

Quel est le nombre de copies d'ARNm CK19 dans les ganglions sentinelles qui permet de sélectionner les patientes opérées d'une tumeur mammaire qui doivent bénéficier d'un curage axillaire ?

F. Godey¹, C. Bendavid Athias², S. Rouquette², F. Foucher^{2,4}, J. Blanchot^{2,5}, H. Mesbah³, J. Levêque^{2,4}

¹Département de Biologie, ²Département de Chirurgie, ³Département d'Information Médicale, CRLCC Eugène Marquis, ⁴Service de Gynécologie CHU Hôpital Sud, ⁵Service de Gynécologie Clinique Mutualiste de la Sagesse, Rennes

INTRODUCTION

L'analyse des ganglions sentinelles (GAS) avec la technique moléculaire OSNA Sysmex permet de quantifier en nombre de copies d'ARNm CK19 la charge tumorale des ganglions sentinelles en extemporanée. L'interprétation du nombre copies est communiquée au chirurgien, > 5 000 macrométastase, > 250 et < 5 000 micrométastase, < 250 absence de métastase.

L'objectif est de reconsidérer la technique OSNA en testant sur une série de 163 patientes opérées au CRLCC Eugène Marquis (CEM) le seuil de 15 000 copies proposé dans une étude multicentrique (1) de 697 patientes pour discriminer les patientes qui doivent bénéficier d'un curage axillaire (CA). Afin de comparer, le seuil de 5 000 copies actuellement retenu pour la quantification d'une macrométastase sera également analysé.

METHODE

163 patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie mammaire pour un cancer du sein infiltrant canalaire ou lobulaire T1-T2 sans traitement néoadjuvant, avec au moins un ganglion sentinelle métastatique et un CA complémentaire. Les GAS ont été analysés selon la procédure OSNA en extemporanée, la totalité des GAS a été broyée puis analysée pour 83 patientes, pour les autres patientes une coupe histologique de 1 mm était réalisée sur les GAS puis analysée par coloration HES et IHC. Cette pratique a été abandonnée au CEM afin d'analyser tout le GAS avec OSNA.

RESULTATS

23 % (38/165) des patientes avec au moins un GAS métastatique avaient au moins un ganglion du CA métastatique. Au seuil de 15 000 copies le test OSNA a une VPP de 39,4 % (41,1 % dans l'étude publiée), une VPN de 87,9 % (85,5 % dans l'étude publiée), une sensibilité de 68,4 % (76,7 % dans l'étude publiée), et une spécificité de 68,5 % (55,2 % dans l'étude publiée) pour prédire l'envahissement de ganglion du CA. Au seuil de 5 000 copies il a été calculé dans notre série une VPP de 43,9 %, une VPN de 89,7 %, une sensibilité de 76,3 % et une spécificité de 67,5 %. Pour 8 patientes avec OSNA < 15 000 copies et des ganglions de curage envahis, la tranche centrale du GAS analysée en histologie présentait une métastase, de même pour 7 patientes OSNA < 5 000 copies et des ganglions de curage envahis (cf. tableau)

	Osna > 15 000	Osna < 15 000	Osna > 5 000	Osna < 5 000	Total
Curage axillaire +	26 (39,4%) =VP	12 (12,1%) = FN dont 8 avec une métastase en histologie dans tranche centrale	29 (43%) = VP	9 (9%) = FN dont 7 avec une métastase en histologie dans tranche centrale	38 (23%)
Curage axillaire -	40	87	37	90	
Total	66	99	66	99	165

Osna > 15 000 ou > 5 000 : la somme des copies d'ARNm CK19 détectées dans tous les ganglions sentinelles est supérieure à 15 000 ou 5 000

Osna < 15 000 ou < 5 000 : au moins un ganglion sentinelle positif soit > à 250 copies mais la somme des copies d'ARNm CK19 détectées dans tous les ganglions sentinelles est inférieure à 15 000 ou 5 000.

Curage axillaire + : au moins un ganglion non sentinelle du curage axillaire métastatique.

Curage axillaire - : absence de métastase dans les ganglions du curage axillaire

VP : vrai positif FN : faux négatif

DISCUSSION

A condition d'analyser tout le GAS avec OSNA il est possible de comptabiliser le nombre de copies d'ARNm CK19 amplifiées dans le lysat ganglionnaire de tous les GAS. En adoptant un seuil de 15 000 il est possible de réaliser moins de curage axillaire, avec une probabilité dans notre série de ne pas laisser des ganglions axillaires envahis dans 87,9 % (VPN) versus 85,5 % (VPN) dans l'étude publiée. Il existe un biais lié à l'analyse incomplète des GAS en OSNA pour les patients qui initialement avaient une tranche centrale analysée en histologie. Ce biais entraîne une sous estimation du nombre de copies d'ARNm CK19 détecté et donc augmente le nombre de faux négatif (FN). En excluant les 8 patientes avec des ganglions de curage envahis moins de 15 000 copies, mais une sous estimation certaine puisque des cellules métastatiques ont été retrouvées dans la tranche centrale analysée en histologie, la VPN du test au seuil 15 000 copies est très bonne 95,6 % dans notre série avec une sensibilité qui augmente à 86,6 %. De la même façon il est possible de recalculer la VPN et la sensibilité du test avec un seuil à 5 000 copies en excluant 7 patientes (FN), la VPN est alors de 97,5 % et la sensibilité du test augmente à 93,5 %.

CONCLUSION

Afin de réaliser moins de CA, en considérant le nombre de copies d'ARNm CK19 dans les GAS il faut définir le seuil OSNA qui doit être retenu, ce seuil idéal est celui pour lequel il est estimé raisonnable de laisser des ganglions envahis, sans que cela impacte significativement le nombre de récidives axillaires et la survie des patientes. C'est uniquement le suivi de cohortes de patientes qui pourra apporter cette réponse qui fait actuellement encore largement débat.

Cette étude précise uniquement les risques calculés d'avoir ou de laisser des ganglions métastatiques non sentinelles en tenant compte de l'envahissement des GAS quantifiés en copies d'ARNm CK19 :

GAS > 5 000 copies d'ARNm CK19 la probabilité d'avoir un/des ganglions envahis dans le CA est de 43,9 % (VPP), < 5 000 la probabilité de ne pas laisser des ganglions envahis est estimée à 97,5 % (VPN), sensibilité du test 93,5%, et spécificité 67,5 %.

GAS > 15 000 copies d'ARNm CK19 la probabilité d'avoir un/des ganglions envahis dans le CA est de 39,4 % (VPP), < 15 000 la probabilité de ne pas laisser des ganglions envahis est estimée à 95,6 % (VPN), sensibilité du test 86,6 %, et spécificité 68,5 %.