

34

Prédiction de l'atteinte ganglionnaire axillaire résiduelle chez les patientes ayant un ganglion sentinelle positif : un nouveau nomogramme incluant HER2

C Ngô*, Y. De Rycke, C. Castellier, V. Fourchette, F. Hugonnet, D. Hajage, F. Reyal, A. Vincent-Salomon, J.Y. Pierga, Y. Kirova, X Sastre-Garau et S. Alran

Pour le Groupe thématique transversal sein de l'Institut Curie coordonné par Brigitte Sigal-Zafrani, Institut Curie, 75005 Paris

Objectif

Le nomogramme du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prédit la probabilité d'envahissement axillaire résiduel chez les patientes traitées pour un cancer du sein ayant un ganglion sentinelle (GS) positif. Cet outil n'inclut pas le statut HER2. Il a été montré récemment que l'interaction entre la présence de récepteurs aux oestrogènes (RO) et le statut HER2 était un déterminant de la positivité du GS [1]. L'objectif de notre étude était de déterminer si le nomogramme du MSKCC pouvait être amélioré par l'inclusion de nouvelles variables, dont le statut HER2.

Patientes et méthodes

Nous avons étudié 2 769 patientes consécutives traitées pour un cancer du sein par chirurgie avec procédure du ganglion sentinelle axillaire entre 2006 et 2009. Nous avons sélectionné toutes les patientes avec un GS positif ayant eu un curage axillaire complémentaire. Le nomogramme du MSKCC a été appliqué à toutes les patientes pour calculer le risque théorique de maladie axillaire résiduelle. L'évaluation du nomogramme a été réalisée à l'aide du test de calibration selon la méthode de Cox [2] et du test de performance selon la méthode de Bleeker [3]. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour l'analyse multivariée, incluant les variables significatives de l'analyse univariée ainsi que l'interaction entre les RO et HER2. Notre modèle a ensuite été analysé en termes de discrimination (aire sous la courbe ROC) et calibration (test de Hosmer-Lemshow).

Résultats

Le test de calibration a montré des différences significatives entre la probabilité de maladie axillaire résiduelle calculée par le nomogramme MSKCC et la probabilité observée, pour les sous-groupes de patientes suivants : grade histologique 3 ($p = 0,007$), présence d'emboles ($p = 0,03$), multifocalité ($p = 0,04$), RO positifs ($p = 0,002$), GS micrométastatique ($p = 0,003$), cellules tumorales isolées dans le GS ($p = 0,02$) et HER2 positif ($p = 0,01$). Le test de performance a montré des différences significatives pour les variables suivantes: grade histologique ($p = 0,02$), type d'atteinte du GS (macrométastase pN1, micrométastase pN1mi, cellules tumorales isolées pN0i+) ($p = 0,04$) et statut HER2 ($p = 0,01$). Ceci montre que le nomogramme MSKCC n'est pas adapté à notre population. Nous avons donc élaboré un modèle multivarié pour déterminer la probabilité d'avoir un curage axillaire positif avec les variables suivantes: taille histologique de l'atteinte du GS, interaction RO-HER2, nombre de GS positifs et nombre de GS prélevés (tableau I). Ce modèle a permis la construction d'un nomogramme testé ensuite sur cette même population. Le nomogramme était discriminant avec une aire sous la courbe ROC de 0,76 [0,720-0,808] et bien calibré (test de Hosmer-Lemshow $p = 0,51$).

Conclusion

Nous avons montré que le statut HER2 ainsi que la taille histologique de l'atteinte du GS étaient déterminants pour prédire la probabilité de métastase ganglionnaire axillaire résiduelle après GS positif. Nous avons inclus ces 2 variables dans un nouvel outil d'aide à la décision concernant le traitement de l'aisselle. Ce nomogramme doit être validé sur une population prospective indépendante.

Tableau I. Analyse multivariée.

Variable significative	OR	CI	<i>p</i>
GS positif			< 0,00001
Macrométastase pN1	1		
Micrométastase pN1mi	0,15	[0,08 ; 0,28]	
Cellules tumorales isolées pN0i+	0,16	[0,08 ; 0,32]	
Interaction RO-HER2			0,003
RO-HER2-	1		
RO-HER2+	21,97	[2,22 ; 217,76]	
RO+HER2-	5,99	[0,76 ; 47,17]	
RO+HER2+	13,47	[1,48 ; 122,76]	
Nbre de GS positif > 1	1,93	[1,32 ; 2,82]	0,0006
Nbre de GS prélevés > 1	0,74	[0,64 ; 0,86]	0,00003

Références

1. *Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. PLoS One 6:e20297*
2. *Cox D (1958) Two further applications of a model for binary regression. Biometrika 45: 562-5*
3. *Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW et al. (2003) External validation is necessary in prediction research: a clinical exemple. J Clin Epidemiol 56: 826-32*