

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
و
البحث العلمي
جامعة ابوبكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

Corrélation entre le taux des Ca 15-3 et les métastases osseuses en scintigraphie osseuse dans le cancer du sein (période 2019-2021).

Présenté par :

Abdelkhalek Abir
Abderrahim Karima
Arbaoui Nayra
Boublenza Meriem

Encadreur

Dr Djelti Abdelouahab

Faculté de médecine de Tlemcen

Co-Encadreur

Pr Henaoui Latifa
Pr Benbekhti Samira

Faculté de médecine de Tlemcen
Faculté de médecine de Tlemcen

2021-2022

Remerciements

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études.

Merci ALLAH, le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la possibilité de réaliser ce travail et la chance d'arriver à ce stade d'étude.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements et nos profondes reconnaissances :

A nos enseignants,

D'avoir partagé vos connaissances avec nous, et de nous avoir toujours soutenus et aidés.

A notre encadreur,

Dr. Abdelouahab DJELTI

Pour nous avoir accompagné tout au long de rédaction de ce mémoire. Pour votre encadrement exemplaire, votre gentillesse, et votre générosité.

Pour votre disponibilité sans faille et pour le temps que vous nous avez consacré à relire et améliorer notre travail.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et nos sincères remerciements et reconnaissance.

A nos co-encadreuses

Pr Henaoui Latifa

Pr Benbakhti Samira

Pour nous avoir accordé votre temps et pour votre disponibilité et pour votre gentillesse et pertinents conseils.

Un grand merci à toute personne qui a participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.

Merci à tous....

Dédicaces

A Dieu le tout puissant

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qui il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie ce travail

A nos chers parents,

On espère de tous nos cœurs qu'en ce jour vous êtes fière de nous, et que nous réalisons l'un de vos rêves.

Liste d'abréviation :

INSP : institut national de santé publique

PAM: plaque aréolo-mamelonnaire

RR : Risque Relatif

ATCD : antécédents

BRCA1/ BRCA2: breast cancer

RH : Récepteurs Hormonaux

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor

SSR : Soins de Suite et de Readaptation

SG : Survie globale

Cich : Chromogenic in situ hybridization

Sich: Silver in situ hybridization

SBR: Scarff-Bloom-Richardson

VEGF A: le vascular endothelial growth factor-A-

PLGF : placental growth factor

CaSR : le récepteur sensible au calcium

SOP : la scintigraphie osseuse planaire

SPECT :single photon emission computed tomography

MO: métastases osseuses

CA15-3: Carbohydrate Antigen 15-3/ carcinoma antigen 15-3

RANKL: receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

CHU: centre hospital-universitaire

mCi: millicurie

^{99m}Tc-MDP: technetium 99m-methyl diphosphonate

IVD: intraveineuse directe

GE: general electric

SPSS: statistical package for the social sciences

COVID 19: coronavirus disease 19

Liste des tableaux :

Tableau 1: Age moyen de la population étudiée	38
Tableau 2: Répartition des cas selon la présence ou non de métastases	38
Tableau 3: Répartition des cas selon le dosage du Ca15.3	38
Tableau 4: Tableau croisé entre 2 variables qualitatives	40
Tableau 5: Tableau des effectifs théorique	41
Tableau 6: Tableau analytique des résultats	42
Tableau 7: Tableau schématique des résultats	42
Tableau 8: Tableau interprétatif du rapport de vraisemblance	44

LISTE D'ABREVIATION	3
LISTE DES TABLEAUX	5
SOMMAIRE	6
INTRODUCTION.....	10
PARTIE THEORIQUE :	
CHAPITRE I : CANCER DU SEIN.....	11
1. EPIDEMIOLOGIE	12
1.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	12
1.2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE.....	12
1.2.1. FACTEURS DE RISQUE DEMONTRE	12
1.2.2. FACTEURS DE RISQUE DISCUTES.....	13
2. EXAMEN CLINIQUE	14
2.1. CONTEXTE DE DECOUVERTE	14
2.2. EXAMEN DES SEIN BILATERALE ET COMPARATIF.....	14
2.3. EXAMEN DES AIRES GANGLIONNAIRES	16
2.4. LES MANOUVRES.....	16
2.5. EXAMEN GENERALE.....	17
2.6. EXAMEN GENERALE RELEVANT LES SIGNES SUSPECTS DE MALIGNETE	17
3. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIE	18
3.1. CARCINOME.....	18
3.1.1. CARCINOME NON INFILTRANT	18
3.1.2. CARCINOME INFILTRANT	19

3.2. MALADIE DEPAGET DU MAMELON.....	19
3.3. TUMEURES EPITHELIALES ET CONJONCTIVALES MIXTES	19
3.4. TUMEURES DIVERSES	20
4. TRAITEMENT	21
4.1. CHIRURGIE.....	21
4.2 RADIOTHERAPIE.....	24
4.3 CHIMIOTHERAPIE	24
4.4 THERAPIE CIBLEE.....	25
4.5 HORMONOTHERAPIE.....	26
CHAPITRE II : METASTASES OSSEUSES :.....	28
1. PHYSIOPATHOLOGIE	29
1.1. COLONISATION DE LA MOELLE OSSEUSE PARLES CELLULES METASTATIQUES.....	29
1.2. NICHE PRE – METASTATIQUE	29
1.3 RECRUTEMENT DE CELLULES CANCEREUSES DANS LA MOELLE OSSEUSE.....	29
1.4. INVASION DE CELLULES CANCEREUSES DANS LA MOELLE OSSEUSE.....	30
1.5. ROLE DU RECEPTEUR SENSIBLE AU CALCIUM.....	30
1.6. LES DIFFERENT TYPES DES METASTASES OSSEUSES	30

2. LES MOYENS DIGNOSTIC :	30
2.1. IMAGERIE	30
2.1.1. TOMODENSITOMETRIE	30
2.1.2. IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE	31
2.1.3. SCINTIGRAPHIE OSSEUSE	31
2.2. BIOLOGIE :	32
2.2.1. MARQUEUR TUMORAL CA 15.3	32
2.2.2. MARQUEUR TUMORAL DU REMODLAGE OSSEUX	32
3. TRAITEMENT	32
3.1. TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX	32
3.1.1. LA CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE	32
3.1.2. LA RADIOTHERAPIE	33
3.1.3. LA RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE	33
3.2. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :	33
3.2.1. BIPHOSPHONATES	33
3.2.2. DENOSUMAB (XGEVA)	33

PARTIE PRATIQUE :

Problématique	35
1. OBJECTIF	36
2. MATERIEL ET METHODES.....	36
3. PROTOCOLE DE SCINTIGRAPHIE	37
4. ANALYSE DES DONNEES.....	37
5. RESULTAT :.....	38
5.1. DESCRIPTIF	38
5.2. ANALYTIQUE.....	39
6 .DISCUSSION.....	45
7. CONCLUSION.....	45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	46
RESUME.....	48

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une notion qui révèle une nomenclature générique qui fait référence à tout ensemble de proliférations néoplasiques de la glandes mammaire qui différent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif .

Le terme de « cancer du sein » ne désigne pas que les tumeurs malignes ; potentiellement agressives du sein, tandis que le terme de « tumeur de sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes .

Le cancer du sein est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire

Le cancer du sein humain est une maladie clonale : une seule cellule transformée

le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées) ce là peut s'exprimer le plein potentiel malin , dans une série d'événements qui se produisent d'une façon séquentielle et aléatoires.

Ainsi , le cancer du sein peut exister pendant une longue période comme maladie localisée non invasive (in situ) ou bien invasive mais pas métastatique ou invasive et métastatique .

Cependant la survenue d'une métastase osseuse dans le cas de cancer du sein reste le lieu le plus courant et le plus fréquent de propagation à distance .

Par conséquence ,la moitié des patientes décèdent d'un cancer du sein ont des métastases osseuses, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce et un suivi régulier par imagerie et la biologie à fin d'assurer une meilleure qualité de vie et limiter la propagation de la maladie.

CHAPITRE I :

CANCER DU SEIN

1. EPIDEMIOLOGIE :

1.1. Descriptive :

Fréquence :

1er cancer chez la femme dans le monde 1F/9

Il représente 33 % de l'ensemble de tous les cancers incidents chez la femme

Incidence :

En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 15.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2021. (selon l'INSEP)

En effet l'incidence est passée de 14 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 1993 à 70 pour 100.000 en 2012.

Géographie :

Incidence élevée : en Amérique du nord, Europe occidentale.

Incidence moyenne : Europe de l'est, Amérique de sud.

Incidence faible : Asie et l'Afrique.

Mortalité:

En 2012 1ère cause de décès par cancer chez la femme (11 986 décès estimés en 2012), devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer du côlon rectum (8 490 décès).

Sex-ratio:

1H/100F

Age:

L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans.

Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en occident où il survient vers 60 ans.

1.2. ANALYTIQUE :

1.2.1. Facteurs de risques démontrés :

Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont les suivants :

- L'âge :

(78 % des cancers sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 50 ans) et le sexe (moins de 1 % de tous les cancers du sein sont observés chez l'homme).

- Une prédisposition génétique :

(5 % à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique cette prédisposition est liée le plus souvent à l'altération génétique des gènes BRCA1 ou BRCA2) ; à suspecter si :

✓ Au moins 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des personnes liées au 1^e ou 2^e degré

✓ 2 cas de cancer du sein au 1^{er} degré, au moins un avant 45 ans

✓ 2 cas dont un homme

- ✓ Un cas de cancer du sein et un de l'ovaire
 - ✓ Un cas de cancer du sein avant 35ans (ou avant 50ans si triple négatif)
 - ✓ Un cas de kc de l'ovaire avant 70ans (en fonction de l'histologie)
 - **Un antécédent personnel** de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire in situ, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de cancer lobulaire in situ.
 - **Un antécédent personnel** d'irradiation thoracique médicale à haute dose (dont antécédent d'irradiation pour maladie de Hodgkin).
- Un niveau de risque très élevé et défini et des recommandations de dépistage spécifiques ont été précisées pour chacun de ces niveaux de risque.

1.2.2. Facteurs de risque discutés :

1.2.2.1. Facteurs hormonaux :

- Nulliparité.
- Longue vie génitale → exposition longue durée aux œstrogènes.
- 1ère grossesse tardive après 35ans.
- Allaitement → facteur protecteur, diminution de RR 4.3%

1.2.2.2. Facteurs génétique :

- Association de cancer du sein et de l'ovaire.
- Syndrome de Lynch II et Li Fraumeni.
- Ataxie et télangiectasie associé rarement au cancer du sein.

1.2.2.3. Facteurs personnels :

- ATCD personnel de pathologie bénigne qui est considéré comme un état pré cancéreux.
- Obésité → une augmentation d'œstrogène chez la femme ménopausée liée à la conversion des androgènes en œstrogène par le biais de l'aromatase au niveau des tissus adipeux.

1.2.2.4. Facteurs environnementaux :

- Alcool RRx2 lié à l'effet dose.
- Stress augmente le risque.
- Haut niveau socio-économique augmente le risque.
- Activité physique diminue le risque à 30%
- Fibres végétaux et alimentation riche en Oméga 3 (poisson) et en Acide gras poly insaturé diminue le risque.
- Consommation accrue de graisse augmente le risque.

2. EXAMEN CLINIQUE :

2.1. CONTEXTE DE DECOUVERTE :

Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule découvert lors d'un rendez-vous médical ou par soi-même par autopalpation (à partir de 1cm de diamètre le nodule est palpable). Ce nodule situé plus au moins profondément est souvent dur et habituellement non douloureux.

Toute anomalie récente , telle que décrite ci - après , doit également attirer l'attention et justifié une consultation rapide pour des examens complémentaires éventuels :

- Autopalpation ou examen par le médecin: apparition d'un nodule du sein chez une femme ménopausée est un cancer du sein jusqu' à preuve du contraire.

- Symptômes

- Examen de dépistage

- Examen clinique : à l'interrogatoire il faut rechercher les facteurs de risque de cancer du sein :

* Signes d'accompagnement: douleur, écoulement mamelonnaire, signes inflammatoires.

* Signes généraux : altération de l'état général, symptôme d'origine osseuse ou viscérale.

2 .2. Examen des seins bilatéral et comparatif :

Il comporte l'inspection et la palpation des seins en position debout puis couché. Il peut être strictement normal lorsque la tumeur est de petite taille et/ou le volume mammaire important (tumeurs découvertes par l'imagerie dans le cadre du dépistage) Sinon il précise les caractéristiques de la tumeur mammaire.

* **Inspection:** Cette inspection doit se faire de face et de profil et être complétée en modifiant l'éclairage pour obtenir une lumière à jour frisant

***Palpation:** mains à plat, pression douce par mouvements rotatifs faisant rouler la glande sur le grill costal quadrant par quadrant en insistant sur le quadrant supéro-externe (environ 60 % des cancers se localisent dans ce quadrant ou à la jonction des quadrants adjacents)

❖ Consistance des lésions:

- Le caractère élastique est en faveur d'un fibroadénome.

- Le caractère rénitent est en faveur d'un kyste.

- Un kyste sous tension est ferme.

- Une tumeur dure, saillante, anguleuse évoque un cancer ou une lésion bénigne calcifiée.

- Un cancer colloïde ou médullaire est souvent de consistance molle.

❖ La forme et la mobilité des lésions:

-**La forme:** une tumeur maligne est souvent anguleuse, mais il existe des carcinomes de forme arrondie ou ovalaire (cancers colloïdes, médullaires, intrakystiques , galactophoriques de croissance rapide).

-**La mobilité:** est un bon signe de nature lésionnelle :

Un kyste ou un fibroadénome est mobile ;

Un cancer est généralement peu mobile, voire fixé

En cas de tumeur fixée, on précise si la fixation est superficielle ou profonde

❖ La focalité :

La découverte d'une lésion tumorale dans un quadrant ne doit pas faire négliger l'exploration des autres quadrants et du sein controlatéral.

Certaines tumeurs sont en effet multiples.

Multifocalité : plusieurs tumeurs dans le même quadrant.

Multicentricité : présence de tumeurs dans des quadrants différents.

Les cancers bilatéraux synchrones (c'est à dire simultanés) sont rares.

❖ Modifications du mamelon et de l'aréole:

- Rechercher une rétraction mamelonnaire.

- Symétrie de la hauteur des mamelons.

- Erythème et prurit mamelonnaire.

- L'écoulement mamelonnaire: L'interrogatoire doit préciser les circonstances d'apparition de cet écoulement:

*Spontané / Provoqué / Après prise médicamenteuse.

*Son caractère uni ou multiporique.

*La couleur du liquide : La recherche d'un écoulement galactophorique se fait par pression du sein, puis expression du mamelon.

L'écoulement multi-orificiel, bilatéral, séreux est très fréquent, variante du normal.

L'écoulement unilatéral et uni orificielséro-sanglant, séreux ou sanglant peut traduire un cancer.

Les autres types d'écoulement (de couleur verdâtre ou lactescent, ou de siège multiorificiel) correspondent plus habituellement à des pathologies bénignes.

❖ **Modifications des contours du sein:**

* **Les signes inflammatoires** : Nodule, Rétraction, Les ulcérations :Les ulcérations correspondent le plus souvent à un cancer évolué ; Rougeur ;Augmentation de la chaleur locale (dos de la main) ;Œdème : dû à un engorgement des lymphatiques du derme.

Se traduit cliniquement par une peau d'orange.

Diagnostic étiologique d'un sein inflammatoire :Infection ou Cancer sont les diagnostics principaux

* Hématome, ecchymose : L'apparition d'un hématome spontané même sans traumatisme doit faire penser au cancer et lerechercher.

2.3. Examen des aires ganglionnaires :

-Aires Axillaires et sus-claviculaires (examen bilatéral et comparatif)

-Les aires mammaires internes ne sont pas accessibles à l'examen clinique .

-Diagnostic clinique de métastase ganglionnaire est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires dures alors que le diagnostic reste difficile pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatifs.

-Signes d'envahissement : apprécies sur le volume, la consistance et la mobilité des adénopathies .

2 .4. Les manœuvres :

Ces manœuvres sont intéressantes, car elles font apparaître des lésions qui guident la palpation et augmentent la sensibilité de l'examen clinique.

1. L'élévation des bras au dessus de la tête: Cette manœuvre provoque une élévation et une contraction du pectoral. En cas de fibrose rétractile on peut voir une asymétrie, une rétraction cutanée ou mamelonnaire.

2. Quand les seins pendent librement (la femme étant debout, penchée en avant, les bras tendus),on observe un relâchement du pectoral. L'examen dans cette position permet de bien analyser les contours du sein à la recherche d'une fossette ou d'une ride.

3. La position "mains sur les hanches" La patiente est assise face à l'examineur et exerce une pression sur ses hanches. La contraction et le relâchement des muscles pectoraux peuvent révéler des anomalies de contours discrètes.

2.5. Examen général (pour les tumeurs malignes) :

Ciblé sur les principaux sites métastatiques : poumon, abdomen (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaires), squelette.

Il faut donc écouter et interroger la malade pour rechercher :

- *Des douleurs osseuses (rachis, bassin, os longs) persistantes, non calmées par le repos.
- *Une dyspnée, une toux, une hémoptysie.
- *Une douleur hépatique, une augmentation de volume de l'abdomen
- *Des céphalées, des troubles neurologiques,...
- *Des nodules cutanés et palper les aires ganglionnaires.
- *L'examen clinique proprement dit doit toujours comporter une appréciation de l'état général et du poids.

Un schéma peut être réalisé pour noter les résultats de l'examen clinique.

2.6. Examen clinique relevant des signes suspects de malignité :

Au niveau du sein on trouve une masse dure, mal limitée, rétraction cutanée (tumeurs des quadrants inférieurs) ou de PAM, et dans les formes localement évoluées : adhérence à la peau et/ou au plan profond, signes inflammatoires (placard érythémateux, œdème cutané donnant un aspect de peau d'orange).

- Une fossette ou une ride creusant la surface du sein.
- un aspect eczémateux du mamelon , qui devient rouge , crouteux ou érodé.
- Un écoulement du mamelon ,surtout s'il est sanglant ou noirâtre.
- La taille tumorale reste un des principaux facteurs pronostiques.
- Rechercher d'adénopathies axillaires +/- susclaviculaires et de métastases à distance.
- Enfin n'oublions pas que les cancers du sein et de l'endomètre surviennent volontiers sur les mêmes terrains ; c'est-à-dire que l'examen gynécologique doit être réalisé systématiquement chez ces patientes.

3. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE:

Intérêt dans :-le Diagnostic

- l'extension locorégionale
- l'évaluation des facteurs pronostics
- l'évaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement

- **Classification histologique (OMS)**

3.1. Carcinome :

-prolifération épithéliale maligne :

- 98% des kc du sein
- Adénocarcinome+++
- 2 types : canalaire et lobulaire

3.1.1. Carcinomes non infiltrant : in situ

Situés dans les structures épithéliales et n'infiltrer pas les structures conjonctives,

- ❖ **Carcinome canalaire in situ CIC (intra-canalaire)2-3%:**

- Précurseur direct du cancer invasif.
- Ne répond pas à la classification SBR.
- Plusieurs types : comedocarcinome, micropapillaire, cribiforme, papillaire, solide et autres : kystiques , hypersécrétant , apocrines ,papillaire massif.
- survient avant et après la ménopause.
- le + frq , révélé par des micro calcifications dans 80%.
- 20% évoluent vers le cancer invasif.
- Facteurs prédictifs de récurrence par traitement conservateur : grade nucléaire, nécrose, taille du carcinome intra-canalaire, marges d'exérèse, age.

- ❖ **Carcinome lobulaire(CL) in situ:**

- La forme classique est difficile à différencier des hyperplasies lobulaires atypiques, ces 2 entités sont regroupées sous le terme de néoplasie lobulaire.
- Ne représente pas une lésion cancéreuse en soi.
- Lésion à risque (RRx9) nécessitant une surveillance.
- 2 entités récemment décrite : CL in situ avec nécrose et CL in situ à cellules pléomorphes ne font pas partie de la forme classique et doivent être traitées comme un CC in situ.

3.1.2. Carcinome infiltrant : classification OMS 2012

Franchi la membrane basale et s'étend au tissu conjonctif

❖ Carcinome canalaire infiltrant sans type spécifique : 70 -85 %

on distingue:

- CCI à composante intra canalaire prédominante :80%: bon pronostic
- CCI à composante intra canalaire extensive :taux de récurrence
- CCI avec absence de composante intra canalaire : mauvais Pp

❖ Carcinome lobulaire infiltrant: 8-15% des carcinomes infiltrant

- aspect radiologique atypique
- n'exprime pas la E-cadhérine
- mauvaise limitation , taux élevé de multicentricité (mauvais candidat au trt conservateur)
- métastases ganglionnaire de diagnostic difficile
- RH+, HER2-
- sites métastatiques particuliers
- mauvaise réponse a la chimiothérapie néoadjuvante
- forme particulière a cellules pléomorphes :plus agressive

❖ Formes plus rares : 5%

mucineux, tubuleux, papillaire, apocrine, micropapillaire, cribiforme , sécrétant, vrai médullaire ,métaplasique.

3.2. Maladie de Paget du mamelon :

- 2% du cancer du sein
- Grandes cell à cytoplasme claire dans l'épithélium du mamelon
- Cancer sous jacent+++

3.3. Tumeurs épithéliales et conjonctivales Mixtes :

- Tumeur phyllode
- Carcinosarcome
- Angiosarcome primitif

3.4. Tumeurs diverses:

- Tumeur des parties molles
- Tumeur cutanées
- Tumeur du tissu hématopoïétique et lymphoïde

4. TRAITEMENT:

4.1. CHIRURGIE:

But:

Quatre buts sont dévolus à la chirurgie :

- Assurer le diagnostic.
- Recueillir des éléments de pronostic.
- Participer au traitement locorégional du cancer.
- Conserver ou restaurer la morphologie du sein.

Moyens:

4.1.1. Chirurgie conservatrice:

4.1.1.1. Tumeurctomie:

Ou lumpectomie (appelée parfois biopsie excisionnelle ou excision large) : C'est l'ablation de la tumeur avec une marge satisfaisante macroscopique et microscopique avec ou sans curage ganglionnaire avec +/- étude extemporanée pour éviter le recours à la chirurgie de rattrapage, avec une marge de sécurité est de 2mm dans toutes les directions de l'espace.

Indication :

- tumeurs palpables accessible a un trt conservateur avec possibilité de réaliser une exérèse carcinologique avec résultat esthétique satisfaisant
- pas d'adhérence musculaire oucutanée
- pas d'ADP axillaire fixée
- pas de poussée évolutive

4.1.1.2. Q uadrectomie:

Exérèse d'un quadrant où siège la tumeur en tenant compte de la taille tumorale avec marge de 2mm en minimum.

4.1.1.3. Segmentectomie ou mastectomie partielle:

L'ablation d'un segment du sein emportant la tumeur avec marge de 1 à 2cm emportant la moitié du sein avec curage de quelque ganglion, elle est centré sur le mamelon ce qui permet d'étudier une éventuelle invasion intracanalair.

C'est l'opération de base du traitement conservateur.

4.1.1.4. Chirurgie des lésions non palpables (zonectomie):

Ils'agit d'un repérage préalable stéréotaxique dont la règle d'exérèse et l'incision est idem à la tumorectomie avec +/- étude extemporanée.

Indication :

-Micro calcifications mammaires

4.1.1.5. La pyramidectomie ou galactophorectomie:

Lorsqu'un écoulement galactophorique est suffisamment suspect pour qu'une vérification anatomopathologique soit nécessaire, on doit faire l'exérèse du conduit lactifère concerné

Indication:

-Carcinome in situ avec composante d'écoulement mammaire

4.1.2. Chirurgie radicale:

4.1.2.1. Mastectomie radicale (HALSTED) :

Elle répond au principe de l'exérèse "en bloc" de la tumeur et de ses éventuels prolongements locaux. Elle comprend l'ablation, avec le sein, des deux muscles pectoraux, et la réalisation d'un curage très étendu. Très mutilante, elle laisse des séquelles esthétiques majeures. Ses indications sont exceptionnelles.

Indication:

-Récidive fixée sur un traitement conservateur premier.
-Sarcome.

4.1.2.2. Mastectomie radicale modifiée (PATEY):

Mammectomie totale emportant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) et associée à un curage axillaire complet (limité par le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dorsal en dehors et en profondeur, le muscle grand dentelé en dedans). Respect du pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal (scapulaire inférieur) et du nerf du grand dentelé.

La préservation partielle de l'étui cutané peut être envisagée s'il y a un projet de reconstruction mammaire.

Indication:

-T2>3cm, N0-N1, M0

-T3, N0-N1, M0

-T4(a, b, c), N0-N1, M0

-Tumeur centrale avec T<=3cm

-Petite tumeur sur placard de mastose

-Petite tumeur sur sein dystrophique

-Petite tumeur sur un petit sein , (tumeur opérée d'emblée si $T \leq 3\text{cm}$ N0-N1)

4.1.2.3. La mastectomie sous-cutanée:

Conserve l'aréole et la région rétroaréolaire. Elle laisse 15% de tissu mammaire en place et expose à un risque de récurrence, elle est à proscrire pour les infiltrants

4.1.2.4. Mastectomie simple:

Ablation du sein sans curage, pratique si le test du ganglion sentinelle est négatif, ou pour chirurgie de propreté

Indications :

A * Tumeur palpable accessible au traitement conservateur:

Tumorectomie+curage(GS si $T < 30\text{mm}$)

B * Tumeur accessible par une chirurgie d'emblée mais trop volumineuse pour un traitement conservateur:

Chimiothérapie première puis chirurgie en fonction du reliquat avec un curage systématique.

C * Tumeur localement avancée T4(a,b,c)ou T4d :

Chimiothérapie première puis chirurgie adaptée au reliquat avec curage systématique

Pour les T4d mastectomie systématique quelque soit la réponse tumorale+curage

D * Pour les CCIS :

Pas d'examen extemporané

Pour les $T < 20\text{mm}$: traitement conservateur avec marges de 5mm

Pour les T entre 20 et 30 mm : TRT conservateur avec marges de 10mm

E * Pour les CLI :

Surveillance (ce n'est pas une lésion pré-cancéreuse)

Sauf pour les CLI pléiomorphe: lésion plus agressive doit être traitée comme les CCIS (exérèse complète + Radiothérapie en cas de conservation mammaire)

4.2. RADIOTHERAPIE:

Utilisation a visée thérapeutique de rayonnement ionisant

But:

-Curative=guérison

-Palliative =améliorer la qualité de vie et prolonger la durée de survie globale

OBJECTIFS:

Réduire le risque de récurrence locale et régionale :l'irradiation réduit le taux de récurrences locales de 35% avec contrôle locorégionale.

Augmenter la survie sans récurrence.

A visé palliative,antalgique(os), décompressive (vasculaire,cérébrale), de reconsolidation(os).

4.3. CHIMIOOTHERAPIE:

La chimiothérapie garde une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des cancers; son objectif est de détruire les cellules cancéreuses et d'éviter les rechutes locales et métastases.

But :

- Curative dans les formes localisées.

- Palliative dans les formes métastatiques

Moyens :

-Les anthracyclines sont les drogues de référence dans le traitement du cancer

du sein Le TRT fait généralement appel à une poly chimiothérapie.

Place de la chimiothérapie :

❖ Chimiothérapie adjuvante:

-Traitement de la maladie micro-métastatique

-Améliorer la SSR et SG

-Indiquée :

1. N+

2. N- avec facteur de risque , âge <35ans, RH-, grade II ou III, PT>2cm, HER2 +, embole vasculaire

- Débutée environ deux semaines après la chirurgie.

❖ **Chimiothérapie néo-adjuvante:**

-Réalisée avant le traitement chirurgical son but est de faciliter l'acte chirurgical pour les tumeurs de grande taille, d'évolution rapide, et inflammatoire

-Traitement précoce de la maladie micro-métastatique

-Permet aussi un traitement conservateur des tumeurs qui relevaient au début de mastectomie en réduisant leur taille et facilitant ainsi l'acte chirurgical chez les femmes qui refusent la mastectomie.

❖ **Chimiothérapie palliative:**

Son but est de faire régresser ou disparaître les métastases

Améliorer la survie globale et la qualité de vie.

4.4. THERAPIE CIBLEE:

4.4.1. Définition:

-C'est une nouvelle thérapie qui utilise des composés dirigés contre les cibles moléculaires spécifiquement activées dans la carcinogénèse

-Les principaux mécanismes d'action : Des molécules dirigées contre les protéines exprimées à la surface de la cellule cancéreuse :

*Molécules qui bloquent: la signalisation intra cellulaire ou la vascularisation tumorale

*Molécule qui entraîne des altérations génétiques.

4.4.2. Les moyens:

 Le trastuzumab:(herceptin)

C'est un anticorps de type IgG1 réagissant avec la portion extra-cellulaire des récepteurs HER2 surexprimés par les cellules mammaires cancéreuses le trastuzumab inhibant sa prolifération.

Les patientes qui bénéficieront d'un traitement par l'herceptin sont celles qui ont une forte expression HER2 défini par score 3 à l'immunohistochimie ou FISH(fluorescence in situ hybridation) ou cich ou sich si score 2

 LAPATINIB (tykerb outyverb):

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase de la partie intracellulaire de l'HER2 donc inhibe la cascade enzymatique de la prolifération tumorale

 BEVACIZUMAB(AVASTIN):

C'est un anti néoangiogénique anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF (vascular endothelial growth factor) et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs FLT1(VEGFR1)et KDR (VEGFR2) situés à la surface des cellules endothéliales empêchant la néovascularisation tumorale.

4.5. HORMONOTHERAPIE:

4.5.1. DEFINITION :

C'est un traitement général relativement spécifique qui ne touche que les cancers hormono-sensibles, et dont le mécanisme d'action est antiprolifératif

4.5.2. MOYENS :

4.5.2.1. Hormonothérapie suppressive:

C'est une suppression temporaire ou définitive de la sécrétion d'hormone :CASTRATION

But:

- Régression de tumeur localement évoluée et des métastases
- Effet antalgique
- Amélioration de l'intervalle libre sans récurrence sous hormonothérapie.

Modalités:

- Chirurgie:** ovariectomie bilatérale=irréversible
 - Radiothérapie:** ovariolyse dose de 12 à 16 grays en qlq séances, suppression obtenu après 6 à 10 semaines après Rtrt, efficacité à 60%
 - Médicale:** agoniste de LHRH ou GnRH (Zoladex, Decapeptil)
- ++ Mécanisme d'action: stimulation permanente de l'hypophyse:suppression physiologique de LHRH (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) par l'hypothalamus.

4.5.2.2. Hormonothérapie COMPÉTITIVE:

But:

Inhibition de l'action des hormones dans leurs cibles par blocage de leurs récepteurs

Classes thérapeutiques: Anti œstrogène:

1- Anti-œstrogène mixte:Nolvadex

🚦 Mode d'action:Inhibition de transcription d'ADN blocage de cycle C en G1

2- Anti-œstrogène pur :non stéroïdien «FASLODEX»=FULVESTRANT

Régulateur négatif du récepteur des œstrogènes SERD

🚦 Mode d'action: destruction des récepteurs après liaison

4.5.2.3. Hormonothérapie inhibitrice:

-Anti-aromatase: 2 classes :

1-Type I: stéroïdien exemple :exemestane

2-Type II: non stéroïdien Le LETROZOLE ou Femaracp

4.5.2.4. Hormonothérapie additive:

Progestatif: utilisé dans le cancer du sein métastatique après échec aux autres produits.

CHAPITRE II :

METASTASES OSSEUSES

1. LA PHYSIOPATHOLOGIE :

Le mécanisme de mise en place des métastases osseuses comprend différentes étapes souvent appelées la « cascade métastatique ». En effet, la première phase consiste en la translocation de la cellule cancéreuse issue d'une tumeur primitive vers un organe distant lui permettant un meilleur apport, tandis que la seconde phase comprend la capacité de la cellule à pouvoir se développer au sein de cet organe. La tumeur primaire devient invasive et métastase d'autres organes.

1.1. COLONISATION DE LA MOELLE OSSEUSE PAR LES CELLULES METASTATIQUES :

Les cellules tumorales colonisent certains organes selon la théorie de la « graine et du sol » de Stephen Paget. Cette théorie postule que les cellules tumorales considérées comme graines possédant des propriétés d'adressage vers les tissus osseux, ne peuvent se développer que dans un environnement favorable, qui correspond au sol. En effet, il faut une certaine adéquation entre la cellule et son environnement pour qu'elles puissent par la suite donner une métastase.

Cette théorie fut validée par de nombreuses études et aide aujourd'hui à la compréhension du phénomène métastatique.

1.2. NICHE PRE- METASTATIQUE :

Pour le développement des métastases osseuses, il est nécessaire pour leur croissance d'avoir un environnement favorable. Un certain nombre d'éléments nutritifs sont nécessaires aux cellules métastatiques pour se développer dans l'os. Celui-ci est la résultante d'un certain nombre de molécules entrant en jeu, sécrétées par la tumeur primaire.

Un ensemble de molécules, ou plus exactement de facteurs : le vascularendothelialgrowth factor-A- (VEGF A) ou encore le placentalgrowth factor (PLGF), par le biais de la moelle osseuse, à l'aide de cellules mésenchymateuses et cellules endothéliales, vont permettre la constitution de la matrice extracellulaire, de la niche et de ses vaisseaux.

1.3. RECRUTEMENT DE CELLULES CANCEREUSES DANS LA MOELLE OSSEUSE :

Suite à la mise en place de la niche pré-métastatique, les cellules cancéreuses vont pouvoir migrer vers l'organe cible secondaire. Pour cela, les cellules vont libérer des exosomes, vésicules pouvant transporter des composants cellulaires de la tumeur dont ils sont issues. Ces exosomes ont les mêmes cibles que les cellules tumorales primitives car ils expriment à leur surface des récepteurs membranaires, les intégrines qui vont occasionner la fixation aux cellules de tel ou tel organe.

Une fois dans l'organe cible, les exosomes vont pouvoir intégrer les cellules de l'organe hôte. Pour que les cellules tumorales puissent par la suite migrer dans la moelle osseuse, elles nécessitent la présence de différentes molécules telles que les chimiokines ou encore le RANKL qui entraînent la migration des leucocytes au niveau d'un site inflammatoire.

Ce facteur, suite à la formation des métastases osseuses, peut être libéré sous forme soluble par le biais des métalloprotéases matricielles ou membranaires par une action protéolytique. Sous cette forme soluble il va attirer les cellules tumorales présentant le récepteur RANK et permettre ainsi le recrutement de cellules cancéreuses.

1.4. INVASION ET SURVIE DES CELLULES CANCEREUSES DANS LA MOELLE OSSEUSE :

Différents éléments vont favoriser l'invasion et la survie de la cellule cancéreuse dans la moelle osseuses dont les protéines de la matrice extracellulaire, les enzymes de la matrice extracellulaire et les protéases.

1.5. ROLE DU RECEPTEUR SENSIBLE AU CALCIUM :

Le cancer du sein a tendance très élevée à métastaser dans l'os. Cette affinité accrue pour l'os, pourrait être due à des facteurs chimio-attractants libérés lors de la résorption osseuse, facilitant ainsi la mise en place de métastases osseuses. Parmi ces facteurs, on retrouve le calcium qui est l'un des facteurs libérés lors de l'ostéolyse. Celui-ci agit par le biais de son récepteur, le récepteur sensible au calcium (CaSR) qui va favoriser la migration des cellules cancéreuses au niveau de l'os dans le cancer du sein. Ce récepteur sous forme d'homodimère fait partie de la famille des récepteurs couplés à la protéine G ; son rôle physiologique principal est de contrôler l'homéostasie du calcium en régulant la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. Cependant il pourrait jouer un rôle important dans la promotion du cercle vicieux des métastases osseuses.

1.6. LES DIFFERENTS TYPES DES METASTASES OSSEUSES :

Il existe différents types de métastases osseuses que l'on peut retrouver chez les patients atteints de cancer. Celles-ci peuvent être **ostéolytiques**, c'est-à-dire qu'elles vont avoir tendance à dégrader l'os et donner par la suite des douleurs osseuses et des fractures, ou **ostéocondensantes** favorisant ainsi une formation osseuse ou bien **mixte** dont les cellules tumorales vont avoir tendance à sécréter des facteurs stimulant la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse à la fois.

2. LES MOYENS DU DIAGNOSTIC :

2.1. IMAGERIE :

L'imagerie va permettre de déterminer la localisation des métastases osseuses ainsi que d'identifier le risque de complications osseuses. Elle sera utilisée notamment lors de biopsie et permettra d'orienter le traitement.

2.1.1. Tomodensitométrie (TDM):

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. 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.

2.1.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est l'un des meilleurs outils pour la détection des métastases osseuses. 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. L'IRM est surtout très performante pour préciser l'envahissement médullaire, C'est un atout crucial car l'envahissement médullaire focalisé est souvent le marqueur le plus précoce du développement des métastases osseuses, précédant les altérations de la structure minérale osseuse sur lesquelles se fondent la plupart des autres types d'imagerie, 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 .

2.1.3. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -bisphosphonate est historiquement la technique de référence pour la détection des métastases osseuses.

La fixation est plus importante dans les **zones dites d'hyperfixation** ou "points chauds". Celles-ci peuvent correspondre à un foyer infectieux, une tumeur, un remaniement osseux ou une région sécrétant une quantité d'hormones anormalement élevée... etc.

Les points sont moins nombreux dans les **zones d'hypofixation** ou "points froids", révélant par exemple la présence d'un tissu détruit ou mal irrigué par les vaisseaux sanguins.

Quand la scintigraphie est normale, les points sont répartis de manière homogène dans l'ensemble de l'organe.

*****INTERET :**

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 métastases osseuses environ six mois avant les radiographies standards. 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.

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.

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 métastases osseuses rapidement évolutives, se caractérisant par une activité ostéoclastique prédominante insuffisamment compensée par l'activité ostéoblastique, et en conséquence non détectées par la scintigraphie osseuse.

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.

Avec le couplage au scanner (SPECT/TDM), la technique devient également plus sensible pour la

détection des métastases osseuses, mais surtout plus spécifique (91%-99% contre 79%), principalement du fait de la distinction permise par le scanner entre les métastases osseuses et les lésions d'arthrose. 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 métastases osseuses sur l'ensemble du squelette.

2.2. Biologie :

Plusieurs types de dosages biologiques sériques et urinaires ont été étudiés et évalués dans l'exploration des métastases osseuses. 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 métastases osseuses et de leurs complications. C'est le cas de l'hémogramme qui est indispensable pour diagnostiquer les cytopénies induites par un envahissement médullaire diffus.

2.2.1. Marqueur tumoral CA15-3 :

Le CA 15-3 (Carbohydre Antigen 15-3) est le marqueur sérique le plus utilisé dans les cancers du sein. Sa demi-vie plasmatique n'est pas précisément connue. Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire (300 à 400 kDalton) qui appartient à la famille des mucines. Le CA 15-3 est plus précisément l'un des épitopes du produit d'expression du gène MUC-1, codant la glycoprotéine PEM (Polymorphic Epithelial Mucin), dont il existe plusieurs variants. Les produits du gène MUC-1 sont impliqués dans la cancérogenèse notamment des tumeurs épithéliales à plusieurs niveaux. Indiqué pour la surveillance du cancer du sein, il 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. Il existe en fait plusieurs méthodes qui sont :

- **Méthode par compétition : RIA**
- **Dosage Radioimmunométrique : IRMA**
- **Les techniques de chimiluminescence**

2.2.2. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

Les métastases osseuses 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.

3. TRAITEMENT :

3.1 TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX :

3.1.1 La chirurgie orthopédique :

On se tourne vers la chirurgie lors de complications sévères tels que fractures ou risque de fractures, ou encore de déficit neurologique.

*** Métastasectomie :**

La chirurgie à visée curative chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une métastase isolée reste controversée.

La chirurgie orthopédique doit être limitée aux patientes dont les fractures imminentes ou réelles ou les complications neurologiques obligent à un traitement chirurgical.

3.1.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est à privilégier lors de compression médullaire ou en post-opératoire, pour une prise en charge de la douleur et pour limiter le risque de fracture, favorisant ainsi une amélioration de la qualité de vie du patient.

3.1.3. La radiologie interventionnelle :

La radiologie interventionnelle va comprendre la cimentoplastie, la vertebroplastie, la radiofréquence ou encore la cryothérapie.

3.2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :

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.

3.2.1. Les bisphosphonates :

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. En plus de leurs effets sur les cellules hôtes, les bisphosphonates peuvent également avoir des effets anti-tumoraux et / ou anti-angiogéniques.

3.2.2. Denosumab :

Les molécules RANK, RANKL et OPG jouent un rôle important dans l'ostéolyse osseuse. Il a fallu développer une molécule capable de briser ce cercle vicieux pour enfin inhiber la résorption osseuse. Cette molécule est le Denosumab, un anticorps anti-RANKL monoclonal humanisé.

PARTIE PRATIQUE

Corrélation entre le taux des Ca 15-3 et les métastases osseuses en
scintigraphie osseuse dans le cancer du sein:
Période 2019-2021

Problématique :

Les métastases résultent d'un processus au cours duquel les cellules cancéreuses quittent la tumeur primitive pour former des tumeurs secondaires dans d'autres organes et sites anatomiques avec une affinité sélective.

Le squelette ou plus exactement l'os est l'un des sites le plus propice aux métastases issues de tumeurs primaires malignes, dont l'incidence atteint 65-90% dans le cancer de la prostate et 65- 75% dans le cancer du sein. Les cancers métastatiques sont responsables des principales morbidités et mortalités .

La dissémination de cellules cancéreuses de la tumeur primitive vers d'autres organes suit une succession d'étapes bien définies, faisant intervenir un nombre important de molécules.

Les métastases osseuses pouvant être de différents types, ostéocondensantes, ostéolytiques ou mixtes, elles sont souvent synonymes de douleurs osseuses sévères et chroniques, de fractures pathologiques, de compression de la moelle épinière ainsi que d'hypercalcémie. Elles constituent une menace pour le bien-être et la qualité de vie des patients. En particulier, les événements entraînant une exacerbation de la douleur sont souvent regroupés sous le terme « événements symptomatiques du squelette ». D'où l'importance d'un diagnostic précoce. En effet, au vu des progrès thérapeutiques de ces dernières années, un diagnostic rapide permet d'avoir une survie médiane plus longue de 12 à 53 mois dans le cancer de la prostate et de 19 à 25 mois dans le cancer du sein .

La mise en place d'un traitement adapté permet, une meilleure prise en charge, une diminution de ces complications osseuses, retarde leur apparition ainsi qu'une augmentation de la survie des patients.

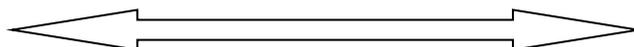
Actuellement, plusieurs approches thérapeutiques ont été développées pour le traitement des patients présentant des métastases. Parmi l'arsenal thérapeutique, on retrouve les biphosphonates ou encore le Dénosumab, que l'on peut délivrer à l'officine. D'autres approches thérapeutiques interventionnelles existent pour la prise en charge des patients, et peuvent être utilisées seules ou combinées à d'autres méthodes. La somme de ces techniques de prise en charge est principalement à visée palliative.

A la fin, notre étude vise à mettre en évidence s'il existe une corrélation entre le dosage plasmiqum de ca15.3 et la scintigraphie osseuse dans le dépistage des métastases osseuses lors d'un cancer du sein pour une meilleur prise en charge thérapeutique .

- **Problématique du dépistage :**

Scintigraphie	Dosage ca15.3
Couteux	Moins couteux
Défaut d'accessibilité	Accessible facilement
Faisabilité en lieux spécialisé sous condition.	Faisabilité facile
Efficacité : examen de référence	Efficacité : en cours d'étude

NON -MALADE



MALADE

Qualité discriminante d'un test

« Ne pas rater de malades » : méthode sensible

« Ne pas être submergé de non-malades » : méthode spécifique

1. OBJECTIF DE L'ETUDE:

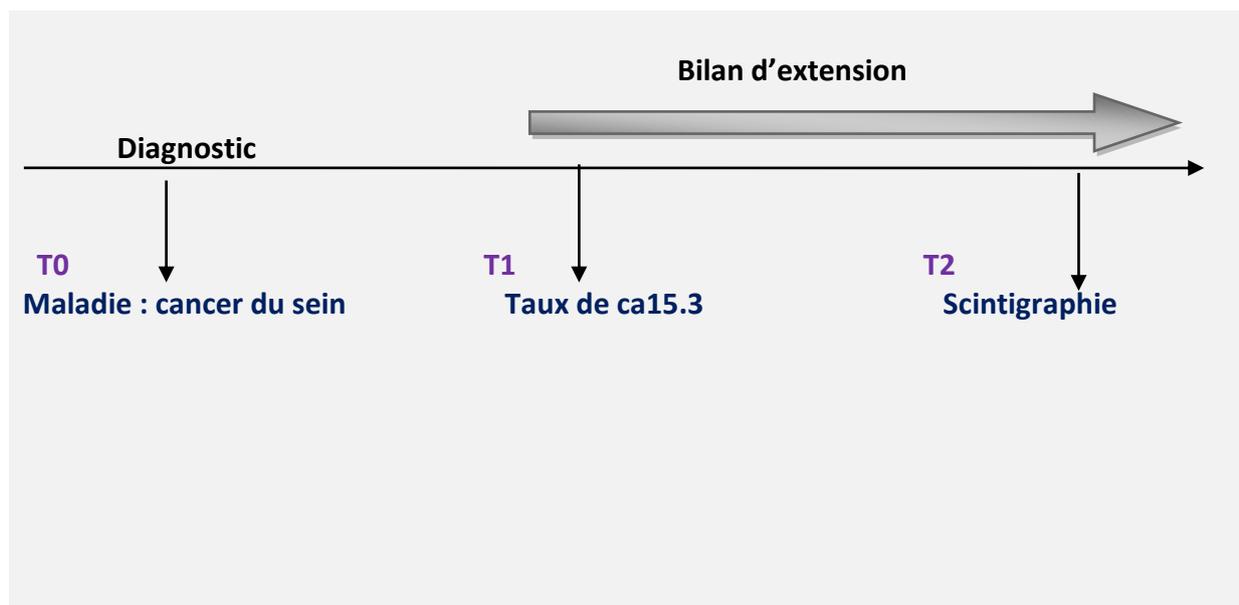
Evaluer la corrélation entre le taux du marqueur tumoral CA15-3 et la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension ou de surveillance du cancer du sein.

2. MATERIEL ET METHODES :

2.1. Type de l'étude :

Notre travail est basé sur étude diagnostique; qui consiste à étudier la performance du bilan d'extension qui est l'examen biologique demandé en première intention, représenté par le dosage ca15.3 dans le dépistage des métastases osseuses secondaires au cancer du sein, en le comparant à la scintigraphie qui est l'examen d'extension de référence.

L'étude est historico-prospective, réalisé dans le passé au niveau du service de la médecine nucléaire CHU de TLEMCEM dans la période allant de Janvier 2019 au Décembre 2021.



T0 : Maladie : sujet atteint du cancer du sein

T1 : Examen de 1 ère intension : Dosage du taux de ca 15.3.

T2 : Examen de référence : Scintigraphie osseuse.

Figure 1. Schéma de l'étude

2.2. Population de l'étude :

Les sujets atteints d'un cancer du sein confirmé par un examen histologique et qui se sont présentés durant la période de l'étude ; au niveau de service de médecine nucléaire CHU-TLEMEN pour un bilan d'extension représenté par le dosage ca15.3 comme 1^{er} bilan d'extension puis une scintigraphie comme examen d'extension de référence.

2.2.1. Critère d'inclusion :

Les patients atteints de cancer du sein confirmé par histologie et bénéficié d'un dosage du CA15-3 et d'une scintigraphie osseuse.

2.2.2. Critère d'exclusion :

Les patients qui ne sont pas présentés à leurs rendez-vous.

2.2.3. Source d'informations :

Sur les 42 dossiers retrouvés, 29 ont été bien renseignés et 11 dossier de qualité insuffisante.

3. PROTOCOLE DE SCINTIGRAPHIE :

protocole fait au niveau du service :

- Activité injectée= 15 à 20mCi de 99mTc-MDP en IVD.
- Acquisition corps entier au temps tardif (2-4heures après l'injection).
- Acquisition faite sur une gamma camera GE *Discovery* double tête.
- Dosage des CA15-3 fait par méthode de CHIMILUMINESCENCE Avec les normes suivantes :

CA15-3= (0-31.3)

4. ANALYSE DES DONNEES :

Dans cette étude on a utilisé le logiciel SPSS (*statistical package for the social sciences*) pour analyser les données recueillies et réaliser les différents tests statistiques.

5. RESULTATS :

5.1. RESULTATS DESCRIPTIFS :

5.1.1. Age :

Tableau 1. Age moyen de la population étudiée

	Effectif	Minimum	Maximum	Moyenne	écart type
Age lors de l'exploration (ans)	29	31	84	54,03	11,172

La moyenne d'âge est de 54ans avec un écart type de 11,172.

5.1.2. Statistiques de la métastase :

Tableau 2. Répartition des cas selon la présence ou non de métastases

	Effectifs	Pourcentage
Pas de métastases	16	55,2
Métastases	13	44,8
Total	29	100,0

5.1.3. BILAN BIOLOGIQUE :

Tableau 3. Répartition des cas selon le dosage du Ca15.3

	Effectifs	Pourcentage
Ca15.3 +	11	37,9
Ca 15.3 -	18	62,1
Total	29	100,0

Aspect quantitatif transformé en deux valeurs qualitatives

NB :

+ : valeur supérieur aux normes usuelles .

- : valeur situé dans les normes usuelles

.

5.1.4. RESULTATS ANALYTIQUE :

Question : Est-ce qu'il y a une relation entre le dosage de ca15.3 et la scintigraphie ?

Hypothèse nulle : le dosage de ca15.3 n'est pas utile pour détecter les métastases chez les patients atteints au cancer du sein .

Hypothèse alternative : le dosage de ca15.3 est utile pour détecter les métastases chez les patients atteints au cancer du sein .

Etape 1 :

1. On crée le tableau des effectifs qui est un tableau à double-entrée. A l'intersection de la i -ème ligne et de la j -ième colonne, on écrit l'effectif $n_{i,j}$.
2. On "borde" le tableau pour calculer les effectifs marginaux : L_i est la somme des termes sur la i -ème ligne, C_j est la somme des termes sur la j -ième

		j		

i	...	$n_{i,j}$...	L_i

		C_j		

Remarque :

1- Aspect quantitatif de ca15.3 a été transformé en deux valeurs qualitatives

+ : valeur supérieur aux normes usuelles .

- : valeur situé dans les normes usuelles.

2- aspect de la scintigraphie a été rapporté en deux valeurs qualitatives

+ : présence de métastase .

- : absence de métastase .

3- On compare entre deux valeurs qualitatives

TABLEAU 4. TABLEAU croisé entre 2 variables qualitatives

	METASTASE+	METASTASE-	TOTAL
Ca 15.3 +	8	3	11
Ca 15.3 -	5	13	18
TOTAL	13	16	29

on pose

l'hypothèse H0 : il y a une indépendance entre les deux paramètres qualitatifs (scintigraphie et le dosage ca15.3) pas de relation entre le caractère A et B .

l'hypothèse H1 : il y a une relation entre les deux paramètres (scintigraphie et le dosage ca15.3) .

notre valeur critique en trois étapes :

1) Trouver le degré de liberté DDL: Pour trouver le degré de liberté, il faut trouver les valeurs dépendantes dans ces lignes et colonnes du tableau. Cela s'obtient en multipliant le nombre de lignes du tableau moins un par le nombre de colonnes moins un ; pour chaque ligne il y a $2-1 = 1$ variable indépendante, et pour chaque colonne il y a $2-1 = 1$ variable indépendante. Ce qui conduit à $1 \times 1 = 1$ degré de liberté.

2) Choisir le risque de se tromper : par la détermination de pourcentage de chances de se tromper, c'est-à-dire de rejeter à tort l'hypothèse nulle.

5 % de chance de se tromper est le seuil de probabilité choisi dans notre étude.

Avec un ddl = 1 et de probabilité est de 0.05 (5%).

on obtient une valeur critique de 3,842 dans la table khi 2.

Etape 2 :

On calcule les effectifs théoriques (ceux que l'on s'attend à rencontrer si A et B étaient indépendantes)

$$e_{i,j} = \frac{L_i \times C_j}{n}.$$

TABLEAU 5. EFFECTIFS THEORIQUES

	METASTASE +	METASTASE -	Total
Ca 15.3 +	5	6	11
Ca 15.3 -	8	10	18
Total	13	16	29

Dans ce cas on a un caractère à deux classes et N est inférieur à 30 on calcule le khi2 corrigé par Yates :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{\ell} \sum_{j=1}^c \frac{\left(|n_{i,j} - e_{i,j}| - \frac{1}{2} \right)^2}{e_{i,j}}.$$

$$\text{Khi2} = \frac{(|8-5|-0.5)^2}{5} + \frac{(|3-6|-0.5)^2}{6} + \frac{(|5-8|-0.5)^2}{8} + \frac{(|13-10|-0.5)^2}{10} = 5.45$$

Etape 3 :

Au risque de 5% avec ddl =1 on aura khi2 3.842

Le Khi 2 calculé (5,45) étant supérieur à notre valeur critique (3,842).

P est entre 0.02 et 0.05 (risque d'erreur)

Alors on rejette l'hypothèse H0 et on retient l'hypothèse H1

on conclut que l'hypothèse nulle devrait être rejetée et que le dosage de ca15.3 dépend de la scintigraphie alors **Les variables sont considérées dépendantes.**

Il y a une relation entre la scintigraphie et le dosage biologique .

La corrélation entre le taux de ca15.3 et l'aspect scintigraphie a été étudié par le calcul de KHI2 dont le résultat obtenu a signifié que la liaison entre la valeur élevée de ca 15.3 et l'aspect scintigraphie en faveur de localisation secondaire est très forte, cette liaison est statistiquement significative .

5.2. RESULTATS ANALYTIQUES :

Après l'analyse des données au niveau de service d'épidémiologie, on a abouti aux résultats suivants :

TABLEAU 6. TABLEAU ANALYTIQUE DES RESULTATS

	Effectifs	Pourcentage
Vrai négatif(VN) pour ca 15.3	13	44.8
Vrai positif(VP) pour ca 15.3	08	27.6
Faux négatif(FN) pour ca 15.3	05	17.2
Faux positif(FP) pour ca 15.3	03	10.3
Total	29	100.0

Dans le cas de notre étude :

- SENSIBILITÉ : Se =61,54 % ; [IC: intervalle de confiance 31,5% à 86,14 %] .
- Spécificité : SP=81,25 % ; [IC: intervalle de confiance 54,5 % à 95,95 %] .

7. TABLEAU SCHEMATIQUE DES RESULTATS

Valeur diagnostique

	Référence (M)			
	+	-	Examens inutiles Inquiétudes...	
Test (T)	+	08	03	Sensibilité:61.54 % Spécificité:81.25 %
	-	05	13	

↑
Maladie non détectée à temps

Parmi les 11 ayant un taux élevé de ca 15-3 seulement 8 (soit 27.6%) ont présenté un aspect scintigraphie en faveur de localisations osseuses secondaires , celles-ci siègent sélectivement au niveau du rachis cervico-dorso-lombaire et du sternum .

Néanmoins , pour les 18 patientes qui ont une valeur normale de ca 15-3 alors 13 (soit 44.8 %) patientes ont eu un aspect de scintigraphie normal .

Valeur prédictive :

- Probabilité de maladie si le test est positif ? = Valeur prédictive positive
- Probabilité de non-maladie si le test est négatif ? = Valeur prédictive négative

- Valeur prédictive positif 72 ,73 [IC: intervalle de confiance 39 ,03% à 95,98%]
- Valeur prédictive négatif 72,22 [IC : intervalle de confiance 46,52% à 90,31%]

Ratio de vraisemblance :

-Rapport de vraisemblance positif :

-Rapport de la probabilité d'être malade / probabilité de ne pas l'être, quand test est positif

-Taux des VP / taux des FP = $Se / (1 - Sp)$

- Rapport de vraisemblance négatif

-Rapport de la probabilité d'être malade / probabilité de ne pas l'être quand test est négatif

-Taux des FN / taux des VN = $(1 - Se) / Sp$

- $RV + = 3,21$ les patients atteint de cancer métastasé ont 3.21 fois plus de risque d'avoir une Ca15.3 élevé que les non-métastasés.
- $RV - = 0,48$: les patients atteint de cancer métastasé ont une probabilité de 0.48 fois plus de risque d'avoir une Ca15.3 normal que les non métastasés.

8. TABLEAU INTERPRETATIF DU RAPPORT DE VRAISEMBLANCE

RV+	RV-	Effet	Apport clinique
>10	<0.1	Bon	Permet un diagnostic avec peu d'incertitude
5-10	0.1-0.2	Modéré	Confirmer le diagnostic avec d'autres tests
2-5	0.2-0.5	Faible	Insuffisant pour le diagnostic, nécessite d'autres tests
1-2	0.5-1	Nul / Très faible	Aucune utilité diagnostique

Après l'analyse on peut discuter efficacité du dosage ca 15.3 dans le cas des cancers non évolués mais reste un examen douteux dans les formes évolutives car on risque beaucoup plus les faux négatives.

Par défaut d'accessibilité à la scintigraphie on peut discuter l'ordre de priorité selon le profil pathologique des malades afin d'avoir une meilleur organisation :

- Les malades évolués dans le temps , âgés on peut les faire passé rapidement vers une scintigraphie .
- Les malades non évolués ou d'apparition récente, on peut se basé sur le dosage de ca 15.3 comme élément de surveillance .

6. DISCUSSION :

Le principal point faible de notre étude est l'effectif réduit de l'échantillon. Ceci s'explique par : d'abord le nombre réduit d'examen de scintigraphie osseuse réalisé au niveau du service durant cette période en raison de l'impact de la pandémie de la COVID19 sur la livraison des radiopharmaceutiques ; en second lieu un autre paramètre ayant influencé la taille de l'échantillon, celui des données manquantes, car nous avons sélectionné que les patients ayant bénéficié d'un dosage du ca15-3 et d'une scintigraphie osseuse au niveau du service, les dosages ayant été fait ailleurs n'étaient pas inclus dans l'étude.

Après l'analyse des données on a pu démontrer que :

- le dosage biologique de CA 15.3 est plus spécifique que sensible
- La corrélation statistiquement significative entre le dosage biologique et aspect de la scintigraphie

À la fin de notre discussion, on remarque par la comparaison RV (+) et RV(-) : insuffisant pour établir un diagnostic alors la nécessité de demander une scintigraphie osseuse pour éliminer la présence ou non de métastase osseuse surtout dans le cas d'un cancer évolué dans le temps .

7. CONCLUSION :

une corrélation entre le dosage de CA 15-3 et aspect de la scintigraphie osseuse met en valeur l'efficacité clinique de test biologique surtout dans les cas indemne de métastase , mais reste insuffisant comme donné pour établir un diagnostic par manque de sensibilité ce qui met en doute le résultat de ca 15.3 lors d'un cancer évolué .

Notre étude 1^{er} de son genre au niveau de CHU – TLEMEN SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE nécessite d'être suivis par d'autres études prospectives permettant d'extrapoler plus de précision .

1. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer Détecter un cancer du sein 2014.<http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/detecter-un-cancer-du-sein.html> [consulté en 09/2014]. 17. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Cancer du sein in situ. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.
2. PR C. MATHÉLIN CHRU STRASBOURG EDITION DU COURS SUPÉRIEUR FRANCOPHONE DE SENOLOGIE
3. Livre des résumés - Carrefour Pathologie 2017
4. institut Gustave Roussy. Cancer du sein. Prise en charge 2014.http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/prise-en-charge_1285 [consulté en 12/2014]
5. Imagerie des métastases osseuses Parlier-Cuau, Laredo, J.-DC. Bousson
6. Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie moléculaire (SFMN).
7. Mundler O – Service Central de Biophysique et de médecine nucléaire – Hôpital de la Timone. Informations aux patients passant une scintigraphie osseuse. Site internet : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. Marseille (France) [consulté le 18 novembre 2016]
8. About Kids Health. Scintigraphie osseuse. Site internet : About Kids Health. Toronto (Canada) ; 2013 [consulté le 18 novembre 2016]
9. Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) – Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Pertinence du remplacement de la scintigraphie par la TEP-CT dans la détection des métastases osseuses des cancers primitifs du poumon et du sein. Site internet : CHUM. Montréal (Canada) ; 2011 [consulté le 18 novembre 2016]

10. - Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) –Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Pertinence du remplacement de l'ascintigraphie par la TEP-CT dans la détection des métastases osseuses des cancers primitifs du poumon et du sein. Site internet : CHUM. Montréal (Canada) ; 2011 [consulté le 18 novembre 2016]

11. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandation références médicales .Paris ; ANALES ;1997.

12. Mauriac L ; ASSELAIN B. Blanc –Vincent MP et Al .Federation nationale des centres de lutte contre le cancer.Standards ;Options et Recommandations :cancers du sein non métastatique. Paris : ArnetteBlackwell 1996 ; vol 3.

13 . Mauriac L ; ASSELAIN B. Blanc –Vincent MP et Al . Standards ; options et Recommandations (SOR) Cancers du sein infiltrants non métastatiques . MISE à jour . 2eme Edition ; PARIS : Ed John Libby ,Eurotext ,2001.

Résumé :

Introduction : le cancer du sein reste parmi les cancers les plus fréquents assez répandue dans le monde et aussi dans la wilaya de Tlemcen Caused par l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux dont la localisation secondaire reste comme un événement très redoutable

. L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence la corrélation entre le taux du marqueur tumoral CA15-3 et la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension ou de surveillance du cancer du sein. **Matériels et méthodes :** étude prospective dans le passé menée au niveau de laboratoire de médecine nucléaire du CHU Tlemcen sur une période de 3 ans ayant inclus 42 dossiers dont 29 dossiers ont été bien renseignés. les sujets atteints par le cancer du sein se sont présentés au niveau de service de médecine nucléaire CHU-TLEMCEN pour un bilan d'extension représenté par le dosage ca15.3 selon les normes universels comme 1^{er} bilan d'extension puis une scintigraphie comme examen d'extension de référence

Résultats : Nous avons comparé les résultats de la scintigraphie osseuse et le taux de CA15-3. nous avons trouvé parmi les 11 ayant un taux élevé de ca 15-3 seulement 8 (soit 27.6%) ont présenté un aspect scintigraphie en faveur de localisations osseuses secondaires ; Néanmoins , pour les 18 patientes qui ont une valeur normale de ca 15-3 alors 13 (soit 44.8 %) patientes ont eu un aspect de scintigraphie normal . La sensibilité a été estimée à 61,54 % , alors que la spécificité a été estimée à 81,25 % ,

Conclusion : il existe une bonne corrélation entre la scintigraphie osseuse et le taux de CA15-3.

Mots clés : le cancer du sein, la localisation secondaire , la scintigraphie osseuse , le taux de CA15-3.

Abstract :

Introduction : Breast cancer remains one of the most common cancers in the world, as well as in the wilaya of Tlemcen. The interaction of several genetic and environmental factors, whose secondary location remains, is a very important event. The main objective of our study is to highlight the correlation between the rate of the tumor marker CA15-3 and bone scintigraphy in the assessment of the extension or monitoring of breast cancer **Materials and Methods :** A prospective study in the past, conducted at the nuclear medicine laboratory level of the CHU Tlemcen over a period of 3 years, included 42 files, of which 29 were well informed. Subjects affected by breast cancer presented themselves at the CHU-TLEMCEN nuclear medicine service level for an extension assessment, represented by the ca15.3 assay according to universal standards as the 1st extension assessment, followed by a scintigraphy as an examination of reference extension **Results:** : We compared the results of the bone scintigraphy and the CA15-3 level. scintigraphy in favor of secondary bone locations; 11 patients had high level of ca 15.3, 08 patients (27.6%) in favor of secondary bone location Nevertheless, for the 18 patients who have a normal value of ca 15-3, 13 (or 44.8%) patients had a normal scintigraphy appearance. The sensitivity was estimated at 61.54%, while the specificity was estimated at 81.25%

Conclusion: There is a good correlation between the bone scintigraphy and the CA15-3 level.

Key words: breast cancer, secondary location, bone scan, CA15-3 level.

المخلص :

مقدمة: لا يزال سرطان الثدي من بين السرطانات الأكثر شيوعًا في العالم وأيضًا في ولاية تلمسان ناتج عن تفاعل عدة عوامل وراثية وبيئية و يظل موقعها الثانوي حدثًا مقلقًا. الهدف الرئيسي من دراستنا هو تسليط الضوء على العلاقة بين معدل علامة الورم CA15-3 والتصوير العظامي للعظام في تقييم امتداد سرطان الثدي أو مراقبته. **المواد والأساليب:** دراسة استطلاعية أجريت في الماضي على مستوى مخبر الطب النووي في CHU تلمسان على مدى 3 سنوات وتضمنت 42 ملفًا منها 29 ملفًا تم الاطلاع عليها جيدًا. قدم الأشخاص المصابون بسرطان الثدي أنفسهم على مستوى مصلحة الطب النووي CHU-TLEMCEN لتقييم الامتداد الذي يمثل اختبار ca15.3 وفقًا للمعايير العالمية كفحص أولي ثم التصوير العظامي باعتباره تمديدًا مرجعيًا. **النتائج:** قارنا نتائج التصوير العظامي للعظام ومستوى CA15-3. التصوير العظامي لصالح مواقع العظام الثانوية ؛ 11 مريض لديهم مستو مرتفع ل ca15 منهم 8 (27.6%) لديهم امتدادات ثانوية و18 مريضًا والذين لديهم قيمة طبيعية ل ca15.3 كان لدى 13 مريضًا (أو 44.8%) مظهر عظامي طبيعي. قدرت الحساسية بـ 61.54% ، بينما قدرت الخصوصية بـ 81.25% .

الخلاصة: هناك علاقة جيدة بين التصوير العظامي للعظام ومستوى CA15-3.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، الموقع الثانوي ، فحص العظام ، مستوى CA15-3.