



HAL
open science

Evaluation de modèles pour prédire l'envahissement de 4 ganglions métastatiques ou plus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein T1-T2 avec 1 à 3 ganglions sentinelles positifs

Huyên-Thu Nguyen-Xuan

► To cite this version:

Huyên-Thu Nguyen-Xuan. Evaluation de modèles pour prédire l'envahissement de 4 ganglions métastatiques ou plus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein T1-T2 avec 1 à 3 ganglions sentinelles positifs. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01652873

HAL Id: dumas-01652873

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01652873v1>

Submitted on 30 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 222

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation de modèles pour prédire l'envahissement de 4 ganglions
métastatiques ou plus chez les patientes atteintes d'un cancer du
sein T1-T2 avec 1 à 3 ganglions sentinelles positifs

Présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2016

Par

Huyên-Thu NGUYEN-XUAN

Née le 5 mars 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Roman Rouzier, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Yves Pierga, PU-PH.....Président

Mme. Le Professeur Anne-Sophie Bats, PU-PH

M. Le Professeur Cyrille Huchon, PU-PH

M. Le Professeur Roman Rouzier, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur Jean-Yves PIERGA,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci de votre accueil au sein de votre service, pendant mon semestre d'oncologie médicale. Votre enseignement, votre savoir et votre gentillesse m'ont beaucoup marqué durant cette année passée à l'Institut Curie.

Au Professeur Anne-Sophie BATS,

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ton enseignement durant ce semestre à l'HEGP. Ta bonne humeur constante et ces week-ends d'astreintes à « détordre » les ovaires me laisseront un excellent souvenir.

Au Professeur Cyrille HUCHON,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci de me suivre et me soutenir depuis l'externat, puis l'internat et bientôt le clinicat. Tu as été en quelque sorte mon « conseiller d'orientation » durant toutes ces années.

Au Professeur Roman ROUZIER,

Merci d'avoir dirigé cette thèse. Merci de votre enseignement et de votre patience tout au long de la rédaction de ce travail. Votre rigueur dans le travail est un exemple pour moi.

Au Pr Arnaud FAUCONNIER,

Merci pour votre enseignement lors de mon stage à Poissy. Sachez que la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service en tant que chef de clinique m'honore.

Je remercie également les Pr Ayoubi, Pr Dommergues, Dr Berkane, Pr Valleur, Pr Barranger, Pr Haddad, Dr Reyal, Pr Lecuru, pour leurs enseignements pendant mon internat.

A tous les médecins qui ont jalonné ces années d'internat, merci pour votre accompagnement et votre enseignement. En particulier les Dr Myriam Mimouni, Dr Caroline Cornou, Dr Lea Rossi, vous êtes un modèle pour moi, notamment pour appréhender le début de clinicat.

A Madame Sophie THEVENIN,

Merci de m'avoir aidé et permis d'effectuer le recueil de données pour cette thèse

A Julien COHEN,

Merci pour ton aide pour les statistiques de cette thèse. Merci pour ta patience. Comme je le dis souvent « je comprends vite, mais il faut m'expliquer longtemps ». Tu m'as presque réconcilié avec les stats.

A mes amies et sous colleuses, Aurore (copine de buffet) et Pauline (maman panda). A Julia et Audrey, présentent depuis la P1. Merci de votre amitié et votre complicité sans faille. Ainsi que Sandra, Pia, Victoire, Geneviève. Merci de votre soutien en toutes circonstances, bonnes ou mauvaises, et de votre amitié. Grâce à vous, ces années m'ont parue moins difficiles. Un toast à toutes ces longues années d'études, à tous ces bons moments passés ensemble (pauses à la BU, soirées, soirées, soirées, vacances, mariage, bébés...). On l'a fait !!!

A mes co-internes : Aurélie (Roulotte), pour tous ces souvenirs d'internat, ta gentillesse et ta bonne humeur constante ; Adélie (pti boulet), que de chemin parcouru depuis l'atelier plâtre ! ; Mathilde, future co-chef, merci pour ton soutien, à tous ces fous rires passés et à venir ; Meriem, Alain, Isabelle, Elise, Patrick (Pat' la menace), Ingrid, Marie et Marie, Chloé, Diane, Yohann, Alice, Cécile, Marion, Louisa, Louise, Elise et Thomas, merci pour tous ces bons moments passés ensemble. A la team Curie : Claire T, Claire F, Chloe G, et Anne, merci pour ce semestre « mythique », à tous ces nombreux « débrief » et « contre-staff décompression » autour de ces

supers cocktails, où j'ai presque oublié mon déficit en enzyme alcool-....ase... ;). A Tiphaine, Léonisse, Marion et Vincent, pour cet ultime semestre. Merci de m'avoir laissé du temps libre pour finaliser cette thèse (à fêter bientôt sur le ballon !).

A Romain,

Merci de partager ma vie, d'être à mes côtés. Merci de ton soutien et de ton amour.

A mon frère Hoàn,

Merci de m'avoir supporté dans tous les sens du terme et merci pour tes conseils avisés dans la résolution de mes problèmes techniques informatiques. Je suis fier de toi, même si tu vas peut-être travailler pour une marque de cigarette...

A mes parents,

Merci d'avoir cru en moi. Que malgré mon aversion pour la biologie au Lycée, oui, j'ai réussi médecine ! Merci pour votre soutien indéfectible. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

*« Tout travail de longue haleine, répétitif,
suppose l'ambition d'être toujours meilleur. »*

Bernard Pivot.

Table des matières

INTRODUCTION	2
EPIDEMIOLOGIE	2
EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN	5
TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA TUMEUR PRIMITIVE	5
LA RADIOTHERAPIE	6
L'HORMONOTHERAPIE	8
LA CHIMIOTHERAPIE	9
LES THERAPIES CIBLEES.....	10
LE CURAGE AXILLAIRE	12
LE GANGLION SENTINELLE	13
LES NOMOGRAMMES ET LES SCORES.....	17
PATIENTS ET METHODES.....	19
POPULATION ETUDIEE.....	19
SCORE DE LOUISVILLE.....	20
NOMOGRAMME DE KATZ	20
NOMOGRAMME DE HELSINKI.....	22
ANALYSES STATISTIQUES	23
RESULTATS	25
CARACTERISTIQUES DES PATIENTES.....	27
SCORE DE LOUISVILLE.....	28
NOMOGRAMME DE KATZ.....	30
NOMOGRAMME DE HELSINKI.....	32
PATIENTES SANS CURAGE AXILLAIRE COMPLEMENTAIRE.....	34
DISCUSSION.....	37
SYNTHESE DES RESULTATS.....	37
INTERET DES MODELES PREDICTIFS.....	39
FORCE ET LIMITES DE L'ETUDE	43
COMMENT AMELIORER LA PERFORMANCE DES SCORES ?.....	45
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48

Table des tableaux et figures

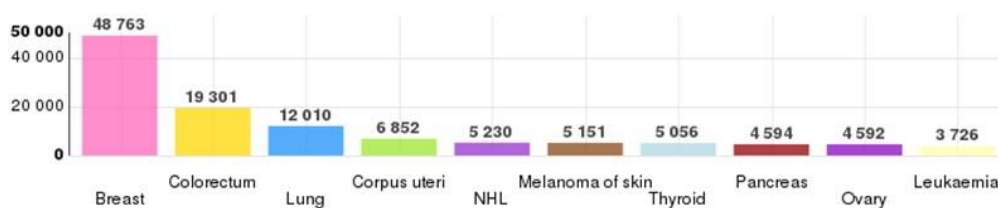
Figure 1: Incidence et mortalité par cancers en France en 2012	2
Figure 2: Incidence et Mortalité par cancers dans le monde en 2012	3
Figure 3: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Source INCa 2013	4
Figure 4: Anatomie du creux axillaire : étages de Berg	12
Figure 5: Evolution du développement de l'exploration chirurgicale axillaire depuis l'introduction de la biopsie du GS (BGS)	17
Figure 6: Nomogramme de Katz	21
Figure 7: Diagramme de flux	26
Figure 8: Scores de Louisville : courbe ROC	29
Figure 9: Nomogramme de Katz : courbe ROC	31
Figure 10: Nomogramme de Katz : courbe de calibration	31
Figure 11: Nomogramme de Helsinki : courbe ROC	33
Figure 12: Nomogramme de Helsinki : courbe de calibration	33
Figure 13: Comparaison des courbes ROC	37
Tableau 1: Caractéristiques des patientes	27
Tableau 2: Score de Louisville sans méthode de détection : Résultats	28
Tableau 3: score de Louisville avec méthode de détection : Résultats	28
Tableau 4: Nomogramme de Katz : Résultats	30
Tableau 5: Nomogramme de Helsinki : Résultats	32
Tableau 6: Synthèse des résultats	34
Tableau 7: Score de Louisville : Résultats chez les patientes sans CA complémentaire	34
Tableau 8: Nomogramme de Katz : Résultats chez les patientes sans CA complémentaire	35
Tableau 9: Nomogramme de Helsinki : résultats chez les patientes sans CA complémentaire	35
Tableau 10: Groupes à bas risque : comparaison des patientes avec et sans curage axillaire complémentaire	36

Introduction

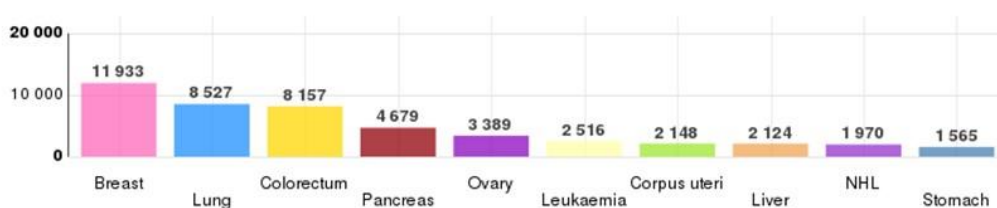
EPIDEMIOLOGIE

En France, le cancer du sein est au premier rang des cancers incidents chez la femme devant le cancer du côlon et celui du poumon. En 2012, 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés en France métropolitaine, ce qui représente 31,5 % des cancers. Le nombre de décès par cancer du sein a été estimé à 11 933 en 2012, soit 18,8 % des décès par cancers en France (Globocan 2012) [1].

Estimated number of incidence cases, females, France (metropolitan) (top 10 cancer sites) in 2012



Estimated number of deaths, females, France (metropolitan) (top 10 cancer sites) in 2012

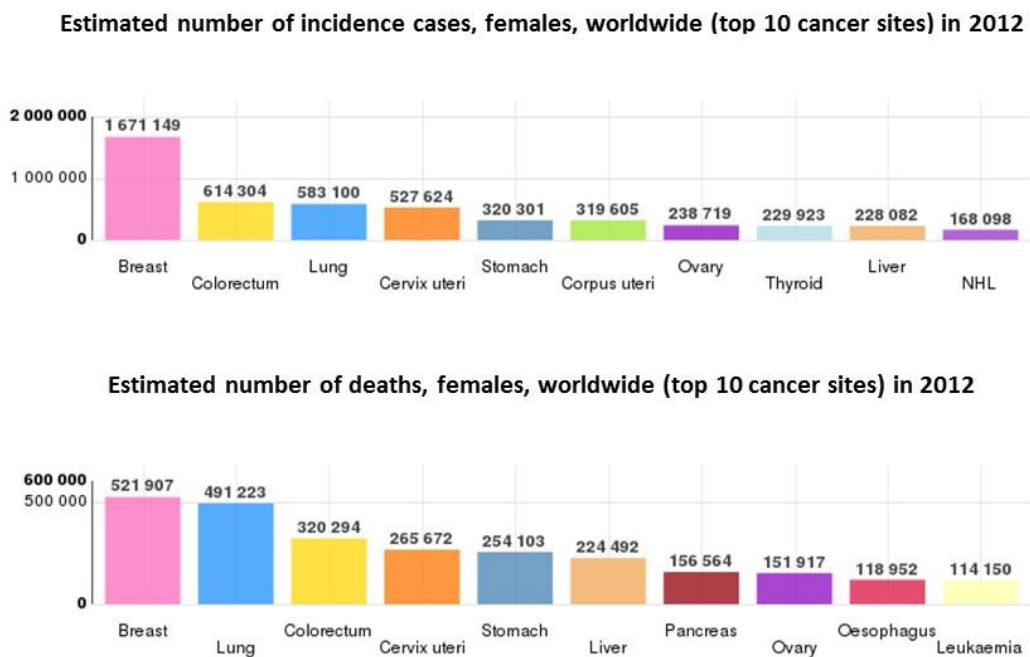


Data source: GLOBOCAN 2012
Graph production: Cancer Today (<http://gco.iarc.fr/today>)
© International Agency for Research on Cancer 2016

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figure 1: Incidence et mortalité par cancers en France en 2012

Au niveau mondial, le cancer du sein est au 2^e rang des cancers incidents après le cancer du poumon et 1 671 149 nouveaux cas ont été recensés en 2012. Le taux d'incidence est de 88 pour 100 000 femmes. Le taux de mortalité par cancer du sein est de 15,7 pour 100 000 femmes au niveau mondial.



Data source: GLOBOCAN 2012
 Graph production: Cancer Today (<http://gco.iarc.fr/today>)
 © International Agency for Research on Cancer 2016



Figure 2: Incidence et Mortalité par cancers dans le monde en 2012

L'incidence du cancer du sein a augmenté de façon importante et constante entre 1980 et 2005 mais tend à diminuer ces dernières années. La mortalité associée ne cesse de diminuer depuis la fin des années 1990 (InCA 2013) [2], ce qui est le reflet d'une meilleure prise en charge du cancer du sein. Le taux de mortalité augmente avec l'âge : 10/100 000 femmes entre 35 et 40 ans, 80/100 000 vers 65 ans 102/100 000 entre 70 et 74 ans et 245 pour 100 000 après 85 ans. Ces chiffres soulignent l'importance du problème chez les femmes ménopausées, ce

d'autant que la mortalité continue à augmenter actuellement, essentiellement chez les femmes âgées.

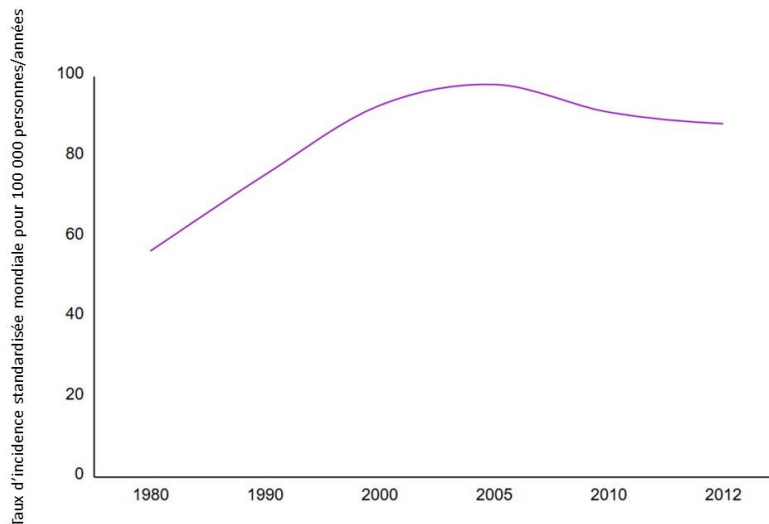


Figure 3: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Source INCa 2013

L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans et l'âge moyen au décès est de 72 ans.

Le pronostic du cancer du sein est plutôt bon avec un taux de survie de 97 % à 1 an, 86 % à 5 ans et 76 % à 10 ans.

La baisse du taux de mortalité enregistrée chez les femmes jeunes et d'âge moyen pourrait traduire les premiers impacts de l'extension de la pratique du dépistage organisé depuis 2004, permettant l'amélioration du pronostic par le traitement de tumeurs dépistées à un stade précoce. Les améliorations de prise en charge avec notamment l'extension de pratiques standardisées de la chirurgie, de la radiothérapie, de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie ont aussi nettement contribué à cette baisse de mortalité (InCA 2013).

Le cancer du sein représente donc par sa fréquence un enjeu de santé publique. Le nombre de patientes opérées pour un cancer du sein est par conséquent très élevé. En 2014, 71 510 patientes ont été opérées d'un cancer du sein en France. Le dépistage précoce du cancer

du sein a permis d'augmenter le diagnostic des stades précoces et ainsi augmenter la possibilité de traitement conservateur.

EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN

Le traitement standard des cancers du sein à un stade précoce est chirurgical, qu'il soit conservateur ou radical ; associé ou non à une prise en charge des ganglions axillaires.

Cette prise en charge a beaucoup évolué au cours du temps avec l'essor des traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée) et l'amélioration des techniques de radiothérapie.

Traitement chirurgical de la tumeur primitive

Les débuts de la chirurgie du cancer du sein consistaient en une chirurgie très radicale : la mastectomie totale radicale décrite par Halsted au cours du 19^e siècle. Celle-ci consistait en une ablation du sein, des muscles pectoraux et une lymphadénectomie axillaire des 3 étages de Berg. Cette intervention permettait une exérèse complète des ganglions interpectoraux et un curage axillaire le plus complet possible mais au prix d'une morbidité très élevée tant au plan fonctionnel qu'esthétique. Cette technique a été abandonnée au profit d'une mastectomie totale modifiée selon Patey décrite en 1948, consistant en une ablation du sein et du petit muscle pectoral et un curage axillaire des trois étages de Berg [3]. Actuellement la technique chirurgicale la plus utilisée est la mastectomie radicale modifiée selon Madden, décrite en 1972, consistant en une ablation du sein jusqu'au plan de l'aponévrose des muscles pectoraux et un curage axillaire des étages I et II de Berg en monobloc [4].

Depuis les années 50, le traitement conservateur du sein a été développé, notamment pour les tumeurs mesurant moins de 2 cm. Cela permettait une réduction de la morbidité liée à la mastectomie notamment sur le plan esthétique. Le développement des techniques d'oncoplastie a permis d'étendre les indications de traitement conservateur à des tumeurs de plus gros volume tout en conservant une forme correcte du sein. Dans les années 80, les traitements conservateurs étaient possibles pour les tumeurs de moins de 2-3 cm. Dans les années 90, 3 essais nord-américain, danois et européen ont permis d'étendre l'indication aux tumeurs infiltrantes de plus de 2 cm. Enfin les essais NSABP-B06, NCI, et EORTC108 ont confirmé l'équivalence entre la mastectomie et le traitement conservateur pour les tumeurs jusqu'à 5 cm [5–14]. La chimiothérapie néo-adjuvante a également participé à cette évolution [15–18]. Ces traitements conservateurs n'ont été possibles qu'avec le développement de la radiothérapie qui y est systématiquement associée.

La radiothérapie

La radiothérapie dans le traitement du cancer du sein est apparue au début du 20^{ème} siècle. Son utilisation était réservée aux patientes trop fragiles pour être opérées, puis voyant les bons résultats de contrôle local de la maladie, la technique a été étendue aux patientes avec des stades précoces de la maladie.

L'amélioration des techniques de radiothérapie a permis un meilleur contrôle des doses administrées et une réduction des effets secondaires. Le radium était initialement utilisé au début du 20^{ème} siècle, remplacé ensuite par le Cobalt. Celui-ci produit des radiations de haute énergie plus performantes et plus pénétrantes mais avec une limitation des champs irradiés plus fine qu'avec le radium. Le développement des accélérateurs de particules dans les années 60 a permis d'obtenir des faisceaux de rayonnement extrêmement fins, et d'améliorer leur précision. Cette technique permet une irradiation plus en profondeur, plus fine, avec une meilleure

protection des tissus sains. De nos jours, la radiothérapie est effectuée par des appareils à accélérateur linéaire comportant 4 à 6 faisceaux distincts d'irradiation en général et sa précision est assurée par les progrès réalisés en imagerie médicale. En effet, grâce au scanner, le radiothérapeute peut localiser et estimer le volume à irradier avec une grande précision. Le calcul des doses est également plus précis.

Actuellement, la radiothérapie conventionnelle consiste en une irradiation de la glande mammaire à une dose de 45 à 50 Gy, avec en cas de traitement conservateur un complément de dose de 15 à 20 Gy sur le lit tumoral, soit au total cinq à sept semaines de traitement.

Toutes ces améliorations conduisent à une diminution des effets secondaires. Les effets secondaires résultent de l'irradiation des tissus sains avoisinants.

Sur le plan thérapeutique, la radiothérapie est une composante essentielle du traitement conservateur et son rôle a été démontré dans de nombreuses études randomisées [19–21]. Les survies après conservation mammaire ou mastectomie sont similaires si les critères de sélection pour le traitement conservateur sont respectés. Avec un recul de 20 ans, la survie globale est équivalente d'après ces études.

Les indications actuelles de la radiothérapie, d'après l'Institut nationale de lutte contre le cancer (2008) et la conférence de consensus de Saint-Gallen sont :

- Si traitement conservateur : irradiation systématique de la glande mammaire (50 Gy en 25 fractions) et surimpression du lit tumoral si risque de récurrence locale (16 Gy en 8 fractions). La surimpression peut être évitée si la patiente est âgée de plus de 60 ans avec une tumeur grade I ou II, de moins de 2 cm, pN0, sans embolies, récepteurs hormonaux positifs et pas de surexpression de Her2.

- Après mastectomie totale : si les patientes sont pN0, l'irradiation de la paroi thoracique est réalisée si la tumeur était T3 ou T4 avec deux facteurs de risques. Les facteurs de risques associés sont l'âge inférieur à 40 ans, multifocalité, grade III, embolies vasculaires, tumeur triple négative, Her2 positif.
- Si atteinte ganglionnaire ($\geq N1$) : l'irradiation de la paroi thoracique est systématique associée à celle des aires ganglionnaires

L'hormonothérapie

L'hormono-dépendance des cancers du sein a été pressentie à la fin du 19^{ème} siècle par Beatson. Il a observé qu'en pratiquant une ovariectomie bilatérale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, la taille des tumeurs régressait.

Le fondement scientifique de l'hormono-dépendance du cancer du sein a été assis par la découverte des récepteurs estrogènes et progestérone dans le cancer du sein. Depuis, le Tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase se sont imposés comme traitement de référence pour les cancers du sein RH+. La méta-analyse du groupe EBCTCG parue dans le Lancet en 2011, prouve l'importance du gain en survie sans récurrence du Tamoxifène dans les cancers du sein hormono-dépendants. Un traitement adjuvant par Tamoxifène durant 5 ans réduit le taux de mortalité de cancer du sein pendant 15 ans après le début du traitement [22]. Le Tamoxifène est aujourd'hui le traitement adjuvant de référence pour les patientes non ménopausées. Plus récemment, un essai randomisé de grande importance a montré qu'un traitement par Tamoxifène pendant 10 ans versus 5 ans améliorait encore la survie globale et la survie sans récurrence jusqu'à 20 ans après le début du traitement [23].

Pour les patientes ménopausées, de nombreux essais randomisés ont comparé les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole) versus Tamoxifène et placebo. Ces études montraient que les inhibiteurs de l'aromatase amélioraient la survie sans récurrence. Ces derniers ont donc été recommandés par l'American Society of Clinical Oncology en 2005 [24].

L'association d'agonistes de la LHRH est possible chez les femmes non ménopausées [25].

Les indications de l'hormonothérapie adjuvante sont donc : toutes les patientes ayant des RH positifs pendant une durée minimale de 5 ans. Les effets secondaires du Tamoxifène sont : les risques thromboemboliques, le cancer de l'endomètre. Un des effets secondaires important à prendre en compte pour les inhibiteurs de l'aromatase est le risque de diminution de la densité minérale osseuse et donc d'ostéoporose [26].

La chimiothérapie

Le bénéfice des polychimiothérapies par rapport à une monochimiothérapie a été montré dans les années 80 [27]. La chimiothérapie peut être séquentielle ou non séquentielle. En situation non métastatique, la chimiothérapie comprend le plus souvent une polychimiothérapie à base d'anthracycline et des Taxanes.

Les indications de chimiothérapie adjuvante en situation non métastatique selon le référentiel REMAGUS (référentiel commun des centres de lutte contre le cancer d'Ile-de-France : RENé Huguenin, MARIe Curie, GUSTave Roussy) sont :

- les tumeurs de plus de 10 mm avec une prolifération forte, des embolies vasculaires
- grade >II pour les patientes <70 ans avec une tumeur Her2 surexprimé ou triple négative.

- Les tumeurs Her2 non surexprimé et RH+ si au moins un des facteurs suivant est présent : âge <35 ans, grade III, $\geq 4N+$, pT2 ou prolifération élevée.

Chez les patientes de plus de 70 ans, les indications de chimiothérapie adjuvante en situation non métastatiques sont les tumeurs RH+, N+ et les tumeurs RH-, de plus de 10 mm avec une prolifération élevée, de grade supérieur à I.

Les indications de chimiothérapie néo-adjuvante sont les tumeurs dont le rapport taille de la tumeur/taille du sein est peu compatible avec un traitement conservateur, les tumeurs triple négatif, Her2 surexprimée, N+ prouvé et les tumeurs inopérables d'emblée ou localement très avancées. Une réévaluation est faite au bout de 3 cycles puis en fonction de la réponse, si la tumeur est accessible à un traitement conservateur la chirurgie est réalisée puis la radiothérapie ; si la tumeur n'est pas accessible à un traitement conservateur on peut discuter de la séquence thérapeutique (chirurgie- radiothérapie).

Aujourd'hui, il existe une désescalade thérapeutique en termes d'indications de chimiothérapies adjuvantes. Cette désescalade repose sur l'utilisation de tests génomiques. Elle ne s'entend que pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire ou avec 1 à 3 ganglions (dans le cadre de protocoles en France mais en routine dans d'autres pays). Dans ce contexte, il est important d'être certain du nombre ganglions métastatiques.

Les thérapies ciblées

Depuis quelques années, se sont développées les thérapies ciblées dans le cancer du sein. Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal qui se fixe au récepteur trans-membranaire Her2, permettant l'inhibition de la croissance tumorale contrôlée par Her2. Le trasztuzumab a réellement fait évoluer le pronostic et la prise en charge des patientes avec des tumeurs surexprimant Her2. Plusieurs essais randomisés ont assis le trastuzumab comme traitement de

référence pour les tumeurs surexprimant ce récepteur [28]. Il est administré en néo-adjuvant ou en adjuvant pour une durée d'un an, associé à une chimiothérapie sans anthracycline.

D'autres anticorps monoclonaux, ciblant le récepteur trans-membranaire Her2 existent : le pertuzumab et le lapatinib.

Plusieurs essais randomisés ont démontré les bénéfices d'une bi-thérapie anti-monoclonale par rapport à une mono thérapie classique. La méta analyse de Zhang reprendrait les principaux essais randomisés comparant l'effet d'une bi- thérapie (lapatinib+ trastuzumab ou pertuzumab+ trastuzumab) à celui d'une mono-thérapie (trastuzumab). Ces études semblaient montrer que la bi-thérapie est plus efficace en traitement néo-adjuvant quel que soit les chimiothérapies associées [29].

Il existe également d'autres cibles. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-angiogénique dirigé contre le VEGF. Cet anticorps monoclonal a obtenu l'AMM pour le cancer du sein métastatique en 2007 associé au paclitaxel. Depuis, trois grands essais randomisés l'E2100, AVADO et RIBBON-1 ont été réalisés. La méta-analyse de Rossari et al. publiée en 2012 [30] reprend ces trois grands essais et montre que le Bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de taxane +/- anthracycline améliore significativement le taux de réponse tumorale et la survie sans progression, sans toutefois améliorer la survie globale.

Les biphosphonates sont donnés dans le traitement des patientes ayant un cancer du sein métastatique à l'os afin de réduire les risques de fracture et d'améliorer la qualité de vie. Par ailleurs, un effet anti-tumoral des biphosphonates chez les patientes ménopausées a été démontré. Ils réduisent le risque de métastase osseuse et autres métastases à distance mais sans amélioration à priori de la survie globale [31,32].

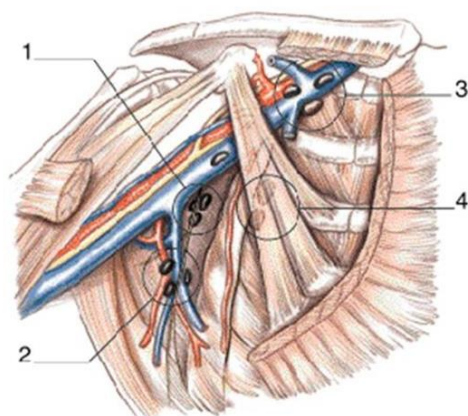
Toutes les décisions de traitement adjuvant et néo-adjuvant systémiques ou loco-régionaux sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction des référentiels et des pratiques de la structure.

Pour ce travail de thèse, nous décrirons plus particulièrement, la prise en charge des ganglions axillaires.

Le curage axillaire

Le curage axillaire a également évolué vers une chirurgie moins radicale. On définit 3 niveaux de lymphadénectomie décrit par Berg en 1955 [33] :

- Niveau I : (étage axillaire inférieur) : ganglions situés en dehors du bord externe du muscle petit pectoral
- Niveau II : (étage axillaire moyen) : ganglions situés derrière le petit pectoral
- Niveau III : (étage axillaire supérieur) : ganglions du sommet de l'aisselle en dedans du bord interne du muscle petit pectoral



1. Groupe central
2. Groupe scapulaire
3. Groupe sous-claviculaire
4. Groupe mammaire externe
5. Groupe de la veine axillaire

D'après Salmon, J. Chir, Edition Masson

Figure 4: Anatomie du creux axillaire : étages de Berg

Actuellement, le curage du 3ème étage de Berg n'est réalisé qu'en cas de ganglions palpables et suspects.

Les objectifs du curage axillaire sont pronostic et curatif. Le facteur pronostic du nombre de ganglions atteint sur le nombre de ganglions retirés permet de connaître le stade de la maladie (classification TNM) et permet ainsi d'orienter les traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie...). Le curage axillaire permet également un contrôle local de la maladie en évitant les récidives axillaires.

Ce geste n'est pas dénué de morbidité. De nombreuses complications y sont associées telles que le lymphœdème, avec des prises en charge longues, compliquées et peu efficaces, les douleurs neuro-sensitives, une gêne motrice, ou encore la lymphocèle et les risques infectieux [34].

Le développement de la technique du ganglion sentinelle a permis une désescalade dans le traitement du cancer du sein en réduisant le nombre de curages axillaires et la morbidité qui y est associée.

Le ganglion sentinelle

La notion de ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse schématique que les cellules tumorales diffusent toujours de la tumeur mammaire vers les ganglions de l'aisselle en passant d'abord par le premier relais ganglionnaire axillaire, pour ensuite atteindre les autres groupes ganglionnaires, sans sauter d'étage.

C'est ce premier relais ganglionnaire que l'on a nommé ganglion sentinelle. Selon cette hypothèse, si le ganglion sentinelle est indemne de localisation métastatique, les autres étages le seront aussi.

Cette technique du ganglion sentinelle a commencé à être utilisée dans la chirurgie du cancer du sein dans les années 90, après avoir été développé dans les cancers de la verge et des mélanomes [35,36].

La détection du ganglion sentinelle se fait en injectant un produit traceur en péri-aréolaire ou dans la tumeur mammaire. Celui-ci peut être un traceur radioactif de type radiocolloïde (Technétium 99) ou un colorant tel que le Bleu patenté. Ensuite lors de l'exploration axillaire, le premier relais ganglionnaire est repéré à l'aide d'un compteur Geiger ou par sa coloration bleue.

Le taux de faux négatifs (TFN) se situe autour de 10 %. Cette technique s'est très rapidement développée en raison de sa faible morbidité. La principale complication est actuellement l'anaphylaxie liée à l'utilisation du bleu patenté (0,1 % à 0,3 %). Actuellement, il existe un consensus international sur la nécessité d'utiliser la double détection colorimétrique et isotopique qui diminue au maximum le taux de faux négatifs et augmente le taux d'identification [37,38].

Plusieurs essais randomisés internationaux comparant la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) au curage axillaire (CA) ont démontré la faisabilité et la fiabilité de cette technique. Récemment, l'essai NSABP-B32, dans lequel plus de 5000 malades ont été inclus, confirme la sécurité de la technique sur la survie à long terme et le contrôle local de l'aisselle chez les patientes sans adénopathie axillaire palpable. Ces études ont inclus majoritairement des tumeurs de moins de 2 cm [39].

Malgré ces résultats, il subsiste certaines contre-indications absolues à la pratique du GS, comme l'existence d'adénopathies axillaires palpables (N1) car les traceurs ne se fixent pas sur les ganglions envahis par des cellules cancéreuses conduisant à des faux négatifs, la grossesse, les tumeurs multifocales, les allergies au bleu patenté et/ou au radio colloïde. Les

antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire importante sont des contre-indications relatives mais pas les antécédents de tumorectomie ou de biopsie.

La procédure du ganglion sentinelle est donc actuellement le traitement standard des patientes N0 clinique. La place du curage axillaire complémentaire est actuellement très débattue. Il est encore consensuel en cas de macrométastases, discuté en cas de micrométastases. Il n'a pas été démontré de bénéfices ni de préjudice en termes de survie en cas d'absence de curage axillaire complémentaire si un ganglion sentinelle était métastatique. Deux études ont remis en question l'utilité du curage axillaire en comparant sa réalisation versus abstention en cas de GS métastatique.

Une étude multicentrique de l'American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) a été menée afin de déterminer l'effet du curage axillaire complémentaire sur la survie globale des patientes ayant 1 ou 2 ganglions sentinelles positifs [40]. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison du très faible taux de mortalité. Les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de différence de survie entre la procédure du GS seule et le curage axillaire. Des patientes sélectionnées avec une maladie limitée peuvent donc bénéficier d'un traitement conservateur puis d'une radiothérapie et d'un traitement systémique adjuvant en évitant un curage axillaire, et sans compromettre la survie ni le contrôle loco-régional.

D'après cette étude les critères de non-réalisation d'un curage axillaire complémentaire étaient :

- Une tumeur T1-T2, N0 clinique
- Et un traitement conservateur, berges in sano
- Et une atteinte limitée des GS (≤ 2 en coloration HES)
- Et un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie)

L'étude IBCSG 23-01 était un essai de non-infériorité, prospectif évaluant l'intérêt du curage axillaire en cas de GS micrométastatique [41,42]. Elle incluait 931 patientes avec une

tumeur de moins de 3cm jusqu'en 2006, puis jusqu'à 5cm ou multicentrique et un ou plusieurs GS micrométastatiques. Le suivi médian était de 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence axillaire, survie sans progression à 5 ans et survie globale à 5 ans. La morbidité liée au curage était en revanche diminuée dans le groupe abstention. Cette étude confirme donc les résultats de l'ACOSOG-Z0011 pour les GS micrométastatiques.

Malgré cela, le curage axillaire reste toujours indiqué au-delà de 3 ganglions sentinelles atteints. Une étude rétrospective sur 9500 patientes a comparé CA vs. GS chez les patientes ayant 3 ou plus ganglions sentinelles positifs [43]. Il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre le curage axillaire et la procédure du ganglion sentinelle chez ces patientes. Seule la survie spécifique était améliorée dans le groupe curage chez les patientes avec trois GS positifs.

Avant le développement du principe du ganglion sentinelle, la radiothérapie axillaire avait été décrite comme une alternative au curage axillaire chez les patientes N0 clinique, avec le maintien d'un bon contrôle loco-régional de la maladie [19,44,45]. Déjà l'étude NASBP-B04, montrait que le curage axillaire n'apportait pas de bénéfice en survie [19]. En 2014, l'étude EORTC AMAROS comparait le CA et la radiothérapie axillaire en cas de ganglion sentinelle positif. Cette étude ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la survie sans progression et sur la survie globale. En revanche, le taux de lymphœdème était plus élevé dans le groupe CA. La radiothérapie n'est donc pas inférieure au curage axillaire dans ces indications.

Toutes ces études semblent donc montrer qu'il n'y a pas de différence de survie globale lorsque les patientes ont un ou deux GS positifs sans curage axillaire complémentaire voire

même en cas de plus de trois GS positifs. Néanmoins il est acquis que la présence de ganglions métastatiques non sentinelles est corrélée à une moins bonne survie.

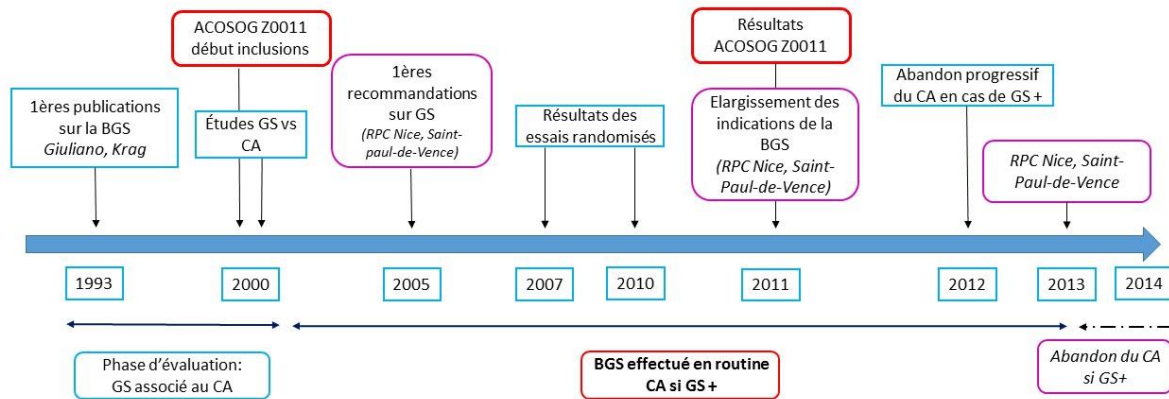


Figure 5: Evolution du développement de l'exploration chirurgicale axillaire depuis l'introduction de la biopsie du GS (BGS)

Ainsi s'est posée la question de chercher un moyen de discriminer les patientes à faible risque d'invasion ganglionnaire après un GS positif pour leur éviter un curage axillaire et ses comorbidités. Ces dernières années, de nombreux scores et nomogrammes se sont donc développés.

Les nomogrammes et les scores

Les scores et nomogrammes sont des modèles mathématiques permettant de créer des prédicteurs clinico-pathologiques. Les principaux modèles utilisés sont les modèles continus (nomogramme), et les modèles binaires (scores). Un nomogramme est un modèle de régression logistique dont l'objectif est d'analyser la relation d'une variable par rapport à plusieurs autres. Il permet de déterminer la probabilité de survenue d'un événement en fonction de ces variables. Il se présente souvent sous la forme d'une représentation graphique. Les scores sont également

obtenus après régression linéaire ou logistique. Un nombre de points est attribué à chaque variables significatives présente, en fonction de leurs poids respectifs. La somme des points constitue le score. Un seuil de significativité est proposé ainsi qu'une probabilité de survenue de l'évènement qui y est rattaché.

Chez les patientes atteintes de cancer du sein ayant au moins un GS positif sur l'histologie définitive, 40 à 70% ont des ganglions non sentinelles sont indemnes. Cela suppose donc que le curage axillaire n'est pas indispensable chez ces patientes à faible risque d'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS) [46–48].

Plusieurs équipes ont développé des scores et nomogrammes afin de prédire le statut des ganglions non sentinelles en fonction des caractéristiques clinico-biologiques des patientes et ainsi les classer dans des groupes à bas et haut risques [49–53]. Ces modèles ont pour objectifs d'affiner les indications de curage axillaire complémentaire.

Parmi ces scores, 3 ont été développés pour prédire l'atteinte de 4 ganglions métastatiques ou plus dans les cancers du sein : le score de Louisville, le nomogramme de Katz et le nomogramme d'Helsinki [54–56].

L'objectif de ce travail était d'évaluer ces 3 score et nomogrammes sur la population de l'étude NOTEGS afin de prédire les patientes ayant 4 ganglions métastatiques ou plus.

Patients et méthodes

POPULATION ETUDIEE

L'étude NOTEGS était une étude prospective observationnelle, nationale, multicentrique. Cette étude était financée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique de 2010.

De janvier 2011 à février 2012, étaient collectées les données de 3157 patients dans 65 centres français (CHU, hôpitaux généraux, régionaux, instituts privés à but non lucratifs, cliniques privées). Cette étude est enregistrée au ClinicalTrials.gov, NCT01509963. Les critères d'inclusion étaient : patiente de plus de 18 ans, présentant un cancer du sein invasif stade T1 ou T2 clinique avec indication à la technique du GS.

Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes de Saint Antoine. Toutes les patientes ont reçu une information quant à leur participation, il s'agissait d'un simple enregistrement, la signature d'un consentement n'était pas requise.

Dans cette étude, le seuil de positivité des récepteurs hormonaux, (œstrogène et progestérone) était de 10 %. La plupart des centres utilisaient comme grade histopronostique le Scarff Bloom and Richardson (SBR). Ce grade histopronostique se base sur le taux de mitoses, le grade nucléaire, et la différenciation du stroma ; il classe les tumeurs en 3 grades de I à III. Il existe une corrélation de survie en fonction du grade, les grades I ont une survie supérieure au grade II et III.

SCORE DE LOUISVILLE

Ce score a été développé par l'équipe de Chagpar et al. en 2006 [54]. L'étude incluait de façon prospective, 1132 patientes avec un cancer du sein T1-T2 et 1 à 3 GS métastatiques. Les patientes de l'étude étaient réparties en deux groupes : une population de développement du score (n=580) et une population de validation (n=553). Ce score peut se calculer avec ou sans méthode de détection du GS.

Les critères requis pour le calcul de ce score sont :

- Sans méthode de détection du GS (0 à 5 points)
 - o Nombre de GS métastatiques : 1 point par GS (1 à 3 points)
 - o Si tumeur \geq T2 : 1 point
 - o Proportion de GS positifs sur le nombre de GS prélevés > 50 % : 1 point
- Avec méthode de détection du GS (0 à 6 points)
 - o Idem et
 - o GS détecté par méthode HES (par opposition à la détection par immunohistochimie (IHC)) : 1 point

Les patientes étaient considérées comme à bas risque si le score était inférieur ou égal à 1.

Une probabilité de 3,8 % d'avoir 4 ganglions métastatiques ou plus correspondait à un score de 1 point et une probabilité de 81,8 % correspondait à un score de 5 points. La performance du score sur 5 points, définie par l'aire sous la courbe ROC était de 75,4 % pour la population test et de 76,5 % pour la population de validation. En ajoutant la méthode de détection HES ces AUC étaient de 88,2 % et 89,5 %, respectivement.

NOMOGRAMME DE KATZ

Le nomogramme de Katz a été développé en 2008 par l'équipe de Katz et al à Boston [55]. L'étude incluait 402 patientes avec un cancer du sein invasif et 1 à 3 GS métastatiques

pour le développement du score et celui-ci était validé sur une population indépendante de 206 patientes.

Son calcul comprend 7 critères :

- La taille de la tumeur en centimètres
- Le nombre de ganglions sentinelles positifs
- La présence d'une invasion lymphovasculaire
- L'histologie de la tumeur s'il s'agissait d'un carcinome lobulaire infiltrant
- La présence d'une extension extra-capsulaire
- La présence d'une macrométastase (> 2mm)
- La présence d'un ou plus ganglion sentinelle négatif

Le nomogramme se calculait ensuite suivant la formule ci-dessous et le score obtenu correspondait à une probabilité d'atteinte de 4 ou plus ganglions axillaires.

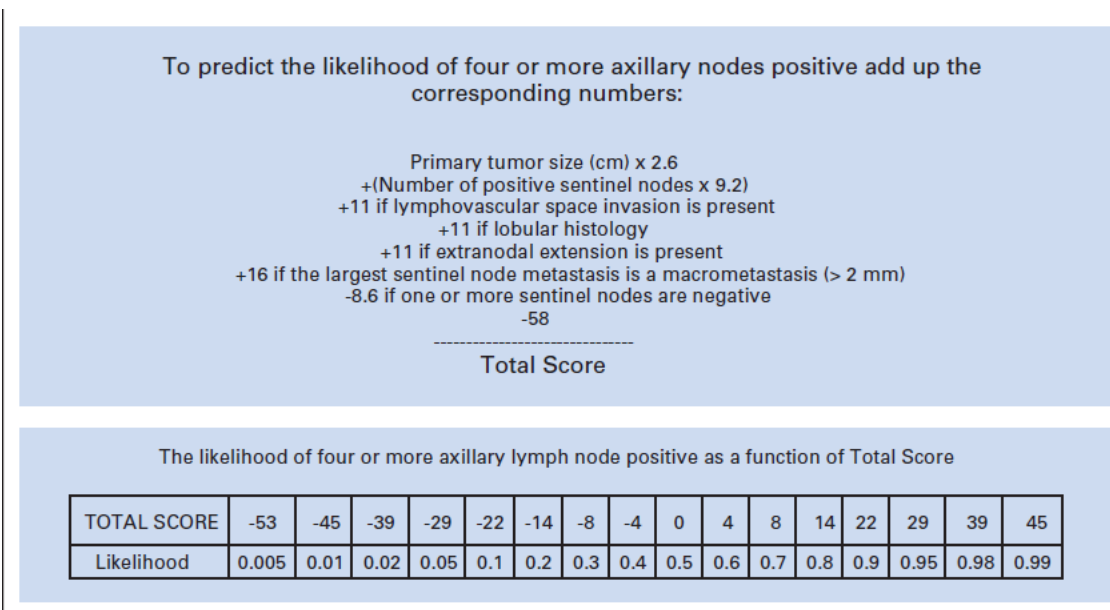


Figure 6: Nomogramme de Katz

Le seuil était défini à 5 %. Les patients ayant une probabilité supérieure à 5 % étaient considérés comme à risque d'avoir 4 ganglions métastatiques ou plus.

L'AUC de la population test était de 83 % et celle de la population de validation était de 81 %.

NOMOGRAMME DE HELSINKI

L'équipe de Meretoja a développé ce nomogramme en 2012 à partir d'une étude multicentrique comprenant 1000 patientes. Les critères d'inclusion étaient un cancer du sein invasif et au moins un GS métastatique. Le calcul de ce nomogramme nécessite 9 facteurs :

- (a) La prévalence des ganglions non sentinelles positifs dans la série
- (b) La présence d'une invasion lymphovasculaire (0 ou 1)
- (c) Le caractère multifocal (0 ou 1)
- (d) Le statut Her2 (0 ou 1)
- (e) Le nombre de ganglions sentinelles négatifs
- (f) Le nombre de ganglions sentinelles positifs
- (g) La taille de la tumeur en millimètres
- (h) La taille du plus grand ganglion sentinelle positif (positif en immunohistochimie, micrométastase, macrométastase) (1 à 3)
- (i) La présence d'une extension extracapsulaire (0 ou 1)

L'équation était la suivante, p étant la probabilité d'atteinte de 4 ganglions axillaires ou plus :

$$\text{Logit}(p) = -6,391 + 0,036(a) + 0,321(b) + 0,420(c) - 0,594(d) - \\ 0,216(e) + 0,278(f) + 0,021(g) + 1,274(h) + 0,655(i)$$

Les patientes étaient considérées comme à bas risque si la probabilité était $< 10\%$ et à haut risque si celle-ci était $\geq 60\%$.

Les AUC de ce nomogramme étaient de $71,4\%$ et $71,9\%$ pour la population test et de validation, respectivement.

ANALYSES STATISTIQUES

Ces 3 score et nomogrammes étaient calculés pour les patientes de la population NoteGS qui avaient au moins un ganglion sentinelle positif. Les calculs statistiques étaient réalisés à l'aide du logiciel SPSS 15.0.

La validation de ces scores dans notre population était évaluée par le calcul du taux de **faux positifs** (TFP), le taux de **faux négatifs** (TFN), des **sensibilités**, **spécificités**, **valeurs prédictives négatives et positives**, en se rapportant aux seuils décrits par les auteurs.

La **performance** de ces scores était évaluée par la courbe ROC (receiving operator characteristics). Cette courbe est tracée dans un système d'axes où l'on retrouve en abscisse « 1-spécificité » (1-Sp), soit la proportion de faux positifs, et en ordonnée la sensibilité, soit la proportion de vrais positifs. La courbe ROC permet de choisir une valeur seuil optimale pour un examen selon que l'on souhaite privilégier la sensibilité ou la spécificité. Cette courbe permet d'évaluer la discrimination d'un modèle, c'est-à-dire si celui-ci permet de bien classer les sujets dans le bon ordre. Cette discrimination est quantifiée par l'aire comprise sous la courbe ROC (AUC), appelée également index de concordance. Sa valeur varie de 0 à 1, « 1 » indiquant une discrimination ou concordance parfaite et « 0 », une parfaite discordance. Un modèle est jugé performant ou discriminant si l'AUC est supérieur à 0,7.

La **calibration** de chaque score était aussi évaluée. Celle-ci permet de comparer les probabilités prédites par un modèle aux proportions observées en réalité dans la population d'étude. Un modèle est correctement calibré lorsque la différence entre les probabilités prédites et observées est statistiquement non significativement différente. La calibration n'a d'intérêt que pour les modèles continus. Elle s'évalue par une courbe de type « $y=\beta x+\alpha$ », où « y » représente la fréquence observée, « x », la probabilité prédite, « α », l'ordonnée à l'origine et « β » la pente. La droite idéale est quand $y=x$, c'est-à-dire quand $\beta=1$ et $\alpha=0$. Ce test est un χ^2 à 2 degrés de liberté. Tester la calibration consiste à comparer la droite idéale à la courbe de

calibration. Deux paramètres sont importants à analyser. Ce sont les erreurs moyennes (Emoy) et les erreurs maximales (Emax), qui correspondent à l'intervalle de confiance lors de la prédiction individuelle. Ces paramètres sont importants car un modèle discriminant mais mal calibré aura un intérêt clinique limité.

L'intérêt clinique du modèle repose sur l'analyse du taux de FN, de la sensibilité, spécificité, VPP et VPN. Un taux de FN inférieur ou égal à 5% est considéré comme acceptable par les auteurs. L'efficacité du modèle, c'est à dire sa capacité à sélectionner un nombre suffisant de patientes appartenant au groupe à bas risque, était également analysée. En effet, un modèle discriminant, correctement calibré, avec un taux de FN acceptable mais qui ne sélectionnerait qu'un faible pourcentage de la population aurait un intérêt clinique limité [57–60].

Résultats

L'étude NoteGS incluait 3157 patientes, 335 patientes ont été exclues parmi elles : 227 n'ont pas eu de procédure de GS, 10 n'ont pas eu de GS détecté et 98 ont eu un GS pour un carcinome in situ étendu. Finalement, 2822 patientes ont eu une procédure de GS pour un cancer du sein invasif. Parmi ces patientes, **696** (24,7 %) ont eu au moins un **GS métastatique** : 368 macrométastases, 231 micrométastases, 86 cellules tumorales isolées et 10 GS positifs par analyse moléculaire (technique OSNA : One Step Nucleic Acid Amplification). Un **curage axillaire** a été pratiqué sur **518 patientes** (74,4 %). Au moins un ganglion non sentinelle métastatique a été retrouvé chez 167 patientes (32,2 %).

Parmi les 2126 patientes avec un GS indemne, des ganglions non sentinelles ont été retirés chez 314 patientes (14,8 %). Treize patientes ont eu au moins un ganglion non sentinelle métastatique, le taux de faux négatif est de 4,1 %.

Les trois score et nomogrammes étaient calculés pour les patientes ayant 1 à 3 ganglions positifs, en accord avec les critères d'inclusion des différentes études princeps. Nous avons donc exclu 16 patientes ayant 4 GS positifs ou plus. Parmi les 518 patientes ayant eu un curage axillaire complémentaire, **502** avaient entre 1 et 3 GS positifs. Cette population de patientes est **notre population d'étude**. Parmi ces patientes, **75** (14,9 %) avaient 4 ganglions métastatiques ou plus.

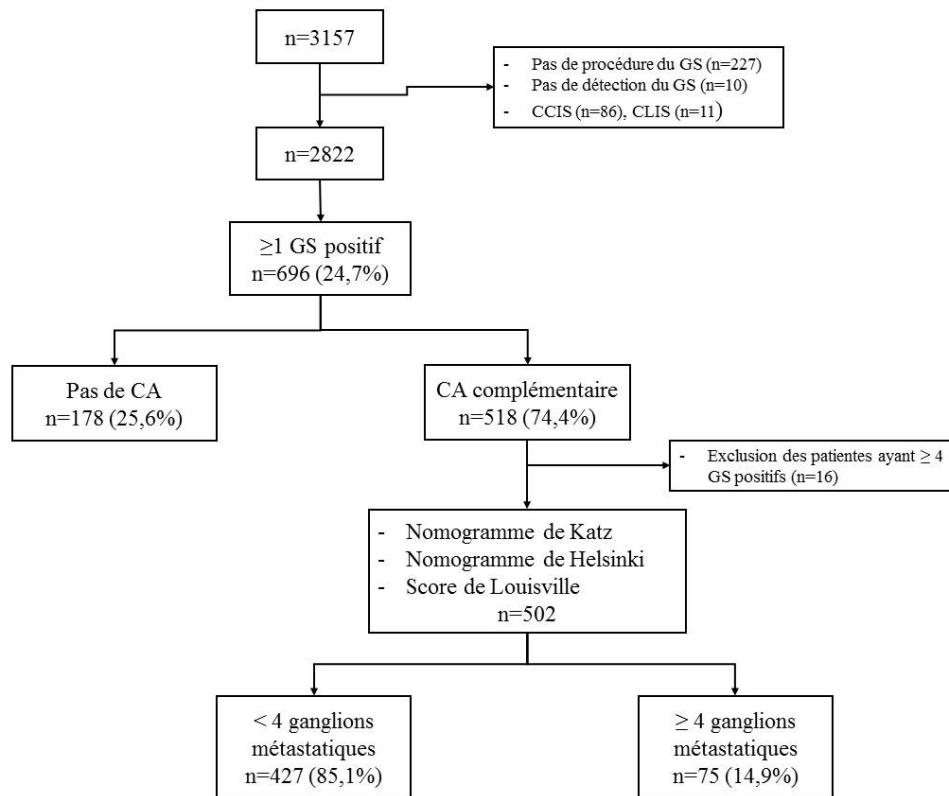


Figure 7: Diagramme de flux

Tableau 1: Caractéristiques des patientes

	Patientes ayant un GS métastatique	
	No	n = 696 %
Age moyen des patientes (ans)	59,6 (25-98)	
Masse palpable	448	64,6
Taille tumorale invasive en moyenne (mm)	18,9 (1-90)	
Type d'histologie		
Carcinome canalaire	576	82,7
Carcinome lobulaire	84	12,1
Autre	36	5,2
Emboles vasculaires		
Non	393	62,7
Oui	234	37,3
Indéterminé	69	
Grade SBR		
Grade I	142	20,5
Grade II	371	52,7
Grade III	175	25,8
indéterminé	5	
Nb moyen de GS retirés par patientes	2,35 (1-12)	
Statut récepteurs œstrogène/progestérone		
Positif	619	89,5
Négatif	73	10,5
Indéterminé	4	
Statut Her2		
Surexprimé	69	10,3
Non surexprimé	600	89,7
Indéterminé	27	
Ki 67		
< 15%	290	50,3
15-30%	163	28,3
> 30%	123	21,4
Indéterminé	120	
Traitement chirurgical :		
Mastectomie partielle	611	88
Mastectomie totale	79	11,6
Traitement conservateur puis radical	3	0,4

SCORE DE LOUISVILLE

Ce score a pu être calculé chez 497 patientes. Les patientes à bas risque étaient celles ayant un score inférieur ou égal à 1.

Tableau 2: Score de Louisville sans méthode de détection : Résultats

Score de Louisville /5 points	<4N+	≥4N+
1	53 (94,6 %)	3 (5,4 %)
2	217 (90,4 %)	23 (9,6 %)
3	128 (84,2 %)	24 (15,8 %)
4	24 (63,2 %)	14 (36,8 %)
5	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)

Concernant le score sans méthode de détection, 56 patientes (11,3%) étaient considérées comme à bas risque d'atteinte de 4 ganglions métastatiques ou plus. Le taux de faux négatifs (FN) était de 5,4 % (n=3) et le taux de faux positifs (FP) de 84,1% (n=371) soit une sensibilité de 95,9% et une spécificité de 12,5%.

Tableau 3: score de Louisville avec méthode de détection : Résultats

Score de Louisville /6 points	<4N+	≥4N+
1	35 (92,1 %)	3 (7,9 %)
2	154 (91,1 %)	15 (8,9 %)
3	165 (86,8 %)	25 (13,2 %)
4	63 (77,8 %)	18 (22,2 %)
5	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)
6	1 (33,3%)	2 (66,7 %)

Concernant le score avec méthode de détection HES, 38 patientes (7,6%) étaient considérées à bas risque avec un taux de FN de 7,9% (n=3) et un taux de FP de 84,7% (n=389). La sensibilité de ce test était de 95,9% et la spécificité de 8,3%.

La performance de ce score (avec et sans méthode de détection) déterminé par l'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0,69 (IC_{95%} [0,56-0,81]) et 0,66 (IC_{95%} [0,59-0,74]), respectivement.

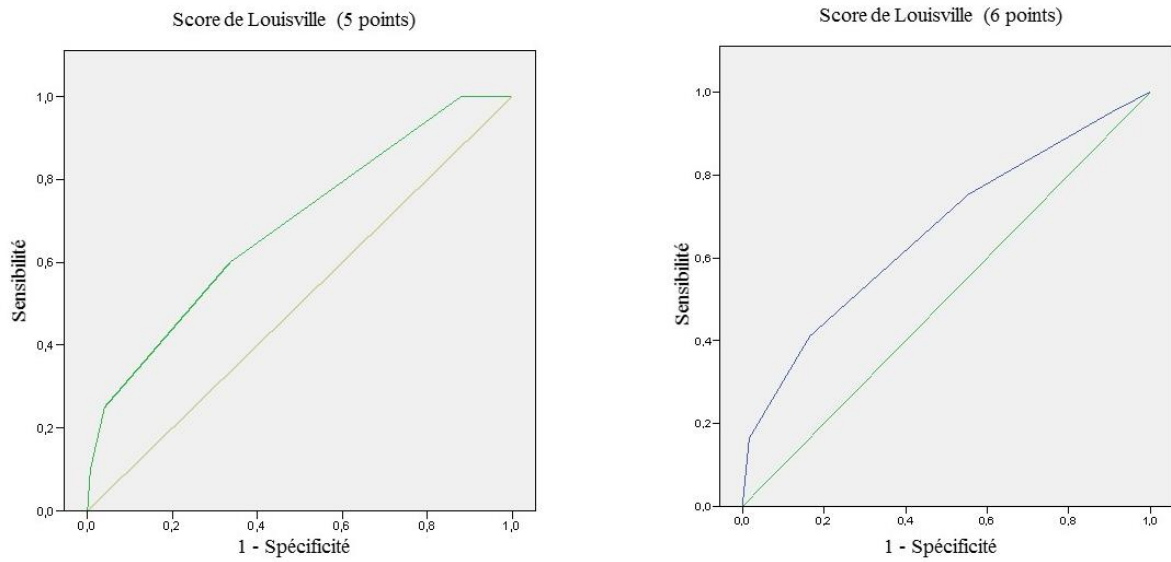


Figure 8: Scores de Louisville : courbe ROC

NOMOGRAMME DE KATZ

Ce nomogramme a été calculé chez 497 patientes. Les patientes à bas risque étaient celles ayant une probabilité inférieure ou égale à 5% d'avoir 4 ganglions métastatiques ou plus. Ces patientes étaient au nombre de 230 (46,3 %). Le taux de faux négatif était de 3,5% et le taux de faux positif de 75,7% soit une sensibilité de 89% et une spécificité de 52,4%.

Tableau 4: Nomogramme de Katz : Résultats

Probabilité	<4N+	≥4N+
0,005	31 (100%)	0 (0%)
0,01	37 (100%)	0 (0%)
0,02	55 (96,4%)	1 (3,6%)
0,05	99 (86,8%)	7 (13,2%)
0,10	82 (84,6%)	9 (15,4%)
0,20	64 (60,2%)	29 (39,8%)
0,30	21 (59,3%)	6 (40,7%)
0,40	22 (75%)	6 (25%)
0,50	4 (57,1%)	3 (42,9%)
0,60	3 (25%)	5 (75%)
0,70	4 (66,7%)	2 (33,3%)
0,80	1 (25%)	3 (74%)
0,90	1 (33,3%)	2 (66,7%)

La performance du nomogramme de Katz était de 0,79 (IC_{95%} [0,74-0,84]), définie par l'AUC de la courbe ROC.

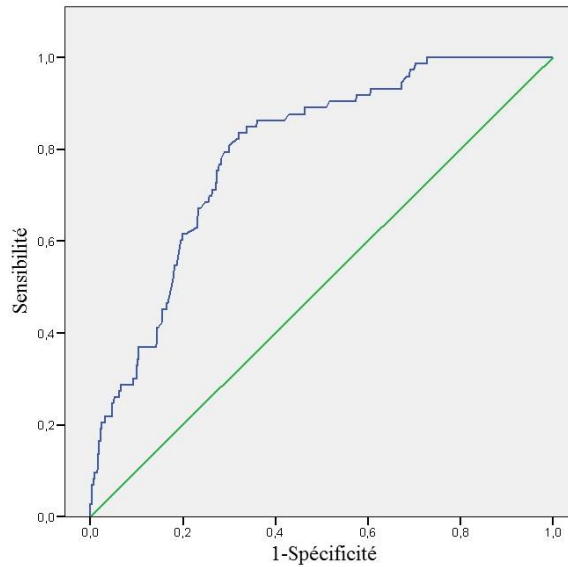


Figure 9: Nomogramme de Katz : courbe ROC

La courbe de calibration du nomogramme de Katz montrait une différence significative entre les probabilités prédites et les proportions observées ($p=1,5 \cdot 10^{-5}$). L'erreur moyenne était de 6%.

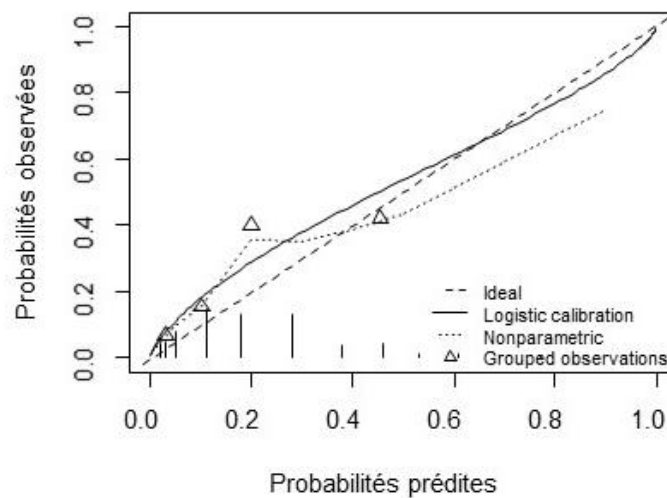


Figure 10: Nomogramme de Katz : courbe de calibration

NOMOGRAMME DE HELSINKI

Ce nomogramme a pu être calculé chez 479 patientes. Les patientes à bas risque étaient celles ayant une probabilité d'atteinte de 4 ganglions ou plus, inférieure à 10%. Dans notre population d'étude, 104 patientes (21,7 %) étaient considérées à bas risque avec ce nomogramme. Soixante-quatre patientes étaient bien classées comme à haut risque, définie par une probabilité supérieure ou égal à 60%. Le taux de faux négatifs était de 4,8% et le taux de faux positifs de 82,9 % soit une sensibilité de 92,8% et une spécificité de 24,1%.

Tableau 5: Nomogramme de Helsinki : Résultats

Probabilité	<4N+	≥4N+
[0 ; 5 %[32 (94,1%)	2 (5,9%)
[5 % ; 10 %[67 (95,7%)	3 (4,3%)
[10 % ; 15 %[49 (96,1%)	2 (3,9%)
[15% ; 20 %[28 (90,3%)	3 (9,7%)
[20 % ; 25 %[29 (96,7%)	1 (3,3%)
[25% ; 30 %[50 (86,2%)	8 (13,8%)
[30 % ; 35 %[37 (90,2%)	4 (9,8%)
[35% ; 40 %[35 (77,8%)	10 (22,2%)
[40 % ; 45 %[23 (74,2%)	8 (25,8%)
[45 % ; 50 %[22 (66,7%)	11 (33,3%)
[50 % ; 55 %[20 (87%)	3 (13%)
[55 % ; 60 %[9 (64,3%)	5 (35,7%)
[60 % ; 65 %[8 (66,7%)	4 (33,3%)
[65 % ; 70 %[0 (0%)	2 (100%)
[70 % ; 75 %[1 (50%)	1 (50%)
[75 % ; 80 %[0 (0%)	2 (100%)

La performance de ce test était de 0,74 (IC 95% [0,67-0,80]).

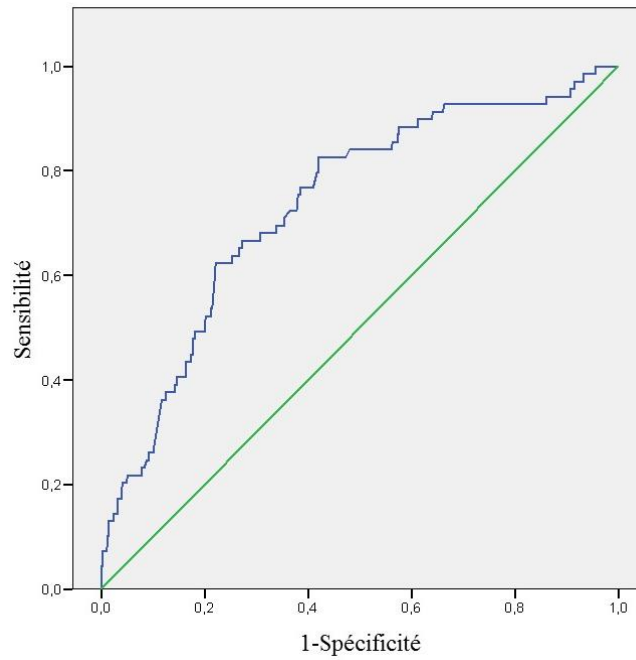


Figure 11: Nomogramme de Helsinki : courbe ROC

La courbe de calibration du nomogramme de Helsinki montrait une différence significative entre les probabilités prédites et observées ($p=5,3 \cdot 10^{-5}$). L'erreur moyenne était de 8%.

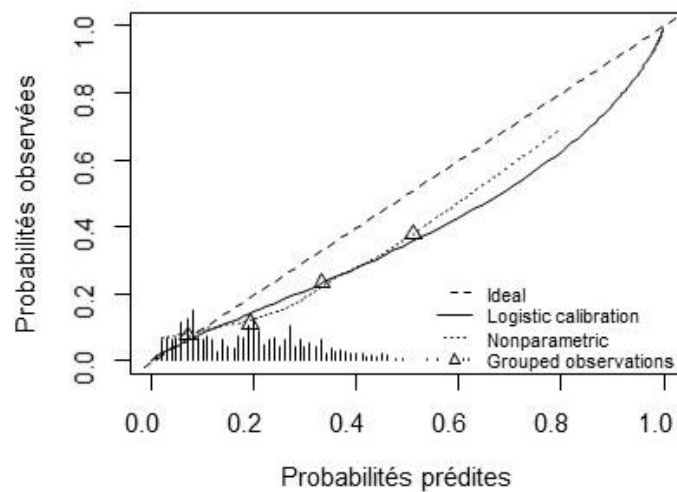


Figure 12: Nomogramme de Helsinki : courbe de calibration

L'ensemble des résultats des scores et nomogrammes est résumé dans le tableau 6.

Tableau 6: Synthèse des résultats

	Score de Louisville		Nomogramme de Katz	Nomogramme de Helsinki
	Sans détection HES	Avec détection HES		
AUC	0,69	0,66	0,79	0,74
Sensibilité	0,96	0,96	0,89	0,93
Spécificité	0,13	0,083	0,52	0,24
VPP	0,16	0,15	0,24	0,17
VPN	0,95	0,92	0,97	0,95
Calibration (<i>p</i>)	NA	NA	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$5,3 \cdot 10^{-5}$
E moy (%)	NA	NA	6	8

PATIENTES SANS CURAGE AXILLAIRE COMPLEMENTAIRE

Dans notre population d'étude, 178 patientes (25,6 %) n'avaient pas eu de curage axillaire complémentaire en raison des changements de pratiques au cours de l'étude. Le score de Louisville et les nomogrammes de Katz et Helsinki étaient également calculés chez ces patientes afin de vérifier si celles-ci étaient considérées à bas risque.

Le score de Louisville était calculé chez 176 patientes et 28,4 % (50/176) étaient considérées comme à bas risque (score ≤ 1) avec le score sur 5 points et 19,3 % (34/176) avec le score sur 6 points. La majorité des patientes avaient un score égal à 2 (51,1 % et 44,9 %).

Tableau 7: Score de Louisville : Résultats chez les patientes sans CA complémentaire

Score de Louisville /5 points	n	%
1	50	28,4
2	90	51,1
3	34	19,3
4	1	0,6
5	1	0,6

Score de Louisville /6 points	n	%
1	34	19,3
2	79	44,9
3	50	28,4
4	11	6,3
5	1	0,6
6	1	0,6

Le nomogramme de Katz était calculé chez 176 patientes et 86,4 % (152/176) d'entre elles étaient considérées comme à bas risque, c'est-à-dire avec une probabilité $\leq 5\%$.

Tableau 8: Nomogramme de Katz : Résultats chez les patientes sans CA complémentaire

Probabilité	n	%
,0050	36	20,5
,0100	41	23,3
,0200	41	23,3
,0500	34	19,3
,1000	15	8,5
,2000	7	4,0
,4000	1	,6
,6000	1	,6

Enfin, le nomogramme de Helsinki classait 63,9 % (106/166) des patientes dans le groupe à bas risque d'envahissement de 4 ganglions ou plus (probabilité $\leq 10\%$).

Tableau 9: Nomogramme de Helsinki : résultats chez les patientes sans CA complémentaire

Nomogramme de Helsinki	n	%
Bas risque	106	63,9
Haut risque	60	36,1

Une synthèse des résultats concernant la proportion des patientes classées à bas risque comparant « avec » ou « sans » curage axillaire complémentaire est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 10: Groupes à bas risque : comparaison des patientes avec et sans curage axillaire complémentaire

	Score de Louisville		Nomogramme de Katz	Nomogramme de Helsinki
	Sans méthode de détection	Avec méthode de détection		
CA complémentaire	11,3 %	7,6 %	46,3 %	21,7 %
Pas de CA complémentaire	28,4 %	19,3 %	86,4 %	63,9 %

Discussion

Synthèse des résultats

Dans la population de l'étude NoteGS, on retrouvait 75 patientes (14,9 %) avec 4 ganglions métastatiques ou plus parmi les patientes avec 1 à 3 ganglions sentinelles positifs et ayant eu un curage axillaire complémentaire. Les performances du score de Louisville (avec et sans méthode de détection HES) et des nomogrammes de Katz et Helsinki étaient de 66 %, 69 %, 79 % et 74 % respectivement. Les scores les plus discriminants dans notre population étaient donc les nomogrammes de Katz et Helsinki.

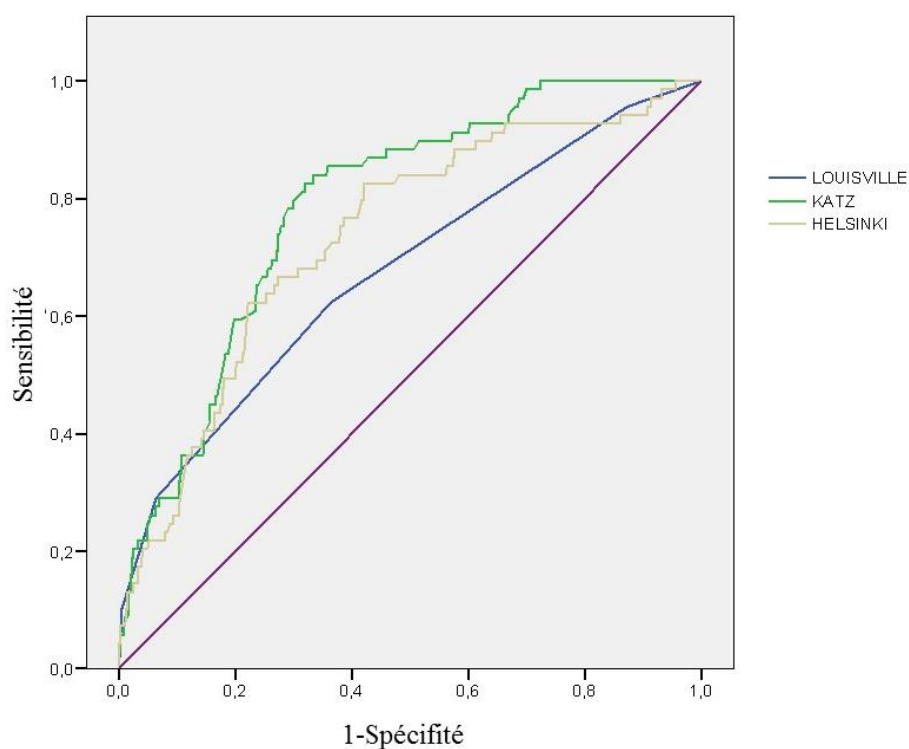


Figure 13: Comparaison des courbes ROC

L'aire sous la courbe ROC du nomogramme de Helsinki était similaire à celle de la littérature [56]. Les auteurs décrivaient une AUC à 71 % pour la population de construction du nomogramme et une AUC à 72 % pour la population de validation. En revanche concernant le score de Louisville et le nomogramme de Katz, les performances retrouvées dans notre population étaient inférieures à celles de la littérature [54,55]. Pour le score de Louisville, l'AUC variait entre 76,5 % et 89,5 % (sans et avec méthode de détection). Concernant le nomogramme de Katz l'AUC était de 83 % pour la population test et de 81 % pour la population de validation.

Ces trois scores ont une bonne VPN. Elles sont de 92,1 %, 94,6 %, 96,5 %, et 95,2 % pour les scores de Louisville (avec et sans méthode de détection), Katz et Helsinki respectivement. Les patientes à bas risque sont donc bien discriminées. Le nomogramme de Katz est celui qui présente la meilleure courbe ROC. Dans notre population d'étude, il permet donc de mieux identifier les patientes à bas et haut risque. En effet, la proportion de patientes bien classées avec le nomogramme de Katz est de 58 % contre 34 % pour le nomogramme de Helsinki et 25 % pour le score de Louisville sans méthode de détection.

Une étude de 2009 évaluait également les scores de Louisville et Katz sur une population de 536 patientes [59]. On retrouvait 10,6 % de patientes ayant 4 ganglions métastatiques ou plus. Les AUC du score de Louisville étaient de 77 % et 75 % avec et sans méthode de détection HES respectivement. La performance du nomogramme de Katz était de 84 %. Le nomogramme de Katz semble donc être le plus performant.

Dans notre population d'étude, les taux de faux négatifs étaient plutôt faibles. Ils étaient de 5,4 %, 7,9 %, 3,5 %, et 4,8 % pour les scores de Louisville (score 5 et score 6), Katz et Helsinki, respectivement. Cela confirme leurs bonnes performances.

En plus de la discrimination des modèles, la calibration est une information importante pour l'utilisation du score en pratique clinique. Elle reflète l'exactitude des prédictions individuelles. Les valeurs de l'erreur moyenne entre les probabilités prédites et les fréquences observées sont des bons indicateurs de la performance d'un score. Dans notre population d'étude, les nomogrammes étaient mal calibrés avec une erreur moyenne de 6 % et 8 %, pour les nomogrammes de Katz et Helsinki, respectivement. Cette mauvaise calibration était surtout présente pour les patientes classées à haut risque. En pratique, une calibration insuffisante aux dépens des probabilités prédites élevées n'a pas d'impact clinique.

Concernant les patientes n'ayant pas eu de curage axillaire complémentaire, le calcul de ces modèles montraient que 19,3 %, 28,4 %, 86,4 % et 63,9 % de celles-ci étaient considérées à bas risque avec le score de Louisville avec et sans méthode de détection, et les nomogrammes de Katz et Helsinki, respectivement. Chez ces patientes sélectionnées a priori à bas risque dans notre population d'étude, le nomogramme de Katz s'avère être le modèle le plus précis. Les patientes n'ayant pas eu de curage axillaire complémentaire avaient une tumeur de plus petite taille, un ratio GS métastatique / GS prélevé plus faible et moins de macrométastases.

Intérêt des modèles prédictifs

En pratique clinique, un bon modèle doit pouvoir identifier une large population à bas risque. Avec un seuil à 5 %, le nomogramme de Katz permet de classer 46,3 % (230/497) des patientes dans un groupe à bas risque. Pour le score de Louisville, seules 11,3 % (56/497) et 7,6 % (38/497) des patientes avaient un score inférieur ou égal à 1, sans et avec méthode de détection. Nos résultats diffèrent de ceux de la littérature où la méthode de détection augmentait la performance du score. Cette faible capacité du score de Louisville à identifier les patientes à bas risque limite considérablement son utilisation en pratique clinique. Des résultats similaires

concernant la faible utilité clinique du score de Louisville avaient été retrouvés avec les populations de constitution et de validation du score [54].

Concernant le nomogramme de Helsinki, un seuil de 10% permettait de classer 21,7 % (104/497) des patientes dans un groupe à bas risque.

Le nomogramme de Katz apparaît supérieur aux autres.

La prédiction d'atteinte de plus de 4 ganglions a un intérêt pronostique en termes de survie. En effet, il est établi que la survie dépend de l'envahissement ganglionnaire. Ainsi, une patiente N0 a une survie à 5 ans d'environ 83 %, en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions cette survie est autour de 73 %. En revanche, en cas d'atteinte de 4 ganglions ou plus, la survie chute à 46% et 28 % en cas d'atteinte de plus de 13 ganglions [61].

L'utilité clinique de ces scores et nomogrammes dans la prise en charge du cancer du sein est donc d'éviter un curage axillaire complémentaire chez les patientes à bas risque d'atteinte de 4 ganglions ou plus. L'évolution des pratiques depuis l'introduction de la procédure du GS tend vers l'abandon progressif du curage axillaire. Pour rappel, l'étude NSABP-B32 montrait la sécurité de la procédure du GS ainsi que l'absence de différence en termes de survie et de contrôle local par rapport au curage axillaire [39]. Ensuite l'étude ACOSOG Z0011 suggérait l'absence de différence en termes de survie en cas d'atteinte de 1 à 2 ganglions sentinelles positifs [62]. Le curage axillaire pouvait donc être omis chez des patientes sélectionnées (Cf Introduction). L'étude IBCSG23-01 confirmait les résultats de l'ACOSOG Z0011, chez les patientes ayant des GS micrométastatiques [42]. Enfin Bonneau et al. montraient dans une étude rétrospective qu'il n'y avait pas de différence en survie globale, chez les patientes ayant plus de 3 ganglions sentinelles positifs entre le curage axillaire et le GS (seule la survie spécifique était meilleure dans le groupe « curage axillaire »).

Ces scores pourraient jouer un rôle dans la prise de décision des traitements adjuvants.

D'après ces dernières études, un score qui permettrait de prédire de façon fiable un faible risque d'atteinte de 4 ganglions ou plus pourrait changer les pratiques concernant l'indication de radiothérapie pariétale en cas de mastectomie. On pourrait donc éviter cette irradiation chez les patientes ayant jusqu'à 3 ganglions métastatiques sachant que les indications diffèrent à l'heure actuelle selon les recommandations.

Il existe donc un grand intérêt à pouvoir prédire le statut ganglionnaire par les modèles mathématiques. Le développement de ces derniers constitue une problématique très actuelle. Ceux-ci permettront le changement de thérapeutique, notamment grâce aux traitements adjuvants et particulièrement à la radiothérapie. En effet, celle-ci pourrait aussi pallier l'absence de curage axillaire complémentaire en cas d'atteinte ganglionnaire comme le suggère l'étude AMAROS. Celle-ci comparait le curage axillaire contre la radiothérapie axillaire en cas de GS positifs. Il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence axillaire et de survie globale.

D'autres méthodes ont été développées afin d'aider à la décision de traitements adjuvants, notamment de chimiothérapie : ce sont les tests génomiques, évaluant des signatures moléculaires [63–65]. Le cancer du sein est représenté par plusieurs profils de tumeurs avec des incidences, présentations cliniques, pronostics ainsi qu'une réponse aux traitements différents. L'analyse des profils d'expression génomique a permis d'identifier quatre sous-groupes moléculaires : luminal A, luminal B, HER2+ et basal-like. La plupart des tests génomiques repose sur la quantification de l'ARNm dans le tissu tumoral en analysant certains gènes associés au cancer. Les résultats sont généralement sous la forme d'un score de récurrence

(OncotypeDX® et Prosigna®) ou classent les patientes en bon ou mauvais pronostic (MammaPrint®).

Il a été montré que l'altération de certains gènes était un marqueur pronostic. L'étude de ces gènes pourrait donc permettre d'identifier les patientes à très faible risque de rechute et ne relevant pas d'un traitement adjuvant systématique. Certains tests tel que MammaPrint par exemple, sont validés chez les patientes âgées de moins de 61 ans avec un cancer du sein stade I/II, de moins de 5cm, sans atteinte ganglionnaire ou ayant 1 à 3 ganglions métastatiques. Les résultats préliminaires de l'étude MINDACT ont été publiés récemment [66]. Il s'agissait d'une étude de phase 3, multicentrique, incluant 6693 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Initialement, seules les patientes N0 étaient incluses. Puis en 2009, les patientes ayant 1 à 3 GS métastatiques ont pu être incluses. Elles étaient ensuite classées en 4 groupes : bas risque clinique + bas risque génomique, haut risque clinique + haut risque génomique, bas risque clinique + haut risque génomique, et enfin haut risque clinique + bas risque génomique. Les patientes ayant des résultats discordants étaient alors randomisées pour utiliser soit l'évaluation clinique soit le test génomique dans la décision de chimiothérapie. Dans le groupe à haut risque clinique et à bas risque génomique, les patientes traitées par chimiothérapie avaient une survie sans métastase à 5 ans de 94,7%. Cette survie était de 95% sans chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Dans les groupes des patientes jugées à risque élevé sur le plan clinique, la décision de traiter par chimiothérapie basée sur l'évaluation génétique permettait d'éviter 46 % des chimiothérapies (1550/3356).

Il faut cependant utiliser ces tests génomiques avec prudence chez les patientes ayant un GS métastatiques car ces derniers n'ont été validés que pour 1 à 3 ganglions métastatiques et sont donc non valables pour les patientes ayant plus de 3 ganglions métastatiques. L'absence

de curage expose donc à un risque de sous-évaluation du statut ganglionnaire et donc d'utilisation inadaptée des tests.

L'association de ces tests génomiques aux scores prédictifs tels que nous les avons décrits pourrait permettre de restreindre leur utilisation aux patientes à bas risque d'atteinte de plus de 4 ganglions. Si l'on peut prédire avec précision l'atteinte de 4 ganglions ou plus, il n'y a donc pas d'intérêt à effectuer les tests génomiques car ils ne sont pas validés dans ces cas-là.

Force et limites de l'étude

La principale force de cette étude est sa large population, prospective et multicentrique. En effet, elle incluait 3157 patientes, et parmi elles, 502 présentaient les critères d'inclusion permettant de calculer les scores et nomogrammes choisis. Il y avait au total 75 patientes avec 4 ganglions métastatiques ou plus, ce qui permettait d'évaluer les scores avec une puissance suffisante. Nous avons également utilisé des méthodes statistiques validées.

Les limites de l'étude sont nombreuses. Premièrement, il s'agit d'une étude ancillaire. L'évaluation des scores et nomogrammes était réalisée sur une population sélectionnée pour une autre étude, ainsi des biais peuvent apparaître. Certaines informations étaient manquantes pour pouvoir calculer les scores. Ensuite, les pratiques ont évolué au cours de l'étude, notamment en raison des essais ACOSOG Z0011 et IBCSG23-01. Ainsi, 178 patientes (25,6 %) n'ont pas eu de curage axillaire complémentaire et n'ont pas pu être incluses pour les calculs. Le caractère multicentrique est à la fois une force et une limite : force, car cela permet d'avoir une large population d'étude et limite, car on ne peut garantir l'uniformité de prise en charge dans chacun des centres.

Enfin, toujours en prenant en compte l'évolution des pratiques, l'examen pré-opératoire du creux axillaire n'était pas systématiquement effectué au moment de l'étude NoteGS. Celui-ci n'a, en tout cas, pas été notifié dans la base de données. Depuis l'introduction des nomogrammes, de nouvelles techniques se sont développées afin de déterminer le statut ganglionnaire des patientes atteintes de cancer du sein. Notamment, l'échographie du creux axillaire systématique ainsi que la cytologie pré-opératoire des ganglions suspects. L'échographie du creux axillaire a apporté une réelle amélioration de la stadification de la maladie en pré-opératoire. L'examen clinique du creux axillaire est peu efficace puisque sa sensibilité est autour de 30 %, en revanche la sensibilité de l'échographie axillaire est de 70 % [67,68]. Cet examen diagnostique doit être réalisé dans le même temps que la biopsie de la tumeur pour ne pas gêner l'interprétation de l'aspect des ganglions axillaires. La cytoponction des ganglions suspects sous contrôle échographique augmente la sensibilité entre 40 et de 92 % et la spécificité de l'échographie de 56 % à 100 % Les ganglions suspects lors de l'échographie sont ensuite cytoponctionnés. Cela permet de connaître le statut ganglionnaire d'une patiente en pré-opératoire [68,69]. Récemment, une étude rétrospective sur 1124 patientes, évaluait l'échographie pré-opératoire du creux axillaire et l'ajout de la cytoponction ganglionnaire [70]. Elle montrait une sensibilité de 45,5 % et une spécificité de 92,9 % de l'échographie seule en cas d'atteinte d'un ganglion. La sensibilité augmentait avec le nombre de ganglions axillaires atteints, ainsi celle-ci était de 60,8 % en cas d'atteinte de 3 ganglions ou plus. L'ajout de la cytoponction augmentait encore la performance de l'échographie avec des sensibilités de 42,2% à 59,8 % (en fonction du nombre de ganglions atteints) et la spécificité augmentait à 97,1 %.

Avec l'avènement de l'examen pré-opératoire du creux axillaire, les scores et nomogrammes, tels qu'ils ont été développés, sont peu exportables en pratique clinique car ne prennent pas en compte ces nouveaux outils que sont l'échographie et la cytoponction.

En revanche cet examen est opérateur dépendant et ne préjuge pas de la taille des métastases ganglionnaires. Actuellement en France si l'examen est positif il est de rigueur de réaliser un curage axillaire d'emblée lors de la chirurgie.

Comment améliorer la performance des scores ?

Dans notre population, les performances des tests pourraient être améliorées en faisant varier les seuils de discrimination.

Par exemple, pour le nomogramme de Katz, un seuil de 10 % permettrait d'obtenir une sensibilité de 77 % et une spécificité de 72 % dans notre population. On classerait ainsi 61,1 % des patientes dans une population à bas risque (vs 44,7 % avec un seuil à 5 %).

De même pour le nomogramme de Helsinki, un seuil de 30 % permettrait d'obtenir une sensibilité de 72,5 % et une spécificité de 62,2 % dans notre population. On classerait ainsi 53,2 % des patientes dans une population à bas risque (vs 20,7 % avec un seuil à 10 %).

La discrimination des scores pourrait également être augmentée en combinant plusieurs scores entre eux ou en recherchant des variables supplémentaires aux scores. La présence d'une extension extra-capsulaire (ECE) a été décrite comme étant associée à un risque d'atteinte de ganglion axillaire supplémentaire. Une étude portant sur 1109 patientes a évalué la corrélation entre la présence d'une ECE dans les ganglions sentinelles et l'atteinte de ganglions additionnels dans les cancers du sein T1-T2 [71]. Une ECE s'avérait être un facteur de risque d'atteinte de 4 ganglions ou plus. Une ECE de plus de 2mm avait un OR à 19 et une ECE inférieure ou égale à 2mm avait un OR à 3,6. Les autres facteurs de risques identifiés dans cette étude étaient la taille de la tumeur (OR=1,7), le caractère multifocal (OR=1,9), l'envahissement lympho-vasculaire (OR=2,1).

Ainsi, pour le score de Louisville, l'ajout des données concernant l'extension extra-capsulaire des ganglions sentinelles pourraient améliorer la performance du score.

L'ajout de l'échographie et de la cytologie axillaire dans les scores pourrait également être intéressant d'autant que ces données sont accessibles en pré-opératoire contrairement à de nombreuses variables utilisées dans le calcul des modèles mathématiques. L'intérêt en pratique clinique est donc plus intéressant. En effet, en enlevant les données non accessibles en pré-opératoire, la performance des scores est diminuée. Par exemple pour le nomogramme de Katz, l'AUC descend à 0,69 avec une mauvaise calibration dans l'étude de Werkoff et al. contre 0,84 initialement [59].

Le développement de nouveaux scores est donc nécessaire en incluant les méthodes modernes d'évaluation du creux axillaire afin d'affiner de plus en plus les indications de curage axillaire complémentaire.

Conclusion

Notre étude démontre que le nomogramme de Katz est le plus adapté pour identifier les patientes à risque d'avoir plus de 3 ganglions axillaires métastatiques. D'après la littérature et les études récentes, le curage axillaire ne semble plus jouer, aujourd'hui, un rôle dans le contrôle loco-régional du cancer du sein et est essentiellement pronostique. Les modèles prédictifs peuvent donc jouer un rôle de stadification et pourront changer la classification des cancers du sein. Le risque est évidemment de sous-estimer le pronostic de la maladie. En augmentant le nombre de GS recueillis par patiente on peut pallier à la stadification réalisée par le curage axillaire avec une moindre comorbidité. Le nombre de GS atteints sur le nombre de GS retirés est probablement le ratio qui permet une stadification axillaire précise. Ces modèles pourraient donc permettre d'aider à la décision des traitements adjuvants en diminuant les risques de morbidité liée au geste du curage axillaire et aussi aider la décision d'utilisation des tests génomiques.

En poursuivant dans la logique de désescalade thérapeutique, on peut désormais se poser la question de l'intérêt d'un curage axillaire complémentaire chez les patientes ayant plus de 4 ganglions métastatiques. Certaines études le suggèrent déjà [43], mais il reste à connaître le moyen de bien sélectionner les patientes.

Bibliographie

1. Cancer today [Internet]. [cité 21 mai 2016]. Disponible sur: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=2&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default
2. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 21 mai 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/1-incidence-mortalite-france-cancer-sein.html>
3. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. mars 1948;2(1):7-13.
4. Fourchette V, Fitoussi A. Chirurgie d'exérèse totale du sein. In: *Chirurgie du sein* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 16 juin 2016]. p. 19-21. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294062452500036>
5. Sarrazin D, Lê M, Rouëssé J, Contesso G, Petit JY, Lacour J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer*. 1 mars 1984;53(5):1209-13.
6. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 2 juill 1981;305(1):6-11.
7. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1990;26(6):668-70.
8. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 30 mars 1989;320(13):822-8.
9. Straus K, Lichter A, Lippman M, Danforth D, Swain S, Cowan K, et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):27-32.
10. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):15-8.
11. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):19-25.

12. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 30 nov 1995;333(22):1456-61.
13. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 6 avr 1995;332(14):907-11.
14. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 19 juill 2000;92(14):1143-50.
15. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer.* 1 janv 1994;30(5):645-52.
16. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 7 janv 1997;15(7):2483-93.
17. Hage JA van der, Velde CJH van de, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol.* 15 nov 2001;19(22):4224-37.
18. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Ann Oncol.* 1 janv 1999;10(1):47-52.
19. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 22 août 2002;347(8):567-75.
20. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1227-32.
21. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med.* 30 nov 1995;333(22):1444-55.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 27 août 2011;378(9793):771-84.

23. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 9 mars 2013;381(9869):805-16.
24. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2005;23(3):619-29.
25. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004562.
26. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18.
27. Semiglazov VF, Bavli JL, Moiseyenko VM, Rzhankov SV, Migmanova NS, Popova RT, et al. Clinical trials on adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer.* 15 mai 1986;57(10):1957-60.
28. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153.
29. Zhang X, Zhang X-J, Zhang T-Y, Yu F-F, Wei X, Li Y-S, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer [Internet].* 28 août 2014 [cité 7 sept 2015];14. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161893/>
30. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Oncol.* 2012;2012:417673.
31. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* juill 2012;13(7):734-42.
32. Santini D, Stumbo L, Spoto C, D'Onofrio L, Pantano F, Iuliani M, et al. Bisphosphonates as anticancer agents in early breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Breast Cancer Res BCR.* 2015;17(1):121.
33. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* août 1955;8(4):776-8.
34. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of

- Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3657-63.
35. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. févr 1977;39(2):456-66.
 36. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. avr 1992;127(4):392-9.
 37. Benson JR, della Rovere GQ, Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol*. avr 2007;8(4):331-48.
 38. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7703-20.
 39. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, 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*. oct 2010;11(10):927-33.
 40. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Morrow M, Blumencranz PW, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *ASCO Meet Abstr*. 20 juin 2010;28(18_suppl):CRA506.
 41. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. févr 2012;131(3):819-25.
 42. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. avr 2013;14(4):297-305.
 43. Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, Pouget N, Rouzier R. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. août 2015;41(8):998-1004.
 44. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2004;22(1):97-101.
 45. Hoebbers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer*. 1 avr 2000;88(7):1633-42.

46. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* avr 1999;229(4):536-41.
47. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* avr 2003;10(3):248-54.
48. Coutant C, Morel O, Antoine M, Uzan S, Barranger E. [Is axillary lymph node dissection always necessary in breast cancer patients with a positive sentinel node?]. *J Chir (Paris).* déc 2007;144(6):492-501.
49. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, 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.* déc 2003;10(10):1140-51.
50. Bi X, Wang Y, Li M, Chen P, Zhou Z, Liu Y, et al. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients. *OncoTargets Ther.* 2015;8:487-93.
51. Rubio IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, Amparo Viguri Diaz M, Hardisson D, Sagasta A, et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* sept 2014;147(2):371-80.
52. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, 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.
53. Liu M, Wang S, Pan L, Yang D, Xie F, Liu P, et al. A new model for predicting non-sentinel lymph node status in Chinese sentinel lymph node positive breast cancer patients. *PloS One.* 2014;9(8):e104117.
54. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RCG, Cook EF, McCurry T, Mizuguchi N, et al. Predicting patients at low probability of requiring postmastectomy radiation therapy. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):670-7.
55. Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2008;26(13):2093-8.
56. Meretoja TJ, Leidenius MHK, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P, et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 19 déc 2012;104(24):1888-96.
57. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2009;27(17):2800-8.

58. Coutant C, Rouzier R, Olivier C, Bezu C, Marpeau O, Delpéch Y, et al. [Models to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph node]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2009;37(2):160-6.
59. Werkoff G, Lambaudie E, Fondrinier E, Levêque J, Marchal F, Uzan M, et al. Prospective multicenter comparison of models to predict four or more involved axillary lymph nodes in patients with breast cancer with one to three metastatic sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2009;27(34):5707-12.
60. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* avr 1982;143(1):29-36.
61. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1 nov 1983;52(9):1551-7.
62. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 9 févr 2011;305(6):569-75.
63. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* janv 2010;11(1):55-65.
64. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2009;116(2):295-302.
65. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015;8:54.
66. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):717-29.
67. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* mars 1989;8(3):115-20.
68. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 1 sept 2002;95(5):982-8.
69. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol.* mai 2006;186(5):1342-8.
70. Moorman AM, Bourez RLJH, de Leeuw DM, Kouwenhoven EA. Pre-operative Ultrasonographic Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Patients: For

Which Group Still of Additional Value and in Which Group Cause for Special Attention?
Ultrasound Med Biol. nov 2015;41(11):2842-8.

71. Gooch J, King TA, Eaton A, Dengel L, Stempel M, Corben AD, et al. The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* sept 2014;21(9):2897-903.

Titre en français

Evaluation de modèles pour prédire l'envahissement de 4 ganglions métastatiques ou plus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein T1-T2 avec 1 à 3 ganglions sentinelles positifs.

Résumé (français) :

Contexte : Plusieurs modèles mathématiques existent pour prédire l'atteinte de 4 ganglions métastatiques ou plus dans les cancers du sein avec métastases du ganglion sentinelle (GS) : le score de Louisville, et les nomogrammes de Katz et de Helsinki. L'envahissement de plus de 3 ganglions est un élément important dans la décision de curage axillaire complémentaire et d'utilisation des tests génomiques.

Objectif : Evaluation des 3 scores et nomogrammes sur la population de l'étude NOTEGS afin de prédire les patientes ayant 4 ganglions métastatiques ou plus.

Méthodes : Cette étude prospective multicentrique incluait 3157 patientes atteintes d'un cancer du sein invasif T1-2 et ayant au moins un GS positif. La validation des 3 scores était évaluée par le calcul de la discrimination, de la calibration, du taux de faux positifs et négatifs, des sensibilités et spécificités.

Résultats : Parmi les 2936 patientes analysables, 502 avaient entre 1 et 3 GS positifs et ont eu un curage axillaire complémentaire. Parmi ces patientes, 75 (14,9%) avaient 4 ganglions métastatiques ou plus. Les index de concordances étaient de 0,69, 0,74 et 0,77 et les taux de faux négatifs étaient de 5,4%, 3,5% et de 4,8% pour le score de Louisville et les nomogrammes de Helsinki et de Katz respectivement. Les calibrations étaient insuffisantes pour les nomogrammes mais essentiellement aux dépens des patientes à haut risque. Le nomogramme de Katz plaçait plus de patientes dans le groupe à bas risque (46% vs 11% (Louisville) et 22% (Helsinki)).

Conclusion : Notre étude montre que le nomogramme de Katz est le plus adapté pour identifier les patientes à risque d'avoir plus de 3 ganglions axillaires métastatiques.

Mots clés (français) :

Ganglion sentinelle ; Nomogramme ; modèles prédictifs ; curage axillaire complémentaire

Titre en anglais :

Prospective multicenter comparison of models to predict four or more involved axillary lymph nodes in patients with breast cancer with one to three metastatic sentinel lymph nodes.

Keywords (english) :

Sentinel Lymph Node Biopsy; Nomogram; Predictions; Completion Axillary Lymph Node

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**