



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE RABAT**



**ANNEE : 2020**

**THESE N°: 231**

**LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS  
LE CANCER DU SEIN  
A PROPOS DE 35 CAS  
THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**EL ARARI Nihal**

**Née le 15 novembre 1994 à Rabat**

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**MOTS CLES** : ganglion sentinelle - cancer du sein -curage axillaire

**MEMBRES DE JURY**

**Mr EL HANCHI ZAKI**

Professeur de gynecologie obstetrique

**Mme EL KHANNOUSSI Basma**

Professeur d'anatomie pathologique

**Mme MRABTI HIND**

Professeur en oncologie médicale

**Mr KEBDANI TAYEB**

Professeur de cancérologie - Radiothérapie

**PRÉSIDENTE ET  
RAPPORTEUR**

**JUGES**



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
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:**

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



1. ENSEIGNANTS.-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Rovale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale
	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne -Doyen de I a FMPR
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- Doven de FMPQ
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie ·Dir. du Centre Natiomil PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro- Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doven de I a FMPPA



Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed<sup>1</sup>  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale - Directeur du C HIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Traumatologie - Orthopédie  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

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

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

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

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie



<sup>1</sup> Enseignants Militaires

Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de l a FMP Abu/cassis  
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 Zoub\_ida

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 Said  
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. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed<sup>2</sup>  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Anesthésie Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

<sup>2</sup> Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. IAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

**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 AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALIADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab<sup>3</sup>  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUIAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 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

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



<sup>3</sup> Enseignants Militaires

Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUI.AADAS 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  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKA.T Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophthalmologie  
Anatomie Pathologique  
Ota-Rhine-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardia-Vasculaire  
Ophthalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie · Pédiatrique

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. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi <sup>6</sup>  
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 Bouchaïb\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan <sup>7</sup>

Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardia 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



<sup>6</sup> Enseignants Militaires

<sup>7</sup> Enseignants Militaires

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 <sup>6</sup>  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen •  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufû.< \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawa  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. IAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 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



<sup>6</sup> Enseignants Militaires

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BEIAGUID 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<sup>7</sup>  
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



### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATIABI Abdessadek \*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BEIAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation

---

<sup>7</sup> Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
 Pr.BOUATIA Mustapha  
 Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali <sup>8</sup>  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr.DINI Nouzha \*  
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed  
 Ali  
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa  
 Pr.ELFATEMI NIZARE  
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
 Pr.EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr.EL KHLOUFI Samir  
 Pr.EL KORAICHI Alae  
 Pr.EN-NOUAL! Hassane \*  
 Pr.ERRGUIG Laila  
 Pr.FIKRI Meryem  
 Pr.GHFIR Imade  
 Pr.IMANE Zineb  
 Pr.IRAQ!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 Houda  
 Pr.OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr.RATBI Ilham  
 Pr.RAHMAN! Mounia  
 Pr.REDA Karim \*  
 Pr.REGRAGUI 'X'afa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan <sup>9</sup>

Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
  
 Radiologie  
 Neure-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 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



<sup>8</sup> Enseignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MARS 2014**

Pr.ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "  
Pr.HARDIZI Houyam  
Pr. HASSAN! Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah •  
Pr. JEA.IDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OUIAHYANE 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  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Génécoologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr.ABILKACEM Rachid\*  
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELIAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. IAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie



**PROFESSEURS AGREGES 1**  
**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid<sup>10</sup>  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O. R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid\*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham<sup>11</sup>  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie

---

\*Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal  
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
 Pr. HJIRA Naoufal \*  
 Pr. JIRA Mohamed \*  
 Pr. JNENE Asmaa  
 Pr. LARAQUI Hicham \*  
 Pr. MAHFOUD Tarik \*  
 Pr. MEZIANE Mohammed \*  
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
 Pr. MOUZARI Yassine \*  
 Pr. NAOUI Hafida \*  
 Pr. OBTEL Majdouline  
 Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
 Pr. SAOUAB Rachida \*  
 Pr. SBITTI Yassir \*  
 Pr. ZADDOUG Omar \*  
 Pr. ZIDOUH Saad \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 O.R.L  
 Dermatologie  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Anesthésie-réanimation  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Parasitologie-Mycologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Oncologie Médicale  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anesthésie-réanimation

## **2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

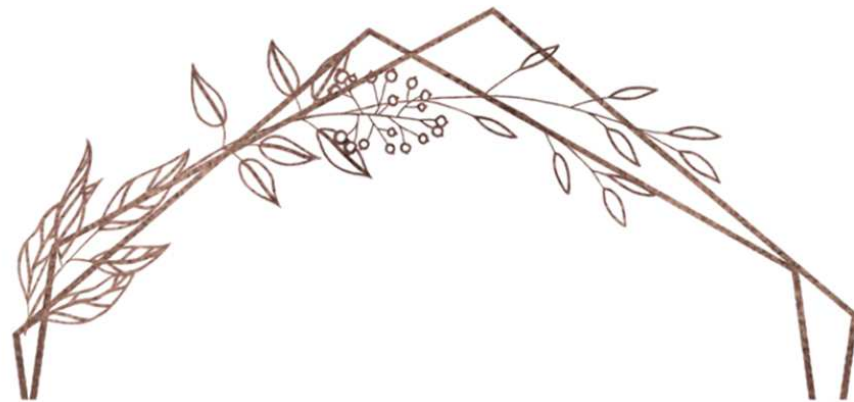
### **PROFEURS/Prs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
 Pr. AIAMI OUHABI Naima  
 Pr. AIAOUI KATIM  
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 Pr. ANSAR M'hammed  
 Pr. BARKIYOU Malika  
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
 Pr. DAKKA Taoufiq  
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
 Pr. IBRAHIMI Azeddine  
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
 Pr. REDHA Ahlam  
 Pr. TOUATI Driss  
 Pr. ZAHIDI Ahmed

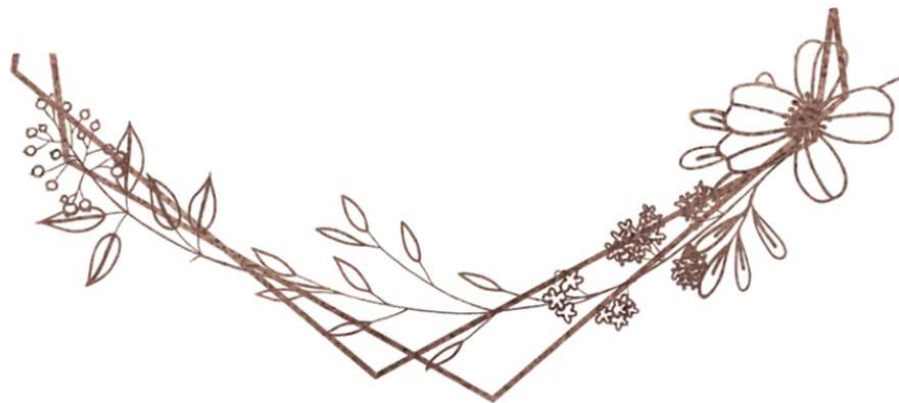
Physiologie  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Histologie-Embryologie  
 Génétique Humaine  
 Applications Pharmaceutiques  
 Biochimie-chimie  
 Physiologie  
 Pharmacologie  
 Biologie moléculaire/Biotechnologie  
 Biologie  
 Chimie Organique  
 Chimie  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020  
 Khaled Abdellah  
 Chef du Service des Ressources Humaines  
 FMPR



## DEDICACES



*Je dédie cette thèse à...*

## *A ALLAH*

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*Je te remercie Allah, pour ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serai.*

*A mon cher père EL ARARI Abdelkader  
Et à ma chère mère AAMRAN Saida*

*Aucun de mes mots ne pourra tracer ou limiter l'amour, la gratitude, le respect et la reconnaissance que je vous porte. Merci de m'avoir inculqué la bonne éducation et les bonnes valeurs.*

*Merci d'avoir cru en moi depuis mon très jeune âge. Sans votre générosité, votre dévouement et vos prières, je n'aurai pu surmonter les aléas de la vie toute seul.*

*Merci pour toutes les peines, tous les sacrifices que vous avez consentis durant mes longues années d'études.*

*Merci de m'avoir toujours encouragé à persévérer dans mes périodes les plus difficiles.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et en vous remerciant de tous vos efforts, vos sacrifices, votre patience et vos encouragements.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et je ne vous en remercierai jamais assez.*

*Je vous aime*

*A ma sœur Rabab  
Et à mon frère Wissam*

*Vous êtes mes deux piliers, les deux personnes sur lesquels je  
compterais quelles que soient les circonstances. Je vous aime  
énormément.*

*Que Dieu protège vos enfants ; les lustres qui illuminent notre  
famille : Mohamed, Aline et Liana.*

*Je vous souhaite le meilleur de cette terre et une longue et belle  
vie à vos côtés.*

*A la mémoire de mes grands parents : Abdesslam EL ARARI,  
BAHIJ Fadma, AAMRAN Mohamed, KARIOUH Fafat.*

*Vous n'êtes plus là pour partager ce moment avec moi, mais je  
sais que d'en haut vous êtes fiers de votre petite fille.*

*Vous resterez dans mon esprit et mon cœur à tout jamais.*

*Que Dieu tout puissant, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mes chers Oncles AAMRAN Mohamed et AAMRAN Tieb*

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et  
de considération envers ma personne.*

*Votre aide, générosité, et soutien ont été pour moi une source de  
courage et de confiance.*

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

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de messentiments  
les plus sincères.*

*A mes très proches amis :*

*El Aalim Hiba, El Ghiati Hanaa, El Graini Soumya, El Yousfi Zakia, El Houss Selma, El Mansoury Fatima zahra, Fatima-Zahrae Chrifi.*

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme amis.*

*Vous êtes ma zone de confort et réconfort, vous me comblez de joie, je dédie ce travail à notre amitié si pure et dure.*

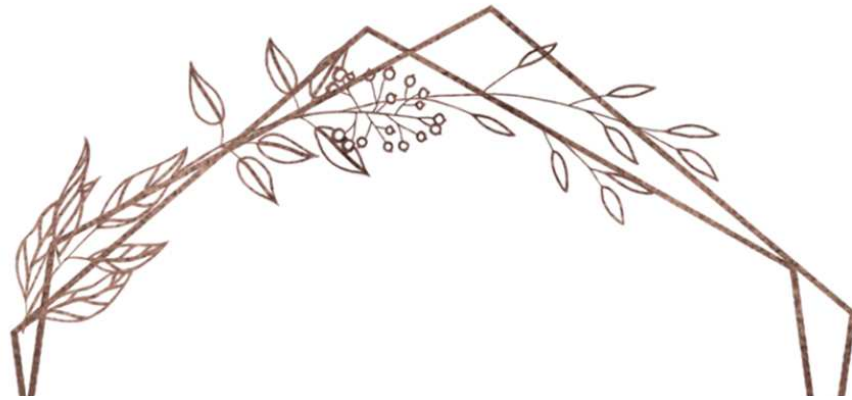
*J'espère que notre amitié durera pour toujours, je vous souhaite à vous tous une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A tous les internes*

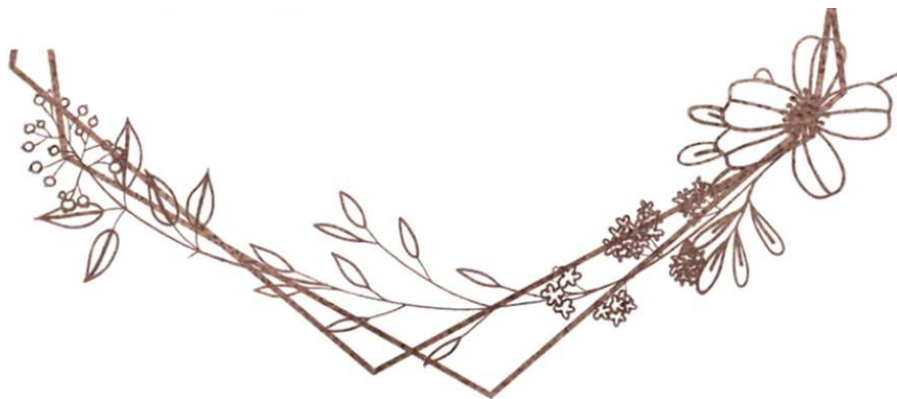
*En particulier ma promotion 2017 « Alf niba ou 3niba » Mes coéquipiers aux urgences pendant deux ans et trois mois, vous êtes pour moi des frères et sœurs sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*



# REMERCIEMENTS



**A NOTRE MAITRE RAPPORTEUR ET PRESIDENT DE  
THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR ZAKI EL HANCHI  
PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUEA  
L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE DE RABAT**



Vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en moi une profonde admiration. Je tiens à vous remercier de m'avoir proposé ce sujet pertinent et de m'avoir encadré et orienté tout au cours de la réalisation de ce travail. Que votre compétence, votre rigueur de travail, ainsi que vos qualités humaines remarquables soient pour nous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime et mon profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**MADAME LE PROFESSEUR EL KHANNOUSSI BASMA**  
**PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CHEF**  
**DE SERVICE A L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE**  
**DE RABAT.**



Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'avez fait en siégeant parmi les membres de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR MRABTI HIND  
PROFESSEUR EN ONCOLOGIE MEDICALE A L'INSTITUT  
NATIONAL D'ONCOLOGIE DE RABAT.**



Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi mon jury de thèse et de juger ce travail. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de mon grand respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR KEBDANI TAYEB  
PROFESSEUR DE RADIOTHERAPIE A L'INSTITUT  
NATIONAL D'ONCOLOGIE DE RABAT**



*Vous m'avez accordé un grand privilège en acceptant de siéger parmi  
mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous en remercie  
infiniment.*

Je remercie également...

Tout le personnel du service de chirurgie des cancers gynécologiques et de l'unité des archives de l'Institut National  
D'Oncologie.

Enfin que toutes celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

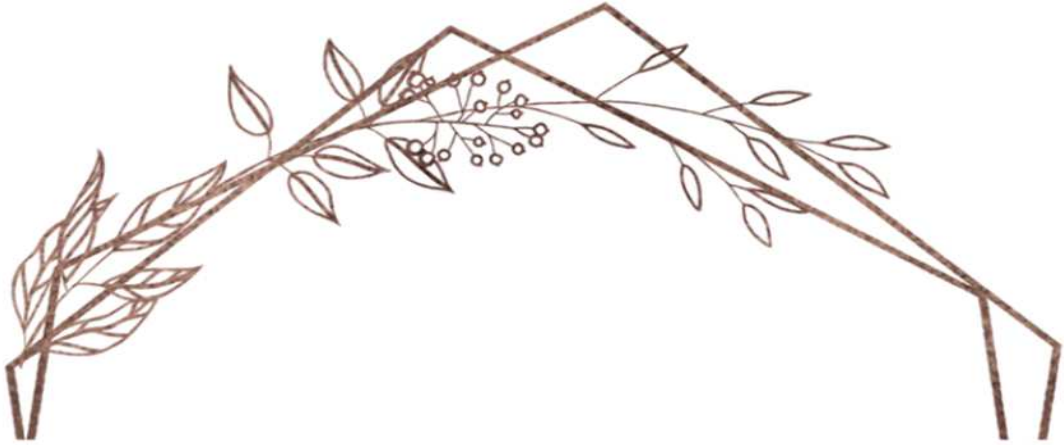
## TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION .....	1
<b>I- DEFINITION</b> .....	4
<b>II-HISTORIQUE DU GANGLION SENTINELLE</b> .....	5
<b>III- RAPPELS ANATOMIQUES</b> .....	6
1-Anatomie du sein .....	6
1.1-Vascularisation et innervation de la glande mammaire : .....	9
1.1.a / vascularisation artérielle .....	9
1.1.b/ Vascularisation veineuse : .....	9
1.2-Anatomie du drainage lymphatique mammaire : .....	9
1.2.a. Réseau lymphatique cutané ou superficiel : .....	10
1.2.b.Réseau lymphatique profond ou glandulaire : .....	10
2. Anatomie du ganglion lymphatique : .....	19
3.-Anatomie du creux axillaire : .....	22
3.1. Lymphatiques du creux axillaire et anatomie chirurgicale du creux axillaire : .....	23
4-Physiologie du drainage lymphatique : .....	26
<b>IV. LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE :</b> .....	27
1-Objectifs .....	27
2-Déroulement de l'exérèse du ganglion sentinelle : .....	28
2-1-L'injection péri tumorale : .....	29
2.1.a L'injection péri tumorale superficielle : .....	29
2.1.b.L'injection péri tumorale profonde : .....	30
2.2. L'injection périaréolaire : .....	31
2.3. Le SNOLL .....	33
3-Méthodes de détection : .....	33

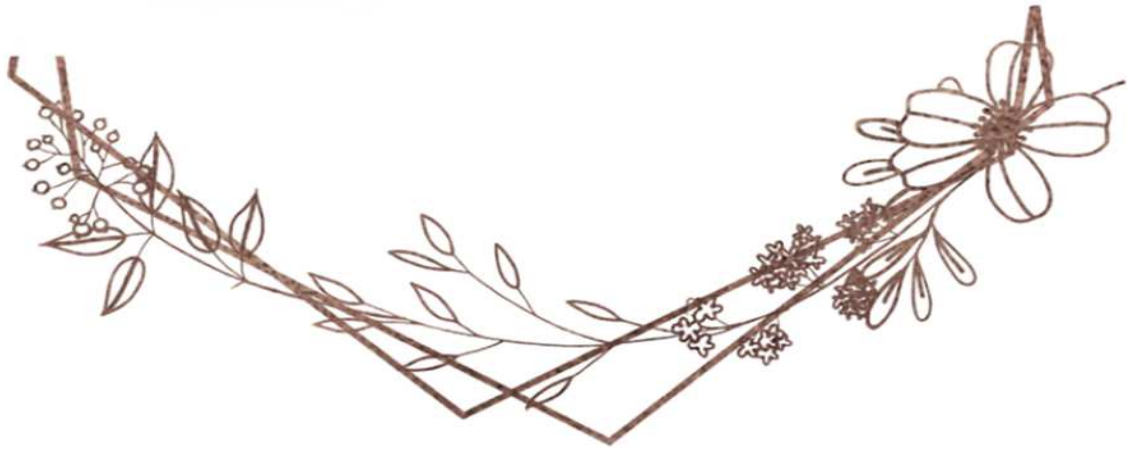
3.1.La méthode colorimétrique :.....	34
3.1. Méthode isotopique : .....	37
3.3. Méthode combinée : .....	41
3.4. Autres méthodes en cours d'évaluation clinique :.....	42
4. Histopathologie du GS :.....	46
4-1/ Etude Macroscopique :.....	47
4-2/ Etude microscopique :.....	48
4-3- Le compte rendu : .....	49
4-4- L'examen extemporané et techniques utilisées : .....	49
4-4-a/ L'examen cytologique :.....	51
4-4-b/ L'examen histologique :.....	51
4-4-c/ Immunohistochimie extemporanée :.....	52
4-4-d/ Biologie moléculaire : .....	52
4-5/Examen définitif ou standard : .....	53
4.6. Classification des cancers du sein : .....	55
4.6.a/ Classification histologique : .....	55
4.6.b. Classification du grade :.....	55
4.6.c.Staging ganglionnaire : .....	56
4.6.d Récepteurs hormonaux et marqueurs de prolifération tumorale : .....	56
5- Avantages de la technique : .....	57
6.Evaluation statistique de la technique et courbe d'apprentissage : .....	58
6.1. Taux d'identification du GS : .....	59
6.2.Taux de faux négatif :.....	59
6.3.Courbe d'apprentissage : .....	61
7. Les indications à la réalisation d'un GS : .....	62
8. Les contre-indications à la réalisation d'un GS :(40) .....	62
9. Extension de la technique à d'autres indications :(77) .....	63
9.1. Taille tumorale entre 2 et 5 cm :.....	63

9.2.GS après chimiothérapie néoadjuvante : .....	63
9.3.GS et antécédent de chirurgie mammaire : .....	65
9.4.GS et tumeurs multifocales ou multicentriques : .....	65
Seconde partie : .....	67
étude clinique .....	67
<b>I-Buts de l'étude :</b> .....	68
<b>II. Matériels et méthodes :</b> .....	68
1. Critères d'inclusion : .....	68
2. Critères d'exclusion : .....	68
3. Méthodes de détection : .....	69
4.Anatomie pathologique : .....	70
<b>III. Résultats :</b> .....	70
1. Population : .....	70
2. Type d'interventions associées au prélèvement du GS : .....	71
3. Caractéristiques des tumeurs : .....	71
3.1. La localisation des tumeurs : .....	71
3.2. La taille tumorale : .....	72
3.3. Procédure diagnostique : .....	72
3.4. Le type histologique : .....	73
3.5. Le grade histopronostique de SBR : .....	73
3.6. Les récepteurs hormonaux et marqueurs de prolifération : .....	74
3.7. Les embolus vasculaires péri-tumoraux : .....	75
3-8- Stade TNM de la tumeur .....	75
4. Résultats du ganglion sentinelle : .....	75
4-1-Evolution de la pratique du GS dans le centre Cheikha Fatma : .....	75
4-2-Caractéristiques des GS étudiés : Nombre, taille, métastases : .....	76
4-3/ Caractéristiques des GS positifs et des GS négatifs : .....	77
5-Résultats du curage axillaire : .....	80

5-2-En cas de GS négatif : .....	84
6-Taux de détection et de faux négatif : .....	84
7-Prise en charge thérapeutique : .....	84
8- Evolution clinique : .....	87
III-Discussion : .....	87
1- Le taux d'identification du GS : .....	88
2- Le taux de faux négatif : .....	91
3.Facteurs prédictifs d'envahissement desGS : .....	95
3-a/ l'âge : .....	95
3-b/ La taille tumorale : .....	96
3-c/ La présence d'emboles vasculaires : .....	96
3-d / Les récepteurs hormonaux : .....	96
3-e / Le grade histopronostique de SBR : .....	98
3-f / Le type histologique : .....	98
3-e/ Autres facteurs : .....	98
4. Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique : .....	99
4-1/ Nomogrammes et scores prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS+ .....	99
4-2/ Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS dans notre étude.....	102
4-2-a/ Facteurs liés aux patientes : .....	103
4-2-b/Facteurs liés à la tumeur : .....	103
4-2-c / Facteurs liés aux ganglions non sentinelles : .....	105
5- Indications du curage complémentaire en fonction des résultats du GS : .....	107
6- Les complications de la technique du GS versus Curage axillaire : .....	110
CONCLUSION.....	112
ANNEXES .....	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	166



## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**



## LISTES DES ABREVIATIONS

<b>ACOSOG</b>	: American College of Surgeons Oncology
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AJCC</b>	: American Joint Commission on Cancer
<b>ALMANAC</b>	: Axillary Lymphatic Mapping Against Node
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>CA</b>	: Curage axillaire
<b>CCI</b>	: Carcinome Canalaire Infiltrant
<b>CCIS</b>	: Carcinome Canalaire in situ
<b>Cd</b>	: Cadmium
<b>CEUS</b>	: Contrast Enhanced Ultrasonography
<b>CIC</b>	: Carcinome Intra-Canalaire
<b>CLI</b>	: Carcinome Lobulaire Infiltrant
<b>CLIS</b>	: Carcinome lobulaire in situ
<b>CNA</b>	: Chimiothérapie néoadjuvante
<b>EV</b>	: Embole vasculaire
<b>FN</b>	: Faux négatif
<b>Gg</b>	: Ganglion
<b>GS</b>	: Ganglion sentinelle
<b>GNS</b>	: Ganglion non sentinelle
<b>HES</b>	: Hématéine, Eosine, Safran
<b>HER2</b>	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IEO</b>	: Institut Européen d'Oncologie
<b>ITC</b>	: Isolated Tumor Cells
<b>NSABP</b>	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction

**QDs** : Quantum Dots

**QI** : Quadrant inférieur

**QIE** : Quadrant inféro-externe

**QII** : Quadrant inféro-interne

**QS** : Quadrant supérieur

**QSE** : Quadrant supéro-externe

**QSI** : Quadrant supéro-interne

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RE** : Récepteurs aux œstrogènes

**RH** : Récepteurs hormonaux

**ROLL-SNOLL**: Radioguided Occult Lesion localization and Sentinel Node and Occult Lesion Localization

**RP** : Récepteurs aux progestatifs

**RT-PCR** : Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction

**SBR** : Scarff Bloom Richardson

**SENTINA** : Sentinel Lymph Node Biopsy in patients with breast cancer before and after Neoadjuvant chemotherapy.

**SLN** : Sentinel lymph node

**SPIO** : Supermagnetic Iron Oxide

**Tc99m** : Technecium 99 métastable

**TNM** : Tumor Node Metastasis

**uPA- II** :Urokinase-type Plasminogen Activator

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau N° 1 :** Evaluation des grades du cancer du sein par la méthode SBR.

**Tableau N° 2 :** Localisation des tumeurs dans notre étude

**Tableau N° 3 :** Type histologique de la tumeur initiale

**Tableau N° 4 :** Tableau illustrant les résultats des GS

**Tableau N° 5 :** Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs des GS+

**Tableau N° 6 :** CA en fonction des résultats du GS

**Tableau N° 7 :** CA complémentaire en cas de GS positif

**Tableau N° 8 :** Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS

**Tableau N° 9 :** Types d'interventions associées au prélèvement du GS

**Tableau N° 10 :** Taux de détection du GS et de faux négatif dans différentes études en comparaison avec notre étude

**Tableau N° 11 :** Tableau illustrant les modèles prédictifs d'envahissement des GNS en cas de métastases des GS

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Définition d'un GS

**Figure 2 :** GS comme premier relais ganglionnaire drainant la tumeur du sein

**Figure 3 :** Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale)

**Figure 4 :** Voie de drainage axillaire principale

**Figure 5 :** Voies de drainage axillaires accessoires

**Figure 6 :** Voie de drainage sus-claviculaire rétromammaire

**Figure 7 :** Voie de drainage lymphatique mammaire interne

**Figure 8 :** Structure anatomique du ganglion lymphatique

**Figure 9 :** Lymphatiques du creux axillaire

**Figure 10 :** Schéma illustrant les groupes ganglionnaires drainant le sein

**Figure 11 :** Injection peropératoire du bleu patenté

**Figure 12 :** Incision en regard de la détection du ganglion sentinelle

**Figure 13 :** Repérage du ganglion sentinelle bleu

**Figure 14 :** Résultat scintigraphique et quantification de la fixation ganglionnaire

**Figure 15 :** Injection plusieurs heures avant l'intervention d'une substance radioactive dans le sein

**Figure 16 :** Vérification ex-vivo de la radioactivité des ganglions sentinelles prélevés

**Figure 17 :** Incision cutanée axillaire horizontale

**Figure 18 :** Repérage du 1<sup>er</sup> ganglion chaud grâce à la sonde gamma (niveau d'activité radioactive à 118 coups)

**Figure 19 :** Vérification de l'activité résiduelle nulle

**Figure 20 :** Repérage du ganglion sentinelle par le vert d'indocyanine

**Figure 21 :** GS colorés par le bleu patenté et préparés pour l'examen extemporané

**Figure 22 :** Coupes sériées d'après de Mascarel et al. (2003)

**Figure 23** : Principe de détection des différentes lésions et intérêt des niveaux de coupe

**Figure 24** : Principe d'étude du GS en examen standard

**Figure 25** : Analyse histologique d'un ganglion axillaire sentinelle réalisée en coloration ordinaire HES (X2)

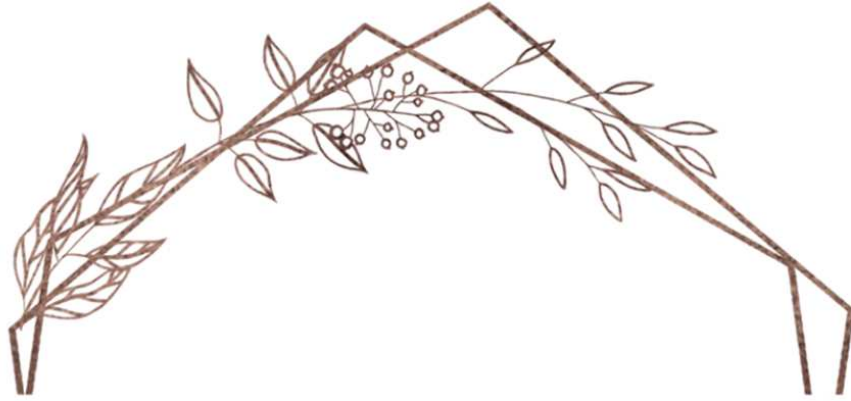
**Figure 26** : Ganglion micrométastatique

**Figure 27** : Grossissement (X400) de cellules immunomarquées

**Figure 28** : Répartition selon le score BIRADS.

**Figure 30** : Présence des récepteurs hormonaux dans notre étude

**Figure 31** : Grades SBR des tumeurs en fonction des résultats du GS



# **INTRODUCTION**



Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause.

C'est un problème de santé publique avec une incidence croissante d'année en année, malgré l'évolution de la prise en charge pluridisciplinaire.

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, les statistiques durant une période allant de 2008 à 2012 ont objectivé une incidence du cancer du sein de 47 pour 100 000 femmes. En 2005, le registre des cancers de Rabat a enregistré une incidence de 38,8 pour 100 000 femmes.

Depuis l'époque de la mastectomie radicale préconisée par Halsted en fin du 20<sup>ème</sup> siècle qui se résumait à une mastectomie totale associée à un curage axillaire avec exérèse du muscle pectoral, le curage axillaire était le standard nécessaire pour définir le statut ganglionnaire des patientes atteintes de cancer du sein.

Ce dernier a une valeur pronostique importante, mais sa morbidité est non négligeable et peut avoir des conséquences désagréables. Il peut entraîner une diminution de la sensibilité, ainsi que des douleurs du bras situé au côté opéré. Il peut aussi être à l'origine d'un lymphoedème ou d'un déficit fonctionnel de l'épaule homolatérale.

L'avènement du dépistage systématique du cancer du sein a donc permis de faire le diagnostic des tumeurs à un stade précoce avec une diminution du risque d'atteinte ganglionnaire. Ceci a rendu possible une désescalade de la chirurgie mammaire avec le développement de la chirurgie conservatrice oncoplastique et la technique du ganglion sentinelle (GS).

Cette technique chirurgicale de «lymphadénectomie sélective» (GS) consiste en un prélèvement du ou des premiers relais ganglionnaires évitant ainsi de prélever l'ensemble des ganglions. Ce prélèvement permet d'effectuer un staging ganglionnaire précis, de déterminer le pronostic de la maladie et surtout de réduire la morbidité de la chirurgie axillaire en comparaison au curage axillaire qui constituait la technique de référence jusqu'au début des années 2000.

L'ensemble des protagonistes aboutissant au succès de cette technique sont le chirurgien, l'anatomopathologiste et le médecin nucléaire qui se sont astreints à une formation continue.

Les objectifs de notre travail, à partir d'une série rétrospective de 35 cas, entre mars 2003 et juin 2019 au niveau du service de Chirurgie Cheikha Fatma à l'Institut National d'Oncologie du CHU de Rabat étaient :

- D'évaluer la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle;
- De déterminer son impact sur la décision thérapeutique ;
- D'évaluer le bénéfice du GS par rapport au curage axillaire conventionnel.

## I- DEFINITION

Le ganglion sentinelle axillaire est le premier relais lymphatique potentiellement métastatique de l'aisselle sur les voies de drainage du sein. Son examen anatomopathologique reflète théoriquement le statut ganglionnaire de l'aisselle et permet donc d'évaluer l'agressivité du cancer du sein.

Cette définition est basée sur le concept d'une diffusion séquentielle avec un envahissement qui se fait de proche en proche en prenant les différents étages de Berg.

En réalité, il s'agit le plus souvent des deux ou trois premiers ganglions(1)

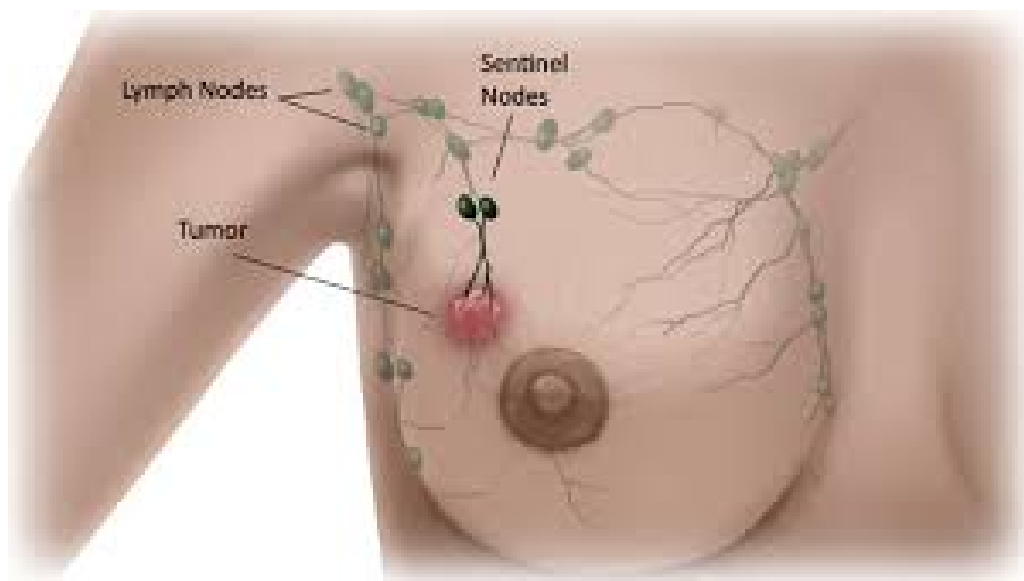


Figure1 : Définition d'un GS(2)

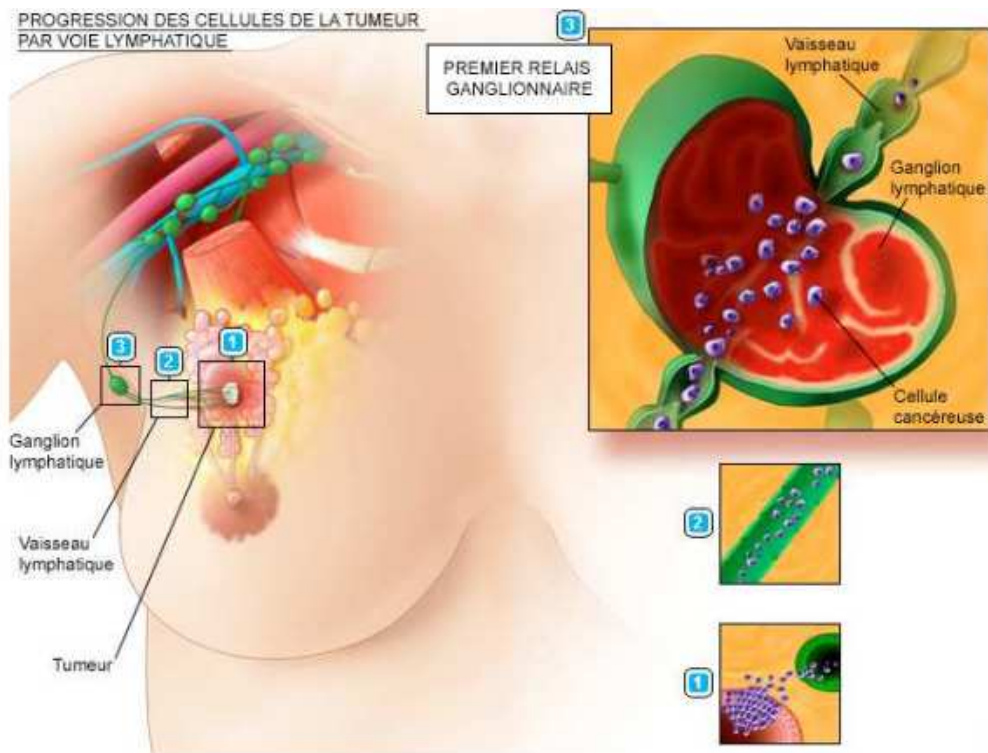


Figure 2 : GS comme premier relais ganglionnaire drainant la tumeur du sein(3)

## II-HISTORIQUE DU GANGLION SENTINELLE

Le terme de « Ganglion Sentinelle » a été employé pour la première fois par Gould en 1960 pour décrire le ganglion situé au confluent des veines faciales antérieure et postérieure. Ce ganglion prédisait le statut ganglionnaire de la région cervicale chez des patients atteints de cancer de la parotide(4)

En 1977, Cabanas fut le premier à pratiquer la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la verge. Il postula dès lors que si ce ganglion était indemne de métastases, les autres ganglions seraient dépourvus de tout envahissement métastatique.(5)

Alex et Krag ont par la suite introduit l'utilisation de traceurs radioactifs en 1993, permettant la réalisation d'une lymphoscintigraphie préopératoire et une détection peropératoire de la radioactivité à l'aide d'une sonde gamma.

Les publications de Krag en 1993 (6) et Giuliano en 1994 (7) ont par la suite initié les grandes études cliniques pour appliquer la technique sur un nombre important de patientes, et valider cette approche diagnostique.

Ainsi la première publication qui concerne l'utilisation d'un radio-isotope seul dans le cancer du sein date de 1993 par Krag avec un taux d'identification du GS de 82% et un taux de faux négatifs de 11%. Les premières utilisations de bleu seul ont été réalisées par Giuliano en 1994, et le taux de détection du ganglion sentinelle était de seulement 65% avec un taux de faux négatifs de 12%.

Albertini et al. ont par la suite réalisé pour la première fois en 1996 une étude prospective incluant 62 patientes où le repérage du ganglion sentinelle faisait appel à la méthode de double détection dite aussi combinée. (8)

Une injection de Tc99m- sulfure colloïde était faite 2 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale, puis complétée par une injection peropératoire de bleu isosulfan. Les ganglions sentinelles identifiés ont été prélevés, puis un curage axillaire a été réalisé en fin de procédure afin de connaître le taux de faux négatif. Le taux d'identification du GS était de 92%, sans aucun faux négatif.

### **III- RAPPELS ANATOMIQUES**

#### **1-Anatomie du sein**

Les seins se situent au niveau de la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, et en regard de l'espace compris entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> côte.

Chaque glande mammaire est divisée en quatre quadrants :

- Supéro-externe,
- Supéro-interne,
- Inféro-externe,
- Inféro-interne.

Il s'agit d'une convention de « repérage », et ne correspond à aucune réalité anatomique.

- **ENVELOPPE CUTANEE**

A sa périphérie le sein est recouvert d'une peau lisse et souple dans son ensemble, il comporte à son sommet la plaque aréolo -mamelonnaire composée de l'aréole et du mamelon.

- Le mamelon est placé au centre de l'aréole, il présente à son extrémité des orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores, et sa face postérieure est doublée par des fibres musculaires lisses constituant le muscle mamillaire dont la contraction engendre le thélotisme.
- L'aréole est un disque pigmenté d'environ 3 cm de diamètre, doublé à sa face profonde par le muscle de l'aréole. Il renferme des glandes sudoripares et sébacées constituant les tubercules de Morgani devenant de Montgomery lors de la grossesse.

- **GLANDE MAMMAIRE :CONSTITUTION ET RAPPORTS**

La constitution de la glande mammaire varie en fonction de l'âge, le statut hormonal et le poids. Elle est faite de de tissu glandulaire épithélial et conjonctif, ainsi que d'un tissu adipeux.

La glande mammaire forme dans chaque sein une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière , et de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes, et chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules.(9)

Elle est recouverte par une lame de tissu conjonctif : c'est la capsule fibreuse de la glande, et présente deux faces et une circonférence.

La face antérieure est convexe et irrégulière,elle présente une série de crêtes plus au moins marquées appelées crêtes fibro-glandulaires de Duret qui donnent attache à des lamelles conjonctivesprovenant du tissu cellulaire sous – cutané, et qui constituent les ligaments de Cooper.

La face postérieure est plane.

La circonférence est très irrégulière et se prolonge vers l'aisselle.

Chaque lobe possède un canal galactophore, dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et des lobules.

Les canaux galactophores se dirigent selon un trajet sinueux vers la base du mamelon présentant ainsi une ampoule galactophore, puis des pores galactophores à son sommet.

- **ENVELOPPE CELLULO-ADIPEUSE**

Appelée aussi peloton cellulo-graisseux en avant. Elle est limitée profondément par le fascia superficialis qui adhère en haut au bord antérieur de la clavicule, et se sépare plus en bas et à la périphérie du sein des aponévroses des muscles pectoraux par une couche de tissu cellulaire lâche : bourse du sein.

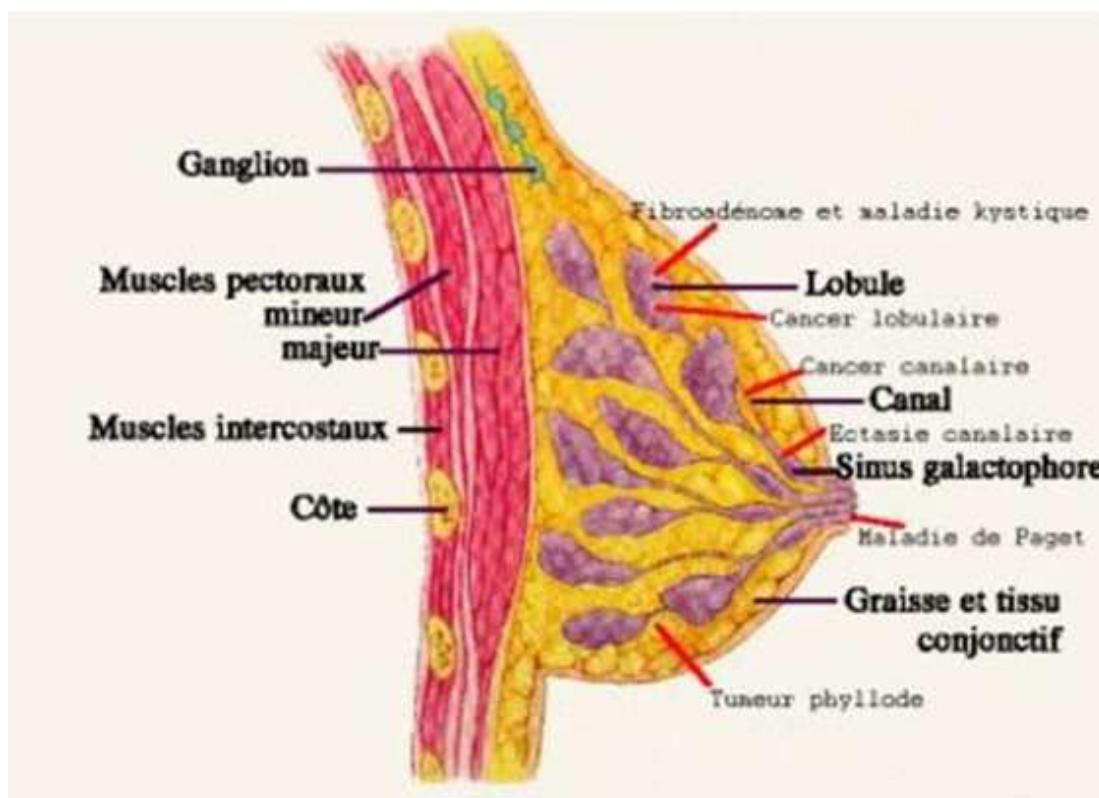


Figure 3 : Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale)(9)

## ***1.1-Vascularisation et innervation de la glande mammaire :***

### *1.1.a / vascularisation artérielle*

Elle provient de trois sources :

- Artère mammaire interne : branche de la sous-clavière, descend dans le thorax et donne des branches perforantes pour la partie médiane du sein.
- Branches des intercostales : représentées par des perforantes latérales qui naissent à la partie moyenne de l'espace et perforent les muscles intercostaux.
- Branches de l'Artère axillaire : branche thoracique de l'acromio-thoracique, de la thoracique supérieure, de la sous-scapulaire et de la thoracique inférieure.

La chirurgie du sein obéit à des impératifs vasculaires, elle n'est donc pas segmentaire.

### *1.1.b/ Vascularisation veineuse :*

On distingue un réseau veineux superficiel formant le cercle veineux de Haller, ainsi que des veines profondes : la mammaire externe, la mammaire interne ainsi que les veines perforantes des intercostales.

La glande mammaire est innervée par :

- La branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel.
- Les rameaux perforants antérieur et latéral du deuxième au sixième nerfs intercostaux.

### *1.2-Anatomie du drainage lymphatique mammaire :*

L'anatomie des lymphatiques de la glande mammaire est envisagée sous un angle fonctionnel vu son intérêt capital dans la compréhension de l'atteinte métastatique lymphonodale dans le cancer du sein.

Dans ce cadre-là, la technique du lymphonoeud sentinelle, qui repose sur le concept d'anatomie fonctionnelle du drainage de la glande mammaire apporte de nouvelles connaissances anatomiques.

On distingue deux types de réseaux lymphatiques : l'un superficiel drainant la peau de la région mammaire, et l'autre plus profond drainant la glande mammaire elle-même. Cette description a été largement inspirée de celle faite par Olivier J.B en 2006. (10)

#### *1.2.a. Réseau lymphatique cutané ou superficiel :*

Comme le décrit Rouvière (11), les lymphatiques cutanés issus de la région mammaire forment un réseau dense au niveau de l'aréole et du mamelon : le réseau aréolaire superficiel. Celui-ci apparaît coloré en bleu quelques minutes après l'injection du bleu patenté.

De ce réseau aréolaire, partent en profondeur de petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique : le plexus sous-aréolaire décrit par Sappey(12), celui-ci reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire et constitue le principal centre d'anastomose entre le réseau cutané et glandulaire.

Ce plexus sous-aréolaire devient en dehors de l'aréole de moins en moins dense, et forme le plexus circum-aréolaire.

Le réseau cutané superficiel est drainé dans les lymphonoeuds axillaires.

#### *1.2.b. Réseau lymphatique profond ou glandulaire :*

- Origine des lymphatiques de la glande mammaire :

Les lymphatiques glandulaires proviennent de vastes sacs périlobulaires qui s'étalent à la surface des lobules. Deux groupes de collecteurs partent de ces sacs périlobulaires:

- Les uns cheminent entre les conduits galactophores, gagnent le plexus sous-aréolaire de Sappey, et de là rejoignent les ganglions axillaires.
- Les autres forment plusieurs voies accessoires à la périphérie de la glande

- Distribution des lymphatiques glandulaires :

Trois régions drainent la glande mammaire :

- la région axillaire constituant la voie de drainage principale selon Poirier . Elle est bien décrite par les travaux de Sappey,
- la région sus-claviculaire
- la région mammaire interne.

Les vaisseaux d'origine glandulaire, tributaires des lymphonoeuds axillaires suivent trois voies : l'une principale, et deux autres accessoires.(13)

- Voies de drainage axillaire :

La voie de drainage axillaire est la plus importante drainant environ 97 % de la lympho mammaire,c'est la voie principale.

□ Voie de drainage axillaire principale :

La voie de drainage axillaire principale naît de deux troncs qui partent de la périphérie du plexus sous-aréolaire de Sappey :

**Le tronc externe** se porte en dehors transversalement vers l'aisselle, et reçoit comme affluent principal un collecteur qui provient de la partie supérieure de la glande.

**Le tronc interne** passe en dessous de l'aréole, et décrit une courbe concave en haut. Il gagne ensuite comme le précédent la base de la région axillaire en cheminant dans le tissu cellulaire sous-cutané, puis croise au niveau de la troisième côte le bord inférieur du grand pectoral. Il est plus volumineux que le tronc externe, et reçoit également un ou deux affluents principaux issus de la région inférieure de la glande. (Fig1)

Ces deux troncs contournent le bord antérieur de la base de l'aisselle, puis traversent l'aponévrose du creux axillaire avant de se terminer dans un ou deux ganglions placés sur la paroi interne de l'aisselle à l'aplomb de la troisième digitation du grand dentelé.

Ces ganglions constituent le groupe supérieur de la chaîne mammaire externe.

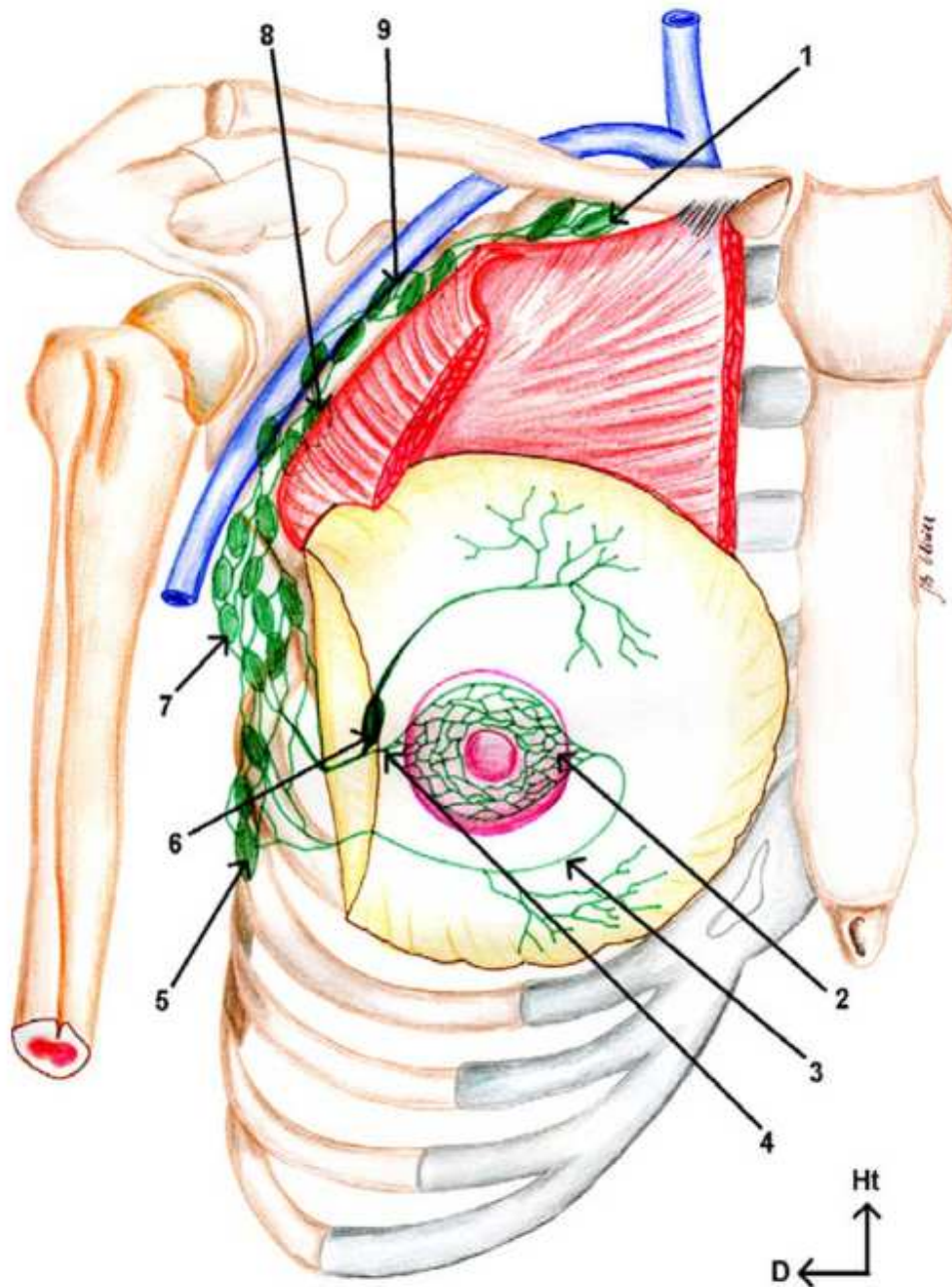


Figure 4 : Voies de drainage axillaire principale

1. Ganglions lymphatiques sous-claviculaires ; 2. Plexus sous-aréolaire de Sappey ; 3. Tronc interne; 4. Tronc externe; 5. Ganglions lymphatiques du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe; 6. Ganglion lymphatique paramammaire sous- cutané de Sargius; 7. Ganglions lymphatiques du groupe moyen de la chaîne mammaire externe; 8. Ganglions lymphatiques du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe; 9. Ganglions lymphatiques sous-scapulaires.

□ **La voie transpectorale** composée de lymphatiques qui proviennent de la face postérieure du parenchyme de la glande mammaire.

Cette voie peut avoir dans 4 % des collecteurs lymphatiques supérieurs de qui traversent le muscle grand pectoral accompagné des branches de l'artère thoraco-acromiale avant de se rendre au niveau des ganglions sous-claviculaires. Les autres sont satellites des rameaux artériels qui perforent le muscle grand pectoral, au-dessous du bord inférieur du petit pectoral.

□ **La voie rétropectorale** constituée par un ou deux collecteurs qui contournent le bord inférieur du muscle grand pectoral ,et montent directement vers les ganglions sous-claviculaires en passant soit en avant, soit en arrière du muscle petit pectoral.

On peut retrouver,à partir de ces deux voies des ganglionsinterpectoraux dits de Rotter.

□ **Un plexus profond ou rétro-mammaire** (Fig. 5), plus récemment décrit par Villet(14)qui a montré que le drainage lymphatique principal de la glande mammaire se faisait par l'anastomose de ce plexus s'étalant sur la face postérieure de la glande, et qui draine préférentiellement la partie profonde de la glande au niveau du plexus superficiel sous-aréolaire de Sappey.

Ce plexus se draine également vers la chaîne ganglionnaire mammaire externe par un canal efférent de gros calibre qui chemine profondément, au contact de l'aponévrose prépectorale. Il existe un réseau lymphatique permettant l'anastomose de ces deux plexus selon un axe antéropostérieur.

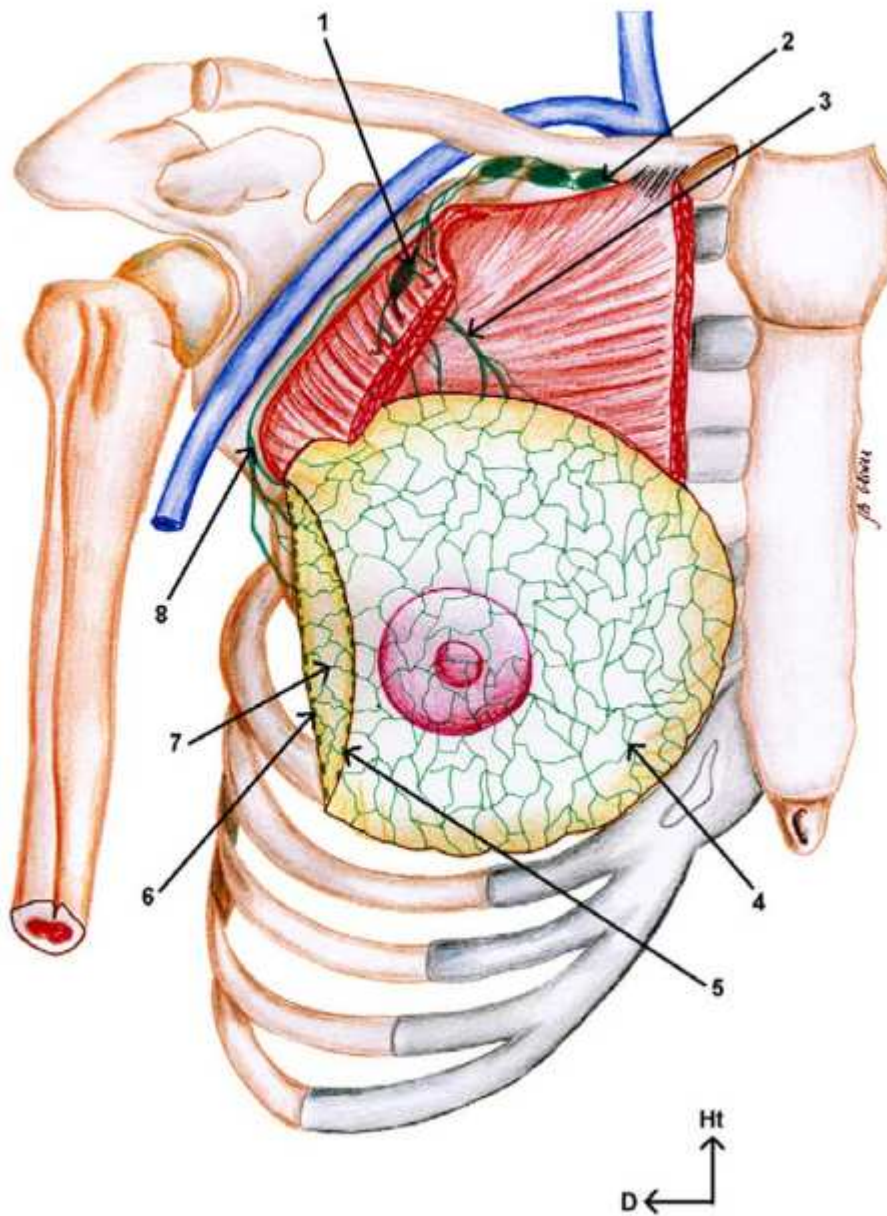


Figure 5 : Voies de drainage axillaire accessoires

1. Ganglion lymphatique intercalaire rétropectoral de Grossmann; 2. Ganglions lymphatiques sous-claviculaire; 3. Voie lymphatique accessoire transpectorale; 4 et 6. Plexus rétromammaire; 5. Réseau lymphatique superficiel; 7. Anastomoses lymphatiques entre les réseaux profonds et superficiels; 8. Voie lymphatique accessoire rétropectorale

- Voies de drainage sus-claviculaire

Rarement, un tronc lymphatique naît de la partie supéro-interne de la glande, et monte en arrière des muscles pectoraux ou entre ces deux muscles avant de s'engager sous la clavicule pour se drainer dans des ganglions sus-claviculaires (Fig.6). Cette disposition, bien que rare, explique les atteintes métastatiques sus-claviculaires directes au cours de l'évolution d'un carcinome mammaire, sans atteinte des ganglions axillaires (3 % des cas).

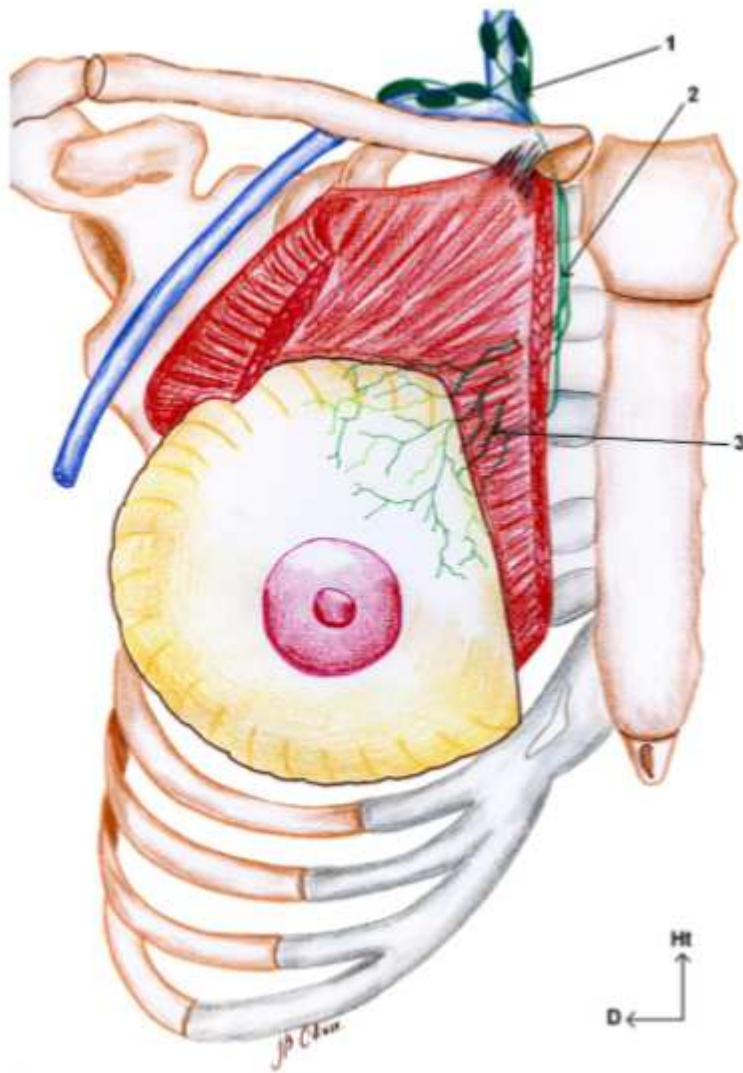


Figure 6 : Voie de drainage sus-claviculaire rétro mammaire

1. Ganglions lymphatiques sus-claviculaires.
2. Vaisseaux lymphatiques rétropectoraux.
3. Rameaux lymphatiques perforants.

Les collecteurs de la voie de drainage mammaire interne naissent de l'extrémité interne du sein, et suivent le trajet des artérioles provenant de l'artère mammaire interne.

Caplan(15)retrouve un pédicule mammaire interne chez 38 % de ses sujets (n = 76/200).

Ce pédiculeprovient de l'un des quatre quadrants de la glande mammaire avec une légère prédominance pour les deux quadrants internes.

Caplan décrit dans ses observations deux types de pédicules secondaires :

□ Le premier, prépectoral (32 %) parcourt le muscle grand pectoral sur sa face antérieure avant de pénétrer dans ses fibres. Ce pédicule perfore les muscles intercostaux au niveau des 2ème (1 %), 3ème (9 %), 4ème (20 %) et 5ème (2 %) espaces intercostaux, puis se jette dans les ganglions de la chaîne mammaire interne (Fig. 7) ;

□ Le second, sous-pectoral (6 %), se dirige après sa sortie de la glande mammaire vers le bord inférieur du muscle grand pectoral. Il longe ensuite la face profonde de ce muscle avant de perforer les espaces intercostaux (Fig. 7) pour rejoindre les ganglions mammaires internes.

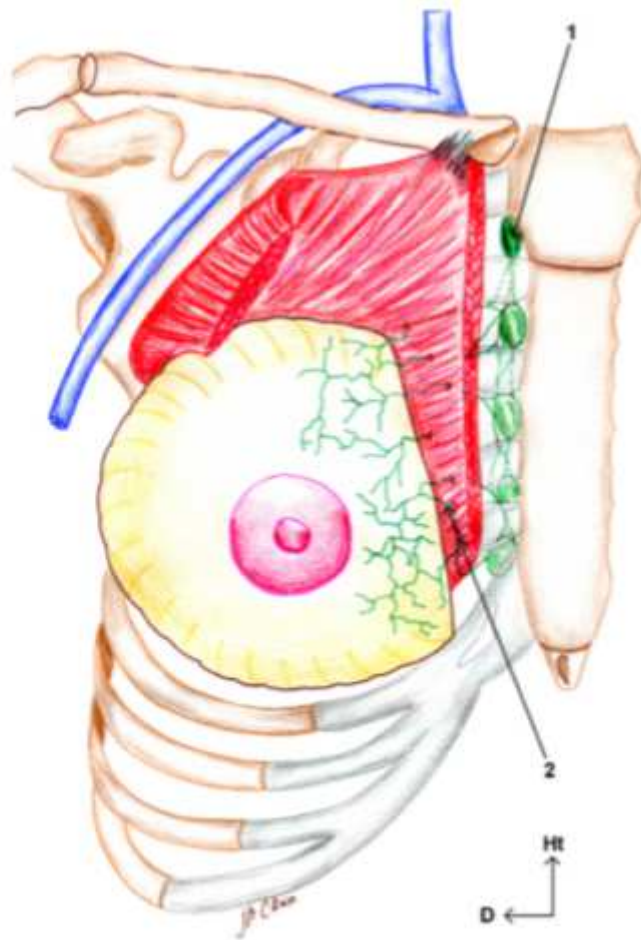


Figure 7 : Voie de drainage lymphatique mammaire interne

1. Ganglions lymphatiques parasternaux
2. Rameaux lymphatiques perforants

## **2. Anatomie du ganglion lymphatique :**

Le ganglion lymphatique est un organe réniforme de 5 à 20 mm de diamètre disposé sur la circulation lymphatique aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques.

Le ganglion lymphatique est entouré d'une capsule conjonctive formée de tissu conjonctif dense envoyant des cloisons incomplètes, et qui délimitent des lobules entourés par des sinus remplis de lymphhe. Dans les lobules, une charpente est formée autour des cellules lymphoïdes à partir des cellules réticulaires et des fibres de réticuline.

Le ganglion lymphatique est divisé en 3 parties : la médulla (interne) entourée par le cortex (externe), et le paracortex.

Il se divise en trois compartiments fonctionnels : un compartiment sinusal, sanguin, et parenchymateux.

Dans le cortex, les sinus subcapsulaires situés sous la capsule et dont l'endothélium est en continuité avec celui des vaisseaux lymphatiques afférents, drainent les sinus corticaux.

Le cortex contient les follicules lymphoïdes primaires ou secondaires contenant les centres germinatifs et qui apparaissent après stimulation antigénique.

Ces follicules présentent une zone périphérique sombre contenant les centroblastes et une zone claire contenant les centrocytes (lymphocytes B activés), macrophages et cellules dendritiques folliculaires (cellules présentatrices d'antigène)

Le cortex possède également des fibres réticulées qui fournissent un support structural mais aussi une surface d'adhésion pour les cellules qui le constituent.

Le paracortex situé entre la médulla et le cortex constitue le site d'induction des réponses cellulaires T. Il contient un tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes T, de veinules post capillaires et de cellules inérites.

La médulla est composée de cordons cellulaires contenant des plasmocytes et des lymphocytes B séparés par des sinus médullaire. Le tout forme une charpente assez lâche.

Les vaisseaux efférents portant la lymphe hors du ganglion sortent par le hile ; le côté concave du ganglion lymphatique.

De multiples vaisseaux lymphatiques afférents pénètrent le GS via sa capsule, et introduisent la lymphe à son niveau. Cette lymphe s'écoule dans les sinus subcapsulaires, corticaux puis médullaires avant d'atteindre le hile et sortir par les vaisseaux lymphatiques efférents.

En fait d'après Ludwig une afférence peut également contourner le ganglion et s'anastomoser directement dans le canal efférent ou passer en trans-ganglionnaire sans libérer alors son contenu. (16)

Ceci pourrait expliquer les faux négatifs du ganglion sentinelle.

Un ganglion lymphatique se divise donc en trois compartiments fonctionnels :

- Un compartiment sinusal où circule la lymphe
- Un compartiment sanguin qui permet de déplacer un maximum de cellules lymphoïdes d'un ganglion à un autre ou du ganglion vers les tissus.
- Un compartiment parenchymateux constitué de cellules lymphoïdes.

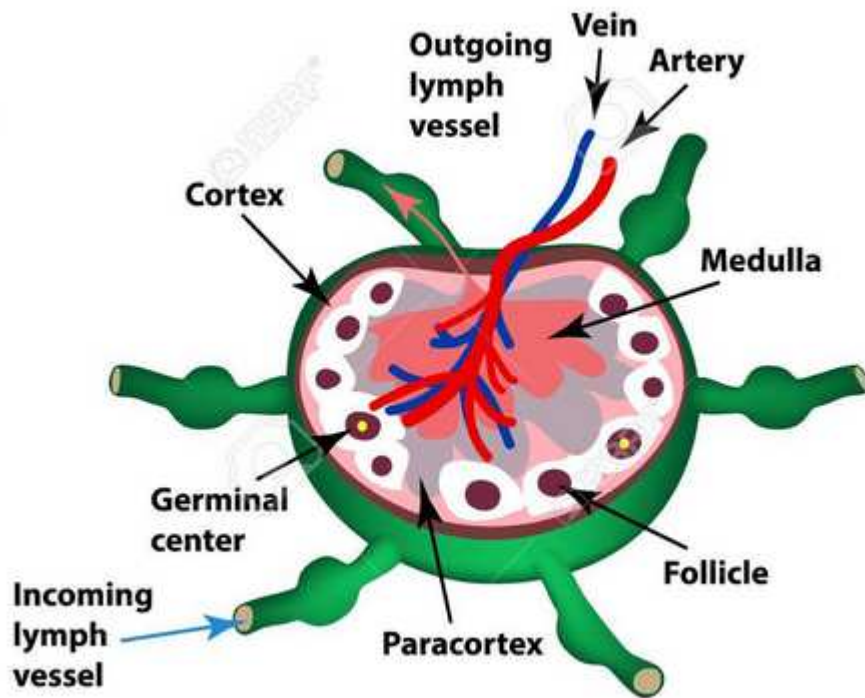


Figure 8 : Structure anatomique du ganglion lymphatique(17)

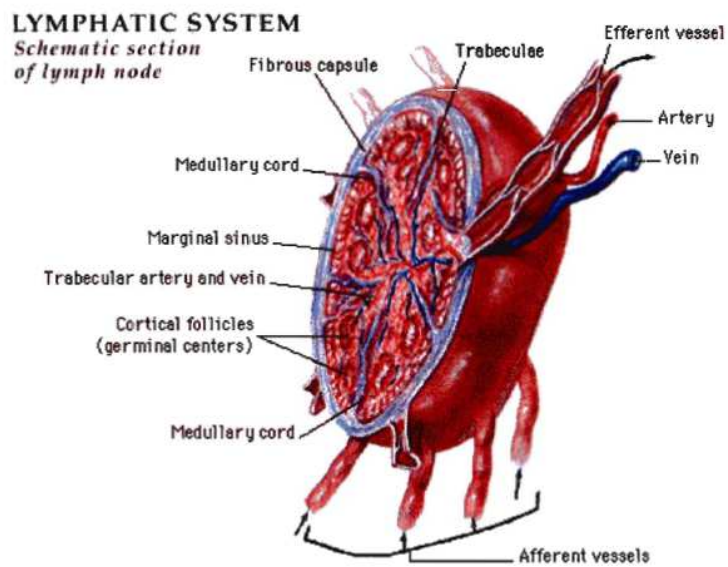


Figure 9 : Structure d'un ganglion. D'après F.Netter

### **3.-Anatomie du creux axillaire :**

Le creux axillaire ou fosse axillaire forme une pyramide à base supérieure et à pointe inférieure, il constitue non seulement un lien de passage des éléments nobles vasculo-nerveux, mais assure aussi le drainage lymphatique des régions adjacentes.

(Le sein et l'épaule du membre supérieur homolatéral, ainsi que les téguments de la partie supra-ombilicale de l'abdomen)

Cette pyramide est constituée :

1) d'une paroi antérieure comprenant :

- la peau pré-pectorale,
- le fascia pectoral,
- le muscle grand pectoral en dedans.
- l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors.

2) d'une paroi postérieure constituée :

- du muscle sous-scapulaire
- du muscle grand dorsal.
- du muscle grand rond.

3) d'une paroi médiane formée par :

- les digitations du muscle grand dentelé
- les cinq premières côtes.

4) d'une paroi latérale dont les éléments sont les suivants :

- le muscle coraco-brachial.
- le chef court du muscle biceps brachial.

La base est formée de la peau axillaire et du fascia superficialis du creux axillaire adhérent aux muscles grand dorsal et grand pectoral.

L'apex est délimité par le muscle sous-clavier en avant, le bord supérieur de la scapula en arrière, le processus coracoïde de la scapula en dehors et la première digitation du muscle grand dentelé en dedans.

#### **4.ELEMENTS VASCULO – NERVEUX DU CREUX AXILLAIRE :**

Ils sont représentés par :

- L'artère et la veine axillaire constituant la limite supérieure du curage axillaire au niveau de son bord inférieur.

- la veine et l'artère mammaire externe,

- le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal que l'on préserve au maximum dans un curage. En effet sa préservation nous permet une reconstruction mammaire ultérieure.

- Le nerf du grand dentelé, l'élément le plus profond du curage axillaire et les nerfs perforants intercostaux.

Ces éléments permettent d'expliquer la morbidité du curage axillaire que nous aborderons ultérieurement.

#### ***3.1. Lymphatiques du creux axillaire et anatomie chirurgicale du creux axillaire :***

Classification anatomo-chirurgicale de Berg :

Sur le plan chirurgical et carcinologique, il est pratique de distinguer trois niveaux au creux axillaire définissant les différents lymphocentres qui le constituent.

□ L'étage I de Berg (étage axillaire inférieur) correspondant à tous les éléments lymphatiques situés en dessous et en dehors du bord inférieur du petit pectoral.

□ L'étage II de Berg (étage axillaire moyen) comprend les ganglions situés derrière le petit pectoral ; il constitue les nœuds lymphatiques centraux.

□ L'étage III de Berg (étage axillaire supérieur ou apical) comprend les ganglions du sommet de l'aisselle en dehors du bord interne du petit pectoral

Un groupe ganglionnaire situé entre les deux pectoraux devrait être rajouté à ces trois étages ; il s'agit du groupe interpectoral de Rotter.

En théorie, la diffusion des métastases se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter de relais comme le montre l'étude de 1998 de Kapteijn et col(18)

Dans moins de 4% des cas, on peut avoir des « skip » métastases, le drainage se faisant directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I.

La classification anatomo-chirurgicale de Berg perd de son intérêt dans la technique du GS qui ne se base pas sur des repères anatomiques statiques comme c'est le cas pour le CA, mais plutôt sur la mise en évidence du GS par un mécanisme dynamique et fonctionnel. (1)

**NB : Un curage axillaire standard comprend les niveaux I et II de Berg.**

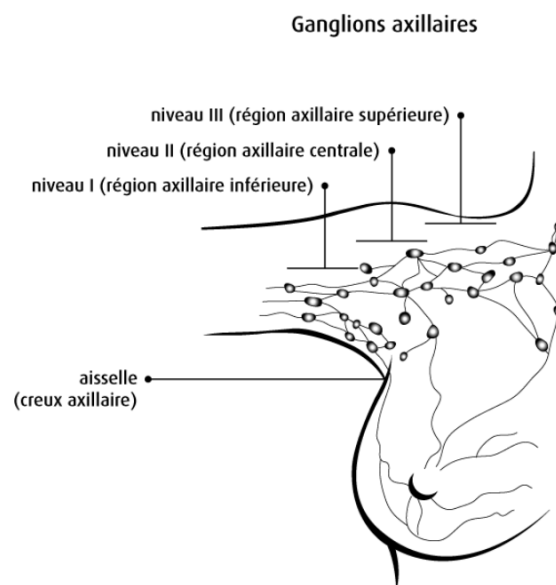


Figure 9 : Lymphatiques du creux axillaire(19)

## Ganglions lymphatiques du sein

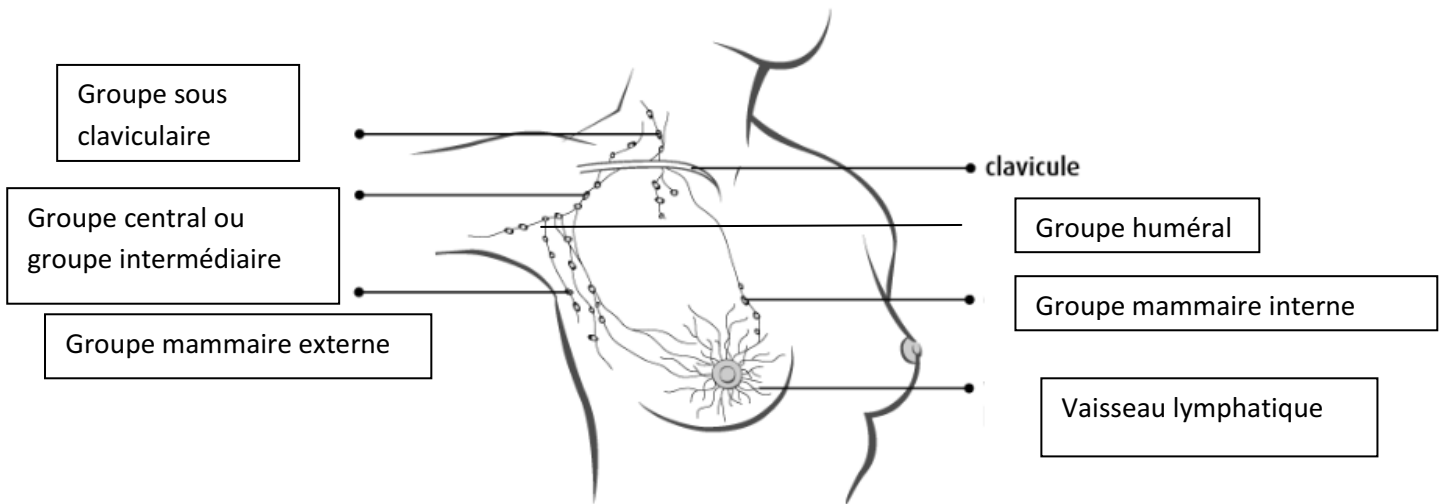


Figure 10 : Schéma illustrant les groupes ganglionnaires drainant le sein(20)

À côté de cette description purement topographique correspondant à l'envahissement de proche en proche, il est intéressant de rappeler les travaux de Rouvière reprenant les descriptions de Cuneo et Poirier concernant les cinq principaux groupes ganglionnaires du creux axillaire :

□ Un groupe mammaire externe.

Ce groupe est formé de cinq à six ganglions qui bordent les vaisseaux mammaires externes. Il comprend deux sous-groupes :

- un sous-groupe inférieur situé en dessous du muscle petit pectoral (niveau I de Berg) à proximité de l'anastomose des pédicules mammaires externes et scapulaire inférieur.

- un sous-groupe supérieur situé au niveau de la face postérieure du muscle petit pectoral (niveau II de Berg) ;

□ Un groupe scapulaire.

Il est situé de part et d'autre du pédicule du grand dorsal (niveau I) et est composé de deux à dix ganglions. Ce groupe est traversé dans sa partie supérieure par la portion externe du deuxième perforant intercostal ;

- Un groupe central ou groupe intermédiaire,

Ce groupe au cœur de l'aisselle est composé de quatre ou cinq ganglions (niveau II de Berg), il est situé en arrière du tendon du muscle petit pectoral et est traversé par la portion interne du deuxième perforant intercostal ;

- Un groupe sous-claviculaire ou du sommet de l'aisselle.

Il est situé au-dessus du bord du muscle petit pectoral (niveau III de Berg) à la hauteur de l'anse vasculo-nerveuse des pectoraux, et en avant et au-dessous de la veine axillaire. Il reçoit lymphatiques inférieurs de l'aisselle, mais aussi ceux du membre supérieur ;

- Un groupe de la veine axillaire ou groupe huméral

Situé en-dessous du muscle pectoral sur sa face antérieure et de la veine axillaire en arrière. Il reçoit en plus des lymphatiques veineux, une grande partie des lymphatiques du membre supérieur.

#### **4-Physiologie du drainage lymphatique :**

La physiologie du drainage lymphatique a été décrite initialement par Sappey en 1843 en effectuant des injections d'un produit lymphophile (isotope et/ou radioactif) dans le parenchyme mammaire. Il a conclu que l'ensemble des canaux lymphatiques du sein se dirigeaient vers un plexus sous-aréolaire de façon centripète. Et depuis cette région péri-aréolaire, un ou deux canaux lymphatiques de plus gros diamètre se dirigeaient vers un ou deux ganglions de la base du creux axillaire.

Tanis et al. ont par la suite remis en question les résultats de l'anatomiste français. En effet, ils ont montré que le drainage lymphatique du sein s'effectuait directement dans le creux axillaire sans rejoindre ce plexus péri-aréolaire(21)

La lymphe est absorbée à partir de l'espace interstitiel vers les capillaires lymphatiques. Ces canaux sont formés d'une couche unique de cellules endothéliales non jointives séparées de jonctions fonctionnant comme des valves de 10 à 25 nm d'épaisseur permettant le passage de petites molécules dans les capillaires lymphatiques drainés dans des collecteurs, puis dans des ganglions.

Le flux lymphatique mammaire résulte donc des contractions des fibres musculaires lisses des collecteurs principaux, de la formation de la lymphe en elle-même et des pressions externes.

#### **IV. LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE :**

Depuis sa description par Giuliano en 1994, la recherche du ganglion sentinelle pour le cancer du sein s'est considérablement améliorée, et constitue aujourd'hui l'un des piliers les plus indispensables dans la prise en charge du cancer du sein invasif de petite taille.

Le GS axillaire est le premier relais lymphatique potentiellement métastatique de l'aisselle, et son examen anatomopathologique reflète théoriquement le statut ganglionnaire de l'aisselle.

##### **1-Objectifs**

Le principe du ganglion sentinelle (GS) repose sur la progression ordonnée de proche en proche des cellules tumorales au sein du système lymphatique, et sans saut de relais. L'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, est destinée à permettre son exérèse sélective afin d'éviter un curage ganglionnaire extensif, inutile si les autres ganglions sont sains.

En effet, il a été prouvé que si ce premier relais ganglionnaire est indemne d'envahissement tumoral, le risque que les autres ganglions soient envahis est très faible, de l'ordre de 2 à 5 %. Si le ganglion est envahi, on ne peut pas présumer de

l'état des autres ganglions et un curage axillaire doit être entrepris dans certains cas dans le même temps opératoire (s'il y a eu examen extemporané) ou en différé dans le cas contraire.

Les patientes N- avec descancers du sein classés T1 représentent 70 % des cas , et les séquelles d'un curage axillaire sont particulièrement regrettables :

- Morbidité immédiate : lymphocèle, douleurs, infections postopératoires, limitation des mouvements de l'épaule.
- Morbidité à long terme : douleurs chroniques parfois invalidantes, lymphœdème communément appelé « gros bras ».

C'est donc pour cette population qu'a été développé le concept du ganglion sentinelle.

Trois buts sont spécifiques à la technique du GS :

- Permettre une "désescalade" chirurgicale tout en maintenant voire en améliorant la recherche du facteur pronostique essentiel qu'est l'envahissement ganglionnaire.
- Eviter la morbidité du CA en cas de GS non envahi.
- Permettre une étude histopathologique pointue du GS, chose qui n'est pas techniquement réalisable sur l'ensemble des ganglions d'un CA.

## **2-Déroulement de l'exérèse du ganglion sentinelle :**

Jusqu'à nos jours, il n'existe toujours pas de consensus sur le site d'injection préférentiel permettant la meilleure détection du GS.

Les recommandations actuelles françaises pour la pratique clinique du GS ont été rédigées en 2005 lors de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence.

Le groupe de travail recommandait l'injection des traceurs en péri-tumorale, dans l'attente de l'évaluation du taux de faux négatif pour la technique d'injection en périaréolaire.

Depuis, les résultats de plusieurs grands essais cliniques internationaux ont été publiés permettant de reconsidérer l'injection périaréolaire qui semblerait plus simple à mettre en œuvre et qui permettrait d'obtenir d'excellents taux d'identification. Les premières descriptions de la technique du GS dans le cancer du sein décrivaient une injection péri-tumorale combinant la méthode colorimétrique et isotopique.

De multiples sites d'injection ont été rapportés, et contrairement au mélanome, il n'y a pas de consensus sur le site d'injection.

Ainsi, on décrit Sept types d'injections : intradermique, subdermique, périaréolaire, subaréolaire, péri-tumorale, sub-tumorale et intratumorale.

Ces modalités d'injection peuvent schématiquement être réparties en fonction de la profondeur d'injection « superficielles » ou « profondes » et en fonction du site anatomique d'injection « péri-tumorale » ou « périaréolaire ».

## ***2-1-L'injection péri-tumorale :***

### *2.1.a L'injection péri-tumorale superficielle :*

Le rationnel de l'injection profonde découle de l'anatomie descriptive du sein. Les lymphatiques glandulaires naissent au niveau des lobules glandulaires par de vastes sacs périlobulaires qui gagnent, via le plexus sous-aréolaire de Sappey la région axillaire. Le concept des injections superficielles quant à lui, repose sur l'hypothèse que le drainage du derme et de la glande mammaire se fait au niveau du même ganglion axillaire du fait de leur origine embryologique commune. En effet, l'ectoderme qui se différencie secondairement en tissu cutané s'invagine au niveau du mamelon pour se différencier en glande mammaire.

Mc Masters et al. ont montré dans leur large étude multicentrique menée sur 2206 patientes que les injections péri-tumorales superficielles permettaient d'obtenir des taux d'identification supérieurs aux injections parenchymateuses (98% versus 89,9%).

Linehan et al dans leur étude menée qui concernait 200 patientes sont parvenus également à la même conclusion. (21)

Un autre avantage de l'injection superficielle serait le délai de migration du traceur qui est plus court que pour les injections profondes (30 à 60 minutes versus deux à trois heures). Cette propagation rapide du produit est un avantage de cette technique pour l'acquisition des images de lymphoscintigraphie qui peut être réalisée rapidement après l'injection.

Cette migration rapide est rattachée à la densité du réseau lymphatique superficiel permettant une visualisation immédiate après injection d'une masse colorée. De plus, la radioactivité en peropérateur est significativement plus importante avec l'injection superficielle facilite la détection des GS ( $p < 0,0001$ ) sans pour autant modifier le nombre absolu de GS (2,29 versus 2,57). Ceci participerait à l'amélioration de la courbe d'apprentissage de la technique du GS.

#### *2.1.b.L'injection péritumorale profonde :*

Du fait du drainage lymphatique profond vers les chaînes mammaires internes et externes, l'injection péritumorale profonde permet de visualiser plus fréquemment les GS de la chaîne mammaire interne.

Eroglu et al. ont montré dans leur étude sur une série de 36 patientes ayant reçu une injection de traceur radioactif en péritumoral, puis en superficielle à huit jours d'intervalle un taux d'identification plus élevé lors de l'injection profonde (23% vs 10%) après réalisation de lymphoscintigraphies des GS extra-axillaires au niveau de la chaîne mammaire interne.

Ces résultats concordaient avec les séries publiées par Borgstein et al. (22) qui retrouvaient des GS extra-axillaires positifs dans 16 % des cas après injection profonde péritumorale. L'évaluation de l'envahissement des ganglions extra-axillaires constitue certes un facteur pronostic mais le bénéfice de leur exérèse reste toujours limité. En effet, le curage mammaire interne ainsi que la chirurgie ultra-radical du sein ont été

abandonnés depuis de nombreuses années du fait d'une morbidité excessive et d'un bénéfice modéré voire nul, comparé à la radiothérapie.

De plus, cette chirurgie va à l'encontre du principe du GS qui est de réduire la morbidité des curages, d'autant plus que la proportion des patientes ayant un envahissement mammaire interne en l'absence d'envahissement axillaire est inférieure à 1 %. L'individualisation des ganglions extra-axillaire, et en particulier ceux de la chaîne mammaire interne présente donc peu d'intérêt en pratique clinique.

Le problème principal des injections profondes est la tumeur non palpable. Il est alors difficile de définir avec précision le site d'injection ce qui nécessite le plus souvent la réalisation d'injections échoguidées.

En outre, cette technique pose d'autres problèmes tels que la longue courbe d'apprentissage et le phénomène de transparence inhérent à l'injection.

## ***2.2. L'injection périaréolaire :***

L'injection périaréolaire de bleu a été décrite pour la première fois par Kern et al. dans une série de 40 patientes avec un taux de détection de 98 % et un taux de FN de 0 %.(23)

Le principe de l'injection périaréolaire repose sur les données anatomiques du drainage lymphatique du sein.

Sappey a établi dans ses observations l'interconnexion lymphatique entre la glande mammaire et la plaque aréolo-mammellaire, mais les voies exactes du drainage lymphatique de la glande mammaire ne sont pas encore bien connues.

Les deux voies lymphatiques vers l'aisselle qui sont envisagées actuellement sont soit un drainage du parenchyme mammaire vers les ganglions axillaires via la plaque aréolo-mammellaire, ou alors une connexion lymphatique directe du parenchyme mammaire vers l'aisselle. (10)

La théorie rationnelle pour l'injection périaréolaire reposerait sur la première hypothèse. En effet, dans le parenchyme mammaire, les lymphatiques longent les

canaux galactophores centripètes vers le plexus de Sappey autour de la plaque aréolo-mamelonnaire, puis la lymphe quitterait la plaque aréolo-mamelonnaire par des canaux lymphatiques superficiels centrifuges vers le GS axillaire. De ce fait, le sein pourrait être considéré comme une unité biologique dont tous les territoires se draineraient vers le même ganglion axillaire. La majeure partie des 3 % du flux lymphatique restant se dirigerait en para-sternal vers les ganglions de la chaîne mammaire interne et une minime proportion vers les ganglions intercostaux postérieurs.

Une étude réalisée au Japon, et visant à comparer l'injection péri-tumorale et péri-aréolaire a montré que le taux de réussite de la lymphoscintigraphie était significativement plus élevé dans le groupe injections péri-aréolaires que dans le groupe injections péri-tumorales. En accord avec ces résultats, les comptes ex- vivo des GS détectés par l'injection péri-aréolaire étaient significativement plus élevés que ceux détectés par l'injection péri-tumorale. Pris dans leur ensemble, ces résultats indiquent que l'injection péri-aréolaire de radiotracer est une méthode plus utile pour la détection du GS que la méthode d'injection péri-tumorale la plus largement utilisée. Cette supériorité est probablement due aux raisons suivantes :

Premièrement, la zone autour de l'aréole est riche en vaisseaux lymphatiques recevant la lymphe de tout le parenchyme mammaire, qui facilitent l'absorption du radiotracer dans la lumière lymphatique. Plus important encore, la lymphe du parenchyme du sein se dirige vers le plexus lymphatique sous-aréolaire, puis dans les ganglions axillaires. (24-25)

Deuxièmement la radioactivité émise par la tumeur peut perturber la détection du GS dans l'aisselle lorsque celle-ci est située dans le quadrant supéro-externe et que le radiotracer est injecté par voie péri-tumorale. Les chances dans ce cas d'avoir des résultats faussement négatifs sont élevées (26-27-28)

Un autre avantage de l'injection péri-aréolaire du radiotracer est sa simplicité technique. L'injection péri-tumorale nécessite une expérience considérable avant

d'atteindre un taux de réussite élevé de la biopsie du GS. Il est souvent difficile d'injecter correctement le colorant bleu ou le radiotracer dans le parenchyme péri-tumoral à une profondeur similaire à celle de la tumeur.

L'injection périaréolaire est donc une méthode simple et facile et ne nécessite probablement pas une expérience approfondie.

### ***2.3. Le SNOLL***

Les tumeurs mammaires non palpables sont très fréquentes, en raison de l'extension des programmes de dépistage mammographique.

En 1998, une nouvelle technique chirurgicale pour les lésions non palpables du sein a été développée par Luini et al.(29). Cette technique, appelée Radio-guided Occult Lesion localization- Sentinel Node and Occult Lesion Localization (ROLL- SNOLL) et inspirée par la biopsie du ganglion sentinelle a permis surtout la détection des lésions infra-cliniques.

On injecte le radio-isotope en péri-tumoral sous contrôle échographique. La tumeur radioactive devient donc détectable par la sonde, évitant de ce fait le repérage par un hameçon. Ce même radio-isotope va ensuite migrer et permettre le repérage des GS. Cette technique permet l'excision de la tumeur dans 100% des cas et l'identification du GS dans 90% à 97 % des cas.(30-31)

### **3-Méthodes de détection :**

Le principe du GS repose sur une analyse physiopathologique : Il repose sur l'injection de traceurs dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur qui, par leur caractère lymphotrope atteignent et révèlent le (les) premier(s) ganglions drainant directement la tumeur.

Deux types de méthode permettent la détection du GS : la méthode colorimétrique et la méthode isotopique.

Actuellement, les équipes de chirurgie associent une double technique de repérage du ganglion sentinelle par méthode isotopique et colorimétrique au bleu. Le

ganglion sentinelle peut donc être bleu et/ou radio détecté quand les deux techniques sont utilisées de manière combinée.

### ***3.1. La méthode colorimétrique :***

- Le colorant :

L'identification colorimétrique se fait par injection per opératoire de deux produits totalement équivalents : le bleu patenté (équipes européennes) ou le bleu isosulfan (équipes nord-américaines). Cette technique offre plusieurs avantages tels que sa simplicité, son faible coût et la possibilité de suivre les canaux lymphatiques bleutés facilitant également la dissection du creux axillaire. Son principal risque est représenté par les réactions allergiques estimé entre 1 et 3% (sans différence entre les deux produits utilisés) allant de la simple réaction cutanée au choc anaphylactique.(32)

Une autre méthode consiste en l'injection du bleu de méthylène et qui est aussi efficace que le bleu patenté et le bleu isosulfan, mais sans risque allergique. Cependant, l'utilisation du bleu de méthylène dans la détection du ganglion sentinelle présente un risque de diffusion intraglandulaire ce qui pourrait être responsable d'une coloration bleue de toute la glande mammaire.(33)

L'utilisation du bleu seul a été réalisée pour la première fois par Giuliano et Al en 1994. Le taux de détection du GS était de seulement 65% avec un taux de FN de 12%.(7)

- Modalités techniques :

□ On réalise l'injection en peropératoire de 2ml d'un colorant bleu liposoluble, le bleu patenté (ou autres colorants bleus) en pérítumoralou en périaréolaire suivie d'un massage de 5 à 10 minutes ;

□ On fait une incision 10 minutes plus tard au niveau du creux axillaire à la recherche de canaux lymphatiques colorés en bleu sans les sectionner et dont le suivi du trajet permettra de retrouver le ou les ganglions bleus ;

□ On prélève les ganglions bleus dits sentinelles qui seront adressés à l'examen anatomo-pathologique ;

□ Le prélèvement d'autres ganglions non sentinelles (GNS) sera étiqueté comme tel, et analysé de façon standard.

C'est une procédure simple et peu coûteuse. La diffusion rapide du bleu dans les canaux lymphatiques en 3 à 10 min après l'injection permet de visualiser le GS.

Néanmoins, l'utilisation de cette méthode a des inconvénients qui concernent la facilité de repérage du GS par le bleu seul, mais aussi les effets secondaires à l'usage de ce colorant :

- L'utilisation seule du bleu en préopératoire peut rendre difficile l'incision chirurgicale au niveau du creux axillaire par manque de précision dans l'identification exacte du site GS (pas de visualisation transcutanée) (34)

- D'autre part, ce colorant gêne les pathologistes pour l'étude macroscopique directe de la pièce opératoire et la coloration des marges. Mais il n'influence pas l'étude histologique définitive car le bleu disparaît lors de la fixation.

- Le principal effet secondaire de ce type de colorant est allergique, de la simple éruption cutanée (rush, urticaire, prurit) au choc anaphylactique dont l'incidence est de 1 à 2%. D'autres effets secondaires peuvent survenir tel que :

- La nécrose cutanée après injection intradermique périaréolaire ou des infections à mycoplasme ayant nécessité une reprise chirurgicale (35)
- Une coloration bleutée des urines et verte des selles sont observées pendant 12 à 24 heures,
- Un teint grisâtre,
- Un tatouage bleu de la peau peut persister jusqu'à plusieurs mois (de 1 semaine à 25 mois). Dans 41 % des cas, le tatouage cutané perdure pendant douze mois lorsque l'injection est effectuée intradermique.(36)



Figure 11 : Injection peropératoire du bleu patenté(37)



Figure 12 : Incision en regard de la détection du ganglion sentinelle(38)

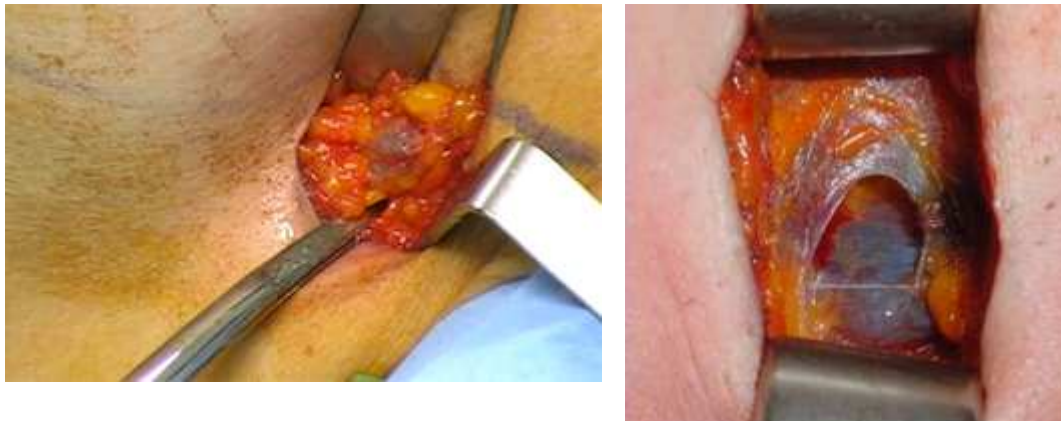


Figure 13 : Repérage du ganglion sentinellebleu.(39)

### ***3.1. Méthode isotopique :***

Modalités techniques(40)

La première publication sur l'utilisation d'un radio-isotope seul (injection de 0.5ml de TC-99m sulfure colloïde péritumorale) dans le cancer du sein date de 1993 par Krag et Al. Le taux d'identification du GS était de 82% et le taux de Faux négatif était de 11%. (6)

Aujourd'hui le 99mTc est l'isotope validé dans les applications de radiodétection du ganglion sentinelle à travers le monde pour son émission gamma et sa demi- vie de 6 heures(41). Ce dernier est associé à des nanocolloïdes(sulfure de rhénium ou albumine le plus souvent)

On réalise d'abord 4 injections en aréolaire (dans les 4 quadrants de l'aréole : à 12h, 3h, 6h et 9h), de colloïde marqué au Technétium 99m.

Ces injections sont effectuées la veille ou le matin même de l'intervention.

En général, on réalise une lymphoscintigraphie préopératoire (2 heures après l'injection avec deux incidences : face et profil) permettant de localiser et de connaître le nombre de GS.

Au cours de l'intervention, une sonde gamma manuelle de détection permet de localiser le(s) ganglion(s) radio-actifs et guider leur exérèse.

Les sondes de radiodétection permettent de guider l'acte chirurgical vers le ganglion sentinelle radioactif avec précision de façon à limiter les dissections et donc les délabrements de l'aisselle. Le ganglion sentinelle qui a capté des colloïdes couplés au technétium 99m émet un rayonnement dans les 3 dimensions de l'espace. La sonde de détection ne perçoit que la fraction de ce rayonnement qui parvient au contact de son détecteur. L'activité moyenne du ganglion sentinelle est faible : 0,1 à 1% de l'activité injectée. La sonde localise la faible activité émise par la cible, en discriminant cette activité du bruit de fond environnant pour guider le geste chirurgical.

Par la suite, une incision horizontale est réalisée dans l'aisselle en regard du point chaud, puis le ou les ganglions chauds sont prélevés ;

Une vérification de l'activité résiduelle radioactive de l'aisselle est nécessaire, celle-ci doit être égale au bruit de fond.

Sans oublier l'exploration digitale à la recherche d'un ganglion dur qui sera systématiquement prélevé, même s'il n'est pas chaud.

On notera l'aspect et la radioactivité ex vivo des ganglions sentinelles prélevés qui seront ensuite adressés en anatomo-pathologie.

Même si les performances de cette méthode sont très bonnes avec un taux d'identification de 85,6% et de FN de 10%, elle est relativement coûteuse et impose un certain nombre de contraintes. En effet, l'injection d'un radio-isotope implique une organisation structurelle (service de médecine nucléaire sur place ou à proximité, professionnels formés, appareils de lymphoscintigraphie) et temporelle (disponibilité du produit, injection la veille ou le matin même de l'intervention, compte tenu de la demi-vie courte du produit, alourdissement du circuit préopératoire).

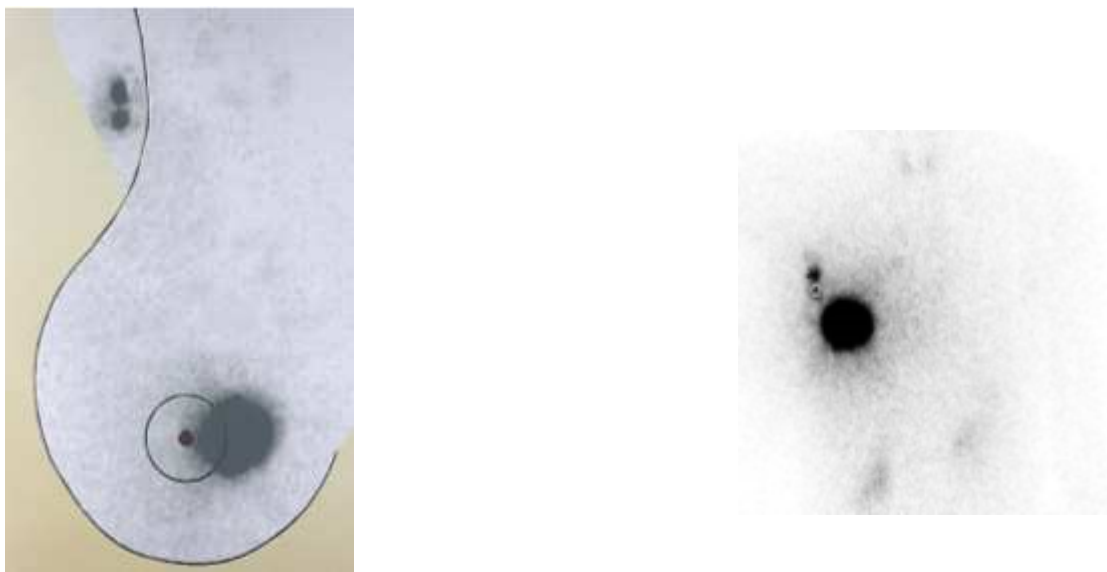


Figure 14 : Résultat scintigraphique (gauche) et quantification de la fixation ganglionnaire (droite)(37)



Figure 15 : Injection plusieurs heures avant l'intervention d'une substance radioactive dans le sein (43)



Figure 16 : incision cutanée axillaire horizontale.



Figure 17: Repérage du 1<sup>er</sup> ganglion chaud grâce à la sonde gamma, niveau d'activité radioactive à 118 coups.



Figure 18 : vérification de l'activité résiduelle nulle.



Figure 19 : Vérification ex – vivo de la radioactivité des ganglions sentinelles prélevés  
(42)

### ***3.3. Méthode combinée :***

Elle fait appel à l'injection d'un colloïde marqué par un radio-isotope et d'un colorant.

De nombreuses études réalisées ont montré la supériorité de la double détection.

Une étude menée par Cody et Al et publiée en 2001 incluant 966 patientes a affirmé que ni le colorant ni le radioisotope à eux seuls ne suffisent pour mettre en évidence le GS, les facteurs prédisant le succès de chaque méthode se chevauchent mais ne sont pas identiques. Ainsi, le succès de la cartographie du GS est optimisé en combinant le colorant et l'isotope.

Le taux d'identification du GS était de 81% pour le bleu seul, 87% pour le radio-isotope et 95% pour la double détection.(43)

Cette méthode permet une détection majorée des ganglions sentinelles (entre 90 et 100 % des cas) et une diminution du taux de faux négatifs et de la durée de la courbe d'apprentissage, ainsi que du risque de curage axillaire grâce à la stadification de ces derniers par l'anatomopathologiste.

Mais elle expose en contrepartie aux inconvénients des deux méthodes.

Initialement, l'incision est dirigée par la recherche percutanée du site de radioactivité, ensuite la recherche du GS est guidée par le colorant.

Une fois le ganglion identifié, sa radioactivité ex vivo est vérifiée.

Tous les ganglions colorés et chauds sont prélevés, mais aussi ceux uniquement chauds ou uniquement colorés.

Actuellement, la double détection est la technique recommandée par les sociétés savantes et reste la technique la plus utilisée à travers le monde. Cependant, les contraintes de ces deux méthodes ont amené certaines équipes à utiliser d'autres techniques de détection du GS, souvent en association avec l'une des deux méthodes de référence (bleu ou isotope).

### ***3.4. Autres méthodes en cours d'évaluation clinique :***

□ Le fer magnétique :(44-45-46)

L'identification du GS est basée sur l'injection de nanoparticules d'oxyde de fer supermagnétique (SPIO), en association avec les techniques standards : radioisotope et/ou bleu patenté.

Le traceur magnétique est ensuite repéré, en peropératoire grâce à une sonde d'identification spécifique (réponse à un champ magnétique externe). L'injection périaréolaire sous-cutanée de SPIO effectuée en peropératoire permet une migration en 20–25 minutes dans les vaisseaux lymphatiques vers le GS.

La coloration brune ou noire du traceur apporte également une aide visuelle supplémentaire pour le chirurgien.

Ses principaux avantages sont l'absence d'effet secondaire (notamment allergique) et de contre-indication, mais aussi une simplification de l'organisation de la procédure chirurgicale si cette méthode est utilisée en remplacement de la méthode isotopique. En effet, le SPIO a une demi-vie de plusieurs années (vs 6 h pour le radioisotope) et l'injection est effectuée en peropératoire.

Dans les études comparant le radio isotope au SPIO, le taux d'identification du GS variait entre 82.3% et 98.3% pour le SPIO

□ Le vert d'indocyanine :(47-40)

Le repérage du ganglion sentinelle par le vert d'indocyanine est une alternative au marquage isotopique.

Le principe de fluorescence repose sur la détection de la lumière émise par un fluorophore (vert d'indocyanine) en réponse à un stimulus d'une longueur d'onde donnée.

La méthode consiste en une injection peropératoire, périaréolaire ou péritumorale, du vert d'indocyanine. Ce fluorophore est conduit vers les GS et est détecté par une caméra à haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse. La fluorescence est visible en transcutanée, immédiatement après l'injection. Cela permet de visualiser le trajet lymphatique et donc de guider le geste chirurgical. (48)

Après l'incision, le(s) GS sont repérés visuellement grâce à leur fluorescence. La vérification de l'absence de lumière résiduelle en fin de procédure au niveau du creux axillaire est nécessaire.

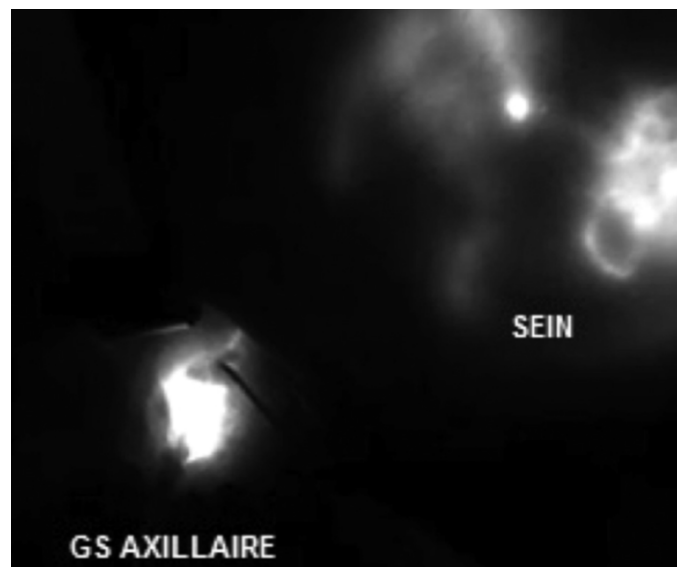


Figure 20 : Le repérage du ganglion sentinelle par le vert d'indocyanine(47)

Cette technique présente un avantage organisationnel non négligeable pour le développement de la chirurgie ambulatoire vu sa réalisation possible en peropératoire. De plus, la survenue d'effets secondaires à type de réaction allergique est nettement inférieure au bleu, estimée dans moins de < 1/10 000 cas. (49)

Cependant, la fluorescence au vert d'indocyanine présente quelques inconvénients. En effet, elle est invisible au-delà d'un centimètre de profondeur. En outre, la recherche du ganglion sentinelle au vert d'indocyanine chez le sujet en surpoids peut être plus difficile et donc possible qu'avec le marquage isotopique. (50)

Sugie et al ont comparé la fluorescence au vert d'indocyanine et le marquage isotopique au technétium-99m dans la recherche du ganglion sentinelle chez 821 patientes atteintes d'un cancer du sein T1 ou T2, cN. Les taux de détection du ganglion sentinelle étaient comparables pour le vert de d'indocyanine et pour le technétium-99m (respectivement 92% et 97%, p=0,88).

L'association de ces deux techniques est cependant supérieure à l'utilisation du radio-isotope seul avec un taux de détection des ganglions sentinelles envahis qui atteint 97,2% (contre 90% pour le technétium-99m seul, p<0,001). Plusieurs méta-analyses confortent ces résultats. (51)

Le vert d'indocyanine pourrait donc être utilisé lorsque le technétium-99m n'est pas disponible ou en association avec le technétium-99m pour augmenter la sensibilité de la procédure

Un nouveau système d'imagerie par fluorescence est en cours de développement pour l'identification en temps réel des GS. La détection peropératoire des GS utilise la technique « indigo carmin » combinée avec un système d'imagerie au vert d'indocyanine afin d'établir une cartographie couleur des vaisseaux lymphatiques. Le GS est visualisé par voie transcutanée avec fluorescence. (52)

□ Méthodes de détection des GS en cours de développement (40)

De nouvelles méthodes d'identification, utilisant de nouveaux agents de contraste sont en cours d'exploration, non encore utilisés en pratique clinique.

-L'utilisation de l'échographie à contraste amélioré (CEUS-- contrast-enhancedultrasonography) est bien établie dans la pratique clinique; l'administration intraveineuse de contraste a permis une meilleure imagerie de la microvascularisation des tissus dans de nombreux systèmes d'organes.

Les agents de contraste ultrasonores sont composés d'une dispersion de microbulles, chacune plus petite qu'un globule rouge, qui agit comme un réflecteur du faisceau ultrasonore.

Cette technique a été initialement décrite dans le mélanome. En 2009, Sever et al. ont étudié l'application de cette méthode dans la détection du GS dans le cancer du sein. (53)

Cinquante-quatre patientes recevaient la veille de l'intervention une injection périaréolaire d'agent de contraste ultrasonore. Les canaux lymphatiques étaient visualisés par échographie et un fil guide était mis en place pour identifier et localiser le(s) GS. Le taux d'identification était de 89 %. En 2011, la même équipe a publié une série de 80 patientes, et les GS étaient identifiés par double détection isotopique-colorimétrique. Le taux d'identification était également de 89 %,

Pour Cox et al, l'échographie axillaire classique n'est pas assez performante pour détecter les GS.

Dans une série de 371 patientes, la procédure a échoué chez 46 patientes, le taux d'identification du GS était de 87,7 % et le taux de FN était de 39 %. Ces publications ont été réalisées par la même équipe et ne montrent pas pour l'instant de supériorité par rapport aux méthodes de détection standard.

-Développée uniquement chez un modèle animal, la détection du GS par traceur type quantum dots (QDs) a également été étudiée.(54-55-56)

Elle se fonde sur l'injection de nanoparticules appelées quantum dots utilisés comme agents de contraste et révélées par imagerie de fluorescence. Dans le modèle

animal, elle permet d'identifier rapidement le GS. Cependant, le Cd est un métal lourd présent dans tous les QDs utilisés jusqu'à maintenant, et est connu pour être toxique suite à son absorption digestive chez l'homme via l'alimentation. Il se distribue dans tous les organes notamment le foie et les reins et présente une demi vie biologique dans l'organisme de 10 à 30 ans. Ce métal ne peut donc pas être utilisé en clinique.

Des études sont actuellement menées sur de nouveaux QDs avec une moindre toxicité.

-Un modèle fondé sur la détection de nanoparticules par effet photo-acoustique a également été développé chez le modèle animal.(57)

Il n'existe pas à ce jour d'application clinique de cette méthode.

#### **4. Histopathologie du GS :**

La présence ou l'absence de dépôts tumoraux dans les ganglions lymphatiques axillaires chez les patientes atteintes de tumeurs malignes mammaires reste au cœur de la stadification, du pronostic ainsi que de l'orientation thérapeutique.

L'analyse histopathologique du GS constitue donc une étape majeure qui permet l'étude d'un petit nombre de ganglions (de 1 à 5). Cette dernière est marquée par son caractère minutieux et particulier utilisant plusieurs coupes et méthodes d'analyse anatomopathologiques.

Trois cas de figure sont possibles :

-Une macrométastase : correspond à un envahissement ganglionnaire supérieur à 2mm.

-Une micrométastase : correspond à une atteinte ganglionnaire comprise entre 0,2 et 2mm. Elles sont désignées par pN1mi dans le système de stadification du comité mixte américain sur le cancer (AJCC).

-Des cellules tumorales isolées : (ITC ou pM0(i+)) Lorsque l'atteinte est invisible à l'examen histologique mais positive à l'IHC, et dont la taille est inférieure à 0,2 mm.

La présence de ces cellules n'est pas pas considérée comme N+, les référentiels de l'équipe chirurgicale doivent en tenir compte.

#### ***4-1/ Etude Macroscopique :***

Cette étape comporte la détermination du nombre de GS, leur taille, leur forme et chaque GS est inclus en totalité. Ensuite, le GS est coupé soit selon un plan longitudinal soit selon un plan transversal, selon des coupes de 1,5 à 3 mm.

Les cellules métastatiques envahissent le ganglion par les sinus afférents, et se localisent préférentiellement sous la capsule ce qui privilégierait plus les coupes transversales.



Figure 21 : GS colorés par bleu patenté et préparés pour examen extemporané(37)

L'examen macroscopique du ganglion est peu fiable avec une sensibilité faible de l'ordre de 22% et ne permet de détecter que des métastases de grande taille. Ces métastases entraînent généralement une induration et une modification de l'architecture ganglionnaire. Il s'agit le plus souvent d'anomalies palpables, ce qui contre-indique la poursuite de la procédure et nécessite la réalisation systématique d'un examen extemporané et si indication un curage extemporané.

#### 4-2/ Etude microscopique :

Le nombre de niveau de coupes est un sujet à controverse, cependant plus les coupes sont rapprochées et nombreuses, plus la sensibilité de détection des métastases est améliorée. Ces coupes sont espacées en général de 150 à 250 microns.

Les coupes sériées du bloc de paraffine permettent de retrouver des métastases non vues sur le premier niveau de coupe en HES (hémateïne, éosine, safran).

Ces coupes sériées permettent d'augmenter la détection des micrométastases ou de cellules métastatiques isolées et de diminuer le taux de faux négatif.

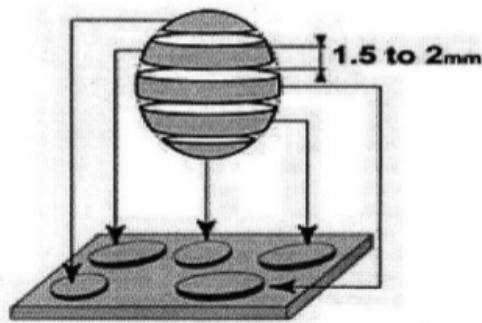


Figure 22 : Coupes sériées d'après de Mascarel et al, 2003(58)

#### Examen standard

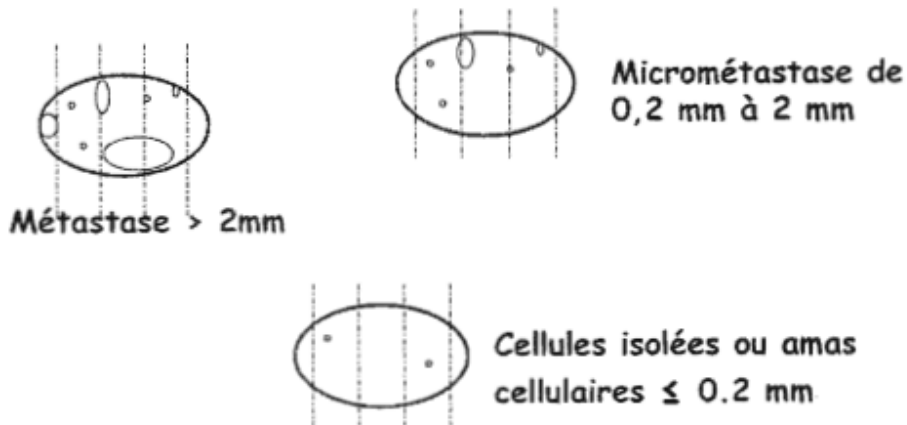


Figure 23 : Principe de détection des différentes lésions, intérêt des niveaux de coupe(1)

L'immunohistochimie (IHC), utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokératines, permet de visualiser des métastases occultes, sous la forme de petits amas de cellules carcinomateuses, non vues en HES.

#### ***4-3- Le compte rendu :***

Le compte rendu histopathologique doit comporter les éléments suivants :

Nombre et taille du ou des ganglions ;

Technique d'analyse (extemporanée ou définitive), la notion d'inclusion en totalité, l'intervalle et le nombre de coupes sériées en IHC ;

La multifocalité, la taille des métastases et la notion d'effraction capsulaire ;

Type et grade nucléaire des métastases ;

Présence ou pas d'embolies vasculaires ;

Présence de récepteurs (aux œstrogènes, à la progestérone, aux récepteurs HER2 et ki67) ;

Nombre de ganglions sentinelles positifs, négatifs, et la référence à la dernière classification de l'AJCC (American Joint Commission on Cancer).

#### ***4-4- L'examen extemporané et techniques utilisées :***

L'intérêt de l'examen extemporané du GS est de permettre au chirurgien la réalisation d'un curage axillaire dans le même temps opératoire si l'analyse de ce dernier s'avère être positive.

L'analyse extemporanée est généralement pratiquée pour les ganglions indurés ou suspects en peropératoire.

Cela présente plusieurs avantages :

- Des délais raccourcis pour la mise en place des traitements adjuvants.

-La diminution des risques liés à une deuxième anesthésie générale.

- Une moindre difficulté chirurgicale liée à une réintervention sur un site récemment opéré.

L'examen extemporané d'autres ganglions est interrompu en cas de mise en évidence d'une métastase ganglionnaire. Il faut donc disposer d'un examen histologique extemporané ayant la meilleure sensibilité possible.

Les principales méthodes d'examen extemporané sont l'examen cytologique, par empreinte ou par grattage, et l'examen histologique sur coupes en congélation, avec ou sans IHC.

Actuellement, l'utilisation de cette technique dépend des équipes de pathologistes et du protocole établi avec le reste de l'équipe. Il en résulte dans la littérature un taux de faux négatif qui varie entre 5 et 56 %.

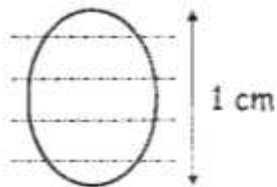
Cependant, l'intérêt de l'examen extemporané est de plus en plus discuté vu le taux de FN influencé par plusieurs facteurs à savoir la taille de la tumeur et la présence ou non de macrométastases. Cette technique peut aussi altérer le matériel tissulaire avant la réalisation de l'analyse définitive.

Une étude rétrospective menée sur 293 patientes atteintes de tumeurs du sein pT1 ou pT2 pendant une durée de 3 ans a montré que le taux de FN était de 13,5% avec 48,7% de détection des ganglions métastatiques. L'examen extemporané du GS apporterait donc un bénéfice limité dans la prise en charge thérapeutique des patientes, du fait du taux élevé de FN. De plus, l'échographie axillaire pré-opératoire diagnostique mieux les macrométastases que les micrométastases. Ainsi sa généralisation laisserait à l'examen extemporané un nombre plus important de micrométastases et moindre de macrométastases, et augmenterait le taux de FN. (59)

#### 4-4-a/ L'examen cytologique :

L'apposition cytologique est la technique la plus employée. Elle se fait en apposant sur une lame une tranche de GS, qui sera par la suite colorée par une méthode rapide (5 à 10 minutes) permettant la préservation du tissu lymphoïde. Les faux négatifs sont essentiellement liés aux cas de micrométastases et au carcinome lobulaire infiltrant.

#### Examen standard



Ganglion inclus en totalité en  
coupes de 1,5 à 2 mm

Figure 24 : Principe d'étude du GS en examen standard (1)

#### 4-4-b/ L'examen histologique :

Se fait sur des coupes en congélation.

La tranche est immergée dans un fixateur spécial, puis congelée et colorée au bleu de Toluidine ou à l'HES. Le risque de cette technique est la destruction de tissu potentiellement informatif pour le diagnostic histologique.

Les tranches de section du ganglion sont secondairement fixées puis incluses en paraffine pour un examen histologique définitif.

La sensibilité de cette technique peut être améliorée par l'entraînement de l'équipe de pathologistes et l'augmentation du nombre de tranches effectuées.

En effet, 77% des métastases sont détectées à la première coupe, 84 % sur les trois premières coupes et 93 % sur les cinq premières. Quant aux micrométastases, elles ont une distribution plus éparse ; 53 % d'entre elles sont détectées sur les cinq premières coupes et près de 91 % sur les dix premières coupes.

Les taux de faux négatifs sont variables avec des valeurs de 9 % à 52 % pour la technique sur coupes congelées et de 5 % à 70 % pour la cytologie.(60)

#### *4-4-c/ Immunohistochimie extemporanée :*

Certains auteurs ont cherché à augmenter la sensibilité de la technique en pratiquant une étude immunohistochimique extemporanée rapide.

Elle est applicable sur des coupes congelées à l'aide d'anticorps anti-cytokératines. Malgré sa sensibilité, elle reste très coûteuse, prolonge le temps d'analyse extemporané et mobilise un technicien et un pathologiste pendant plus d'une heure.

#### *4-4-d/ Biologie moléculaire :*

Cette technique est théoriquement capable d'identifier une cellule unique maligne sur un million de cellules détectées et pourrait retrouver entre 8 et 13 % des métastases dans les GS qui étaient négatifs histologiquement, mais entraîne une destruction complète des tissus et donc une perte de matériel biologique.

Elle repose sur la détection de cellules métastatiques par Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RTpCR), en per opératoire à partir de l'étude de cytokératine et de mammoglobine sur le GS. Les laboratoires ont ainsi développé un processus d'automatisation dont le but est d'obtenir une mesure quantitative d'ARNm en 30 minutes. Quelques laboratoires français ont testé la méthode ; celle-ci demande à

être validée sur des séries plus larges. Néanmoins, elle a un coût élevé et nécessite un technicien spécialisé pour l'emploi de la machine.

Son utilisation n'est pas recommandée et fait toujours l'objet de recherche.(61)

#### ***4-5/Examen définitif ou standard :***

L'examen anatomo-pathologique définitif du GS consiste en une analyse macroscopique, puis l'inclusion en totalité selon des tranches de 2mm perpendiculaires au grand axe, puis une analyse microscopique est faite après réalisation de 6 coupes sériées espacées de 150 microns pour chaque ganglion : trois des coupes sont analysées par coloration HES et les trois autres en technique d'immunohistochimie IHS à l'aide d'anticorps anti-CK7.

L'immunohistochemie est généralement réalisée en cas de négativité des lames HES.

A l'issue de cette étude microscopique, les lames sont classées en GS négatif, cellules isolées, micrométastases ou macrométastases selon la classification AJCC.



Figure 25 : Analyse histopathologique d'un ganglion axillaire sentinelle réalisée en coloration ordinaire HES (X2) (62)

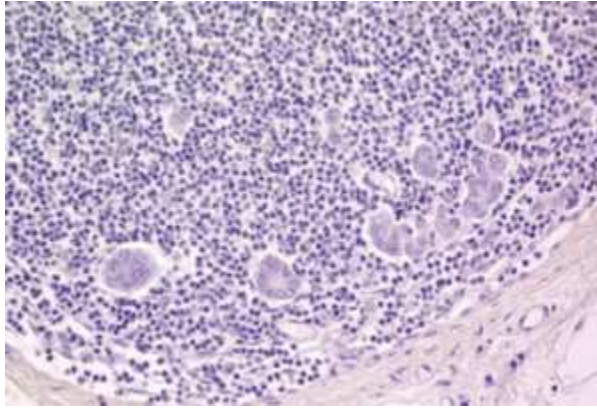


Figure 26 : ganglion Micrométastatique(37)

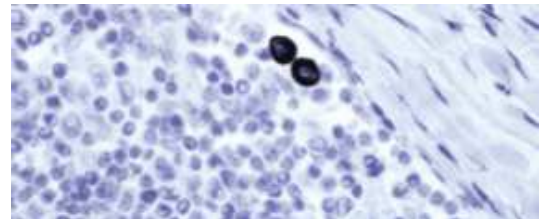
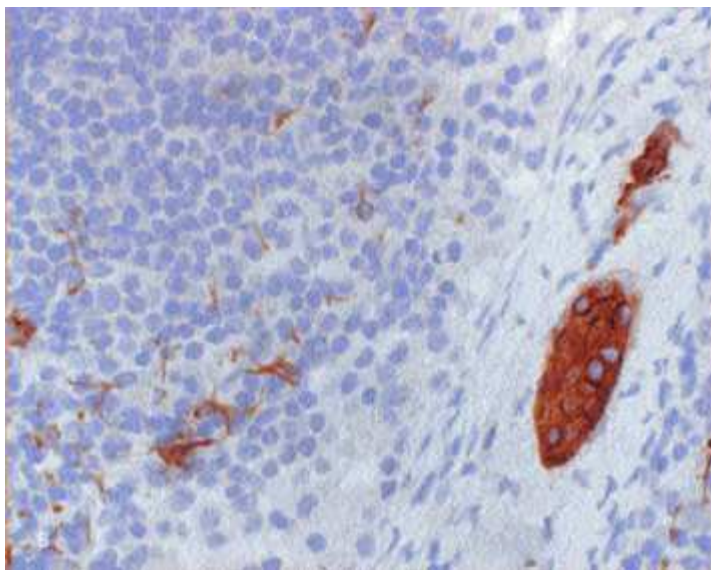


Figure 27 : Grossissement (X400)de cellules immunomarquées(62)

Depuis les résultats de l'étude de Giuliano AE. Et al publiés en 2011 (une étude de référence) démontrant la non supériorité d'un curage axillaire complémentaire en cas de GS macrométastatique sous certaines conditions. D'autres études ont par la suite confirmé ses résultats, et il est donc devenu aujourd'hui caduque le recours à un examen extemporané ou une IHC en cas de GS.

## **4.6. Classification des cancers du sein :**

### *4.6.a/ Classification histologique :*

L'observation microscopique montre l'existence de différents types de cancer du sein. Cette classification est réalisée selon les recommandations de la dernière classification histologique de l'OMS parue en 2003.

Celle-ci met en évidence 2 grands groupes de cancers du sein.

- Les tumeurs épithéliales non infiltrantes (CCIS et CLIS)
- Les tumeurs épithéliales infiltrantes (ou invasives) : regroupant 20 types dont les canaux sont les plus fréquemment rencontrés et représentent 70 à 80 % des cas.

### *4.6.b. Classification du grade :*

La classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques :

- le pléomorphisme nucléaire,
- la formation de tubules,
- le compte de mitoses.

Chaque élément est évalué individuellement, et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores.

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) (63)

Un nouveau système fut créé, le système Nottingham tout en se basant sur le grading SBR afin d'améliorer la reproductibilité du grade et sa valeur pronostic. (64)

Grade tumoral	Score additionné
G1 ou bas grade	3-5
G2 ou grade intermédiaire	6-7
G3 ou haut grade	8-9

Tableau N° 1 : Evaluation des grades du cancer du sein par la méthode SBR.

#### ***4.6.c. Staging ganglionnaire :***

En 2003, une révision de la classification TNM a été publiée en considérant l'apport de l'IHC dans la stadification ganglionnaire (Annexe 1).

- La détection de cellules métastatiques isolées marquées en IHC mais non détectées en HESa été classée dans une nouvelle catégorie **pN0(i+)**, ainsi, la classification pTNM actuelle ne reconnaît pas la possibilité de détection de cellules ou micro-amas cellulaires tumoraux de moins de 0,2 mm bien que cette circonstance soit régulièrement rencontrée en pratique courante.
- Les métastases découvertes en biologie moléculaire sont classées **pN0(mol+)** mais cette analyse relève encore de la recherche et n'a pas d'application en pratique clinique.
- Les micrométastases qui n'auraient pas été détectées en HES mais qui le sont en IHC sont classées **pN1mi** : N1 car elles sont considérées comme des métastases à part entière et le suffixe «mi» est utilisé pour le terme <micrométastase>.
- **PN0(i-)** indique qu'il n'y a aucune cellule détectée quelle que soit la technique employée.

#### ***4.6.d Récepteurs hormonaux et marqueurs de prolifération tumorale :***

De nos jours, la prise en charge du cancer du sein est mieux adaptée aux patientes et tend à devenir une thérapie ciblée selon le profil moléculaire et hormonal.

Initialement, le statut du récepteur à estrogènes (ER) seul a été utilisé. Cependant, il a été constaté que le pouvoir prédictif de la réponse à l'hormonothérapie est amélioré lorsque les statuts aux ER et aux récepteurs à progestérone (PR) sont examinés conjointement(65). La majorité des femmes avec un statut ER+/PR+ répondent favorablement à l'hormonothérapie, tandis que près d'un tiers avec un statut ER+/ PR- et seulement 10 % avec un statut ER-/PR+ répondent favorablement.

D'autres marqueurs sont aussi utilisés tels que le statut du récepteur au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2 pour humanepidermalgrowth factor receptor 2).

Le statut HER2 est un facteur prédictif de réponse à des thérapies ciblées particulières et notamment au trastuzumab (anticorps anti-HER2). Il peut également prédire la réponse à différentes chimiothérapies.

Des résultats préliminaires suggèrent que des tumeurs HER2+ peuvent être plus sensibles aux anthracyclines et aux taxanes.(66)

L'expression du ki67 souvent observée chez les patientes jeunes constitue aussi l'un des marqueurs de prolifération recherchés. L'exploration de sa valeur pronostique par deux méta-analyses a montré qu'il constitue un facteur pronostique robuste.(67-68) Il est souvent associé à des tumeurs de grade élevé, à une amplification de HER2 et à des récepteurs hormonaux négatifs.

Des études cliniques ont également montré que le ki67 est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.(69)

D'autres marqueurs de prolifération peuvent être recherchés tel que la phase S ainsi que le marquage de la thymidine tritiée et la thymidine kinase, les anti-oncogènes p53 peuvent être aussi détectés tout comme les marqueurs de l'invasion : UPA-PA II, facteurs de l'angiogenèse (VEGF) et la cathepsine D.

Ces derniers ne sont pas recherchés de manière courante contrairement aux récepteurs hormonaux et au Ki6.

### **5- Avantages de la technique :**

On cite deux principaux avantages de la technique du GS :

L'intérêt principal est de diminuer la morbidité d'un curage axillaire, chirurgie délabrante et à lourd risque de lymphoedème. Il faut donc évaluer la morbidité du ganglion sentinelle comparée à celle d'un curage axillaire, ainsi en cas de GS indemne

d'envahissement (60-65% des cas), un curage axillaire n'est pas nécessaire.

Guliano et al, ont montré, à travers une comparaison prospective sur une série de 57 patientes avec GS et curage et 68 patientes avec GS seul, que l'association de la détection du GS au curage axillaire entraînait un taux de complication de 35% comparé à 3% après la seule détection du GS.(70)

Le large éventail de complications et l'incidence relativement faible de GS positifs chez les patientes atteintes d'un cancer invasif à un stade précoce valident donc l'utilisation de la technique du GS comme procédure de stadification axillaire permettant de fournir un contrôle régional avec un minimum de complications.

En outre, l'analyse des GS permet de faire un staging ganglionnaire très précis par la réalisation d'examen anatomopathologiques d'une grande spécificité. Ceci permet de détecter des lésions de petites tailles comme les cellules tumorales isolées et les micrométastases non réalisables en cas de CA.

## **6. Evaluation statistique de la technique et courbe d'apprentissage :**

La difficulté de cette évaluation réside dans l'existence de nombreuses variations de la technique du GS, portant notamment sur les indications, les types de traceurs, les doses injectées, les sites d'injection et l'expérience du chirurgien et de l'anatomopathologiste.

Le taux d'identification est un critère d'évaluation majeur de la technique avant de pouvoir envisager sa validation et donc son application en pratique courante. L'idéal serait de pouvoir mettre en évidence un GS dans tous les cas, ce qui correspond à un taux d'identification de 100 %.

Le taux de faux négatif calcule le pourcentage d'erreur de la technique. L'objectif est d'obtenir une corrélation parfaite entre le résultat du GS et celui du curage, c'est-à-dire un taux de faux-négatifs de 0 %.

### ***6.1. Taux d'identification du GS :***

Le taux d'identification correspond au ratio du nombre de patientes chez qui au moins un ganglion sentinelle a été réséqué sur le nombre total de patientes chez qui les traceurs ont été injectés.

$$\frac{\text{Nombre de patientes avec au moins un GS détecté} \times 100\%}{\text{Taux d'identification (\%) =}}$$

---

Nombre de patientes ayant bénéficié de la procédure.

Quel que soit le traceur utilisé, on retrouve des taux d'identification élevés, mais les études utilisant la méthode combinée rapportent des taux de détection de 88% à 100 % de GS détectés par patiente, ce qui en fait la méthode de référence.(741)

L'utilisation d'un seul traceur demeure possible pour les équipes expérimentées.

Enfin, les études ayant évalué les sites différents d'injection (intratumoral, sous-dermique, intradermique) retrouvent presque les mêmes taux d'identification. (72-73)

### ***6.2. Taux de faux négatif :***

Le critère principal pour déterminer la fiabilité de la technique du GS correspond au taux de faux négatif.

Le taux de faux négatif correspond au rapport du nombre de patientes avec un GS négatif et un curage axillaire positif sur le nombre total de patientes avec un envahissement ganglionnaire (nombre de faux négatifs + nombre de vrais positifs).

Le calcul de ce rapport n'est possible que dans les études où le prélèvement du GS a été immédiatement complété par un curage axillaire. Il s'agit de calculer le pourcentage

d'erreur de la technique où le chirurgien a prélevé un GS indemne, alors que le reste du curage contient un ou plusieurs ganglions métastatiques.

$$\begin{aligned} & \text{Nombre de cas (GS indemne et CA métastatique)} \times 100\% \\ & \text{Taux de faux-négatif (\%)} \\ = & \frac{\quad}{\text{Nombre de cas (GS détecté et au moins un gg métastatique)}} \end{aligned}$$

Le risque de faux-négatif constitue le principal obstacle à la diffusion et à l'acceptation de la technique du GS dans les cancers du sein. En effet, bien que certaines séries unicentriques ont trouvé des taux de faux-négatif très faibles, voire nuls, les études multicentriques trouvent toutes un taux de faux-négatif proche de 10 %, difficilement acceptable dans le cadre d'une pratique généralisée.

Depuis 2013, trois essais prospectifs ont été publiés avec des résultats encourageants sur le taux de détection et le taux de FN.(52)

En effet, dans l'étude SENTINA, les auteurs démontrent que la méthode combinée augmente le taux de détection de près de dix points comparés à une détection par radio-colloïde seul chez les patientes sans adénopathies axillaires initialement palpables, Le taux de FN quant à lui est inférieur à 10% quand 3GS sont analysés chez les patientes cN0.(74)

La mise en place d'un clip dans le ganglion sentinelle métastatique est aussi un élément intéressant pour diminuer aussi le taux de FN.

Dans la revue de la cohorte de l'étude ACOSOG Z1070, la pose de ce clip a fait chuter le taux de FN de presque 6%. (75)

### ***6.3.Courbe d'apprentissage :***

De nombreux articles ont décrit des variations techniques afin d'améliorer la fiabilité des prélèvements. Le seul consensus actuellement admis est la nécessité pour le chirurgien de s'astreindre à la pratique d'une courbe d'apprentissage.

Pour ce fait, le chirurgien doit être formé et doit suivre un consensus international afin d'avoir un taux d'identification satisfaisant et un taux de faux négatif presque négligeable. Pour des tumeurs sans atteinte ganglionnaire clinique, elle consiste à réaliser une procédure de GS et de pratiquer un curage durant le même temps opératoire.

Cette courbe d'apprentissage consiste en la réalisation par le chirurgien, pour des tumeurs N0, un prélèvement du GS et un curage axillaire dans le même temps opératoire tout en utilisant les modalités de détection propres au plateau technique dont il dispose. Cette série prospective doit comporter au moins 10 patientes N+ (soit un minimum de 30 patientes), avec 1 à 3GS au maximum par prélèvement et un total d'au moins 10 ganglions prélevés (GS + curage) par patiente. Le taux d'identification doit être supérieur à 90 % et le taux de faux-négatifs inférieur à 5 %.(37)

Le développement d'une courbe d'apprentissage pour la détection du GS est donc censé constituer l'assurance qualité de la technique, elle devrait être le résultat d'une approche multidisciplinaire entre chirurgiens, pathologistes et cliniciens en médecine nucléaire. La participation préliminaire à des séminaires de formation sur la technique de détection du GS, l'utilisation de la technique combinée et une fréquence de deux à six détections de GS par mois, contribueront à une acquisition plus rapide des critères de qualité.

Pendant cette période d'apprentissage, un curage axillaire complémentaire doit être effectué après la détection du GS et les patientes doivent être informées de leur inclusion dans les périodes d'apprentissage. En respectant ces directives, les critères de qualité de détection du GS doivent être obtenus après 10 procédures.

(76)

## **7. Les indications à la réalisation d'un GS :**

Actuellement, dans les carcinomes canauxaires in situ, le prélèvement du GS peut être proposé dans les quatre situations à risque de cancer infiltrant suivantes :

- En cas d'indication de mastectomie.
- En cas d'indication de traitement conservateur avec présentation nodulaire.
- En cas d'indication de traitement conservateur avec des microcalcifications étendues.
- En cas de suspicion de micro-invasion à la biopsie préopératoire.

Le curage axillaire n'est pas recommandé en cas d'échec d'identification du ganglion sentinelle dans les situations sus-citées.

Dans les carcinomes infiltrants, la procédure sentinelle est indiquée dans les cas suivants :

- Tumeur de petite taille inférieure ou égale à 5 cm (T1 ou T2), unifocale ou multifocale.
- Absence d'atteinte axillaire clinique cN0 ;
- Absence d'atteinte axillaire échographique.

Une information écrite est remise à la patiente, expliquant le caractère optionnel de la technique, le risque d'échec d'identification du GS, le risque de faux-négatifs, et la recommandation de reprise chirurgicale en cas d'envahissement du GS.

## **8. Les contre-indications à la réalisation d'un GS :(40)**

- Atteinte axillaire ganglionnaire clinique cN1 ;
- Atteinte axillaire ganglionnaire échographique ;
- Tumeur localement avancée T3 ou T4 ;
- Chirurgie antérieure de l'aisselle ;
- Grossesse ;

- Allergies multiples (colorant bleu) ;
- Refus de la patiente.

## **9. Extension de la technique à d'autres indications :(77)**

Les contre-indications absolues à la réalisation de la technique du GS sont restées inchangées, cependant ses indications ont connu quelques extensions. On en cite quelques unes :

### ***9.1. Taille tumorale entre 2 et 5 cm :***

Depuis 2011, les données de la littérature ont permis de valider l'indication de la technique du ganglion sentinelle pour les tumeurs allant jusqu'à 5cm cliniquement et/ou radiologiquement.

L'essai ALMANAC 2006 a montré qu'il n'y avait pas de différence du taux de faux négatif en cas de tumeurs avec une taille inférieure à 2 cm et pour celles dont la taille est comprise entre 2 et 5 cm. (78)

De même, aux Etats Unis, les recommandations de l'American Society Of ClinicalOncology (ASCO) valident la technique du GS pour les tumeurs unifocales, non inflammatoires, de moins de 5 cm (T1ou T2) sans adénopathies palpables. (79)

### ***9.2.GS après chimiothérapie néoadjuvante :***

Ce traitement a été instauré dans un premier temps pour les tumeurs inopérables d'emblée, c'est le cas des tumeurs volumineuses ou des cancers inflammatoires.Actuellement il y a une extension des indications de ce traitement pour rendre une chirurgie mammaire conservatrice possible quand elle ne l'est pas autrement.

Deux études prospectives ont été publiées sur le ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante. L'évaluation axillaire pour ces deux études avant chimiothérapie néoadjuvante était uniquement clinique.

En 2005, l'étude NSABP-B-27 incluant 428 patientes évalue la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante (curage axillaire associé). Le taux d'identification est de 84,8 %. Ce dernier est significativement plus haut en utilisant des radio-colloïdes en comparaison au bleu patenté seul. Le taux de faux négatif est de 11 %, descendant jusqu'à 8 % avec les radio-colloïdes plutôt que le bleu patenté seul (14 %). (80)

En 2009, Classe et al rapportent les résultats de GANEA1, évaluant la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante (195 patientes, T0-3, N0-1). Le taux d'identification était de 90 %, et significativement plus élevé pour les patientes considérées N0 avant chimiothérapie néoadjuvante (94,6 % versus 81,5 % ;  $p= 0,008$ ). Le taux de faux négatif était de 11,5 % sans différence significative pour les patientes N0 et N1 avant chimiothérapie néoadjuvante (9,4 % versus 15 % ;  $p= 0,66$ ). (81)

L'exérèse du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes sans envahissement ganglionnaire initial est donc validée et réalisée en routine dans la plupart des centres de référence. Le bilan axillaire lors du diagnostic est indispensable et doit comporter au minimum une échographie axillaire et si elle est suspecte faire une cytoponction ou une microbiopsie échoguidée. Si celle-ci s'avère négative, la technique du GS peut être utilisée.

Cependant dans l'état actuel des connaissances, la technique du ganglion sentinelle ne doit être proposée chez les patientes avec envahissement ganglionnaire initial que dans le cadre d'essais cliniques, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. (82)

### ***9.3.GS et antécédent de chirurgie mammaire :***

L'antécédent de chirurgie axillaire constitue classiquement une contre- indication absolue à la réalisation de la technique du GS. En effet, la chirurgie peut modifier le drainage lymphatique du sein et ainsi être responsable d'un échec de détection du GS. Cependant la biopsie du GS peut être indiquée en cas d'antécédent de chirurgie mammaire (réduction mammaire) si l'histologie objective un carcinome infiltrant.

Une méta-analyse publiée en 2011 souligne que le taux de détection du GS n'est pas modifié par un antécédent de tumorectomie mais que le taux de faux-négatifs semble légèrement plus élevé. (83)

### ***9.4.GS et tumeurs multifocales ou multicentriques :***

Les cancers du sein multicentriques se définissent par la présence d'au moins deux tumeurs infiltrantes dans deux quadrants différents ou dans le même quadrant mais à une distance de 5 cm ou plus.

Les cancers du sein multifocaux se définissent par la présence de plusieurs foyers infiltrants dans le même quadrant du sein (ou avec une distance de moins de 5cm).

En 2006, Knauer et al. a mis en évidence un taux d'identification de 91% avec un taux de faux négatif de 4% sur un effectif de 125 patientes présentant toutes des tumeurs multifocales.(84)

Plus récemment en 2015, une revue de littérature (29 études) a été réalisée par G. Houvenaeghel et a la fin de déterminer si la biopsie des ganglions sentinelles peut être validée, sans réalisation d'un curage axillaire complémentaire en cas de GS indemnes d'envahissement pour des tumeurs multifocales ou multicentriques.(85)

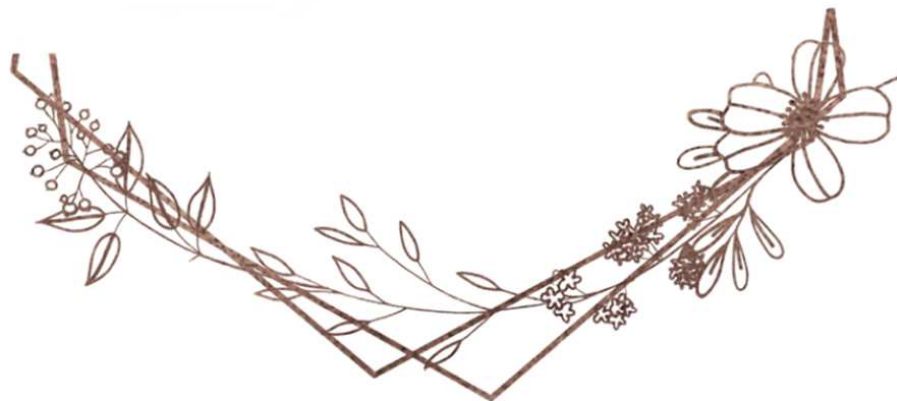
La biopsie des GS peut donc être considérée comme une technique acceptable dans les tumeurs multifocales ou multicentriques, compte tenu du taux de faux négatif compris entre 0 et 13,6 % pour les les essais cliniques et les études les plus importantes.

Le seul facteur associé à un taux plus élevé de faux négatif était dans l'étude IGASSU 0502 de Giard et al , portant sur un effectif de 211 patientes et étudiant la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle en cas de tumeurs multifocales. Le taux de FN pour les tumeurs externes était de 22 % versus 7% pour les autres localisations, et le taux d'identification était de 93,6 %.(86)

L'équipe de Mosbah et al ont aussi réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la pertinence de la procédure du ganglion sentinelle dans les cancers multifocaux. Le taux moyen de faux négatif était de 8,2 % et le taux de récurrence axillaire était de 0,5 %.(87)

Malgré les biais méthodologiques des études incluses dans cette revue de la littérature, les taux de faux négatif de la procédure du ganglion sentinelle dans les cancers du sein multifocaux sont inférieurs à 10 % avec un faible taux de récurrence axillaire.

En l'absence d'études randomisées, cette technique peut donc être réalisée en routine en cas de tumeurs multifocales ou multicentriques.



## **I-BUTS DE L'ETUDE :**

Le but de notre étude est d'évaluer la technique et les résultats des procédures de recherche du GS en chirurgie carcinologique mammaire sur une série de 35 cas colligée au niveau du service de chirurgie Cheikha Fatma à l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

## **II. MATERIELS ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude rétrospective couvrant une période allant de mars 2013 à juin 2019, et qui inclut 35 patientes ayant eu une chirurgie mammaire qu'elle soit conservatrice ou non avec réalisation de la technique du ganglion sentinelle.

### **1. Critères d'inclusion :**

Ont été incluses dans notre étude les patientes avec :

- Tumeurs classées T1, T2 (Tumeurs avec une taille < ou = à 5cm) ;
- Absence d'adénopathies axillaires palpables cN0 ;
- Absence d'adénopathie suspecte à l'échographie axillaire ;
- Tumeurs uni- ou multifocales.

### **2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclues de notre étude les patientes présentant :

- Des tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm (T3) ou les tumeurs avec une atteinte cutanée ou du muscle pectoral (T4) ;
- Des cancers inflammatoires du sein.
- Des adénopathies axillaires palpables ou suspectes à l'échographie ;
- Des antécédents de chirurgie axillaire.

### 3. Méthodes de détection :

Les deux méthodes de détection utilisées dans notre série sont la méthode colorimétrique au bleu patenté et la méthode isotopique.

- Méthode colorimétrique :
  - Parmi les 35 patientes incluses dans notre étude, 5 patientes (14.28%) ont bénéficié d'une détection du ganglion sentinelle par la méthode colorimétrique utilisant le bleu patenté ;
  - L'injection de 2 ml de bleu patenté se fait en péri-aréolaire en peropératoire, 10 minutes avant l'incision.
  - On repère les canaux lymphatiques bleus pour arriver au GS (ganglion lymphatique coloré en bleu).
  
- Méthode isotopique :
  - 30 patientes (85.71%) ont bénéficié de la méthode isotopique seule utilisant le technétium 99 ;
  - L'injection du colloïde se fait en péri-aréolaire (4 quadrants) la veille de l'intervention.
  - Une lymphosyntigraphie est systématiquement réalisée pour repérer le ou les GS (nombre et situation) ;
  - L'incision axillaire se fait en regard du point de repérage par la sonde gamma, puis on repère le (ou les) ganglion « chaud ».
  - A la fin de l'intervention, nous nous assurons de l'absence de radioactivité résiduelle dans le creux axillaire et de l'absence d'adénopathies palpables. Le caractère chaud du GS est vérifié en « ex vivo ».

#### **4. Anatomie pathologique :**

Comme cela a été expliqué précédemment et selon les données de la littérature, dans notre étude on ne pratique ni examen extemporané du GS ni d'IHC.

### **III. RESULTATS :**

#### **1. Population :**

Entre mars 2013 et juin 2019, nous avons sélectionné une population de 35 patientes ayant bénéficié de la technique du GS tout en suivant les critères d'inclusion et d'exclusion décrits préalablement.

Les caractéristiques principales de la population étudiée sont les suivantes :

- L'âge moyen** des patientes était de 51.25 ans (extrêmes : 31-81 ans).
- 40% des patientes ont un **antécédent personnel médical** :
  - 17.14% ont une HTA,
  - 11.42% ont un diabète,
  - 8.57% ont un problème de thyroïde (goitres, hypothyroïdie)
  - 5.71 % ont un problème psychiatrique sous traitement.
- Pour les **antécédents gynécologiques** :
  - 5.71% ont été opérées pour GEU,
  - 25.71 % des patientes étaient G0P0 avec une moyenne de 3 parités par femme pour les autres patientes et une patiente avait une grossesse évolutive (13-14 SA).
  - 18 patientes étaient ménopausées (51.42%) contre 17 non ménopausées (48.57%).
- 14.28 % des patientes (5 patientes) ont un **antécédent familial** de cancer :
  - Dans 2 cas : cancer du sein et de l'ovaire
  - Dans les 3 autres ce sont des tumeurs : cérébrale, de la peau et de la prostate.

□ Le nodule a été découvert par la patiente elle-même lors de l'autopalpation dans 71.42% des cas.

## 2. Type d'interventions associées au prélèvement du GS :

- Chirurgie conservatrice (tumorectomie) : 65.71%.
- Mastectomie totale : 22.85%.
- Reprise du lit tumoral : 14.28%.

## 3. Caractéristiques des tumeurs :

### 3.1. La localisation des tumeurs :

□ Le sein droit était atteint chez 12 patientes (34.28%), le gauche chez 23 patientes (65.71%) et l'atteinte bilatérale a été diagnostiquée chez une seule patiente. (Tableau)

SEIN	DROIT	34.28%
	GAUCHE	65.71%
	DROIT + GAUCHE	2.85%
QUADRANT	QSE	62.85%
	QIE	14.28%
	QII	8.57%
	QSI	5.71%
	A CHEVAL DES QS	5.71%
	A CHEVAL DES QI	2.85%
RETRO- AREOLAIRE		5.71%

Tableau N° 2 : la localisation des tumeurs dans notre étude

### **3.2. La taille tumorale :**

□ Les tumeurs avaient une taille clinique moyenne de **2,57 cm**. La taille tumorale variait entre 1 et 5 cm pour les 35 patientes et étaient donc classées T1 ou T2.

Toutes nos patientes n'avaient pas d'adénopathies axillaires palpables.

□ La taille moyenne histologique était de **3 cm** (extrêmes de 1.2cm et 4cm).

### **3.3. Procédure diagnostique :**

Après un examen clinique minutieux, toutes les patientes ont bénéficié de mammographies complétées par des échographies mammaires et axillaires.

Les scores BIRADS étaient de 4 ou 5 avec prédominance des scores 5.

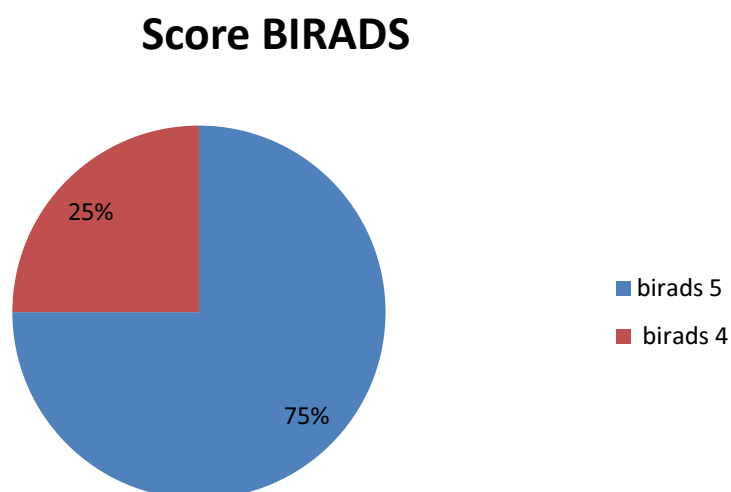


Figure 28 : Répartition selon le score BIRADS.

Des microcalcifications ont été observées dans 74.28 % des cas sur la mammographie du sein atteint.

Toutes les patientes intégrées dans notre étude ont eu un diagnostic préopératoire par microbiopsie au tricot.

### **3.4. Le type histologique :**

Le type histologique prédominant était le CCI dans 88.57% des cas. Il y avait deux cas de carcinome intra-canalair, deux cas de carcinome lobulaire infiltrant, et un cas d'adénocarcinome peu différencié.

Type histologique de la tumeur	Nombre	Pourcentage
Carcinome canalaire infiltrant	31	88.57%
Carcinome lobulaire infiltrant	2	5.71%
Carcinome intra-canalair	2	5.71%
Adénocarcinome de type non spécifique	1	2.85%

Tableau N° 3 : Type histologique de la tumeur initiale

Le premier carcinome intra-canalair était de type cribriforme et papillaire, alors que le deuxième était de haut grade et localement de grade intermédiaire.

### **3.5. Le grade histopronostique de SBR :**

Parmi nos patientes, 12 (34.28%) avaient un grade SBR 3, 19 patientes (54.28%) avaient un grade SBR 2, alors qu'une seule patiente avait un grade SBR1 (11.42%).

### 3.6. Les récepteurs hormonaux et marqueurs de prolifération :

L'étude du statut hormonal n'a concerné que 28 patientes par manque de données sur les dossiers des 7 autres patientes.

Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 79,31% et négatifs dans 20,68 % des cas.

- Les récepteurs aux œstrogènes étaient positifs dans 82,14% des cas.
- Ceux à la progestérone étaient positifs dans 71,42% des cas.
- Ceux à l'HER2 positifs dans 10,71% des cas.
- Leki67 était positif dans 64,28 % des cas.

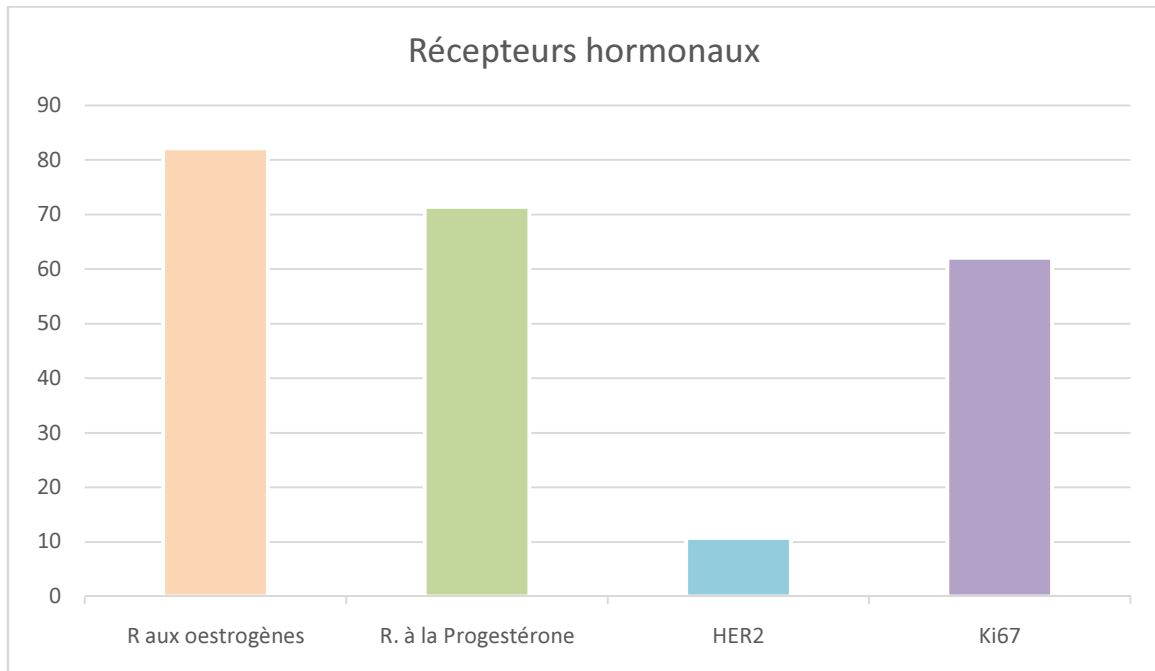


Figure 29 : Positivité des récepteurs hormonaux, HER2 et Ki67 dans notre étude.

### ***3.7. Les embolés vasculaires péri-tumoraux :***

On a noté chez 4 patientes (12.5%) dans notre série la présence d'embolés vasculaires péri-tumoraux.

### ***3-8- Stade TNM de la tumeur***

-La tumeur primitive avait une taille strictement supérieure à 2 cm et inférieure à 5 cm (T2) chez 22 patientes soit un taux de 62.85%.

-Les 13 autres patientes avaient des tumeurs primitives de taille inférieure ou égale à 2cm (T1) soit un taux de 37.14%.

- Toutes les patientes GS+ étaient classées T2 dont 10 avaient un statut ganglionnaire N1 (28.57%), une patiente était N0i (2.85%).

- 2 patientes ont présenté des métastases à distance (M1), l'une osseuse et l'autre hépatique (5.71%) et étaient toutes les deux GS-.

## **4. Résultats du ganglion sentinelle :**

### ***4-1-Evolution de la pratique du GS dans le centre Cheikha***

#### ***Fatma :***

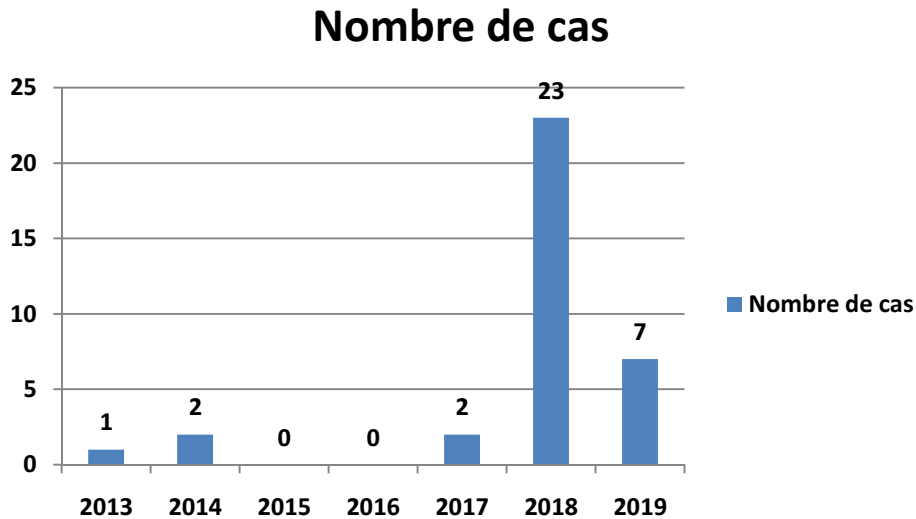
#### **Etat des lieux :**

Après trois cas de GS en 2013 et 2014 par la méthode colorimétrique avec le bleu patente, l'activité s'est interrompue à cause de l'absence du bleu patenté (produit inexistant au Maroc). Il a fallu attendre jusqu'en 2017 pour que la pratique du GS reprenne mais cette fois-ci avec la méthode isotopique exclusive.

#### **Difficulté de la pratique du GS :**

Les premiers cas de GS reposaient sur l'initiative personnelle de certains chirurgiens qui ont amené avec eux le bleu patenté de l'étranger. Apartir de

l'année 2017, on a commencé à faire le GS par la méthode isotopique car le technétium 99 était désormais disponible au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Ibn Sina.



**Figure 30** :Evolution de la pratique du GS en fonction des années.

#### ***4-2-Caractéristiques des GS étudiés : Nombre, taille, métastases :***

Le nombre total des ganglions sentinelles prélevés dans notre étude était de 84 soit une moyenne de 2.33 par patiente (extrêmes : 1 et 5)

La taille moyenne du GS était de 3.04 cm (extrêmes : 0.3 et 7cm)

Le GS était négatif dans 24cas et positif dans 11cas, soit respectivement 68.57 % et 31.42 % comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Résultats des GS	Nombre	Pourcentage
<b>GS -</b>	24	68.57 %
<b>GS+ :</b>	11	31.42 %
GS i+	1	2.85%
<b>GSmi</b>	1	2.85%
<b>1GS+</b>	7	20%
<b>2GS+</b>	1	2.85%
<b>3GS+</b>	1	2.85%
<b>Total</b>	35	100 %

TABLEAU N° 4 : Tableau illustrant les résultats des GS

#### *4-3/ Caractéristiques des GS positifs et des GS négatifs :*

**Age :**

L'âge moyen des 11 patientes GS + était de **50.18 ans** (extrêmes : 34 et 65 ans).

L'âge moyen des 24 patientes GS – était de **53.87 ans** (extrêmes : 31 et 81ans).

**Ménopause :**

Les patientes GS + étaient ménopausées dans 45.45 % des cas, alors que les patientes du groupe GS - étaient ménopausées dans 54.16% des cas.

**Taille :**

La taille tumorale moyenne des patientes GS + était de **2,75cm**.

La taille tumorale moyenne des patientes GS - était de **2,76 cm**.

**Type histologique :**

L'examen histologique de toutes les tumeurs avec GS+ trouvait un carcinome canalaire infiltrant (CCI).

□ **Type : Macrométastases, micrométastases, cellules tumorales**

**Isolées :**

Parmi les 11 GS+, 9 présentaient des macrométastases (81.81%), 1 présentait des micrométastases(9.09%) et 1 présentait des cellules tumorales isolées (9.09 %).

***Caractéristiques du cas avec micrométastase :***

La patiente était âgée de 65 ans, connue hypertendue et ménopausée.

Elle présentait une tumeur d'une taille de 2,8 cm dont le type histologique était un CCI grade SBR 2 avec une composante intra-canaire minime type compact cribriforme, un comédon de haut grade et absence d'embolus vasculaires. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs.

Deux GS ont été prélevés dont un seul était micrométastatique.

***Caractéristiques du cas avec cellules tumorales isolées :***

La patiente était âgée de 44 ans, non ménopausée.

Elle présentait une tumeur d'une taille de 2,1 cm dont le type histologique était un CCI grade SBR 2 avec individualisation d'embolus vasculaires. Les récepteurs hormonaux étaient positifs et l'HER2 était négatif.

Trois GS ont été prélevés et l'examen histologique a objectivé la présence de cellules tumorales isolées.

□ **RH :**

Pour les patientes GS +, 8 patientes avaient des RH+ (88.88%) et 1 patiente RH- (11.11%). Le statut hormonal ne figurait pas dans le dossier médical des deux autres patientes.

Toutes les patientes RH+ avaient des récepteurs aux œstrogènes positifs, 87.5 % avaient des récepteurs positifs à la progestérone et 37.5% un HER2 positif. 50% des patientes avaient un Ki67 positif.

Pour les patientes GS -, 15 patientes avaient des RH + (78,94%) et 4 patientes RH - (21,05%). Les 5 patientes avaient un statut hormonal non précisé sur leur dossier médical.

Toutes les patientes RH+ avaient des récepteurs aux œstrogènes positifs, 86,66% avaient des récepteurs positifs à la progestérone et 13,33% à l'HER2.

93,33% avaient un Ki67 positif.

#### □ SBR :

Parmi les 11 patientes GS +, 5 étaient SBR 3, 5 étaient SBR 2 et 1 patiente SBR 1 soit respectivement des taux de 45,45%, 45,45 % et 9,09%.

Pour les patientes GS -, 13 patientes SBR 2, 7 patientes étaient SBR 3 et 4 patientes étaient SBR 1 soit respectivement des taux de 54,16%, 29,16% et 4,16 %.

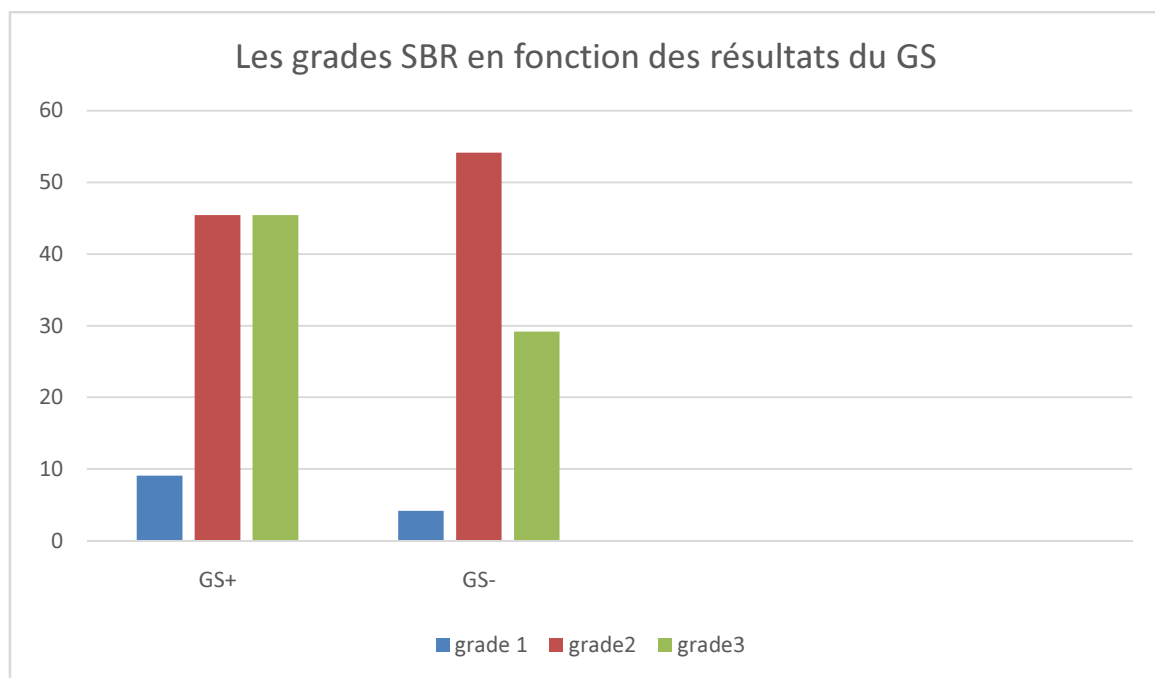


Figure 31 : Grades SBR des tumeurs en fonction des résultats du GS

#### □ **Emboles vasculaires :**

-Dans le groupe de patientes GS +, on a noté la présence d'emboles vasculaires dans 36.36% des cas.

-Dans le groupe GS-, on a noté la présence d'emboles vasculaires dans 4.16% des cas.

#### \* **Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs des GS +**

Les variables	GS +	GS –
	(n=11)	(n=24)
Age	50.18 ans	53.87 ans
Ménopause	45.45%	54.16%
Taille tumorale	2.75 cm	2.76 cm
RH positifs	88.88%	78.94%
Grade SBR à 2	45.45%	54.16%
Grade SBR à 3	45.45%	29.16%
Présence d'emboles vasculaires	36.36%	4.16%

Tableau N° 5 : Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs des GS+

#### **5-Résultats du curage axillaire :**

Le curage axillaire a été réalisé systématiquement pour 3 patientes avec GS indemnes de toute infiltration tumorale après analyse histologique au début de l'étude (courbe d'apprentissage), tandis que 8 patientes ont bénéficié de curage axillaire complémentaire après la mise en évidence de cellules tumorales lors de l'examen histologique définitif (GS positif).

Les 24 patientes restantes n'ont pas fait de curage axillaire.

	Pas de CA	CA	Total
GS +	3	8	11 (31.42 %)
GS-	21	3	24
Total	24	11	35

Tableau N° 6 : CA en fonction des résultats du GS

Le nombre total de ganglions prélevés lors du curage était en moyenne de 14 par patiente (extrêmes : 2 et 16).

2.38 % des ganglions prélevés sont revenus positifs.

**5-1/En cas de GS + :**

Sur les 35 patientes, le GS était positif chez 11 patientes, soit un taux de 31.42%.

8 patientes ont bénéficié d'un curage axillaire complémentaire, soit un taux de 25.71%.

Les indications du complément du curage étaient comme suit :

GS +	CA
1Nsn+/4N	Micrométastase/15N
1Nsn+/5N	?
1Nsn+/3Nsn	12N-/12N
3Nsn+/3Nsn	16N-/16N
1Nsn+/2Nsn	?
1Nsn+1Nsn	CA+
2Nsn+/2Nsn	1N+/14N
1Nsn+/2Nsn	14N-/14N

Tableau N°7 : CA complémentaire en cas de GS positif.

Chez 50 % des patientes réopérées, le CA complémentaire était négatif. Il était positif dans deux cas et inconnu dans deux cas.

Nos résultats confirment le fait qu'il est inutile de réopérer les patientes ayant un ganglion positif sur deux GS prélevés ou plus.

□ 3 patientes n'ont pas eu de CA complémentaire car toutes présentaient les conditions nécessaires à l'adoption de cette attitude à savoir :

- Présence de micrométastases dans un cas : 1 Nsnmi/2Nsn dans un cas ;
- Présence de cellules tumorales isolées dans un cas : 1 Nsni (+) /3Nsn
- Présence d'une macrométastase sur cinq ganglions prélevés : 1Nsn+ / 5Nsn ;
- Toutes les patientes ont reçu un traitement adjuvant à base de chimiothérapie et radiothérapie.

Au total, on peut conclure que grâce à la technique du GS, le CA a pu être évité chez 70 % de nos patientes présentant des stades précoces de cancer du sein.

#### **\* Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS**

##### **Métastatique:**

L'étude de certains paramètres (terrain, histopathologie des tumeurs...) a été réalisée dans les cas de GS positifs afin de déterminer le risque d'atteinte des ganglions non sentinelles après curage axillaire.

Nous avons noté 2 cas de GNS+ et 3 cas de GNS-, dont les caractéristiques sont reportées dans le tableau suivant :

Variables étudiées	GNS+ (n=3)	GNS – (n=3)
Age	41.33ans	54ans
Ménopause	33.33%	66.66%
ATCD familiaux gynécologiques	33.33 %	0%
Atteinte bifocale	0%	33.33%
Atteinte bilatérale	33.33%	0%
Taille tumorale	Taille moyenne : <b>2.12cm</b>  Tm < 10mm : 0% 11mm<Tm≤ 20mm : 50%  Tm > 20mm : 50%	Taille moyenne : <b>3.77cm</b>  Tm < 10mm : 0% 11mm<Tm<20mm : 25%  Tm > 20mm : 75%
Type histologique	100% CCI	100% CCI
Grade SBR	SBR1 : 0%  SBR2 : 66.66%  SBR3 : 33.33%	SBR1 : 0%  SBR2 : 66.66%  SBR3 : 33.33%
RH aux oestrogènes positifs	100%	2 sont positifs le statut hormonal de la 3 <sup>ème</sup> malade est indéterminé
Présence d'embolies vasculaires	33.33%	66.66%
Taille de la métastase du GS	Macrométastase : 100%  Micrométastase : 0%  Cellules tumorales isolées : 0%	Macrométastase :100%  Micrométastase :0%  Cellules tumorales isolées :0%
Taille de la métastase du GNS	Macrométastase :66.66%  Micrométastase :33.33%  Cellules tumorales isolées :0%	0 %

Tableau N°8 : Facteurs prédictifs d'invasion des GNS.

### **5-2-En cas de GS négatif :**

Les 3 curages axillaires réalisés en cas de GS – sont revenus tous négatifs.

### **6-Taux de détection et de faux négatif :**

Le taux de détection correspond au rapport suivant :

Nombre de patientes avec au moins un GS détecté x 100%

Taux de détection (%) =

---

Nombre de patientes ayant bénéficié de la procédure

Nous avons pu détecter le / les GS chez toutes les patientes incluses dans notre étude, le taux de détection était donc de 100%.

Le taux de FN correspond au rapport suivant :

Nombre de cas (GS indemne et CA métastatique) x 100%

Taux de faux-négatifs (%) =

---

Nombre de cas (GS détecté et au moins un gg métastatique)

Le CA associé aux GS indemnes de toute infiltration tumorale n'a pas mis en évidence de ganglions métastatiques, le taux de faux négatif est donc égale à 0 %.

2 patientes ont bénéficié de mastectomies 1 mois et 2 mois plutard.

### **7-Prise en charge thérapeutique :**

Le traitement des patientes après la réalisation de la technique du GS et du CA reposait essentiellement sur un traitement chirurgical conservateur ou radical associé à une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie en néoadjuvant.

Le traitement chirurgical conservateur ou radical est réalisé pendant le même temps opératoire que la technique du GS. Ses indications dépendent du rapport volume tumoral par rapport au volume du sein et ne dépendent pas du résultat du GS.

Toutes les patientes incluses dans notre étude ont bénéficié de chirurgie mammaire, ainsi une tumorectomie a été réalisée pour 28 patientes (80 %), les 7 autres patientes ont bénéficié de mastectomies.

90.90% des patientes GS+ ont bénéficié de tumorectomies et 75 % des patientes GS- ont également bénéficié de tumorectomies.

	Tumorectomie	Mastectomie
GS+	90.9%	9.1%
GS-	75%	25%

Tableau N°9 : Types d'interventions associées au prélèvement du GS

Après des décisions multidisciplinaires, 65.71 % des patientes ont reçu une chimiothérapie, 57.14 % des patientes ont reçu une radiothérapie et 42.85% une hormonothérapie.

Pour les **GS+**, 90.9 % ont reçu une chimiothérapie, 72.72% une radiothérapie et 36.36 % une hormonothérapie.

Pour les **GS -**, 70.83 % des patientes GS- ont reçu une chimiothérapie, 50% une radiothérapie et 41.66 % une hormonothérapie.

Une patiente a été adressée en consultation d'oncogénétique vu ses antécédents familiaux de cancers du sein et le caractère bilatéral des lésions mammaires.

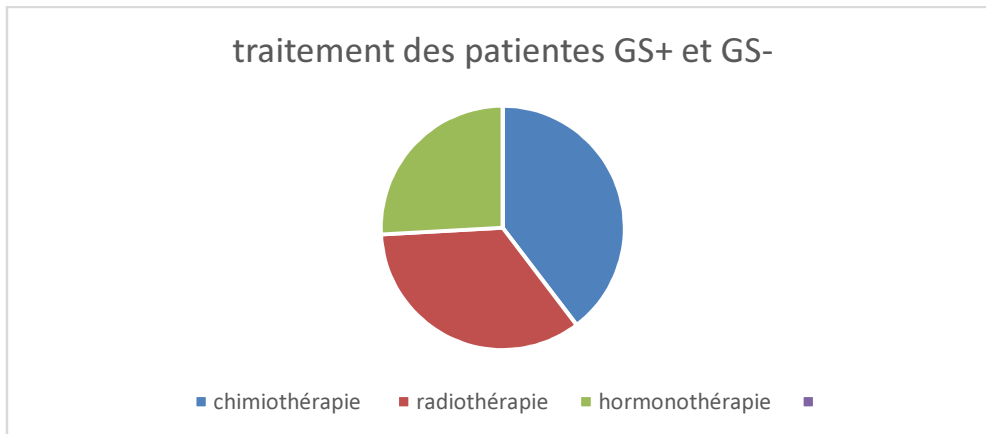


Figure 32 : Traitement de toutes les patientes dans notre étude.

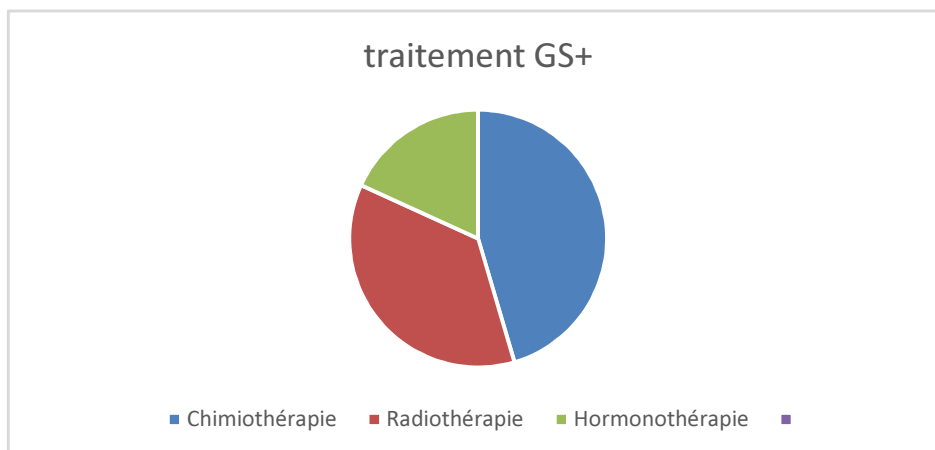


Figure 33 : Traitement des patientes GS+.

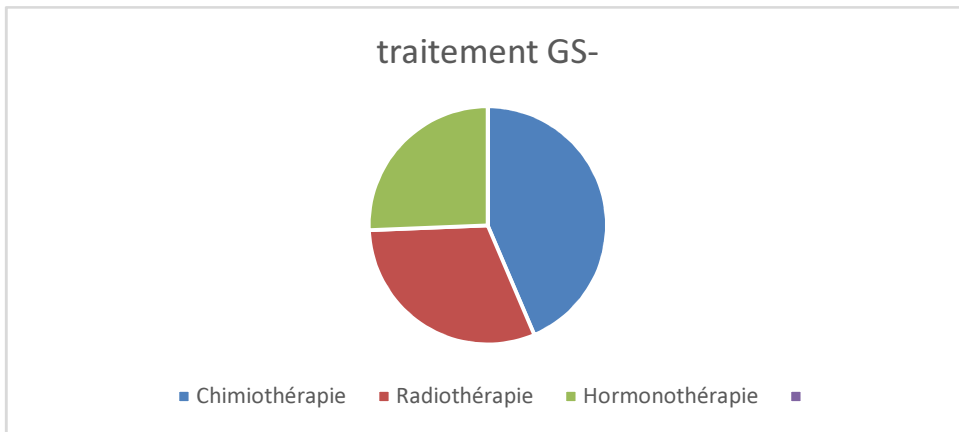


Figure 34 : Traitement des patientes GS -.

### **8- Evolution clinique :**

Toutes nos patientes sont sous surveillance avec un recul qui varie de 10 mois à 6 ans.

5 patientes soit 14.28 % ont présenté des récurrences tumorales toutes mammaires après des périodes allant d'1 mois à 5 ans justifiant des gestes chirurgicaux radicaux (mastectomie totale). Parmi ces patientes, deux étaient GS+, soit un taux de 5.71% et les trois autres patientes étaient GS- avec des CA non faits, soit un taux de 8.57%.

On n'a noté aucune récurrence axillaire dans les deux groupes de patientes GS – et GS +.

De même on n'a observé aucun trouble moteur ou sensitif ni de lymphocèle ou lymphoedème chez les patientes traitées par GS seul.

### **III-DISCUSSION :**

La technique du ganglion sentinelle est une technique faisable et fiable, mais nécessite un apprentissage de la part des différents intervenants : chirurgien, anatomopathologiste et médecin nucléaire. Son prélèvement par une technique peu invasive et son analyse histologique ciblée ont permis d'ouvrir la voie d'une chirurgie

axillaire mini-invasive de stadification tout en réduisant la morbidité liée au curage axillaire pour des patientes bien sélectionnées.

Idéalement et selon un postulat de départ établi par les premières équipes, le taux d'identification doit être supérieur à 90% et le taux de faux négatif inférieur à 5% pour une prise en charge optimale des patientes. (88)

Une lymphoscintigraphie positive avec repérage transcutané positif à l'aide de la sonde isotopique combiné à une technique colorimétrique devrait permettre d'avoir un taux de détection proche de 100%.

En revanche une lymphoscintigraphie négative expose fortement au risque d'échec de la procédure même en essayant la technique de détection au bleu seul.

### **1- Le taux d'identification du GS :**

Le taux d'identification dans notre étude était de 100%.

Cette valeur est comparable aux résultats de l'étude lyonnaise qu'a menée Bodin, et qui retrouvait un taux d'identification de 100% en utilisant la méthode combinée sur une série 243 cas. (89)

Par ailleurs, d'autres études retrouvent des taux élevés, c'est le cas de l'étude menée par Hoen N. et al en 2016 sur une série de 293 patientes avec un taux d'identification de 98,6%. (59)

L'étude NSABP B 32 portant sur un effectif de 5094 patientes retrouvait un taux d'identification de 97,1%, et celle de Veronesi et al. Réalisée en 2003 sur une série de 649 patientes a objectivé un taux d'identification de 96,9%. (61-90)

Plusieurs données affectent ce taux d'identification du GS, notamment :

- L'expérience du chirurgien et son activité chirurgicale ;
- La méthode de détection utilisée ;
- L'IMC des patientes et leur âge ;
- La localisation de la tumeur ;

- Les conditions de l'examen anatomopathologique.

Le taux de détection du GS est tributaire de l'expérience du chirurgien. En effet, un « apprentissage » durant lequel la biopsie du GS est faite, est systématiquement suivie d'un CA. Le travail en équipe aussi bien du chirurgien, de l'anatomopathologiste et du médecin nucléaire est aussi nécessaire afin d'augmenter le taux de détection et de diminuer le taux de FN.

Chaque chirurgien peut évaluer ses résultats après réalisation d'une phase d'apprentissage concernant le taux de détection et de FN, et vérifier si il se situe dans les normes recommandées avant de pratiquer la biopsie du GS en routine.

L'amélioration de la phase d'apprentissage se fait en ayant recours à une méthode combinée (colorimétrique + isotopique) avec l'assistance d'un chirurgien ayant validé sa « courbe » d'apprentissage.

Selon Tafra, le taux d'identification augmente et le taux de faux négatifs diminue respectivement après la réalisation de trente interventions.

Quant à Mariani et al, la réalisation de 40 à 60 procédures en ayant recours à la méthode isotopique est indispensable pour achever la phase d'apprentissage. (91)

L'activité du chirurgien et la fréquence de sa réalisation de la technique du GS joue donc un rôle non négligeable dans l'augmentation du taux d'identification, et en l'absence de consensus, il est donc recommandé d'effectuer 50 procédures avec CA systématique pour valider la technique (taux de FN < 5 %, taux de détection > 90%). (92)

Pour justifier l'intérêt de cette activité chirurgicale, Cox et al. ont rapporté un taux de détection de 86% pendant la période d'apprentissage pour les chirurgiens qui réalisaient moins de trois GS par mois contre 97% pour ceux qui en opéraient plus de six par mois. (93)

Dans une autre étude, Classe et al. confirment que l'activité chirurgicale de l'opérateur influence considérablement le taux d'identification. Ce dernier est à 81%

pour les chirurgiens réalisant un GS par mois, et s'élève à 89% si la procédure est réalisée plus de trois fois par mois.(94)

L'utilisation d'une méthode combinée joue un rôle fondamental dans l'amélioration du taux d'identification, les résultats d'études uni ou multicentriques retrouvent quasi-constamment des taux d'identification plus élevés comparés aux méthodes colorimétriques ou isotopiques isolées.

La méthode isotopique offre l'avantage de détecter tous les ganglions marqués même ceux non visibles, alors que la technique colorimétrique offre une facilité de dissection et de repérage, notamment lorsque le GS et la tumeur primitive sont assez proches, cependant les équipes expérimentées peuvent se contenter de la réalisation de méthodes avec un seul traceur.

L'obésité et l'âge des patientes sont des facteurs de risque connus de cancer du sein, mais ils gênent aussi la détection du GS vu la dissection laborieuse dans un creux axillaire riche en tissus adipeux et l'incidence accrue d'échec de la cartographie chez les personnes âgées.

Une étude a montré que les patientes obèses étaient confrontées à un risque élevé d'œdème des membres supérieurs après CA indiquant donc fortement la technique du GS. Pourtant, il est rapporté qu'un individu obèse (IMC > 30) a moins de GS, ce qui est probablement dû au fait que le tissu adipeux enveloppe les GS, réduisant ainsi le drainage lymphatique.(95)

Cox et al ont démontré également qu'un IMC supérieur à 29,5 est responsable d'un risque accru de défaut de détection du GS.

De leur part, Gawlick et Al ont montré que l'obésité non seulement diminue le taux de détection, mais elle augmente aussi le taux de FN. (96-97)

Pour ce qui est de l'âge, il est rapporté que le taux de détection chez les patientes de 50 ans et plus est relativement faible.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un âge avancé, le tissu lymphatique dégénère et les ganglions lymphatiques fonctionnent donc moins efficacement pour englober les agents pathogènes. (98)

Quant aux études menées sur l'impact des techniques anatomopathologiques sur la détection du GS, elles amènent à deux constats :

-L'augmentation du nombre de coupes (jusqu'à 60 coupes à des intervalles de 50 à 200µm) et des niveaux(en commençant par le hile) permet le diagnostic d'un plus grand nombre de métastases.

-L'IHC augmente encore plus la chance de positivité des ganglions prélevés en détectant les micrométastases et les cellules tumorales isolées.

Selon les caractéristiques du drainage lymphatique mammaire, si une tumeur est située dans le QSE du sein près de l'aisselle où se trouvent de nombreux vaisseaux lymphatiques drainants, le taux de détection du GS peut être affecté car la tumorectomie peut endommager la lymphe qui circule. Si une tumeur est située dans le quadrant intérieur, il y a un risque élevé de métastases et donc un taux de détection plus élevé. (99)

Cela ne concorde pas avec les résultats obtenus dans notre étude où la localisation et la détection des GS étaient maximales pour les tumeurs localisées au niveau du QSE (62.85%).

Le site d'injection des produits de détection quant à lui ne semble pas jouer de rôle dans la modification du taux de détection. Selon une étude multicentrique de McMasters, le taux d'identification est équivalent pour les injections péri-tumorales et intradermiques. (76)

Dans notre étude, le taux d'identification qui est de 100 % est nettement supérieur aux 90% recommandés dans les données de la littérature.

## **2- Le taux de faux négatif :**

Le principal inconvénient de cette technique est le risque de faux négatif.

Le taux de FN correspond au nombre de patientes ayant un GS dépourvu de métastases alors que le reste du curage axillaire est le siège d'une ou de plusieurs métastases. Il est primordial d'avoir le taux le plus bas possible de FN pour valider la technique du ganglion sentinelle. Ce taux doit idéalement être inférieur à 5% et s'approche en pratique de 10%.

Le taux de faux négatif dans notre étude était de 0%.

Cette valeur est comparable à celle obtenue dans l'étude de Giuliano en 1997 sur une série incluant 107 patientes, ainsi que celle d'Albertini la même année sur une série de 62 cas. L'étude de Quan en 2002 incluant 152 patientes retrouve aussi un taux de FN à 0%. (7-8-100)

Des études plus récentes menées par Thill et al en 2014 sur 150 patientes, et par Toh et al en 2015 portant sur une série de 168 patientes retrouvent également un taux de FN à 0%. (44-101)

Dans l'expérience tunisienne portant sur 115 patientes, on retrouve un taux de faux négatif de 2,6%. L'étude italienne randomisée de Veronesi et al portant sur 516 patientes retrouve un taux de faux négatif de 8.8 %. Par ailleurs, l'étude Américaine NSABP B32 qui regroupe 5094 patientes, ce taux était de 9,7%. (60-61)

En 2006, dans une étude française, portant sur 479 patientes, on retrouve un taux de faux négatif de 13,4%, nettement supérieur au taux de FN recommandé pour la validation de la technique du GS. Cependant, ce taux concernait les patientes ayant bénéficié d'une procédure sentinelle suivie dans le même temps opératoire d'un curage axillaire (courbe d'apprentissage). (1)

Ce taux varie entre 0 et 16,7 % selon les équipes et les méthodes utilisées. Bien que faible, ce taux pourrait en théorie faire rejeter cette technique. Cependant, il faut pondérer ce risque en soulignant qu'avec le respect de certains principes dans la procédure du GS, il pourrait être inférieur à 5 %.

Plusieurs facteurs peuvent modifier le taux de FN et donc participer à l'amélioration de la validité de la technique du GS. Parmi ces facteurs, on en cite :

- L'âge des patientes
- Le nombre de GS prélevés
- L'utilisation de méthodes combinées
- La pose de clip au niveau des GS métastatiques
- L'expérience du chirurgien
- La localisation multifocale de la tumeur

L'étude de Tafra L et Al a mis le point sur plusieurs facteurs participant à la hausse du taux de FN. En effet, les patientes plus âgées, les chirurgiens inexpérimentés et celles qui avaient cinq ganglions axillaires métastatiques ou plus contribuaient tous à l'élévation du taux de FN.(91)

L'étude britannique d'ALMANAC montre une légère différence entre les taux de FN de 13 différents chirurgiens ayant achevé ou non leur courbe d'apprentissage, comparé au taux d'identification où la différence des valeurs entre les différents chirurgiens reste flagrante.(78)

L'utilisation d'une technique combinée quant à elle réduit le taux de FN, tout comme le prélèvement d'un grand nombre de GS.(27)

Les études SENTINA et ACOSOGZ1071 montrent que le taux de FN chute à moins de 10% quand 3GS sont analysés chez les patientes cN0, et si on considère les cellules tumorales isolées comme des métastases, le taux de FN passe de 13,6 à 8,4%.

La mise en place d'un clip dans le ganglions en tumeur métastatique est aussi un élément intéressant qui diminue le taux de FN. Dans la revue de la cohorte de l'étude ACOSOGZ10 71,33% des patientes ont eu un clip ganglionnaire déposé avant la CNA et 55,8% des patientes ont eu le clip à la chirurgie. Dans le groupe avec clip, le taux de FN chutait à 7,4% contre 13,6% sans clip. (75)

L'exploration au doigt du creux axillaire enfin de prélèvement du GS devrait être systématiquement réalisée permettant dans quelques cas d'identifier et de prélever toute adénopathie axillaire augmentée de taille et/ou indurée ne laissant pas pénétrer le produit lymphophile. Ces ganglions ni bleus ni «chauds» pourraient peut-être réduire

encore ce taux de faux négatif. Une sélection des patientes qui vont bénéficier de cette technique est également indispensable : lésion unique de moins de 20 mm sans adénopathie axillaire palpable.

Le CA, qui est le standard de référence, comporte lui aussi un taux de faux négatif situé entre 1,5 et 3 %. (21)

D'autres facteurs peuvent influencer le taux de FN ; ceci a été démontré lors d'une analyse univariée menée par Bergkvist et Al portant sur 304 patientes (Le taux global de FN était de 11%). Trois facteurs ont affecté ce taux: l'hôpital dans lequel l'opération avait été effectuée, les coupes à l'analyse histologique et la présence de tumeurs multifocales. (103)

Le tableau suivant représente le taux de détection ainsi que le taux de faux négatifs de notre étude comparés avec ceux retrouvés dans la littérature :

Etude	Année	Nombre de patientes	Méthode utilisée	Taux d'identification	Taux de FN
Giuliano et al. (7)	1997	107	C	94%	0%
Albertini et al. (8)	1997	62	C	92%	0%
Borgstein et al. (72)	1998	104	C	100%	2%
McMasters et al.(27)	2000	806	C+I+A	88%	7%
Tafraet al.(91)	2001	535	C	87%	13%
Quan et al.(100)	2002	152	B	93%	0%
McMasters et al.(104)	2003	3975	C+I+A	94%	8%
Sener et al (105)	2004	1094	I	60.4%	5.3%
Shen et al (106)	2007	104	C+A	93%	10%
Mamounas et al. (80)	2008	428	C+I+A	84%	11%
Thill et al. (44)	2014	150	I	98%	0%
Rubio et al (45)	2015	120	TM+I	TM : 97.3%	< 5%

				I : 95.7%	
Pinero-Madrona et al (107)	2015	181	TM+I	TM : 98.3% I : 97.8%	< 5%
Toh et al (101)	2015	168	TM	98.3%	0%
Ahmed et al (108)	2015	32	TM C A	TM : 85% C : 97% A : 97%	22% - 10%
Classe et al.(109)	2018	320	C	80.6%	11.90%
Notre étude	2019	35	C ou I	100%	0%

C : technique colorimétrique

I : technique isotopique

A : association des deux

TM : traceur magnétique

Tableau N°10 : Taux de détection de GS et de faux négatifs dans différentes études en comparaison avec notre étude

### 3.Facteurs prédictifs d'envahissement desGS :

#### 3-a/ l'âge :

L'âge dans notre étude n'est pas un facteur participant à l'envahissement des GS. En effet l'âge moyen dans la population GS+ est de 50.18 ans, et reste inférieur à la moyenne d'âge chez les patientes GS- qui est de 53.87 ans.

HiromitsuJinno et al confirment cela dans leur étude incluant 82 patientes, en comparant des patientes âgées de moins de 60 ans et de plus de 60 ans. La comparaison des caractéristiques clinico-pathologiques des groupes plus jeunes (60 ans) et plus âgés (60 ans) n'a pas montré de différence significative. (110)

Par contre, l'étude de Holm-Rasmussen et al. portant sur 1787 patientes et qui étudie les facteurs prédictifs d'envahissement desGS et des GNS objective un risque accru d'atteinte des GS chez les patientes avec un âge plus jeune de 49 ans par rapport aux patientes dont l'âge est supérieur à 50 ans. (111)

### ***3-b/ La taille tumorale :***

Dans notre étude, la taille histologique chez les patientes GS+ et GS- était pratiquement la même. On retrouve une taille tumorale moyenne de 2,75 cm chez le groupe GS+ et une taille de 2,76 cm chez le groupe GS-. Parmi les 11 cas de GS+, 46.15 % avaient des tumeurs dont la taille se situait entre 10mm et 20 mm et un taux de 53.84% pour les tumeurs dont la taille était supérieure à 20 mm.

Les tumeurs dont la taille est supérieure à 2 cm occupent donc la plus grande partie chez le groupe GS+. On en conclut donc que plus la taille tumorale augmente, plus le risque d'envahissement des GS est considérable. Ce facteur d'envahissement métastatique des GS a été prouvé également dans l'étude de Holm- Rasmussen citée précédemment. Les tumeurs palpables cliniquement et dont la taille est supérieure à 50 mm étaient souvent associées à des GS. (111)

### ***3-c/ La présence d'emboles vasculaires :***

Chez le groupe GS+, les emboles vasculaires sont présents dans 36.36% des cas alors que dans le groupe GS-, ce taux est de 4.16%. La présence d'emboles vasculaires a également été prouvée comme facteur prédictif d'envahissement des GS dans notre étude.

Une étude menée par Majid S et al portant sur 3979 patientes a montré que les tumeurs de taille supérieure à 20 mm, de multifocalité ou d'invasion lympho-vasculaire présentaient plus de risques d'envahissement du GS.

L'invasion lympho-vasculaire a été considérée dans leur étude comme étant le facteur le plus puissant comparée aux autres facteurs prédictifs d'atteinte métastatique du GS.(112)

### ***3-d / Les récepteurs hormonaux :***

Dans notre étude, les récepteurs hormonaux étaient présents dans 88.88% chez les patientes GS+ et dans 78.94% chez les patientes GS-.

Dans le groupe où les RH et GS étaient positifs, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone étaient presque toujours présents contrairement à l'HER2 et au ki67 qui n'étaient présents que dans 37.5% et 50% des cas respectivement.

Les patientes GS – avec RH + avaient également des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone presque toujours positifs, mais aussi l'antigène ki67 présent dans 93.33% des cas. L'HER2 était beaucoup moins fréquent (13.33%).

Les récepteurs hormonaux à œstrogène et à progestérone dans notre étude sont donc presque toujours positifs aussi bien pour les tumeurs à GS+ que celles à GS-.

Ceci n'a pas été le cas dans l'étude de Dunnwald et al qui ont comparé les patientes atteintes d'un cancer du sein ER+ /PR+, ER+/PR-, ER-/PR+ et ER-/PR-. Ils ont constaté que les GS métastatiques étaient significativement plus élevées chez les patientes ER-/PR+ et ER-/PR-.

Paradoxalement, dans notre étude, nous avons révélé des valeurs d'expression statistiques significativement plus élevées du Ki-67 chez les patients GS- par rapport aux patientes GS+.

Les récepteurs HER2 ne sont pas souvent détectés en cas de RH+, mais restent plus fréquents chez le groupe GS+.

Pour ce qui est des récepteurs à l'HER2, Mattes et al prouvent dans leur étude portant sur 7274 patientes que les tumeurs HR-/HER2- présentent un risque significativement plus faible de positivité du GS comparées aux tumeurs avec des récepteurs de type HR+/HER2- . (113)

Le rapport de l'indice de prolifération du Ki-67 et la taille du GS peuvent également poser l'indication de la réalisation d'un curage axillaire complémentaire. En effet, l'étude de Ozemir et al. a montré qu'une plus grande taille du ganglion sentinelle et des valeurs plus élevées de Ki-67, en particulier > 14%, étaient liés à un grand risque d'invasion ganglionnaire métastatique. (114)

### ***3-e / Le grade histopronostique de SBR :***

Dans le groupe GS+, on retrouve un grade SBR 3 avec un pourcentage de 45.45% contre 29.16%chez le groupe GS-.

Le grade SBR 3 apparaît donc comme un facteur prédictif d'envahissement des GS dans notre étude.

### ***3-f / Le type histologique :***

L'examen histologique de tous les GS+ trouvait un CCI. En contraste, on retrouve 83.33 % de CCI dans le groupe GS-.

Les autres types histologiques ne semblent pas avoir un pouvoir invasif significatif dans notre étude.

Les caractéristiques clinico-pathologiques, telles que l'invasion lymphatique, la présence de comédonécrose, de carcinome canalaire in situ multifocal, ont été suggérées comme facteurs de risque de métastases des GS.

### ***3-e/ Autres facteurs :***

Le statut ménopausique ne semble pas être un facteur prédictif d'envahissement des GS dans notre étude, cependant plusieurs études ont classé l'âge et la ménopause comme étant des facteurs favorisant l'invasion des GS.

Les métastases à distance ont été notées dans notre étude chez deux patientes GS-, il n'ya donc pas de corrélation directe entre l'envahissement du GS et la dissémination métastatique des cellules tumorales à distance

#### **4. Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique :**

##### ***4-1/ Nomogrammes et scores prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS+***

Pour surmonter la tendance au traitement excessif, divers outils ont été identifiés pour prédire le risque de ganglions axillaires non sentinelles positifs en cas de GS+.

Si le score de prédiction du risque est faible, les patientes peuvent éviter en toute sécurité la dissection nodale axillaire. (115)

Les facteurs prédictifs de l'implication métastatique des GNS peuvent être divisés en deux catégories:

(1) caractéristiques des tumeurs du sein

(2) caractéristiques des ganglions lymphatiques sentinelles métastatiques.

Par conséquent, la plupart des modèles utilisent la taille et le nombre des tumeurs, ainsi que la charge des GS métastatiques comme variables. A ces facteurs robustes, certains modèles ajoutent d'autres variables dont la plus pertinente est l'invasion lympho-vasculaire indiquant le degré de propagation lymphatique de la tumeur. Cependant, six modèles ont intégré ce composant sans améliorer les résultats par rapport aux autres modèles. (116)

Le tableau ci-dessous identifie les facteurs pris en considération dans chaque modèle :

	Taille du GS+	Nbr de GS+	Nbr de GS-	EE C	Taille tumorale	ILV	Grade Nucléaire	Type histologique	Age	Récepteurs aux oestrogènes	ADP à l'échographie
MSKCC nomogramme (117) ≤10%		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓	
MDA score (118) (2à4) ≤0	✓			✓	✓	✓					
AXILLA Score (119) (0à4) ≤2	✓			✓	✓						
MAYO nomogramme (120) ≤10%	✓	✓	✓		✓						
TENON score (121) (0à7) ≤3.5	✓				✓						
Cambridge nomogramme (122) ≤10%	✓				✓						
Stanford nomogramme (123) ≤10%	✓				✓	✓					
SNUH score (124)		✓	✓		✓						✓
MOU modèle (1285)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
LJUBLJANA modèle (126)	✓	✓	✓		✓	✓					✓

EEC : Extension Extra- capsulaire ; ILV : Invasion Lympho-vasculaire

Tableau N°11 : Tableau illustrant les modèles prédictifs d'envahissement des GNS en cas de métastases des GS

Les systèmes de notation sont basés sur l'attribution de points pour les variables informatives. Les résultats sont comparés à un seuil qui permet de séparer les patients en groupes à faible risque ou à haut risque.

Une révision de ces modèles a indiqué que le modèle memorial Sloan Kettering Cancer Center (msKCC) développé par Van Zee et al Sur la base de facteurs clinicopathologiques étudiés pour prédire les métastases des GNS était performant malgré certaines limites.(127)

Ce modèle a été validé par un total de 373 cas, et la zone sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur était de 0,77, ce qui s'est avéré avoir une bonne valeur de diagnostique. (115)

Ce modèle fait intervenir huit variables :

- La méthode de détection des GS
- La taille de la tumeur primitive (de 0 à 9 cm)
- Le caractère multifocal (oui, non),
- Le type histologique associé au grade SBR (CCI grade 1, CCI grade 2, CCI grade 3 et CLI),
- Le nombre de GS - (de 0 à 14)
- Le nombre de GS+ (de 1 à 7)
- Le type histologique associé au grade SBR (CCI grade 1, CCI grade 2, CCI grade 3 et CLI)
- L'existence d'une invasion lympho-vasculaire (ILV) (oui, non),
- Le statut des récepteurs aux œstrogènes (présents, absents),

Deux situations sont possibles pour ce dernier point. En l'absence d'utilisation de la technique par cryocongélation (analyse HES standard, coupes sériées et IHC). En cas d'utilisation de la technique par cryocongélation, s'ajoute à ces trois items l'analyse par cryocongélation.

La probabilité d'envahissement des GNS peut être calculée facilement par les cliniciens via le site suivant : <http://www.mskcc.org/mskcc/html/5794.cfm>. (116)

Le calcul du score de Tenon implique trois variables:

- L'existence de macrométastases dans un GNS, et si les macrométastases sont présentes, alors 2 points sont attribués, sinon 0 point dans le cas contraire;
- La taille histologique de la tumeur invasive, pour laquelle 3 points sont donnés si la tumeur est supérieure à 20 mm, 1,5 point si la taille est comprise entre 10 et 20 mm et 0 point si elle est de 10 mm;
- Rapport entre le nombre de GS métastatiques et le nombre de GS récoltés, pour lequel 2 points sont donnés si le rapport est à 1. 1 point s'il est entre 0,5 et 1, et 0 point s'il est inférieur à 0,5.

L'addition des trois permet donc le calcul du score de Tenon.

A travers le nomogramme MSKCC et le score de Tenon, on définit donc deux groupes de risque :

- Groupe à faible risque métastatique des GNS: probabilité avec le MSKCC nomogramme  $\leq 10\%$  et un score de Tenon  $\leq 3,5$ .
- Groupe à risque métastatique élevé des GNS : probabilité avec le MSKCC nomogramme de  $>10\%$  et / ou score de Tenon  $>3,5$ .

6 modèles tels que les nomogrammes Memorial Sloan – Kettering Cancer Center (MSKCC), Tenon, MDA, Cambridge, Stanford et Mayo ont été largement validés dans différents pays.

Le MSKCC et Tenon score restent les plus adoptés dans plusieurs études.

#### ***4-2/ Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS dans notre étude***

Dans notre étude, plusieurs facteurs ont été étudiés :

#### *4-2-a/ Facteurs liés aux patientes :*

L'âge semble participer à l'envahissement des GNS, en effet l'âge moyen des patientes GNS+ est de 41.33 ans comparé à celui des GNS – qui est de 54 ans.

Un ATCD familial de cancer du sein contribue également à cette atteinte métastatique, constituant ainsi un pourcentage de 33.33 % des patientes et qui est nul pour les patientes GNS-.

La ménopause quant à elle n'a aucun impact sur cette invasion dans notre étude.

#### *4-2-b/Facteurs liés à la tumeur :*

- Taille tumorale :

Dans notre étude, le risque d'envahissement ganglionnaire est de 0% si la tumeur mesure moins de 10mm, un risque de 50 % si elle mesure entre 11 et 20mm et un risque de 50% si elle mesure plus de 20mm en cas de GNS+.

Ce risque est à 0% en cas de GNS- si la taille tumorale est inférieure à 10mm, à 25 % si la tumeur mesure entre 11 et 20 mm et à 75% si son plus grand diamètre dépasse les 20mm.

La taille tumorale n'est donc pas retrouvée comme un facteur prédictif d'envahissement des GNS dans notre série, cependant plusieurs études rapportent le risque élevé d'envahissement des GNS au fur et à mesure que la tumeur augmente de taille.

La taille de la tumeur primaire est l'un des indicateurs significatifs qui accroît l'incidence des métastases GNS, ceci a été démontré dans plusieurs études parmi lesquelles celle de Goyal et al où l'augmentation de la taille tumorale, le grade de la tumeur et le nombre de GS positifs étaient tous associés à une probabilité accrue de métastases des GNS. (128)

Joseph et al. ont signalé dans leur étude que la taille de la tumeur primaire constituait un facteur prédictif non négligeable d'envahissement des GNS. Ainsi, les

patientes atteintes de tumeurs T1a, T1b et T1c avaient respectivement des risques de 0%, 12% et 47% de métastases des GNS. (129)

Ozmen et al. ont également démontré que la taille tumorale > 2 cm était associée à un taux plus élevé d'implication aussi bien des GS que des GNS. (130)

- La présence d'embolies vasculaires :

Dans notre étude, la présence d'embolies vasculaires n'apparaît pas comme un facteur de risque d'envahissement des GNS avec un pourcentage de 33.33% pour les GNS+ comparé à 66.66% pour les GNS-.

Les résultats retrouvés dans la littérature diffèrent selon les études : Houvenaeghel par exemple avait des résultats identiques aux nôtres. (131)

En contrepartie, Asaga et al, et Viale et al rapportaient dans leur étude la présence d'embolies lympho-vasculaires comme étant un facteur de risque d'envahissement des GNS. (132-133)

- Le statut des récepteurs hormonaux :

Dans notre étude, les récepteurs hormonaux sont présents chez toutes les patientes du groupe GNS + ainsi que deux patientes du groupe de GNS -, le statut hormonal de la 3<sup>ème</sup> patiente restant indéterminé.

- Le type histologique et le grade SBR :

Le type histologique et le grade SBR de la tumeur primitive n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif d'envahissement des GNS ni dans notre étude ni dans la littérature. Goyal et al ont retrouvé une association significative entre le grade SBR et l'envahissement des GNS. (128)

- L'atteinte multiple :

Dans notre étude, l'atteinte multiple a été retrouvée dans le groupe GNS- plutôt que le GNS+. Une atteinte bilatérale est retrouvée chez une patiente.

L'atteinte multifocale est un facteur prédictif d'invasion des GNS en cas de GS métastatique qui a été pris en considération dans plusieurs nomogrammes, en l'occurrence le MSKCC nomogramme. Cependant, l'étude d'AMAROS qui a comparé la fréquence à laquelle les métastases des GNS sont observées dans le cancer du sein multiple et solitaire a trouvé une incidence plus élevée des GS+ dans le cancer du sein multiple que dans le solitaire, alors que le taux de GNS+ en cas de GS+ était le même dans les 2 groupes. (134)

- Autres caractéristiques :

La localisation tumorale était une variable non étudiée dans notre étude, mais n'a jamais été rapportée dans la littérature comme un facteur de risque indépendant d'envahissement des GNS.

L'expression de l'antigène Ki 67 et du récepteur HER-2, variables également non étudiées dans notre étude, n'ont pas été rapporté dans la littérature comme des facteurs prédictifs d'envahissement des GNS.

#### *4-2-c / Facteurs liés aux ganglions non sentinelles :*

- Taille des métastases dans le GS :

La taille de la métastase dans le GS est un facteur prédictif d'envahissement fréquemment retrouvé dans la littérature. Pour Barranger et al, une patiente dont le GS est envahi par une micrométastase a un risque de 14% d'envahissement des GNS, contre 40% si le GS est envahi par une macrométastase. (121)

Plusieurs autres études montrent la forte probabilité d'envahissement des GNS en cas de macrométastase du GS.

On cite l'étude de Asaga et al évoquée précédemment ; 8 GNS étaient positifs en cas de micrométastase du GS, contre 43 GNS positifs en cas de macrométastase du GS. (132)

Rutledge et al ont aussi rapporté dans leur étude un risque d'envahissement de 5% des GNS en cas de micrométastase contre 64% en cas de macrométastase. (135)

De même, Fournier et al. ont constaté que seule la maladie macrométastatique dans le GS était significativement associée à l'implication des GNS. Une seule patiente sur 21 patientes atteintes de GS micrométastatique avait des métastases des GNS contre 14 patientes sur 26 patientes atteintes de macrométastase ganglionnaires. (136)

L'étude de Tenon montre que son score semble particulièrement adapté aux patientes présentant des micrométastases ou des cellules isolées dans le GS, avec un taux d'identification de 81% et un taux de FN de 2,9%. C'est dans cette sous-population que les modèles semblent les plus intéressants car le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles est le plus faible. (116)

Pour le nomogramme du MSKCC, Alran et al. ont testé sa validité chez 588 patientes et ont trouvé qu'il était adapté pour les patientes avec macrométastases, et pas pour celle avec micrométastases et cellules tumorales isolées. (137)

- Nombres de GS métastatiques :

Plusieurs études montrent que le nombre de GS métastatiques est corrélé au risque d'envahissement des GNS.

Il a été démontré que le rapport nodal est un déterminant important pour prédire le risque de dissémination ganglionnaire aux GNS, comme l'ont établi plusieurs modèles et nomogrammes.

Wong et al. et Chu et al. ont tous les deux rapporté des taux élevés de positivité des GNS chez les patients où plus d'un GS était positif par rapport aux patients avec 1 GS positif (>1 GS+ : 50% et 51%, vs 1 GS+, 32% et 30%, respectivement). (138-139)

Le nombre de ganglions prélevés influence le taux de faux négatif. Dans une étude portant sur 662 patientes, Dabbs et al. ont trouvé que 97% des GNS+ l'étaient aussi dans les trois premiers ganglions examinés. Ils ont donc conclu que le nombre optimal de GS à prélever est de trois. Toutefois, l'ablation d'un trop grand nombre de ganglions sentinelles n'est pas sans risque et pourrait engendrer des complications axillaires ultérieures pour les patientes. (140)

- Ratio (Nombre de GS positifs / nombre de GS prélevés) :

Ce ratio est décrit et retrouvé comme facteur prédictif d'envahissement des GNS dans plusieurs études et fait partie des 3 variables à considérer pour calculer le score de Tenon.

Goyal et al. ont montré que si le nombre de GS métastatiques était supérieur au nombre de GS indemnes (ce qui correspond à un ratio  $> 0,5$ ), le risque d'envahissement des GNS était accru. (128)

### **5- Indications du curage complémentaire en fonction des résultats du GS :**

Le curage axillaire devrait être réalisé systématiquement dans les cas suivants :

- Tumeurs dont la taille est strictement supérieure à 5cm (T3, T4)
- Adénopathie cliniquement palpable ou échographiquement suspecte
- Echec de détection du ganglion sentinelle.
- Antécédent de procédure du ganglion sentinelle homolatérale

Deux études ACOSOG Z0011 menée en 2011 et IBCSG23-01 en 2013 admettent que le CA n'améliore pas la survie des patients avec GS négatif ou positif dans le cadre d'une maladie micrométastatique ou macrométastatique.

En effet, Giuliano et al. ont démontré dans l'étude ACOSOG Z0011 que la biopsie GS sans CA chez les patientes GS+ peut offrir un excellent contrôle régional pour certaines patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce traitées avec une thérapie conservatrice du sein et une thérapie systémique adjuvante.

Ainsi après une durée moyenne de 6.3ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la récurrence locale ou la récurrence régionale entre les patients positifs qui ont subi un CA et ceux qui ne l'ont pas été. Ces résultats suggèrent qu'aucune autre chirurgie axillaire n'est nécessaire chez les patientes sans adénopathie

décelable cliniquement avec une biopsie GS positive faite de cellules isolées ou de micrométastases.

De plus, le CA pourrait être épargné même chez les patientes présentant un GS macrométastatique avec un traitement adjuvant et une radiothérapie du sein atteint lorsque les patientes remplissent les critères d'éligibilité à savoir :

- Un nombre de ganglions sentinelles macrométastatiques  $\leq 2$  (1 N+/2N ou 2N+/3N) sans rupture capsulaire et indication de radiothérapie du sein quelque soit le type de traitement chirurgical (conservateur ou radical) et traitement adjuvant systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie)

En cas de macrométastases  $\geq 3$  ganglions positifs ou 1Nsn+/1Nsn ou 2Nsn+/2Nsn ou présence d'une effraction capsulaire quelque soit le nombre de GS prélevés un curage axillaire complémentaire s'impose.(141-142-143)

L'essai BCSG 23-01, mené de 2001 à 2010 à l'Institut européen d'oncologie(IEO), a inclus des patients avec une Taille <5 cm et des ganglions lymphatiques axillaires non suspects cliniquement. Les patientes avec GS+ micrométastatiques ou avec cellules tumorales isolées ont été réparties au hasard en deux groupes: un groupe où le CA a été réalisé et un deuxième où il n'a pas été réalisé.

Les patientes ont été suivies pendant une durée de 5 ans. Le taux de récurrence local du groupe sans CA était faible (<1%) et aucune différence statistiquement significative de survie entre les deux groupes n'a été observée. (144)

La Conférence de consensus de Saint-Gallena modifié les recommandations dans ce sens, conseillant aux gens d'éviter le CA pour les patientes atteints de GS micro-métastatique ou pauci-métastatique.

L'étude B32 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a également montré que l'abstention du CA en cas de GS indemnes a été validée et ce malgré un taux de faux négatif de 8 à 10 %. En effet, le taux de récurrence axillaire observé était faible (< 1 %), équivalent dans les deux groupes, tout comme la survie sans récurrence et la survie globale.(145-146)

D'autres études vont dans ce sens, et prouvent également la non-indication du CA en cas de micrométastase du GS. On en cite celles menées par Krag et al,

Mansel et al., Solà et al, et Gatzemeier W. et al... (78-145-147-148)

Pour les GS+ avec macrométastases, Il existe de nombreuses études multicentriques, dont AMAROS, dans lesquelles les patients avec un GS sont assignés au hasard pour effectuer une radiothérapie ou un curage axillaire. Dans cette étude, on a émis l'hypothèse que les deux méthodes peuvent garantir un bon contrôle régional et une bonne survie. (134)

Donker et al. ont aussi mis le point sur le contrôle locorégional de la radiothérapie et la dissection des ganglions lymphatiques axillaires en cas de GS+. Toutes les deux fournissent un contrôle excellent et comparable chez les patientes atteintes d'un cancer du sein primitif T1-T2 et sans adénopathie palpable. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la récurrence axillaire à 5 ans, et la survie globale. Cependant, il y avait une différence significative dans l'incidence et la gravité du lymphœdème en faveur du groupe de radiothérapie axillaire et GS.

Conformément à ces études, les patientes de notre étude présentant un GS + avec macrométastases et qui satisfaisaient tous les critères d'éligibilité de ACOSOG Z0011 à savoir un cancer du sein précoce T1 / T2, N0, M0, traité par une chirurgie mammaire conservatrice ou radicale avec un GS + sur deux ou deux GS + sur trois et sans effraction capsulaire ont bénéficié d'un traitement adjuvant par chimiothérapie et radiothérapie et abstention d'un curage axillaire complémentaire. Les patientes présentant un GS + sur un seul GS prélevé ou plus de deux GS + ou présence d'une effraction capsulaire quelque soit le nombre de GS prélevés ont eu un CA complémentaire.

3 patientes GS- ont eu un CA complémentaire immédiat et rentrent dans le cadre de la courbe d'apprentissage au début de l'étude.

## **6- Les complications de la technique du GS versus Curage axillaire :**

Les complications de la chirurgie du creux axillaire qu'elle soit traumatique comme le CA ou moins invasive comme la technique du GS peuvent survenir à court, moyen ou long terme.

La morbidité à long terme reste la plus invalidante et constitue un problème grave qui peut se voir chez les patientes atteintes de cancer du sein et ayant subi une dissection des ganglions axillaires. Les séquelles du CA peuvent se manifester par un lymphoedème constituant la complication la plus fréquente (50%), une douleur axillaire, mammaire ou thoracique, une hypoesthésie, un engourdissement et un picotement du sein, de l'aisselle et du bras, ou alors une impotence fonctionnelle de l'épaule ou du bras.

Bien que le CA ait fourni un bon contrôle local de la tumeur et ait garanti une stadification ganglionnaire optimale de la maladie, la biopsie des ganglions sentinelles est apparue comme une alternative effective au CA fournissant des résultats tout aussi fiables pour la stadification des ganglions lymphatiques, mais entraînant une réduction des complications à long terme.

Étant donné que la biopsie du GS nécessite moins de chirurgie traumatique du creux axillaire comparée au CA, il a été postulé qu'il en résulterait une réduction de la morbidité de l'épaule ou du bras.

L'essai randomisé de référence ALMANAC a comparé la morbidité des deux techniques chez un groupe GS versus un groupe avec curage axillaire. On a constaté une diminution significative du taux de paresthésies, et d'atteinte de la flexion ou de l'abduction de l'épaule, dans le groupe sentinelle ( $p < 0.001$ ). Le taux de lymphoedème post-opératoire est aussi diminué. (149)

L'incidence est de 5% dans le groupe GS contre 13% dans le groupe contrôle. L'étude de la qualité de vie montrait également une différence favorable en faveur du groupe GS dans les dix-huit mois suivant l'intervention ( $p > 0.001$ ).

Un certain nombre d'études cliniques ont déjà évalué les résultats après un suivi à court, moyen et long terme chez des groupes de patientes ayant bénéficié de CA et d'autres de la technique du GS.

Les résultats après le suivi à court terme étaient moins nets que prévu, cependant une étude réalisée par Khavanin et al en 2013 a montré que les complications postopératoires étaient significativement plus élevées dans la cohorte CA sur une analyse univariée.

Cette relation ne s'est pas vérifiée lorsque les comorbidités médicales et d'autres variables ont été incorporées dans un modèle multivarié. L'augmentation du taux de réadmission observée lors d'une analyse non ajustée n'est probablement pas due à la technique chirurgicale, mais plutôt aux différences inhérentes à la cohorte CA et biopsie de GS-, les patientes subissant un CA sont plus susceptibles d'être réadmisées simplement parce qu'elles sont plus malades au départ. (150)

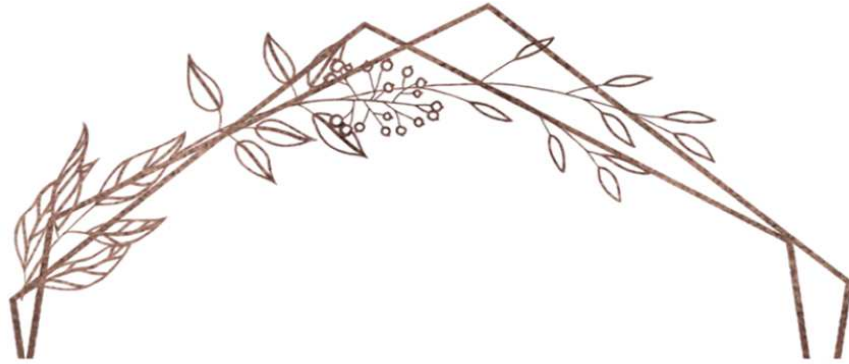
Quant au suivi à moyen et à long terme, plusieurs enquêteurs ont confirmé que la technique du GS entraînait une morbidité axillaire et une altération de la qualité de vie inférieure à celle du CA, ainsi qu'une moindre anxiété (128-145-151).

D'autres tels que Silberman et al et Rietman et al n'ont trouvé dans leur étude aucune différence significative entre les deux groupes (152-153).

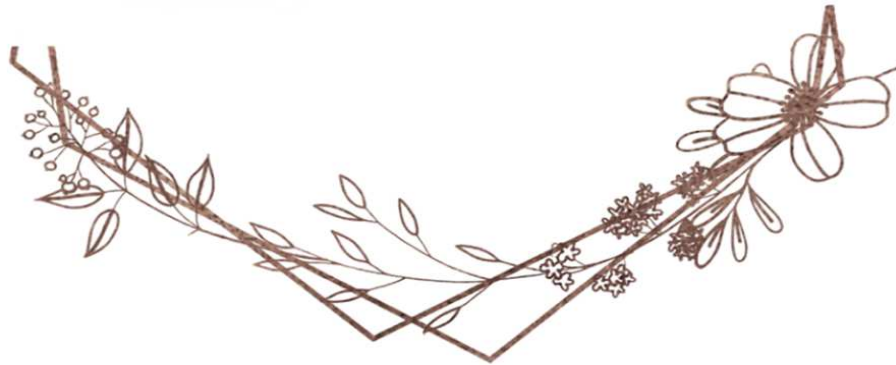
La morbidité qu'engendrent les deux techniques peut être accentuée par les traitements adjuvants et en particulier la radiothérapie.

En effet, L'étude menée par Schijven M et al a objectivé un risque de lymphoedème 5 fois plus faible chez les patientes avec biopsie du GS seule comparées à celles ayant fait un CA.

La radiothérapie à l'aisselle associée augmentait le risque de lymphoedème de 2,4 fois (13.9 %) chez les patientes ayant bénéficié d'un CA. Ce risque ne semblait pas augmenter chez les patientes ayant bénéficié de la technique du GS en cas de radiothérapie associée. (154)



## **CONCLUSION**



La biopsie du ganglion sentinelle a révolutionné la prise en charge du cancer du sein. Elle est devenue la procédure de stadification axillaire de choix pour de nombreux chirurgiens et a permis la mise en évidence de manière précise des ganglions axillaires chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce tout en réduisant la morbidité souvent observée dans les suites opératoires du curage axillaire.

Les détails techniques de la procédure ont été définis et il semble que la technique isotopique seule ou combinée à un colorant (bleu patenté ou vert d'indocyanine) puissent être utilisées pour identifier efficacement le GS. Diverses techniques d'injection ont été utilisées avec succès, et de nombreux facteurs qu'on pensait auparavant influencer la précision de la procédure se sont révélés être d'une importance limitée.

L'enjeu principal de cette technique est d'avoir un taux de faux négatif bas permettant de juger de la fiabilité des résultats obtenus. Ceci ne peut avoir lieu qu'après la sélection des patientes, le respect des indications de la technique et la réalisation d'une courbe d'apprentissage par toutes les équipes désirant adopter la lymphadenectomie sentinelle.

Au terme de notre travail, Les principaux facteurs prédictifs d'envahissement des GS étaient le type histologique, la présence d'emboles tumoraux, le grade SBR 3 et de récepteurs hormonaux.

Les autres facteurs tels que l'âge et la ménopause ne semblent pas participer à l'envahissement des GS chez les patientes incluses dans notre étude.

Pour surmonter la tendance au traitement excessif, plusieurs nomogrammes et scores ont été identifiés pour prédire le risque d'atteinte des GNS en cas de GS+. On en cite le nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et le score de Tenon utilisés par la majorité des équipes.

L'indication du curage axillaire a été remise en cause en cas de ganglion sentinelle métastatique : en cas de micrométastases ou de cellules tumorales isolées.

En cas de pauci-macrométastases c'est-à-dire 1 GS + sur deux ou 2 GS+ sur trois et sans effraction capsulaire l'abstention du CA complémentaire est devenu la règle à condition d'y associer un traitement adjuvant par chimiothérapie et radiothérapie.

Le lymphoedème et les dysesthésies des membres supérieurs représentent les principales séquelles à moyen et à long terme de la chirurgie axillaire traumatique. Ils sont rarement observés en cas d'intervention mini-invasive du creux axillaire et en l'occurrence la technique du ganglion sentinelle.

La procédure sentinelle reste une avancée notable pour l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce. Elle améliore leur qualité de vie comparée au curage axillaire. Cependant, la collaboration entre les différents intervenants de façon pluridisciplinaire en vue de la perfectionner doit se faire en permanence.

## RESUME

**Titre :** La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, à propos de 35 cas.

**Auteur :** EL ARARI Nihal

**Rapporteur :** Pr. EL HANCHI Zaki

**Mots clés :** Ganglion sentinelle – Cancer du sein – Curage axillaire

La technique du GS constitue une alternative au curage axillaire standard pour l'évaluation du statut ganglionnaire des patientes présentant un cancer du sein invasif à un stade précoce.

Les objectifs de notre travail, à partir d'une série rétrospective de 35 cas, entre mars 2003 et juin 2019 au niveau du service de Chirurgie Cheikha Fatma à l'Institut National d'Oncologie du CHU de Rabat étaient d'évaluer la technique du GS et sa faisabilité, d'avoir un regard critique sur la procédure et de déterminer son impact sur la décision thérapeutique.

L'âge moyen des patientes était de 51,25 ans. L'atteinte du sein gauche concernait 65.71 % des cas, le droit dans 34.28 % et l'atteinte bilatérale a été diagnostiquée chez une seule patiente. La taille tumorale clinique moyenne était de 2,57 cm et se voyait dans notre étude essentiellement au niveau du QSE (62.85%).

14.28% ont bénéficié d'une détection du GS par la méthode colorimétrique et 85.71% par la méthode isotopique.

Le GS était positif dans 31.42% des cas et l'histologie chez toutes les patientes GS+ a objectivé la présence d'un CCI. Ce dernier était également prédominant en cas de GS- avec un taux de 83.33%. Les RH étaient positifs dans 79,31%, les embolies vasculaires étaient présents dans 12,5% et le taux d'identification était de 100% avec un taux de FN à 0%.

Les macrométastases ganglionnaires représentaient 81,81% des cas GS + et 9.09% des GS+ étaient micrométastatiques ou faites de cellules tumorales isolées.

Chez 9 patientes avec macrométastases, 6 ont eu un CA complémentaire tandis que pour les trois autres, il y a eu abstention du CA.

65.71% ont eu une chirurgie conservatrice de type tumorectomie et 22.85% ont bénéficié de mastectomies. Les traitements adjuvants associés (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée) ont été instaurés à la suite d'une décision multidisciplinaire.

Le statut des RH et la présence d'embolies vasculaires étaient les deux facteurs communs prédictifs d'envahissement aussi bien des GS+ et des GNS en cas de GS+.

14.28% des patientes ont présenté des récurrences tumorales locales après des périodes allant d'1 mois à 5 ans, dont 5.71 % étaient GS+ et 8.57 % étaient des GS-. Aucun cas de récurrence axillaire n'a été enregistré.

## ABSTRACT

**Title:** The sentinel lymph node biopsy in breast cancer, about 35 cases

**Author:** EL ARARI Nihal

**Reporter:** Pr. EL HANCHI Zaki

**Keywords:** Sentinel lymph node – Breast cancer – Axillary dissection

The GS technique is an alternative to standard axillary dissection for assessing the lymph node status of patients with early invasive breast cancer.

The objectives of our work, from a retrospective series of 35 cases, between 2003 and 2019 in the Surgery J department at the National Institute of Oncology of the University Hospital of Rabat were to evaluate the technique of the GS and its feasibility, to take a critical look at the procedure and determine its impact on the therapeutic decision.

The average age of the patients was 51.25 years. The involvement of the left breast affected 65.71% of the cases, the right in 34.28% and the bilateral tumor localization was diagnosed in a single patient. The average clinical tumor size was 2.57 cm and was seen mainly at the upper outer quadrant (62.85%)

The GS was positive in 31.42% of the cases and the histology in all the GS + patients objectified the presence of a CCI. The CCI was also predominant in the case of GS- with a rate of 83.33%. RH was positive in 79.31%, lymphovascular invasion was present in 12.5% and the identification rate was 100% with a 0% false negative rate. Lymph node macrometastasis represented 81.81%, 9.09% of GS + were micrometastatic or made from isolated tumor cells. Axillary dissection was only performed in patients with macrometastasis, and was positive in 33.33% of cases.

65.71% had conservative tumorectomy surgery while 22.85% of the other patients underwent mastectomies associated with adjuvant treatments following a multidisciplinary decision.

The HR status and the presence lymphovascular invasion were the two common predictors of invasion of both GS + and GNS in cases of GS +.

14.28% presented tumor recurrences after periods ranging from 1 month to 5 years, of which 5.71% were GS + and 8.57% were GS-.

## ملخص

**العنوان:** تقنية العقدة الحارسي سرطان الثدي، بصدد 35 حالة.

**المؤلف:** العرعارينهال

**المشرف:** الأستاذ الحنشيالزافي

**الكلمات الأساسية:** العقدة الحارس - سرطان الثدي - تشريح الإبط

تعتبر تقنية العقدة الحارس بديلاً للتشريح الإبطي لتقييم الحالة المفوية عند المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي المبكر.

ولتقييم تقنية العقدة الحارس و جدواها ، قمنا بالقاء نظرة نقادة على الاجراء وتحديد تأثيره على القرار العلاجي عند 35 مريضة تم تشخيصها بسرطان الثدي المبكر ما بين مارس 2003 و يونيو 2009 على مستوى قسم جراحة الشيخة فاطمة في المعهد الوطني للأورام بالمستشفى الجامعي بالرباط.

كان متوسط عمر المرضى 51,25 سنة، و تمت تسجيل إصابة الثدي الأيسر في 65,71٪ من الحالات ، و إصابة الثدي الأيمن في 34,28٪ من الحالات. أما إصابة كلا الثديين فقد خصت مريضاً واحداً فقط. كان متوسط حجم الورم السريري 2,57 سم وشوهد في دراستنا بشكل رئيسي على مستوى الربع الخارجي العلوي للثدي (62,85٪).

استفاد 14,28٪ من الكشف عن العقدة الحارس بواسطة الطريقة اللونية و 85,71٪ باستخدام طريقة النظائر.

كانت نتائج اختبار العقدة الحارس ايجابية في 31,42٪ من الحالات

فأبرزت نتائج التشريح عن أنسجياً سائداً، و هو اختراق سرطاناً أفنية، إذ لوحظ في كحالات ايجابية العقدة الحارس، وفي 83,33٪ في حالة سلبية.

كانت المستقبلات الهرمونية ايجابية في 79,31٪ من الحالات و الانصمام الوعائي موجوداً في 12,5٪ من الحالات. بالنسبة لمعدل التحديد، فقد حددت نسبة 10٪ دون أية حالة سلبية خاطئة.

وبعد التحليل للمجهري للعقد الحارس ايجابية التيتماستتصالها ، مثلت الانبثانات الضخمة 81,81٪ من الحالات، و كانت 9,09٪ المتبقية تحتوي على انبثانات مجهرية أو خلايا سرطانية معزولة

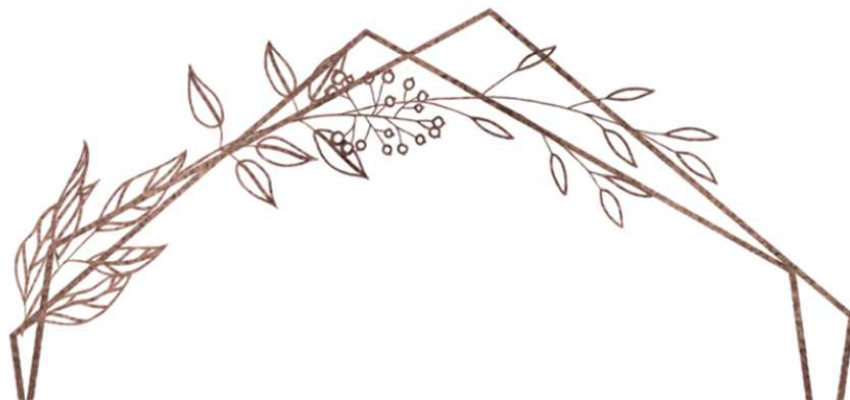
نتيجة لذلك ، استفادت 6 مريضات من بيننا التسعة ذوات العقد المحتوية على انبثانات ضخمة من التشريح الإبطي، و تما الامتناع عن ذلك عند الثلاثة الأخرى

65,71٪ منهم خضعوا لعملية جراحية محافظة باستئصال الورم، بينما خضع 22,85٪ لاستئصال كامل للثدي

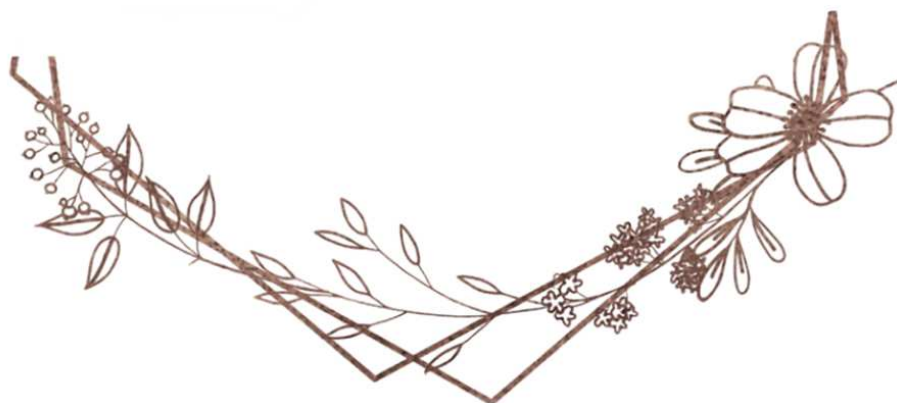
بدأت العلاجات المساعدة المرتبطة (العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني...) بعد قرار متعدد التخصصات.

كان حضور المستقبلات الهرمونية ووجود انصمام الأوعية المنبثانات المشتركة كان لغز و كلمنا العقدة الحارس ، و كذا العقد غير الحارس في حالة ايجابية هذه الأخيرة.

تم الكشف عن عودة سرطان الثدي عند 14,28٪ من المريضات بعد فترة انتتار او حامين شهر وخمس سنوات ونغزو الإبطين، 05,71٪ منهن كان لهن عقد حارس ايجابية ، و 8,57٪ كانت سلبية.



## **ANNEXES**



## **Annexe 1(155)**

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

### **Tumeur Primaire T**

**Tx**: la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

**NB** : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur < ou = 2 cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur < ou = 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur < ou = 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur < ou = 2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur < ou = 5 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b

- T4d : cancer inflammatoire

### **Ganglions lymphatiques régionaux pN**

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $<$  ou  $=$  0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $>$  0,2 mm et  $<$  ou  $=$  2 mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en d'envahissement ganglionnaire axillaire.

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sousclaviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

#### **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance  
M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

#### **Classification par stadeUICC**

**0**Tis N0 M0

**I** T1 N0 M0

**IIA** T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

**IIB** T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

**IIIA** T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

**IIIB** T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

**IIIC** Tous T N3 M0

**IV** Tous T Tous N M1

## **Annexe 2 : (156)**

### **Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)**

Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :

- **Architecture :**

1. La tumeur comprend que des tubes
2. Partiellement tubulaires
3. La tumeur ne comprend aucun tube

- **Atypies cytonucléaires :**

1. Noyaux réguliers monomorphes
2. Atypies modérées
3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées

- **Nombre de mitoses :**

Le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

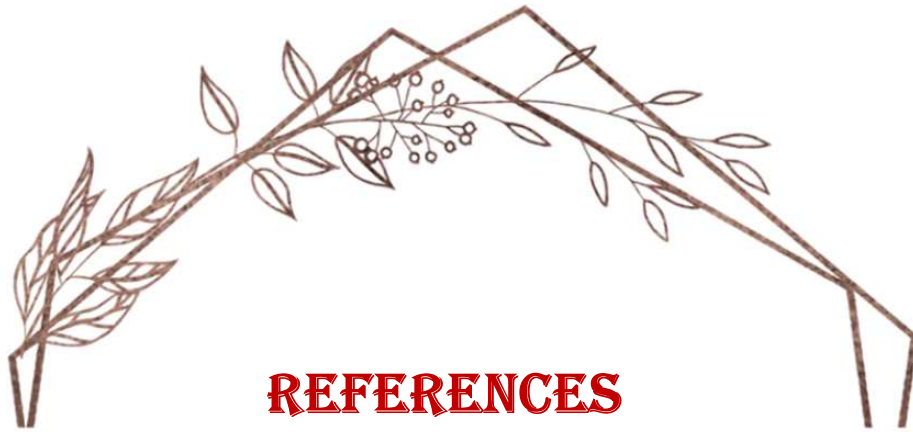
L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

Grade I : 3,4,5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.



## **REFERENCES**

## **BIBLIOGRAPHIQUES**



- (1) Puygrenier M. Le GS dans le cancer du sein. Expérience du Centre Alexis Vautrin. Thèse de doctorat en médecine. Nancy. 2006 )
- (2) <http://www.breastcancerstudyandsupport.org/lymph-nodes-lymphedema.html>
- (3) <http://medsein.e-monsite.com/pages/information-medicale/senologie/ganglion-sentinelle-ou-lymphadenectomie-selective-sentinelle-axillaire.html>
- (4) Gould AE, Winship T, Philibin PH, Kerr HH. Observations on a « seninel bode » in cancer of the parotid. Cancer 1960 ; 13 : 77-8)
- (5) Cabanas, An approach for the treatmentof penile carcinoma. Cancer 1977 ;39 ;456-66)
- (6) KragDN ,Weaver DL, Alex JC, Fairban JT .Surgical resectionandradiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma prob.surg.pncol.1933;2:3359)
- (7) Giuliano AE ,Kirgan DM, Guenther JM , Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomie for breast cancer . Ann Surg . 1994 ; 220 :391-401)
- (8) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996 ; 276 (22) : 1818-22)
- (9) <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UEobstetrique/glandemmaire/site/html/cou rs.pdf>

- (10) Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : Apport de la technique du lymphoeud sentinelle. *Annales de chirurgie*. Volume 131, Issue 10, Decembre 2006 : 608-615
- (11) Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson;1932
- (12) Sappey C. Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris: Delahaye; 1885
- (13) Kane, A., Frey, C., & Villet, R. (2013). Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires. *Oncologie*, 15(6), 277–283.
- (14) Villet R (2007) In: Brettes JP, Mathelin C, Gairard B, Bellocq JP (eds) Cancer du sein. Masson, pp. 164–74
- (15) Caplan (1975) Anatomical revision of the lymphatic system of the mammary gland (200 cases). *Bull Assoc Anat (Nancy)* 59 (164): 121–37
- (16) Ludwig J. Über Kurschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogen Krebsmetastasierung. *Pathol Microbiol* 1962; 25:329-34.
- (17) <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/the-anatomical-structure-of-the-lymph-node-vector-13590663>
- (18) Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA et al. Identification and biopsy of the sentine1 lymph node in breast cancer. *Eu?-J.Surg. Oncol.* 1998;24:427-30.

- (19) <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/axillary-lymph-node-dissection/?region=ab>
- (20) <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/staging/?region=on>
- (21) Barranger E, Grahek D, Antoine M, Talbot J.N, Uzan S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : technical aspects and results. *Annales de chirurgie* 128 (2003) 144-149 .
- (22) Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81–9.
- (23) Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000;191:479–89
- (24) Kenzo Shimazu, MD, Yasuhiro Tamaki, MD, Tetsuya Taguchi, MD, Yuuki Takamura, MD, and Shinzaburo Noguchi, MD, Osaka, Japan Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer
- (25) Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1953;33:71-8.), 23 (Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, Park OK, Humphreys JW Jr. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965;162:221-6.

- (26) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer: a multi-center validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6
- (27) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6
- (28) Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-35.
- (29) Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34:204–5.
- (30) Lavoue V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15: 2556–61.
- (31) Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004;91: 1575–7.

- (32) Mise au point sur le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer invasif du sein en 2009 ,Eric GUILLO, Charles COUTANT, Corinne BÉZU, Yann DELPECH Olivier MARPEAU, Emile DARAI, Serge UZAN, Roman ROUZIE
- (33) Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer .Am J Surg 2005 ; 189(2) ; 236-9.)
- (34) Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients . surg oncol 2001 ; 76(2) 144-56
- (35) Reyes FJ, Noelck MB, Valentino C , Grasso- Lebeau L, Lang JE. Complications of methylene blue dye in breast surgery : case reports and review of the literature J cancer 2011 ; 2 :20.
- (36) Govaert GA , Oostenbroek RJ , Plaisier PW . prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer .Eur.J.Surg.Oncol 2005 ; 31 : 373-5
- (37) Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein  
M. Benamor \*, C. Nos, P. Fréneaux, K.B. Clough Département d'imagerie médicale, service de chirurgie générale à orientation sénologique, service d'anatomopathologie, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
- (38) <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/ganglion-sentinelle.html>
- (39) <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/ganglion-sentinelle.html>

- (40) Cohen E, Bricou A, Boujnah J, Barranger E. Focus on methods for detection of sentinel nodes in breast cancer. *Gynecology Obstetric and fertility* (2015)
- (41) De Pitray A. Ganglion sentinelle micrométastatique et carcinome canalaire infiltrant : Intérêt d'un curage axillaire de complément ? Thèse pour diplôme d'état de Docteur en médecine. 2013
- (42) Centre de médecine nucléaire de Creil et de complègne
- (43) Complementarity of Blue Dye and Isotope in Sentinel Node Localization for Breast Cancer: Univariate and Multivariate Analysis of 966 Procedures Hiram S. Cody III, MD, Jane Fey, MPH, Tim Akhurst, MD, Melissa Fazzari, PhD, Madhu Mazumdar, PhD, Henry Yeung, MD, Samuel D.J. Yeh, MD, and Patrick I. Borgen, MD
- (44) Thill M, Kurylcio A, Welter R , van Haasteren V , Grosse B , Berclaz G et al . the central- European SentiMagstudy : sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs radioisotope. *The breast* 2014 ;23(2) :175-9.
- (45) Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J SurgOncol EJSO* 2015;41(1):46–51
- (46) Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, et al. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann SurgOncol* 2011;18(12):3422

- (47) Utilisation du vert d'indocyanine en chirurgie sénologique et reconstruction mammaire S.Struk , F.Honart, Q.Qassemyar ,N.Leymarie ,B.Sarfati ,H.Alkhashnam ,C.Mazouni,F.Rimareix,F.Kolb 2017
- (48) Classe JM. La technique du GS appliquée au carcinome mammaire infiltrant. Thèse de doctorat en médecine. 2006
- (49) Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *CathetCardiovascDiagn*1989;17(4):231–3.
- (50) Coufal O, Fait V. Use of indocyanine green and the Hyper Eye system for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer within a population of European patients : a pilot study. *WorldJSurg Oncol* 2016;14:299.
- (51) Sugie T, Kinoshita T ,Masuda N , Sawada T , Yamauchi A , Kuroi K et Al . Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer .*Ann SurgOncol* 2016 ; 23 :44-50
- (52) J.Zeitoun , G Babin , JF Lebrun Ganglion sentinelle et cancer du sein : où en est-on en 2019?)
- (53) Sever AR, Jones S, Cox K, Weeks J, Mills P, Jones P. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. *Br J Surg*2009;96(11):1295–9.

- (54) Pic E. Localisation des ganglions sentinelles au moyen de quantum dots. Application au cancer du sein [Internet]. Université Henri Poincaré - Nancy I; 2009
- (55) Helle M, Cassette E, Bezdetnaya L, Pons T, Leroux A, Ple´nat F, et al. Visualisation of sentinel lymph node with indium-based near infrared emitting Quantum Dots in a murine metastatic breast cancer model. *PLoS One* 2012;7(8):e44433.
- (56) Alam F, Yadav N. Potential applications of quantum dots in mapping sentinel lymph node and detection of micrometastases in breast carcinoma. *J Breast Cancer* 2013;16(1):1–11.
- (57) Erpelding TN, Kim C, Pramanik M, Jankovic L, Maslov K, Guo Z, et al. Sentinel lymph nodes in the rat: noninvasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. *Radiology* 2010;256(1):102–10.
- (58) De Mascarel I, MacGrogan G( strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer .Point of view of the institutBergonié) *Ann pathol.*2003
- (59) Intérêt de l'examen extemporané du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Etude rétrospective sur 293 patientes  
N.Hoen\*,L.Pral,F.Golfier 2016
- (60) J. Ben hassouna, T. Bouzid, A. Chkir, N. Kadri, A. Goucha, I. Slim, H. Boussen, A. Gamoudi, M. Hechiche, T. Ben Dhiab, K. Rahal et al. Sentinel node in breast cancer. *Bull cancer* vol. 97. 2010

- (61) Krag D, Harlow S, Julian T. Breast cancer and the NSABP-B32 sentinel node trial. *Breast Cancer* 2004; 11 :221-4.
- (62) <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2460/23428>
- (63) Bloom H. J., Richardson W. W., Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years, *Br J Cancer*. 1957; 11(3): 359-77
- (64) Elston C. W., Ellis I. O., Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, *Histopathology*. 1991; 19(5):403-10
- (65) Rusiecki J. A., Holford T. R., Zahm S. H., et al., Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status, *Cancer Detect Prev*. 2005; 29(5): 419-26
- (66) Pritchard K. I., Shepherd L. E., O'Malley F. P., et al., HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy, *N Engl J Med*. 2006; 354(20): 2103-11.
- (67) Azambuja E , Cardoso F , de Castro jr G et al. ki67 as prognostic marker in early breast cancer a meta analysis of published studies involving 12155 patients
- (68) Stuart-Harris R, caldas C ,pinder SE , pharaoh proliferation markers and survival in early breast cancer a systemic review and meta analysis of 85 studies )

- (69) Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein F. Vasseur, M.-C. Baranzelli, C. Fournier J. Bonneterre Département de sénologie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59020 Lille, France)
- (70) Guliano AE , Haigh PI , Brennan MB , Hansen NM , Kelley MC , Ye W et al . Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer *clin oncol* 2000 18(13) :2553-2559)
- (71) Van der Zee A Getal.Sentinel node dissection is safe in the treatment of early cancer.*JClinOncol*2008;26(6):884-9.
- (72) Borgstein PJetal.Sentinel lymph node biopsy in breast cancer:guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gammaprobe detection. *Jam Coll Surg* 1998;186(3):275-83
- (73) Veronesi Uetal.Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.*Lancet*1997;349(9069):1864-7.
- (74) Kuehn T, Bauerfeind I ,Fehm T, Fleige B , Hausschild M, Helms G , et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective , multicentre cohort study . *LandcetOncol* 2013 ; 609-18
- (75) Boughey JC , suman VJ , Mittendorf EA , Ahrendt GM, Wilke LG , Taback B et al.Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node- positive breast cancer ; the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial *JAMA* 2013 1455-61

- (76) Mc-Masters KM, Wong SL, Chao Cetal. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234: 292 – 300.
- (77) MHAMDI Z. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein , à propos de 40 cas , sujet de thèse
- (78) Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy : The ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 (3 Suppl) : 211S-5S
- (79) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7703-7720
- (80) Mamounas EP, Brown A, Anderson S , Smith biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B -27. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(12) :2694-702.
- (81) Classe J-M ,Bordes V , Campion L , Mignotte H , Dravet F , Leveque J , et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer : results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante , a French prospectiv multicentric study. *J Clin Oncol* 2009 ;27(5) :726-32
- (82) Martha Duraes, Eugénie Guillot, Julien Seror, Nicolas Pouget, Roman Rouzier  
Ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein , Institut Curie, hôpital René-Huguenin, service de chirurgie sénologique et gynécologique, site Saint-Cloud, 35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud, France 2017

- (83) Javan H, Gholami H, Assadi M, FaniPakdel A, Sadeghi R, Kehtgar M. The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion : systematic review and meta-analysis of literature. *J Am Coll Surg* 2012; (38) : 95- 109
- (84) Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A et al. (2006) Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy- a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 24(21): 3374-80.
- (85) Ganglion sentinelle et tumeurs multifocales–multicentriques : une technique valide? G. Houvenaeghel\* , M.Cohen ,C.JauffretFara , E.Chéreau Ewald, M.Bannier, S.Rua Ribeiro, M.Buttarelli,E.Lambdaudie
- (86) Giard S , Chauvet MP, penel N , Mignotte H , Martel P, Tunon de Lara C et al. Feasability of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer : results of a french prospective multi- institutional study (IGASSU 0502) .*Ann Oncol* 2010 ; 21 (8) :1630-5
- (87) Mosbah R, Raimond E, Pelissier A, Hocedez C, Graesslin O. Pertinence de la procédure du ganglion sentinelle dans les cancers du sein multifocaux et multicentriques. *Gynecologieobstetrique et fertilité*. Volume 43, Issue 5, May 2015, Pages 375–382
- (88) Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hunz.Pathol.* 2002;33:579-89

- (89) Bobin JY, Spirito C, Isaacs, Zinzindohoue C, Joule A, Khaled M et al. [Lymph node mapping and axillary sentinel lymph node biopsy in 243 invasive breast cancers with no palpable nodes. The south Lyon hospital center experience]. *Ann.Chir* 2000; 125:861-70.
- (90) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galiberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003 ; 349 : 546-53.
- (91) Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technecium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann.Surg.* 2001 ; 233 : 51-9
- (92) Saint-Paul de Vence. Recommandations pour la pratique clinique « Cancer du sein » : Le traitement de l'aisselle 2005TLSTPAUL270705.doc : 10-26.
- (93) Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J.Am.Coll.Surg.* 2001 ; 193 : 593-600
- (94) Classe JM, Curtet C, Champion L, Rousseau C, Fiche M, Sagan C et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.*2003 ; 29 : 426-33
- (95) Helyer LK, Varnic M, Le LW, et al. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* 2010;16:48-54

- (96) Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002; 88-91
- (97) Gawlick, U., Mone, M. C., Nelson, E. T., Hansen, H. J., & Nelson, E. W. (2010). Success in sentinel lymph node procedures in obese patients with breast cancer. *The American Journal of Surgery*, 200(6), 707–711.
- (98) Murawa D, Hirche C, Dresel S, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96:1289-94.
- (99) Clinical value of postoperative sentinel lymph node biopsy Zhixian He1#, Yi Zhou2#, Feiran Wang1, Qian Xu1, Wei Zhang1, Xiaojian Ni3, Sujie Ni 2019.
- (100) Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:467–71
- (101) U. Toh ,N. Iwakuma ,M. Mishima ,M. Okabe , S. Nakagaw , Y. Akagi Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time imaging in breast cancer
- (102) Barranger, E., Grahek, D., Antoine, M., Talbot, J. ., & Uzan, S. (2003). Le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : aspects techniques et résultats. *Annales de Chirurgie*, 128(3), 144–149.

- (103) Bergkvist, L., Frisell, J., Liljegren, G., Celebioglu, F., Damm, S., & Thorn, M. (2001). Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *British Journal of Surgery*, 88(12), 1644–1648.
- (104) McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: a proposal. *Cancer* 2002;95:15–20
- (105) Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):732–67
- (106) Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109(7):1255–63
- (107) Piñero-Madrona A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez Cunchillos F, et al. Super paramagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer : a comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(8):991–7
- (108) Ahmed M, Anninga B, Goyal S, Young P, Pankhurst QA, Douek M, et al. Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer (MagSNOLL Trial). *Br J Surg* 2015;102(6):646–52.
- (109) Classe J-M. Sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma ;2018 , 26 août 2018.

- (110) Jinno, H., Ikeda, T., Asaga, S., Muto, T., Kitagawa, Y., Fujii, H., Kitajima, M. (2005). Increasing age does not affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients. *The American Journal of Surgery*, 190(1), 51–54.
- (111) Holm-Rasmussen, E. V., Jensen, M.-B., Balslev, E., Kroman, N., & Tvedskov, T. F. (2019). Risk factors of sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: A nationwide study. *The Breast*, 42, 128–132.
- (112) Majid, S., Rydén, L., & Manjer, J. (2018). Predictive factors for sentinel node metastases in primary invasive breast cancer: a population-based cohort study of 2552 consecutive patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1).
- (113) Mattes, M. D., Bhatia, J. K., Metzger, D., Ashamalla, H., & Katsoulakis, E. (2015). Breast Cancer Subtype as a Predictor of Lymph Node Metastasis according to the SEER Registry. *Journal of Breast Cancer*, 18(2), 143.
- (114) Ozemir, I. A., Orhun, K., Eren, T., Baysal, H., Sagiroglu, J., Leblebici, M., ... Alimoglu, O. (2016). Factors affecting sentinel lymph node metastasis in Turkish breast cancer patients: Predictive value of Ki-67 and the size of lymph node. *Bratislava Medical Journal*, 117(08), 436–441. doi:10.4149/bll\_2016\_085
- (115) A.Syed,s.eleti,v.kumar,a.ahmad,h.thomas. Validation of Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram to detect non-sentinel lymph node metastases in a United Kingdom cohort , *G Chir Vol. 39 - n. 1 - pp. 12-19* January-February 2018

- (116) Coutant, C., Olivier, C., Lambaudie, E., Fondrinier, E., Marchal, F., Guillemin, F., Rouzier, R. (2009). Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(17), 2800–2808.
- (117) An Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1140–5
- (118) Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248–54.
- (119) Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004;70:101–5.
- (120) Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190:543–50
- (121) Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:113–9
- (122) Pal A, Provenzano E, Duffy SW, et al. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008;95:302–9

- (123) Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66
- (124) Cho J, Han W, Lee JW, et al. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparison with other scoring systems. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2278–86.
- (125) Coufal O, Pavlik T, Fabian P, et al. Predicting Non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population. *Pathol Oncol Res* 2009.
- (126) Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, et al. Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:357–66.
- (127) van Zee KJ, manasseh dm, Bevilacqua JI, BoolbolsK, feyJv, Tan IK, Borgen Pi, Cody Hs, Kattan mw. a nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *annals of surgical oncology*. 2003 nov1;10(10):1140-51
- (128) (Goyal, A., Douglas-Jones, A., Newcombe, R. ., & Mansel, R. . (2004). Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 40(11), 1731–1737.

- (129) K.A. Joseph, M. El-Tamer, I. Komenaka, A. Troxel, B.A. Ditkoff, F. Schnabel Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis Arch Surg, 139 (2004), pp. 648-651
- (130) V. Ozmen, H. Karanlik, N. Cabioglu, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer Breast Cancer Res Treat, 95 (2006), pp. 1-6
- (131) Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1814-22
- (132) Asaga S., Kinoshita, T., Hojo, T., Jimbo, K., & Yoshida, M. (2015). Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients With Clinically Node-Negative Ipsilateral Multiple Breast Cancer Treated With Total Mastectomy. Clinical Breast Cancer, 15(5), 362-369.
- (133) Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Annals of surgery. 2005 Feb;241(2):319-25
- (134) Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial: identification rate and nodal outcome. Eur J Cancer 2013; 49:2093-100.

- (135) H. Rutledge, J. Davis, R. Chiu, M. Cibull, Y. Brill, P. McGrath, et al. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection *Mod Pathol*, 18 (2005), pp. 762-768
- (136) K. Fournier, A. Schiller, R.R. Perry, C. Laronga. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection *Ann Surg*, 239 (2004), pp. 859-865
- (137) Alran S, DeRycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;25:3670—9.
- (138) S.L. Wong, M.J. Edwards, C. Chao, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes *Arch Surg*, 136 (2001), pp. 563-568
- (139) K.U. Chu, R.R. Turner, N.M. Hansen, M.B. Brennan, A. Bilchik, A.E. Giuliano. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection *Ann Surg*, 229 pp. 536-541
- (140) Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J*. 2004 ; 10 : 186-9.
- (141) A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman, P.D. Beitsch, P.W. Whitworth, P.W. Blumencranz, et al., Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial, *JAMA* 305 (6) (2011) 569e575.

- (142) Van la Parra, R. F. D., Peer, P. G. M., Ernst, M. F., & Bosscha, K. (2011). Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 37(4), 290–299.
- (143) Loza, C. M., Mandó, P., Ponce, C., Coló, F., Fabiano, V., ... Loza, J. (2018). Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients with ACOSOG Z0011 Criteria. *Breast Care*.
- (144) Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrída, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., ... Veronesi, U. (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 14(4), 297–305.
- (145) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33
- (146) Zhou, Y., Huang, X., Mao, F., Lin, Y., Shen, S., Guan, J., ... Sun, Q. (2019). Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer with metastasis in the sentinel node. *Medicine*, 98(1), e13916.)
- (147) Solà M, Alberro JA, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multi center clinical trial. *AATRM: 048/13/2000* 2012 10.1245.

- (148) Gatzemeier W, Mann GB, et al. Which sentinel lymph node (SLN) positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection (ALND)-ACOSOG Z0011 results and beyond. *The breast*. 2013 10.1016.
- (149) Fleissig A, Fallowfield Li , Langridge CI , johnson L, Newcombe RG , Dixon JM et al. Post operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer .2006 ;95(3) :279-293
- (150) Khavanin, N., Gart, M. S., Berry, T., Thornton, B., Saha, S., & Kim, J. Y. S. (2013). Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Lymphadenectomy in Patients Treated with Lumpectomy: An Analysis of Short-Term Outcomes. *Annals of SurgicalOncology*, 21(1), 74–80.
- (151) Del Bianco, P., Zavagno, G., Burelli, P., Scalco, G., Barutta, L., Carraro, P., De Salvo, G. L. (2008). Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella–GIVOM Italian randomised clinical trial. *European Journal of SurgicalOncology (EJSO)*, 34(5), 508–513.
- (152) Silberman AW, McVay C, Cohen JS, et al.: Comparativemorbidity of axillary lymph node dissection and the sentinellymph node technique: Implications for patients with breastcancer. *Ann Surg* 2004;240:1–6

- (153) Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al.: Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for Stage I or II breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:690–696
- (154) Schijven, M. P., Vingerhoets, A. J. J. M., Rutten, H. J. T., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Roumen, R. M. H., van Bussel, M. E., & Voogd, A. C. (2003). Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(4), 341–350.
- (155) <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/base-documentaire/TNM.pdf>
- (156) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html>

## *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 جاعلتنا صحة مريضه هدفي الأول.
  - < وأن لا 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 سياسي 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 ومقسمتنا 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: 231

سنة: 2020

تقنية العقدة الحارسفي سرطان الثدي،  
بصدد 35 حالة.

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

السيد (ة): العرعاري نهال  
المزداد (ة) في: 15 نونبر 1994 بالرباط  
لنيل شهادة دكتور في الرباط

الكلمات الأساسية: العقدة الحارس - سرطان الثدي - تشريح الإبط .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس و مشرف

السيد: الحنشي زكي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: الخنوسي بسمة

أستاذة في طب التشريح الدقيق

السيدة: لمرابطي هند

أستاذة في علم الأورام الطبية

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في العلاج الإشعاعي للأورام

أعضاء