

**LE LYMPHOEDEME DU MEMBRE SUPERIEUR APRES
RADIOTHERAPIE DU CREUX AXILLAIRE DANS LE TRAITEMENT
DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME MARTINICAISE
ENTRE 2015 ET 2021 :
INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET ETAT DES LIEUX DE LA
PRISE EN CHARGE**

SOUTENANCE DE THESE
Mercredi 12 octobre 2022
Directeur de thèse : Dr Alexis VALLARD

CHATEIN Philippine
SAGARDILUZ Jean-Pierre

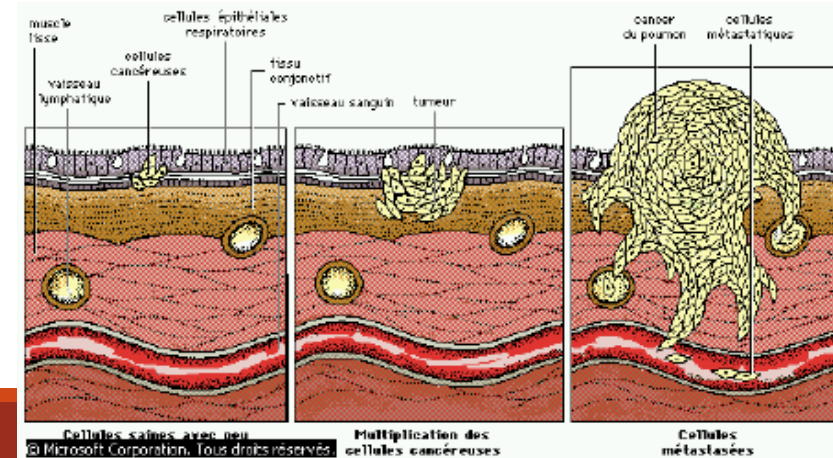
NOTIONS DE BASE, QUELQUES DEFINITIONS

Invasion et extension :

- Invasion par extension en surface ou infiltration en profondeur:
→ extension LOCALE
- Infiltration en profondeur avec colonisation des vaisseaux lymphatiques et sanguins et migration de cellules:
→ extension LOCO-REGIONALE : **ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE**
→ extension A DISTANCE : **METASTASE**

Métastase :

- Sites les plus fréquents: poumon, foie, os



Les Traitements

1/ Volets principaux dans le ttt des cancers:

- Chirurgie
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Autres: Hormonothérapie, radiologie interventionnelle...

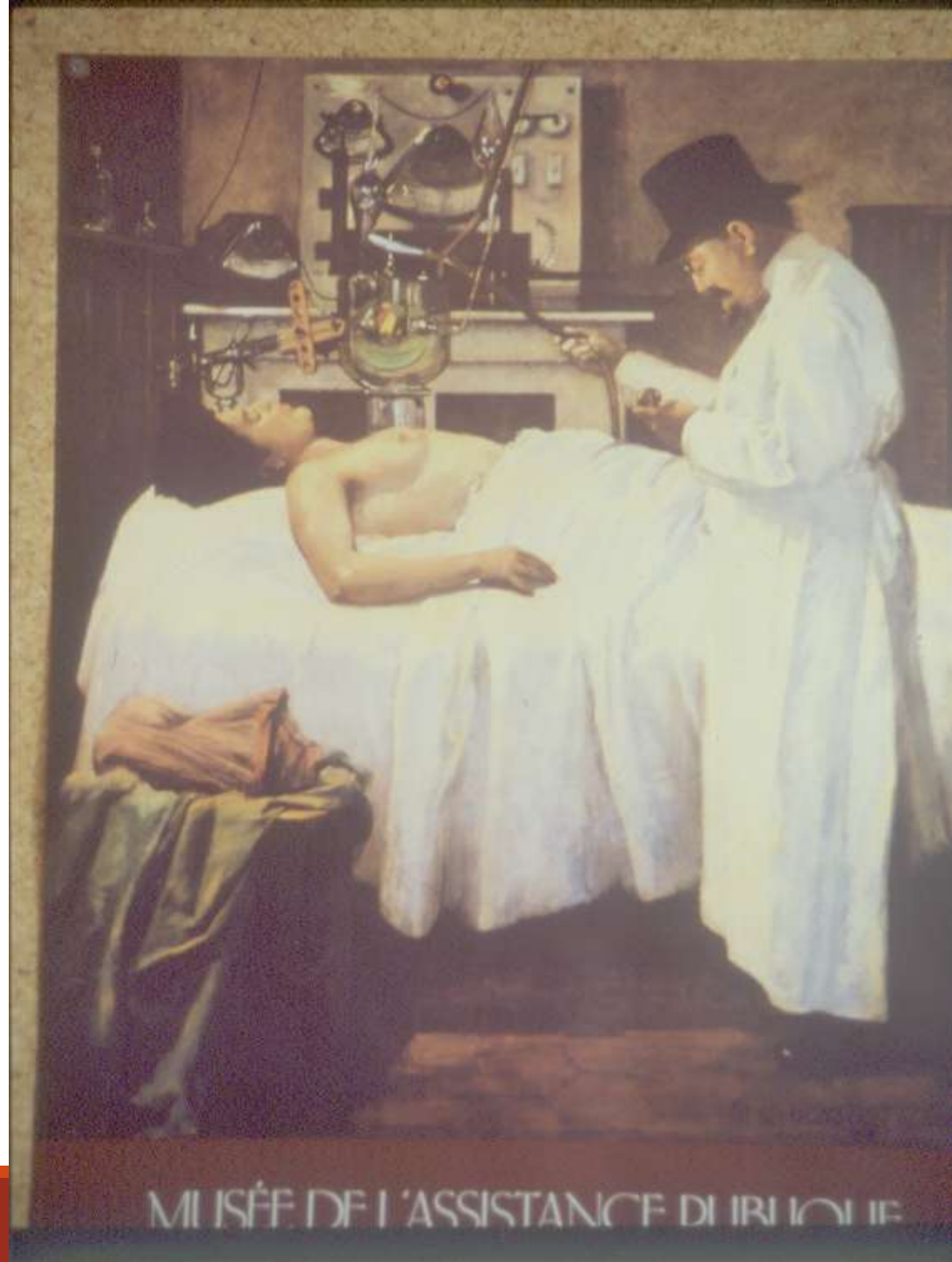
2/ La Radiothérapie:

- Associée +++
- Exclusive
- Impliquée dans le ttt de **60 %** des patients atteints de cancer

1896 – Despeignes

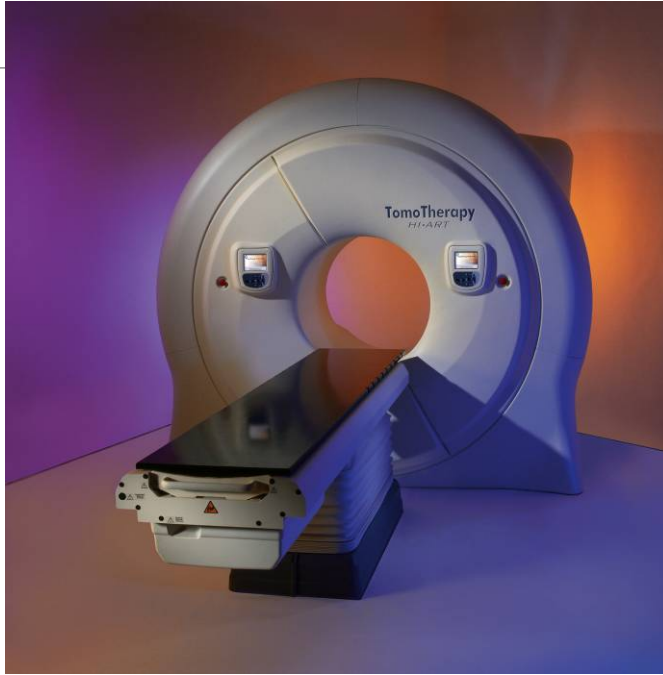
**1^{ere} Utilisation des Rx
pour le traitement
des cancers**

1905-10 Chicotot

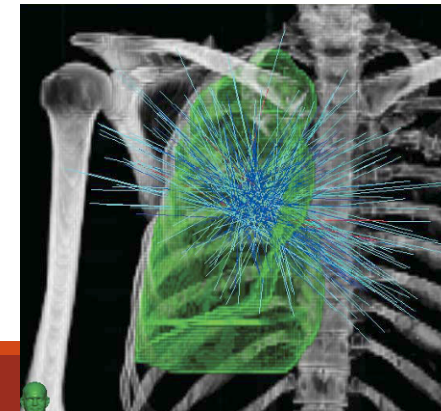
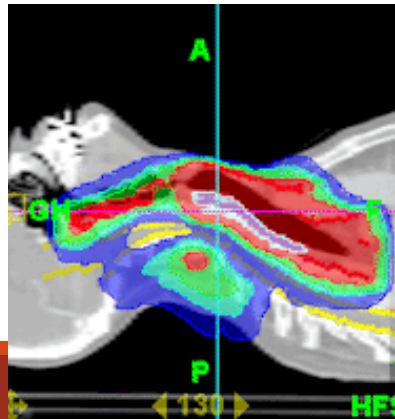


Aujourd'hui ...

TomoTherapy[©]



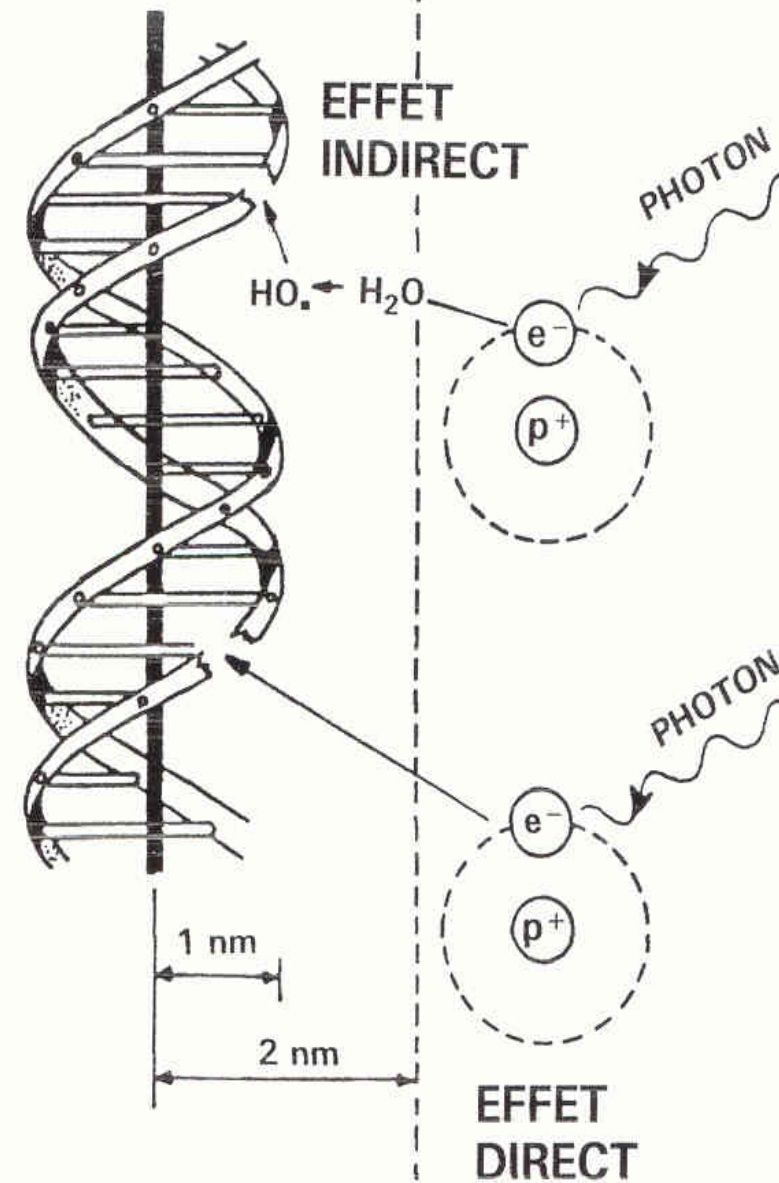
TrueBeam[©]



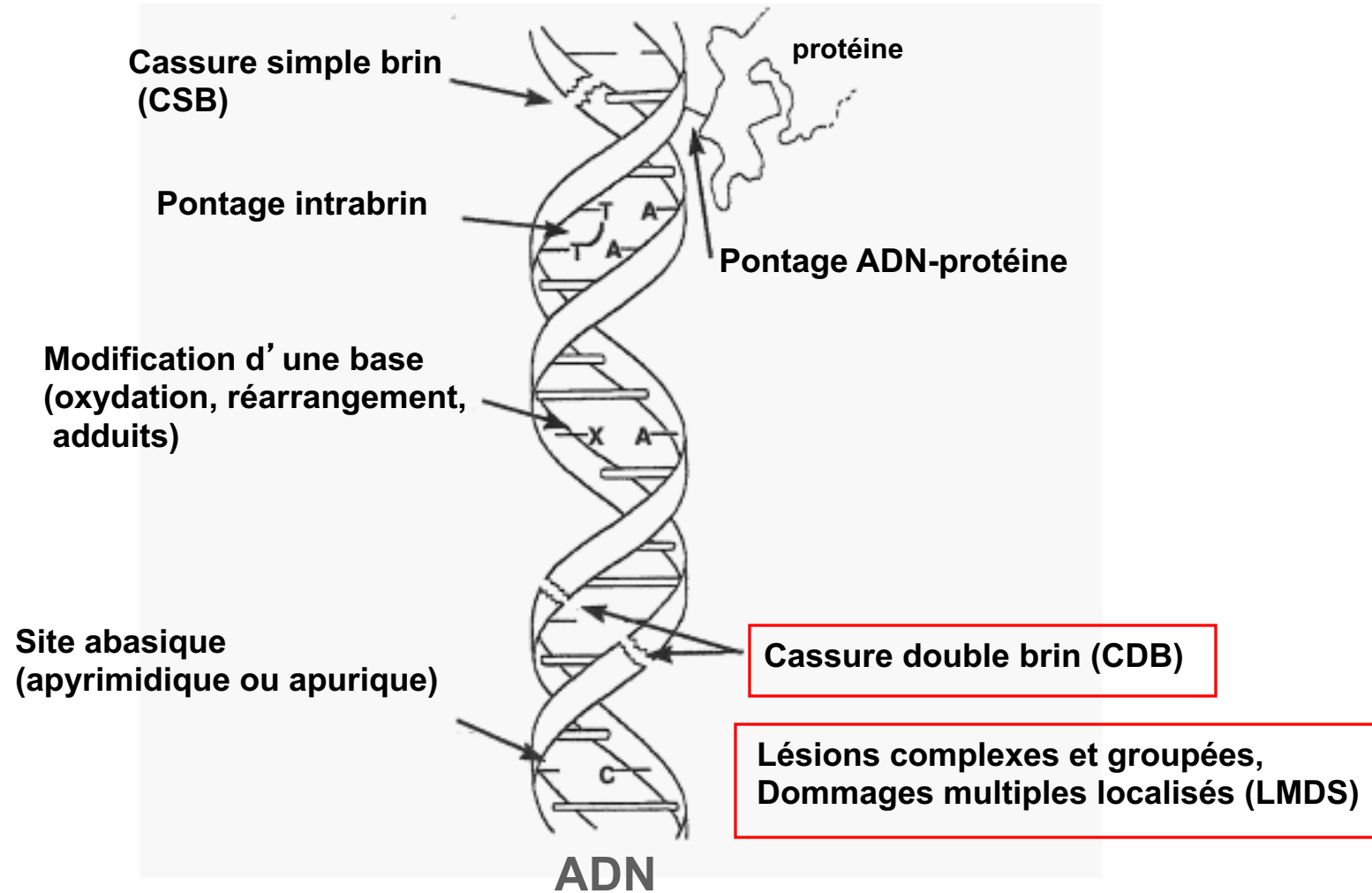
Comment ça marche?

Notions de Radiobiologie

EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR L' ADN

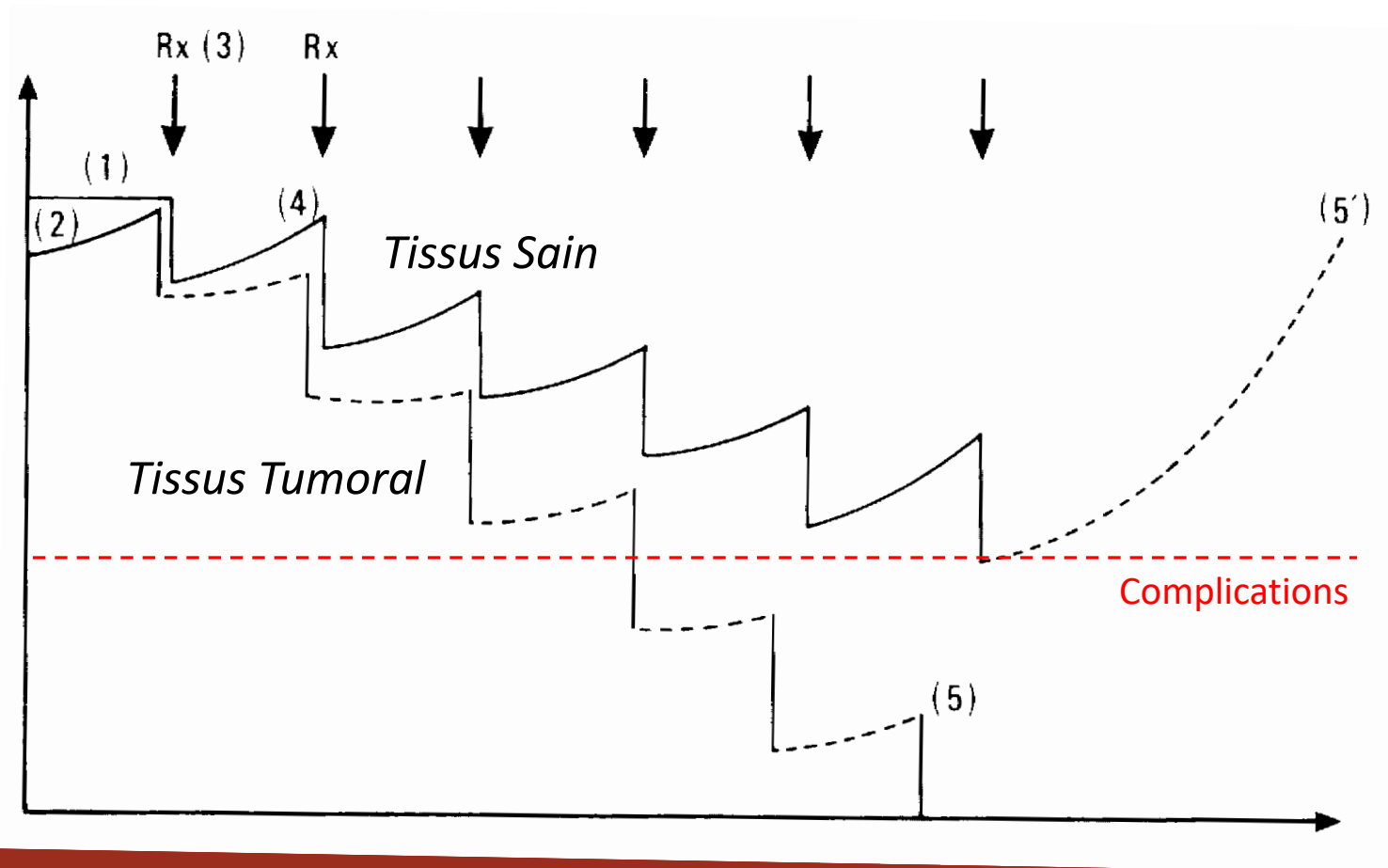


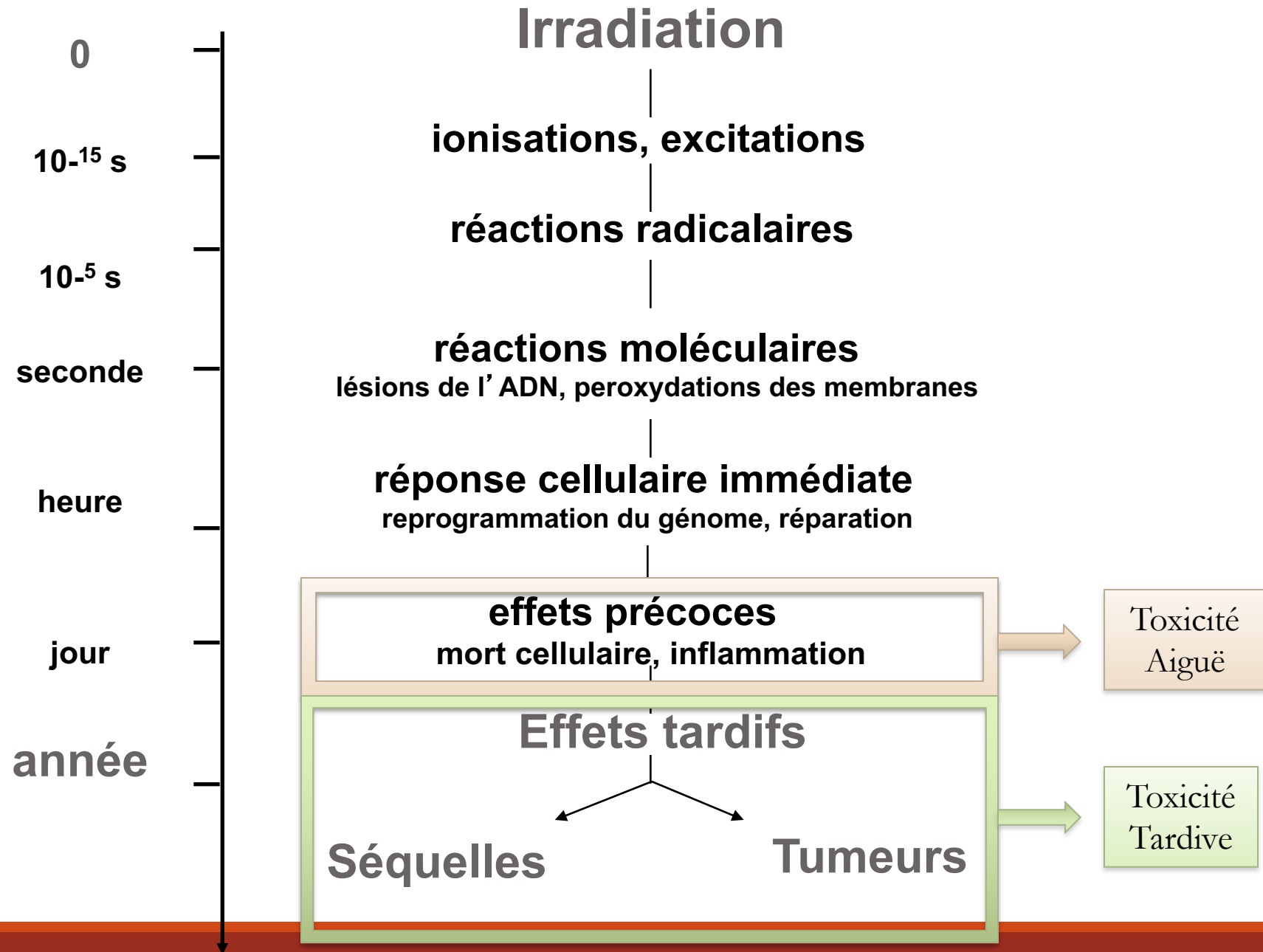
Dommmages radio-induits dans l'ADN



Effet différentiel

Facteur temps - Étalement

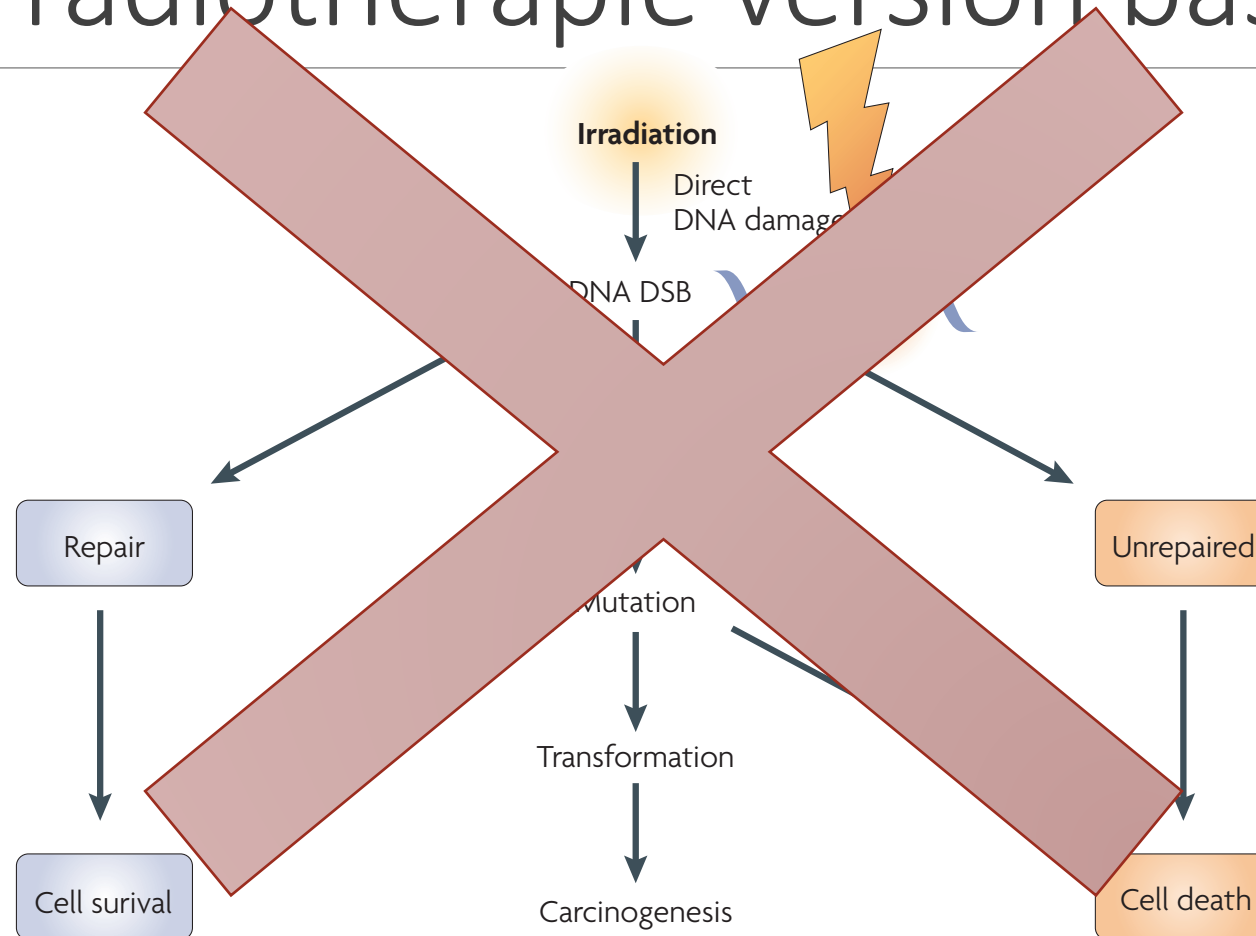




La radiothérapie version basique

Radiations ionisantes :

- Cassures d'ADN
- Mort cellulaire
- Réparation



**On vous
a menti**

The diagram illustrates the Tumor Microenvironment (TME) and its components, showing the interplay between various cell types and signaling pathways.

Key Components and Signaling Pathways:

- Endothelial cells and Blood Vessels:**
 - Endothelial damage
 - Inflammatory signalling
 - Integrin expression
 - Pro-survival
- Antibody:**
 - T cell chemoattraction: CXCL16
- T cell exhaustion:**
 - PDL1
 - PD1
 - NKG2D
- T cell activation:**
 - Signal 1: TCR, MHC
 - Signal 2: CD28, CD80 or CD86
 - IL-10
 - CD137, OX40
 - Lymph node migration
- ECM (Extracellular Matrix):**
 - ECM
 - ECM effects: MMP2 and MMP3
- DC (Dendritic Cell) and Activated DC:**
 - TLR (Toll-Like Receptor)
 - Danger signals
 - Pro-inflammatory signals: IL-1, IL-6, TNF, IFN γ , GM-CSF
- TAM (Tumor-Associated Macrophage):**
 - Repopulation signalling
 - ICD (Intracellular Damage Signaling)
- CAF (Cancer-Associated Fibroblast):**
 - TGF β
 - Growth factors: PDGF, bFGF, HGF
- MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cell):**
 - TGF β
 - Integrin expression
 - TNC (Tumor-Nerve Cell)
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor):**
 - Angiogenesis
 - Vasculogenesis
 - Vascular progenitor cell recruitment
- HIF1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1 α):**
 - $\uparrow$ Hypoxia
 - CXCL12
- Integrin expression:**
 - Integrin expression

Legend:

- Cancer cell
- Dying cancer cell
- NK cell
- CD8 $^{+}$ T cell
- T $_{Reg}$ cell
- DC
- Activated DC
- TAM
- CAF
- MDSC
- Endothelial cell
- Ionizing radiation

Mécanismes immunologiques

INTRODUCTION

JANVIER 2019

Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016

Martinique

| TABLEAU 10-2 |

Sein, situation de la Martinique par rapport à la France hexagonale, à la Guadeloupe et à la Guyane : nombre annuel de nouveaux cas et de décès, taux d'incidence et de mortalité standardisés (TSM), rapports standardisés d'incidence et de mortalité (SIR, SMR), accompagnés des intervalles de confiance à 95 % (IC)

	Nouveaux cas[IC]	Incidence ⁽¹⁾		SIR[IC] ⁽³⁾	Mortalité 2007-2014		
		TSM[IC] ⁽²⁾			Décès[IC]	TSM[IC] ⁽²⁾	SMR[IC] ⁽³⁾
Guadeloupe	215 [204; 226]	65,8 [62,4; 69,4]	0,65 [0,61; 0,68]		49 [45; 54]	13,1 [11,8; 14,7]	0,78 [0,71; 0,86]
Martinique	204 [195; 215]	60,6 [57,5; 63,8]	0,60 [0,57; 0,63]		51 [46; 57]	12,8 [11,4; 14,5]	0,77 [0,69; 0,85]
Guyane	56 [50; 63]	52,9 [46,7; 59,8]	0,54 [0,48; 0,61]		11 [9; 13]	10,8 [8,5; 13,5]	0,73 [0,58; 0,90]
France hexagonale	53 172 [52 420; 53 937]	97,7 [96,3; 99,1]			11 640 [11 566; 11 715]	15,5 [15,4; 15,6]	

- Epidémiologie du cancer du sein dans les DFA^{1,2} :
 - ✓ 2^{de} localisation néoplasique
 - ✓ 1^{er} cancer chez la femme
 - ✓ 204 nouveaux cas annuellement en Martinique

1. 1 Joachim C, Veronique-baudin J, Ulric-gervaise S, Pomier A, Pierre-louis A, Vestris M, Novella JL, Drame M, Macni J, Escarmant P. Cancer Burden In The Caribbean: An Overview Of The Martinique Cancer Registry Profile. BMC Cancer. 15 Mars 2019;19(1):239.
2. Départements Français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Guyane)

INTRODUCTION

- Radiothérapie **adjuvante** -> rôle central ^[1]
- Radiothérapie **axillaire**
 - ✓ Indiquée si atteinte ganglionnaire massive du creux axillaire (N+), ou atteinte N+ et curage insuffisant/non fait
 - ✓ Bénéfice sur le risque de récurrence loco-régional de la maladie ^[2]
 - ✓ Effets indésirables fréquents ^[3]

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M and al. Effect Of Radiotherapy After Breast-conserving Surgery On 10-year Recurrence And 15-year Breast Cancer Death: Meta-analysis Of Individual Patient Data For 10,801 Women In 17 Randomised Trials. Lancet Lond Engl. 12 Nov 2011;378(9804):1707-16.
2. Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, Mansel RE, Cataliotti L and al EJT. Radiotherapy Or Surgery Of The Axilla After A Positive SentiNel Node In Breast Cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A Randomised, Multicentre, Open-label, Phase 3 Non-inferiority Trial. Lancet Oncol. Nov 2014;15(12):1303-10.
3. Miller CL, Specht MC, Skolny MN, Horick N, Jammallo LS, O'toole J, Shenouda MN, Sadek BT, Smith BL, Taghian AG. Risk Of Lymphedema After Mastectomy: Potential Benefit Of Applying ACOSOG Z0011 Protocol To Mastectomy Patients. Breast Cancer Res Treat. Févr 2014;144(1):71-7.

INTRODUCTION

- **Définition**

- ✓ Accumulation de liquide lymphatique à forte teneur protéique dans les espaces **interstitiels** et les tissus **sous-cutanés**

➡ Responsable de l'**augmentation de volume** d'un membre

- **Mécanismes des lésions radio-induites**

- ✓ Précoce : altération aigüe de l'endothélium et **réaction inflammatoire** importante
- ✓ Tardives : **fibrose** et **obstruction** des capillaires



INTRODUCTION

- Le lymphoedème du membre supérieur (LMS) est **fréquent**
 - ✓ Concerne **1 patiente sur 5** au cours de sa prise en charge ^[1,2]
 - ✓ Facteurs de risque identifiés ^[1,3]
 - ✓ Retentissements sur la qualité de vie ^[4]
 - ✓ Variabilité en population afro-caribéenne martiniquaise ?
- PAS de DONNEES en population **AFRO-CARIBEENNE**

1. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence Of Unilateral Arm Lymphoedema After Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-analysis. Lancet Oncol. Mai 2013;14(6):500-15.
2. Lin Y, Xu Y, Wang C, Song Y, Huang X, Zhang X, Cao X, Sun Q. Loco-regional Therapy And The Risk Of Breast Cancer-related Lymphedema: A Systematic Review And Meta-analysis. Breast Cancer Tokyo Jpn. Nov 2021;28(6):1261-72.
3. Kwan MI, Yao S, Lee Vs, Roh Jm, Zhu Q, Ergas Ij and al. Race/Ethnicity, Genetic Ancestry, And Breast Cancer-related Lymphedema In The Pathways Study. Breast Cancer Res Treat. Août 2016;159(1):119-29.
4. Taghian Nr, Miller Cl, Jammallo Ls, O'toole J, Skolny Mn. Lymphedema Following Breast Cancer Treatment And Impact On Quality Of Life: A Review. Crit Rev Oncol Hematol. Déc 2014;92(3):227-34.

INTRODUCTION

- Objectifs de l' étude :
 - ✓ Décrire l'**incidence** et les **facteurs de risque** de LMS après radiothérapie du creux axillaire chez les patientes **martiniquaises afro-caribéennes**
 - ✓ Décrire les pratiques professionnelles et l'état de connaissance des acteurs de santé en Martinique sur les ressources disponibles pour la prise en charge du LMS

MATERIELS ET METHODES

- Critères d'**inclusion** :

- ✓ Patientes **N+**
- ✓ Radiothérapie **axillaire** dans le traitement du cancer du sein
- ✓ **CHU de Martinique** entre 2015 et 2021
- ✓ Patiente **afro-caribéenne**

- Critères d'**exclusion** :

- ☒ Patientes **M+**
- ☒ Radiothérapie axillaire palliative (hémostatique ou décompressive)
- ☒ Durée de suivi post-traitement ≤ 1 an

Radiothérapie du creux axillaire
dans le traitement du cancer du
sein entre **2015** et **2021**

291 patientes



Patientes **afro-caribéennes** :

250 patientes

RESULTATS

A) Caractéristiques de la population

		Toutes les patientes n=250 (100%)		Patientes présentant un LMS, n=59 (23,6%)		Patientes ne présentant pas de LMS, n=191 (76,4%)		p-value
		Distribution n	%	Distribution n	%	Distribution n	%	
Age	Moyen (SD)	59,8	(11,6)	61,7	(11,4)	59,2	(11,6)	0,05
	Médian (Q1-Q3)	59	(51-66)	61	(53-67)	58	(51-65)	
Taille tumorale (TNM)	<2cm (T1)	66	26,4	16	27,1	55	26,2	0,79
	2-5cm (T2)	116	46,4	24	40,7	113	48,2	
	>5cm (T3-T4)	68	27,2	19	32,2	63	25,6	
Envahissement ganglionnaire	1-3 (N1)	172	68,8	36	61	136	71,2	0,17
	4-9 (N2)	50	20	14	23,7	36	18,8	
	>10 (N3)	28	11,2	9	15,3	19	10	
Grade (Elston-Ellis)	1	23	9,2	7	11,8	16	8,4	0,92
	2	128	51,2	30	50,9	98	51,3	
	3	86	34,4	19	32,2	67	35,1	
	Indéterminé	13	5,2	3	5,1	10	5,2	

✓ Age moyen : 59,8 ans

✓ Absence de différence significative :

☒ Taille tumorale

☒ Envahissement ganglionnaire

☒ Grade histopronostique (Elston-Ellis)

RESULTATS

		Distribution n	%	Distribution n	%	Distribution n	%	
IMC	<25	73	29,2	3	23,5	60	31,4	
	25-30	93	37,2	20	33,9	73	38,2	0,006
	>30	66	26,4	25	42,4	41	21,5	
	Indéterminé	18	7,2	1	0,2	17	8,9	
HTA	Oui	110	44	34	57,6	76	39,8	
	Non	139	55,6	25	42,4	114	59,7	0,007
	Indéterminée	1	0,4	0	0	1	0,5	
DT2	Oui	51	20,4	17	28,8	41	17,8	
	Non	197	78,8	42	71,2	188	81,2	0,07
	Indéterminé	2	0,8	0	0	2	1	
Dyslipidémie	Oui	27	10,8	5	8,5	22	11,5	
	Non	222	88,8	54	91,5	168	88	0,69
	Indéterminée	1	0,4	0	0	1	0,5	
Tabac	Oui	17	6,8	2	3,4	15	7,9	
	Non	231	92,4	57	96,6	175	91,6	0,26
	Indéterminé	2	0,8	0	0	1	0,5	
Alcool	Oui	17	6,8	5	8,5	12	6,3	
	Non	231	92,4	54	91,5	177	92,7	0,59
	Indéterminé	2	0,8	0	0	2	1	

○ Différences significatives pour le groupe LMS :

✓ **OBESITE**

✓ **HTA**

RESULTATS

B) Caractéristiques du traitement

		Distribution n	%	Distribution n	%	Distribution n	%	
Ganglion sentinelle	Oui	78	31,2	12	20,3	66	34,6	
	Non	171	68,4	47	79,7	124	64,9	0,09
	Indéterminé	1	0,4	0	0	1	0,5	
Curage axillaire	Oui	229	91,6	58	98,3	171	89,5	0,05
	Non	21	8,4	1	1,7	20	10,5	
Rupture capsulaire	Oui	79	31,6	22	36,7	57	29,8	0,28
	Non	171	68,4	37	63,3	134	70,2	
Chirurgie	Tumorectomie	126	50,4	19	32,2	107	56	0,009
	Mastectomie	124	49,6	40	67,8	84	44	
Chimiothérapie	Néoadjuvante	71	28,4	14	23,7	57	29,8	
	Adjuvante	152	60,8	39	66,1	113	59,2	0,71
	Non	27	10,8	6	10,2	21	11	

○ Différences significatives pour le groupe LMS :

✓ **MASTECTOMIE**

✓ Curage axillaire

RESULTATS

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Classification **CTCAE v5.0** (2017)



Selon retentissement sur les
activités **instrumentales** ou
non instrumentales

Vascular disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Lymphedema	Trace thickening or faint discoloration	Marked discoloration; leathery skin texture; papillary formation; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by excessive fluid collection in tissues that causes swelling. Navigational Note: -					
Lymphocele	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a cystic lesion containing lymph. Navigational Note: -					
Peripheral ischemia	-	Brief (<24 hrs) episode of ischemia managed medically and without permanent deficit	Prolonged (≥24 hrs) or recurring symptoms and/or invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; evidence of end organ damage; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by impaired circulation to an extremity. Navigational Note: -					
Phlebitis	-	Present	-	-	-
Definition: A disorder characterized by inflammation of the wall of a vein. Navigational Note: -					
Superficial thrombophlebitis	-	Present	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a blood clot and inflammation involving a superficial vein of the extremities. Navigational Note: -					
Superior vena cava syndrome	Asymptomatic; incidental finding of SVC thrombosis	Symptomatic; medical intervention indicated (e.g., anticoagulation, radiation or chemotherapy)	Severe symptoms; multi-modality intervention indicated (e.g., anticoagulation, chemotherapy, radiation, stenting)	Life-threatening consequences; urgent multi-modality intervention indicated (e.g., lysis, thrombectomy, surgery)	Death
Definition: A disorder characterized by obstruction of the blood flow in the superior vena cava. Signs and symptoms include swelling and cyanosis of the face, neck, and upper arms, cough, orthopnea and headache. Navigational Note: -					

RESULTATS

C) Incidence du LMS et caractéristiques de la prise en charge

		Prise en charge du LMS							
Gradation du LMS (CTCAE v5.0)	n (%)	Kinésithérapie n (%)		Compression médicale n (%)		Adressage au centre hospitalier de référence n (%)		Amélioration constatée (clinique) n (%)	
G1	41 69,5	31	52,5	13	22	4	6,7	17	28,8
G2	15 25,4	11	18,7	5	8,5	4	6,7	5	8,5
G3	3 5,1	2	3,4	2	3,4	2	3,4	3	5,1
Effectifs totaux	59 100	44	74,6	20	33,9	10	16,8	25	42,4

✓ Incidence du LMS :
59 patientes ➡ 23,6%

✓ Grade CTCAE v5.0 :
Majorité de grade 1 (69,5%)

RESULTATS

			Prise en charge du LMS							
Gradation du LMS (CTCAE v5.0)	n (%)		Kinésithérapie	Compression médicale		Adressage au centre hospitalier de référence		Amélioration constatée (clinique)		
	n	(%)	n (%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
G1	41	69,5	31	52,5	13	22	4	6,7	17	28,8
G2	15	25,4	11	18,7	5	8,5	4	6,7	5	8,5
G3	3	5,1	2	3,4	2	3,4	2	3,4	3	5,1
	59	100	44	74,6	20	33,9	10	16,8	25	42,4

✓ 74,6 %
↳ Kinésithérapie

✓ 33,9 %
↳ Compression médicale

✓ 16,8 %
↳ Centre de référence

RESULTATS

Variable	Critère testé	ANALYSE UNI-VARIEE		ANALYSE MULTI-VARIEE	
		Hazard ratio (IC 95%)	p	Hazard ratio (IC 95%)	p
Chirurgie	Mastectomie vs. Tumorectomie	2,2 (1,21-3,99)	0,01	2,30 (1,29-4,10)	0,005
Chimiothérapie	Oui vs. Non	1,20 (0,47-3,046)	0,71		
Radiothérapie externe	Hypofractionnée vs. Normofractionnée	1,02 (0,58-1,80)	0,11	0,61 (0,35-1,06)	0,08
Radiothérapie externe	RC3D vs. RCMI	1,05 (0,59-1,85)	0,874		
Obésité	Oui vs. Non	2,32 (1,27-4,25)	0,04	1,070 (1,02-1,13)	0,01
HTA	Oui vs. Non	2,19 (1,23-3,87)	0,009	1,7 (0,95-3,02)	0,07
DT2	Oui vs. Non	1,81 (0,94-3,49)	0,075		
Dyslipidémie	Oui vs. Non	0,82 (0,29-2,25)	0,69		

○ Facteurs de risque **significatifs** :

✓ Mastectomie ➡ 2 fois plus de chance de développer un LMS

✓ Obésité

RESULTATS

E) Enquête de pratique des professionnels de santé

☐ Mauvaise connaissance :

☒ Force de contention
adaptée

☒ Existence du **RKS**

☒ Adressage des patientes
au **centre de référence**

	Médecins généralistes (n=48)	Oncologues (n=5)	Total (n=53)
	n (%)	n (%)	n (%)
Dépistage du LMS	45 (93,8)	5 (100)	50 (94,3)
En présence d'un LMS :			
Prescription d'un manchon de contention	37 (77)	4 (80)	41 (77,3)
Prescription d'un manchon de contention de classe 3	8 (16,6)	1 (20)	9 (17)
Prescription de kinésithérapie	42 (87,5)	5 (100)	47 (88,7)
Connaissance du réseau de soin de kinésithérapie du lymphœdème en Martinique (RKS)	3 (6,2)	0 (0)	3 (5,6)
Adressage des patientes au centre de rééducation du lymphœdème	18 (37,5)	3 (60)	21 (39,6)
Connaissance du centre de rééducation de référence du lymphœdème	27 (56,3)	4 (80)	31 (58,5)
Adressage de la patiente à l'oncologue	14 (29,2)		

DISCUSSION

- **1^{ère} données en population AFRO-CARIBEENNE**

- ✓ Incidence **MAJOREE** [1,2,3] ➡ presque **1 femme sur 4**

- ✓ Population à risque :

- ☒ **OBESE**

- ☒ **MASTECTOMISEE**

1. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence Of Unilateral Arm Lymphoedema After Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-analysis. Lancet Oncol. Mai 2013;14(6):500-15.
2. Lin Y, Xu Y, Wang C, Song Y, Huang X, Zhang X, Cao X, Sun Q. Loco-regional Therapy And The Risk Of Breast Cancer-related Lymphedema: A Systematic Review And Meta-analysis. Breast Cancer Tokyo Jpn. Nov 2021;28(6):1261-72.
3. Kwan ML, Yao S, Lee VS, Roh JM, Zhu Q, Ergas IJ, Liu Q, Zhang Y, Kutner SE, Quesenberry CP, Ambrosone CB, Kushi LH. Race/Ethnicity, Genetic Ancestry, And Breast Cancer-related Lymphedema In The Pathways Study. Breast Cancer Res Treat. Août 2016;159(1):119-29.

DISCUSSION

- Radiothérapie ganglionnaire hypofractionnée ^[1] ➡ PAS de différence entre les deux groupes
- Délai moyen de survenu 12,3 mois ➡ effet indésirable tardif
- **Etat des lieux de la prise en charge**
 - ✓ Insuffisance prescription de compression adaptée
 - ✓ Méconnaissance du RKS
 - ✓ Déficit d'adressage des patientes au centre de référence du CARBET

1. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, Zhu Y, Tian Y. Comparing Hypofractionated To Conventional Fractionated Radiotherapy In Postmastectomy Breast Cancer: A Meta-analysis And Systematic Review. Radiat Oncol Lond Engl. 17 Janv 2020;15(1):17.

MERCI DE VOTRE ATTENTION