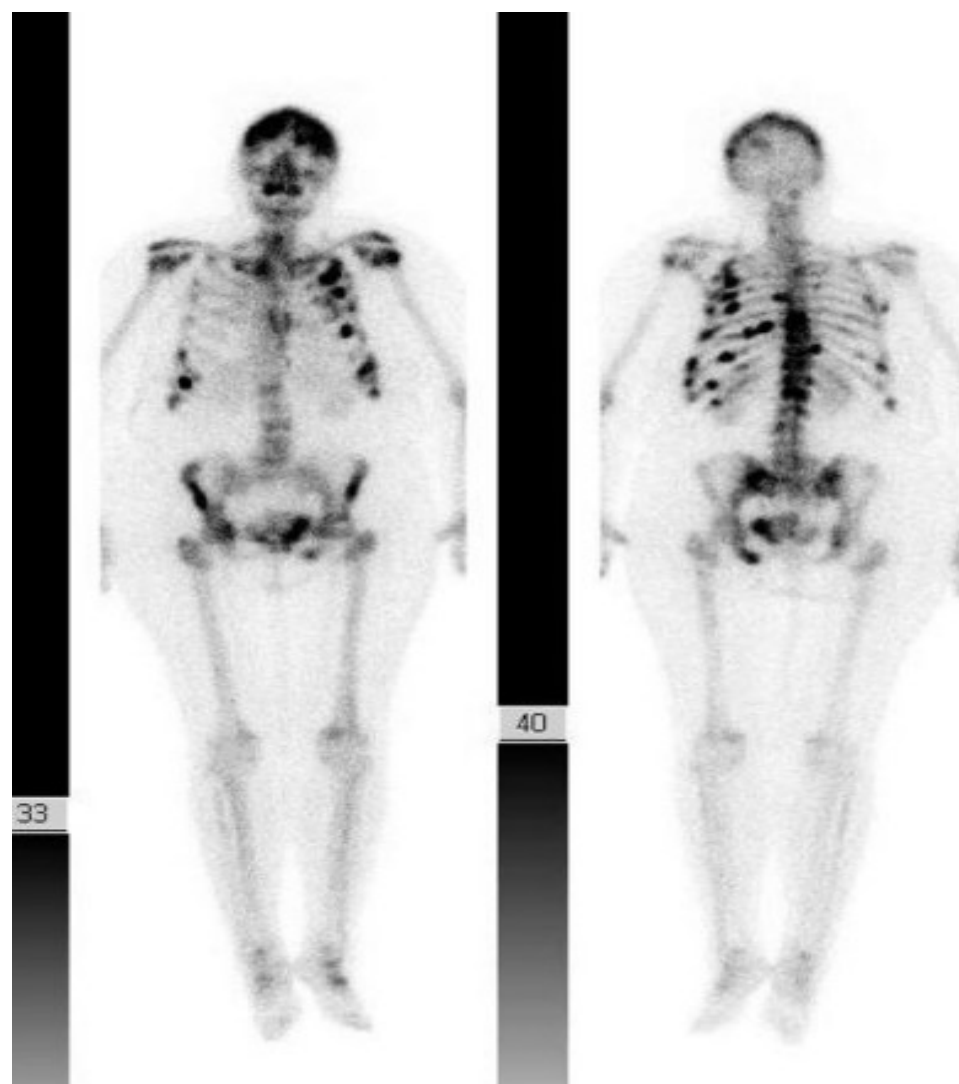


Figure 36:Scintigraphie osseuse à l'HMDP–technétium 99m (99mTc) en face antérieure et postérieure. Patiente de 36 ans, opérée par mastectomie gauche et curage ganglionnaires.

3.1.3 Tomographie par émission de positons.

La sensibilité du FDG–TEP est de 62–100 % et la spécificité de 96–100 %pour la détection des MO, malgré sa grande spécificité et sa sensibilité reste le moyen le moins utilisé au Maroc comme bilan d'extension due à sa non disponibilité (coût).Dans notre série il n'est utilisé que pour une seule patiente(58)(59).

3.1.4 Imagerie par résonance magnétique

Les radiographies, la SO et la TDM sont des examens permettant de détecter les métastases à un stade tardif, des semaines ou des mois après la colonisation de la cellule cancéreuse dans la moelle osseuse, car elles reposent sur la détection des modifications de l'activation des cellules osseuses : ostéoblastes et ostéoclastes par la tumeur. L'IRM peut détecter l'infiltration tumorale à des stades plus précoces avant les changements de la réponse ostéoclastes/ostéoblastes de la matrice osseuse(59).

L'IRM est la technique d'imagerie la plus sensible pour l'exploration de la moelle osseuse dont elle donne une image morphologique et, dans une certaine mesure, fonctionnelle par l'analyse du signal radiologique. La supériorité de l'IRM sur la SO (Fig. 9), les radiographies ou les TDM (Fig. 12) pour la détection des métastases est largement démontrée (59). L'absence d'irradiation et la possibilité de réaliser des IRM corps entier (60) placent l'IRM comme un outil de choix pour la détection et la caractérisation d'un grand nombre lésions tumorales localisées au squelette.

Dans notre série seulement les patientes qui présentent des signes cliniques de compression médullaire ont bénéficié d'une IRM.

La compression médullaire constitue alors la principale indication dans cette série.

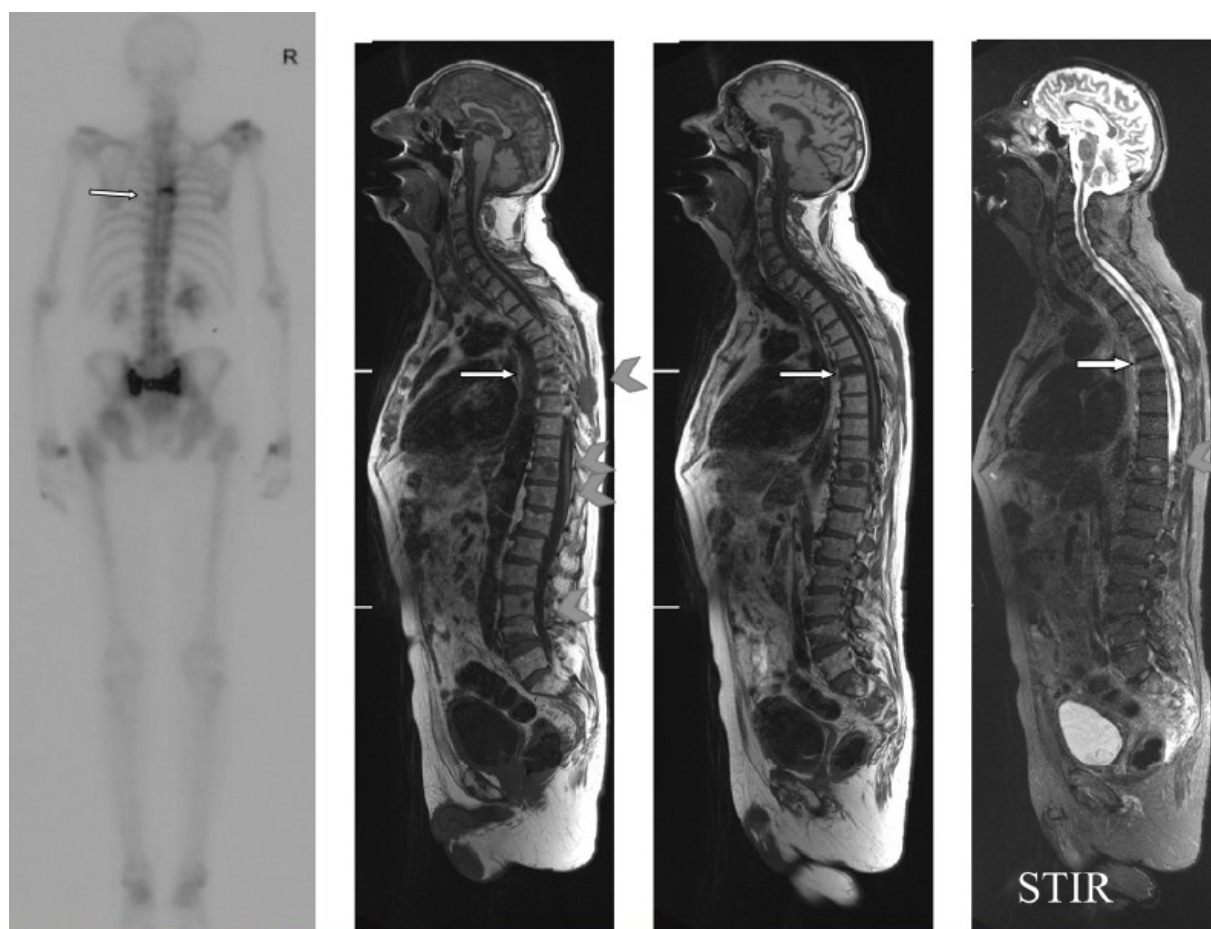


Figure 37: métastases de rachis en Comparaison Scintigraphie osseuse et IRM corps entier. (a) en scintigraphie hyperfixation de T6 unique alors que l'IRM retrouve de multiples lésions nodulaires des corps vertébraux T10, T11 et L3 et de l'arc postérieur de T7 (tête de flèche)

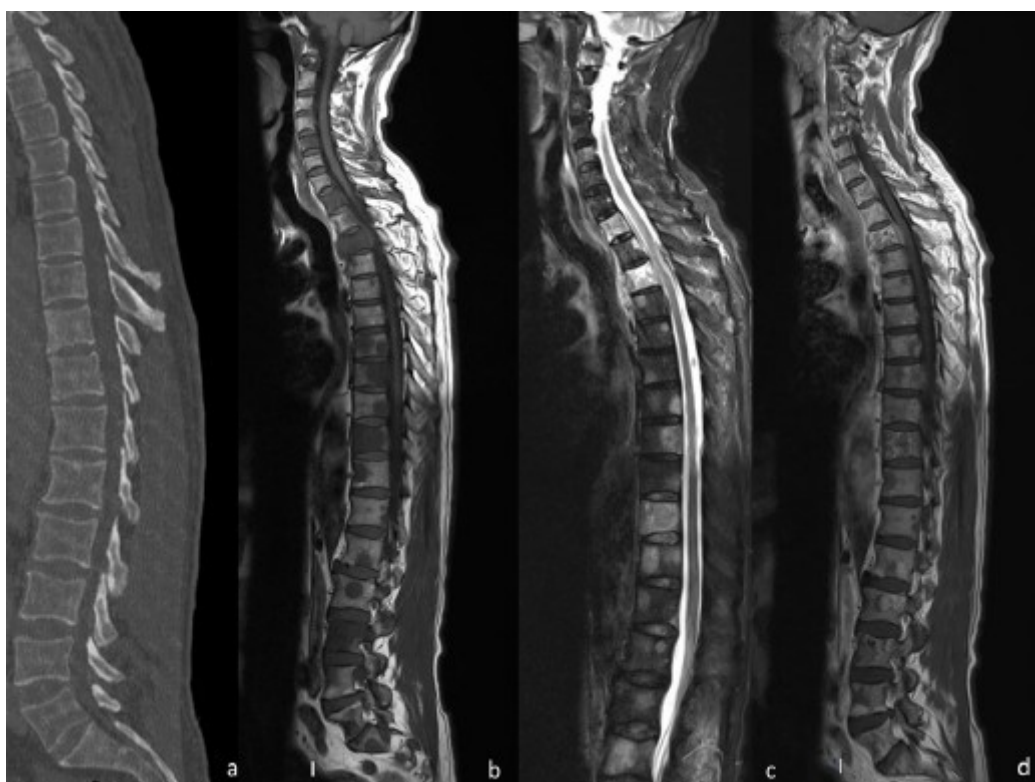
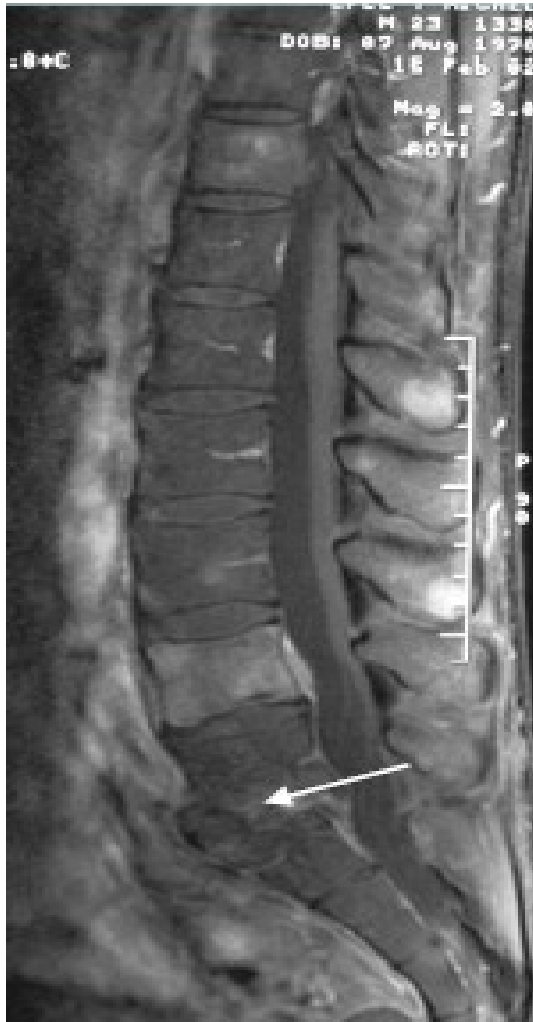


Figure 38: image radiologique chez une patients présentes des métastases osseuses et Image de scanner normale alors qu'il existe des lésions multiples nodulaires en hyposgnal T1 (a), hypsignal STIR (b) rehaussée de façon hétérogène après injection de gadolinium



IRM du rachis montrant un Tassement vertébrale Métastasique d'un cancer de sein



IRM du cordon médullaire chez une patiente présente une seule métastase vertébrale entrainant une compression médullaire

Donc quelle est le moyen radiologique de référence pour le diagnostique de métastases osseuses?

Selon les articles et les études, L'IRM et la TEP-scan sont actuellement les examens de référence pour la détection et la surveillance des MO permettant une étude morphologique et quantitative.

La SO garde sa place pour plusieurs cas, et reste l'examen de référence pour toutes les tumeurs ostéophiles.

Le scanner sera demandé pour apprécier l'étendue de l'ostéolyse et le risque fracturaire pour une décision thérapeutique.

Les radiographies seront prescrites centrées sur la zone douloureuse.

3.2 Bilan biologique

3.2.1 Les marqueurs tumoraux

On peut orienter le bilan d'extension à demander en se basant sur la valeur initiale de CA15.3.

De nombreuses études ont montré qu'environ 75 % des premières évolutions métastatiques sont associées à une élévation significatives de CA 15-3 (61).

Une méta-analyse réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastases, accordé à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 92.5 %et 85.6 %. 10 études dont une très récente (54), ont démontré clairement que la concentration initiale du CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique.

Le seuil discriminatif à prendre en considération pour suspecter une dissémination métastatique a initialement été décrit à 50 UI /ML.

Dans un contexte de maladie métastatique la valeur de CA15-3 est surtout liée au bilan de suivi au cours du traitement.

Dans notre étude, des valeurs ≥ 50 U/ml ont été retrouvées chez 81 patientes (63%). En effet il a été rapporté que la sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature de site d'évolution métastatique. Elle est élevée dans les localisations osseuses (68 à 81%), pulmonaires (50 à 70 %) et hépatiques (75%) (62).

Bien que l'élévation du CA 15-3 précède la phase symptomatique de deux à neuf mois, le CA 15-3 n'est pas recommandé en routine pour le dépistage de métastases en raison d'une sensibilité moyenne et de l'absence de bénéfice clinique documenté(62).

Le CA 15-3 est reconnu par l'ANAES comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute d'une métastase , L'ASCO et des différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation de CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique. Enfin, les SOR confirment l'intérêt du CA 15-3 comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique(62).

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'efficacité thérapeutique de différents marqueurs tumoraux et/ou de leur association au moment du diagnostic initial de cancer ou dans la détection précoce des métastases tels que l'ACE. Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié du dosage d'ACE(62).

L'intérêt du dosage d'ACE pour le diagnostic des métastases est inférieur à celui du CA 15-3 ; il n'est positif seulement que dans 50 % des stades IV. Ses performances sont également inférieures à celles du CA 15-3 pour l'appréciation de l'efficacité du traitement. Plusieurs études ont montré que l'élévation de CA 15-3 est observée chez 41 à 72 % des patientes développant une rechute ou une métastase

alors que le pourcentage d'ACE élevé variait de 16 % à 45 % selon les auteurs (62)

L'ANAES recommande de ne pas doser l'ACE, sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA 15-3(59).

4 Métastase osseuses

30 à 70 % des patientes atteintes de cancer du sein ont des métastases osseuses. Ces métastases entraînent une diminution de la qualité de vie, et représentent la cause la plus fréquente de douleur liée au cancer, et peuvent engager le pronostic vital.

Les douleurs présentent dans 79 % des cas est le symptôme majeur (63). Les facteurs de la douleur métastatique osseuse sont nombreux mais parmi ceux-ci, le facteur mécanique est le plus important, en particulier lors des localisations métastatiques au niveau des OS porteurs(63).

Paradoxalement, dans la présente étude seulement 45 % des patientes avait des douleurs osseuses au moment du diagnostic des MO. En effet, la majorité des cas sont diagnostiqués lors du bilan d'extension systématique.

Un bilan d'extension exhaustif à la recherche de dissémination osseuse est alors licite, même en l'absence de douleurs osseuses ou d'autres signes d'appel, notamment devant des cas à haut risque métastatique.

Les MO intéressent volontiers les os porteurs et en particulier le rachis mobile, ce qui concorde très bien avec notre série où les localisations axiales représentent 71%.

Sur le rachis, les métastases osseuses siègent essentiellement à l'étage lombaire et thoracique bas. Sur les os longs, elles siègent presque exclusivement dans les régions métaphysodiaphysaires.

Les métastases osseuses prennent le plus fréquemment un caractère ostéolytique (excès de destruction) ce qui s'accorde avec nos observations.

Par exemple, l'étude de C. Parlie et al. retrouve une répartition similaire à la notre en terme de type de lésion métastatique osseuse. Ainsi on note, respectivement dans l'étude de Parlie et la présente série, 75% versus 67% pour les lésions ostéolytiques, 15% versus 17% pour les lésions ostéocondensantes et 10% pour les lésions mixtes dans les deux études.

5 MODALITE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des MO est multidisciplinaire. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles : radiothérapie, chirurgie, radiologie interventionnelle (cimentoplastie, vertébroplastie, radiofréquence, cryothérapie) et traitements systémiques (figure41).

L'ensemble de ces traitements doivent être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La meilleure option est déterminée au cas par cas; en fonction de facteurs cliniques et radiologiques (site de la/des métastases, stade évolutif du patient, niveau douloureux, impotence fonctionnelle, présentation de la métastase).

Dans notre discussion on se limitera aux moyens thérapeutiques utilisés chez les patientes de cette série. Les autres modalités ne seront abordées.

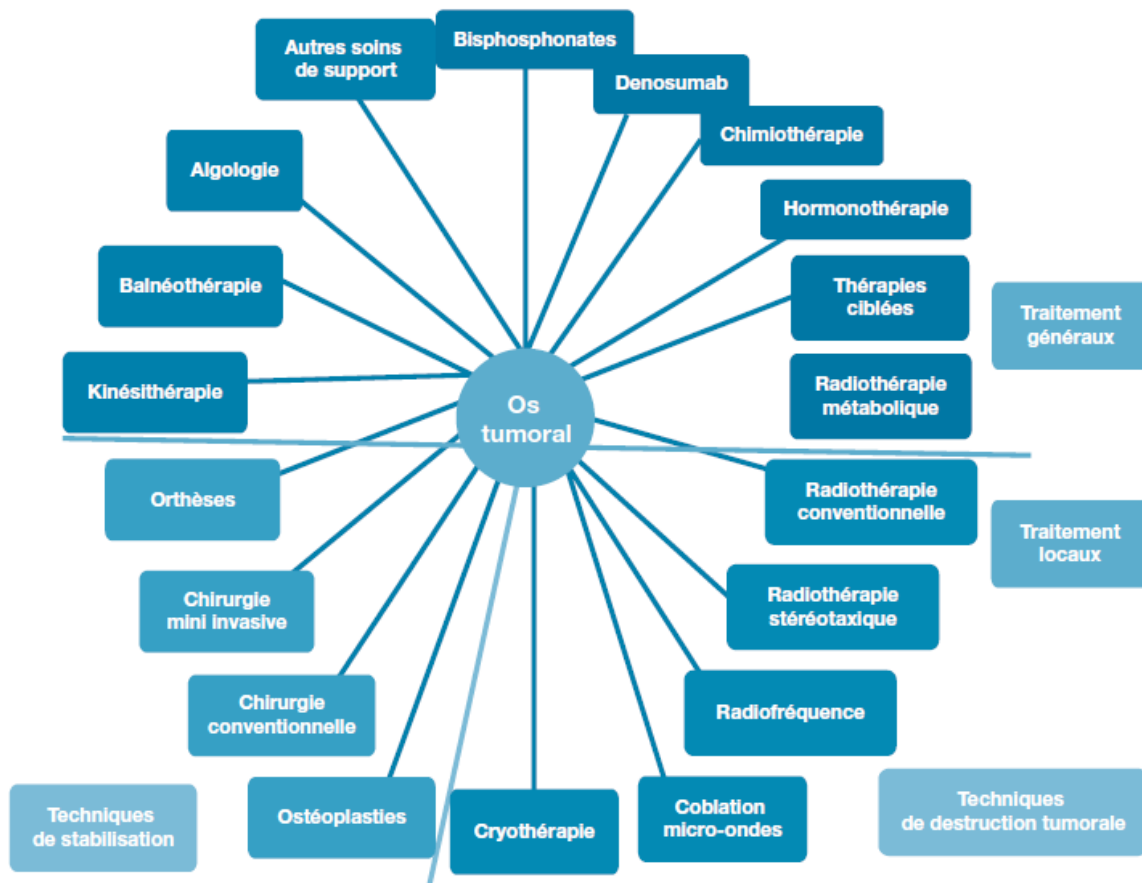


Figure 39: Traitements et techniques disponibles pour la prise en charge des lésions secondaires osseuses. Ces techniques peuvent s’associer entre elles(64).

5.1 Modalités de prise en charge locale de la métastase osseuse

5.1.1 La chirurgie

La chirurgie est un recours précieux lorsque la métastase osseuse est compliquée (fracture, menace de fracture, hyperalgie, déficit neurologique). Pour la présente étude, c’était la principale indication de traitement chirurgicale, avec 5 interventions pour compression médullaire et 2 pour fracture pathologique.

La chirurgie peut être indiquée aussi afin d'obtenir le diagnostic histologique ou dans un objectif curatif en cas de lésions isolées.

Les modalités opératoires varient en fonction de la localisation métastatique, du statut évolutif de la maladie néoplasique et de la présentation de la fracture. La décision chirurgicale nécessite une discussion pluridisciplinaire.

Pour les métastases rachidiennes les indications opératoires incluent les patients avec une espérance de survie supérieure à 3 mois, des douleurs réfractaires, une instabilité rachidienne, un déficit neurologique brutal ou progressif par compression médullaire du fait d'un recul du mur postérieur ou d'une épидурite (65).

5.1.2 Radiothérapie de métastases osseuses

Selon J. Wasserman et al. la radiothérapie externe permet une action antalgique rapide, ainsi qu'une reconstruction osseuse dans un deuxième temps. L'action antalgique rapide passe par une action anti inflammatoire avec destruction de cellules radiosensibles, en particulier les macrophages qui secrètent des médiateurs de la douleur comme les prostaglandines. L'effet antalgique peut également passer par une action décompressive de la radiothérapie sur une compression radiculaire ou médullaire par épидурite ou sur une masse adjacente à l'os(66).

L'action tumoricide dépend de la sensibilité de la tumeur initiale aux radiations et influencera le taux de reconstruction osseuse et de reconsolidation, qui n'est pas immédiate. C'est pourquoi il est souvent nécessaire d'effectuer au préalable un geste chirurgical de consolidation avant une radiothérapie.

Dans notre étude la radiothérapie externe est utilisée chez 32 patientes. Les principales indications sont représentées dans la population étudiée; antalgique, décompressive, et consolidation.

5.2 Traitement systémique

5.2.1 Les inhibiteurs de la résorption osseuse: Zolédronate ou Dénosumab ?

On compte 2 grandes catégories d'agents anti-résorptifs : les inhibiteurs de la résorption de type bisphosphonates et les anticorps anti-RANK ligand. (cf. Chapitre généralités).

Parmi les bisphosphonates, l'acide zolédronique apparaît le plus efficace dans la prévention des événements squelettiques. La durée de traitement recommandée est de deux ans, au-delà la poursuite dépend du bénéfice-risque pour la patiente.

Au département d'oncologie médicale du CHU Hassan II, une médiane de 18 mois est enregistrée.

L'anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand (dénosumab) représente une nouvelle classe thérapeutique dans la prévention des complications osseuses. Ils ont montré leur supériorité par rapport aux bisphosphonates en termes de prévention d'événements osseux, gestion de la douleur, et qualité de vie.

De plus, on rappelle l'effet anti-tumoral direct du Dénosumab, sur les cellules tumorales exprimant RANK.

Dans les cancers du sein métastatiques osseux, le délai de survenue d'un premier événement squelettique est prolongé de 18 % en faveur du Dénosumab comparé au zolédronate. Le délai médian de survenue d'une complication osseuse est 26,4 mois dans le bras acide zolédronique alors qu'il n'est pas atteint pour le groupe Dénosumab. Cependant aucune différence en terme de SG, entre les deux molécules, n'a été rapportée.

En termes de tolérance, les effets secondaires du Denosumab, représentés par l'ostéonécrose de la mâchoire, l'hypocalcémie sont rapportés à des fréquences superposables au zolédronate.

Le risque d'ostéo-nécrose mandibulaire est lié au temps d'exposition aux inhibiteurs de la résorption osseuse (zolédronate ou Dénosumab), à un mauvais état bucco-dentaire, une extraction dentaire ou l'usage d'un appareil dentaire.

Toutefois, le Dénosumab offre quelques avantages pratiques; l'administration sous-cutanée, l'absence de syndrome pseudogrippale à la première injection comparé à l'acide zolédronique, et surtout l'absence d'adaptation à la fonction rénale.

Pour conclure, l'absence d'adaptation à la fonction rénale et la supériorité dans la prévention des complications osseuses tendent à privilégier l'utilisation du Dénosumab, en particulier si des chimiothérapies néphrotoxiques sont prescrites.

La durée du traitement peut être prolongée jusqu'à 5 ans au prix d'une majoration proportionnelle du risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Il est alors important de bien mesurer le risque-bénéfice au cas par cas.

Dans notre série, le zolédronate reste la molécule de choix (n=126). Cependant l'utilisation du Dénosumab reste moins courante (n=87) avec des intervalles d'administration très irréguliers. Ceci est principalement dû à un problème de rupture et de non disponibilité de la molécule.

Ceci explique le taux élevé de patientes traitées par une alternance des deux molécules. Cette alternance est guidée principalement par la disponibilité des médicaments et non par un choix médical.

En termes d'efficacité, on note un taux très satisfaisant en terme de contrôle de la maladie osseuse (88.3%) avec seulement 11.6% d'événements squelettiques, et un effet antalgique dans 86% des cas. Cependant, il est impossible de comparer les deux molécules dans cette étude. Toutefois, nous avons noté quelques résultats intéressants. Notamment, un taux plus élevé de complications osseuses avec une tendance à la significativité ($p=0.09$) chez les patientes traitées par les deux molécules comparées aux patientes traitées par l'une ou l'autre isolément (44,2% versus 46,2%).

De même l'effet antalgique serait inférieur dans ce même groupe de patientes ($p=0,05$). Ceci suggérerait l'importance de la compliance et de la dose-dense sur l'effet thérapeutique.

5.2.2 Traitements anticancéreux spécifiques:

L'effet des traitements spécifiques du cancer du sein sur les métastases osseuses est démontré. Cependant, ces traitement reste insuffisant pour la prévention des complications osseuses d'où la nécessité d'associer systématiquement un agent modulateur de l'os au traitement spécifique du cancer en cas de présence de métastases osseuses.

De façon intéressante, nous avons noté dans la présente étude une relation entre la progression de métastases osseuses et l'hormonothérapie. Celle-ci sort comme facteur protecteur qui permet de diminuer la progression de métastases osseuses ($p=0.035$).

Ce résultat, mérite d'être vérifié sur de large cohorte à fin de déterminer le rôle exacte de l'hormonothérapie sur le contrôle des MO.

6 Survie globale en cas de MO

La survie médiane des patientes ayant un cancer mammaire avec métastases osseuses est variable selon les publications allant de de 24 mois à plusieurs années (67).En effet, plusieurs facteurs influencent les données de survie globales; le type moléculaire, le profil génomique des tumeurs incluses, le profil clinique....etc.

Il est toutefois important de souligner l'impact négatif de la survenue de complication osseuse sur la qualité de vie, mais aussi sur la SG des patientes. Une large cohorte (Denmark) incluant près de 36 000 nouveaux cas e cancer du sein suivis jusqu'à neuf ans a montré que la survie médiane des patientes ayant des métastases osseuses est de 16 mois, mais seulement de 7 mois en cas de survenue d'une complication squelettique (68).

Notre série retrouve une survie à 3 ans de 44,1% comparable à d'autres séries publiées. Cependant l'impact des complications osseuses ou des inhibiteurs de la résorption osseuse sur la SG n'a pu être démontré.

RECOMMANDATION

Pour les patientes ayant un cancer du sein métastatique au niveau osseux, des évaluations radiologiques sont nécessaires (Rx, TDM, IRM, SO, et/ou TEP-FDG).

Si une fracture d'un os long est probable ou s'est produite, une évaluation orthopédique est nécessaire car le traitement de choix peut être une stabilisation chirurgicale, généralement suivie d'une RT. En l'absence de risque de fracture évident, la RT est le traitement de choix.

En cas de symptômes neurologiques et signes suggérant la possibilité d'une compression médullaire, cela nécessite une évaluation radiologique urgente de la zone potentiellement touchée ainsi que des zones adjacentes de la colonne vertébrale. L'IRM est la méthode de choix, un avis chirurgical d'urgence (neurochirurgical ou orthopédique) peut être requis pour la décompression chirurgicale. Si aucune décompression / stabilisation n'est possible, la radiothérapie d'urgence est le traitement de choix et la vertébroplastie est également une option.

Un agent modulateur de l'os (biphosphonate, dénosumab) doit être systématiquement administré en combinaison avec d'autres thérapies chez les patients avec cancer du sein métastatique au niveau osseux.

PRISES EN CHARGE METASTASES OSSEUSES

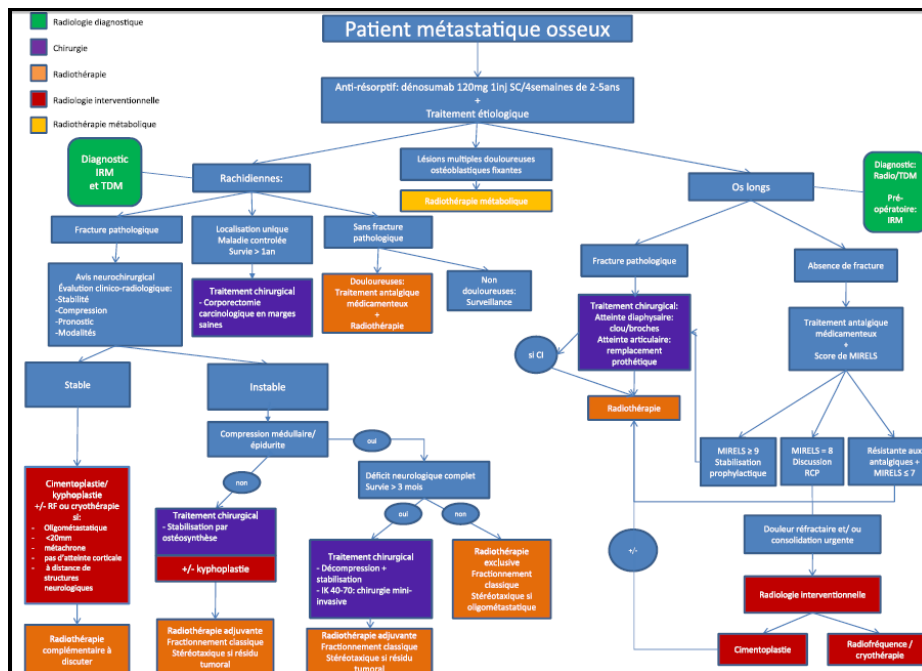


Figure 40:Algorithme décisionnel proposé par les auteurs pour la prise en charge thérapeutique de patients présentant des métastases osseuses (69).

CONCLUSION

Malgré les progrès oncologiques, l'envahissement osseux survient chez 30 à 60% des patientes cancéreuses, avec un pronostic demeurant malheureusement sombre. La prise en charge d'une douleur osseuse révélatrice ou d'une fracture pathologique nécessite une évaluation pluridisciplinaire où participeront le radiologue, l'anatomopathologiste, le chirurgien, l'oncologue, le psychologue et surtout la coopération du patient et de la famille, afin de conduire au diagnostic précoce et au traitement adéquat.

Les traitements ciblant l'os tels que le Biphosphonate ou le Dénosumab constituent un traitement de choix des métastases osseuses chez les patientes atteintes de cancer de sein, par sans effet antalgique contre les douleurs atroces des métastases osseuses ainsi son rôle dans réduction des événements squelettiques (douleur, fracture pathologique, hypercalcémie maligne, compression médullaire) et amélioration de la qualité de vie.

Cependant de nouvelles recherches sont indispensables pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'identifier de nouveaux agents pour la meilleure optimisation de la prise en charge des métastases osseuses chez les patientes ayant un cancer de sein.

RESUMES

Résumé

❖ Introduction :

Le tissu osseux est le site le plus souvent atteint en cas de maladies métastatiques, il est aussi le site métastatique préférentiel de néoplasies mammaires , La survenue des métastases osseuses grève le pronostic vital et la qualité de vie du malade, elles sont responsables d'une morbidité importante (DL osseuse, fracture pathologique, compression médullaire et d'autres) ;Inhibiteurs de la résorption osseuse constitue aujourd'hui un traitement recommandé pour prévenir ou retarder l'apparition des métastases osseuses de cancer du sein malgré certains effets secondaires de ce traitement.

❖ Objectif

Évaluer l'intérêt des inhibiteurs de résorptions osseuses dans la prise en charge de métastases osseuses du cancer du sein

❖ Matériels et méthode

Nous allons réaliser une étude rétrospective au sein du Service d'Oncologie médicale au CHU Hassan II de FES portant sur 129 patients pour une période de 1 ans allant du mois Janvier 2017 à Aout 2018 sur des patientes qui présentent un cancer de sein avec métastases osseuses sous inhibiteurs de résorption osseux .

❖ Résultats :

Sur le plan épidémio-clinique: On a noté un pic de fréquence entre 40 et 60 ans, 67% des patientes sont ménopausées, 5.4% des patientes présentent un antécédent familial d'un cancer de sein.

Pour la tumeur primitive (le cancer du sein) : on a constaté que 39% des tumeurs sont étendues à la paroi thoracique avec une prédominance de carcinome canalaire

infiltrant (95%)

Les cancers luminaux sont majoritaires, puisque 87% des cas exprimaient les RH. Pour l'expression de l'onco-protéine HER2, on retrouve une surexpression dans 28.7% des cas. Les patientes triples négative (RH-/Her2-) représentent 13.1% des cas.

Pour les métastases osseuses dans 46% des cas, elles sont découvertes par un bilan d'extension; dont 90% ont une localisation axiale.

Pour le traitement de métastases osseuses 5.4% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie des complications de métastases ; 24.8% ont bénéficié d'une radiothérapie soit pour consolidation post opératoire, décompression ou comme traitement antalgique.

Pour l'inhibiteur de résorption osseuse qui est l'intérêt de notre étude les résultats ont démontré leur effet antalgique sur les douleurs de métastases osseuses par contre il n'intervient pas dans le contrôle de la maladie osseuses elle-même, cependant l'alternance de biphosphonate et Dénosumab est incriminée dans l'augmentation de risque de la survenue d'événements osseux .

Summary

❖ Introduction

Bone tissue is the most common site for metastatic diseases, and is also the preferred metastatic site for breast cancer, the occurrence of bone strike the patient's life and quality of life, they are responsible for significant morbidity (bone pain, pathologic fracture, bone marrow compression and others); Bone resorption inhibitors is now a recommended treatment.

To prevent or delay the onset of breast cancer bone metastases despite some side effects of this treatment.

❖ Purposes:

To evaluate the interest of bone resorption inhibitors in the management of bone metastases in breast cancer.

❖ Materials and method

We will perform a retrospective study in the Department of Medical Oncology at CHU Hassan II of FES involving 129 patients for a period of 1 year from January 2017 to August 2018 in patients with breast cancer with bone metastases under bone resorption inhibitors.

❖ Results:

Epidemioclinical: There was a peak frequency between 40 and 60 years, 67% of patients are postmenopausal, 5.4% of patients have a family history of breast cancer.

For the primary tumor (breast cancer): 39% of tumors were found to extend to the chest wall with a predominance of infiltrating ductal carcinoma (95%)

Luminal cancers are the majority, as 87% of cases express HR. For the expression of the oncoprotein HER2, we find over expression in 28.7% of cases. Triple negative

patients (RH- / Her2-) accounted for 13.1% of cases.

For bone metastases in 46% of cases, they are discovered by an extension assessment; of which 90% have an axial location.

For the treatment of bone metastases 5.4% of patients received surgery for complications of metastases; 24.8% received radiotherapy either for postoperative consolidation, decompression or as analgesic treatment.

For the bone resorption inhibitor which is the interest of our study the results demonstrated their analgesic effect on the pain of bone metastases on the other hand it does not intervene in the control of the bone disease itself, however the alternation of Biphosphonate and Denosumab is incriminated in the increased risk of occurrence of bone events.

ملخص

مقدمة :

النسيج العظمي هو الموقع الأكثر تأثراً في حالة الأمراض المنتشرة ، بل هو أيضاً الموقع المفضل لانتشار للأورام الثديية ، و حدوث النقائل العظمية تهدد حياة المريض ونوعية حياة المريض فهي مسؤولة عن مراضة كبيرة (ألم العظام ، كسر مرضي ، وضغط نخاع العظم وغيرها) ؛ موانع ارتشاف العظام هي الآن العلاج الموصى به لمنع أو تأخير ظهور النقائل العظمية لسرطان الثدي على الرغم من بعض الآثار الجانبية لهذا العلاج

هدف

تقييم موانع ارتشاف العظم فيعلاج سرطان الثدي لمنتشر في العظام

المواد والطريقة

سنقوم بإجراء دراسة استرجاعية في قسم الأورام الطبية في جامعة الحسن الثاني من SEF التي تشمل 129 مريضا لمدة سنة واحدة من يناير 2017 إلى أغسطس 2018 في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي مع النقائل العظمية. تحت مثبتات ارتشاف العظام.

النتائج:

معدل سن بين 40 و 60 سنة ، 67 ٪ من المرضى هم في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث ، 5.4 ٪ من المرضى لديهم تاريخ عائلي من سرطان الثدي.

بالنسبة للورم الرئيسي (سرطان الثدي): تم العثور على 39 ٪ من الأورام تمتد إلى جدار الصدر مع غلبة من تسرب سرطان الأقفانية (95 ٪)

السرطانات المعوية هي الأكثرية ، حيث أن 87 ٪ من الحالات تعبر عن حقوق الإنسان. للتعبير عن بروتين 2REH ، وجدنا إفراطاً في التعبير في 28.7 ٪ من الحالات. وشكل المرضى السلبيين الثلاثي (HR- / -2reH) 13.1 ٪ من الحالات.

بالنسبة إلى النقائل العظمية في 46 ٪ من الحالات ، يتم اكتشافها من خلال تقييم التمديد ؛ منها 90 ٪ لديها

موقع محوري

لعلاج النقائل العظمية تلقى 5.4 ٪ من المرضى لعملية جراحية لمضاعفات النقائل. حصل 24.8 ٪ على العلاج الإشعاعي إما للدمج أو إزالة الضغط بعد العملية الجراحية أو كعلاج مسكن. بالنسبة لمثبط ارتشاف العظم الذي هو من مصلحة دراستنا ، أظهرت النتائج تأثيرها المسكن على ألم النقائل العظمية من ناحية أخرى ، فهي لا تتدخل في السيطرة على مرض العظم نفسه ، ولكن ويتم تجريم تناوب البايفوسفونيت دينوسوماب في زيادة خطر حدوث أحداث العظام

ANNEXES

Fiche d'exploitation : (Annexe 1)

I. Identité :

IP :

Nom :

Prénom :

Numéro de téléphone :

Age :

Sexe :

Profession :

Etat matrimonial :

Origine :

Niveau socio-économique :

Elevé

Moyen

Bas

➤ Couverture sociale

Ramidiste

Mutualiste

Sans couverture

II. Antécédent :

✓ Personnel :

- Médicaux : Non Oui :.....
- Chirurgicaux : Non Oui :.....
- Toxiques : Non Oui :.....

✓ Familiaux :

- ATCD du cancer : Non Oui :.....

III. Examen général :

- Classification de l'OMS :

Stade 0	Stade1	Stade2	Stade3	Stade4
---------	--------	--------	--------	--------

- Pâleur cutanéomuqueuse :	Oui	Non
----------------------------	-----	-----

- Amaigrissement :	Oui : Kg/T	Non
--------------------	------------------	-----

- Fièvre :	Oui	Non
------------	-----	-----

- Asthénie :	Oui	Non
--------------	-----	-----

IV. Tumeurs primitives :

- ✓ *Sein :*
- ✓ *Rein :*
- ✓ *Prostate :*
- ✓ *Poumon :*
- ✓ *Thyroïde :*
- ✓ *Autres :.....*

a) Date de diagnostic de la tumeur primitive :

-J/.....Mois/.....Année

b) Etude anatomo-pathologique :

Biopsie réalisée :	Oui	Non
Résultat :		
Type histologique :		
Stade pTNM :		
Etude immunohistochimique:	Non	Oui :.....
Etude moléculaire :	Non	Oui :.....

c) Traitement

✓ Chimiothérapie :	Oui	Non
Protocole :		
Dose :		
Cycle :		
✓ Hormonothérapie	Oui	Non
Type :		
Dose :		
Durée :		
✓ Immunothérapie :	Oui	Non

Protocole :

Dose :

Durée :

✓ Thérapie ciblée : Oui Non

Molécule :

Dose :

Durée

V. Métastases osseuses :

1. Circonstance de découverte

Fortuite

Au cours d'un bilan d'extension

Douleur

Fracture pathologique

Compression médullaire

Carcinose de la moelle osseuse

Altération de l'état général

Hypercalcémie

Elévation des marqueurs tumoraux

Elévation de phosphatase alcaline

2. Bilan radiologique

a) Radio standard

- Lésions : Oui Non

Nombre :

Localisation :

Type de lésions : Lytique

Osteocondensante

Mixte

b) TDM Oui Non

Résultat :

c) SintigraphieOui Non

Résultat :

d) IRM Oui Non

Résultat :

e) Pet scanOui Non

3. Bilan biologique

NFS Normale Anormale :.....

VS Normale Augmentée

Calcémie Normale Augmentée

Phosphatase alcaline Normale Augmentée

4. Les marqueurs tumoraux

- ✓ Taux du PSA : Normal Augmenté
- ✓ Taux CA 15-3 : Normal Augmenté
- ✓ Taux ACE : Normal Augmenté
- ✓ Taux B HCG: Normal Augmenté
- ✓ Taux CA 19- 9 Normal Augmenté
- ✓ Taux de a FP : Normal Augmenté
- ✓ Taux de CA 125 : Normal Augmenté
- ✓ Calcitonine : Normal Augmenté
- ✓ Thyroglobuline : Normal Augmenté

b) But de radiothérapie :

- consolidation post opératoire
- traitement exclusive de MO
- Antalgique

4. Traitement médicale de la métastase osseuse

a) Biphosphonate :

La molécule :

Nombre d injections :

Indication :

Effet secondaire :

b) Dénosumab :

Nombre d'injections :

Intervalle entre cures :

Dose :

Indications :

Précautions :	Bilan phosphocalcique :	Oui	Non
	Supplémentation calcique :	Ou	Non
	Soins bucco-dentaires :	Oui	Non

Effets secondaires :

Hypocalcémie :

Ostéonécrose mandibulaire :

Asthénie :

Complication locale du site d'injection :

Réponse de traitement

Douleur : Disparition

Diminution

Persistance

Fracture pathologique :	Présente	Absente
Sd de compression médullaire :	Présent	Absent

Evolution des métastases osseuses :

Stabilité

Progression

Régression

VII. Evolution globale du patient :

✓ Rémission :

✓ Réponse partielle :

✓ Stabilité :

✓ Progression :

Date de progression :.....

✓ Rechute :

Date de rechute :.....

✓ Perdue de vue :

Date de dernière nouveauté :.....

✓ Décès :

Date de décès :.....

Données Excel : (Annexe 2)

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Nom et Prenom	IP	Numero de tel	Age	Etat matrimonial	CNSS	CNOPS	RAMED	PAYANT	AUTRE	ATCD medicaux	ATCD Chirurgicaux
FAHMI AICHA	2771										
FATIMA RAMAH	4035										
NOUR EL HOUDA BENZEKRI	26930										
HADDA LAKTAMI	29594										
GENOUNI LATIFA	81862										
NAJAT HAMDANI	87477										
KHADIJA MHIDOU	89729										
DAOUI JAMAA	98832										
MALIKA BOUMCUHTAUAEALALLE	113311										
RKIA OULACHGAR	167501										
FATIMA AKRAOUI	172341										
FNICHEL FATIMA	196072										
HAMZANE MALIKA	232884										
FOUZIA TALEB	244278										

(Annexe 3)

Tableau 14: PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

(Annexe 4)

<i>Activité</i>	<i>Score</i>
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et aliter moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

CARCINOMES INFILTRANTS

Facteurs pronostics et pronostiques et prédictifs

Grade histopronostique

Grade reconnu par l’OMS : SBR modifié par Elston et Ellis

A APPLIQUER TOUS LES TYPES HYSTOLOGIQUES

Différenciation

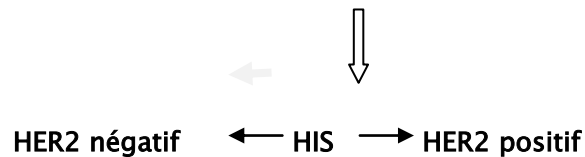
Glandes et tubules >75% de la tumeur	1	Grade I
Glandes et tubules 10 à 75% de la tumeur	2	
Glandes et tubules >75% de la tumeur	3	
Anisocarryose		Grade II
Noyaux petits réguliers et uniformes	1	
Augmentation de taille et variation modérée	2	
Variation marquée	3	Grade III
Mitoses (à adapter au diamètre du champ x 400 : ex =0,63m		
0 à 11/10 CFG	1	
12 à 12	2	D+A M : 6-7
>23	3	
		3D+A+M :8-9

Place de l’index de prolifération Ki67 ?

Figure 41: Grade SBR modifié par Eston et Ellis

(Annexe 5)

Score IHC	0	1 +	2 +	3 +
Statut HER2	Négatif	Négatif	Incertain	Positif



(Annexe 6)

Classifications moléculaires

Luminal A : bas grade, RE +++, bon pronostic

Luminal B : moins bien différenciés et plus proliférants que Luminal A, RE+, pronostic un peu moins bon

HER2 : amplification et/ou surexpression HER2, plus agressifs, sensibles trastuzumab (surtout si myc amplifié ?)

Basal : haut grade, RE-RP-HER2-, agressifs chimiosensibles

Normal : profil de sein « normal » ; mal défini

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. **Prise en charge des métastases osseuses par le chirurgien orthopédiste. F., Fiorenza.** s.l. : Médecine nucléaire–Imagerie fonctionnelle et métabolique, Vol 30, N°3., 2006.
- [2]. **Tardoski., Sophie.**Traitement des métastases osseuses par association d'un bisphosphonate avec des. Lyon France. : Université Claude Bernard <NNT :, 2015.
- [3]. **T, Yoneda.** s.l. : Arterial microvascularization and breast cancer colonization in bone., (1997) .
- [4]. Study of Factors affecting the Drug Delivery when using Low Intensity Ultrasound (oral). **S.Tardoski, E.Gineyts, A.Kocot, P.Clézardin, D.Melodelima.** s.l. : IEEE International Ultrasonics Symposium, Chicago, 3–6 septembre 2014
- [5]. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Pittenger MF, et al.** s.l. : Science 284(5411):143–147, 1999.
- [6]. a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. **Simonet WS, et al.** Cell 89(2):309–319., s.l. : Osteoprotegerin, 1997.
- [7]. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. **Kobayashi Y, Udagawa N, & Takahashi N.** s.l. : Critical reviews in eukaryotic gene expression 19(1):61–72, 2009.
- [8]. Osteocalcin: skeletal and extra–skeletal. **Neve A, Corrado A, & Cantatore FP.** s.l. : Journal of cellular physiology 228(6):1149–1153., (2013).
- [9]. Bone cells and the mechanisms of bone. **Del Fattore A, Teti A, & Rucci N.** s.l. : Frontiers in bioscience 4:2302–2321., 2012.
- [10]. Molecular biology of bone remodelling. **N, Rucci.** s.l. : Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases 5(1):49–56.

- [11]. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. **FM, Turner CH & Pavalko.** s.l. : Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association 3(6):346–355., 1998.
- [12]. Osteocyte-driven bone remodeling. **T, Bellido.** s.l. : Calcified tissue international 94(1):25–34.151, 2014.
- [13]. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. **Heino TJ, Hentunen TA, & Vaananen HK.** s.l. : Journal of cellular biochemistry 85(1):185–197., 2002.
- [14]. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. **Tang Y, et al.** s.l. : Nature medicine 15(7):757–765., 2009.
- [15]. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. **Binder-Foucard F BA, Delafosse P, Remonet L, Woronoff A-S, Bossard N.** s.l. : Institut de Veille Sanitaire (InVS):122p. Lancet 133(3421):571–573., 2013.
- [16]. Radiofrequency ablation of bone tumours. **Palussiere J, Pellerin-Guignard A, Descat E, Cornelis F, & Dixmierias F.** s.l. : Diagnostic and interventional imaging 93(9):660–664., 2012.
- [17]. Cancer to bone: a fatal attraction. **Weilbaecher KN, Guise TA, & McCauley LK.** s.l. : Nature reviews. Cancer 11(6):411–425., 2011.
- [18]. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. **S, Paget.** s.l. : The Lancet 133(3421):571–573. , 1889.
- [19]. Parathyroid hormone related protein and skeletal morbidity in breast cancer. **Bundred NJ, et al.** s.l. : European journal of cancer 28(2–3):690–692.1527., 1992

- [20]. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. . **Zhang XH, et al.** s.l. : Cell 154(5):1060–1073., 2013.
- [21]. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. **Kang Y, et al.** s.l. : Cancer cell 3(6):537–549., 2003.
- [22]. **Richert MM, et al.** Inhibition of CXCR4 by CTCE–9908 inhibits breast cancer metastasis to lung and bone. s.l. : Oncology reports 21(3):761–767., 2009.
- [23]. Platelet–derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. **Boucharaba A, et al.** s.l. : The Journal of clinical investigation 114(12):1714–1725., 2004.
- [24]. The type 1 lysophosphatidic acid receptor is a target for therapy in bone metastases. **Boucharaba A, et al.** s.l. : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103(25):9643–9648., 2006.
- [25]. Cancer cell expression of autotaxin controls bone metastasis formation in mouse through lysophosphatidic acid–dependent activation of osteoclasts. **David M, et al.** s.l. : PloS one 5(3):e9741, 2010.
- [26]. Treatment of bone tumours by radiofrequency thermal ablation. **Santiago FR, Del Mar Castellano Garcia M, Montes JL, Garcia MR, & Fernandez JM.** s.l. : Current reviews in musculoskeletal medicine 2(1):43–50., 2009.
- [27]. Surgical therapy of bone metastases. **Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, & Aboulafia D.** s.l. : Seminars in oncology 34(3):206–214., 2007.
- [28]. Pathogenic role of connective tissue growth factor(CTGF/CCN2) in osteolytic metastasis of breast cancer. **Shimo T, et al.** s.l. : Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 21(7):1045–1059., 2006.

- [29]. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. . **Bendre MS, et al.** s.l. : Bone 33(1):28-37.2, 2003.
- [30]. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. **TA, Clines GA & Guise.** s.l. : Endocrinerelated cancer 12(3):549-583, 2005.
- [31]. The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications]. **P, Clezardin.** s.l. : Bulletin du cancer 98(7):837-846., 2011.
- [32]. Receptor activator of NF-kappaB ligand enhances breast cancer-induced osteolytic lesions through upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147. . **Rucci N, et al.** s.l. : Cancer research 70(15):6150-6160., 2010.
- [33]. Autologous stem cell transplantation normalizes abnormal bone remodeling and sRANKL/osteoprotegerin ratio in patients with multiple myeloma. **Terpos E, et al.** s.l. : Leukemia 18(8):1420-1426., 2004.
- [34]. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. **GR, Kakonen SM & Mundy.** s.l. : Cancer 97(3 Suppl):834-839., 2003.
- [35]. Transcriptome analysis reveals an osteoblast-like phenotype for human osteotropic breast cancer cells. **Bellahcene A, et al.** s.l. : Breast cancer research and treatment 101(2):135-148., 2007.
- [36]. Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1. **van Breukelen FJ, Bijvoet OL, & van Oosterom AT.** s.l. : 1-bisphosphonate (A.P.D.).Lancet 1(8120):803-805. , (1979) .
- [37]. New diphosphonates to block bone resorption. . **LG, Raisz.** s.l. : The New England journal of medicine 302(6):347-348. , (1980) .

- [38]. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. **Lipton A, et al.** s.l. : Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25(28):4431-4437. , 2007.
- [39]. Value of CA15.3 determination in the initial management of breast cancer patients. **Chourin S, Georgescu D, Gray C ,Guillement C ,Loeb A ,Veyret C, Basuyau JP.** s.l. : Ann Oncol 20 :962-4., 2009.
- [40]. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. s.l. : Global cancer statistics 2018.
- [41]. revmed. [En ligne] <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-75/31127>.
- [42]. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. **RE., Coleman.** s.l. : Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s-6249s).
- [43]. Nodal Status and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Triple- . **Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al.** s.l. : Negative Breast Cancer Journal of Clinical Oncology 2011;29(19):2628-2634, 2011.
- [44]. Triple-Negative Breast Cancer. **R.Dent, M. Trudeau, Kl. Pritchard et al.** s.l. : Clinical Features and Patterns of Recurrence Clin Cancer Res August 1, 2007 13; 4429.
- [45]. **Diallo, A. Togo • A. Traoré • C. Traoré • B.T. Dembélé • L. Kanté • I. Diakité • A. Maïga • S.O. Traoré • A.C. Coulibaly • G.** s.l. : Reçu le 22 mai 2009 ; accepté le 3 septembre 2009 © Springer-Verlag France, 2010.
- [46]. Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women **BMC Cancer. Lin C, Chien SY, Chen LS, Kuo SJ, Chang TW, Chen DR.** s.l. : 2009 Jun 18;9:192.59/60/61), 2009.

- [47]. Triple negative breast cancer in North of Morocco. **T. Derkaoui^{1*}, J. Bakkach¹, M. Mansouri^{1,2}, A. Loudiyi², M. Fihri³, F. Alaoui¹, A. Barakat¹, B. El Yemlahi¹, H. Bihri¹, N. Ghailani Nourouti¹ and M. Bennani Mechita¹**. s.l. : clinicopathologic and prognostic features 2016 10.1186/s12905-016-0346-y.
- [48]. Breast cancer prognosis in tunisian women: analysis of a hospital series of 729 patients. **Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M et al.** s.l. : Sante Publique 2002;14:231-41., 2002.
- [49]. Predominance of high-grade pathway in breast cancer development of Middle East women. **Al-Kuraya K, Schraml P, Sheik S et al.** s.l. : Mod Pathol 2005;18:891-7., 2005.
- [50]. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst israeli women. **Paluch-Shimon Si, Ido Wolf I, Sadetzki S et al.** s.l. : Am J Clin Oncol 2010 [Epub ahead of print].
- [51]. Aspects immunohistochimiques dans le carcinome ductal invasif. **Elena Pirici, F. Badulescu, A. Pirici, Raluca Marinas, Emilia Patru.** s.l. : Le VIIIe Symposium National de la Société roumaine de Morphologie, Craiova, les 27 - 30 mai 2009 3. Mundy GR (1997) Mechani.
- [52]. Magnetic resonance imaging of metastatic bone disease. **Traill Z, Richards MA, Moore NR.** s.l. : Clin Orthop Relat Res 312: 76-88, 1995.
- [53]. Imagerie des métastases osseuses. **Laredo, C. Parlier-Cuau · V. Bousson · S. Touraine · B. Hamzé · J.-D.** s.l. : Reçu le 25 novembre 2014 ; accepté le 13 février 2015 © Lavoisier SAS 2015, 2015.
- [54]. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. **Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al.** s.l. : Radiology 134: 577-83, 1980.

- [55]. Estimating rate of growth in bone lesions: observer performance and error. **Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al.** s.l. : Radiology 134: 585–90, 1980.
- [56]. Exploration scintigraphique du squelette. Encyclopédie Médico–Chirurgicale. **Paycha F, Richard B.** s.l. : Éditions Scientifiques et Médicales, Elsevier SAS, Paris, 30–480–A–10, 2001.
- [57]. The pathological basis for skeletal scintigraphy. **CS, Galasko.** s.l. : J Bone Joint Surg Br 57: 353–9 scintigraphie, 1975.
- [58]. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. **Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al.** s.l. : Q J Nucl Med Mol Imaging 55: 448–57, 2011.
- [59]. Diagnosis of bonemetastases: a meta–analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. **Yang HL, Liu T, Wang XM, et al.** s.l. : Eur Radiol 21: 2604–17, 2011.
- [60]. Screening for bone metastases: whole–body MRI using a 32–channel system versus dual–modality PET–CT. **Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al.** s.l. : Eur Radiol 17: 939–49, 2007.
- [61]. Value of CA15.3 determination in the initial management of breastcancer patients. **Chourin S, Georgescu D, Gray C ,Guillement C ,Loeb A ,Veyret C, Basuyau JP.** s.l. : Ann Oncol 20 :962–43., 2009.
- [62]. ASCO Tumor Marker Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. s.l. : J Clin Oncol 1996 14: 2843–2877.
- [63]. **N.Merman–poucher.** s.l. : département Douleur ; Hopital Pasteur ; nice ,Recu le 20.4.91 ; accepté le 30.5.91.

- [64]. **M.H. Vieillard (Rhumatologie, Lille), J. Chiras (Neuro-radiologie, Paris), P. Clézardin (Biologie, Lyon), J.-M. Ferrero (Oncologie, Nice), J. Barrière (Oncologie, Nice), P. Beuzeboc (Oncologie, Paris).**
- [65]. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. **H., Mirels.** s.l. : Clin Orthop 1989;256-64, 1989.
- [66]. Radiotherapy of bone metastases. **Leysalle A, Fric D, Lagrange J-L, Thariat J.** s.l. : Bull Cancer 2013;100:1175-85., 2013.
- [67]. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. **Plunkett TA, Smith P, Rubens RD.** s.l. : Eur J Cancer 2000 ; 36 : 476-82., 2000.
- [68]. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). **Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, Norgaard M, Fryezk JP, Sorensen HT.** s.l. : Breast Cancer Res Treat 2011 ; 129 : 495-503, 2011.
- [69]. **Rémi Bonetto 1, Agnès Tallet 2, Anthony Mélot 3, Benoît Calderon 4, Fabrice Barlesi.** s.l. : 1,5 1. Aix-Marseille université, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, 13920 Marseille cedex 15, France 2. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie-radiothérapie, 232, bou.
- [70]. Radiofrequency ablation of bone tumours. **Palussiere J, Pellerin-Guignard A, Descat E, Cornelis F, & Dixmerias F.** s.l. : Diagnostic and interventional imaging 93(9):660-664., 2012.
- [71]. [The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications]. **P, Clezardin.** s.l. : Bulletin du cancer 98(7):837-846., 2010.

- [72]. [En ligne] <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-75/31127>.
- [73]. The pathological basis for skeletal scintigraphy. **CS, Galasko.** s.l. : J Bone Joint Surg Br 57: 353-9 scintigraphie, 1975.