

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 3 de Constantine



Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

**Statut Ganglionnaire Axillaire et Facteurs
Pronostics du Cancer du Sein à propos de 200 cas**

Dr. ZAHIA FRIMECHE

Maitre Assistante en Chirurgie Générale

**Service De Chirurgie Générale De l'Hôpital Militaire Régional Universitaire De
Constantine**

Sous la direction de M. le Professeur Abdelhak LAMARA

Le Jury

Président :

-Pr. Mostefa HASSANI

Faculté de Médecine de Constantine

Membres :

-Pr. Lahcene NEZZAL

Faculté de Médecine de Constantine

-Pr. Karim CHAOU

Faculté de Médecine d'Alger

-Pr. Djamel KHELLIF

Faculté de Médecine de Bechar

-Pr. Assia BENSSELEM

Faculté de Médecine de Constantine

2017

ETUDE THEORIQUE

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	5
III. EPIDEMIOLOGIE	9
1. Epidémiologie internationale.....	9
2. Epidémiologie en Algérie.....	9
IV. ANATOMIE	12
1. Morphologie du sein.....	12
2. Anatomie du creux axillaire et du drainage lymphatique mammaire.....	13
A. Limites du creux axillaire.....	13
a) Paroi antérieure.....	13
b) Paroi postérieure.....	13
c) Paroi interne.....	13
d) 1.4. Paroi externe.....	13
e) 1.5. La base.....	13
f) 1.6. L'apex.....	14
B. Éléments vasculo-nerveux du creux axillaire.....	14
a. La veine axillaire.....	14
b. L'artère axillaire.....	14
c. Pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal.....	14
d. Les nerfs concernés dans le curage axillaire.....	14
3. Drainage lymphatique du sein.....	15
4.1. Drainage lymphatique de la glande.....	15
a. Réseau lymphatique cutané.....	15
b. Réseau lymphatique glandulaire.....	16
4.2. Drainage de la région axillaire.....	16
I. La voie de drainage axillaire principale :.....	17
II. Les voies de drainage axillaire accessoires :.....	18
III. Drainage de la région mammaire interne.....	19
IV. Drainage de la région susclaviculaire.....	20
4. Ganglions lymphatiques axillaires.....	21
5. Physiologie du drainage lymphatique.....	21
6. Ganglion lymphatique et cancer.....	21
7. Classification anatomo chirurgicale de Berg.....	23
V. CLASSIFICATIONS	25
1. Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003.....	25
2. Classification du stade TNM.....	26
2.1. Classification clinique.....	26
2.2. Classification histopathologique.....	28
3. Classification de par stades UICC.....	31
4. Classification de Scarff, Bloom et Richardson modifiée par Elston et Ellis.....	33
5. Score de Chevalier et Sataloff.....	34
6. Classification moléculaire du cancer du sein.....	35
VI. DIAGNOSTIC	38
1. Diagnostic clinique.....	38
a. L'interrogatoire.....	38



b. Examen clinique.....	39
c. Examen général.....	39
2. Diagnostic radiologique.....	40
2.1. La mammographie.....	40
2.2. L'échographie.....	41
2.3. L'imagerie par résonance magnétique(IRM).....	41
2.4. Dépistage organisé du cancer du sein.....	42
2.5. Bilan d'extension métastatique.....	42
3. Diagnostic histologique.....	43
3.1. Cytoponction à l'aiguille fine.....	43
3.2. Microbiopsie.....	43
3.3. Macrobiopsie.....	44
3.4. Repérage préopératoire.....	44
4. La Biologie.....	44
VII. MOYENS THERAPEUTIQUES.....	46
A. La chirurgie.....	46
1. Chirurgie conventionnelle.....	46
1.1. Chirurgie de la tumeur.....	46
b. Chirurgie conservatrice.....	46
c. Chirurgie radicale.....	48
1.2. Chirurgie des aires ganglionnaires.....	48
a. Le ganglion sentinelle.....	48
b. Le curage ganglionnaire.....	49
2. Chirurgie reconstructrice.....	50
B. La radiothérapie.....	51
a. Volumes.....	51
b. Doses.....	51
c. Durée.....	51
d. Indications.....	52
C. Traitements systémique.....	54
1. Chimiothérapie.....	54
a. Chimiothérapie adjuvante.....	54
b. Chimiothérapie néoadjuvante.....	55
c. Protocoles de chimiothérapie.....	56
d. Effets de la chimiothérapie.....	56
2. L'hormonothérapie.....	56
3. Les thérapies ciblées.....	58
VIII. FACTEURS PRONOSTICS.....	61
1. Facteurs anatomocliniques.....	61
a. L'âge.....	61
b. La taille tumorale.....	61
c. L'envahissement ganglionnaire.....	62
d. Les embolies vasculaires.....	63
2. Facteurs histologiques.....	64
2.1. Le grade histologique Scarff-Bloom et Richardson.....	64
2.2. Le type histologique.....	64

3. facteurs biologiques.....	66
3.1. Récepteurs hormonaux.....	66
a. Récepteurs à l'œstrogène(RE).....	66
b. Récepteurs à la progestérone(RP).....	66
c. Évaluation des récepteurs hormonaux.....	66
3.2. L'oncogène Her2.....	67
3.3. L'index Ki67.....	69
3.4. Le gène TP53.....	69
ÉTUDE PRATIQUE	
I. OBJECTIFS.....	72
A. Objectifs principaux.....	72
B. Objectifs secondaires.....	72
II. MATERIEL ET METHODES.....	74
1. Interrogatoire.....	74
2. L'examen clinique.....	75
3. Bilan initial.....	76
- Echomammographie bilatérale.....	76
- Etude histologique.....	77
- Immunohistochimie.....	79
4. Bilan d'extension.....	82
5. Les moyens thérapeutiques.....	83
A. La chirurgie.....	83
1. Les temps opératoires.....	83
a. Le Traitement radical.....	83
b. Le Traitement conservateur.....	83
c. Le curage axillaire.....	84
2. L'étape post opératoire.....	87
3. La surveillance.....	88
B. le traitement systémique.....	89
1. La chimiothérapie.....	89
2. L'hormonothérapie.....	90
3. La thérapie ciblée.....	90
C. La radiothérapie.....	91
6. Méthodes de suivi.....	92
III. RESULTATS.....	94
1. Age.....	94
2. Taille tumorale.....	95
3. Classification selon T du TNM.....	96
4. Classes selon le TNM.....	97
5. Traitement chirurgical.....	98
6. Types histologiques.....	99
7. Grades SBR.....	100
8. Statut ganglionnaire.....	101
8.1. Statut ganglionnaire : chirurgie première.....	101
8.2. Statut après chimiothérapie néoadjuvante.....	102
a. Statut ganglionnaire.....	102

b. Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Sataloff.....	103
9. Immunohistochimie.....	104
a. Récepteurs aux œstrogènes (RE).....	104
b. Récepteurs à la progestérone (RP).....	105
c. Variations des récepteurs RE/RP.....	106
d. Oncogène Her2.....	107
e. Les sous types moléculaires.....	108
10. Classification moléculaire du cancer du sein.....	109
11. Traitement systemique.....	110
6.1.Chimiothérapie.....	110
6.2.Hormonothérapie thérapie et thérapie ciblée.....	111
12. Radiothérapie.....	112
a. Répartitions des malades selon la Radiothérapie.....	112
b. Protocoles de radiothérapie.....	113
13. Evolution.....	114
A. Survenue des récurrences et des métastases.....	114
a. Fréquence des récurrences et métastases.....	114
b. Répartition des malades selon les formes de récurrences locorégionales.....	115
c. Répartition des malades selon la dissémination métastatique.....	116
d. Délais d'apparition des récurrences et des métastases.....	117
e. Prise en charge des rechutes et ou métastases.....	118
B. la Survie.....	119
IV. ANALYSE DES RESULTATS.....	121
1. Corrélation taille tumorale / tranches d'âge.....	121
2. Corrélation grade SBR/ taille tumorale.....	122
3. Corrélation : statut ganglionnaire.....	123
3.1. En cas de chirurgie première.....	123
6.2.1. Corrélations : statut ganglionnaire et les tranches d'âge.....	123
6.2.2. Corrélations : statut ganglionnaire et la taille tumorale.....	124
6.3. Corrélations : statut ganglionnaire et le grade SBR.....	125
3.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :.....	126
a. Corrélations selon les tranches d'âge.....	126
b. Corrélations selon la taille tumorale.....	127
4. Corrélation : sous-groupes moléculaires avec les facteurs pronostics.....	128
4.1. Corrélations classes moléculaires selon les moyennes d'âge.....	128
4.2. Corrélations classes moléculaires selon les tranches d'âge.....	129
4.3. Corrélations avec la taille tumorale.....	130
4.4. Corrélations selon les grades SBR.....	131
4.5. Corrélation selon la présence d'embolies vasculaires :.....	132
4.6. Corrélation statut ganglionnaire selon les classes moléculaires.....	133
a. chirurgie première.....	133
b. Réponse lymphatique à la chimiothérapie selon les classes moléculaires.....	134
c. Classification de SATTALOF selon les classes moléculaires.....	135
4.7. Corrélations Selon la présence de métastases à distance.....	136
4.8. Tableau IV Prévalence des sous types moléculaires et leurs caractéristiques.....	137
5. Corrélations des récurrences et métastases avec différents facteurs pronostic.....	140



5.1. *Corrélations selon la taille tumorale*..... 140

5.2. *Corrélation selon le grade SBR*..... 141

5.3. *Corrélation selon les tranches d'âge*..... 142

5.4. *Corrélation selon la classification TNM*..... 143

5.5. *Récidives et/ou métastases selon le statut ganglionnaire*..... 144

 a. *Corrélations en cas de chirurgie première*..... 144

 b. *Corrélations après chimiothérapie néo adjuvante* :..... 145

5.6. *Corrélations selon la classification moléculaire*..... 146

5.7. *Tableau V: prévalence des rechutes locorégionales et métastatiques et leurs caractéristiques*..... 147

6. *La survie*..... 148

 6.1. *Survie selon la taille tumorale*..... 148

 6.2. *Survie selon le grade SBR*..... 149

 6.3. *Survie selon les tranches d'âge*..... 150

 6.4. *Survie selon les classes moléculaires*..... 151

 6.5. *Survie selon les embolies vasculaires*..... 152

 6.6. *Survie selon la classification TNM*..... 153

 6.7. *Survie selon récidives et métastase*..... 154

7. *Tableau III: Caractéristiques clinicopathologiques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des carcinomes mammaires infiltrants à propos de 200 cas*..... 155

V. DISCUSSION..... 160

 1. *Age*..... 161

 2. *Taille de la tumeur*..... 163

 3. *Type histologique*..... 165

 4. *Statut ganglionnaire*..... 166

 5. *Le grade SBR*..... 168

 6. *Immunohistochimie*..... 171

 6.1. *Récepteurs hormonaux*..... 171

 a. *Expression des œstrogènes : RE*..... 171

 b. *Expression de la progestérone : RP*..... 172

 6.2. *Expression de l'HER2*..... 172

 7. *Classification moléculaire du cancer du sein*..... 174

 8. *Récidives et ou métastases*..... 178

 9. *Survie*..... 180

VI. CONCLUSION..... 186

VII. PERSPECTIVES..... 190

VIII. BIBLIOGRAPHIE..... 199

IX. ANNEXE..... 208

X. RESUME..... 216

XI. SUMMARY..... 219

RESUME

Contexte:

Le cancer du sein, maladie complexe et hétérogène est actuellement la localisation cancéreuse la plus fréquente et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Son incidence est en hausse ; plus de 10000 nouveaux cas par an sont recensés en Algérie.

Les données épidémiologiques relatives aux critères diagnostics, thérapeutiques, et pronostics sont peu informatives.

Le but de Notre Etude était de documenter nos résultats sur les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, thérapeutiques des patientes incluses dans notre Etude afin de déterminer les facteurs pronostics spécifiques à notre population ainsi que les résultats des taux de récidives et de survie.

Matériel et méthode:

Il s'agit d'une étude descriptive, analytique et prospective, monocentrique menée sur une période de 72 mois, allant de janvier 2010 au 31 décembre 2016 portant sur 200 femmes, opérées pour cancer invasif du sein au niveau du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine durant la période : janvier 2010 au 31 décembre 2014.

Après confirmation histologique du diagnostic, réalisation d'un bilan d'extension de la maladie et décision de l'équipe multidisciplinaire ; une attitude thérapeutique appropriée est envisagée.

Lors de l'étude analytique, les patientes ont été réparties en plusieurs groupes selon différents facteurs pronostics, liés aux patientes elles-mêmes, ou spécifiques à la tumeur.

Les résultats ont été analysés selon le logiciel Epi-Info 3.3.2 et exprimés en pourcentages et en tables de fréquence. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées pour chaque groupe, et un test d'égalité des fonctions de survie Log-Rang a été appliqué à chaque groupe. La valeur p inférieure à 0,05 a été jugée significative.

Résultats:

Il s'agit de 200 patientes :

L'âge moyen était de 52ans. 60% avaient moins de 55ans.

La taille tumorale moyenne était de 43,3mm, elle dépassait 20mm dans 90% des cas.

Seuls 11% de nos patientes étaient classées en T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire (N0) et 89% de stades T1, T2, T3 et T4 avec envahissement ganglionnaire.

Le type histologique canalaire infiltrant prédominait dans 93% des cas.

Les grades SBR II et III étaient les plus fréquents, ils étaient retrouvés dans 63% et 34% respectivement.

118 de nos patientes soit 59% avaient bénéficié d'une chirurgie première et l'envahissement ganglionnaire était retrouvé chez 86 patientes (72,8%) dont 52 patientes (60,4%) avec plus de 4 ganglions envahis.

La chimiothérapie néoadjuvante était réalisée chez 82 patientes (41%), la réponse lymphatique totale a été retrouvée chez 19 patientes (23%), et restait médiocre dans le reste des cas.

A l'étude immunohistochimique, les récepteurs aux œstrogènes étaient positifs dans 53% des cas, les récepteurs à la progestérone étaient positifs dans 47% des cas, et l'oncogène HER2 était exprimé chez 57 patientes (27,5%).

Parmi les sous-types moléculaires le Luminal A était le plus fréquent, retrouvé dans 43,5% des cas suivi par le sous-type triple négatif dans 27,5% des cas, le sous-type HER2 dans 15% et enfin le luminal B dans 14% des cas.

La chirurgie a été réalisée chez toutes nos patientes. Elle était radicale dans 96% des cas et conservatrice dans 4% des cas.

La chimiothérapie a été réalisée chez toutes les patientes ; en adjuvant dans 59% des cas et en néoadjuvante dans 41% des cas.

Seules 15 patientes (7,5%) n'étaient pas candidates à la radiothérapie.

L'hormonothérapie était indiquée chez 87 patientes (43,5%) dont 54 (27%) patientes ménopausées sous Antiaromatases et 33 patientes (16,5%) non ménopausées sous Tamoxifène.

Elle était associée à l'Herceptine lorsque l'expression de l'HER2 était associée.

La thérapie ciblée était indiquée chez 15% des patientes surexprimant l'HER2 avec des récepteurs hormonaux négatifs.

Au cours de l'évolution sur 6 ans le taux de récidives et de métastases était retrouvé dans 41% des cas dont 11% de récidives locorégionales alors que la dissémination métastatique était retrouvée 85 fois, cette dernière était associée chez la même patiente dans 6,5% des cas.

La survie globale à 5 ans était évaluée à 67%.

Conclusion et perspectives

L'étude des caractéristiques de Notre Population a permis de mettre en évidence la fréquence des facteurs de mauvais pronostic témoignant essentiellement d'un retard diagnostic. D'où la nécessité de mener des actions de sensibilisation par la mise en place des programmes de dépistage afin de promouvoir un dépistage et des soins précoces.

Mots clés: Cancer du sein, facteurs pronostics, récidive et métastases, survie.

SUMMARY:

Context:

Breast cancer, a heterogeneous complex disease, is currently the most frequent malignant tumor and the leading cause of cancer death in women. Its incidence is on the rise; more than 10000 new cases are recorded every year in Algeria.

The purpose of our study is to document our findings on the clinical, histological, biological and therapeutic characteristics of the patients included in our study in order to determine the prognostic factors specific to our population as well as the result of the rate of recurrence and survival.

Materials and Methods:

It is a descriptive, analytical and prospective, monocentric study conducted over a period of 60 months, from January 2010 to January 2015, of 200 women, operated for invasive breast cancer in the general surgery department of the military regional university hospital of Constantine.

After histological confirmation of the diagnosis, completion of an assessment of the spread of the disease and decision of the multidisciplinary team; an appropriate therapeutic attitude is initiated.

In the analytical study, the patients were divided into several groups according to different prognostic factors either related to the patients themselves, or specific to the tumor.

The results were analyzed according to the Epi-Info 3.3.2 software and expressed in percentages and in frequency tables. Kaplan-Meier survival curves were plotted for each group, and an equality test of Log-Rang survival functions was applied to each group. The p value of less than 0.05 was found to be significant.

Results:

Characteristics of the population, it is 200 patients, the average age is 52 years and 60% are under 55 years, the average tumor size is 43.3mm, it exceeds 20mm in 90% of the cases. Only 11% of our patients are classified in T1 and T2 without lymph node invasion (N0) and 89% of stage T1, T2, T3 and T4 with lymph node invasion. Infiltrating ductal histology predominates in 93% of cases. Grades SBR II and III were the most frequent in 63% and 34% respectively. 118 of our patients underwent primary surgery and lymph node involvement was found in 86 patients, including 52 patients with more than 4 invaded lymph nodes.

The neoadjuvant chemotherapy carried out in 82 cases, and the total lymphatic response found in 19 patients remains mediocre in the rest of the cases. In the immunohistochemical study, estrogen receptors are positive in 53% of cases, progesterone receptors are positive in 47% of cases, and HER2 oncogene is expressed in 57 patients. Among the molecular subtypes, Luminal A is the most frequent in 43.5% of the cases followed by the triple negative subtype in 27.5% of the cases, the HER2 subtype in 15% and finally the luminal B in 14% of cases.

The surgery carried out in all our patients was radical in 96% of the cases and conservative in 4% of the cases. The chemotherapy carried out in all the patients was adjuvant in 59% of the cases and neoadjuvant in 41% of the cases. Only 15 patients were not candidates for radiotherapy. The hormone therapy indicated alone in 87 patients including 54 menopausal patients under Antiaromatases and 33 non-menopausal under Tamoxifene is associated with Herceptin when the expression of the HER2 is associated. Targeted therapy indicated in 15% of patients overexpressing HER2 with negative hormone receptors. During the 5-year course, the rate of recurrence and metastasis was found in 41% of cases, 11% of which were loco-regional recurrence whereas metastatic disseminations were found 85 times, the latter being associated in the same patient in 6.5% of cases. Overall survival is evaluated at 67%.

Conclusion:

The study of the characteristics of our population has made it possible to highlight the frequency of the factors of bad prognosis which are essentially delayed diagnosis, hence the need to carry out desensitization actions and to set up screening programs in order to promote Screening and early care.

Key words: Breast cancer, prognostic factors, recurrence and metastasis, survival.