



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 227

MÉTASTASES OSSEUSES DU CANCER DU SEIN

REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Hounaida Mahfoud

Née le 11 Janvier 1992 à Tétoun

Médecin Interne du CHU Ibn Sina- Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Physiopathologie - Cancer osteophile - Événements osseux - Traitement - Survie globale

Membres du Jury :

Monsieur Mustapha MAHFOUD

Professeur de Traumatologie-orthopédie

Monsieur Fouad ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie-pathologie

Monsieur Mohammed KHARMAZ

Professeur de Traumatologie-orthopédie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Saïd
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUÏLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAÏSS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laïla
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L.
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSghIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES



A

ALLAH

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a
guidé sur le droit chemin*

Je Vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour Votre clémence et miséricorde

A mon très cher père, Pr. MAHFOUD Mustapha

Les mots ne seront jamais suffisants pour exprimer toute l'admiration et la gratitude que je te porte.

Tu es un homme et un père exceptionnel. Tu es mon idole et le parfait exemple à suivre. Tu as su m'inculquer les vraies valeurs humaines, le sens de l'honnêteté, du respect et de la compassion. J'espère être un jour digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée.

Ton amour et ta dévotion pour la médecine et la science sont pour moi une véritable inspiration et un modèle que j'espère un jour égaler. Tu m'as non seulement initié à la médecine, mais surtout guidé et soutenu tout au long de mon parcours. Et pour cela Je te suis éternellement reconnaissante.

Merci pour tes sacrifices et ton amour inconditionnel. Je te dois tout ce que je suis.

Reçois ce modeste travail comme le témoignage de mon infini respect et mon amour éternelle.

Qu'Allah te protège, et te procure santé, sérénité et longue vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A ma très chère mère, Soumaya БОУКHOBZA

Aucun mot aussi expressif qu'il soit ne saurait exprimer l'amour que je te porte.

Tu ne cesses de m'encourager et de prier pour moi.

Merci pour tes sacrifices et ton dévouement. Merci d'avoir consacré ta vie à parfaire notre éducation, mes frères et moi, avec un dévouement inégal. Tu es une mère exemplaire.

Je te dédie ce travail comme le témoignage de mon infinie admiration et gratitude.

Puisse Allah tout puissant te protéger, te procurer santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon frère Mohamed, ma belle-sœur Rime, et leurs enfants, Awab et Mounib

Mon cher frère, tu as été pour moi un modèle de persévérance et d'excellence.

Merci de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours.

Ma chère Rime, les sacrifices et le dévouement que tu portes à ta famille m'inspirent chaque jour. Merci pour ton soutien inconditionnel.

Mes chers neveux Awab et Mounib, vous êtes la lumière de ma vie.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et gratitude.

Qu'Allah protège votre petite famille et qu'il vous donne santé bonheur et prospérité.

A mon très cher frère Chakir,

Tant de souvenirs et de complicité partagés. Je suis très fière de l'homme que tu es.

Je te remercie pour ton soutien inconditionnel. Je te souhaite de tout mon cœur beaucoup de réussite dans ta carrière médicale et ce qu'il y a de meilleur pour ton future.

A travers ce travail, je t'exprime mon amour et mon affection.

Qu'Allah te protège et te comble de santé et de succès.

A ma grand-mère maternelle, Anass Toujgani Idrissi

Tu es une femme formidable. Tu as toujours souhaité le meilleur pour moi.

Je te remercie pour tes prières et tes encouragements.

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour éternel et mon grand
attachement.*

Puisse Allah te préserver et te procurer santé et longue vie.

*A la mémoire de mon grand-père maternel, Mohamed Boukhobza et mes
grands-parents paternels, Lila Achouch Chakour et Mohamed Mahfoud,*

*Toujours dans mon esprit et dans mon cœur, j'aurai tant aimé que vous soyez
parmi nous ce jour. Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Qu'Allah le
miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

A mes tantes et mes oncles, mes cousines et cousins,

*Je vous remercie pour votre soutien et tous les moments de joie nous avons
partagés. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de ma
profonde affection et de ma sincère estime. Qu'Allah vous protège.*

A ma très chère amie Samia Tligui,

Tu as toujours été à mes coté tout au long de mon parcours et pour cela je te suis éternellement reconnaissante. Merci pour tes conseils, tes encouragements, ton soutien, ta gentillesse et ton amitié. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite. Puisse Allah te garder et nous aider dans cette aventure qu'est la gynécologie-obstétrique.

A mes amies et amis,

Oumaima Gaouzi, Soukaina Rokhsy, Manelle Rjimati, Rihab Sadqi, Ibtissam Benshir, Yousra Mehdi, Zineb Menhich, Soumaya El ouali, Nada Tebay, Fatimazahra Belkouchi, Abdelkarim Rachid, Bellouki Omar, Jihad Lakssir, Bahae Achraf Lazhar et à tous ceux que j'oublié.

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Allah pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

*A l'association des médecins internes de Rabat,
A mes professeurs et collègues au service de gynécologie-obstétrique M1-M3 de
la maternité souissi,
A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai involontairement omis de citer,
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et de ma sincère
gratitude.*

REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Mahfoud Mustapha,
Professeur de Traumatologie-orthopédie à la faculté de médecine et de
pharmacie de Rabat.*

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider
cette thèse.*

*J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être digne de
votre confiance. Vos qualités humaines et professionnelles sont un exemple
pour moi.*

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

*A notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Zouaidia Fouad,
Professeur d'Anatomie-pathologie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat.*

*A qui j'exprime ma très sincère reconnaissance
pour la direction de ce travail. Tous vos conseils, vos remarques,
votre disponibilité, votre grande générosité
et votre soutien sans faille ont rendu cette thèse possible.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et ma profonde estime.*

*A notre maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur Kharmaz Mohammed,
Professeur de Traumatologie-orthopédie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance
pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à mon travail
en acceptant d'y apporter un regard critique et de siéger parmi le jury.*

*LISTE DES
ABBREVIATIONS*



TEM	: transition épithélio-mésenchymateuse
TGF	: Transforming Growth Factor
EGF	: epidermal growth factor receptor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
PDGF	: Platelet-derived growth factor
MMP	: matrix metalloproteinases
VEGF-A	: Vascular Endothelial Growth Factor
IL-1b	: interleukine 1b
NK	: natural killers
BHE	: barrière hémato-encéphalique
ARN	: Acide ribonucléique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
BMP	: Bone morphogenic Proteins
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
PTHrP	: Parathyroid Hormone-related Protein
IGF	: Insulin Like Growth Factor
OPG	: Ostéoprotégérine
DKK1	: Dickkopf-related protein 1
ATX	: autotaxine
LPA	: acide lysophosphatidique
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results program
HR	: hazard ratio
IMC	: Indice de masse corporelle
ER	: récepteur aux estrogènes

PR	: récepteur à la progestérone
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
EO	: événement osseux
TDM	: tomodensitométrie
IRM	: imagerie par résonance magnétique
MO	: métastase osseuse
SOP	: scintigraphie osseuse planaire
SPECT	: single photon emission computed tomography
TEP	: Tomographie par émission de positrons
RO	: récepteurs aux œstrogènes
NTX	: N-télopeptide de collagène de type 1
EDTA	: acide éthylène diaminetétracétique
TTF-1	: facteur de transcription thyroïdienne 1
IHC	: immunohistochimie
PMMA	: polyméthylméthacrylate
RT	: radiothérapie
BP	: biphosphonates
N-BP	: biphosphonates azotés
(HIF) -1α	: facteur inductible par l'hypoxie
SSP	: survie sans progression
SG	: survie globale
ONJ	: ostéonécrose de la mâchoire
BMFI	: intervalle sans métastases osseuses (bone metastase free interval)

*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La cascade métastatique	13
Figure 2 : Déterminants moléculaires des différentes étapes de la cascade métastatique.....	17
Figure 3 : Pourcentage des métastases des cancers ostéophiles.....	18
Figure 4 : Le cercle vicieux des métastases osseuses.....	22
Figure 5 : Radiographie de hanche gauche : Métastase d'un carcinome mammaire chez une patiente de 54 ans : (a) ostéolyse nette sans condensation marginale. (b) après traitement liseré d'ostéosclérose périphérique en faveur d'un bon répondeur.	30
Figure 6 : Scanner en coupe transversale. Métastase ostéolytique de la tête fémorale droite responsable d'une fracture pathologique (*étoile).....	32
Figure 7 : IRM du rachis dorso-lombaire en coupes sagittales et en séquence T1 sans injection (à gauche) et avec injection de gadolinium (à droite). Atteinte métastatique diffuse du rachis avec notamment fracture-tassement en D11 et épидурite rehaussée par l'injection en L4 (flèche).	34
Figure 8 : IRM corps entier	35
Figure 9 : Une femme de 65 ans ayant des antécédents de cancer du sein.	38
Figure 10 : Coupes frontales en scanner (A), SPECT (B) et SPECT/TDM (C) révélant une métastase de l'extrémité inférieure du fémur gauche.....	40
Figure 11 : Une scintigraphie osseuse planaire	40
Figure 12 : Projection d'intensité maximale de la TEP/TDM au 18F-FDG et TEP au 18F-FDG axial, TDM, et des coupes TEP/TDM fusionnées (à droite, de haut en bas) montrant une absorption anormale dans le processus épineux T12 (flèche) et à T4 chez une femme de 48 ans atteinte d'un cancer du sein métastatique.	45
Figure 13 : Images en scintigraphie planaire	46
Figure 14 : Une patiente atteinte d'un cancer du sein diagnostiqué en 2003 récidive au niveau du compartiment osseux en 2007. Elle progresse sous traitement systémique et une nouvelle chimiothérapie (capécitabine ou Xeloda®) est débutée en 2010. Une TEP/TDM au FDG est réalisé avant l'introduction de ce nouveau traitement dans le but de suivre l'efficacité thérapeutique	48

Figure 15 : Biopsie percutanée : L'aiguille de biopsie centrale avec des échantillons représentatifs.	58
Figure 16 : Biopsie scanno-guidée	58
Figure 17 : Biopsie chirurgicale :	60
Figure 18 : Coupe transversale du fémur proximal montrant une tumeur d'apparence charnue rose-beige qui remplace une grande partie du cortex et de la moelle centrale : métastase d'un carcinome mammaire.	68
Figure 19 : Aspect des métastases osseuses qui est soit ostéolytique (exemple :cancer du sein), ostéoblastique (exemple : cancer de la prostate) ou mixte. Les coupes tissulaires sont colorées au trichrome de Goldner, ce qui permet une coloration de l'os minéralisé en vert, de l'ostéoïde en rouge et de la moelle osseuse et des cellules tumorales en rose.....	70
Figure 20 : Métastases ostéolytiques.....	72
Figure 21 : Récepteurs oestrogéniques. (Oestrogène 20X) La détection immunohistochimique de la présence de récepteurs d'œstrogènes dans ce carcinome mammaire métastatique osseux permet de supposer un diagnostic de la localisation primaire.....	73
Figure 22 : HER2 (HE 20X gauche, Her2 40 droite) Ce carcinome mammaire métastatique osseux est testé pour l'expression de Her2 comme indicateur prédictif et pronostique	73
Figure 23 : Carcinome canalaire invasif du sein métastatique à l'os.....	74
Figure 24 : Immunohistochimie du cancer du sein métastatique à l'os.	75
Figure 25 : Fracture pathologique	77
Figure 26 : Fracture pathologique : Radiographie préopératoire montrant une destruction métastatique sévère de l'humérus proximal et des images peropératoires de remplacement total de l'humérus.	78
Figure 27 : Traitement d'une fracture pathologique	79
Figure 28 : Métastase unique humérale proximale. Indication d'exérèse carcinologique avec implantation d'une prothèse de reconstruction humérale proximale.	81
Figure 29 : Ablation par radiofréquence d'une lésion costo-vertébrale droite en T5.	83
Figure 30 : Augmentation vertébrale : Images fluoroscopiques latérales d'une patiente présentant une lésion lytique du corps vertébral L5 due à un cancer du sein.	85

Figure 31 : Métastase unique de cancer du sein, envahissant le corps vertébral et le pédicule. IRM avant vertébroplastie et scanner de contrôle post-vertébroplastie. Le cliché montre un remplissage complet de la lésion ostéolytique.	85
Figure 32 : Augmentation du squelette périphérique. Reconstruction tomodensitométrique 3D par faisceau conique d'une patiente présentant une métastase lytique du col fémoral droit et un score de Mirels de > 9 points.	87
Figure 33 : Métastase lytique bifocale du cotyle et du grand trochanter, et contrôle post cimentoplastie.....	88
Figure 34 : Embolisation.	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les principales manifestations de l'hypercalcémie.....	26
Tableau 2 : Principaux marqueurs de remodelage osseux	52
Tableau 3 : Principales publications ayant étudié les marqueurs du remodelage osseux chez les patientes atteintes de métastases osseuses du cancer du sein.	55
Tableau 4 : Marqueurs HC pour chaque type de tumeur	66
Tableau 5 : Score de Mirel pour les fractures pathologiques imminentes	77
Tableau 6 : Indications, doses et contre-indications des biphosphonates et du Denosumab ...	98
Tableau 7 : Score de Tokuhashi modifié.....	106

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Stades du cancer du sein	114
Annexe 2 : Classification moléculaire du cancer du sein.....	114

SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
I. Epidémiologie	3
1. Incidence des métastases osseuses du cancer du sein.....	3
2. Age.....	4
3. Localisation.....	5
4. Facteurs de risque	5
4.1. Facteurs démographiques et clinicopathologiques.....	5
4.1.1. Âge.....	5
4.1.2. Statut ménopausique.....	6
4.1.3. Indice de masse corporelle (IMC)	7
4.1.4. Type histologique	7
4.1.5. Grade histologique.....	8
4.1.6. Type immunohistochimique (sous-type intrinsèque)	8
4.1.7. Taille de la tumeur	9
4.1.8. Atteinte ganglionnaire	9
4.2. Effet du traitement.....	10
II. Physiopathologie.....	12
1. La cascade métastatique.....	12
2. Tropisme osseux des cancers ostéophiles	18
3. Métastases osseuses du cancer du sein	19
III. CLINIQUE	23
1. Circonstances de découverte.....	23
1.1. Localisation des métastases osseuses	23
1.2. Manifestations cliniques.....	23
2. Les événements squelettiques ou événements osseux (EO)	24
2.1. Douleur.....	24
2.2. Hypercalcémie.....	25
2.3. Fracture pathologique.....	26
2.4. Compression de la moelle épinière ou cauda equina	27
2.5. Instabilité vertébrale	28

IV. IMAGERIE	29
1. Radiographie standard	29
2. Tomodensitométrie	30
3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	32
4. Les examens de médecine nucléaire	35
4.1. Scintigraphie osseuse au ^{99m} Tc-bisphosphonate	35
4.2. Tomographie par émission de positrons (TEP).....	41
5. Indications des techniques d'imagerie dans l'évaluation de la réponse au traitement .	47
V. BIOLOGIE	50
1. Marqueur tumoral CA15-3	50
2. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux	51
2.1. Marqueurs de formation	51
2.2. Marqueurs de résorption.....	51
3. Autres marqueurs	56
VI. ANATOMO-PATHOLOGIE	57
1. Techniques de biopsie.....	57
1.1. La ponction biopsie percutanée : (figure14).....	57
1.2. La biopsie extemporanée.....	59
1.3. La biopsie chirurgicale : (figure 16).....	59
2. Indications de la biopsie.....	61
3. Techniques d'études anatomopathologiques	63
4. Aspects anatomo-pathologiques	67
4.1. Aspects macroscopiques : [101] (figure 17)	67
4.2. Aspects microscopiques : (Figure 18).....	68
4.3. Immunohistochimie des métastases osseuses du cancer du sein.....	70
VII. TRAITEMENT	76
1. Traitements locaux.....	76
1.1. Chirurgie.....	76
1.2. Techniques Mini-Invasives	82
1.3. Radiothérapie Externe	89

2. Traitements systémiques	92
2.1. Radiothérapie systémique	92
2.2. Inhibiteurs de la résorption osseuse.....	93
2.2.1. Mode d'action.....	93
2.2.2. Rôle dans la prévention des événements osseux (EO) des MO du CS.....	95
2.2.3. Effets antitumoraux	96
2.2.4. Effet secondaires.....	97
2.3. Chimiothérapie et hormonothérapie.....	98
2.4. Thérapies émergentes	99
VIII. PRONOSTIC	101
1. Facteurs pronostiques.....	101
1.1. Age et ethnicité.....	101
1.2. Nombre et site des métastases	101
1.3. Métastases extra-osseuses	101
1.4. Intervalle sans métastases osseuses	102
1.5. Immunohistochimie.....	102
1.6. Evénement osseux	103
1.7. Autres	104
2. Survie globale	104
CONCLUSION.....	107
RESUMES.....	109
ANNEXES.....	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115

INTRODUCTION



Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez la femme.

Découvert à un stade précoce, le cancer du sein a un bon pronostic de survie et de guérison. Par contre, environ 5% de tous les cancers du sein sont déjà métastatiques au moment du diagnostic, l'os étant le lieu le plus courant de propagation à distance. En effet, les métastases osseuses surviennent chez 30 à 60% des patientes cancéreuses, et 70% des patientes qui décèdent d'un cancer du sein ont des métastases osseuses.

La survenue d'une métastase osseuse du cancer du sein nécessite une prise en charge multidisciplinaire impliquant le radiologue, l'anatomopathologiste, le chirurgien, l'oncologue et le psychologue afin d'assurer une meilleure qualité de vie. L'objectif principal est de prolonger la survie à travers le traitement et la prévention des complications et la limitation de la propagation.

Le but de cette revue de la littérature est d'établir une mise au point complète des modalités diagnostiques et thérapeutiques des métastases osseuses d'origine mammaire, en compilant les données des études réalisées sur ce sujet et en analysant les facteurs de risque et les facteurs pronostiques.

I. Epidémiologie

1. Incidence des métastases osseuses du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes et est la principale cause de décès liés au cancer chez les femmes. À l'échelle mondiale, il a représenté environ 2,1 million de cas (11.6% de tous les cancers) en 2018 et 0,63 million de décès, et ces deux chiffres ont continué d'augmenter. [1]

Environ 5% des patientes présentent des métastases à distance lors de leur diagnostic initial de cancer du sein, l'os étant le site le plus fréquent. Parmi ces patientes décédées d'un cancer du sein, environ 70% auront des signes de métastases osseuses.[2]

Un certain nombre d'études ont examiné l'incidence des métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au Royaume-Uni, au Danemark et aux États-Unis avec des périodes médianes de suivi allant de 3,3 à 8,4 ans. Dans une étude britannique utilisant des données de la General Practice Research Database (GPRD) liées au National Cancer Registry and Hospital Episode Statistics, l'incidence des métastases osseuses était de **6%** sur un suivi médian de 5,4 ans. Par ailleurs, l'incidence des métastases osseuses chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I, II ou III a été estimée à 3,6% sur un suivi médian de 3,4 ans dans le registre national danois des patientes. Cependant, dans une cohorte de femmes américaines diagnostiquées avec un cancer du sein précoce entre 1999 et 2005, une incidence de **5,8%** a été signalée pour une période de suivi similaire (suivi médian de 3,3 ans). [2]

Une étude de cohorte canadienne a estimé que l'incidence actuarielle cumulée des métastases osseuses en tant que première récurrence est de **6,5%** à 5 ans après le diagnostic, de 10,3% à 10 ans et de 11,3% à 15 ans, conformément aux études longitudinales du Royaume-Uni (UK), du Danemark, et les États-Unis. Après un suivi médian de 150 mois (12,5 ans) dans cette même cohorte, 13,2% des patients avaient présenté des métastases osseuses (soit en première ou en seconde récurrence). [3]

Plus récemment, en 2017, Body J.J et al. ont utilisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse pour estimer la proportion de patientes présentant des métastases

osseuses dans des populations de patientes atteintes d'un cancer du sein chez lesquelles des métastases osseuses sont apparues pendant le suivi ou étaient présentes au début de l'étude. Une médiane de 12,2% des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I – III a développé des métastases osseuses au cours d'un suivi médian de 60 mois et plus de la moitié des patientes (55,0 %) qui ont développé des métastases au fur et à mesure de l'évolution de leur maladie avaient des métastases osseuses. Une médiane de **14,7%** avait des métastases osseuses au début de l'étude, et plus de la moitié (**58,3%**) des patientes ayant des métastases au début de l'étude avaient des métastases osseuses.

Ceci prouve que l'incidence des métastases osseuses du cancer du sein, tout comme l'incidence du cancer du sein en général, est en augmentation. [4]

Au Maroc, sur une étude menée à l'Institut National d'Oncologie de Rabat sur 716 cas de femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué en 2009, 117 (16,34%) patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic. [5]

Parmi celles-là, 68 (58.11%) patientes avaient des métastases osseuses, ce qui rejoint les résultats de la revue systématique de la littérature de Body et al.

2. Age

L'âge moyen de développement des métastases osseuses en général est au-delà de 50 ans.[6]

Pour les métastases osseuses du cancer du sein, l'âge moyen est de 62 ans selon une étude américaine utilisant la SEER database. [7] Cette médiane d'âge a été également objectivée par 2 études allemandes, Diessner et al. et Schroder et al. [8][9]

En Afrique, l'âge moyen des métastases osseuses du cancer du sein est plus bas, aux alentours de 50 ans, comme a été objectivé par une série Togolaise (47.1 ans) [10], une série Tunisienne (51 ans) [11] et 2 séries marocaines, l'une à Rabat (48.9 ans)[5] et l'autre au CHU Hassan2 de Fes (50 ans) [12]. Cette différence d'âge peut être expliquée par le retard diagnostic aboutissant à une progression rapide de la maladie.

3. Localisation

Les métastases osseuses siègent préférentiellement là où existe de la moelle hématopoïétique, c'est-à-dire au niveau du squelette axial, et affectent en première intention le rachis pour le cancer du sein. [13]

Les sites les plus courants de métastases uniques due au cancer du sein sont le sternum (34%), le bassin (18%), la colonne vertébrale thoracique (16%), colonne vertébrale lombaire (10%), côtes (7%) et bassin, suivis du crâne et du fémur. [14]

4. Facteurs de risque

4.1. Facteurs démographiques et clinicopathologiques

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs démographiques, cliniques et pathologiques qui pourraient être associés à un risque plus élevé de métastases osseuses.

4.1.1. Âge

Il existe des résultats contradictoires lors de l'analyse de l'effet de l'âge sur le développement des métastases osseuses. Certaines études ont montré que les patientes atteintes d'un cancer du sein qui développent des métastases osseuses ont tendance à être plus âgées que celles qui rechutent à la fois avec une maladie viscérale et osseuse[3]. Ce conflit peut être, en partie, le résultat de différentes études utilisant différentes définitions de l'âge: âge au moment du diagnostic du cancer ou âge au moment du diagnostic de la maladie métastatique.

En fait, dans une étude rétrospective multicentrique allemande, les patientes atteintes d'un cancer du sein de plus de 65 ans au moment du diagnostic avaient un risque 1,5 fois plus élevé de développer une maladie osseuse seule par rapport aux femmes plus jeunes [8]. Néanmoins, d'autres études semblent rapporter une relation inverse surprenante entre l'âge au moment du diagnostic et le risque de développer des métastases à distance, qu'il s'agisse d'une maladie osseuse et / ou viscérale [15]. Purushotham et al ont suivi 3552 patientes atteintes d'un cancer du sein sur une durée médiane de 6,32 ans et ont rapporté que les patientes de plus de 40 ans au moment du diagnostic avaient une diminution significative du risque de développer des

métastases à distance avec l'âge. Plus précisément, il y a eu une diminution des métastases osseuses avec l'âge (rapport de risque ajusté (HR) de 0,50, pour les femmes de 40 à 49 ans vs 0,37 pour les femmes de plus de 70 ans) [15]. Il convient de noter que dans cette étude, seules 24 patientes atteintes de métastases osseuses étaient âgées de plus de 70 ans. Une autre étude, menée par Liedtke et al avec 2097 patientes canadiennes, a également montré que l'âge peut être un facteur de protection pour les métastases osseuses car les patientes de moins de 40 ans avaient un risque 2,01 plus élevé de développer des métastases osseuses que les femmes plus âgées (HR = 2,01) [3].

D'un autre côté, d'autres études n'ont pas réussi à identifier l'âge comme facteur de risque indépendant de métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [16]. De plus, l'âge est définitivement lié au statut ménopausique et ces facteurs sont difficiles à dissocier, bien qu'ils aient tendance à être analysés individuellement dans les études cliniques. C'est évidemment toujours un sujet controversé et aucun consensus n'existe à ce jour sur la façon dont l'âge influence le risque de développer des métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.[17]

4.1.2. Statut ménopausique

Le statut ménopausique pourrait également être lié au développement de métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, car les œstrogènes sont des régulateurs essentiels du remodelage osseux, contribuant potentiellement à un microenvironnement fertile qui pourrait favoriser les métastases osseuses. En fait, dans une étude britannique rétrospective portant sur 367 patients, les patientes les plus âgées ménopausées étaient plus susceptibles d'avoir des métastases osseuses uniquement que des métastases osseuses et viscérales (63% contre 43%)[17]. Concernant les patientes préménopausées, il y a eu une augmentation significative des métastases osseuses et viscérales versus métastases osseuses uniquement (37% versus 24%, analyse univariée).

Si, en fait, le statut ménopausique s'avère être un facteur de risque de métastases osseuses, cela pourrait expliquer en partie pourquoi le traitement adjuvant aux bisphosphonates au début du cancer du sein semble avoir un impact uniquement chez les femmes ménopausées [18].

4.1.3. Indice de masse corporelle (IMC)

Il semble y avoir un impact clair de l'IMC dans la survie sans récurrence du cancer du sein et la SG chez les patientes obèses présentant un pronostic pire [19].

Les mécanismes expliquant cette association ne sont pas complètement clairs, mais semblent être liés à des niveaux plus élevés d'œstradiol (compte tenu de l'aromatase dans le tissu adipeux chez les femmes ménopausées), à des niveaux plus élevés d'insuline ou même à d'autres mécanismes non biologiques tels que la chimiothérapie sous-dosée ou complications liées à l'obésité [20]. Néanmoins, l'IMC ne semble pas lié au schéma des métastases observées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au début d'une rechute [19].

4.1.4. Type histologique

Différents types histologiques de cancer du sein invasif, à savoir le cancer du sein canalaire, lobulaire, médullaire, tubulaire et mucineux, sont largement connus pour présenter différents schémas métastatiques [17]. Il existe cependant une certaine controverse quant à savoir si le type histologique pourrait être lié au risque de métastases osseuses, certaines études ne montrant aucune relation du tout [21] et d'autres montrant une association comme détaillé ci

Les dernières études suggèrent une plus grande probabilité de cancer du sein lobulaire de métastaser à l'os [8][15]. Il a été avancé que l'association entre le type histologique et le schéma métastatique pourrait être liée au fait que la plupart des carcinomes invasifs lobulaires sont de sous-types luminal A et luminal B, alors que cela est moins fréquent pour les patients avec d'autres histologies [8]. En tenant compte d'autres facteurs connus pour être impliqués dans le risque de métastases osseuses, tels que le sous-type intrinsèque, le type histologique ne semble pas être lié au risque d'avoir des métastases osseuses et l'histologie lobulaire pourrait être plutôt un marqueur de substitution pour les sous-types luminal A et luminal B [8].

4.1.5. Grade histologique

Plusieurs études relient le grade au risque de développer des métastases du cancer du sein, quel que soit le site. Lors de l'analyse des facteurs de risque associés aux métastases osseuses, ceux qui indiquent une maladie moins agressive sont généralement référés [16][21].

Ainsi, les métastases osseuses s'associent plus souvent au cancer du sein primaire de bas grade qu'aux tumeurs présentant un degré de différenciation moindre [8][21]. Il convient de noter que cette fonction peut imparfaitement sélectionner les tumeurs lumineales A.

4.1.6. Type immunohistochimique (sous-type intrinsèque)

On sait depuis longtemps que le cancer du sein est une maladie hétérogène susceptible de multiples classifications. La classification basée sur l'immunohistochimie, et en particulier en présence d'ER et de PR, semble fortement corrélée avec les métastases osseuses [16]

Un autre système de classification, utilisant des classificateurs pronostiques multigènes, classe le cancer du sein en cinq sous-types intrinsèques (luminal A, luminal B, enrichi en HER-2, basal-like ou triple négatif et normal-like), associés à des morphologies distinctes et à des implications cliniques. Les tumeurs basal-like ont un taux plus élevé de métastases nodales, pulmonaires et cérébrales distantes et un taux plus faible de métastases osseuses et hépatiques. L'os est, en fait, le site métastatique le moins courant pour les tumeurs basal-like [22].

Le sous-type luminal A est définitivement un facteur de risque de rechute osseuse. En effet, l'os semble être le site prédominant de métastases pour les sous-types lumineux (80,5% des tumeurs), tandis que les tumeurs basal-like et de type HER-2 présentent respectivement des métastases osseuses dans 41,7 et 55,6% [22].

En fait, le sous-type luminal B est plus susceptible d'avoir l'os comme premier site de récurrence par rapport aux autres sous-types [17].

Même dans les études utilisant la surexpression de HER-2, le statut ER et PR et le Ki67 comme marqueurs de substitution pour les sous-types intrinsèques, ces résultats restent vrais, l'os étant le site prédominant de métastases dans 66,6% des tumeurs lumineales de type A, 71,4% des tumeurs lumineales de type B et 65% des groupes lumineux / de type HER2 [22]. Le

consensus international d'experts de Saint-Gall sur la thérapie primaire du cancer du sein précoce 2015 a approuvé un système de classification de substitution qui s'est révélé identifier les sous-types de cancer du sein comme l'un des facteurs de risque les plus importants pour déterminer le site de la rechute [23].

4.1.7. Taille de la tumeur

Plusieurs auteurs ont rapporté un effet de la taille de la tumeur sur le risque de développer des métastases osseuses, les tumeurs plus grosses présentant un risque plus élevé [17].

Wei et al ont rapporté que les tumeurs avec métastases osseuses uniquement avaient une taille moyenne de 2,8 cm par rapport aux tumeurs sans métastases osseuses qui avaient une taille moyenne de 1,8 cm. Yamashiro et al ont rapporté que les patientes atteintes de tumeurs T2 avaient un HR de 2,02 pour être indemnes de métastases osseuses par rapport aux patientes avec T3 (HR = 4,14) ou T4 tumeurs (HR = 6,40). Néanmoins, lorsqu'elle est considérée dans une analyse multifactorielle, la taille de la tumeur n'augmente pas systématiquement le risque de métastases osseuses de manière statistiquement significative et le stade tumoral semble plutôt se démarquer.

De plus, une étude plus récente portant sur 9652 patientes japonaises atteintes d'un cancer du sein n'a pas montré de relation entre la taille de la tumeur et le développement des métastases osseuses, même dans l'analyse univariée [18]. En tant que telle, la taille de la tumeur ne semble pas être un facteur majeur pour le développement des métastases osseuses.

4.1.8. Atteinte ganglionnaire

L'implication des ganglions lymphatiques est un facteur de risque connu de métastase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [17].

À l'instar du stade tumoral, l'implication des ganglions lymphatiques a également été considérée comme un risque indépendant de métastases osseuses dans plusieurs études [3]. Néanmoins, d'autres études ne montrent pas de relation significative entre les métastases ganglionnaires et le risque de métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du

sein [8]. Bien qu'elle puisse être un facteur contribuant au risque de métastases osseuses, les métastases des ganglions lymphatiques ne semblent pas jouer un rôle dominant par rapport à d'autres telles que le sous-type intrinsèque [17].

4.2. Effet du traitement

Il y a un effet important de la thérapie adjuvante dans le développement des métastases. Par exemple, l'exposition au tamoxifène est connue pour réduire le risque de métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER positif, et cet effet persiste après l'arrêt du traitement [3]. Cependant, la plupart de ces études sont rétrospectives et l'hétérogénéité trouvée parmi elles pourrait être le résultat de la diversité des régimes adjuvants utilisés.

Pour la chimiothérapie adjuvante, les résultats ne sont pas aussi clairs. Lors de l'examen des essais cliniques randomisés du Groupe international d'étude sur le cancer du sein (IBCSG), qui comprenaient 2018 patientes entre 1978 et 1985, comparaison entre les patientes atteintes d'une maladie à ganglions positifs qui ont reçu des traitements plus efficaces (six cycles ou plus de cyclophosphamide, de méthotrexate, de fluorouracile et de prednisone, avec ou sans tamoxifène ou tamoxifène et prednisone seuls) avec des patientes ayant reçu des traitements moins efficaces (pas de traitement ou un seul cycle de chimiothérapie) dénote une réduction du risque de première rechute loco-régionale ou distante des tissus mous (de 36% à 18% à dix ans) en faveur des traitements les plus efficaces.

Néanmoins, dans cette étude, le risque de rechute osseuse n'a pas changé lorsque des traitements plus efficaces ont été utilisés. Il s'agit cependant d'une étude utilisant d'anciens schémas de chimiothérapie et n'a pas été analysée en tenant compte d'autres facteurs tels que le sous-type intrinsèque de la tumeur. En fait, le statut ER n'était connu que chez 52% des patientes [17]. Par conséquent, cela pourrait ne pas s'appliquer à tous les sous-types de tumeurs ou à la chimiothérapie actuellement utilisée.

L'utilisation d'un traitement anti-HER-2 (avec le trastuzumab, le pertuzumab, le lapatinib ou le T-DM1) a également un impact important dans l'histoire naturelle du cancer du sein HER-2 positif. En tenant compte de cela, il y a une croyance générale que ce type de

thérapie pourrait changer le modèle de propagation métastatique [24]. Plusieurs études semblent réfuter cette affirmation. Serpico et al ont suggéré que le traitement anti-HER-2 des patientes métastatiques HER-2 positifs n'affecte pas la progression des sites métastatiques. Dans cette étude, le risque de progression dans chaque site est particulièrement élevé si cet organe était déjà affecté par la maladie.[17]

Une autre étude de cohorte rétrospective corrobore cette constatation, car le premier site de rechute à distance ne différait pas de manière significative entre les patients positifs pour HER-2 qui avaient ou n'avaient pas reçu le trastuzumab en traitement néoadjuvant et / ou adjuvant.

Dans cette étude, les patients sans trastuzumab avaient des métastases osseuses lors de la première rechute dans 22,3% des cas, contre 25,7% des patients précédemment traités par trastuzumab. Lors de l'évaluation si le trastuzumab adjuvant diminue le risque de récurrence dans un site spécifique, le traitement anti-HER-2 semble être lié à une diminution du risque de récurrence hépatique par rapport aux autres sites mais aucune autre différence dans les sites de récurrence n'a été rapportée [25].

Un autre type de thérapie qui pourrait influencer le schéma des métastases est l'utilisation d'agents modifiant les os. L'utilisation de bisphosphonates adjuvants a réduit le risque de métastases osseuses, comme le montre une méta-analyse de 26 essais différents avec un total de 18 766 femmes atteintes d'un cancer du sein précoce : il y a eu une réduction du risque de métastases osseuses, un risque de fracture et même un taux de mortalité plus faible, bien qu'un bénéfice certain n'ait été observé que chez les femmes ménopausées. En fait, dans l'essai AZURE de phase III, l'acide zolédronique adjuvant a été associé à une réduction des métastases osseuses comme premier site ou site de récurrence [26].

De même, l'addition de denosumab à l'inhibiteur d'aromatase adjuvant chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs a également amélioré la survie sans progression (SSP). Dans l'étude ABCSG-18 de phase III, l'ajout de denosumab (60 mg, tous les 6 mois, par voie sous-cutanée) a réduit le taux de récurrence de 18% [27].

II. Physiopathologie

Une métastase correspond à une extension à distance d'une tumeur maligne, aboutissant à la formation d'un foyer secondaire. C'est une caractéristique majeure des cancers et constitue la véritable cause de leur malignité. [28]

Les cellules cancéreuses empruntent deux voies principales de dissémination :

– la voie lymphatique, conduisant à l'invasion des ganglions lymphatiques qui drainent la région où évolue la tumeur

– la voie sanguine, conduisant à l'invasion d'organes à distance comme le foie, le cerveau, l'os ou le poumon.

Plus rarement, la propagation se fait par contact avec une cavité au niveau de laquelle les cellules tumorales s'implantent sur une membrane comme le péritoine ou la plèvre. Alors que les carcinomes se propagent par les deux voies, lymphatique et sanguine, les sarcomes se propagent surtout par voie sanguine, rarement par voie lymphatique. [28]

La formation de métastases résulte d'un processus complexe se déroulant en plusieurs étapes successives, appelé la cascade métastatique.

1. La cascade métastatique

Au cours de la dissémination métastatique, une cellule cancéreuse d'un primitif exécute la séquence d'étapes suivante: elle envahit localement les tissus environnants, pénètre dans la microvascularisation des systèmes lymphatique et sanguin (intravasation), survit et se déplace en grande partie dans la circulation sanguine vers des microvaisseaux de tissus éloignés, sort de la circulation sanguine (extravasation), survit dans le microenvironnement de tissus éloignés, et s'adapte enfin au microenvironnement étranger de ces tissus de manière à faciliter la prolifération cellulaire et la formation d'une tumeur secondaire macroscopique (colonisation).[29] (Figure 1)

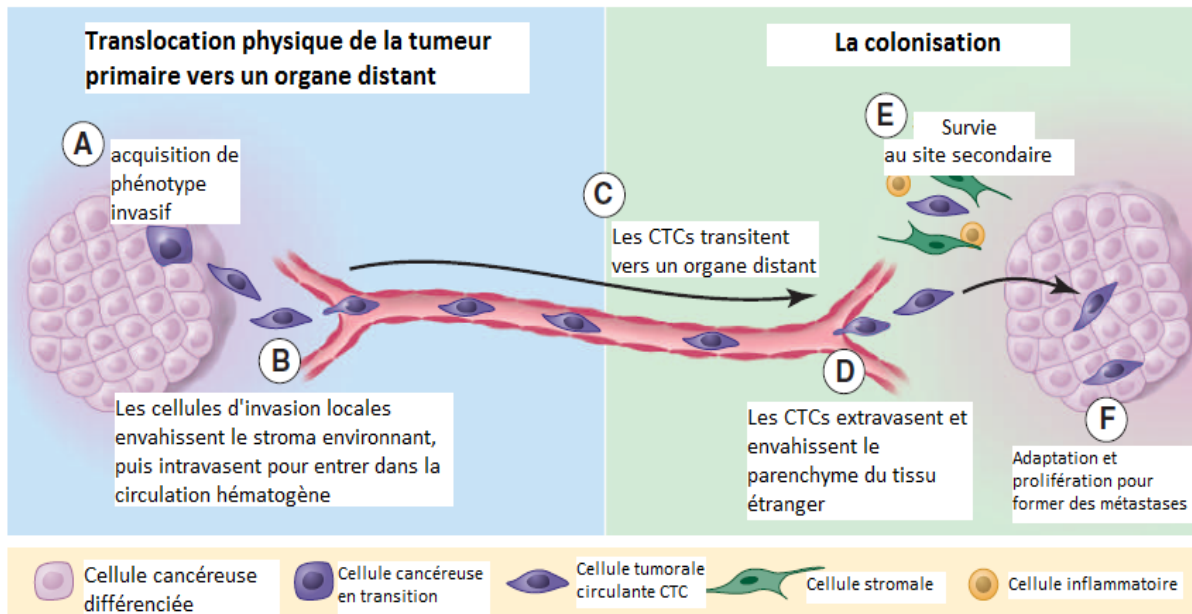


Figure 1 : La cascade métastatique. [29]

- *Invasion*

Lorsqu'une tumeur devient infiltrante, les cellules tumorales commencent par se détacher des cellules voisines. Initialement polarisées, elles acquièrent des caractéristiques de type fibroblastique. Ce changement phénotypique est associé à une diminution de l'expression d'E-cadhérine permettant aux cellules de s'individualiser et à une augmentation de l'expression de la fibronectine, de la vimentine, ou de la N-cadhérine contribuant à leur invasivité. Ces modifications sont regroupées sous le terme de **transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)**.

La TEM est donc un événement initiateur de la cascade métastatique en permettant aux cellules cancéreuses de migrer localement et de dégrader la lame basale et le stroma péri tumoral. De nombreuses voies de signalisation sont impliquées dans la régulation de la TEM. Elles peuvent être induites par des cytokines ou facteurs de croissance extracellulaires telles que le TGF- β , l'EGF, le FGF, le PDGF, libérées le plus souvent par les cellules stromales. Une fois individualisées, les cellules acquièrent des propriétés adhésives nouvelles vis-à-vis de la matrice extracellulaire, par l'expression d'un nouveau répertoire d'intégrines. Ces propriétés sont essentielles à la motilité des cellules.

L'invasion est alors facilitée par le système protéolytique des cellules en TEM, notamment par les métalloprotéases de la matrice (MMP, « matrix metalloproteinases » telles que la MT-MMP1) qui dégradent les protéines de la membrane basale et de la matrice extracellulaire. La nécessité de la TEM dans la cascade métastatique a, toutefois, récemment été remise en cause dans des modèles murins de cancer du sein et du pancréas. Alors que la TEM ne semble pas requise pour initier la progression métastatique de ces 2 types de cancers, elle semble tout de même contribuer à l'agressivité des tumeurs puisqu'elle induit la chimiorésistance des cellules tumorales. [30][31]

- *Survie dans la circulation*

L'angiogenèse, qui est le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, se met en place à la fois pour couvrir les besoins des cellules tumorales en nutriments et oxygène et pour évacuer les déchets métaboliques de la tumeur. L'expression du facteur pro-angiogénique majeur, le VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor), est stimulé par l'hypoxie ou l'activation de voies oncogéniques. Lorsque les cellules tumorales atteignent les vaisseaux sanguins néoformés, ou les vaisseaux lymphatiques, l'intravasation permet leur passage dans la circulation. Les cellules tumorales subissent alors de fortes pressions de sélection. D'une part, présentant des antigènes spécifiques à leur surface, elles sont les cibles des cellules du système immunitaire. D'autre part, elles doivent résister aux forces de cisaillement exercées par le flux sanguin.

Le potentiel de survie des cellules tumorales est essentiellement lié à leurs capacités à induire la formation d'embolus et leurs aptitudes à s'agréger avec des plaquettes sanguines ou des lymphocytes qui expriment à leur surface des P- et L-sélectines. De nombreux ligands de ces sélectines ont été décrits. Ce sont le plus souvent des glycoprotéines surexprimées à la surface des cellules tumorales, tels que le sialyl-Lewis X (sLex) ou le CD44. [32] De plus, des intégrines, telles que l'hétérodimère $\alpha v \beta 3$ exprimé par les cellules tumorales, sont également impliquées dans les adhésions hétérotypiques essentielles à la protection des cellules cancéreuses envers les contraintes mécaniques et la vigilance du système immunitaire. De plus, les cellules tumorales peuvent détourner le système immunitaire à leur avantage. En effet, les cellules cancéreuses, en sécrétant de l'IL-1b, stimulent la libération d'IL17a et G-CSF par les

lymphocytes T^{reg} qui entraîne l'activation des neutrophiles. Ceux-ci sont alors activés et vont surexprimer différents gènes dont NOS2, codant une enzyme qui inhibe la propagation des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ [33]. Les neutrophiles agissent également sur les lymphocytes NK et inhibent leur réponse immunitaire. Les plaquettes, quant à elles, vont protéger les cellules tumorales en sécrétant des protéines telles que le TGF- β ou le PDGF qui contribuent à l'inhibition de la réponse immunitaire par les cellules NK. Enfin, arrivées à destination, les cellules tumorales vont s'arrêter au niveau de l'organe cible soit de façon passive car elles deviennent trop grosses pour le diamètre des capillaires, soit de manière active en surexprimant des molécules de surface qui leur permettent de se fixer spécifiquement au niveau de la paroi des vaisseaux (ex. la métadhérine, l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ au niveau des cellules tumorales ou la E-sélectine exprimée par les cellules endothéliales).

L'extravasation est le processus par lequel les cellules cancéreuses vont traverser les capillaires pour quitter la circulation et entrer dans le tissu sain nouvellement colonisé. Les moyens mis en œuvre dans ce processus dépendent fortement de l'anatomie des parois de ces capillaires qui diffère selon les organes. En effet, le foie et les os présentent des parois vasculaires discontinues plus faciles à infiltrer que les poumons ou le cerveau qui sont composées de jonctions serrées, soutenues par une membrane basale. Les capillaires cérébraux sont les plus étanches, formés d'un endothélium continu renforcé par des péricytes puis des astrocytes, l'ensemble constituant la barrière hémato-encéphalique (BHE). Des protéines impliquées dans le remodelage vasculaire au niveau des poumons et du cerveau ont été identifiées dans des modèles murins de cancer du sein et de mélanome. Ces protéines telles que la cyclooxygénase (Cox2) ou l'angiopoïétine-like 4 (Angptl4) facilitent l'extravasation des cellules tumorales circulantes, en augmentant la perméabilité des vaisseaux [34].

- *Colonisation du site secondaire*

La colonisation de l'organe cible à distance est une des étapes les plus importantes de la progression métastatique car elle représente le facteur limitant de cette cascade d'événements. La plupart des cellules malignes qui ont franchi toutes les premières étapes de la dissémination métastatique et réussi à atteindre un organe secondaire ne vont pas survivre dans ce nouveau microenvironnement. Seule une petite minorité va pouvoir se développer pour former des

macrométastases. Certains facteurs essentiels à la survie des cellules tumorales à distance sont mis en place très en amont de la cascade métastatique. En effet, les cellules tumorales au niveau de la tumeur primaire ont la capacité d'envoyer des signaux vers un organe cible leur permettant de préparer le microenvironnement hôte favorisant une future colonisation : c'est le concept de « niche prémétastatique ».

La formation de niches prémétastatiques a été mise en évidence dans différents organes. Les cellules tumorales de la tumeur primaire sécrètent différents facteurs, tel que le VEGF et le PlGF, qui favorisent la mobilisation et le recrutement des cellules du stroma local (cellules hématopoïétiques progénitrices exprimant le VEGFR1, macrophages, myofibroblastes. . .) et des composants de la matrice extracellulaire dans les organes hôtes pour créer un microenvironnement approprié pour l'attachement, la survie et la croissance des cellules en provenance de la tumeur primaire. D'autres protéines sécrétées par les cellules tumorales ont été impliquées dans l'établissement des niches prémétastatiques. Par exemple, la lysyl oxydase (LOX) rend le site secondaire plus permissif en augmentant la rigidité de la matrice extracellulaire ce qui facilite l'ancrage des cellules tumorales.

Les cellules recrutées au niveau de la niche métastatique peuvent, par ailleurs, favoriser le chimiotactisme des cellules tumorales. C'est le cas des myofibroblastes qui vont sécréter des facteurs comme la métalloprotéase MMP9 et la chimiokine CXCL12 en vue d'attirer les cellules tumorales dans cette niche. Les cellules tumorales mammaires, sous l'effet de la transformation cellulaire et de l'hypoxie au niveau des tumeurs, se mettent à exprimer les récepteurs CXCR4 et CCR7, capables de lier les chimiokines CXCL12 et CCL21 sécrétées spécifiquement au niveau des sites de métastases distales. Plus récemment, de petites vésicules extracellulaires générées par les cellules tumorales primitives ont également été mises en évidence dans la préparation des niches pré-métastatiques. Ces vésicules appelées « exosomes » expriment à leur surface un répertoire d'intégrines leur permettant de se fixer au niveau d'organes cibles riches en protéines de la matrice extra-cellulaire (laminine, fibronectine, vitronectine . . .). Ces exosomes contiennent différentes protéines, lipides, ARNs et ADN qui leur permettront de conditionner le parenchyme hôte pour accueillir les cellules métastatiques. Les micrométastases, ainsi formées, pourront rester dormantes au niveau de la niche périvasculaire.

La thrombospondine-1 produite par les cellules endothéliales maintient les cellules en quiescence au niveau des poumons, des os ou du cerveau, alors que le TGF- β 1 et la périostine produits par les néovaisseaux permettent, au contraire, la levée de dormance [35]. La quiescence des cellules tumorales au niveau des parenchymes hôtes peut être induite par d'autres molécules telles que les BMP (Bone morphogenic Proteins) produites par les cellules stromales du microenvironnement pulmonaire ou osseux. En l'absence de signaux de prolifération, les cellules tumorales restent dormantes. [36] (Figure 2)

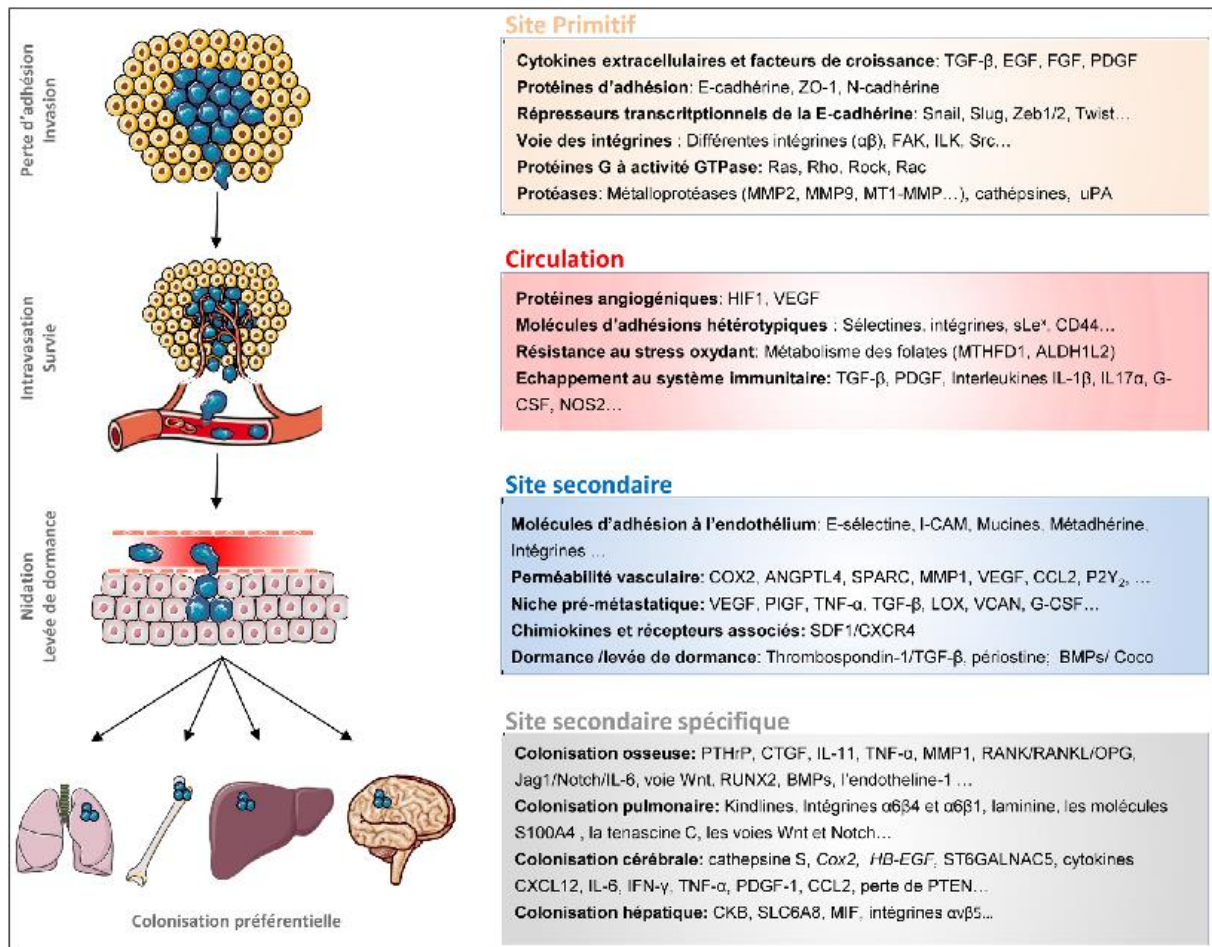


Figure 2 : Déterminants moléculaires des différentes étapes de la cascade métastatique [31]

2. Tropisme osseux des cancers ostéophiles

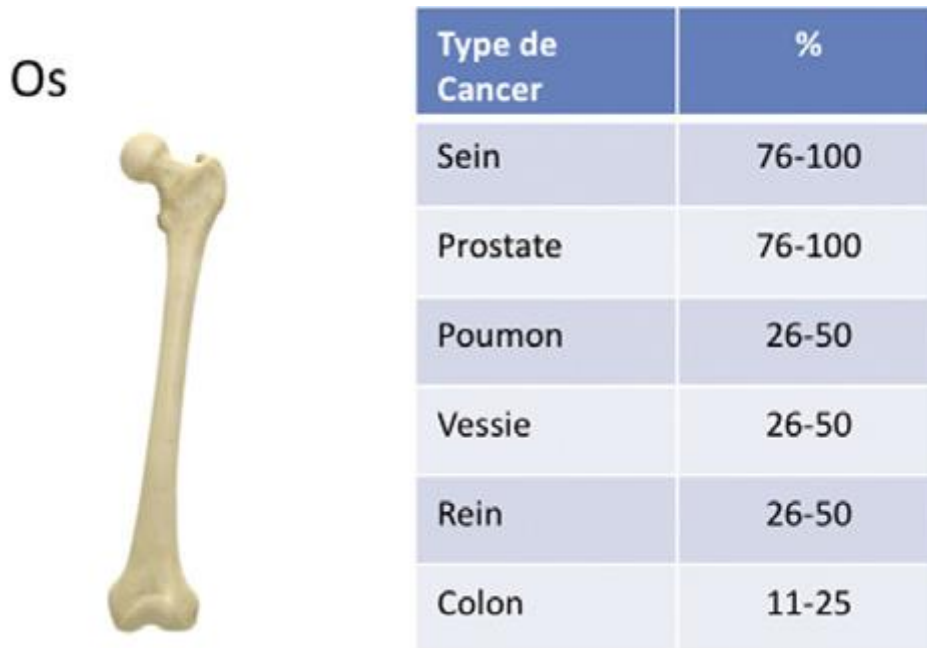


Figure 3 : Pourcentage des métastases des cancers ostéophiles

Les organes de l'appareil digestif (estomac, intestins, pancréas) sont drainés en premier lieu par le foie, par l'intermédiaire de la veine porte : on comprend aisément que les métastases des tumeurs touchant ces organes soient pour l'essentiel hépatiques. Pour le reste de l'organisme, le premier organe où peuvent être arrêtées les cellules est le poumon, après passage dans le cœur droit : de la même façon, on comprend que le poumon soit un lieu privilégié pour l'installation d'une métastase. Ces considérations topographiques ne suffisent pas à expliquer pourquoi certains cancers, comme les cancers de la prostate, ont une affinité particulière pour l'os, ou pourquoi d'autres, comme les cancers du poumon, pour le cerveau. [28]

Par ailleurs, ce phénomène de préférence des cellules tumorales vis-à-vis d'un organe secondaire donné a été mis en évidence il y a déjà plus d'un siècle en 1889 par Stephen Paget. Ce chirurgien britannique a étudié plusieurs centaines de patientes atteintes de cancer du sein, et après autopsie, a constaté que les cellules tumorales mammaires disséminaient de façon privilégiée au niveau du foie, du cerveau, des poumons et des os, alors que le cancer de la

prostate s'étendait essentiellement aux os [37]. Ces travaux sont à l'origine de la théorie du « seed and soil » selon laquelle le développement des métastases nécessite la compatibilité des cellules tumorales (graine) et du microenvironnement hôte (sol). [31]

Certains types de cancer, comme le sein, la prostate et le poumon, ont une propension plus élevée à métastaser les os. On les appelle des cancers ostéophiles. Ces derniers sont capables de produire plusieurs facteurs solubles spécifique à l'os dans la circulation sanguine, qui vont préparer le « sol » dans lequel viendront ultérieurement s'implanter les cellules tumorales pour former des métastases. D'un autre côté, les ostéoblastes et les cellules stromales de la moelle osseuse favorisent la migration ciblée des cellules tumorales vers l'os en produisent des cytokines dont les récepteurs sont exprimés par les cellules tumorales des cancer ostéophiles.[38]

En général, le microenvironnement osseux est un «sol» très fertile pour la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses métastatiques en raison de l'abondance de facteurs de croissance immobilisés, tels que TGF β , IGF1, FGF, PDGF et BMP, cytokines, chimiokines, ions calcium et molécules d'adhésion cellulaire.

Outre les facteurs moléculaires, les caractéristiques physiques du microenvironnement osseux, telles que l'hypoxie, le pH acide et la forte concentration extracellulaire en calcium, facilitent la croissance tumorale. [38]

3. Métastases osseuses du cancer du sein

Une fois arrivée dans l'os, les cellules cancéreuses produisent des facteurs pro-ostéoclastiques et pro-ostéoblastiques qui perturbent l'équilibre entre formation et résorption osseuse, aboutissant ainsi à la formation de métastases ostéolytiques et ostéoblastiques respectivement. Les métastases osseuses du cancer du sein sont associées à une production accrue de facteurs tels que TGF β , RANKL, PTHrP, IL11, IL8, IL6 et IGF1, qui stimulent l'ostéoclastogénèse, la croissance tumorale et la résorption osseuse. Et donc, les métastases osseuses observées dans le cadre d'un cancer du sein sont majoritairement ostéolytiques. [38]

→ Métastases ostéolytiques :

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 » [39]. (Figure 3)

• *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 [40]. Des interleukines sont également libérées par les cellules tumorales (IL-6, IL-8, IL-11) [41]. 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[42]. L'expression de DKK1 est plus élevée chez les patientes atteintes de métastases osseuses atteintes d'un cancer du sein que chez les femmes en bonne santé, les patientes atteintes d'un cancer du sein en rémission complète et les patientes atteintes de métastases atteintes d'un cancer du sein dans des sites autres que les os. Une expression élevée de DKK1 est détectée dans des lignées cellulaires produisant des métastases ostéolytiques ou mixtes ostéoblastiques / ostéolytiques. [38]

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 [43].

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

Lorsque la matrice osseuse est détruite, des facteurs tels le TGF (transforming growth factor), l'IGF-1 (Insulin Growth Factor-1) mais également du calcium sont libérés et affectent

en retour la prolifération des cellules tumorales. Celles-ci expriment en effet le récepteur CASR (Calcium-Sensing Receptor) auquel le calcium peut se lier et stimuler la prolifération des cellules tumorales via la surexpression de la PTHrP. Le TGF libéré de la matrice osseuse induit la production de PTHrP et de prostaglandine E2, conduisant à un excès de résorption osseuse. [44]

- *L'axe ATX/LPA (autotaxine)*

Enfin, l'implication des plaquettes sanguines a été démontrée au laboratoire et vient renforcer le cercle vicieux préexistant. 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. [39]

➔ **Métastases ostéoblastiques**

Le mécanisme de développement des lésions ostéoblastiques est moins bien compris, mais l'accumulation de preuves suggère qu'il s'agit également d'un mécanisme complexe impliquant divers facteurs. Le core binding factor alpha 1 (Cbfa1), également connu sous le nom de Runx-2, est un facteur de transcription lié à la différenciation des ostéoblastes. [45] D'autres facteurs qui améliorent la croissance, la différenciation et l'activité de l'ostéoblaste comprennent le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le TGF-bêta, les protéines morphogéniques osseuses (BMP) et Endothelin-1. [46]

L'endothéline-1 est connue pour médier le développement des métastases ostéoblastiques en augmentant la prolifération et l'activité des ostéoblastes par l'inhibition de l'expression du gène Dickkopf-1 (DKK-1) par les cellules du stroma médullaire. DKK-1 bloque la signalisation Wnt et inhibe la différenciation ostéoblastique.

Lorsque cette inhibition sera inversée, il y aura des ostéoblastes plus matures, favorisant le développement de lésions ostéoblastiques. Ainsi, le mécanisme des métastases osseuses semble impliquer une interaction complexe entre les ostéoblastes et les ostéoclastes ainsi que de multiples facteurs dans le microenvironnement osseux.

Certaines lignées cellulaires de cancer du sein qui provoquent des métastases ostéoblastiques sécrètent l'endothéline-1, stimulant une nouvelle formation osseuse. [47]

En résumé, la métastase osseuse est un phénomène biologique compliqué, impliquant de multiples composants cellulaires et biochimiques interagissant les uns avec les autres. La nature compliquée des métastases osseuses fait qu'il est difficile de développer une thérapie ciblée et d'arrêter ou d'inverser complètement les événements métastatiques.

Quoi qu'il en soit, de multiples modalités de traitement sont actuellement disponibles pour lutter contre les métastases osseuses dans le cancer du sein. [46]

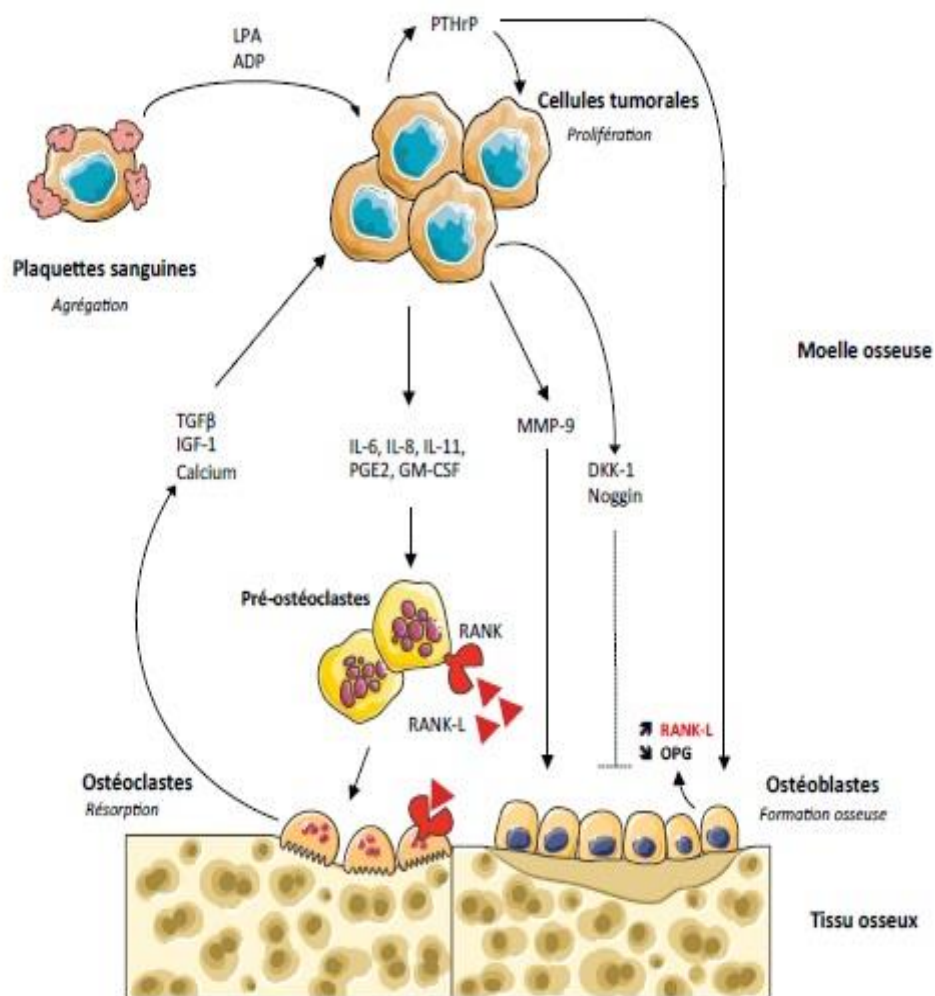


Figure 4 : Le cercle vicieux des métastases osseuses [39]

III. CLINIQUE

Les métastases osseuses peuvent être à l'origine de signes cliniques, avec fréquemment des douleurs osseuses ou des signes en rapport avec des complications des métastases osseuses, mais elles peuvent aussi être asymptomatiques.[48]

1. Circonstances de découverte

Le diagnostic de métastase osseuse peut être fait lors du bilan initial d'extension.

Ailleurs, il s'agira de la découverte de métastases plus ou moins longtemps après le diagnostic de cancer : lors de la survenue d'une douleur osseuse, d'une complication de la métastase osseuse ou lors d'un suivi biologique.

La métastase osseuse peut être inaugurale, révélatrice de la maladie cancéreuse, nécessitant alors la confirmation du diagnostic par une étude histologique et la recherche du cancer primitif [49]. Les métastases osseuses sont inaugurales dans 23 à 30 % des cas, et dans 4 à 10 % la recherche du cancer primitif s'avère négative.

1.1. Localisation des métastases osseuses

Les métastases osseuses du cancer du sein siègent le plus souvent au niveau du squelette axial et aux extrémités proximales des diaphyses des os longs. Les sites les plus atteints sont le rachis lombaire et thoracique, le bassin, les côtes, le sternum, les fémurs, les humérus, le crâne. Les métastases osseuses distales sont plus rares.[50]

1.2. Manifestations cliniques

Les douleurs osseuses sont fréquentes. Typiquement, la douleur augmente progressivement d'intensité, devient constante et réveille le patient la nuit. Il peut exister également des douleurs neurologiques et des compressions radiculaires.

Ailleurs, il s'agira de douleurs liées à une complication de la métastase osseuse, tout particulièrement en cas de localisation fémorale ou vertébrale : fracture pathologique, compression médullaire ou de signes cliniques liés à l'existence d'une hypercalcémie.

Une altération de l'état général est fréquente.

L'examen clinique recherche une douleur à la palpation osseuse, une déformation ou une tuméfaction ; l'examen neurologique est indispensable, recherchant notamment un déficit moteur, une atteinte sphinctérienne ou des signes pyramidaux. [48]

2. Les événements squelettiques ou événements osseux (EO)

La définition des événements squelettiques, qui a été utilisée dans les essais cliniques, comporte les douleurs nécessitant le recours à la radiothérapie à visée antalgique, la survenue de fractures pathologiques, le recours à la chirurgie en prévention d'une fracture, une compression médullaire, et dans certaines études la survenue d'une hypercalcémie.

Ces événements osseux sont fréquents et surviennent dans environ 50 % des cas chez les patients ayant des lésions osseuses s'il n'existe pas de traitement à visée osseuse.[48]

Chez les patientes ayant des métastases osseuses et ayant été randomisés dans le groupe placebo des études cliniques effectuées avec les biphosphonates, 68 % des patientes ayant un cancer du sein [51] ont présenté au moins un événement osseux pendant une période de suivi de deux ans.

2.1. Douleur

Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente de douleur liée au cancer [52]. Les mécanismes physiopathologiques de la douleur chez les patients atteints de métastases osseuses sont mal compris mais incluent probablement l'ostéolyse induite par la tumeur, la production tumorale de facteurs de croissance et de cytokines, l'infiltration directe des nerfs, la stimulation des canaux ioniques et la production tissulaire locale d'endothélines et de facteurs de croissance nerveuse. Bien que 80% des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé développent une ostéolyse métastases osseuses, environ les deux tiers de ces sites sont indolore [49].

Différents sites de métastases osseuses sont associés à des syndromes de douleur clinique. Les sites communs d'implication métastatique associés à la douleur sont la base du crâne (en association avec paralysies des nerfs crâniens, névralgies et céphalées), métastases vertébrales (produisant des douleurs au cou et au dos avec ou sans complications neurologiques secondaires

à l'extension périodurale), et lésions pelviennes et fémorales (produisant des douleurs dans le dos et membres inférieurs, souvent associés à une instabilité mécanique et douleur incidente).

2.2. Hypercalcémie

L'hypercalcémie survient le plus souvent chez les patients atteints de cancer du poumon à cellules squameuses, de cancers du sein et du rein et de certaines tumeurs hématologiques malignes (en particulier myélome et lymphome). Dans la plupart des cas, l'hypercalcémie est un résultat de la destruction osseuse, et les métastases ostéolytiques sont présentes dans 80% des cas. Dans le cancer du sein, une association existe entre l'hypercalcémie et la présence de métastases hépatiques [49]. Cette association peut refléter une relation entre l'atteinte hépatique et la production ou la réduction du métabolisme des facteurs humoraux avec des effets sur les os tels que le peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) ou l'activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire κ B (RANK-L).

La sécrétion de facteurs humoraux et paracrines par les cellules tumorales stimule l'activité et la prolifération des ostéoclastes, et il y a une augmentation marquée des marqueurs du renouvellement osseux. Plusieurs études ont établi le rôle du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne dans la plupart des cas d'hypercalcémie maligne [41].

Les niveaux de peptide lié à l'hormone parathyroïdienne circulante sont élevés chez les deux tiers des patients atteints de métastases osseuses et d'hypercalcémie et chez presque tous les patients atteints d'hypercalcémie humorale. Le rein joue également un rôle dans l'hypercalcémie maligne ; en raison de l'épuisement du volume et de l'action du peptide lié à l'hormone parathyroïdienne, la réabsorption tubulaire rénale du calcium est augmentée, augmentant encore les niveaux de calcium sérique.

L'existence d'une hypercalcémie au cours des affections malignes constitue en règle un facteur de mauvais pronostic.

L'hypercalcémie peut être asymptomatique ou entraîner au contraire des manifestations cliniques, voire mettre en jeu le pronostic vital. Il est important d'apprécier le retentissement de l'hypercalcémie, la gravité et d'en effectuer le traitement qui peut être urgent. Il ne faut pas oublier qu'une hypercalcémie peut survenir chez un patient ayant un cancer et avoir une

étiologie sans rapport avec celui-ci (origine médicamenteuse, hyperparathyroïdie primitive...) qu'il faudra savoir rechercher. [48]

Les symptômes courants incluent la fatigue, l'anorexie et la constipation. (Tableau 1)

Si elle n'est pas traitée, une augmentation progressive du taux de calcium sérique entraîne une détérioration de la fonction rénale et de l'état mental.

La mort résulte finalement d'une insuffisance rénale et d'arythmies cardiaques.

Tableau 1 : Les principales manifestations de l'hypercalcémie [48]

Signes généraux	Amaigrissement avec déshydratation extracellulaire, fièvre
Manifestations gastro-intestinales	Nausées ; vomissements ; constipation ; douleurs abdominales ; anorexie, perte de poids ; pancréatite ; ulcère
Manifestations neuropsychiques	Troubles de la concentration et de la mémoire ; céphalées ; confusion mentale, somnolence, coma ; asthénie ; aréflexie ; faiblesse musculaire ; agitation ; syndrome dépressif
Manifestations cardiovasculaires	Hypertension artérielle ; raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT à l'ECG ; troubles du rythme cardiaque ; calcifications vasculaires
Manifestations squelettiques	Douleurs osseuses ; déminéralisation osseuse
Manifestations rénales	Déshydratation ; polydipsie, polyurie ; insuffisance rénale ; lithiase urinaire ; néphrocalcinose

2.3. Fracture pathologique

La destruction des os par une maladie métastatique réduit ses capacités porteuses et se traduit initialement par des micro fractures, qui provoquent des douleurs. Par la suite, des fractures se produisent (le plus souvent dans les côtes et les vertèbres). C'est la fracture d'un os long ou de l'extension périurale d'une tumeur dans la colonne vertébrale qui cause le plus de handicap.

Étant donné que le développement d'une fracture des os longs a de tels effets néfastes sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer avancé, des efforts ont été faits pour prévoir les sites de fracture et prévenir la survenue d'une fracture par chirurgie prophylactique. Les fractures sont fréquentes par les lésions lytiques des os porteurs

Plusieurs caractéristiques radiologiques ont été identifiées qui peuvent prédire une fracture imminente ; la fracture est probable si les lésions sont grandes, sont principalement lytiques et érodent le cortex. Un système de notation a été proposé par Mirels en fonction du site, de la nature, de la taille et des symptômes d'un dépôt métastatique [53]. Grâce à ce système,

les lésions dont le score est supérieur à 7 nécessitent généralement une intervention chirurgicale; les dépôts dont le score était supérieur à 10 présentaient un risque de fracture estimé à > 50%. Des outils prédictifs plus sophistiqués basés sur la tomодensitométrie des sites à risque de fracture sont actuellement en cours d'évaluation.

Les fractures pathologiques sont rapportées dans 22 à 52 % des cas des études portant sur le rôle des biphosphonates dans la prévention des événements osseux dans le cancer du sein.[48][55]

Les fractures vertébrales sont fréquentes et peuvent entraîner des conséquences neurologiques, avec compressions radiculaires et surtout compression médullaire ou syndrome de la queue-de-cheval. Chez les femmes ayant un cancer du sein, Major et Cook notent que ces fractures sont associées à une incidence cumulative plus élevée d'événements osseux, suivis par les métastases osseuses thoraciques et pelviennes [41]. Les fractures pathologiques sont également associées à une morbidité à plus long terme avec des déformations vertébrales et une diminution de la mobilité.

Elles sont également associées à une diminution de la survie.

2.4. Compression de la moelle épinière ou cauda equina

La compression de la moelle épinière est une urgence médicale et les cas suspects nécessitent une évaluation et un traitement urgents. La douleur survient chez la plupart des patients, est localisée dans la zone recouvrant la tumeur et s'aggrave souvent avec des activités qui augmentent la pression intradurale (par exemple, toux, éternuements ou tension). La douleur est généralement pire la nuit, ce qui est le schéma opposé de la douleur dégénérative. Il peut également y avoir une douleur radiculaire irradiant le long d'un membre ou autour de la poitrine ou du haut de l'abdomen. La douleur locale précède généralement la douleur radiculaire et peut précéder l'apparition d'autres signes neurologiques de semaines ou de mois. La plupart des patients présentant une compression médullaire auront une faiblesse ou une paralysie. Les changements sensoriels tardifs comprennent un engourdissement et une anesthésie distale au niveau d'implication. La rétention urinaire, l'incontinence et l'impuissance sont généralement des manifestations tardives de la compression du cordon. Cependant, des lésions au niveau du

cône médullaire (L1-L2) peuvent présenter un dysfonctionnement autonome précoce de la vessie, du rectum et des organes génitaux.

Dans une analyse rétrospective de 70 patientes présentant une compression médullaire secondaire à un cancer du sein, le symptôme le plus fréquent était une faiblesse motrice (96%) suivie de douleurs (94%), de troubles sensoriels (79%) et de troubles sphinctériens (61%). 91% des patientes ont présenté au moins un symptôme pendant > 1 semaine; 96% des ambulantes avant le traitement ont conservé leur capacité à marcher. Chez les personnes incapables de marcher, 45% ont retrouvé la marche, la radiothérapie et la chirurgie étant tout aussi efficaces. La survie médiane était de 4 mois.

Le prédicteur de survie le plus important était la capacité à marcher après le traitement. Ces résultats suggèrent qu'un diagnostic et une intervention précoces peuvent améliorer à la fois les résultats et la survie. [54][50]

2.5. Instabilité vertébrale

Le mal de dos est un symptôme fréquent chez les patients atteints d'un cancer avancé et dans 10% des cas, il est dû à une instabilité vertébrale. La douleur, qui peut être sévère, est d'origine mécanique et le patient n'est souvent à l'aise que lorsqu'il est immobile. Une stabilisation chirurgicale est souvent nécessaire pour soulager la douleur, et bien qu'une telle chirurgie majeure soit associée à une morbidité et une mortalité considérables, d'excellents résultats peuvent être obtenus avec une sélection appropriée des patients. [50]

IV. IMAGERIE

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), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les techniques de médecine nucléaire (scintigraphie [SS] osseuse au Tc99m, tomographie par émission de positons [TEP]). Ces différentes modalités permettent d'étudier soit la tumeur elle-même (TDM, IRM et TEP-scan), soit l'os environnant (RX, TDM et SS).

1. Radiographie standard

Sur la radiographie standard, les métastases osseuses du cancer du sein apparaissent généralement comme des lésions ostéolytiques (Figure 4), un peu plus rarement comme des lésions ostéocondensantes et dans quelques cas comme l'association des deux.

Toutefois, avant que l'ostéolyse ne soit évidente sur les radiographies, on estime que 30 à 75 % du contenu minéral osseux doit avoir disparu, ce qui fait que la radiographie osseuse n'est pas un élément qui permette la détection précoce des métastases et explique que la scintigraphie soit positive de façon plus précoce. La sensibilité de la radiographie standard a été estimée entre 44 et 50 %. La réalisation de radiographie de squelette est un examen relativement long, mais assez peu coûteux.

D'une façon générale, les recommandations professionnelles sont de ne pas pratiquer de radiographies standards systématiques, mais de les faire en complément d'une scintigraphie osseuse ou pour examiner une zone symptomatique, notamment en cas de fracture pathologique ou de douleur osseuse. [56]

Pour évaluer la réponse tumorale, la radiographie standard est également limitée. Les signes habituels sont une diminution de l'ostéolyse, voire une recalcification ou une normalisation de l'os trabéculaire. Cependant, la reconstruction osseuse radiologique est souvent retardée par rapport à l'amélioration des symptômes cliniques et on estime que 50 % seulement des patients ayant une amélioration clinique aura de façon simultanée une amélioration des images sur la radiographie standard. En ce qui concerne les lésions

ostéocondensantes, la situation est pire puisqu'une augmentation de la densité de ces lésions s'observe à la fois dans les lésions qui régressent et dans les lésions qui progressent.

En résumé, la radiographie standard n'a pas véritablement de rôle dans l'évaluation de la réponse tumorale. [56]

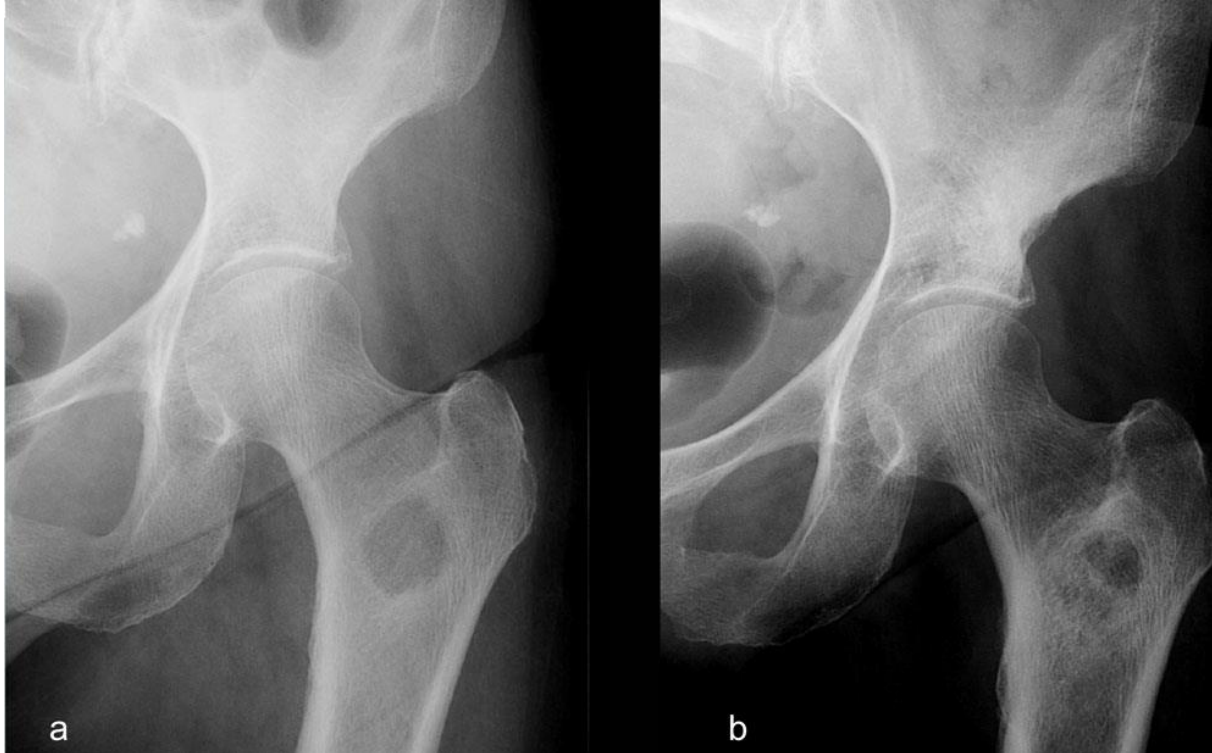


Figure 5 : Radiographie de hanche gauche : Métastase d'un carcinome mammaire chez une patiente de 54 ans : (a) ostéolyse nette sans condensation marginale. (b) après traitement liseré d'ostéosclérose périphérique en faveur d'un bon répondeur. [57]

2. Tomodensitométrie

La sensibilité de la tomodensitométrie pour le diagnostic des métastases osseuses s'étend de 71 à 100 % en fonction des séries.

En cas de métastase ostéolytique, le scanner visualise la destruction des travées et leur remplacement par une densité tissulaire plus ou moins homogène, avec parfois des zones de nécrose, exceptionnellement des calcifications. (Figure 5). L'examen peut également montrer

un effacement ou des encoches endostéales de la corticale et une extension dans les parties molles adjacentes. En cas de métastase ostéoblastique, la TDM montre une plage de condensation dont la densité osseuse est élevée mais toujours inférieure à celle de la corticale, souvent hétérogène, avec des limites avec le spongieux adjacent mal définies. Elle peut aussi montrer une réaction périostée ou un envahissement des parties molles, rare dans les métastases ostéoblastiques.

L'avantage du scanner est la résolution anatomique et la possibilité de détecter les métastases au moment où elles n'atteignent que la région médullaire, avant la destruction corticale. L'inconvénient de la tomодensitométrie est qu'elle ne donne pas d'examen global du squelette.

Pour la détection des lésions, le scanner n'est donc pas recommandé de façon systématique. Il peut être un complément à une scintigraphie osseuse positive, de même que la radiographie et surtout, si un examen tomодensitométrique du tronc est utile pour les bilans d'évaluation de la tumeur, un examen en fenêtre osseuse s'impose. [56]

Pour l'évaluation de la réponse tumorale, le scanner peut être utile en cas de lésion lytique : il a en effet été rapporté qu'il y avait une meilleure corrélation qu'avec la radiographie standard entre amélioration tomодensitométrique et régression tumorale, puisque 86 % des images cliniquement répondeurs avait également une amélioration tomодensitométrique.

Le scanner a donc un rôle potentiel dans l'évaluation tumorale, d'autant que les images sont disponibles lorsque l'on fait un examen pour explorer d'autres lésions, pulmonaires, ganglionnaires ou hépatiques par exemple. Toutefois, ceci nécessite une démarche volontaire de la part du radiologue, car l'examen systématique des fenêtres osseuses n'est pas toujours fait et d'autre part les métastases osseuses sont examinées de façon optimale sur des images avec une filtration plus dure que le filtre habituellement utilisé pour examiner les parenchymes. Encore faut-il que ces images soient reconstruites. [56]

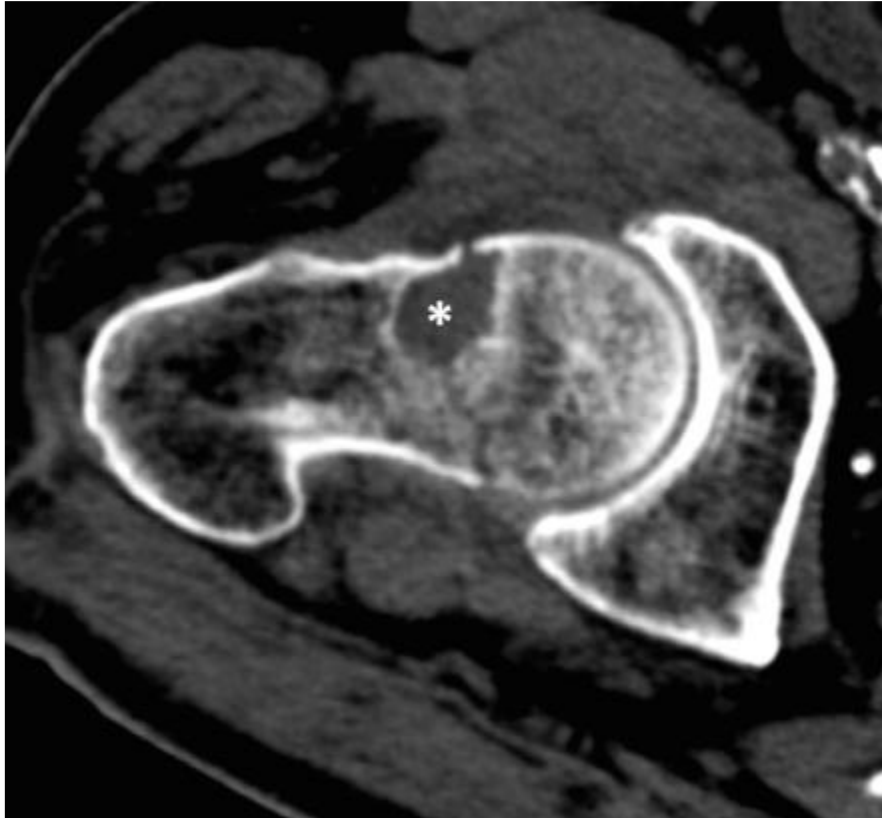


Figure 6 : Scanner en coupe transversale. Métastase ostéolytique de la tête fémorale droite responsable d'une fracture pathologique (*étoile) [58]

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'un des meilleurs outils pour la détection des MO. Comme le scanner, mais contrairement aux techniques de médecine nucléaire, elle offre une résolution spatiale très élevée, permettant une bonne analyse des différents paramètres des lésions. [58] Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, l'IRM du corps entier peut détecter une proportion plus élevée de métastases osseuses que la scintigraphie squelettique. [59] L'IRM est surtout très performante pour préciser l'envahissement médullaire, supérieure en cela à la TEP-18FDG, principalement grâce à l'apport de séquences complémentaires comme la diffusion (diffusion-weighted MRI, IRM-DW). C'est un atout crucial car l'envahissement médullaire focalisé est souvent le marqueur le plus précoce du développement des MO, précédant les altérations de la

structure minérale osseuse sur lesquelles se fondent la plupart des autres types d'imagerie et c'est la raison pour laquelle l'IRM corps entier pourrait remplacer scintigraphie squelettique pour la première détection de métastases osseuses.[60] De plus, l'IRM est le meilleur outil pour détecter un envahissement des tissus mous adjacents à la lésion osseuse et pour le diagnostic des complications neurologiques par compression ou invasion (radiculaire, spinale ou méningite carcinomateuse). Mais contrairement au scanner, la principale limite de l'IRM est la mauvaise analyse de la trame minérale osseuse et ainsi la mauvaise évaluation du risque fracturaire, bien que les séquences T2* (séquences obtenues avec des séquences d'écho de gradient ayant un long temps d'écho, un angle de bascule réduit et un long temps de répétition) semblent être en mesure d'explorer cela. [58]

Les métastases ostéolytiques se manifestent en spin-écho T1 par une zone d'hyposignal, nodulaire, à limites nettes, d'autant mieux visible que le signal d'ensemble de la moelle est très grasseux (Figure 6). Plus rarement, l'hyposignal est étendu à tout un segment osseux. Une infiltration métastatique diffuse de la moelle se traduira par un hyposignal homogène ou hétérogène. Sur les séquences pondérées en T2, les métastases se manifestent par un hypersignal dont la taille et la topographie répondent grossièrement aux zones d'hyposignal T1. L'injection de gadolinium entraîne un rehaussement le plus souvent hétérogène en mottes ou périphérique en halo.

L'IRM du corps entier (figure 7) est désormais possible dans des temps de balayage inférieurs à 1 h, et les séquences morphologiques standard (par exemple, l'imagerie pondérée T1 et T2 et l'imagerie de récupération par inversion T1 courte) sont de plus en plus combinées avec l'imagerie pondérée par diffusion du corps entier (DW-IRM).

Dans le cancer du sein métastatique, la DW-MRI a été signalée comme étant aussi sensible mais moins spécifique que la TEP / TDM 18F-FDG, en particulier dans les ganglions lymphatiques et le squelette. [61]



Figure 7 : IRM du rachis dorso-lombaire en coupes sagittales et en séquence T1 sans injection (à gauche) et avec injection de gadolinium (à droite). Atteinte métastatique diffuse du rachis avec notamment fracture-tassement en D11 et épидурite rehaussée par l'injection en L4 (flèche). [58]

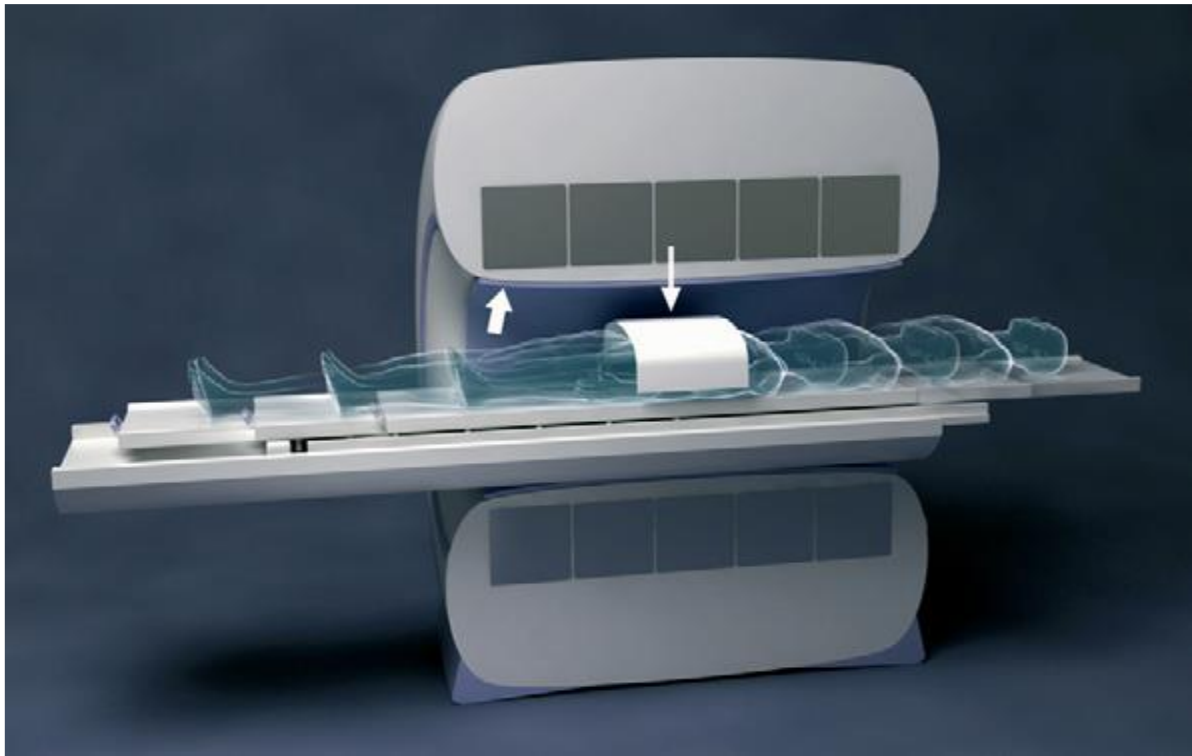


Figure 8 : IRM corps entier

Le patient est déplacé à travers un minimum de quatre stations différentes pour imager le corps entier. Les techniques récentes permettent d'utiliser la bobine de corps intégrée (flèche épaisse) pour imager la plupart des stations, comme une alternative rapide au placement de nombreuses bobines de surface ; cependant, une spirale de surface est recommandée pour une résolution optimale des petites structures du thorax (flèche fine). [59]

4. Les examens de médecine nucléaire

Toutes ces techniques reposent sur le principe d'administration d'un radiotraceur puis de sa détection.

4.1. Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -bisphosphonate

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -bisphosphonate est historiquement la technique de référence pour la détection des MO. La fixation scintigraphique du marqueur ^{99m}Tc -bisphosphonate dépend de l'activité ostéoblastique et du flux sanguin local. Le ^{99m}Tc -bisphosphonate injecté est incorporé dans les cristaux d'hydroxyapatite au sein des sites

d'ostéogénèse actifs. On observe ce phénomène préférentiellement en cas de métastases ostéocondensantes, au sein desquelles l'ostéogénèse est prédominante sur l'ostéolyse. Mais on l'observe aussi généralement dans une moindre mesure en cas de métastases ostéolytiques, pour lesquelles il persiste une ostéogénèse réactionnelle à la périphérie des lésions. [62] (Figure 8)

Trois déclinaisons de cette technique sont disponibles : la scintigraphie osseuse planaire (SOP), la SPECT (single photon emission computed tomography) et la SPECT/TDM (SPECT combinée à des coupes scannographiques).

Dans le cancer du sein, la SOP permet de détecter les MO environ six mois avant les radiographies standards. [58] Le taux de détection des métastases osseuses avec scintigraphie osseuse est de 0,82% pour les patientes atteintes d'un stade I, 2,55% pour le stade II, 16,75% pour le stade III et 40,52% pour celles atteintes d'un cancer du sein de stade IV. [63]

Les directives de l'American Society of Clinical Oncology ne recommandent pas d'utiliser la scintigraphie osseuse pour la surveillance post-traitement des maladies asymptomatiques; la plupart des signes anormaux sont causés par des affections bénignes, comme un traumatisme et une inflammation.

Le dépistage systématique par scintigraphie osseuse n'est pas recommandé pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (stade I ou II).

Une des utilisations de la scintigraphie osseuse est l'évaluation de la réponse au traitement des lésions osseuses ; la scintigraphie osseuse peut mesurer la réponse ostéoblastique associée plutôt que la réponse tumorale. L'absorption dans les lésions osseuses est diminuée en cas de réponse au traitement, alors qu'une augmentation de l'absorption ou l'apparition de nouvelles lésions indique une maladie progressive. [56]

L'un des pièges de la scintigraphie osseuse est sous-estimer la réponse thérapeutique due au phénomène dit de flare, ce qui rend les lésions plus intenses que sur les scans précédents en raison d'une augmentation transitoire de l'ostéocalcine et de l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline. La réponse flare survient 3,2 mois +/- 1,4 mois après le début du traitement hormonal ou de la chimiothérapie, et son apparence se stabilise en 6,2 mois +/- 3,0 mois. [64][14]

La sensibilité de la scintigraphie osseuse est également réduite en cas de maladie rapidement progressive par l'existence de faux-négatifs appelés « cold spots » (points froids). Ces « cold spots » correspondent à de réelles MO rapidement évolutives, se caractérisant par une activité ostéoclastique prédominante insuffisamment compensée par l'activité ostéoblastique, et en conséquence non détectées par la scintigraphie osseuse. [65] La scintigraphie osseuse est également limitée par son manque de spécificité en raison d'un taux élevé de faux-positifs liés à la détection d'autres anomalies osseuses que les métastases : fractures, ostéites, maladies de Paget, calcifications des tissus mous, arthrose, tumeurs osseuses primitives bénignes ou malignes, etc. Cet inconvénient requiert souvent la réalisation d'une imagerie de seconde intention (radiographies standards), aujourd'hui fréquemment complétée par une imagerie de troisième intention (scanner, IRM) dans le but de clarifier la nature de la lésion visualisée et afin de dépister une quelconque complication. [58][63]

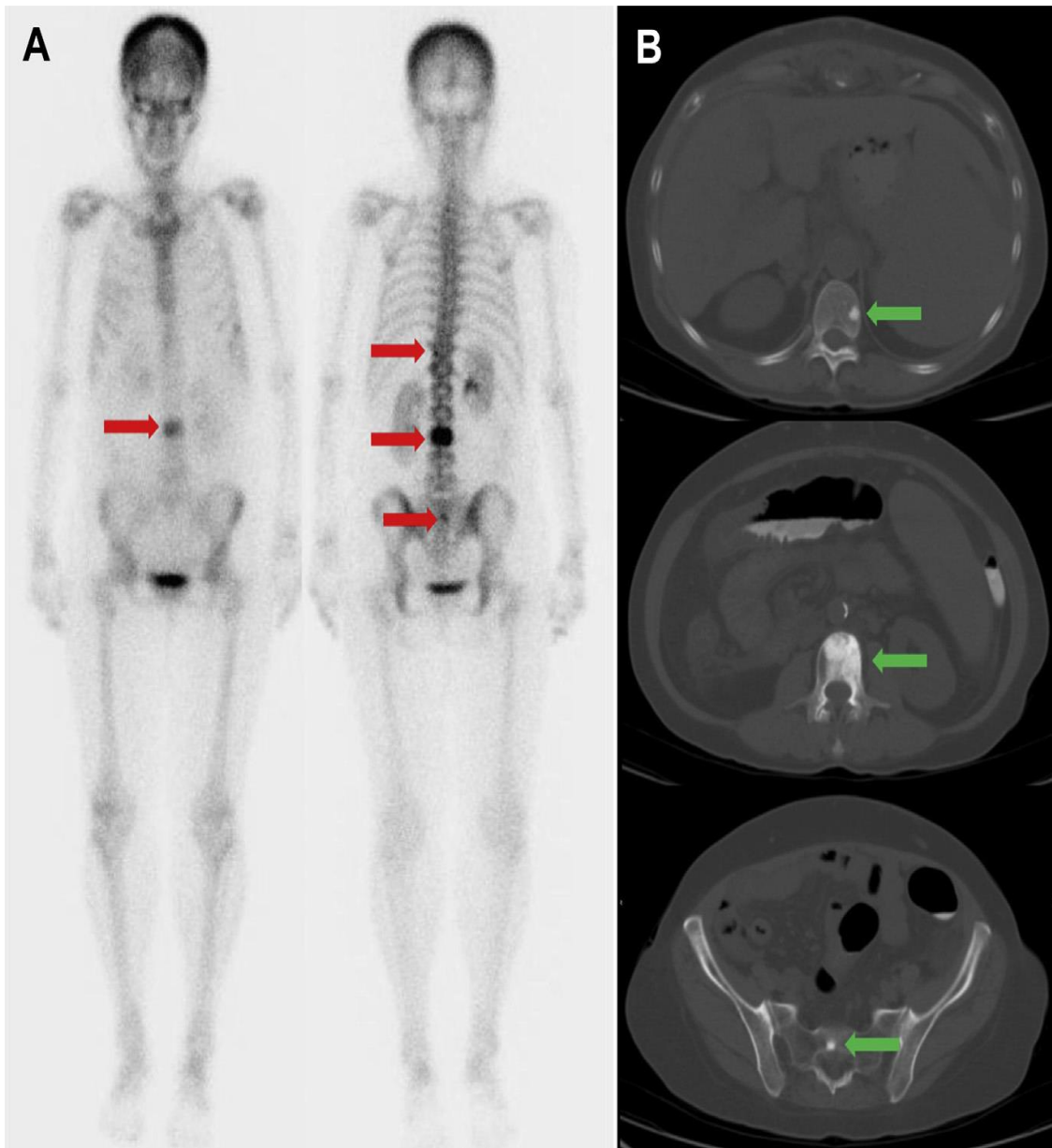


Figure 9 : Une femme de 65 ans ayant des antécédents de cancer du sein.

(A) La scintigraphie osseuse du corps entier au ^{99m}Tc -bisphosphonate identifie les métastases squelettiques (flèches rouges) corrélées à la

(B) TDM avec des lésions sclérotiques (flèches vertes). [14]

La SPECT peut améliorer la sensibilité de la SOP, notamment grâce à l'utilisation de gamma caméras de nouvelle génération. Alors que la SOP présente une image en 2D du corps, la SPECT apporte des images en 3D. La sensibilité est augmentée de 78% à 87%-92% en comparaison à la SOP. Une étude suggère que la SPECT est plus sensible que la TEP-18FDG (100% contre 56%) dans la détection des lésions ostéocondensantes de cancer du sein. La SPECT est aussi plus efficace que la SOP pour détecter un envahissement médullaire diffus. [66] (Figure 9)

Avec le couplage au scanner (SPECT/TDM), la technique devient également plus sensible pour la détection des MO, mais surtout plus spécifique (91%-99% contre 79%), principalement du fait de la distinction permise par le scanner entre les MO et les lésions d'arthrose (Figure 10).[67]

De façon générale, la scintigraphie osseuse (SOP, SPECT et SPECT/TDM) a donc comme principal intérêt l'estimation de la masse osseuse tumorale et la répartition des MO sur l'ensemble du squelette.[58]

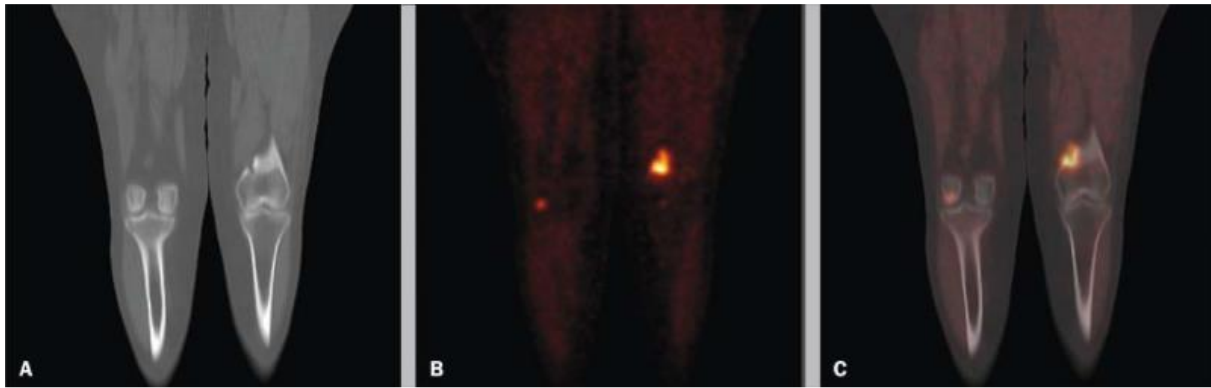


Figure 10 : Coupes frontales en scanner (A), SPECT (B) et SPECT/TDM (C) révélant une métastase de l'extrémité inférieure du fémur gauche.[58]

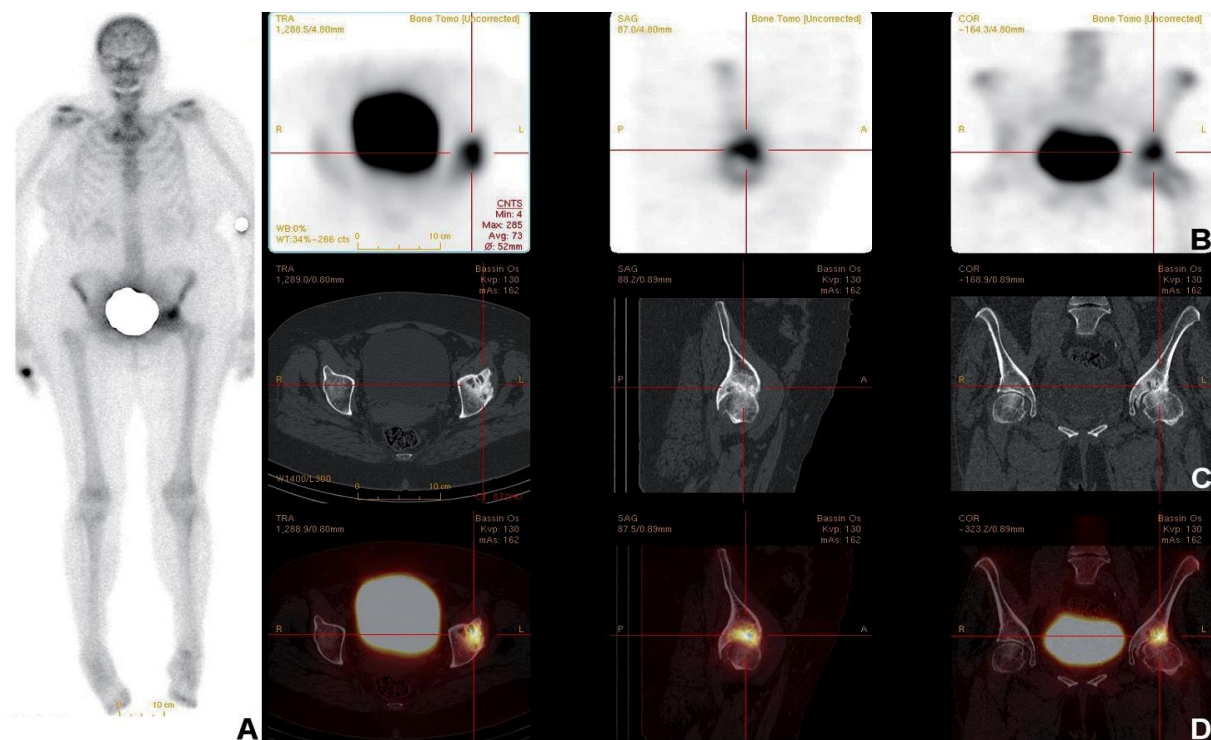


Figure 11 : Une scintigraphie osseuse planaire

(A : vue antérieure) a été réalisée chez une patiente avec un carcinome canalaire infiltrant dans le cadre du bilan d'extension initial. La scintigraphie osseuse (A) met en évidence une atteinte sévère du toit du cotyle gauche. En l'absence d'un comparatif avec des clichés antérieurs, une SPECT/TDM (B : SPECT; C :TDM; D : images SPECT et TDM fusionnées) centré sur la hanche gauche a été réalisé. Les images SPECT et TDM confirment le caractère bénin de la lésion, il s'agit d'une coxarthrose gauche sévère. [68]

4.2. Tomographie par émission de positrons (TEP)

Alors que la scintigraphie osseuse détecte les rayons gamma émis par des traceurs spécifiques, la TEP détecte l'émission de positrons par d'autres traceurs.[66]

L'essor de la TEP en oncologie a été considérable ces dix dernières années, grâce aux avancées technologiques et au développement de nouveaux traceurs. Le 18Fluor (18F) et le 11Carbone (11C) sont des traceurs émetteurs de positrons qui peuvent être utilisés en routine en raison de leur demi-vie relativement longue de 110 et 30 minutes respectivement. En fonction de la molécule qui leur est liée, ils peuvent être utilisés dans différentes indications : le 18FDG (le plus utilisé), le 18F-choline, 11Ccholine, 18FNa, etc. [58]

Au Maroc, le traceur le plus utilisé est le 18FDG.

Le couplage de la TEP au scanner (TEP/TDM) augmente la sensibilité et la spécificité de tous les paramètres, en combinant les données fonctionnelles (ou métaboliques) apportées par la TEP avec l'étude anatomique offerte par le scanner. La TEP est encore limitée à ce jour par quelques inconvénients notables comme son coût élevé et un accès géographique inégal.

• *TEP au 2-18fluoro-2-désoxy-D-glucose (TEP-18FDG)*

Après injection, le 18FDG est préférentiellement métabolisé dans les zones où le niveau de glycolyse est élevé, comme dans les tumeurs, les infections ou inflammations et, physiologiquement, le cerveau, le tractus digestif, etc .

La TEP-18FDG est un outil très intéressant pour le monitoring des maladies néoplasiques et peut être utilisée, tout comme le scanner et l'IRM, à la fois pour le diagnostic des MO et des métastases viscérales. Contrairement aux techniques évoquées précédemment, le mode opératoire diagnostique de la

TEP-18FDG pour les MO n'est pas fondé sur le remodelage osseux mais sur le métabolisme tumoral. Cela permet un diagnostic plus précoce et plus exhaustif par la TEP en cas de simple envahissement médullaire (focal ou diffus), avant qu'une lyse ou une condensation osseuse n'apparaisse sur les images du scanner couplé.

Des publications montrent en effet que la TEP-18FDG est plus efficace que la scintigraphie osseuse et le scanner dans la détection de l'envahissement médullaire focal ou diffus. [66] Elle est aussi plus sensible que la scintigraphie osseuse en cas de maladie rapidement progressive du fait du haut niveau de glycolyse au sein de ce type de lésions alors qu'au contraire la scintigraphie osseuse risque de pâtir du phénomène des « cold spots » dans ce type de cas. En outre, la TEP-18FDG est supérieure à la scintigraphie osseuse pour détecter les lésions mixtes et lytiques.[58][69]

Dans le cancer du sein, la sensibilité de la TEP 18F-FDG est élevée non seulement pour identifier les lésions mammaires primaires et l'atteinte ganglionnaire axillaire, mais aussi pour détecter les métastases dans l'os et d'autres sites.[14] (Figure 11)

La sensibilité de la TEP 18F-FDG pour la détection des métastases osseuses varie de 62% à 100%, et la spécificité varie de 96% à 100%. Cependant, le 18F-FDG est sensible pour détecter les métastases ostéolytiques et médullaires, alors qu'il est moins sensible pour détecter les métastases ostéoblastiques en raison d'une faible accumulation de 18F-FDG. L'absorption du 18F-FDG a tendance à refléter les cellules tumorales métaboliquement actives dans l'os, tandis que la scintigraphie osseuse reflète un processus de réparation dans le tissu osseux similaire aux cellules tumorales.[69]

Cook et ses collègues⁷⁷ ont suggéré que les patientes atteintes de lésions ostéolytiques avaient une survie significativement pire à partir du moment du diagnostic de métastase osseuse. Par conséquent, la scintigraphie osseuse a l'avantage de détecter les métastases osseuses de type ostéoblastique, ce qui indique que la TEP / TDM 18F-FDG et la scintigraphie osseuse sont des méthodes complémentaires pour la détection des métastases osseuses et pour prédire le pronostic des patientes ayant un cancer du sein. [61]

La sensibilité de la TEP / TDM 18F-FDG pour détecter les métastases osseuses peut dépendre du sous-type histologique de la malignité mammaire, avec une plus grande sensibilité dans les tumeurs mammaires canalaire que dans les tumeurs mammaires lobulaires. [70]

La réalisation d'une TEP/TDM au FDG de 1re intention dans le bilan d'extension initial de cancers mammaires T3, T4 et/ou N+ fait partie des recommandations de l'INCa datant de 2012, au même titre que la combinaison TDM thoraco-abdomino- pelvienne et scintigraphie

osseuse ou encore que la combinaison radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse (INCa 2012). Récemment, plusieurs études ont souligné le rôle de la TEP en cas de cancer à un stade moins avancé. La découverte de métastases osseuses occultes lors du bilan d'extension initial d'un cancer mammaire, notamment à partir d'un stade IIB dans la classification TNM, n'est pas exceptionnelle avec une incidence estimée à plus de 5 %. [71]

• *Autres traceurs :*

❖ TEP au 18F-Fluoride (TEP-18FNa)

Le 18F-Fluoride (18FNa) est un marqueur du remodelage osseux et de la perfusion sanguine osseuse. La TEP-18FNa semble être une alternative très intéressante à la SOP pour réaliser la cartographie initiale de l'atteinte osseuse. Elle se caractérise par un temps d'examen court (environ une heure) en comparaison à la SOP (quatre heures), une meilleure résolution que celle obtenue en SPECT, la possibilité d'une analyse quantitative permettant la détermination de l'activité par unité de volume de tissu. Mais elle est encore limitée par son coût élevé et des difficultés d'accès en dehors des grands centres hospitaliers.

En comparaison avec la TEP-18FDG, les études tendent à montrer la supériorité de la TEP-18FNa pour la détection des MO de cancers de la prostate, du sein et du poumon. [72]

La combinaison d'une TEP-18FNa- et -18FDG /TDM en un seul temps (TEP-18FNa-18FDG/TDM), actuellement à l'étude, pourrait être une voie de progrès prometteuse car les atouts de ces deux traceurs sont complémentaires et leurs inconvénients se compensent mutuellement.[58] (Figure 12)

Si la sensibilité de la TEP-18FNa semble meilleure pour la détection des lésions osseuses uniquement, la place de cet examen coûteux en pratique clinique reste à définir.

❖ TEP au 18F-Fluoroestradiol (TEP-18FES)

L'expression des récepteurs aux œstrogènes (RO) par les cellules tumorales est un paramètre important de l'évolution d'un cancer du sein et un biomarqueur de sa réponse à l'hormonothérapie comme le Tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase. L'expression des RO est parfois hétérogène au sein d'un même cancer du sein entre la tumeur primitive et les métastases, mais aussi entre les métastases elles-mêmes, et cela a des conséquences

thérapeutiques. La TEP-18FES, qui détecte spécifiquement les lésions RO-positives, pourrait donc être un outil supplémentaire pour la détection des métastases de cancer du sein. En outre, elle semble plus efficace pour les MO que pour les autres localisations métastatiques.[73] Mais elle est logiquement inopérante pour détecter les métastases RO négatives, ce qui constitue une limite majeure si cette technique est utilisée seule pour la détection des MO. La combinaison entre une TEP-18FES et -18FDG/TDM (TEP-18FES-18FDG/TDM) en un seul temps pourrait atténuer cette limite et combiner les avantages respectifs des deux techniques[74].

Le principal intérêt de la TEP-18FES/TDM semble être de pouvoir réaliser une cartographie précise des lésions RO-positives à chaque étape du traitement. En effet, l'hétérogénéité tumorale pouvant s'accroître au fil des traitements, cette cartographie réactualisée à chaque étape permet alors de prédire raisonnablement l'efficacité ultérieure d'une hormonothérapie sur les différentes lésions. Plusieurs études suggèrent d'ailleurs que la fixation initiale du 18FES au niveau des métastases, ou bien l'apparition d'un effet « flare » lors de la mise en route d'une hormonothérapie, augmente la probabilité de réponse des lésions après six mois d'hormonothérapie (de 23% pour tous les cancers du sein RO-positifs au niveau de la tumeur primitive, à 34% pour les cancers du sein dont les métastases sont 18FES-positives) ; à l'inverse presque toutes les lésions 18FES-négatives ne répondront pas à l'hormonothérapie. Enfin, certains auteurs proposent de substituer la réalisation d'une biopsie à celle d'une TEP-18FES en cas de doute sur le statut RO de certaines métastases.[58][74]

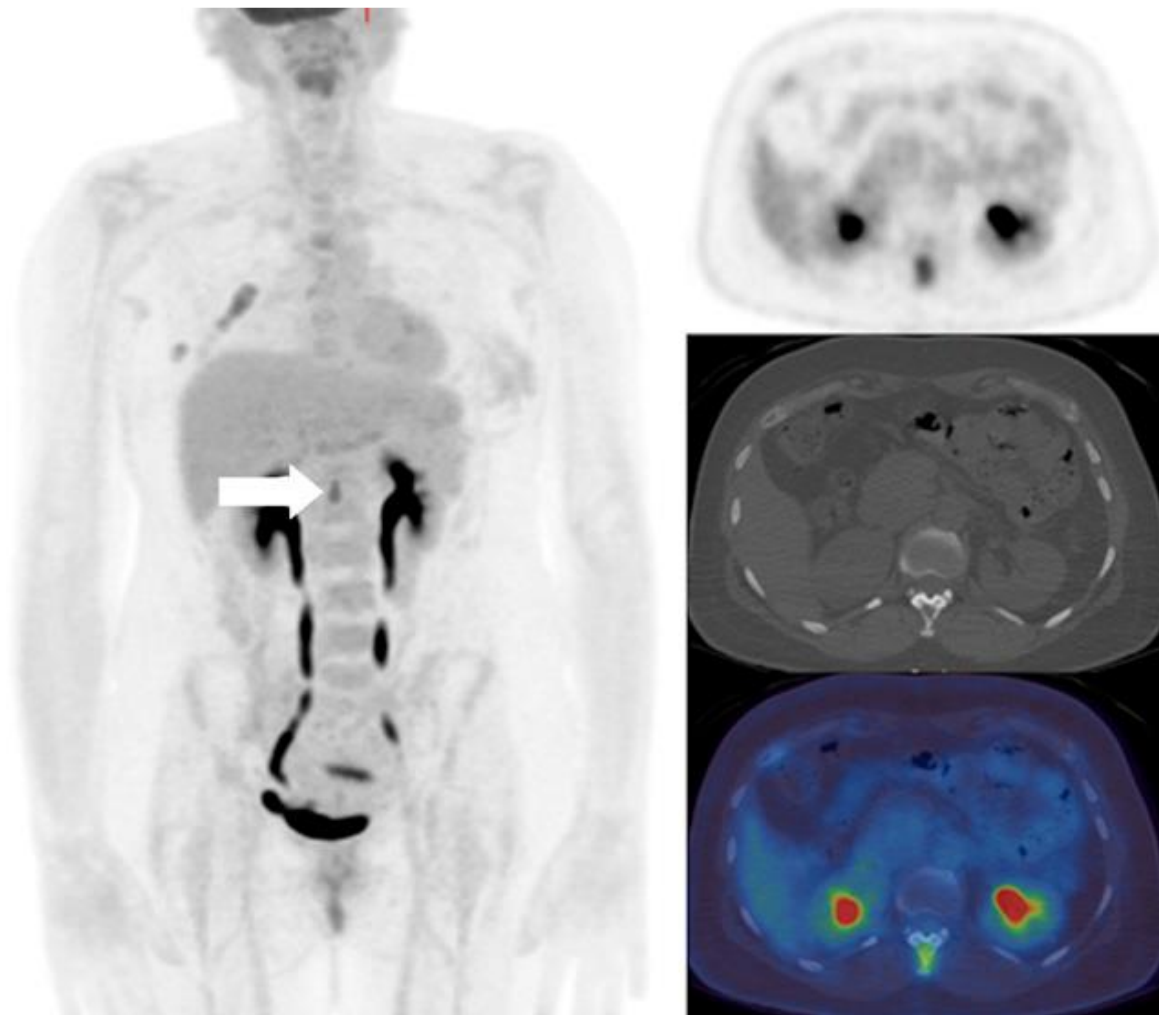


Figure 12 : Projection d'intensité maximale de la TEP/TDM au 18F-FDG et TEP au 18F-FDG axial, TDM, et des coupes TEP/TDM fusionnées (à droite, de haut en bas) montrant une absorption anormale dans le processus épineux T12 (flèche) et à T4 chez une femme de 48 ans atteinte d'un cancer du sein métastatique. [74]

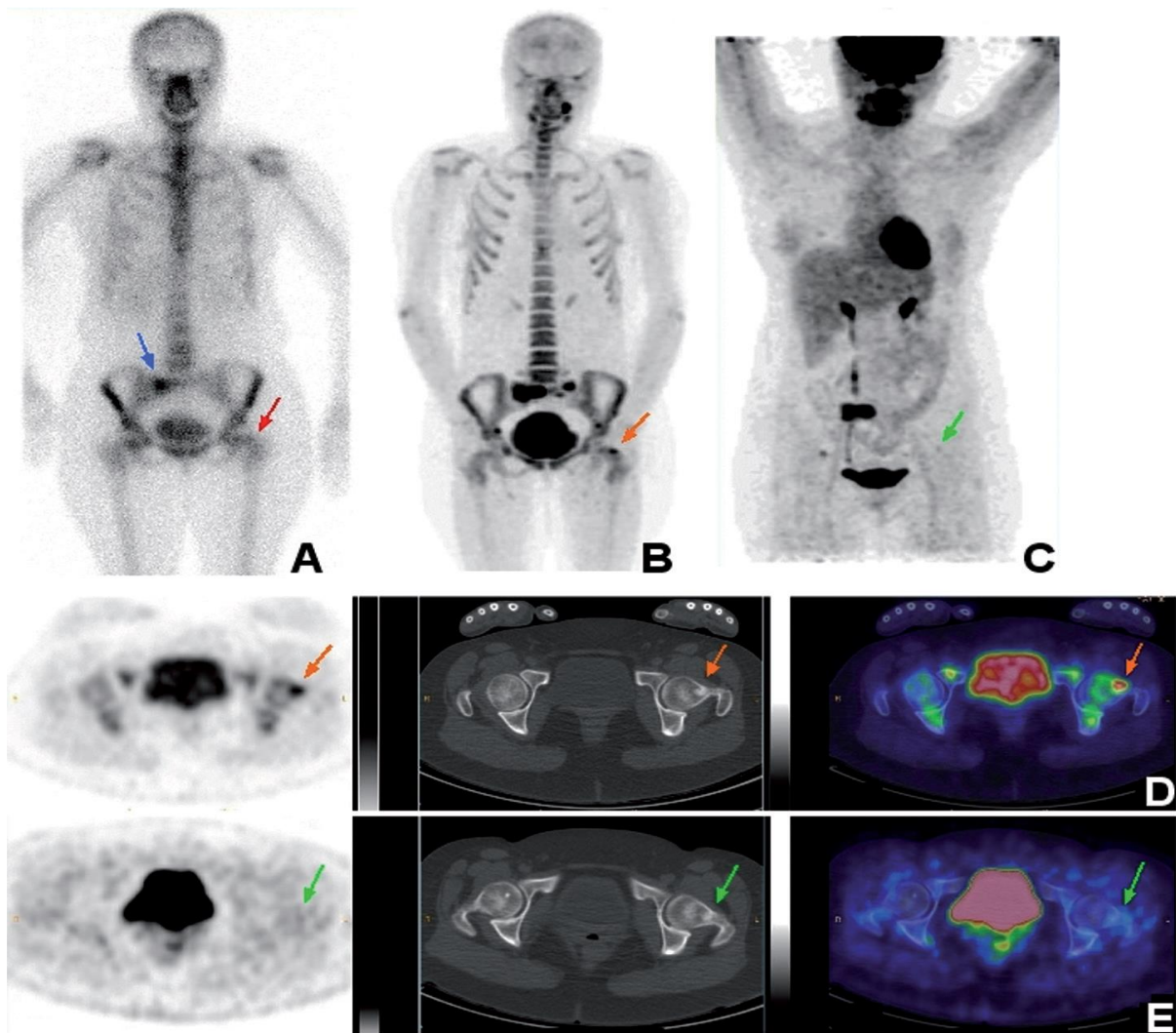


Figure 13 : Images en scintigraphie planaire

(A), en TEP/TDM au [18F]NaF (B : une vue de la TEP au [18F]NaF en 3-D; D : une coupe transverse centrée sur les cols fémoraux de la TEP, TDM et des images TEP/TDM fusionnées) et en TEP/TDM au FDG (C : une vue du PET au FDG en 3-D; E : une coupe transverse centrée sur les cols fémoraux de la TEP, TDM et des images TEP/TDM fusionnées) d'une patiente atteinte d'un cancer du sein en récurrence osseuse. Une lésion métastatique de l'aileron sacré droit a été mise en évidence en scintigraphie osseuse (A : flèche bleue). La TEP/TDM au [18F]NaF montre des lésions supplémentaires dont une lésion condensante du col fémoral gauche (B et D : flèches oranges) non visible en scintigraphie (A : flèche rouge) ou sur la TEP/TDM au FDG réalisée au même moment (C et E : flèches vertes).[68]

5. Indications des techniques d'imagerie dans l'évaluation de la réponse au traitement

Créés en 2000, les critères RECIST («Response Evaluation Criteria in Solid Tumors») sont maintenant le standard d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides par imagerie. Dans le cas des MO souvent non mesurables, ces critères, basés sur les modifications de taille estimée par imagerie conventionnelle (TDM ou IRM), ne sont pas applicables.

Récemment révisés (RECIST 1.1), les critères RECIST autorisent toutefois l'évaluation de MO lorsqu'il existe une composante tissulaire molle mesurable.[76]

Des auteurs ont récemment proposé un nouveau système d'évaluation des MO («MD Anderson classification» ou MDA) prenant en compte l'imagerie par TDM ou IRM.[77] L'évaluation de la réponse est basée, en TDM, sur la sclérose de lésions osseuses au départ lytiques. En IRM, elle se base sur une mesure de la taille des lésions. Ils ont rétrospectivement évalué une population de 41 patientes atteintes de cancer du sein avec MO.

Dans l'évaluation de la réponse thérapeutique, l'intérêt de la TEP/TDM au FDG a été démontré dans le traitement des lymphomes de haut grade.[68]

Il permet d'évaluer directement et précocement la réponse métabolique du tissu tumoral au traitement systémique. La TEP/TDM au FDG pourrait donc devenir une alternative intéressante dans l'évaluation de la réponse au traitement des MO du cancer du sein puisque jusqu'ici, aucune technique d'imagerie conventionnelle n'a permis d'aboutir à un consensus. [78]

Le groupe de travail qui a récemment modifié les critères RECIST a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment d'évidence et de standardisation pour introduire la TEP dans l'évaluation de la réponse au traitement. Il recommande toutefois une TEP au FDG pour confirmer une éventuelle progression de la maladie. [76] Dans le cas des MO du cancer du sein, l'évaluation de la réponse au traitement par TEP au FDG n'est toutefois possible que si les MO sont initialement avides en FDG.

La figure ci-dessous (Figure 13) est un exemple de TEP/TDM au FDG réalisé avant et après l'introduction d'un nouveau traitement systémique chez une patiente atteinte d'un cancer du sein avec MO. [68]

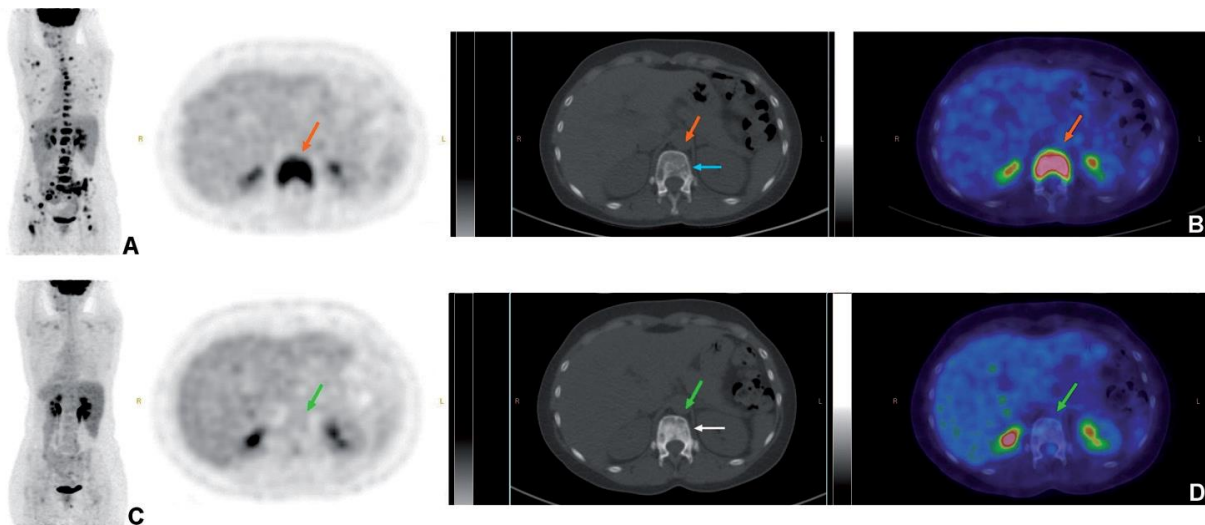


Figure 14 : Une patiente atteinte d'un cancer du sein diagnostiqué en 2003 récidive au niveau du compartiment osseux en 2007. Elle progresse sous traitement systémique et une nouvelle chimiothérapie (capécitabine ou Xeloda®) est débutée en 2010. Une TEP/TDM au FDG est réalisé avant l'introduction de ce nouveau traitement dans le but de suivre l'efficacité thérapeutique

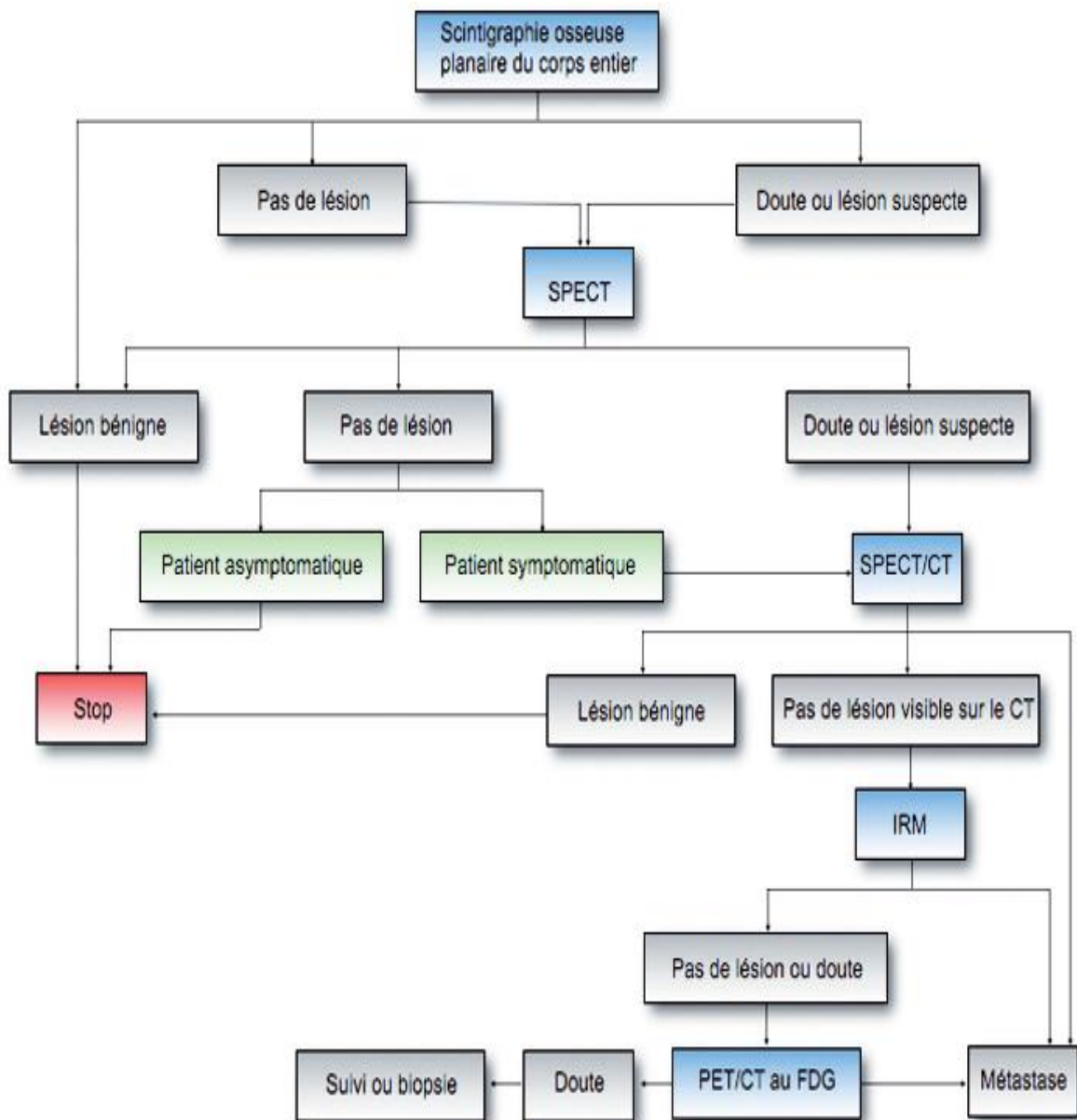
A : une vue en 3 dimensions de la TEP au FDG montrant de multiples métastases osseuses intensément hypermétaboliques;

B : TEP, TDM et images TEP/TDM fusionnées en coupes transverses centrées sur une métastase de la douzième vertèbre dorsale pointée par des flèches oranges). Une seconde TEP/TDM au FDG est réalisé 5 mois après l'introduction du nouveau traitement

C : une vue en 3 dimensions du TEP au FDG;

D : TEP, TDM et images TEP/TDM fusionnées en coupes transverses centrées sur la métastase de la douzième vertèbre dorsale pointée par des flèches vertes). La TEP/TDM au FDG de contrôle montre une réponse métabolique des métastases osseuses, au départ intensément hypermétaboliques. Les images TDM de la TEP/TDM réalisée après traitement montrent une sclérose

(D : flèche blanche) des lésions métastatiques au départ à prédominance lytique (B : flèche bleue). [68]



Algorithme 1 : Propositions d’algorithme de détection des métastases osseuses du cancer du sein par imagerie. [68]

V. BIOLOGIE

Plusieurs types de dosages biologiques sériques et urinaires ont été étudiés et évalués dans l'exploration des MO. On les regroupe principalement en deux familles : les marqueurs tumoraux et les marqueurs biochimiques du remodelage osseux.

D'autres types de dosages biologiques usuels peuvent être utiles dans le diagnostic des MO et de leurs complications. C'est le cas de l'hémogramme qui est indispensable pour diagnostiquer les cytopénies induites par un envahissement médullaire diffus : la thrombopénie est la plus fréquente (risque hémorragique), suivie de l'anémie (asthénie, dyspnée, risque d'accident ischémique) et de la leucopénie (risque infectieux). Parfois même, en l'absence d'autre cause retrouvée, la découverte de cytopénies sur un bilan biologique peut conduire au diagnostic de MO par la réalisation d'un bilan étiologique complémentaire (imagerie, biopsie ostéomédullaire). Une hypercalcémie peut-être également rapportée dans 3% des cas. [79]

1. Marqueur tumoral CA15-3

Indiqué pour la surveillance du cancer du sein, est élevé dans 80% des stades métastatiques osseux.

Des études ont montré que les dosages sériés du CA 15-3 tous les 3 à 6 mois permettent de porter le diagnostic de récurrence métastatique plus de 4 mois avant l'apparition de signes cliniques. L'augmentation de 50% du taux de CA15-3 même dans des limites normales est très suspecte de traduire une récurrence.[80]

Selon Antoine, il y aurait une très bonne corrélation entre le taux de CA15-3 et la réponse au traitement, et on admettrait une corrélation positive lorsque le CA15-3 régresse de plus de 50% en cas de réponse objective, augmente de plus de 25% en cas de progression et reste stable (moins de 25% de variation) en cas de stabilisation de la maladie. [81]

Par contre, plus récemment, Rossi.L et al ne recommandent pas le marqueur tumoral CA15-3 pour la surveillance vu sa faible sensibilité (30%) et sa non-spécificité à l'os. [82]

2. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Les MO s'accompagnant de perturbations du remodelage osseux, les marqueurs du remodelage osseux peuvent donc avoir un intérêt dans leur prise en charge. Ces marqueurs sont soit des composants de la matrice osseuse libérés lors de la résorption ou de la formation osseuse, soit la mesure d'une activité enzymatique spécifique des ostéoblastes ou des ostéoclastes. Ils sont divisés en marqueurs de formation et marqueurs de résorption osseuses (Tableau 2) [58]

2.1. Marqueurs de formation

Les principaux marqueurs de formation osseuse comprennent les dosages sériques : des phosphatases alcalines totales (PAL) et plus spécifiquement des phosphatases alcalines osseuses (PAO), du propeptide C-terminal du procollagène de type I (PICP), du propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP), de l'ostéocalcine (OC), de l'ostéopontine (OPN) et de la sialoprotéine osseuse (BSP).

2.2. Marqueurs de résorption

Les principaux marqueurs de résorption osseuse comprennent les dosages sériques de l'isoforme 5b de la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique

(TRACP5b), de l'ostéoprotégérine (OPG) et du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ -B (RANKL), les dosages urinaires de l'hydroxyproline, des pyridinolines (uPYD) et des désoxypyridinolines (uDPD), et les dosages sériques et urinaires des télopeptides C-terminaux (sCTX et uCTX) et N-terminaux (sNTX et uNTX) du collagène de type I, ainsi que le dosage sérique des CTX générés par les métalloprotéases (CTX-MMP, autrement appelé ICTP).

Tableau 2 : principaux marqueurs de remodelage osseux

Marqueurs de formation osseuse	
Sanguins	
Phosphatases alcalines totales (PAL)	
Phosphatases alcalines osseuses (PAO)	
PICP	
PINP	
Ostéocalcine (OC)	
Ostéopontine (OP)	
Sialoprotéine osseuse (BSP)	

Marqueurs de résorption osseuse	
Sanguins	Urinaires
TRACP5b	Pyridinolines (PYD)
Ostéoprotégérine (OP)	Désoxypyridinolines (DPD)
sCTX	uCTX
sNTX	uNTX
ICTP (CTX-MMP)	Hydroxyproline
RANKL	Calciurie
Calcémie	

• **Intérêt :**

Un biomarqueur idéal des métastases osseuses devraient avoir: un rôle diagnostique (en termes de détection de la présence de métastases osseuses), une valeur pronostique précoce (par exemple, estimer le risque qu'un patient atteint d'une métastase osseuse précoce de développer une métastase osseuse) tardivement une valeur pronostique (par exemple, estimer le risque de progression des métastases osseuses ou développer un évènement osseux) ou une valeur prédictive (par exemple, estimer la probabilité de réponse aux traitements ciblés pour la métastase osseuse).

Certains marqueurs de remodelage osseux ont été étudiés comme **marqueurs diagnostiques** des métastases osseuses du cancer du sein. Par exemple, la phosphatase acide résistante au tartrate (TRACP) et le pro-peptide N-terminal pro-collagène de type 1 (PINP) ont augmenté de manière significative en présence de métastases osseuses, en particulier lorsque les métastases osseuses étaient > 7, avec des résultats discordants. L'activateur du récepteur du rapport facteur nucléaire KB-ligand / ostéoprotégérine aurait également augmenté de manière significative dans les métastases osseuses du cancer du sein, avec une sensibilité et une spécificité de 73% et 72%, respectivement.[82] Cependant, la spécificité, la sensibilité et l'efficacité diagnostique sont sous-optimales et les marqueurs de renouvellement osseux n'ont pas encore de rôle diagnostique dans la pratique clinique courante, où les techniques d'imagerie sont privilégiées.

Certains marqueurs de remodelage osseux tels que la phosphatase alcaline sérique osseuse (sBALP) et le N-télopeptide urinaire de collagène de type 1 (uNTX) ont été étudiés comme **marqueurs pronostiques**.

Coleman et ses collègues ont signalé une corrélation significative entre sBALP et uNTX et la présence d'événements osseux chez 1824 patientes sous zolendronate ou pamidronate pour les métastases osseuses. [55] De même, Brown et ses collègues ont démontré une corrélation significative entre les niveaux élevés de sBALP et uNTX au départ et le risque d'événements osseux chez les patientes sous bisphosphonates.[83]

Inversement, chez les patientes avec des niveaux de base élevés d'uNTX, la normalisation de cette valeur pendant le traitement aux bisphosphonates était significativement corrélée avec moins d'événements osseux ou un risque de décès. De plus, chez les patientes dont les taux de NTX se situent dans la plage normale pendant toute la durée du traitement, le risque de décès ou d'événements osseux est réduit (40 à 68%) par rapport à ceux dont les taux de NTX sont élevés. [83]

Peu d'essais ont étudié le rôle potentiel des marqueurs de remodelage osseux dans la prédiction de l'efficacité des modificateurs osseux tels que les bisphosphonates ou le denosumab dans les métastases osseuses du cancer du sein. La plupart des données proviennent d'essais cliniques randomisés qui incluaient des patientes présentant différentes tumeurs malignes, dont le cancer du sein. [84]

Coleman et ses collègues ont rapporté que chez les patients atteints de tumeurs malignes diverses ou de myélome multiple et avec un taux de base de NTX > 100 nmol / mmol de créatinine, il y avait une réduction significative du risque de décès de 31% si un traitement au zolendronate était administré. Cependant, ces résultats doivent être validés sur des populations plus importantes avec des métastases osseuses du cancer du sein. [84]

De plus, certains traitements concomitants ou caractéristiques intrinsèques des patients (par exemple l'âge, le sexe, la comorbidité, etc.) ainsi que des variations saisonnières peuvent interférer avec les niveaux des marqueurs de remodelage osseux influençant l'évaluation. [82]

Tableau 3 : Principales publications ayant étudié les marqueurs du remodelage osseux chez les patientes atteintes de métastases osseuses du cancer du sein. Pour chaque publication sont présentés les marqueurs trouvés intéressants, ceux n'ayant pas montré d'intérêt suffisant et les situations dans lesquelles cela a été montré (détection des MO, pronostic, évaluation de la réponse aux traitements cytotoxiques et évaluation de la réponse aux Inhibiteurs de Remodelage Osseux). [58]

Premier auteur	Date	Type de cancer	Marqueurs intéressants	Marqueurs non intéressants	Situation étudiée
Tähtelä	1996	Sein	PINP, ICTP		Détection Réponse
Blomqvist	1996	Sein	ICTP, PICIP		Réponse
Body	1997	Sein	Hydroxyproline, DPD, Calciurie	PAL, OC	Réponse IRO
Vinholes	1999	Sein	NTX		Réponse
Wada	1999	Sein	TRACP5b		Détection Réponse
Walls	1999	Sein	PYD, DPD		Réponse
Shimozuma	1999	Sein	CTX, PYD, DPD, PAO, PICIP, OC		Détection
Koizumi	1999	Sein	ICTP		Réponse
Ramaswamy	2000	Sein	PAO		Détection
Demers	2000	Sein, prostate, poumon, etc.	PAO, PICIP, PYD, DPD, uNTX, uNTX		Détection Réponse
Ulrich	2001	Sein	NTX, CTX, PAO		Détection
Wada	2001	Sein	CTX, NTX, TRACP5b, PAL		Détection
Seibel	2002	Sein		Calcémie, PAL, PAO, OC, PICIP, NTX, CTX, Calciurie, PYD, DPD	Détection
Koizumi	2003	Sein	Revue		Réponse IRO
Chao	2004	Sein	TRACP5b, PAO		Détection
Ali	2004	Sein	NTX		Pronostic
Pectasides	2005	Sein	sNTX, PAO		Détection
Palma	2005	Sein	Revue		Détection Réponse
Leeming	2006	Sein, prostate, poumon	α -CTX, β -CTX, NTX, ICTP, BSP, TRACP5b	RANKL, OPG	Détection
Clemens	2006	Sein	CTX, NTX (revue)		Réponse
Voorzanger-Rousselot	2006	Sein	TRACP5b, CTX, PICIP		Détection
Chung	2006	Sein	TRACP5b, NTX, PAO		Réponse
Lipton	2006	Sein	Revue		Réponse
Oremek	2007	Sein, ovaire	PINP		Détection
Tsai	2007	Sein	TRACP5b		Réponse
Pollmann	2007	Sein	PINP, OC, CTX		Détection
Zissimopoulos	2009	Sein, poumon, prostate, vessie	ICTP, PICIP		Détection
Lipton	2011	Sein	β -CTX		Pronostic
Clouth	2011	Sein	PINP		Détection
Leeming	2011	Sein, prostate, poumon	PINP		Détection
Korde	2011	Sein	Revue		Pronostic
Dean-Colomb	2013	Sein	PINP		Pronostic

3. Autres marqueurs

Plusieurs études ont tenté d'identifier une signature génomique significative pour un risque accru de métastases osseuses du cancer du sein. Un numéro de gènes codant pour des molécules membranaires impliquées dans la liaison aux protéines, ou de gènes pour l'interleukine 1-bêta (IL-1 β) ou pour les récepteurs de l'interleukine 1, ou des gènes codant pour des protéines à doigts de zinc (comme ZNF217) ont été identifiés, tous significativement liés à une plus grande ostéotropie des cellules tumorales.[82] Cependant, ces données proviennent exclusivement d'études précliniques, et il n'y a aucune validation significative dans le contexte clinique à ce jour. Dans l'analyse des échantillons de tumeurs du sein de 724 patientes inscrites à l'essai AZURE (mentionné ci-dessus), une forte expression de la protéine de macrophagécapping (CAPG) et du membre 1 de la protéine contenant le domaine PDZ (GIPC1) était significativement corrélée avec le risque de développement de métastases osseuses et avec l'efficacité du zolendronate dans la prévention des métastases osseuses. [84]

Ainsi, le biomarqueur combiné CAPG / GIPC1 est l'un des biomarqueurs les plus prometteurs de la réponse aux bisphosphonates, bien que des études plus approfondies soient nécessaires pour valider son utilisation dans la pratique clinique actuelle. [85]

Actuellement, aucun biomarqueur spécifique aux os n'est utilisé dans la pratique clinique. En fait, les directives de l'American Society of Clinical Oncology ne recommandent pas l'utilisation de biomarqueurs biochimiques comme surveillance du traitement, en raison du manque de preuves solides dérivant d'études publiées. [86]

VI. ANATOMO-PATHOLOGIE

1. Techniques de biopsie

Le diagnostic positif de métastases osseuses est un diagnostic anatomopathologique. La biopsie osseuse est une procédure sûre et peu coûteuse, doit être faite après un bilan d'imagerie complet, assurant ainsi le diagnostic de métastases osseuses. [80]

Plusieurs techniques sont utilisables :

1.1. La ponction biopsie percutanée : (figure14)

Elle est la technique la plus utilisée dans le diagnostic des métastases osseuses.

Elle est pratiquée sous anesthésie locale, sous contrôle radiologique et tomodensitométrique (figure 15), soit à l'aiguille, soit de préférence avec un trocart, car la ponction aspiration à l'aiguille ne permet qu'une étude cytologique et non pas histologique. [87]

Elle est indiquée en cas de foyer unique suspect, de métastases inhabituelles par leurs aspects radiologiques ou leur évolution.

La biopsie percutanée a l'avantage de ne pas aggraver la dissémination dans les parties molles et à distance. Mais elle a l'inconvénient d'être très fragmentaire, avec le risque de ne pas rapporter de tissu pathologique, de n'examiner qu'une partie de la zone pathologique, d'intéresser un cal en voie de formation, si la fracture n'est pas récente, et d'être responsable d'erreurs diagnostiques graves.

Il ne semble pas utile de renouveler la biopsie percutanée après l'échec de deux prélèvements, ainsi passer directement à la biopsie chirurgicale.[88]

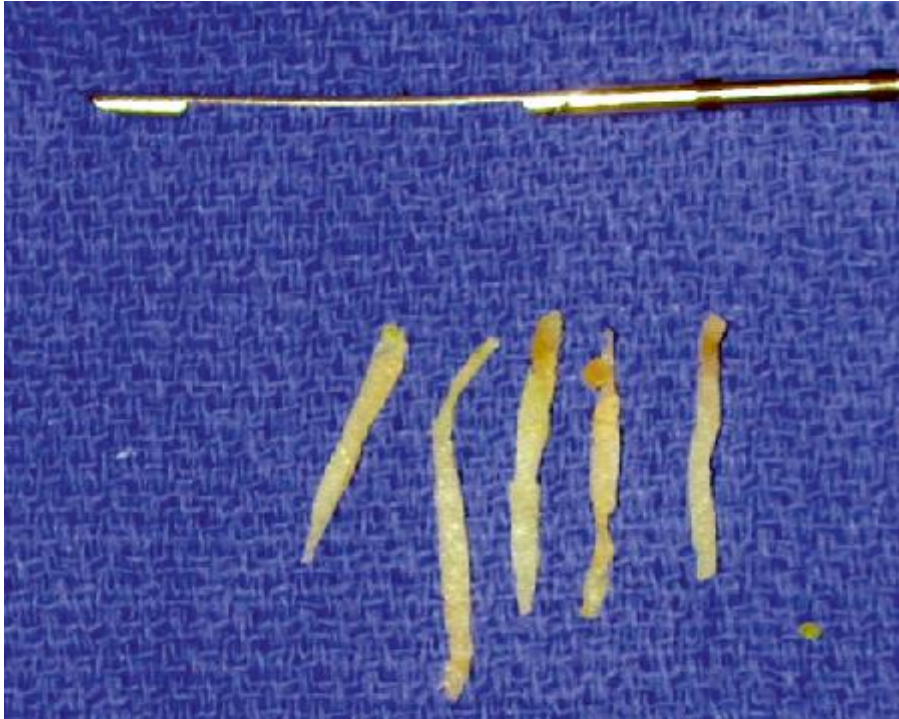


Figure 15 : Biopsie percutanée : L'aiguille de biopsie centrale avec des échantillons représentatifs. [89]

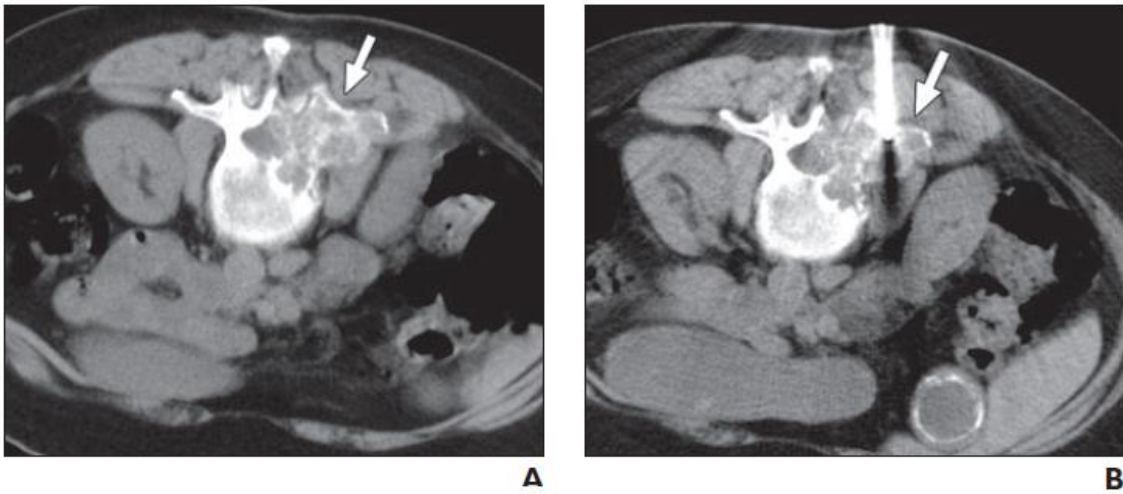


Figure 16 : Biopsie scanno-guidée

A. TDM : masse lytique étendue impliquant le pédicule droit et une lame de L2 et s'étendant dans le canal rachidien, le rétrécissant.

B. Biopsie scanno-guidée de la lésion. [88]

1.2. La biopsie extemporanée

Elle ne permet en général pas un diagnostic précis mais une confirmation d'un diagnostic fortement suspecté cliniquement et radiologiquement, donc, aucune décision thérapeutique radicale ne peut être prise sur une biopsie extemporanée. Elle a peu de place dans le diagnostic des métastases osseuses. Elle peut être réalisée lors d'une chirurgie pour fracture pathologique ou de décompression.

Elle fait appel surtout à la cytologie et à l'étude des empreintes cellulaires sur lames et affirme si les prélèvements sont significatifs ou pas. [87]

1.3. La biopsie chirurgicale : (figure 16)

Elle est la méthode la plus fréquemment utilisée après la biopsie per-cutanée, comportant un abord direct, permettant de multiplier les prélèvements de fragments volumineux de l'os pathologique, et d'examiner les parties molles adjacentes.

La biopsie chirurgicale procure un matériel suffisant pour l'examen histologique, permettant d'affirmer le diagnostic et d'orienter le bilan étiologique.

Cependant, elle fait courir un risque hémorragique, d'infection pouvant compromettre le traitement ultérieur et un risque d'augmenter la fragilisation osseuse sur une simple fissure et donc compléter la fracture. [80]



Figure 17 : Biopsie chirurgicale :

(a) Radiographie antéro-postérieure d'une lésion métastatique suspectée dans la diaphyse humérale.

(b) Incision de biopsie ouverte planifiée. [89]

2. Indications de la biopsie

Habituellement, les examens histologiques ne sont pas effectués sur des métastases osseuses d'origine connue.[90] Cependant, une biopsie percutanée (fermée) guidée par imagerie peut être proposée chez les patientes atteintes d'une métastase osseuse provenant d'un carcinome mammaire afin de confirmer la présence de métastases, de révéler une maladie non maligne ou des lésions provenant d'autres tumeurs primaires et de confirmer la concordance (ou discordances) des caractéristiques biologiques de la maladie [91]. La biopsie percutanée peut révéler un processus non malin insoupçonné ou un autre cancer primaire ; en outre, la technique peut confirmer les changements potentiels dans l'expression des biomarqueurs de la tumeur et définir ainsi des marqueurs pronostiques et / ou prédictifs pour le traitement.

Une biopsie diagnostique confirmative doit être obtenue avant l'intervention chirurgicale pour les métastases osseuses présumées, sauf si le patient a un diagnostic préalablement confirmé de maladie osseuse métastatique. Une biopsie préopératoire pour une maladie osseuse métastatique présumée peut prévenir les conséquences dévastatrices du traitement par inadvertance d'une tumeur maligne osseuse primaire comme s'il s'agissait d'un carcinome métastatique.

Même chez les patientes ayant des antécédents de cancer, il n'est ni sûr ni précis d'attribuer automatiquement une lésion osseuse nouvellement identifiée à un processus métastatique. Les biopsies de lésions squelettiques chez des patients ayant des antécédents connus de carcinome révèlent un processus néoplasique différent aussi souvent que 15% du temps.[89]

Même dans le contexte d'une maladie osseuse multifocale, un diagnostic présumé de métastases peut être inexact. Alors que la suspicion clinique de maladie osseuse métastatique est très élevée chez les patients atteints de lésions osseuses multiples, le diagnostic différentiel comprend également le myélome multiple, le lymphome, l'hyperthyroïdie et les cas rares mais identifiés de sarcomes osseux multifocaux [89]. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent la biopsie de la maladie métastatique osseuse dans le cancer du sein lorsque les lésions métastatiques représentent la première récurrence de la maladie et lorsque les caractéristiques tumorales telles que le récepteur aux

œstrogènes (ER), le récepteur de la progestérone (PgR) et le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (HER2) sont inconnus ou ont été initialement négatif.[92]

Les caractéristiques tumorales et les biomarqueurs du carcinome mammaire comprennent ER, PgR et HER2; des études dans la littérature rapportent des changements de biomarqueurs entre les sites primaire et métastatique dans 16–20% pour ER, 33–40% pour PgR et 8–10% pour HER2 . L'utilisation accrue de thérapies ciblées pour le cancer du sein rend ces changements assez importants car en cas de discordances inconnues, la thérapie proposée n'est pas optimale. Amir et al. ont effectué une analyse groupée de deux grandes études prospectives (études BRITS et DESTINY) concluant que les résultats de la biopsie ont modifié la prise en charge chez 15,9% des patients. [93]

- *Contre-indications :*

Selon la Société de radiologie interventionnelle (SIR) concernant la biopsie osseuse, le seuil accepté de taux de complications est de 2% ; en ce qui concerne l'efficacité, la fourchette de succès rapportée est de 76 à 93% et le succès moyen combiné est de 82%. Les contre-indications de la biopsie osseuse comprennent les coagulopathies, les infections cutanées, l'absence de trajectoire sûre, le compromis de la fonction cardiopulmonaire ou l'instabilité hémodynamique et un patient incapable de coopérer.

Spécifiquement pour la colonne vertébrale, les approches proposées incluent les approches transpédiculaire, costovertebrale, vertébrale latérale, trans-orale ou antérieure. Lorsque le squelette périphérique est concerné, une compréhension approfondie de l'anatomie compartimentale est essentielle pour éviter l'ensemencement et d'autres complications potentiellement dévastatrices liées à la biopsie. [88][91][92]

La performance de la biopsie percutanée doit être la norme de soins chez les patients présentant des lésions susceptibles de subir une biopsie. La décision de réaliser une biopsie doit tenir compte du risque, des inconvénients et de l'inconfort du patient.

3. Techniques d'études anatomopathologiques

Le prélèvement obtenu par biopsie est envoyé par la suite au laboratoire d'anatomopathologie, où il passe par un certain nombre de techniques d'études anatomopathologiques afin de pouvoir être analysé.

1. Examen macroscopique :

Une description générale brute de l'échantillon de biopsie doit être donnée, y compris les dimensions, la consistance, la couleur [94]. La présence de nécrose, de thrombus, de caillot de fibrine, de modification myxoïde, de cartilage osseux et de tissu fibreux doit être notée.

2. Fixation et décalcification :

La plupart des échantillons de biopsie nécessitent une fixation d'au moins trois heures. La fixation de formaline tamponnée neutre à 10% est couramment utilisée dans la plupart des laboratoires et convient généralement aux échantillons osseux. Il est important que les échantillons ne soient pas placés dans un congélateur, car cela peut entraîner la formation d'artefacts de cristaux de glace.

Il est parfois utile de recevoir des échantillons frais (non fixés) au laboratoire. Cela permet d'utiliser un certain nombre d'enquêtes spécialisées, le cas échéant. Celles-ci incluent la fourniture de matériel pour le diagnostic des coupes congelées, l'utilisation de fixateurs spécifiques pour l'histochimie et la congélation instantanée des tissus pour les études de génétique moléculaire. Des tissus frais peuvent également être envoyés pour une culture microbiologique ou des études cytogénétiques. [95]

Les petits fragments de biopsie ne contenant que des fragments d'os spongieux ou du tissu tumoral contenant de petites quantités d'os peuvent être décalcifiés et fixés en une nuit grâce à l'utilisation d'acide trichloracétique à 5% ou d'acide éthylène diaminetétracétique (EDTA) dissous dans du formol tamponné à 10%.

Une décalcification avec des solutions d'acide fort (par exemple nitrique) ou faible (par exemple formique) est nécessaire pour le traitement histologique de la plupart des échantillons de tumeurs osseuses. La décalcification est le processus d'élimination des ions calcium des

tissus, ce qui donne des tissus qui peuvent être paraffinisés et sectionnés. [96] Pour raccourcir la période requise pour la décalcification, des échantillons d'une biopsie tumorale qui ne sont pas fortement minéralisés doivent être sélectionnés. Des tranches de 2 à 4 mm d'épaisseur doivent être soumises à la décalcification à partir de grands échantillons. Là où un diagnostic rapide est nécessaire, 5% d'acide nitrique ou 20% d'acide formique peuvent être utilisés pour une décalcification rapide. L'immersion des échantillons de biopsie osseuse dans des acides forts ne doit pas dépasser 24 heures. L'état de minéralisation des spécimens doit être surveillé en permanence. Ceci est généralement effectué par radiographie sur échantillon, mais des tests chimiques (par exemple à l'oxalate de calcium) sont également disponibles pour déterminer le point final de la décalcification. L'EDTA rendu neutre avec une solution d'hydroxyde de sodium élimine le calcium plus lentement mais offre une meilleure préservation des tissus et des détails cytologiques ainsi que l'antigénicité. Il convient de noter que la plupart des colorants auxiliaires peuvent être utilisés sans modification sur les tissus qui sont décalcifiés même dans les acides forts; l'antigénicité de nombreux épitopes courants n'est pas abrogée par la décalcification dans les acides forts [97]. Cependant, les acides forts peuvent interférer avec l'analyse génétique moléculaire [95].

3. Découpage et coloration :

En général, les tissus décalcifiés sont traités de la même manière que les tissus non décalcifiés. Après l'inclusion de la paraffine, les blocs doivent être coupés, placés au congélateur pendant 30 minutes, puis sur un bac à glaçons avant de couper des sections de 3 à 5 μm . Un microtome rotatif standard convient à une utilisation de routine; de plus grandes sections peuvent être coupées sur un microtome de traîneau.

Les colorants à l'hématoxyline-éosine sont utilisés en routine pour le diagnostic morphologique. La formule d'hématoxyline d'Ehrlich ou de Cole est recommandée car elle donne la meilleure coloration différentielle des os calcifiés, des ostéoïdes et des lignes de ciment. D'autres colorants auxiliaires utiles comprennent le PAS (+/- diastase), la réticuline, le bleu de toluidine, le bleu Alcian, Perls, le rouge Congo et Masson-Fontana. [97]

4. Immunohistochimie :

Des tests auxiliaires sont indispensables à la classification précise des lésions osseuses et des tissus mous, en particulier lorsqu'il s'agit de petits types d'échantillons de biopsie. De nombreuses lésions peuvent être diagnostiquées avec précision par une combinaison de microscopie optique conventionnelle et une application judicieuse de colorants immunohistochimiques sélectionnés.

L'immunohistochimie représente une technique auxiliaire de diagnostic de première ligne et peut être réalisée en routine sur des tissus fixés au formol, inclus dans de la paraffine, y compris des biopsies et des blocs cellulaires. Les conditions préalables à l'exécution réussie de l'immunohistochimie incluent un personnel bien formé et un laboratoire équipé d'une collection contemporaine d'anticorps couramment utilisés pour le diagnostic.

L'immunohistochimie est utile pour identifier ou confirmer la nature des cellules d'une tumeur osseuse. L'immunohistochimie est particulièrement utile dans le diagnostic différentiel des tumeurs malignes primaires et secondaires de l'os. [97]

Les immunocolorations pour l'antigène de la membrane épithéliale (EMA) et les kératines (CAM 5.2, AE1 / 3, CK7, CK20, entre autres) sont fréquemment positives dans les tumeurs épithéliales et négatives dans la plupart des lésions mésoenchymateuses. Par conséquent, ils peuvent être utiles pour différencier les métastases des sarcomes osseux primaires. Dans certains cas, des marqueurs immunohistochimiques peuvent être utiles pour identifier le site primaire et le type histologique de la tumeur métastatique. Quelques exemples incluent le facteur de transcription thyroïdienne 1 (TTF-1) pour le cancer du poumon ou de la thyroïde, l'antigène prostatique spécifique (PSA) pour le carcinome de la prostate, les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone pour le cancer du sein, la protéine S-100, HMB-45, ou Melan-A pour le mélanome malin et la chromogranine A pour les tumeurs neuroendocrines. Les études immunohistochimiques ont tendance à être plus souvent positives dans les tumeurs bien à moyennement différenciées. Ils ont une valeur plus limitée dans les tumeurs mal différenciées. [98]

Tableau 4 : Marqueurs HC pour chaque type de tumeur [99]

Tumor types	IHC markers
Breast	Estrogen receptor
	Mammoglobin
	GCDPF-15
	GATA-3
Prostate	PAP
	PAS
Lung	TTF-1
	Napsin A
Kidney	RCC
	PAX 8
	CD10
Thyroid	Thyroglobulin
	TTF-1
HCC	Hepa
Melanoma	Melanin A
	HMB-45
	S100

Activer V

5. Enquêtes accessoires

D'autres enquêtes accessoires peuvent être réalisées sur les prélèvements obtenus par biopsie tel que l'analyse cytogénétique et l'analyse génétique moléculaire. L'identification des altérations moléculaires joue un rôle déterminant dans la compréhension des voies moléculaires pertinentes dans la tumorigenèse et la fusion d'analyses moléculaires dans un cadre de diagnostic. Le développement de l'immunohistochimie spécifique à la mutation peut considérablement améliorer le diagnostic des tumeurs osseuses. [100]

4. Aspects anatomo-pathologiques

4.1. Aspects macroscopiques : [101] (figure 17)

- La consistance peut être ferme, molle, fibreuse, encéphaloïde.
- La couleur varie selon la tumeur d'origine souvent blanchâtre.
- La forme : l'aspect macroscopique de la métastase osseuse dépend également de son caractère ostéolytique ou ostéocondensant :

La forme ostéolytique :

Elle est la plus fréquente, quand les lésions sont minimales, la tumeur est représentée par des îlots arrondis ou polycycliques occupant la médullaire et effaçant la structure spongieuse des lamelles osseuses.

Lorsque les lésions sont étendues, elles se traduisent par une masse tumorale unique ou par des foyers multinodulaires occupant la médullaire et la corticale.

Il est important, sur les pièces d'exérèse, de préciser l'extension du processus tumoral notamment au niveau de la zone de résection ou vers l'articulation. Le tissu tumoral peut paraître ferme, mais il est plus souvent friable avec des foyers de nécrose.

La forme ostéocondensante :

Ces formes sont beaucoup plus rares dans le cancer du sein. Ces métastases ostéocondensantes se prédominent au rachis et à la ceinture pelvienne.

A la coupe, l'os apparaît blanc, jaunâtre, dur et compact. La section de ces lésions est difficile, elle montre un remaniement de la trame osseuse avec une densification médullaire et un épaissement cortical.

La forme mixte :

Cette forme associe simultanément des métastases ostéolytiques et ostéocondensantes, se manifestant par une atteinte squelettique très diffuse.

Ces deux processus ostéolytiques et ostéoblastiques coexistent fréquemment au niveau du cancer du sein.

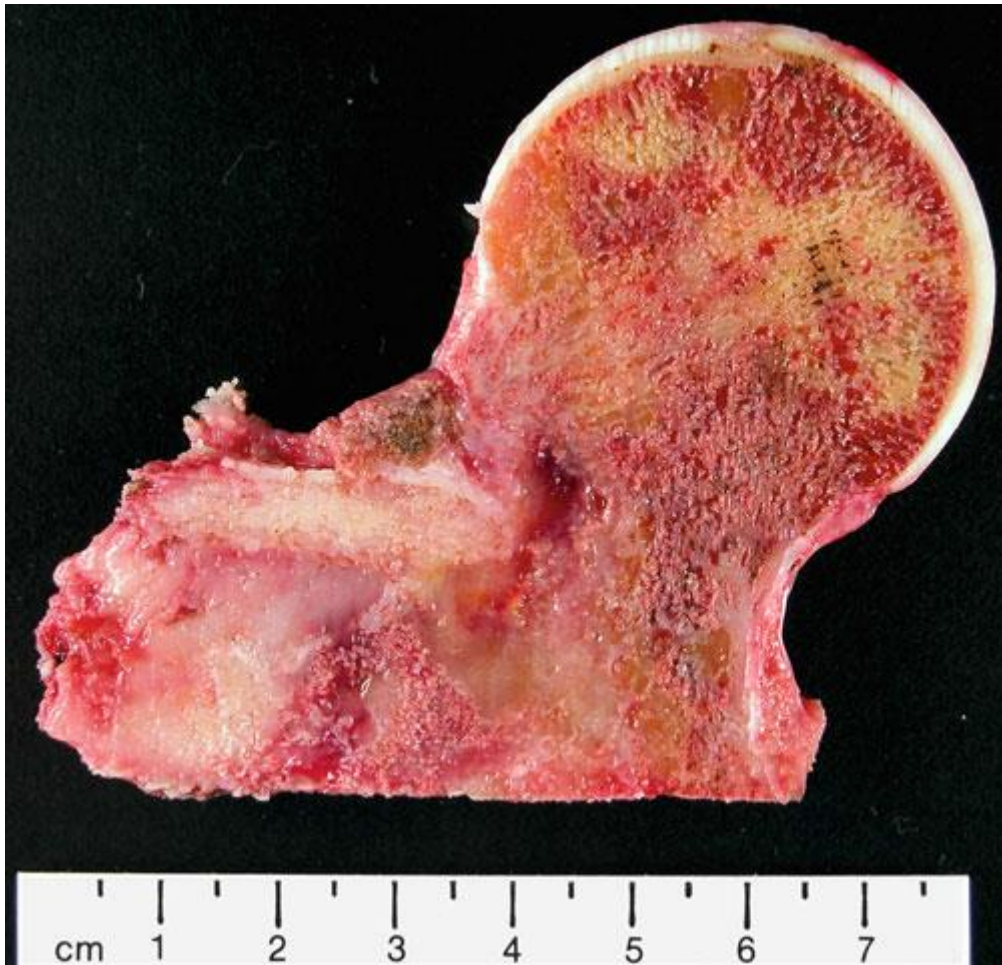


Figure 18 : Coupe transversale du fémur proximal montrant une tumeur d'apparence charnue rose-beige qui remplace une grande partie du cortex et de la moelle centrale : métastase d'un carcinome mammaire. [102]

4.2. Aspects microscopiques : (Figure 18)

Le diagnostic est évident devant la présence d'un tissu épithélial néoplasique au sein du tissu osseux qui un tissu conjonctif. [6]

Autour de cette structure épithéliale, on trouve souvent une réaction conjonctive et inflammatoire intense. Le tissu métastatique répète souvent la cytologie et la structure de la tumeur primitive (carcinome canalaire infiltrant dans 80% des cas, carcinome lobulaire infiltrant ou autre), mais avec un degré de différenciation qui n'est pas toujours identique (il est

anaplasique et/ou modifié par la réaction du tissu conjonctif médullaire et osseux). Les carcinomes métastatiques du sein infiltrant les trabécules osseuses sont composés de cellules épithéliales d'apparence glandulaire avec un pléomorphisme nucléaire modéré à marqué, des nucléoles proéminents et de nombreuses figures mitotiques. [95]

Le stroma tumoral n'a pas de grande particularité à part la fibrose intra médullaire, mais l'étude de la trame osseuse est plus intéressante.

• ***Métastases ostéolytiques : [96]***

Les plus fréquentes, elles sont la conséquence du développement d'un os métaplasique ancré sur les trabécules résiduelles. Ces foyers d'os tissés sont incomplètement minéralisés ; ils sont souvent observés au voisinage de la zone érodée et présentent un aspect candélabre typique avec de fines trabécules contenant de gros ostéocytes. Ils sont responsables de l'aspect flou observé sur les images radiographiques et sont également à l'origine de l'absorption de bisphosphonates marqués par radionucléides utilisés dans les scintigraphies osseuses. Ce phénomène peut être observé car les cellules tumorales ne sécrètent pas d'inhibiteurs d'ostéoblastes.

• ***Métastases ostéocondensantes : [96]***

L'examen histopathologique montre un grand nombre d'ostéoblastes au voisinage des cellules tumorales.

Ils construisent activement des trabécules d'os tissés qui sont ancrées à la surface des trabécules préexistantes et ont tendance à remplir la cavité médullaire sans extension dans les tissus mous (périoste et fibres musculaires)

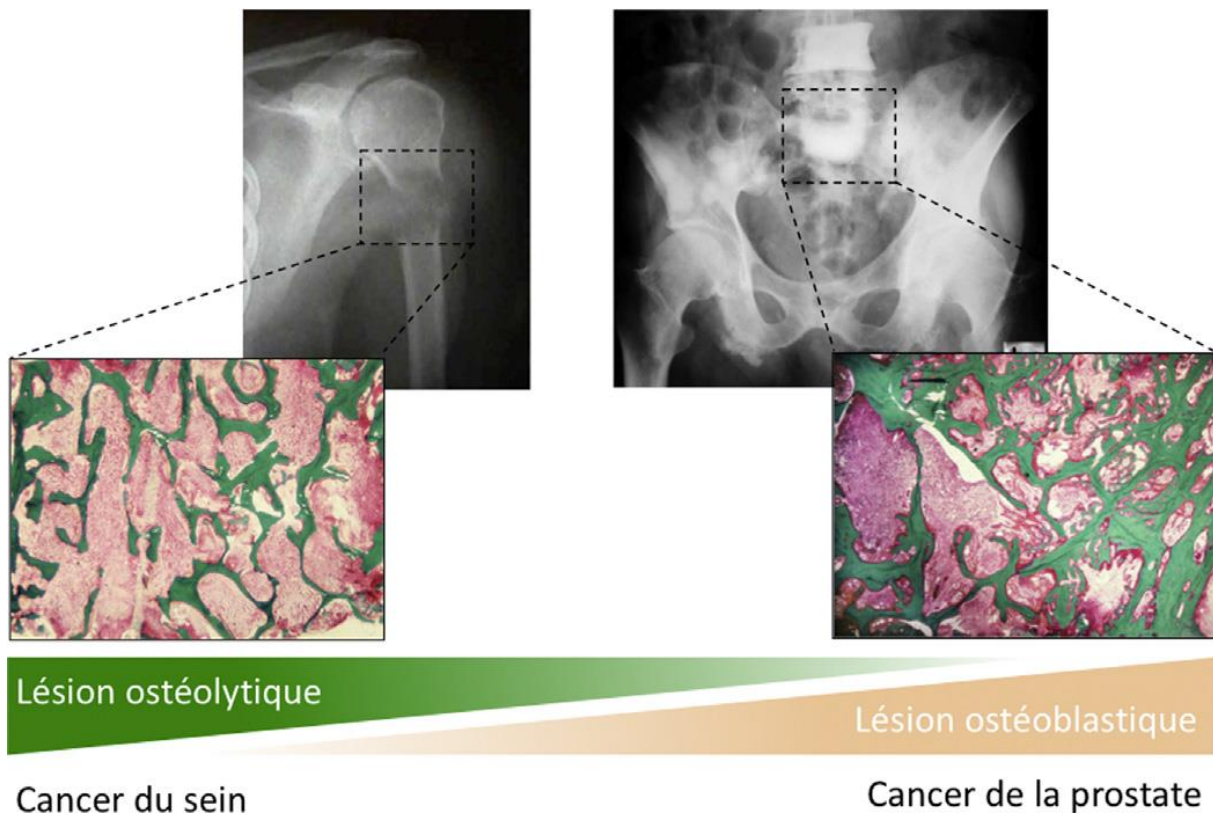


Figure 19 : Aspect des métastases osseuses qui est soit ostéolytique (exemple :cancer du sein), ostéoblastique (exemple : cancer de la prostate) ou mixte. Les coupes tissulaires sont colorées au trichrome de Goldner, ce qui permet une coloration de l'os minéralisé en vert, de l'ostéoïde en rouge et de la moelle osseuse et des cellules tumorales en rose. [29][42]

4.3. Immunohistochimie des métastases osseuses du cancer du sein

Parfois, une lésion osseuse métastatique peut avoir une apparence histologique de tumeurs indifférenciées ne permettant pas une classification pathologique précise à l'aide d'une coloration hématoxyline-éosine. Par conséquent, en utilisant la méthode d'immunohistochimie (IHC) avec des anticorps marqués, il est possible d'identifier l'immunophénotype des cellules métastatiques et de déterminer l'origine de la tumeur primaire [90].

Les colorations d'immunoperoxydase utiles dans le diagnostic des carcinomes métastatiques du sein comprennent CK7 (positif dans la plupart des cas) et CK20 (négatif dans la plupart des cas). [105] (Figure 19) L'association CK7 + / CK20 est caractéristique des carcinomes canaux et lobulaires. La E-cadhérine n'est exprimée que par les carcinomes canaux, alors que la protéine liquide-15 de la maladie kystique macroscopique est un autre marqueur utile, bien que non spécifique. La plupart des cas se colorent également pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, une caractéristique qui différencie les carcinomes du sein des adénocarcinomes pulmonaires métastatiques (qui présentent le même schéma CK7 + / CK20). Le facteur 1 de transcription thyroïdienne est négatif dans la plupart des cas. Lorsque le diagnostic différentiel inclut un carcinome ovarien, une coloration négative pour le produit protéique du gène de susceptibilité tumorale de Wilms 1 (WT1) est cohérente avec le diagnostic d'origine mammaire.[105]

D'autres colorants immunohistochimiques tel que le GATA 3, la mammaglobuline et le GCDFP-15 soutiennent l'origine mammaire du carcinome métastatique.[99] (Figure 23)

L'immunohistochimie permet également de détecter les changements phénotypiques que subit le cancer du sein lors de sa progression vers le système squelettique, afin d'adapter le traitement. La majorité de ces tumeurs sont ER positives, mais un nombre considérable de métastases perdent leurs récepteurs hormonaux et l'expression de HER2 et deviennent triple négatif. Une cohorte réalisée par KULKA.J et al. a montré une différence dans 27% des cas entre les échantillons métastatiques primaires et osseux. Dans une étude préclinique, Hilton et al. ont décrit la faisabilité et l'utilité de l'aspiration de la moelle osseuse et les biopsies de tréphine chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases squelettiques. Ils ont trouvé des différences d'expression de ER et PR entre la tumeur primaire et les métastases osseuses ou médullaires dans 38,5% et 42,3% des cas, respectivement. Plus récemment, une étude utilisant du matériel de biopsie des métastases osseuses du cancer du sein a confirmé des changements communs dans le statut des récepteurs ER et PgR et des changements occasionnels dans le statut Her2. [106][107]

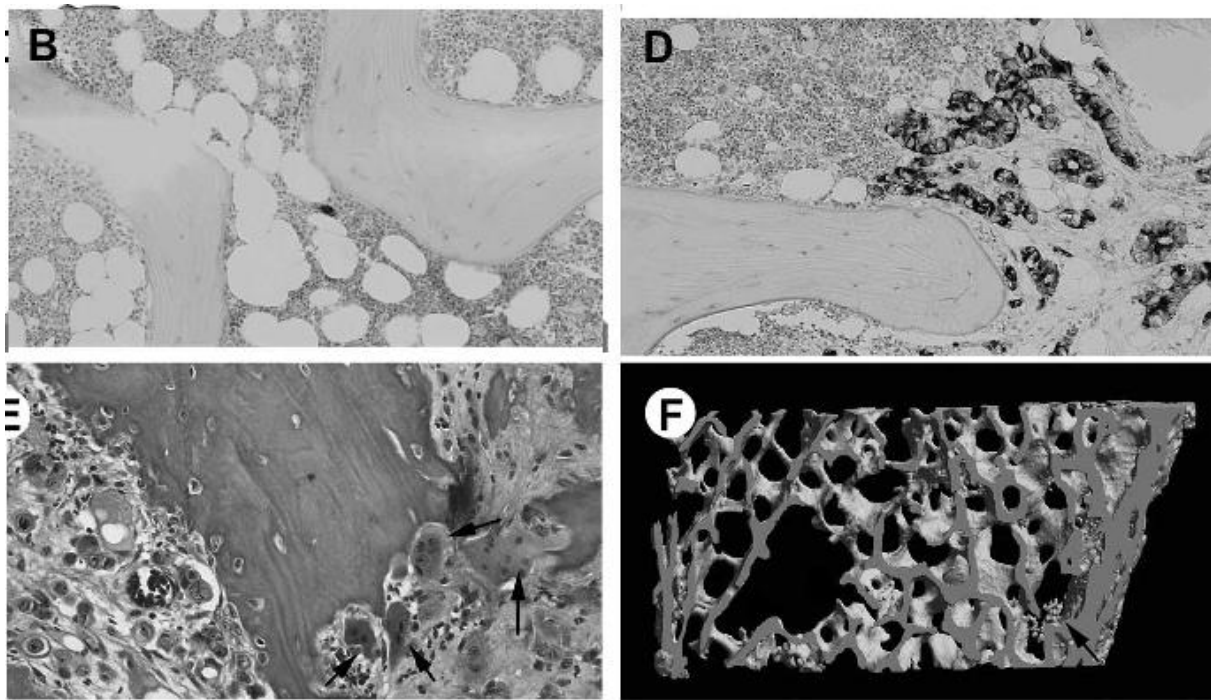


Figure 20 : Métastases ostéolytiques. [104]

B. Identification immunohistochimique d'une seule cellule maligne d'un carcinome du sein identifié par un marquage CK7 ($\times 100$).

D. Étude immunohistochimique d'une invasion métastatique avancée au cours d'un adénocarcinome du sein (marquage CK7, $\times 100$).

E. La résorption osseuse est due aux ostéoclastes survenant au voisinage des cellules malignes dans un cas d'adénocarcinome du sein (flèches) (HPS, $\times 400$).

F. MicroCT d'une métastase ostéolytique montrant la désorganisation de la microarchitecture trabéculaire, l'augmentation des surfaces érodées (pointes de flèches) et des foyers réactionnels d'os métaplasique (flèches)

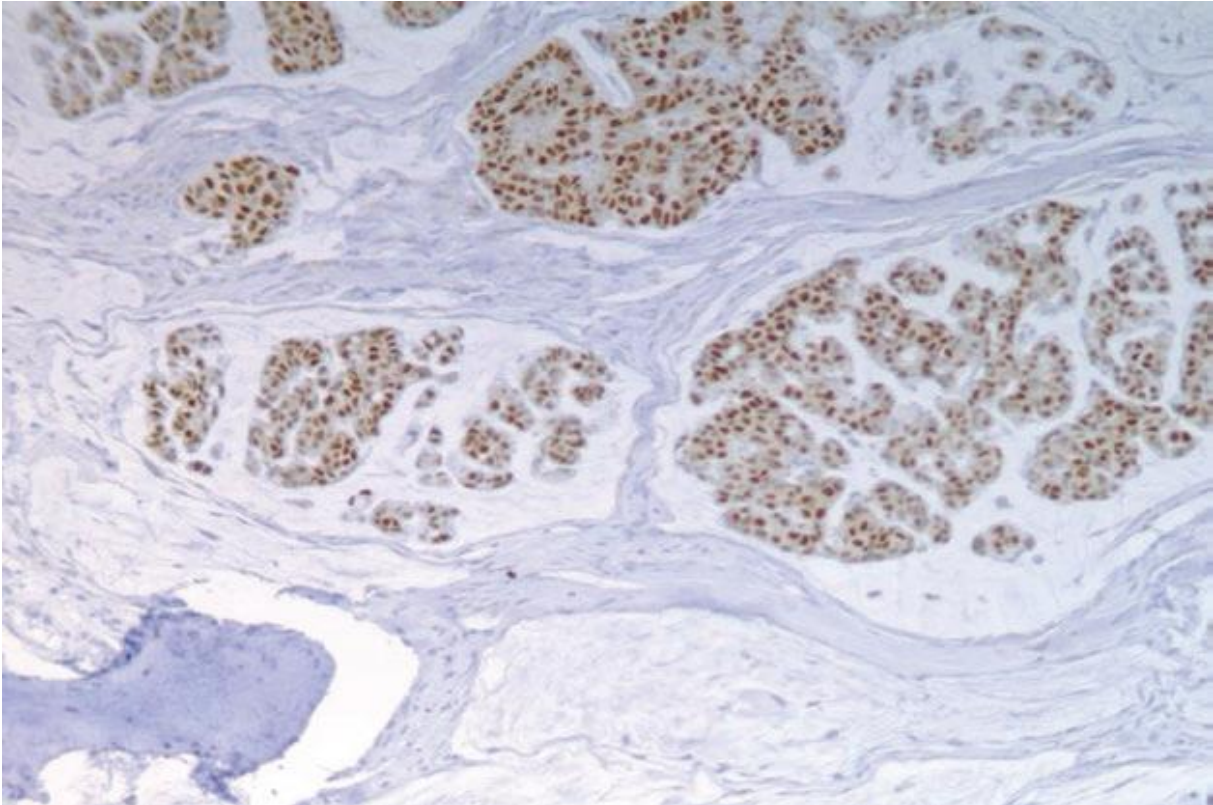


Figure 21 : Récepteurs oestrogéniques. (Oestrogène 20X) La détection immunohistochimique de la présence de récepteurs d'œstrogènes dans ce carcinome mammaire métastatique osseux permet de supposer un diagnostic de la localisation primaire[90]

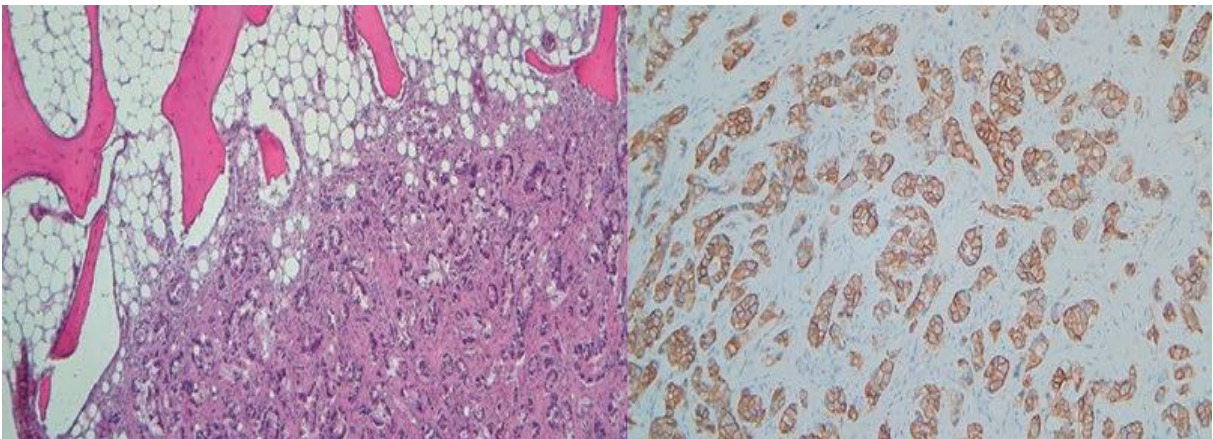


Figure 22 : HER2 (HE 20X gauche, Her2 40 droite) Ce carcinome mammaire métastatique osseux est testé pour l'expression de Her2 comme indicateur prédictif et pronostique [90]

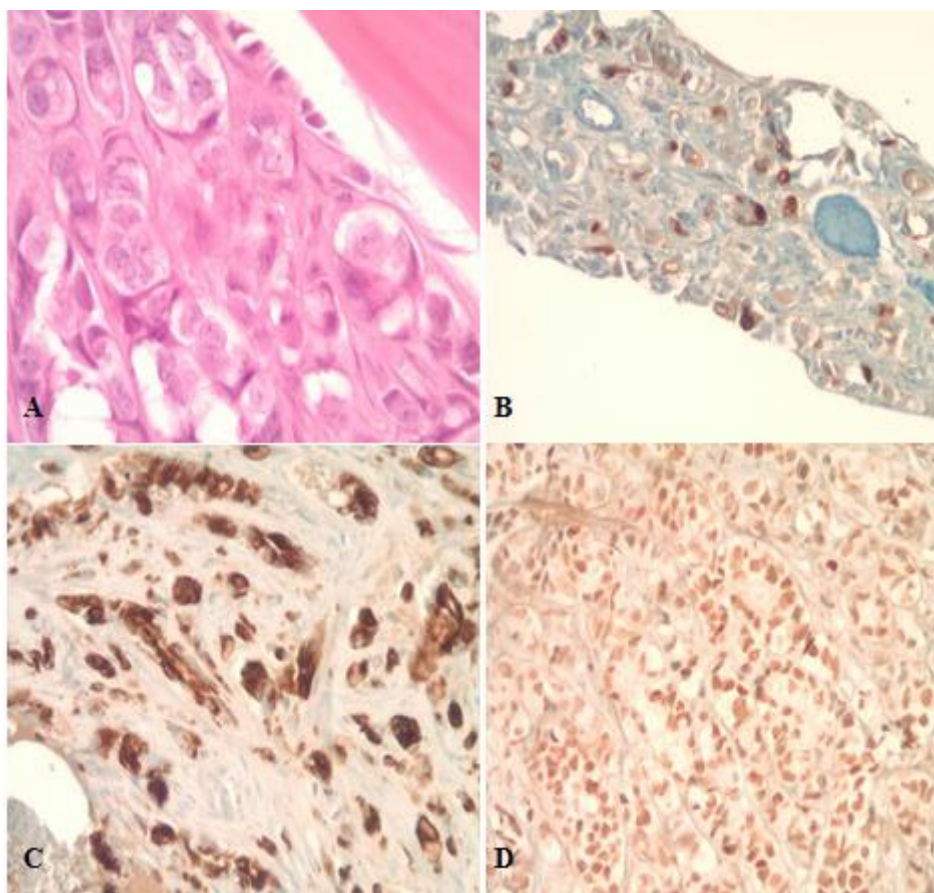


Figure 23 : Carcinome canalaire invasif du sein métastatique à l'os

- A. Carcinome canalaire invasif du sein métastatique à l'os (puissance élevée, 20X);
- B. La coloration immunohistochimique du sein est positive;
- C. L'immuno-coloration cytokératine 7 est positive;
- D. L'immunocoloration des récepteurs des œstrogènes est positive [103]

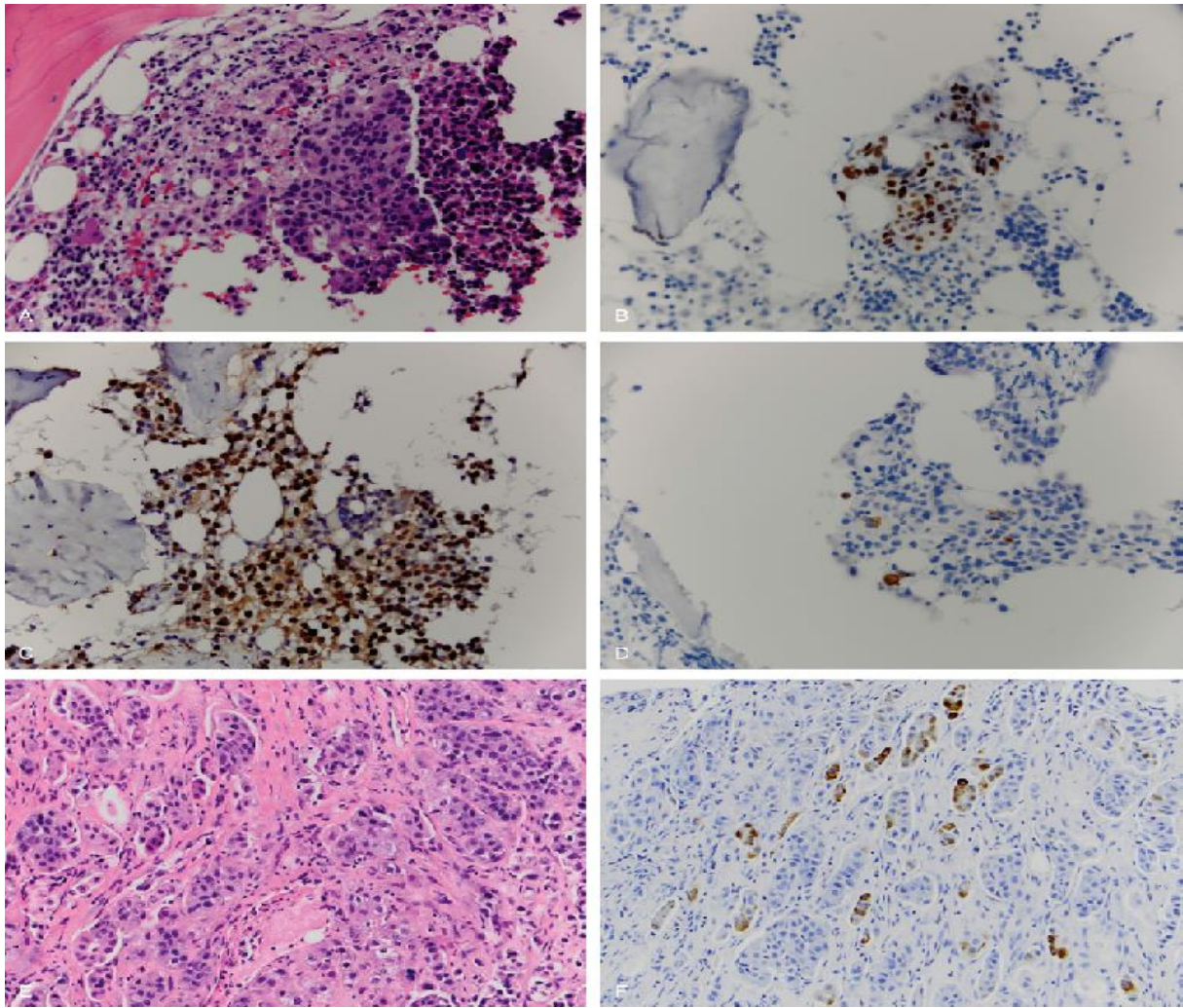


Figure 24 : Immunohistochimie du cancer du sein métastatique à l'os.

(A) Coupe colorée à l'hématoxyline et à l'éosine du cancer du sein métastatique à l'os (grossissement d'origine $\times 400$).

(B) Expression des récepteurs des œstrogènes par immunohistochimie

(C) Expression de GATA 3

(D) Expression focale de la mammoglobine par immunohistochimie

(E) Coupe colorée à l'hématoxyline et à l'éosine d'un autre cas de cancer du sein métastatique à l'os (grossissement d'origine $\times 400$).

(F) Expression de la protéine liquide de la maladie kystique macroscopique (GCDFP-15) par immunohistochimie [99]

VII. TRAITEMENT

Malgré les progrès réalisés dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'os reste le site le plus commun des métastases à distance. Les conséquences des métastases osseuses comprennent une survie réduite, morbidité, douleur et réduction de la qualité de vie.

La prise en charge des métastases osseuses du cancer du sein doit être multidisciplinaire. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles : radiothérapie, chirurgie, radiologie interventionnelle (cimentoplastie, vertébroplastie, radiofréquence, cryothérapie) et traitements systémiques. [108]

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).

Les thérapies actuelles ne sont pas curatives. Les objectifs de la thérapie sont l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie et la prolongation de la survie. [108]

1. Traitements locaux

1.1. Chirurgie

Le rôle de la chirurgie est de contrôler la douleur ou les symptômes neurologiques, stabiliser les fractures, améliorer la fonction et remobiliser les patients.

- *Fractures pathologiques :*

Les fractures pathologiques sont de fortes indications pour les procédures chirurgicales. La survie médiane des patients sans fracture par rapport aux patients avec fracture est significativement plus longue (25 mois contre 10 mois selon une étude réalisée par Wegener et al.), ce qui devrait encourager la chirurgie orthopédique à un stade précoce de la maladie pour prévenir les fractures. [109] 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 (figure 24); 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 (figure 26). Ces fractures répondent plus favorablement au traitement chirurgical que les fractures secondaires aux tumeurs primaires dans d'autres sites. La chirurgie a également un rôle dans la prévention des fractures pathologiques, notamment par fixation prophylactique, en se basant sur le score de Mirel (tableau 5). [110]

Tableau 5 : Score de Mirel pour les fractures pathologiques imminentes

Variable	One point	Two points	Three points
Site	Upper Extremity	Lower Extremity	Peritrochanter
Pain	Mild	Moderate	Mechanic
Lesion	Blastic	Mixed	Lytic
Size (diameter of bone)	<1/3	1/3 to 2/3	>2/3
<7 points = 5% risk of fracture. 8 points = 15% risk of fracture. >9 points = high risk of fracture that requires prophylactic fixation.			

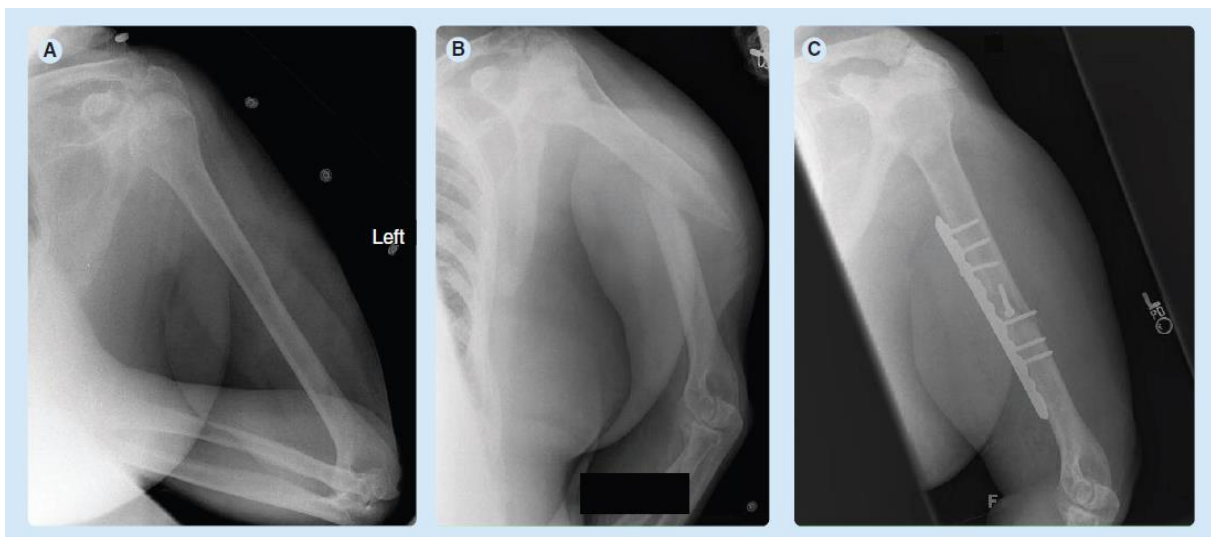


Figure 25 : Fracture pathologique

A : aspect radiographique de la fracture pathologique imminente de l'humérus

B : fracture diaphysaire pathologique de l'humérus gauche

C : aspect radiographique de la réduction ouverte et de la fixation interne de l'humérus gauche avec plaque et vis [110]

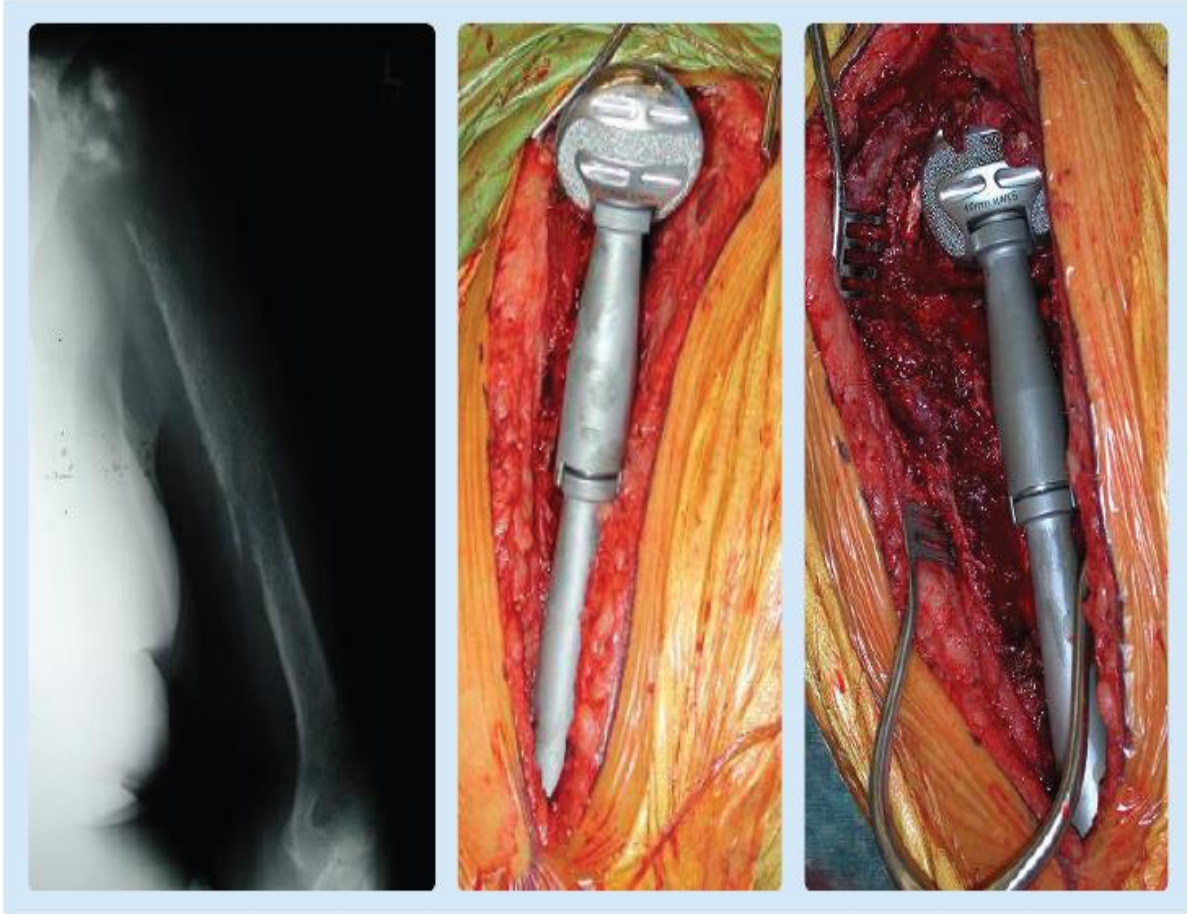


Figure 26 : Fracture pathologique : Radiographie préopératoire montrant une destruction métastatique sévère de l'humérus proximal et des images peropératoires de remplacement total de l'humérus. [110]

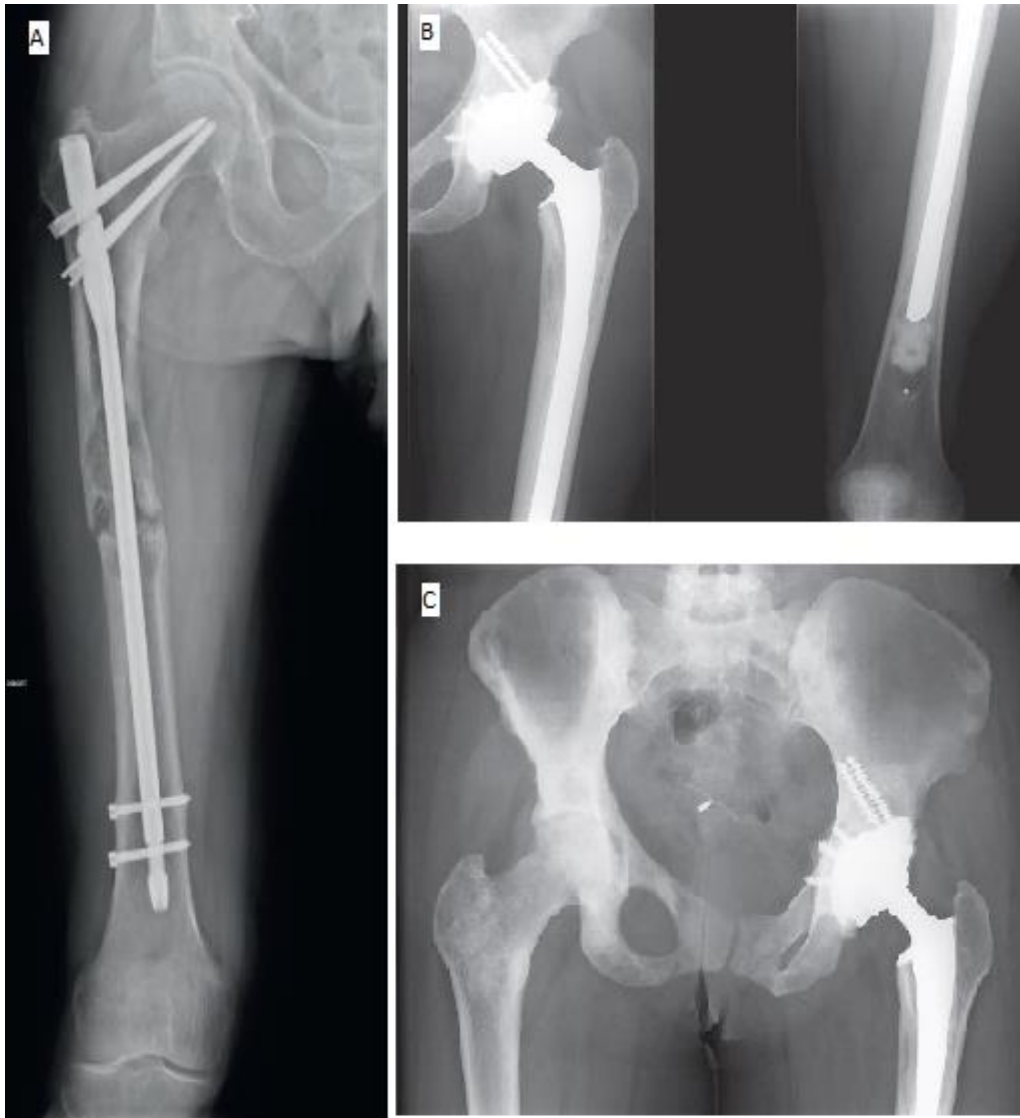


Figure 27 : Traitement d'une fracture pathologique

A. Fémur droit avec enclouage centromédullaire verrouillé sur lésion du tiers moyen de la diaphyse fémorale.

B et C. lésion cervicale fémorale bilatérale sur néoplasie mammaire, symptomatique à gauche, opérée par une prothèse totale de hanche à grande tige, cimentée en prévision de la radiothérapie et avec armature de soutien au niveau du cotyle afin de permettre une verticalisation et une déambulation immédiate. [111]

- *Compression médullaire :*

En cas de compression médullaire, les progrès des techniques chirurgicales permettent une stabilisation de la colonne vertébrale ainsi qu'une palliation des symptômes neurologiques, notamment la douleur et l'impotence fonctionnelle. La chirurgie peut également être complétée d'une laminectomie qui permet d'enlever une ou plusieurs parties postérieures et latérales d'une vertèbre, permettant la décompression des structures neuronales. Comme ces procédures ne conduisent souvent pas à une excision complète de la lésion tumorale, des approches antérieures retardées en combinaison avec une thérapie systémique peuvent être réalisées.[109] Dans une analyse de 125 interventions chirurgicales chez 87 patientes atteintes d'un cancer du sein, les interventions chirurgicales à la colonne vertébrale ont permis de soulager la douleur et de préserver ou d'améliorer la fonction neurologique [112]. Dans une autre étude, la décompression chirurgicale agressive s'est avérée efficace pour obtenir un bon contrôle de la douleur avec des niveaux de douleur préopératoires, évalués avec une échelle visuelle analogique (EVA), passant d'une médiane de 6 à une médiane de 2 après l'intervention. De plus, 85% de toutes les patientes de la population étudiée ont maintenu ou amélioré leur fonction neurologique à 1 an [113].

- *Métastasectomie :*

La chirurgie à visée curative chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une métastase isolée reste controversée. [113] Une étude portant sur l'intérêt de la résection totale de métastases solitaires ou multiples, seuls trois des 19 (16%) patientes présentant des lésions osseuses initialement solitaires ont survécu sans tumeur 5 ans après la chirurgie. D'autres études ont trouvé que les patientes atteintes de lésions osseuses solitaires ont 39% de chances de vivre après 5 ans. Et donc la chirurgie orthopédique chez les patientes présentant des métastases osseuses secondaires au cancer du sein, une résection large n'est probablement pas nécessaire. La chirurgie orthopédique doit être limitée aux patientes dont les fractures imminentes ou réelles ou les complications neurologiques obligent à un traitement chirurgical. [114] (Figure 27)

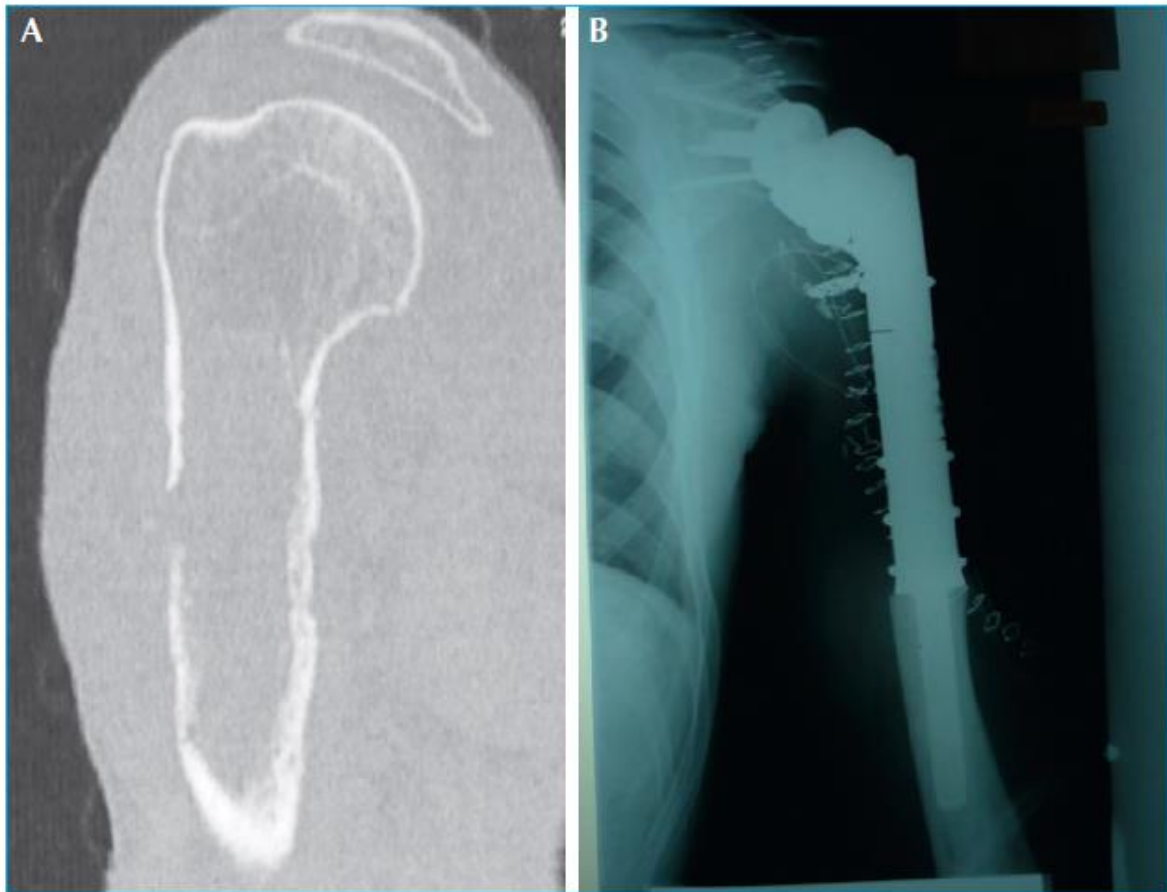


Figure 28 : Métastase unique humérale proximale. Indication d'exérèse carcinologique avec implantation d'une prothèse de reconstruction humérale proximale. [111]

• *Intérêt de la chirurgie mammaire :*

Traditionnellement, la résection chirurgicale d'une tumeur primitive dans un cancer du sein synchrone de stade IV est considérée comme palliative et réservée aux complications locales symptomatiques. Ceci est basé sur des études antérieures montrant que le cancer du sein de stade IV, étant une maladie incurable, est mieux traité par une thérapie systémique. Cependant, au cours des dix dernières années, plusieurs études rétrospectives portant sur le rôle de la chirurgie dans le cancer du sein métastatique ont été signalées, et une tendance générale en faveur du traitement local est apparue. Une méta-analyse récente de 15 études a rapporté une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patientes opérées. [115]

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour justifier ce phénomène, notamment le mécanisme de fin de l'excrétion des cellules métastatiques du cancer primaire, la réduction de la charge tumorale qui rend le traitement systémique plus efficace, l'élimination de certaines molécules pro-inflammatoires ou proangiogéniques produites par la tumeur primaire qui pourraient stimuler la croissance métastatique. De plus, certaines données précliniques indiquent que les facteurs immunosuppresseurs libérés par la tumeur primaire pourraient moduler le système immunitaire et, par conséquent, l'ablation de la tumeur primaire pourrait restaurer l'immunocompétence de l'hôte. Cependant, aucune de ces hypothèses n'a prévalu sur les autres.

Les auteurs ont conclu que la chirurgie radicale de la tumeur primitive améliorerait la survie en général et en particulier des femmes avec des métastases osseuses uniquement. [116]

1.2. Techniques Mini-Invasives

- *Ablation percutanée*

Différentes techniques d'ablation peuvent être classées selon le type d'énergie qu'elles utilisent, y compris l'ablation thermique (laser, radiofréquence (figure 28), ablation par micro-ondes, cryoablation, coblation), électroporation irréversible et échographie focalisée à haute intensité (HIFU) guidée par IRM [91].

L'ablation percutanée peut être proposée comme traitement définitif chez les patients atteints d'une maladie oligométastatique (cinq sites de maladie ou moins) entraînant un impact significatif sur le contrôle de la maladie systémique. Des facteurs tels que la taille et le nombre de métastases, la durée de l'intervalle sans maladie avant le début de la métastase, l'adéquation du traitement de la tumeur primaire et la présence de plusieurs sites métastatiques influencent quels patients atteints d'une maladie oligométastatique sont plus susceptibles de bénéficier de la technique. Barral et al. ont étudié l'ablation thermique (radiofréquence, micro-ondes ou cryoablation) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein souffrant d'une maladie oligométastatique; ils ont conclu que ces techniques sont efficaces pour le contrôle local des tumeurs avec une taille de tumeur >4 cm et un sous-type histologique triple négatif étant associé à un mauvais résultat [117].

L'ablation percutanée permet de réduire la douleur en nécrosant l'interface tumeur – périoste, en décompressant le volume tumoral, en inhibant l'activité des ostéoclastes et en diminuant les cytokines stimulant les nerfs libérés par la tumeur. Spécifiquement pour la douleur cancéreuse chez l'adulte et selon les directives du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), l'ablation percutanée peut être proposée pour la palliation de la douleur dans les cas où il n'y a pas d'urgence oncologique (par exemple fracture pathologique ou maladie épidurale), lorsque le traitement pharmacologique est inadéquat et que la radiothérapie est contre-indiquée ou non souhaitée par le patient [91].

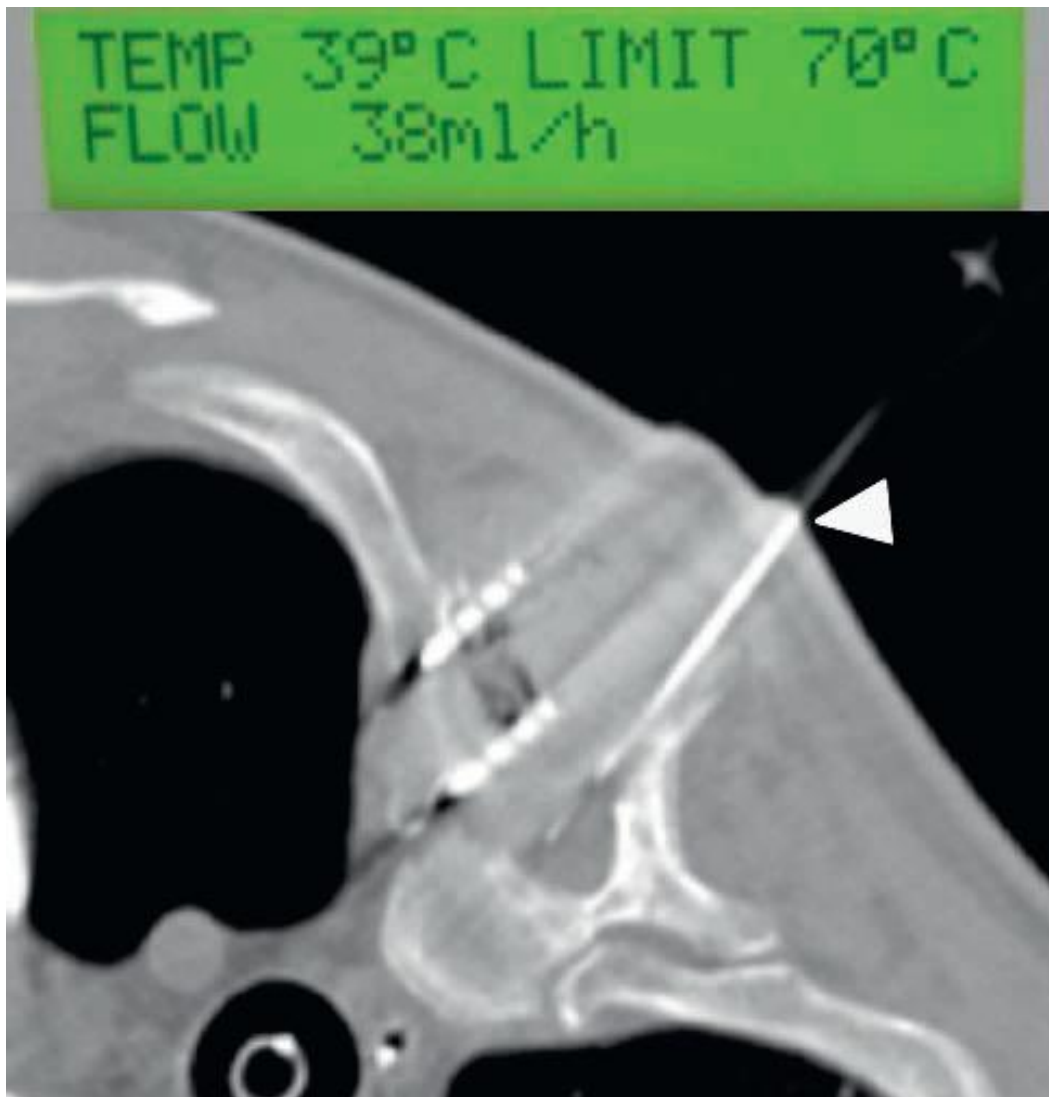


Figure 29 : Ablation par radiofréquence d'une lésion costo-vertébrale droite en T5. [118]

- *Augmentation vertébrale ou vertébroplastie*

L'objectif de l'augmentation vertébrale percutanée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des lésions métastatiques de la colonne vertébrale est de fournir une stabilisation et une réduction de la douleur; dans certains cas (maladie oligométastatique), la technique peut être associée à une ablation pour le contrôle tumoral local]. Le PMMA (polyméthylméthacrylate) est le ciment osseux le plus fréquemment utilisé pour l'augmentation vertébrale; ses caractéristiques physiques spécifiques assurent d'excellentes propriétés de portance axiale qui le rendent idéal pour la restauration osseuse dans le squelette axial. Pour viser le contrôle tumoral local chez des patients oligométastatiques, l'ablation doit précéder l'injection de ciment (Figure 29).

Le taux de réussite (réduction de la douleur et amélioration de la mobilité) de l'augmentation vertébrale percutanée dans la maladie métastatique rachidienne du cancer du sein est d'environ 85%; le taux global de complications (y compris les fuites de ciment, les embolies pulmonaires, les hématomes / hémorragies, les infections, l'hypotension ou la réduction de la fonction myocardique et l'échec du traitement) chez les patients atteints de maladie de la colonne vertébrale métastatique est de 10% [119]. Un grand avantage de ces techniques percutanées est qu'elles peuvent être facilement combinées à une radiothérapie externe, une chimiothérapie ou une hormonothérapie pour une efficacité améliorée [91].

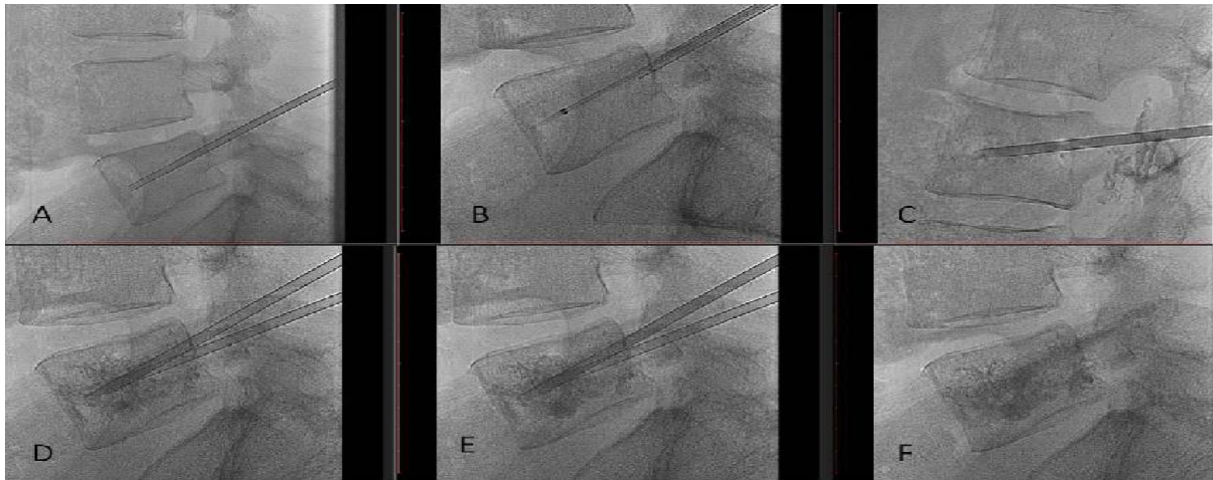


Figure 30 : Augmentation vertébrale : Images fluoroscopiques latérales d'une patiente présentant une lésion lytique du corps vertébral L5 due à un cancer du sein.

- A. Une aiguille de biopsie osseuse est insérée coaxiale dans le trocart pour l'échantillonnage des tissus de biopsie.
- B. Une électrode RF bipolaire est insérée pour l'ablation de la tumeur.
- C. Le trocart est placé dans le tiers antérieur du corps vertébral et une injection de produit de contraste est effectuée.
- D – f. Injection de ciment PMMA guidée par fluoroscopie [91]

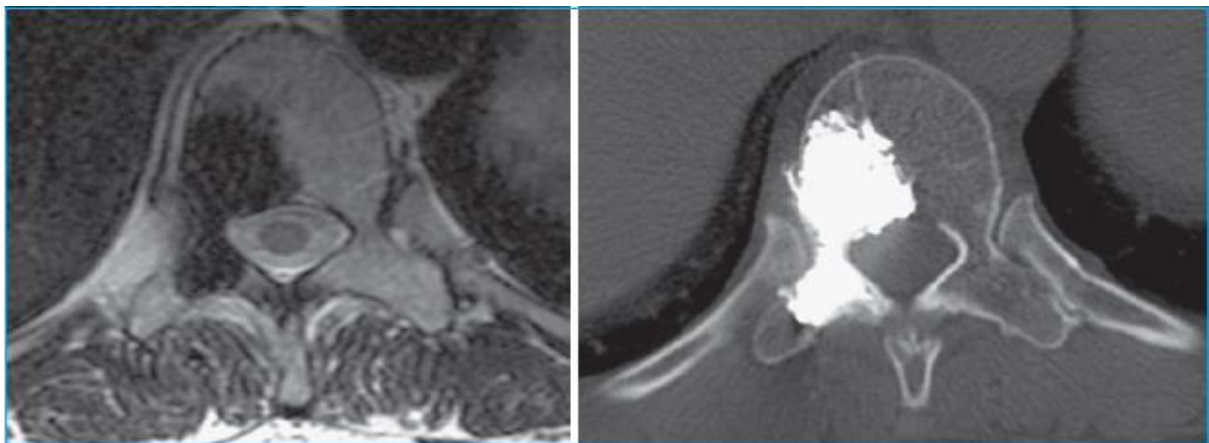


Figure 31 : Métastase unique de cancer du sein, envahissant le corps vertébral et le pédicule. IRM avant vertébroplastie et scanner de contrôle post-vertébroplastie. Le cliché montre un remplissage complet de la lésion ostéolytique. [118]

- *Augmentation osseuse dans le squelette périphérique*

Les objectifs d'augmentation osseuse dans le squelette périphérique incluent la palliation de la douleur chez les patientes atteintes de fractures (pathologiques ou non pathologiques) et la consolidation prophylactique en cas de métastases ostéolytiques avec des fractures pathologiques imminentes [91]. Afin d'obtenir une stabilisation et une atténuation de la douleur en cas de fractures pathologiques d'une lésion métastatique, l'injection de ciment PMMA doit être effectuée dans la ligne / fracture de fracture et s'étendre jusqu'à l'os normal; et peut être associé à une fixation percutanée (au moyen de vis canulées, pic polymère des implants, des clous, des cathéters remplis de ciment, des fils de Kirschner ou un treillis métallique de micro-aiguilles). [120]

Une fixation prophylactique doit être recommandée en cas de lésions des os longs du squelette périphérique présentant un score de Mirels >8. (Figure 31) La consolidation percutanée des métastases ostéolytiques peut être combinée avec l'ablation en utilisant tout type d'énergie disponible, y compris la radiofréquence, les micro-ondes ou la cryoablation [91].



Figure 32 : Augmentation du squelette périphérique. Reconstruction tomodensitométrique 3D par faisceau conique d'une patiente présentant une métastase lytique du col fémoral droit et un score de Mirels de > 9 points.

A, B. Une antenne micro-onde est insérée coaxiale à travers le trocart pour l'ablation de la lésion.

C. Les deux trocars insérés à l'intérieur de la lésion.

D. Une construction de barres d'armature créée avec du ciment PMMA et une maille métallique de micro-aiguilles [91]

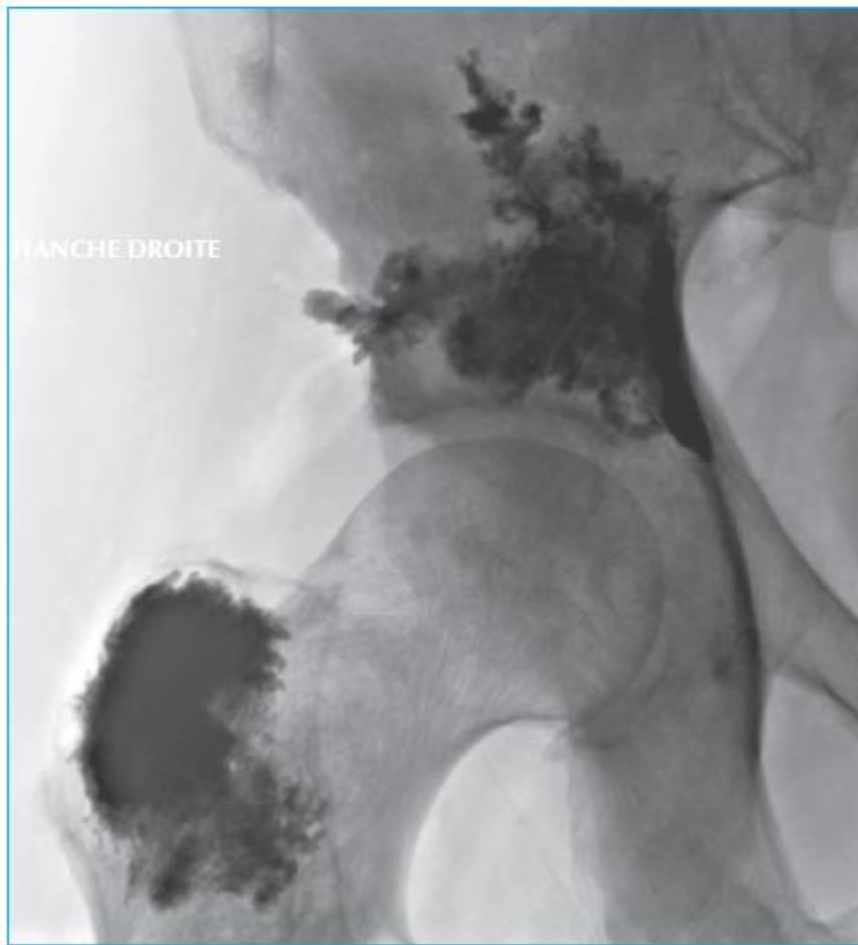


Figure 33 : Métastase lytique bifocale du cotyle et du grand trochanter, et contrôle post cimentoplastie [118]

• *Embolisation :*

Le carcinome mammaire entraîne fréquemment des lésions métastatiques bien vascularisées, le plus souvent localisées dans la colonne vertébrale. L'embolisation artérielle sélective peut être réalisée en préopératoire afin de réduire le risque élevé peropératoire de perte de sang massive; en outre, la technique peut être proposée à des fins palliatives (réduction de la douleur) ou thérapeutiques (Figure 33). Les matériaux emboliques comprennent l'onyx, le gelfoam, les particules de PVA, les émulsions d'alcool, les bobines, les adhésifs tissulaires, l'éthanol et le collagène microfibrillaire [91].

Les indications de l'embolisation des métastases osseuses comprennent le contrôle de l'hémorragie, la facilitation de la chirurgie subséquente, l'inhibition de la croissance tumorale et le soulagement de la douleur. La chirurgie doit suivre une embolisation préopératoire dans les 24 à 48 heures afin d'éviter une recanalisation; l'embolisation thérapeutique doit être réalisée en plusieurs séances afin d'obtenir une dévascularisation, une réduction de la taille, une calcification des marges et un soulagement de la douleur . L'embolisation artérielle sélective a un effet palliatif immédiat dans 90% des cas alors que le taux de complications est dans les limites acceptées [121]. Les complications potentielles comprennent le syndrome post-embolisation, l'embolisation non ciblée et l'infection [121].

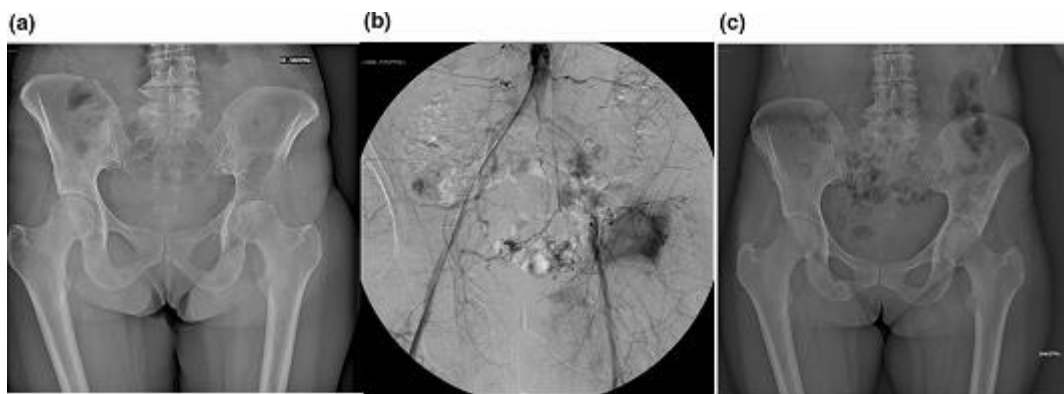


Figure 34 : Embolisation.

- A. Une radiographie antéropostérieure du bassin d'une femme de 60 ans avec une métastase osseuse supra-acétabulaire douloureuse due à un cancer du sein.
- B. L'artériographie montre une vascularisation pathologique provenant des branches de l'obturateur et de l'artère fémorale profonde.
- C. La radiographie antéropostérieure du bassin 24 mois après l'embolisation montre une lésion métastatique stable avec ossification [121]

1.3. Radiothérapie Externe

La douleur osseuse, le risque de fracture, les limitations de mouvement après chirurgie des fractures dues aux métastases osseuses et le risque de compression médullaire sont des indications de la radiothérapie [122].

Elle consiste à ioniser les molécules d'ADN des cellules tumorales. Ce processus engendre la formation de radicaux hydroxyl toxiques pour l'ADN cellulaire. [12]

- *Radiothérapie antalgique :*

En ce qui concerne la douleur, la radiothérapie externe peut soulager la douleur causée par des métastases osseuses sans compression de la moelle épinière ou fracture pathologique dans 59 à 73% des cas, avec une récupération complète de la douleur chez 32 à 34% des patients. [122] [123]

L'irradiation externe peut être réalisée une seule fois ou fractionnée (30 Gy en 10 fractions, 24 Gy en 6 fractions, 20 Gy en 5 fractions ou 8 Gy en une seule fraction). Le cours le plus long a l'avantage d'une incidence plus faible de traitements répétés sur le même site, et la fraction unique s'est révélée plus pratique pour les patients et les soignants. Le fractionnement a moins d'effet secondaires et peut être plus efficace sur la douleur. [124]

- *Radiothérapie de consolidation :*

Si l'objectif de la thérapie est la recalcification, la radiothérapie doit être fractionnée. Aussi avec des proportions de tumeurs extrasquelettiques ou de grands volumes d'irradiation, une radiothérapie fractionnée avec une dose adaptée de 5×4 Gy ou 10×3 Gy doit être utilisée.

La recalcification est accélérée par une thérapie concomitante aux bisphosphonates. Elle est atteinte chez plus de 80% des patientes.

La recalcification et la stabilisation de l'os sont détectables par radiographie après 6 semaines au plus tôt, généralement après 10 à 12 semaines après la radiothérapie. Jusqu'à ce moment, le risque de fracture existe toujours. Il faut estimer si une chirurgie de stabilisation est nécessaire avant la radiothérapie. [122]

- *Radiothérapie décompressive :*

En cas de compression médullaire, la radiothérapie est initiée avec des doses uniques élevées de 3–4 Gy et une protection par cortisone.

Des doses comprises entre 12 et 20 mg de dexaméthasone sont recommandées. La décompression chirurgicale suivie d'une radiothérapie est la thérapie de choix en cas de

symptômes neurologiques et a montré une amélioration significative des symptômes neurologiques par rapport à la radiothérapie seule, en particulier en ce qui concerne la capacité de marche.

Pour les patients sans symptômes neurologiques, la radiothérapie est le traitement de choix, le fractionnement (thérapie à court terme avec 1×8 Gy ou 5×4 Gy vs 10×3 Gy ou 20×2 Gy) en fonction du pronostic global du patient. En cas d'apparition ou de détérioration des symptômes neurologiques pendant la radiothérapie et l'application de stéroïdes, une laminectomie doit être envisagée, en tenant compte du pronostic global du patient. [122]

Les patientes avec un bon pronostic et une survie estimée plus longue pourraient bénéficier de techniques de RT plus complexes, telles que la radiochirurgie stéréotaxique et la radiothérapie modulée en intensité, qui pourraient prévenir les complications à long terme du traitement par rayonnement et offrir un contrôle plus long de la maladie et des symptômes.[113]

- *Nouvelles thérapies : Radiothérapie Stéréotaxique*

La myélopathie radio-induite a une toxicité tardive pertinente, car elle peut entraîner un dysfonctionnement neurologique sévère. Des doses de RT plus élevées, des doses plus élevées par fraction et une exposition antérieure aux rayonnements pourraient être associées à une probabilité plus élevée de développer une myélopathie radio-induite.

Pour remédier à cela, les nouvelles technologies ont introduit la radiothérapie stéréotaxique qui permet d'administrer à un volume cible une augmentation de la dose de RT en garantissant une administration de dose radioablative à la tumeur, tout en évitant une dose excessive aux organes tissulaires normaux environnants critiques.

Ainsi, la RT du corps stéréotaxique est devenue une nouvelle option de traitement dans la prise en charge multidisciplinaire de la MO, en particulier pour les lésions situées à l'intérieur ou adjacentes (paraspinales) aux vertèbres ou à la moelle épinière. [125]

2. Traitements systémiques

2.1. Radiothérapie systémique

La radiothérapie systémique aux radionucléides (appelée aussi radiothérapie métabolique) peut être utilisée pour gérer la douleur dérivée des MO après l'échec des analgésiques systémiques ou de la radiothérapie, en particulier lorsque les effets secondaires corrélés aux analgésiques à forte dose deviennent intolérables. [82]

Elle est administrée par injection intraveineuse de médicaments radioactifs solubles ou radionucléotides. Le principe général de fonctionnement des radionucléides est de délivrer un rayonnement local en émettant des particules bêta en essayant d'éviter le rayonnement profond de la moelle osseuse. Les radionucléides approuvés et couramment utilisés dans le traitement par radionucléides sont le chlorhydrate de strontium 89 (Sr-89), le samarium-153 lexidronam (Sm-153) et le rhénium-186 hydroxyéthylidenediphosphonate (Re-186), tandis que le phosphore-32 (P-32) est obsolète en raison d'une myélotoxicité sévère.

Chez les patientes atteintes de métastases osseuses du cancer du sein, un taux de bénéfice clinique en termes de réduction de la douleur de 70 à 80% a été rapporté après 1 semaine d'administration intraveineuse de Sm-153 avec des réponses prolongées jusqu'à 12 mois. [126]

L'approche multimodale utilisant le bisphosphonate, la chimiothérapie et la radiopharmaceutique s'est avérée supérieure en termes de contrôle des symptômes et de survie prolongée plutôt que la chimiothérapie ou les radiopharmaceutiques seuls.

Une autre stratégie pour augmenter le taux et la durée des réponses cliniques est l'administration de doses répétées de radionucléides. Kasalický et ses collègues ont signalé une durée de réponse prolongée chez les patientes atteintes de métastases osseuses du cancer du sein après avoir reçu plusieurs administrations 89SR par rapport aux patientes qui avaient reçu une seule administration ($3,08 \pm 0,48$ contre $5,33 \pm 2,36$ mois). [127]

Les principales contre-indications sont les lésions osseuses asymptomatiques, les lésions ostéolytiques pures ou la réserve de moelle inadéquate, la compression de la moelle épinière, le risque élevé de fracture ou de fracture pathologique de l'os porteur, l'insuffisance rénale, la

grossesse et l'allaitement. De plus, les radionucléides ayant une latence d'action de 1 à 4 semaines, le pronostic des patients devrait être supérieur à 3 mois.

La toxicité la plus importante est caractérisée par une myélosuppression transitoire avec neutropénie, anémie et, moins fréquemment, thrombocytopenie.[82]

Récemment, un nouveau radionucléotide a été introduit, le radium-223 (Ra-223), qui est un mimétique du calcium et un alpha émetteur qui se lie sélectivement aux zones de renouvellement osseux accru dans les métastases osseuses. Il se lie au stroma osseux nouvellement formé et le rayonnement induit principalement des ruptures d'ADN double brin qui résultent dans un effet cytotoxique puissant et très localisé. Les effets toxiques sur les tissus adjacents et en particulier la moelle osseuse sont minimales en raison du court trajet des particules alpha. Le radium-223 a prolongé de manière significative la survie globale des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et de métastases osseuses, avec une réduction de 30% du risque de décès ; son efficacité sur les métastases osseuses du cancer du sein est toujours en cours d'étude. [128]

2.2. 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.

2.2.1. Mode d'action

→ *Biphosphonates*

Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate, le carbone remplaçant l'oxygène central. Les chaînes latérales du carbone central confèrent aux différents bisphosphonates leur affinité pour l'hydroxyapatite et leur puissance relative. Les bisphosphonates diminuent la résorption osseuse et augmentent la minéralisation en inhibant spécifiquement l'activité des ostéoclastes. Les bisphosphonates se concentrent dans le squelette, principalement sur les sites de remodelage actifs. Ils sont intégrés dans l'os, libérés dans l'environnement acide des lacunes de résorption sous les ostéoclastes actifs et sont absorbés par

eux. Ils interrompent alors le «cercle vicieux» de l'ostéolyse médiée par les tumeurs en inhibant l'activité des ostéoclastes résorbant les os et en induisant leur apoptose [129].

Il existe deux classes de bisphosphonates, non azotés et azotés, avec des effets quelque peu différents sur les ostéoclastes. L'etidronate, le clodronate et le tiludronate sont des bisphosphonates non azotés, et les bisphosphonates contenant de l'azote (inhibiteurs des ostéoclastes les plus puissants et les plus utilisés de nos jours) comprennent le pamidronate, l'alendronate, l'ibandronate, le risédronate et l'acide zolédronique.

Les bisphosphonates ont un effet apoptotique direct sur les ostéoclastes, inhibent leur différenciation et leur maturation et agissent ainsi comme de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse [129]. Dans les modèles précliniques, les bisphosphonates azotés se sont également révélés influencer les macrophages, les cellules T gamma delta et les ostéoblastes.

En plus de leurs effets sur les cellules hôtes, les bisphosphonates peuvent également avoir des effets anti-tumoraux et / ou anti-angiogéniques, mais c'est un domaine controversé. Des recherches sont en cours pour mieux définir les effets anti-tumoraux cliniquement pertinents des bisphosphonates chez les patients atteints de cancer [130].

→ *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.[131]

2.2.2. Rôle dans la prévention des événements osseux (EO) des MO du CS

Au cours des deux dernières décennies, les bisphosphonates et le denosumab se sont imposés comme une approche supplémentaire précieuse de la gamme des traitements actuels. De multiples essais contrôlés randomisés ont clairement démontré qu'ils sont efficaces pour réduire la morbidité squelettique due au cancer métastatique [130] notamment la survenue d'EO et le temps jusqu'au premier événement.

Des essais randomisés contrôlés par placebo portant sur des perfusions de pamidronate pendant une période allant jusqu'à 2 ans, en plus d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec au moins une métastase osseuse lytique, ont démontré que les bisphosphonates peuvent réduire le taux de morbidité squelettique de plus d'un tiers, augmenter la médiane temps de survenue du premier EO de près de 50% et réduire la proportion de patients ayant un EO [51].

Par la suite, des aminobisphosphonates plus pratiques et efficaces sont apparus, y compris l'acide zolédronique et l'ibandronate oral et i.v.. Une analyse à événements multiples dans le sous-groupe du cancer du sein a cependant montré que l'acide zolédronique (4 mg) réduisait le risque de développer une complication squelettique de 20% supplémentaires par rapport à celui atteint par le pamidronate [132]. Le temps de perfusion court offre également une thérapie plus pratique.

Le dénosumab a été évalué dans trois études en comparaison avec les bisphosphonates [131]. Le critère d'évaluation principal était le moment du premier EO. Le denosumab était statistiquement supérieur à l'acide zolédronique pour retarder le premier EO. Le délai médian avant un premier EO était de 26,4 mois pour les patients traités par l'acide zolédronique, alors que le délai médian avant le premier EO n'a pas été atteint pendant l'étude chez ceux traités par le denosumab. Le denosumab est également associé à un retard dans la progression vers la douleur chez les patientes asymptomatiques par rapport à l'acide zolédronique, avec une amélioration significative de la qualité de vie [133].

De plus, le Dénosumab offre quelques avantages pratiques; l'administration sous-cutanée, l'absence de syndrome pseudogrippale à la première injection comparée à l'acide zolédronique, et surtout l'absence d'adaptation à la fonction rénale. [12]

Toutefois, il est recommandé de commencer l'acide zolédronique ou le dénosumab chez toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et de métastases osseuses, qu'ils soient symptomatiques ou non [131].

2.2.3. Effets antitumoraux

Des études précliniques et cliniques récentes ont fourni des preuves solides que les bisphosphonates, en particulier les bisphosphonates contenant de l'azote (N-BP), ont une activité antitumorale. [134]

En plus des fonctions préventives primaires, les bisphosphonates sont également de puissants agents de prévention secondaire. Des études récentes suggèrent que les bisphosphonates réduisent le risque de métastases osseuses chez les patientes à haut risque de cancer du sein. [135]

Les N-BP réduisent les niveaux de facteur inductible par l'hypoxie (HIF) -1 α , l'une des principales protéines de l'environnement tumoral, entraînant une perturbation du métabolisme anaérobie dans les cellules tumorales et une diminution de la sécrétion du facteur de croissance vasculaire endothéliale vasculaire [136].

Étant donné que la surexpression de HIF-1 α est un facteur pronostique négatif, les thérapies ciblant les os pourraient améliorer la survie sans maladie et la survie globale dans certains contextes de cancer du sein.

De plus, il a été démontré que les N-BP inhibent l'invasion et l'angiogenèse, et donc la progression tumorale et la propagation métastatique. Les N-BP modifient le microenvironnement de la moelle osseuse, le rendant plus hostile aux cellules tumorales. Ainsi, les micrométastases dormantes sont moins susceptibles de se former lors de l'application d'une chimiothérapie systémique, empêchant la récurrence du cancer [136]. Des fonctions anticancéreuses similaires ont été suggérées pour le dénosumab, car le RANKL est crucial pour la prolifération de l'épithélium mammaire et contribue potentiellement directement à la tumorigénèse mammaire. [134]

Des améliorations de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce ont été démontrées dans plusieurs essais adjuvants randomisés à grande échelle sur le clodronate oral ou i.v. acide zolédronique. Les preuves d'un effet bénéfique sur les résultats de la maladie sont particulièrement solides chez les patientes présentant de faibles niveaux d'hormones de la reproduction, y compris les femmes préménopausées recevant un traitement de suppression ovarienne et celles qui ont traversé la ménopause au moment du diagnostic. [130]

2.2.4. Effet secondaires

Les effets secondaires des modificateurs osseux tels que les bisphosphonates et le denosumab sont similaires: l'ostéonécrose de la mâchoire, la néphrotoxicité et l'hypocalcémie sont les plus fréquentes.

L'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONJ) est de 0,6% à 6,25 chez les patientes atteintes de métastases osseuses du cancer du sein traitées par bisphosphonates et l'incidence est similaire chez les patientes traitées par dénosumab. Les facteurs de risque les plus importants pour l'ONJ sont les maladies inflammatoires dentaires ou alvéolaires, une longue exposition à une thérapie avec des modificateurs osseux, des thérapies glucocorticoïdes ou anti-angiogéniques. Le traitement par bisphosphonates ou denosumab doit être retardé de 2 à 3 semaines après une intervention dentaire invasive. [137]

La néphrotoxicité est plus fréquente avec le zolendronate qu'avec le denosumab. L'insuffisance rénale liée au bisphosphonate dépend de la dose. L'ajustement posologique doit être évalué en fonction du degré d'insuffisance rénale et de la clairance de la créatinine. En cas de diminution de la fonction rénale pendant le traitement par bisphosphonates, le médicament doit être suspendu jusqu'à ce que la fonction rénale revienne à moins de 10% ligne de base.[131]

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie sont des effets secondaires courants pendant le traitement par le denosumab. Ainsi, une supplémentation en calcium et en vitamine D est recommandée afin de prévenir l'hypocalcémie. Plus rarement, les modificateurs osseux peuvent provoquer des arythmies cardiaques comme la fibrillation auriculaire et la tachycardie supraventriculaire (45), une réaction cutanée, une ototoxicité ou des infections. [82]

Tableau 6 : indications, doses et contre-indications des bisphosphonates et du Denosumab [82]

	Bisphosphonates	Denosumab
Indications	Osteoporosis, hypercalcaemia of malignancy, Paget's disease of bone, multiple myeloma, SREs associated with metastatic bone disease in breast (and other) cancers, adjuvant therapy for postmenopausal breast cancer patients, potentially also in premenopausal patients	Unresectable giant cell tumour of bone in adults and skeletally mature adolescents, to increase bone mass in patients at high risk for fracture including ADT for non-metastatic prostate cancer or adjuvant AI therapy for breast cancer, prevention of SREs in patients with bone metastases from solid tumours, treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture
Dosing	Clodronate 1600 mg p.o. daily for 3–9 mo, Pamidronate 300–360 mg p.o. for 18–2 mo or 45 mg i.v. until progression, 90 mg iv every 28 d for 12–24 mo, Zoledronic acid 4 mg i.v. every 28 d for 12 mo,ibandronate 6 mg i.v. every 28 d or 50 mg p.o. daily	60 mg administered as a single subcutaneous injection once every 6 months
Side effects	Acute-phase-like reaction, renal toxicity, osteonecrosis of the jaw	Acute-phase-like reaction, renal toxicity, osteonecrosis of the jaw
Supplementation of calcium and vitamin D	Vitamin D and calcium supplements must not be routinely given during bisphosphonate administration (supplementation may increase the bone resorption and decrease the efficacy of bisphosphonates). Consider vitamin D supplements in people with, or at risk of, vitamin D deficiency. Consider calcium supplements if patient's dietary intake is low.	At least 500 mg calcium and 400 IU vitamin D daily
Monitoring	Serum creatinine prior to each dose, regular dental examinations, electrolytes/haematocrit/haemoglobin	Electrolytes (incl. phosphate and magnesium), signs of infections or skin rash, regular dental examinations

ADT = androgen deprivation therapy; AI = aromatase inhibitor; i.v. = intravenous; p.o. = oral; SKE = skeletal-related event

2.3. Chimiothérapie et hormonothérapie

De manière similaire au traitement systémique adjuvant initial, la thérapie endocrinienne est souvent choisie comme thérapie de première ligne pour les sous-types de tumeurs positives aux récepteurs ER / PR.

Les thérapies dirigées par HER2 telles que le trastuzumab et le lapatinib sont indiquées pour les sous-types de tumeurs surexprimant HER2. Alors que ces thérapies n'ont pas un effet direct sur les métastases osseuses du cancer du sein et les événements squelettiques, elles jouent un rôle dans la prévention de la survenue des métastases osseuses en améliorant la survie sans maladie, mais sans avantage sur la survie globale. [138][139].

Chez les femmes ménopausées, le traitement au tamoxifène est associé à la préservation de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale. [140]

Des études in vitro et des études sur des animaux ont montré que les effets du tamoxifène sur l'os ressemblent à ceux des œstrogènes. Le tamoxifène réduit la résorption et le renouvellement osseux, il stimule la formation osseuse et empêche la perte osseuse après une ovariectomie [125]. Il existe des preuves de la préservation ou de l'augmentation de la densité osseuse. Le tamoxifène n'est pas un anti-œstrogène pur, car il possède des propriétés agonistes

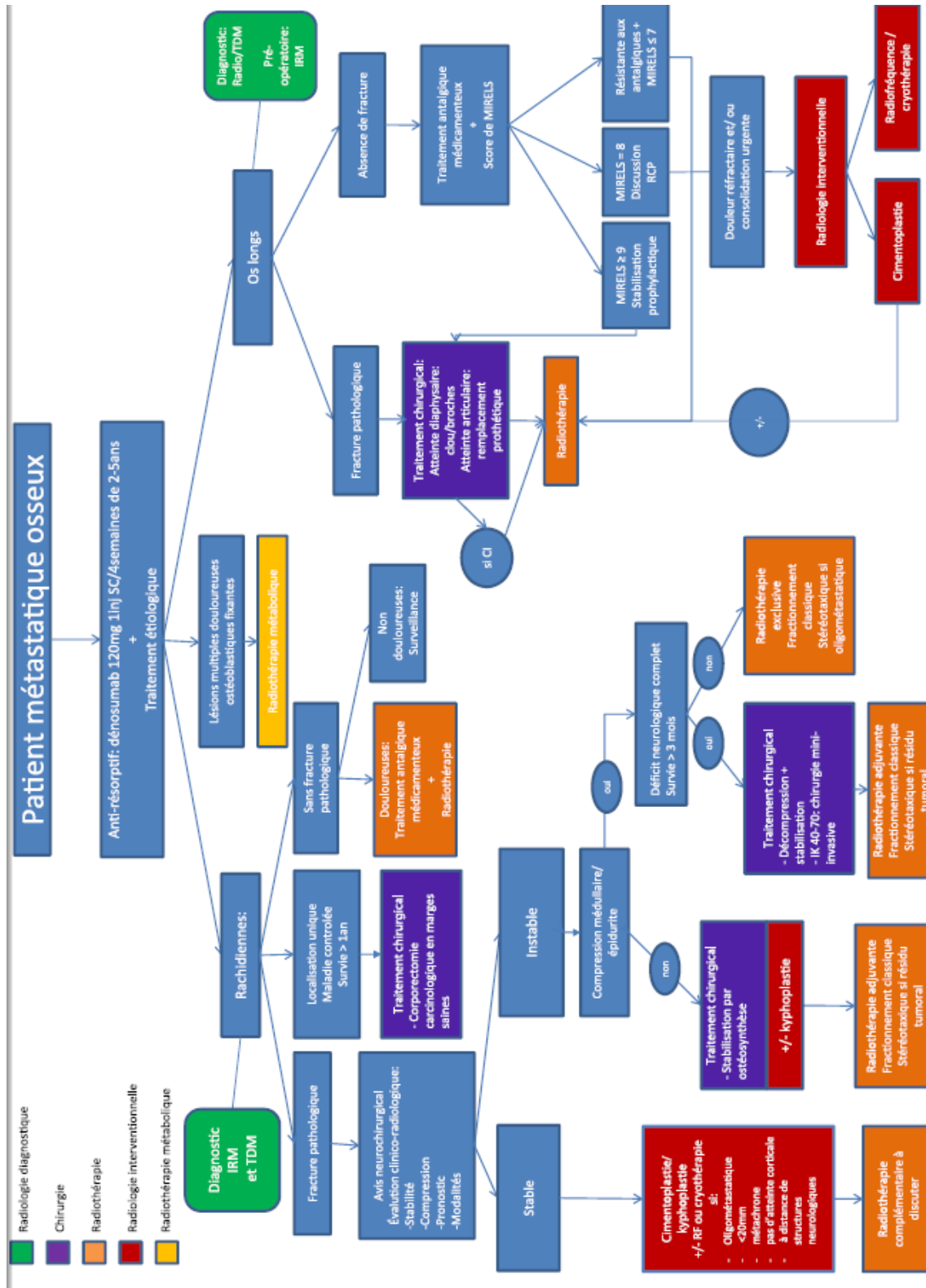
œstrogéniques. En particulier, le tamoxifène a-t-il un effet anti-œstrogène sur le squelette et minimise-t-il ou non la perte osseuse. Des essais cliniques sur le tamoxifène en particulier pour traiter le cancer du sein avec des métastases osseuses seules, n'ont pas été rapportés dans la littérature. [125]

Alors que la chimiothérapie peut être sélectionnée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs et pour celles présentant des sous-types positifs aux récepteurs hormonaux dans lesquelles la thérapie endocrinienne n'a pas réussi, la chimiothérapie n'a pas d'effet direct sur les métastases osseuses du cancer du sein. Au contraire, selon une revue américaine sur les métastases osseuses la chimiothérapie peut être particulièrement dangereuse pour les patients souffrant d'une maladie osseuse étendue en raison à la fois d'une mauvaise tolérance de la moelle osseuse après remplacement de la moelle fonctionnelle par une tumeur et des effets d'une irradiation précédente. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques peut être nécessaire pour permettre une chimiothérapie administrée en toute sécurité. [141]

L'effet des traitements spécifiques du cancer du sein sur les métastases osseuses est démontré. Cependant, ces traitements restent insuffisants 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. [125]

2.4. Thérapies émergentes

Alors que notre compréhension des mécanismes de signalisation entre les cellules osseuses et les cellules tumorales augmente, plusieurs nouveaux agents ciblés sont entrés en développement clinique. Ces agents comprennent des inhibiteurs de la cathepsine K (une enzyme dérivée des ostéoclastes qui est essentielle à la résorption de l'os), un anticorps contre la PTHrP, des inhibiteurs de la kinase Src (une molécule clé de l'ostéoclastogénèse) et divers agents anabolisants, y compris des inhibiteurs de DKK1, qui pourraient avoir un rôle précieux dans l'augmentation de la masse osseuse et pourrait favoriser la cicatrisation des lésions lytiques. Le rôle de ces agents dans la prévention et le traitement des métastases osseuses devrait émerger au cours des 5 prochaines années. [141]



Algorithm : Prise en charge thérapeutique des métastases osseuses du cancer du sein [142]

VIII. PRONOSTIC

1. Facteurs pronostiques

1.1. Age et ethnicité

Un âge <40 ans est considéré comme un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein. En effet, par rapport aux femmes âgées de 40 à 49 ans, l'âge <40 ans et l'âge > 80 ans l'âge est associé à un taux de mortalité spécifique au cancer du sein plus élevé sur 5 ans.[143]. En ce qui concerne le cancer du sein métastatique dans l'os, l'âge s'est également avéré avoir une association significative avec la survie globale (SG), les patients âgés de 40–49 ans au moment du diagnostic avaient une SG significativement meilleure, par rapport aux patientes plus jeunes et plus âgées.[144]

La race / l'origine ethnique est aussi significativement associée à la SG, les patientes noires non hispaniques ayant une SG inférieure par rapport à tous les autres groupes raciaux / ethniques. La SG médiane pour les patientes noires non hispaniques est inférieure de 30% à la survie médiane estimée pour tous les autres groupes raciaux / ethniques.[144]

1.2. Nombre et site des métastases

La survie après un diagnostic de métastases osseuses est plus longue chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avec une métastase osseuse solitaire

Plusieurs études ont constaté qu'une survie globale (SG) plus faible était associée à plusieurs métastases osseuses et métastases osseuses situées à la fois dans le squelette axial et appendiculaire au moment du diagnostic de métastases osseuses (5 ans chez les patientes ayant <3 métastases).[144][145]

1.3. Métastases extra-osseuses

La présence d'une maladie extra-osseuse chez les patientes atteintes de métastases osseuses a un mauvais impact sur la survie. Plusieurs études ont révélé que la médiane la survie des patients présentant des métastases osseuses uniquement était environ de deux à trois fois supérieure à celle des patients présentant des métastases viscérales supplémentaires.[144]

Une étude récente par Schroder J, et al (2017) a montré que, par rapport aux patientes présentant des métastases viscérales avec ou sans métastases osseuses, les patientes présentant des métastases osseuses uniquement au début de la première thérapie par ligne avaient une SG médiane améliorée (54 mois vs 28 mois). [146]

La raison d'une meilleure survie est probablement due au fait que l'os n'est pas un organe vital et que les patientes atteintes de métastases osseuses seulement ont un début plus lent de dysfonctionnement des organes vitaux. [147]

1.4. Intervalle sans métastases osseuses

L'intervalle sans métastases osseuses (bone metastase free interval BMFI) est un facteur pronostique important pour la survie après métastases osseuses. En effet, la survie est plus élevée chez les femmes avec un BMFI <1 an (c'est-à-dire chez celles qui se sont présentées avec des métastases osseuses au moment du diagnostic de cancer du sein ou ont été diagnostiquées dans l'année). Cependant, chez les patients avec un BMFI ≥ 1 an, la survie augmente avec un BMFI plus long (survie à 1 an: 39,9% pour le BMFI 1 à <3 ans et 52,6% à 57,6% pour BMFI ≥ 5 ans). [144]

Il est possible que la survie prolongée chez les patients avec un BMFI <1 an résulte au moins en partie de la survenue de métastases osseuses asymptomatiques ou moins sévères que celles diagnostiquées plus tard.

Il est également possible que les patientes atteintes d'un cancer du sein qui présentent une métastase osseuse au moment du diagnostic de cancer du sein présentent une évolution chronique de la maladie indolente avec une survie prolongée, en particulier lorsque le cancer du sein métastatique reste confiné au système squelettique. [148]

1.5. Immunohistochimie

Plusieurs études ont tenté d'étudier l'influence du sous-type de tumeur et d'autres facteurs pronostiques sur la survie des patientes ayant des métastases osseuses au moment du diagnostic de cancer.

Une étude chinoise a constaté que la survie médiane des patientes atteintes d'un cancer du sein et de métastases osseuses variait considérablement selon les sous-types de tumeurs. Par rapport aux patients HR-positifs HER2-négatifs, les patients HR-positifs HER2-positifs ont connu une réduction de 25,1% des risques de mortalité globale tandis que les patients triple négatifs ont connu une augmentation de 153,0% des risques de mortalité globale.[2] Ces données sont cohérentes avec certaines études rétrospectives antérieures. Notamment, l'étude Lobbezoo et al. (2013) qui a trouvé que la survie la plus longue a été observée pour le sous-type HR + / HER2 + (médiane 34,4 mois), contre 24,8 mois pour le sous-type HR + / HER2-, 19,8 mois pour le sous-type HR- / HER2 + et 8,8 mois pour le sous-type Triple négatif (P \ 0.0001).[149]

En effet, que le statut HR chez les patients qui sont HER2-positifs est un facteur pronostique important. Les patients atteints de métastases osseuses pourraient être traités par chimiothérapie, thérapie endocrinienne ou thérapie ciblée HER2 selon les sous-types de tumeurs. Les patientes HR positif HER2 positif ont la possibilité de suivre un traitement endocrinien, ce qui peut améliorer la SG; Les patientes HR-négatifs HER2-positifs n'ont pas cette option.

1.6. Evénement osseux

La survenue d'un évènement osseux est un facteur de mauvais pronostic dans les métastases osseuses du cancer du sein. Une étude de cohorte Danoise ont constaté que peu de patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des métastases osseuses et des évènements osseux au cours des 4 premiers mois suivant le diagnostic de cancer du sein primaire ont survécu 5 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du stade de la maladie au moment du diagnostic et du traitement adjuvant, y compris endocrinien et chimiothérapie.[150]

Ces résultats sont en congruence avec l'étude de Saad F et al qui montré un risque de mortalité plus élevé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont développé une fracture pathologique par rapport aux patientes atteintes d'un cancer du sein sans fracture. [151]

1.7. Autres

- *Effet des inhibiteurs de la resorption osseuse sur la survie*

Les biphosphonates et le Danosumab, bien qu'ils améliorent la qualité de vie et réduisant la survenue des évènements squelettiques, n'ont aucun effet sur la prolongation de la survie. [152]

- *Chirurgie de la tumeur primitive*

La chirurgie de la tumeur primitive n'est généralement pas recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique au moment du diagnostic, car la maladie est considérée comme incurable. Par contre selon une étude suisse, les femmes qui avaient subi une excision complète de la tumeur mammaire primitive avec des marges chirurgicales négatives avaient un risque de décès réduit de 40% à la suite d'un cancer du sein (rapport de risque multi-ajusté [HR], 0,6; par rapport aux femmes qui n'ont pas subi de chirurgie. Cette réduction de la mortalité n'était pas significativement différente parmi les patientes présentant différents sites de métastases, mais dans l'analyse stratifiée, l'effet était particulièrement évident pour les femmes atteintes de métastases osseuses uniquement (HR, 0,2;). La survie des femmes qui ont subi une chirurgie avec des marges chirurgicales positives n'était pas différente de celle des femmes qui n'ont pas subi de chirurgie. [153][115]

2. Survie globale

Le cancer du sein métastatique dans l'os est considéré de mauvais pronostic. Une fois le cancer du sein métastase à l'os, la mortalité augmente de 70%. [154]

Plusieurs études se sont intéressé à la survie globale SG avec une médiane de 30 à 68 mois à partir du moment du diagnostic du cancer du sein et de 19 à 40 mois à partir du diagnostic de métastases osseuses. [144][147][155][156]

- *Score d'évaluation de la survie globale*

Plusieurs scores d'évaluation de la survie globale ont été définis pour orienter la prise en charge en cas de présence de MO. En fonction du résultat, ces scores orientent ainsi vers différentes attitudes thérapeutiques : chirurgie maximale, chirurgie minimale ou palliative, radiothérapie, soins de support.

Le plus utilisé est le score de Tokuhashi, proposé en 1990 et modifié en 2005 (Tableau 7). Il a été défini pour évaluer le pronostic en survie globale devant la constatation de MO rachidiennes. Six paramètres ont été identifiés et gradés : l'état général du patient, le nombre de MO rachidiennes, le nombre de MO extra-rachidiennes, la résecabilité ou non des métastases viscérales, le type de cancer primitif et l'existence ou non d'un déficit neurologique. [48][157]

Tableau 7 : score de Tokuhashi modifié [157]

Paramètres		Score (points)
1. Etat général :		
- Mauvais (Karnofsky 10-40%)		0
- Moyen (Karnofsky 50-70%)		1
- Bon (Karnofsky 80-100%)		2
2. Nombre de métastases osseuses rachidiennes :		
- Trois ou plus		0
- Deux		1
- Une		2
3. Nombre de métastases osseuses extra-rachidiennes :		
- Trois ou plus		0
- Une ou deux		1
- Aucune		2
4. Métastases viscérales :		
- Non résécables		0
- Possiblement résécables		1
- Aucune		2
5. Cancer primitif :		
- Poumon, ostéosarcome, estomac, vessie, œsophage ou pancréas		0
- Foie, vésicule biliaire, ou non identifié		1
- Autres		2
- Rein ou utérus		3
- Rectum		4
- Thyroïde, sein, prostate, tumeur carcinoïde		5
6. Déficit neurologique :		
- Complet (Frankel A-B)		0
- Incomplet (Frankel C-D)		1
- Aucun (Frankel E)		2
Pronostic de survie (% des patients) :	Recommandations de prise en charge :	Total
- Moins de 6 mois (85%)	- Traitement conservateur ou chirurgie palliative	0-8 points
- Plus de 6 mois (73%) et plus d'un an (30%)	- Chirurgie palliative ou exceptionnellement chirurgie d'exérèse	9-11 points
- Plus d'un an (95%)	- Chirurgie d'exérèse	12-15 points

CONCLUSION



Le cancer du sein, lorsqu'il est pris en charge précocement et correctement, fait partie des cancers les plus curables de nos jours. Par contre, la survenue d'une métastase osseuse assombrit significativement le pronostic. Elles sont associées à une morbidité élevée et à une diminution significative de la survie. Dans un but d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie globale, la prise en charge des métastases osseuses du cancer du sein doit être multidisciplinaire.

Il existe plusieurs facteurs prédictifs de la propagation osseuse du cancer du sein dominé principalement par les facteurs de risque biologiques tels le sous-type de la tumeur primitif et les effets du traitement initial. Les événements osseux comme la douleur ou la fracture pathologique révèlent le diagnostic et altèrent majoritairement la qualité de vie. Les examens radiologiques et l'étude anatomo-pathologique sont nécessaires pour confirmer le diagnostic surtout en cas de doute sur la nature primitif ou secondaire de la tumeur. L'analyse histologique intervient également pour détecter les différences immunohistochimiques entre le cancer primitif et la métastase, permettant ainsi d'établir un traitement adapté. Les moyens thérapeutiques sont essentiellement palliatifs tels que la chirurgie orthopédique et les inhibiteurs de la résorption osseuse.

Actuellement, plusieurs essais sont en cours de développement afin d'améliorer le pronostic global des métastases osseuses du cancer du sein. Les thérapies ciblées et l'analyse du profil génomique tumoral en font partie et ont un futur prometteur.

RESUMES



Résumé

TITRE: Métastases osseuses du cancer du sein

AUTEUR: Hounaida Mahfoud

MOTS CLES: Physiopathologie-Cancer osteophile-Événements osseux-Traitement-Survie globale

Les métastases osseuses sont le site de localisation secondaire à distance le plus fréquent du cancer du sein.

Leur incidence est de 6% pour le cancer du sein tous stades confondus et de 30 à 60% pour le cancer du sein métastatique. L'âge moyen de survenue est aux alentours de 60 ans et la localisation préférentielle est le squelette axial.

Les facteurs de risques cliniques et biologiques sont nombreux, notamment le statut ménopausique et le sous-type intrinsèque Luminal A.

Le diagnostic peut être fait de façon fortuite lors du suivi, comme il peut être révélé par des signes cliniques appelés événements osseux. Plusieurs techniques d'imageries sont disponibles, dominées par la scintigraphie osseuse et l'IRM. La TEP-TDM, bien que plus sensible, est moins utilisée de part son coût élevé et son indisponibilité.

L'étude anatomopathologique, complétée par l'immunohistochimie, est essentielle pour confirmer le diagnostic, surtout en cas de doute sur la nature primitive ou secondaire de la lésion. Elle est également utilisée pour détecter les changements phénotypiques que subit le cancer du sein lors de sa progression vers le système squelettique, permettant ainsi d'établir un traitement adapté.

Le traitement est essentiellement palliatif. Il inclut les traitements locaux tels que la chirurgie des fractures pathologiques et la radiothérapie décompressive. Le traitement systémique repose sur les inhibiteurs de la résorption osseuse tels que les biphosphonates et le denosumab.

La survie globale médiane est de 5 ans à partir du diagnostic de métastases osseuses. Elle est influencée par plusieurs facteurs, les récepteurs hormonaux positifs étant un facteur de bon pronostic.

En conclusion, les métastases osseuses d'origine mammaire sont très fréquentes et sont la cause de morbidité la plus importante pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Elles nécessitent une prise en charge adaptée, depuis le diagnostic jusqu'au traitement, afin de prolonger la survie et d'assurer une meilleure qualité de vie.

Abstract

TITLE: Breast cancer bone metastasis

AUTHOR: Hounaida Mahfoud

KEYWORDS: Pathophysiology - Osteophilic cancer - Bone events - Treatment - Survival and prognosis

Bone metastases are the most common remote secondary site of breast cancer.

Their incidence is 6% for breast cancer in all stages, and 30 to 60% for metastatic breast cancer. The average age of onset is around 60 years and the preferred location is the axial skeleton.

There are many clinical and biological risk factors, including menopausal status and the intrinsic Luminal A subtype.

The diagnosis may be made incidentally during cancer follow-up, as may be revealed by clinical signs called skeletal events. These include pain, pathologic fracture, hypercalcemia, and spinal cord compression.

Several imaging techniques are available, dominated by bone scintigraphy and MRI. PET-CT, although more sensitive, is used less because of its high cost and its unavailability.

The pathological study, supplemented by immunohistochemistry, is essential to confirm the diagnosis, especially if there is any doubt as to the primary or secondary nature of the lesion. It is also used to detect the phenotypic changes that breast cancer undergoes as it progresses to the skeletal system, thus making it possible to establish an appropriate treatment.

Treatment is essentially palliative. It includes local treatments such as surgery for pathological fractures and decompressive radiotherapy. Systemic treatment is based on bone resorption inhibitors such as biphosphonates and denosumab, which have a major role in controlling pain and preventing skeletal events.

The median overall survival is 5 years from the diagnosis of bone metastases. It is influenced by several factors, positive hormone receptors being a factor of good prognosis.

In conclusion, bone metastases of mammary origin are very common and are the most important cause of morbidity for patients with breast cancer. They require appropriate care, from diagnosis to treatment, in order to prolong survival and ensure a better quality of life.

ملخص

العنوان: النقائل العظمية لسرطان الثدي

المؤلف: هنيذة محفوظ

الكلمات المفتاحية: الفيزيولوجيا المرضية - سرطان العظام - أحداث العظام - علاج او معاملة - البقاء والتشخيص

النقائل العظمية هي أكثر المواقع الثانوية النائية شيوعًا لسرطان الثدي. معدل حدوثها هو 6% لسرطان الثدي في جميع المراحل، و 30 إلى 60% لسرطان الثدي النقيلي. متوسط عمر الظهور حوالي 60 سنة والموقع المفضل هو الهيكل العظمي المحوري. هناك العديد من عوامل الخطر السريرية والبيولوجية، بما في ذلك حالة انقطاع الطمث والنوع الفرعي Luminal A الداخلي.

يمكن إجراء التشخيص بشكل عرضي أثناء متابعة السرطان، كما قد يتم الكشف عنه من خلال العلامات السريرية التي تسمى الأحداث العظمية. وتشمل هذه الألم، والكسر المرضي، وفرط كالسيوم الدم، وضغط الحبل الشوكي.

تتوفر العديد من تقنيات التصوير، يسيطر عليها التصوير العظمي والتصوير بالرنين المغناطيسي. PET-CT، على الرغم من أنه أكثر حساسية، يتم استخدامه أقل بسبب تكلفته العالية وعدم توفره. الدراسة التشريحية المرضية، مكملتها بالكيماويات المناعية، ضرورية لتأكيد التشخيص، خاصة إذا كان هناك أي شك في الطبيعة الأولية أو الثانوية للآفة. كما أنه يستخدم للكشف عن التغيرات المظهرية التي يمر بها سرطان الثدي أثناء تقدمه في نظام الهيكل العظمي، مما يساعد على إنشاء العلاج المناسب. العلاج ملطف بشكل أساسي. ويشمل العلاجات المحلية مثل جراحة الكسور المرضية والعلاج الإشعاعي الخافض للضغط. يعتمد العلاج العام على مواد تانعة للابتلاع العظمي مثل denosumab و bisphosphonates، والتي لها دور رئيسي في السيطرة على الألم ومنع الأحداث العظمية.

متوسط البقاء الإجمالي هو 5 سنوات ابتداءً من تشخيص النقائل العظمية. يتأثر بعدة عوامل، مستقبلات الهرمونات الإيجابية هي عامل التكهن الجيد.

في الختام، النقائل العظمية من أصل الثدي شائعة جدًا وهي أهم سبب لمرض سرطان الثدي. إنها تتطلب رعاية مناسبة، من التشخيص إلى العلاج، من أجل إطالة العمر وضمان جودة حياة أفضل.

ANNEXES



Annexe 1 : stades du cancer du sein

Stages of Breast Cancer

Stage	Primary Tumor	Nodes	Metastases
Stage 1A	≤ 20 mm	None	None
Stage 1B	≤ 20 mm	Nodal Micrometastases (>0.2 mm <2.0 mm)	None
Stage IIA	≤ 20 mm > 20 mm ≤ 50 mm	N1 None	None None
Stage IIB	> 20 mm ≤ 50 mm > 50 mm	N1 None	None
Stage IIIA	≤ 50 mm > 50 mm	N2 N1 or N2	None
Stage IIIB	Extension to chest wall and/or skin	N0 - N2	None
Stage IIIC	Any size	N3	None
Stage IV	Any size	Any involvement	Detectable

N0 = no regional lymph node metastasis

N1 = 1-3 axillary lymph nodes involved and/or internal mammary nodes with metastases detected by biopsy

N2 = 4-9 axillary lymph nodes involved or clinically detected internal mammary nodes in the absence of axillary nodal involvement

N3 = ≤ 10 axillary lymph nodes involved, or infraclavicular lymph nodes, or clinically detected mammary lymph nodes with axillary involvement, or > 3 axillary nodes with internal mammary nodes detected by biopsy, or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

American Joint Committee on Cancer 7th Edition. *Breast Cancer Staging*.

Annexe 2 : Classification moléculaire du cancer du sein

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-like ou triple-négatif : haut grade, RE-RP-HER2-, agressifs chimiosensibles

Normal : profil de sein « normal » ; mal défini

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1]. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. s.l. : Global cancer statistics 2018
- [2]. Gong Y, Zhang J, Ji P, Ling H, Hu X, Shao Z-M. Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis. *Cancer Med.* 2018;00:1–00:
- [3]. Liede, A., Jerzak, K. J., Hernandez, R. K., Wade, S. W., Sun, P., & Narod, S. A. (2016). The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Breast Cancer Research and Treatment*, 156(3), 587–595.2
- [4]. Body J-J, Quinn G, Talbot S, Booth E, Demonty G, Taylor A, Amelio J, Systematic review and meta-analysis on the proportion of patients with breast cancer who develop bone metastases, *Critical Reviews in Oncology and Hematology* (2017)
- [5]. Slaoui M, Mouh FZ, Ghanname I, Razine R, El Mzibri M, Amrani M (2016) Outcome of Breast Cancer in Moroccan Young Women Correlated to Clinic-Pathological Features, Risk Factors and Treatment: A Comparative Study of 716 Cases in a Single Institution. *PLoS ONE* 11 (10): e0164841
- [6]. Mahfoud Mustapha, 2009, *Cancer de l'os : Tumeurs malignes des membres*, 175-216
- [7]. Wang, R., Zhu, Y., Liu, X. et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* 19, 1091 (2019)
- [8]. Diessner, J., Wischnewsky, M., Stüber, T., Stein, R., Krockenberger, M., Häusler, S., ... Bartmann, C. (2016). Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast cancer. *BMC Cancer*, 16(1).

- [9]. Schröder, J., Fietz, T., Köhler, A., Petersen, V., Tesch, H., Spring, L., ... Marschner, N. (2017). Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer – Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *European Journal of Cancer*, 79, 139–148.
- [10]. Diallo, A. Togo • A. Traoré • C. Traoré • B.T. Dembélé • L. Kanté • I. Diakité • A. Maïga • S.O. Traoré • A.C. Coulibaly • 2009 © Springer-Verlag France, 2010
- [11]. El Ajmi, W., Ben Hmida, O., Limam, K., Hammami, H., & Sellem, A. (2020). Cancer du sein en Tunisie : profil épidémiologique et dépistage des métastases osseuses. *Médecine Nucléaire*, 44(2), 120
- [12]. Zemhari Hanane, 2018, Traitement des métastases osseuses du cancer du sein (thèse)
- [13]. Taourel P., Cyteval C., Granier C., Devaux M., Suau A. (2007) Imagerie de la maladie métastatique dans le cancer du sein. In: *Cancer du sein avancé*. Springer, Paris
- [14]. Iagaru, A., & Minamimoto, R. (2018). Nuclear Medicine Imaging Techniques for Detection of Skeletal Metastases in Breast Cancer. *PET Clinics*, 13(3), 383–393.
- [15]. Purushotham A et al (2014) Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - A surprising inverse relationship *Eur J Cancer* 50(10) 1697–705
- [16]. Chen J et al (2013) Analysis of clinicopathological factors associated with bone metastasis in breast cancer *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 33(1) 122–5
- [17]. Pulido, C., Vendrell, Inês, Ferreira, A. R., Casimiro, S., Mansinho, A., Alho, I., & Costa, L. (2017). Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 11.
- [18]. Breast Cancer Trialists E and Group C (2015) Articles adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials *Lancet* 6736 1–9

- [19]. Yazici O et al (2015) The effect of obesity on recurrence pattern in early breast cancer patients *J Buon* 20(4) 954–62
- [20]. Chan DSM et al (2014) Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and metaanalysis of 82 follow-up studies *Ann Oncol* 25(10) 1901–14
- [21]. James JJ et al (2003) Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features *Br J Cancer* 89(4) 660–5
- [22]. Kennecke H et al (2010) Metastatic behavior of breast cancer subtypes *J Clin Oncol* 28(20) 3271–7
- [23]. Coates A S et al (2015) Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 *Ann Oncol* 26(8) 1533–46
- [24]. Swain SM et al (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer *N Engl J Med* 372(8) 724–34
- [25]. Lambertini M et al (2015) Patterns of care and clinical outcomes of first-line trastuzumab-based therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients relapsing after (Neo) adjuvant trastuzumab: an Italian multicenter retrospective cohort study *Oncologist* 20(8) 880–9
- [26]. Coleman R et al (2012) Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial *Lancet Oncol* 15(9) 997– [45].
- [27]. Gnant M et al (2016) Abstract S2-02: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial *Cancer Res* 76 S2–02
- [28]. Robert J. Biologie de la métastase. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 333-42

- [29]. Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*, 331(6024), 1559–1564.
- [30]. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong ST, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015;527:472-6
- [31]. Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tariq, Z., & Driouch, K. (2018). Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bulletin Du Cancer*
- [32]. Geng Y, Marshall JR, King MR. Glycomechanics of the metastatic cascade: tumor cell-endothelial cell interactions in the circulation. *Ann Biomed Eng* 2012;40:790–805
- [33]. Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, Weiden J, Vrijland K, Hau CS, et al. IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature* 2015;522:345–8
- [34]. Massague J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* 2016;529:298–306
- [35]. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol* 2013;15:807–17
- [36]. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell* 2017;168:670–91.
- [37]. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98–101.
- [38]. Antonella Chiechi and Theresa A. Pathobiology of Osteolytic and osteoblastic Bone Metastases *Guise* 2016 metastatic bone disease

- [39]. Tardoski., Sophie. 2015 Traitement des métastases osseuses par association d'un bisphosphonate avec des ultrasons de faible intensité. Lyon France. : Université Claude Bernard
- [40]. Shimo T, et al. Pathogenic role of connective tissue growth factor(CTGF/CCN2) in osteolytic metastasis of breast cancer. 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
- [41]. TA, Clines GA & Guise Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone.. s.l. : Endocrinerelated cancer 12(3):549-583, 2005.
- [42]. P, Clezardin. The role of RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG) triad in cancer-induced bone diseases: physiopathology and clinical implications]. s.l. : Bulletin du cancer 98(7):837-846., 2011.
- [43]. Rucci N, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand enhances breast cancer-induced osteolytic lesions through upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147. s.l. : Cancer research 70(15):6150-6160., 2010.
- [44]. Terpos E, et al. Autologous stem cell transplantation normalizes abnormal bone remodeling and sRANKL/osteoprotegerin ratio in patients with multiple myeloma. s.l. : Leukemia 18(8):1420-1426., 2004.
- [45]. Yang X, Karsenty G (2002) Transcription factors in bone: developmental and pathological aspects. Trends Mol Med 8(7):340–345
- [46]. Tahara R.K., Brewer T.M., Theriault R.L., Ueno N.T. (2019) Bone Metastasis of Breast Cancer. In: Ahmad A. (eds) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1152. Springer, Cham

- [47]. Yin JJ, Mohammad KS, Kakonen SM et al (2003) A casual model for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(19):10954–10959
- [48]. Debiais, F. Données épidémiologiques et cliniques des métastases osseuses. *Oncologie* 17, 63–68 (2015)
- [49]. Tubiana-Hulin M, de Maulmont C, Guinebretière JM (2008) Stratégie de prise en charge des métastases osseuses révélatrices. *Rev Rhum* 75: 332–8
- [50]. Robert E. Coleman, 2006, Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity, *Clin Cancer Res* October 15 (12) (20) 6243s-6249s
- [51]. Lipton A, Thériault RL, Hortobagyi GN, et al. (2000) Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long-term follow-up of two randomized, placebocontrolled trials. *Cancer* 88: 1082–90
- [52]. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004;9:14^27.
- [53]. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathological fractures. *Clin Orthoped Clin Res* 1989; 249:256^64.
- [54]. HillM, RichardsMA, GregoryWM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *BrJ Cancer* 1993; 68:969^73.
- [55]. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. The predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23:4925^35.
- [56]. T. Hamaoka, J.E. Madewell, D.A. Podoloff, G.N. Hortobagyi, N.T. Ueno Bone imaging in metastatic breast cancer.. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22: 2942-2952.

- [57]. Parlier-Cuau, C., Bousson, V., Touraine, S., Hamzé, B., & Laredo, J.-D. (2015). Imagerie des métastases osseuses. *Oncologie*, 17(3), 75–89.
- [58]. Doublet, Louis. Métastases osseuses des tumeurs solides : détection, évaluation de la réponse aux traitements, recherche de complications (2016). FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG, LILLE
- [59]. Costelloe, C. M., Rohren, E. M., Madewell, J. E., Hamaoka, T., Theriault, R. L., Yu, T.-K., ... Ueno, N. T. (2009). Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *The Lancet Oncology*, 10(6), 606–614.
- [60]. Horvath LJ, Burtneess BA, McCarthy S, Johnson KM. Total-body echo-planar MR imaging in the staging of breast cancer: comparison with conventional methods: early experience. *Radiology* 1999; 211: 119–28.
- [61]. Cook, G. J. R., Azad, G. K., & Goh, V. (2016). Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement_1), 27S–33S.
- [62]. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The bone scan. *Semin Nucl Med*. 2012 Jan;42(1):11–26.
- [63]. Houssami, N., & Costelloe, C. M. (2011). Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy. *Annals of Oncology*, 23(4), 834–843.
- [64]. Idota A, Sawaki M, Yoshimura A, et al. Bone scan index predicts skeletal-related events in patients with metastatic breast cancer. *Springerplus* 2016; 5:1095.
- [65]. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *QJ Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc radiopharmacol IAR*. 2001 Mar;45(1):53–64.
- [66]. Ben-Haim S, Israel O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med*. 2009 Nov;39(6):408–15

- [67]. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y, Türler A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):59–67.
- [68]. N. Withofs (1), J. Collignon (2), R. Hustinx (1) Imagerie des métastases osseuses du cancer du sein (2011) *Rev Med Liège* 2011; 66 : 5-6 : 291-298
- [69]. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2005 Oct;19(7):573–9.
- [70]. Cook GJ, Fogelman I. Detection of bone metastases in cancer patients by 18F fluoride and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Q J Nucl Med* 2001;45:47–52.
- [71]. Alberini J-L, Groheux D. Place des examens scintigraphiques et de TEP dans le bilan initial et l'évaluation des métastases osseuses des cancers du sein. *Médecine Nucléaire* (2016)
- [72]. Araz M, Aras G, Küçük ÖN. The role of 18F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol*. 2015 Sep;4(3):92–7.
- [73]. van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):e465-475.
- [74]. Koleva-Kolarova RG, Greuter MJW, van Kruchten M, Vermeulen KM, Feenstra T, Buskens E, et al. The value of PET/CT with FES or FDG tracers in metastatic breast cancer: a computer simulation study in ER-positive patients. *Br J Cancer*. 2015 May 12;112(10):1617–25.
- [75]. Gary J.R. Cook, Gurdip K. Azad and Vicky Goh, Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment, *J Nucl Med*. 2016;57:27S-33S.

- [76]. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.— New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45, 228-247.
- [77]. Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE, et al.— Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 2010, 102, 651-657.
- [78]. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al.— Cancer Response Criteria and Bone Metastases : RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*, 2010, 1, 80-92.
- [79]. Marie Vandecandelaere. Métastases osseuses révélatrices : étude comparative à 30 ans d'intervalle. *Revue de Rhumatisme*. Mai 2004, Vol 71, issue 5, pages : 390-396.
- [80]. Achahbar Fadoua, Les métastases osseuses des membres, 2010, Faculté de médecine et de pharmacie de Fes.
- [81]. E. Antoine, L. Kayitalire, M. Spielmann. CA15-3 et cancer du sein. *Revue de Médecine Interne* (1994) 15, pages : 650-662.
- [82]. Rossi, L., Longhitano, C., Kola, F., & Del Grande, M. (2020). State of art and advances on the treatment of bone metastases from breast cancer: a concise review. *Chinese Clinical Oncology*, 9, 107–107.
- [83]. Brown JE, Cook RJ, Lipton A, et al. Prognostic factors for skeletal complications from metastatic disease in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:767-79.
- [84]. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol* 2017;9:1-9.
- [85]. Westbrook JA, Cairns DA, Peng J, et al. CAPG and GIPC1: BC biomarkers for bone metastasis development and treatment. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv360.

- [86]. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-7.
- [87]. Cronin CG., Cashell T., Mhincheartaigh J.N., Swords.R., Murray M., O.Sullivan G.J., O.Keeffe D. Bone biopsy of new suspicious bone lesions in patients with primary carcinoma: prevalence and probability of an alternative diagnosis, Nov 2009.
- [88]. Marie Hélène Vieillard, Nathalie Boutry, Patrick Chastanet, Bernard Duquesnoy, Anne Cotten, Bernard Cortect. Rentabilit   de la ponction biopsie percutanée dans le diagnostic des tumeurs osseuses vertébrales et p  riph  riques. *Revue de Rhumatisme* 72, 2005, pages : 59-67.
- [89]. Randall, R. L. (Ed.). (2016). *Metastatic Bone Disease*. Daniel M.Lerman, Biopsy considerations, pg 111-117
- [90]. Rocca C.D., Di Cristofano C. (2019) Pathology of Bone Metastasis. In: Denaro V., Di Martino A., Piccioli A. (eds) *Management of Bone Metastases*. Springer, Cham
- [91]. Filippiadis, D., Mavrogenis, A. F., Mazioti, A., Palialexis, K., Megaloikonomos, P. D., Papageelopoulos, P. J., & Kelekis, A. (2017). Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 27(6), 729–736. doi:10.1007/s00590-017-1986-9
- [92]. Criscitiello C, Andre´ F, Thompson AM, De Laurentiis M, Esposito A, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, Minchella I, Orsi F, Goldhirsch A, Curigliano G (2014) Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res* 16(2):205
- [93]. E. Amira, *, N. Millerb, W. Geddieb, H. Maunga, O.C. Freedmana, M. Oldfielda, J. Napolskikha, F. Kassama, Ottawa, Canada 2009 Can bone biopsies be used to confirm metastatic disease recurrence and receptor status in breast cancer patients?

- [94]. Rubin BP, Antonescu CR, Gannon FH, Hunt JL, Inwards CY, Klein MJ, Kneisl JS, Montag AG, Peabody TD, Reith JD, Rosenberg A, Krausz T, Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists: Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med* 2010, 134:e1-7.
- [95]. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds: *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. World Health Organisation Classification of Tumours Lyon, France: IARC Press; 2002.
- [96]. Klein, M. J., & Memoli, V. A. (2011). Orthopaedic specimen preparation: what pathologists should know and do. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 28(1), 4–12. doi:10.1053/j.sem dp.2011.01.001
- [97]. Mangham, D. C., & Athanasou, N. A. (2011). Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumours. *Clinical Sarcoma Research*, 1(1), 6.
- [98]. Bone and soft tissue pathology Andrew L. Folpe, Carrie Y. Inwards. -- 1st ed. 2010 Ch.24 metastases involving the bone p446-452
- [99]. Histopathology of skeletal metastases Ping Tang, David G. Hicks *Bone Cancer* 2015
- [100]. Puls, F., Niblett, A. J., & Mangham, D. C. (2013). Molecular pathology of bone tumours: diagnostic implications. *Histopathology*, 64(4), 461–476. doi:10.1111/his.12275
- [101]. G. David Roodman, M.D., Ph.D. Mechanisms of bone metastasis. *The New England Journal of Medicine*. 2004, Vol 350.
- [102]. S. Wei, G.P. 2013 Siegal, *Atlas of Bone Pathology, Atlas of Anatomic Pathology*, 441 Springer Science+Business Media New York

- [103]. Henderson-Jackson EB, Khalil FK (2016) Pathology of Metastatic Tumors to Bone: Effects of Decalcification as Experienced at a Single CancerCenter. *Oncol Cancer Case Rep* 1: 112.
- [104]. Chappard, D., Bouvard, B., Baslé, M.-F., Legrand, E., & Audran, M. (2011). Bone metastasis: Histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations. A review. *Morphologie*, 95(309), 65–7.
- [105]. C.V. Cotta et al. Metastatic tumors in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment, / *Annals of Diagnostic Pathology* 10 (2006) 169–192
- [106]. Kulka J, Székely B, Lukács LV, et al. Comparison of Predictive Immunohistochemical Marker Expression of Primary Breast Cancer and Paired Distant Metastasis using Surgical Material: A Practice-Based Study. *J Histochem Cytochem*. 2016;64(4):256–267
- [107]. Hilton JF, Amir E, Hopkins S, Nabavi M, DiPrimio G, Sheikh A, Done SJ, Gianfelice D, Kanji F, Dent S, Barth D, Bouganim N, Al-Najjar A, Clemons M (2011). Acquisition of metastatic tissue from patients with bone metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 129:761-765.
- [108]. Ali, S. M., Harvey, H. A., & Lipton, A. (2003). Metastatic Breast Cancer. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 415, S132–S137.
- [109]. Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, Jansson V, Dürr HR, Pietschmann MF. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:232. Published 2012 Nov 27.
- [110]. Marulanda GA, Mont MA, Lucci A, Letson GD, Khakpour N. Orthopedic surgery implications of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(6):949-956

- [111]. Szymanski C. Chirurgie des métastases osseuses du bassin et du squelette appendiculaire [The surgical treatment of metastases in the appendicular skeleton]. *Bull Cancer*. 2013;100(11):1153-1162.
- [112]. Shehadi JA, Sciubba DM, Suk I, Suki D, Maldaun MV, McCutcheon IE, Nader R, Theriault R, Rhines LD, Gokaslan ZL: Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients. *Eur Spine J* 2007, 16(8):1179–1192
- [113]. Fontanella, C., Fanotto, V., Rihawi, K., Aprile, G., & Puglisi, F. (2015). Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy. *Clinical & Experimental Metastasis*, 32(8), 819–833.
- [114]. P. E., Lenz, T., Baur, A., Jansson, V., & Refior, H. J. (2002). Surgical Treatment of Bone Metastases in Patients With Breast Cancer. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 396, 191–196.
- [115]. Petrelli F, Barni S (2012) Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol* 29(5):3282–3290
- [116]. Botteri, E., Munzone, E., Intra, M., Bagnardi, V., Rotmensz, N., Bazolli, B., ... Goldhirsch, A. (2013). Role of breast surgery in T1-3 breast cancer patients with synchronous bone metastases. *Breast Cancer Research and Treatment*, 138(1), 303–310.
- [117]. Barral M, Auperin A, Hakime A, Cartier V, Tacher V, Otmezguine Y, Tselikas L, de Baere T, Deschamps F (2016) Percutaneous thermal ablation of breast cancer metastases in oligometastatic patients. *Cardiovasc Interv Radiol* 39(6):885–893
- [118]. Iannessi A, Garnon J, Cormier E, Clarencon F, Chiras J. Radiologie Interventionnelle des métastases osseuses. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 1163-73.

- [119]. Barragán-Campos HM, Le Faou AL, Rose M, Livartowski A, Doz M, Astagneau P, Cormier E, Chiras J (2014) Percutaneous vertebroplasty in vertebral metastases from breast cancer: interest in terms of pain relief and quality of life. *Interv Neuroradiol* 20(5):591–602
- [120]. Sun G, Jin P, Liu X et al (2014) Cementoplasty for managing painful bone metastases outside the spine. *Eur Radiol* 24:731
- [121]. Errani C, Bazzocchi A, Spinnato P, et al. What's new in management of bone metastases?. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(7):1367-1375.
- [122]. Feyer, P. C., & Steingraeber, M. (2012). Radiotherapy of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients – Current Approaches. *Breast Care*, 7(2), 108–112
- [123]. Shibata H, Kato S, Sekine I, et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open* 2016;1:e000037.
- [124]. Palliative radiotherapy for bone metastases: an astro evidence-based guideline, stephen lutz et al., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 4, pp. 965–976, 2011
- [125]. Ripamonti C, Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer, and al., *J. Clin. Med*. 2013, 2, 151-175;
- [126]. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.
- [127]. Fischer M, Kampen WU. Radionuclide Therapy of Bone Metastases. *Breast Care* 2012;7:100-7.
- [128]. Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Gonçalves, F. (2017). Bone metastases: an overview. *Oncology Reviews*, 11(1).

- [129]. Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH et al. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2950–2960
- [130]. Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., & Herrstedt, J. (2014). Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 25(suppl 3), iii124–iii137
- [131]. Lipton A, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *s.l. : Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(28):4431-4437. , 2007
- [132]. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
- [133]. Martin M, Bell R, Bourgeois H et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4841–4849.
- [134]. Biskup Ewelinaa Bone targeted therapies in advanced breast cancer, *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14440
- [135]. Clezardin P. Bisphosphonates' antitumor activity: an unravelled side of a multifaceted drug class. *Bone*. 2011;(1):71–9.
- [136]. Tang X, Zhang Q, Shi S, Yen Y, Li X, Zhang Y, et al. Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1 α /VEGF signaling pathways in human breast cancer cells. *Int J Cancer*. 2010;(1):90–103.

- [137]. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
- [138]. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group; Forbes, J.F.; Cuzick, J.; Buzdar, A.; Howell, A.; Tobias, J.S.; Baum, M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-Month analysis of the ATAC trial.
- [139]. BIG 1-98 Collaborative Group; Mouridsen, H.; Giobbie-Hurder, A.; Goldhirsch, A.; Thürlimann, B.; Paridaens, R.; Smith, I.; Mauriac, L.; Forbes, J.; Price, K.N. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifene in women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*,766–776.
- [140]. Bone metastasis in breast cancer is treated by high-dose Tamoxifen, George P. Stathopoulos, *JBUON* 2016; 21(4): 1013-1015)
- [141]. Robert E. Coleman, Janet Brown, and Ingunn Holen, *Abeloff's clinical oncology*, 2020, chapitre 56, Bone Metastases
- [142]. Bonetto R, Tallet A, Mélot A, Calderon B, Barlesi F. Prise en charge des métastases osseuses [The management of bone metastasis]. *Bull Cancer.* 2017;104(6):585-592.
- [143]. Brandt J, Garne JP, Tengrup I et al. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: A cohort study. *World J Surg Oncol* 2015;13:33
- [144]. Parkes, A., Warneke, C. L., Clifton, K., Al-Awadhi, A., Oke, O., Pestana, R. C., ... Hortobagyi, G. N. (2018). Prognostic Factors in Patients with Metastatic Breast Cancer with Bone-Only Metastases. *The Oncologist*, theoncologist.2018–0085.
- [145]. Jacobson, A. F., Shapiro, C. L., Van den Abbeele, A. D., & Kaplan, W. D. (2001). Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer*, 91(1), 17–24.

- [146]. Schroder J, Fietz T, Kohler A, et al. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer –Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer*. 2017;79:139-148.
- [147]. Harries, M., Taylor, A., Holmberg, L., Agbaje, O., Garmo, H., Kabilan, S., & Purushotham, A. (2014). Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. *Cancer Epidemiology*, 38(4), 427–434.
- [148]. Cetin K, Christiansen CF, Sværke C, et al. Survival in patients with breast cancer with bone metastasis: a Danish population-based cohort study on the prognostic impact of initial stage of disease at breast cancer diagnosis and length of the bone metastasis-free interval.
- [149]. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-514.
- [150]. Yong, M., Jensen, A. Ø., Jacobsen, J. B., Nørgaard, M., Fryzek, J. P., & Sørensen, H. T. (2011). Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). *Breast Cancer Research and Treatment*, 129(2), 495–503.
- [151]. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R (2007) Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 110(8):1860–1867
- [152]. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003474. Published 2017 Oct 30.

- [153]. Rapiti, E., Verkooijen, H. M., Vlastos, G., Fioretta, G., Neyroud-Caspar, I., Sappino, A. P., ... Bouchardy, C. (2006). Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2743–2749.
- [154]. Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2000,7(4):271-284
- [155]. Gong, Y., Zhang, J., Ji, P., Ling, H., Hu, X., & Shao, Z.-M. (2018). Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis. *Cancer Medicine*, 7(8), 4156–4169.
- [156]. Bone Metastases: An Overview Filipa Macedo,¹ Katia Ladeira,² Filipa Pinho,² Nadine Saraiva,¹ Nuno Bonito,¹ Luisa Pinto,² and Francisco Goncalves² 2017
- [157]. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005 Oct 1;30(19):2186–91.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي في الأول.
- < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياتمي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 227

سنة: 2020

النقائل العظمية لسرطان الثدي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة هنيذة محفوظ

المزودة في 11 يناير 1992 بتطوان

طبيبة داخلية بالمركز الإستشفائي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الفيزيولوجيا المرضية - سرطان العظام - أحداث العظام - علاج او معاملة - البقاء والتشخيص

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

السيد مصطفى محفوظ

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد فؤاد زويدية

أستاذ علم التشريح الدقيق

السيد محمد خرماز

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل