UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MEDECINE

ANNÉE 2020 2020 TOU3 1502

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Vincent NICOLAÏ
Le 10 janvier 2020

Apport des signatures multigéniques dans l'aide à la décision du traitement systémique adjuvant pour les cancers du sein RH+ / HER2-négatif : revue de la littérature et expérience de l'IUCT - O

Directeur de thèse : Pr Florence DALENC

JURY

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD	Président
Monsieur le Professeur Gilles FAVRE	Assesseur
Madame le Professeur Florence DALENC	Assesseur
Madame le Docteur Charlotte VAYSSE	Assesseur
Monsieur le Docteur Camille FRANCHET	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

au 1er septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE — **Doyen : Didier CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEBOSSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : Elie SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annaïse	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

Mme DUPOUY Julie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEBONNE CAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOUIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno	Dr BIREBENT Jordan
Dr FREYENS Anne	Dr BOURGEOIS Odile
Dr PUECH Marielle	Dr LATROUS Leila
	Dr. BOUSSIER Nathalie

15/10/2019

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur le professeur Jean Pierre Delord

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Oncologie médicale

Monsieur, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement durant ces années d'internat, et je vous en remercie. C'est un honneur pour moi de présenter ce travail devant votre expertise, j'espère qu'il vous donnera satisfaction.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Florence Dalenc,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Oncologie médicale, Sénologie

Je vous remercie pour votre accompagnement, votre disponibilité et votre confiance depuis mon premier semestre jusqu'à ce travail de thèse, cet encadrement a beaucoup compté pour moi et j'espère ne pas vous décevoir.

Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Gilles Favre

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacien

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse, et d'apporter votre regard et votre expertise sur mon travail.

Avec toute ma reconnaissance,

Madame le Docteur Charlotte Vaysse
Praticien hospitalier
Chirurgie

Je te remercie de participer à mon jury de thèse, ta compétence et ta gentillesse sont très appréciées par tes patientes. C'est un honneur pour moi.
Avec toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Camille Franchet
Anatomie et Cytologie Pathologiques

Merci d'être dans mon jury et de représenter ta discipline, pour laquelle mon intérêt et ma curiosité ont énormément grandi durant mon internat. J'espère avoir la chance de partager les prochaines RCP avec toi.
Sincèrement,

Aux personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail :

Merci à **Mélanie** puis **Elodie** et surtout **Julia** de m'avoir aidé durant ces deux années de travail.

A ma famille

A **mes parents**, qui m'ont soutenu durant ces longues années d'études, que je n'ai jamais suffisamment remercié pour ce qu'ils ont fait pour moi. Je vous aime.

A mes grandes sœurs, **Jennifer** et **Marion**, futures mamans, j'espère être un oncle à la hauteur. Merci pour votre soutien !

A **Christine** et **Pascal** (et un peu Dr House) qui m'ont donné envie de faire médecine.

A **Bassam**, mon disciple depuis la maternelle, vingt-cinq ans que l'on se connait et que je te vois grandir grâce à mon enseignement. J'ai malheureusement l'impression que tu as raté quelques leçons mais finalement le résultat est plutôt bon, tu es devenu une superbe rose,

comme tu l'as toujours souhaité. J'espère que notre chemin se poursuivra ensemble, à Toulouse ou ailleurs.

A mes amis de Paris

A mes anciennes co-externes : **Sophie**, **Charlotte**, **Justine** et **Juliette**, avec qui j'ai partagé tant de choses durant ces premières années de médecine, vous me manquez.
A **Raoul** et **Nicolas**, les poilus.
Aux « vieux de Hoche » : **Guillaume**, **Sébastien** et **Victor,** vivement nos prochaines vacances !

A mes co internes

Aux miam's de Rodez: **Léa** et **Clothilde**, qui ont toujours été là pour moi, à **Jeanne Marie** et **Juline**, votre amitié est importante à me yeux, bon courage c'est bientôt votre tour pour la thèse, à **Amandine,** parce c'est tellement drôle de t'embêter, amuse-toi bien aux États-Unis, il y a de fortes chances qu'on s'y retrouve cet été ! Pour la Corse, calmos.
A **Samy**, pour ta bonne humeur constante, des soupes à la danse tu maitrises presque tout.., j'espère qu'on finira notre internat un jour ! **Jacques,** papa + interne, t'es trop fort, vraiment ! **Céline,** parce qu'on a partagé la belle aventure qu'est l'organisation de l'ASIO, ne change pas, à **Laetitia,** première thésée de notre promo, ta gentillesse n'a d'égale que ta capacité à être bourrée après un verre, profite de ta dispo ! J'espère travailler avec vous plus tard.
A mes deux modèles : **Marion R** et **Elvire** (dédicace à ton petit lardon), restez comme vous êtes.
A mes co internes de médecine interne, **Sébastien**, **Stéphanie**, **François** et **Etienne**, pour ce stage inoubliable.
A **Juliette**, mon coach sportif, la petite poupée de l'oncologie, et **Sara Vienne** (comme la ville) ma partenaire IKEA, promis on fera notre soirée banane. Heureusement que vous avez été là !
A **Ilfad** parce que la seule chose qui arrive à la cheville de ton humour c'est ta barbe de 3 jours, à **Anaïs,** le pilier de grève, heureusement que cette grève ne s'est pas intensifiée, ça n'aurait pas été facile de nous arrêter, à **Émilie,** j'ai l'impression que tu sais tout faire, future grande j'en suis sûr, de tout cœur avec toi.
A **Victor**, le doyen, merci pour toute l'énergie avec laquelle tu as organisé toutes les soirées, à **Amélie** et **Vincent**, félicitations pour vos bébés, plein de bonheur pour la suite.
Au trio le plus sportif de Toulouse : **Marion R, Marion J** et **Sarah B :** les iron women.

Aux hématologues : **Camille**, **Pierre Luc**, **Sophie, Noémie** : bon courage pour votre internat de l'enfer, prenez soin des internes d'onco qui y passent, prenez soin de vous aussi, **PL** revient bientôt et il aura 6 mois de choses à vous raconter...
A **Paul**, **Magali** et **Romain :** on a une partie de UNO à finir il me semble..
A **Clémence** : la seule abonnée de ma chaine youtube, merci pour tous tes pouces bleus, dommage que tu n'aies toujours pas compris la puissance des chats.
A **Marine**, pour nos futures randos j'espère !
Aux plus jeunes, que je n'ai pas encore assez vu : **Auranne**, **Benoit**, **Gauthier**, **Marion G**, **Corentin** (j'espère que tu pourras ouvrir ta clinique), **Blandine**, **Ludovic, Charly**. A bientôt.
A mes co internes actuels : **Léopoldine,** tu es aussi forte que gentille, j'espère que les 10 000 bons de transports qui nous attendent n'y changeront rien, hâte de reformer notre duo au 2A, **Loukman** et **Clément** : je pense que ça sera un très bon stage !

<u>Aux chefs avec qui j'ai eu la chance de travailler</u>

A **Marie Ève** R**, Dorra** K et **Virginie** (finalement tu peux largement rentrer dans cette catégorie) qui m'ont beaucoup appris lors de mon premier semestre. A **Ciprian C** qui m'a presque fait aimer la radiothérapie. A **Corinne C**, ça a été un réel plaisir de travailler avec toi ! Promis je n'oublie pas tes crêpes. **Nadim F**, **Rosine G**, **Pierre C**, **Laurent M**, **Martin G**, à toute l'équipe de Joseph Ducuing et d'hématologie, à mes chefs actuels : **Myriam D**, **Louisiane L**, **Audrey R**..

Mais aussi aux infirmières et aides-soignantes avec qui j'ai travaillé : à toute l'équipe du 1A, à **Lucie**, **Marjorie**, aux deux sœurs d'onco dig : **Nourra** (je suis attentivement tes trouvailles capilllaires) et **Mathilde** (la plus asiat des sud-américaines).

<u>A mes amis de Toulouse</u>

A **Claudia**, parce qu'on a partagé les mêmes galères... merci pour les conseils vestimentaires ;)
A **Alpha**, **Lucie** et **Laura,** la team boudboud, merci pour toutes ces soirées passées ensemble.

Aux patients,

Aux bananes,

Table des matières

PARTIE 1 ..... *14*

Apport des signatures multigéniques dans l'aide à la décision du traitement systémique adjuvant pour les cancers du sein RH+ / HER2-négatif : revue de la littérature *14*

I-Introduction **15**

II- Les outils de décision thérapeutique pour le traitement adjuvant systémique des cancers du sein et leurs limites **18**

1) Caractéristiques cliniques des patientes : âge et comorbidités 18
2) Caractéristiques anatomopathologiques 19
   a. Facteurs pronostiques 19
   b. Facteurs pronostiques et prédictifs 22
   c. Classification moléculaire des cancers du sein et type luminal 25
3) Les limites des CCPU 28

III- Les signatures multigéniques **32**

1) De 1ère génération : tests centralisés 34
   a. Oncotype DX® 34
      a.1) Mise au point du test 34
      a.2) Études rétrospectives de validation pronostique 36
      a.3) Études rétrospectives de validation prédictive de réponse à la CTA d'Oncotype DX® 39
      a.4) Études prospectives dont les résultats sont publiés 40
      a.5) Études prospectives en cours 44
      a.6) Recommandations internationales d'utilisation du test 44
   b. MammaPrint® 47
      b.1) Mise au point du test 47
      b.2) Études rétrospectives de validité pronostique 48
      b.3) Étude prospective de validité pronostique 50
      b.5) Recommandations internationales d'utilisation du test 54
2) De deuxième génération : tests décentralisés 56
   a. Endopredrict 56
      a.1) Mise au point du test 56
      a.2) Études rétrospectives de validation pronostique 56
      a.3) Étude prospective en cours 60
      a.4) Recommandations internationales d'utilisation du test 61
   b. PAM50 / Prosigna® 63
      b.1) Mise au point du test 63
      b.2) Études rétrospectives de validité pronostique 65
      b.3) Étude prospective en cours 69
      b.4) Recommandations internationales d'utilisation du test 69
3) Les limites de ces signatures et la pratique 71

PARTIE 2 ..... *77*

Prosigna® et l'aide à la décision thérapeutique en RCP et en consultation d'annonce. Expérience de l'IUCT-O : étude prospective et observationnelle **77**

Introduction **78**

Patientes et méthodes **78**

Résultats **80**

Discussion *89*

Conclusion et perspectives *97*

ANNEXES *111*

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : **Grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis** (69) 22
Figure 2 : **Histogrammes dot plot de l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, en fonction de différentes signatures multigéniques, répartis par sous-types intrinsèques** (80) 24
Figure 3 : **Analyse de la SSMD et la SG en fonction du sous-type intrinséque**. 27
Figure 4 : **Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico pathologiques et moléculaires, dans la prise en charge du cancer du sein** (69) 31
Figure 5 : **Panel de gènes compris dans Oncotype DX®** (110) 35
Figure 6 : **Survie sans récidive à distance à 10 ans, selon les trois catégories du recurrence score (RS) : bas, intermédiaire et haut** (110) 36
Figure 7 : **Schéma de l'essai TAILORx** (120, 121) 41
Figure 8 : **Panel des 70 gènes compris dans Mammaprint®** (134) 48
Figure 9 : **Schéma de l'étude MINDACT** (138) 51
Figure 10 : **Résultats de SSMD et SSM des groupes discordants dans MINDACT** (139) 53
Figure 11 : **Schéma de l'étude UNIRAD** 60
Figure 12 : **Panel de gènes compris dans Prosigna® / PAM50** 64
Figure 13 : **Arbre décisionnel concernant l'utilisation des SM** (Rapport HAS 2019) 75
Figure 14 : **Concordance entre les sous-types définis par IHC et selon la PAM50** 82
Figure 15 : **Schéma des décisions thérapeutiques prises à l'issue de la 1ère et 2ème RCP** .. 87

Tableau 1: **Pronostic des différents types histologiques de carcinomes mammaires identifiés** 20
Tableau 2 : **Présentation des 4 SM** 33
Tableau 3 : **Principales études de validité de la valeur pronostique de la SM Oncotype DX®** 38
Tableau 4 : **Recommandations internationales concernant Oncotype DX®** 46
Tableau 5 : **Principales études de validité de Mammaprint®** 49
Tableau 6 : **Recommandations internationales concernant Mammaprint®** 55
Tableau 7 : **Principales études de validité clinique d'Endopredict®** 59
Tableau 8 : **Recommandations internationales concernant EndoPredict®** 62
Tableau 9 : **Principales études rétrospectives de validité de PAM50 / Prosigna®** 67
Tableau 10 : **SSMD à 10 ans selon la catégorie de risque** 68
Tableau 11 : **Recommandations internationales concernant Prosigna®** 70
Tableau 12 : **Caractéristiques de la population globale et selon le sous-groupe du ROR** 81
Tableau 13 : **Caractéristiques des patientes des groupes HTA et HTA + CTA** 85
Tableau 14 : **Caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des patientes pour lesquelles le TSA a été modifié à l'issue du test génomique** 86
Tableau 15 : **Comparaison entre les études** 92

Liste des abréviations

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

BCI : *Breast Cancer Index*

CCPU : Critères clinico-pathologiques usuels

CSL : Cancer du sein localisé

CT : Chimiothérapie

CTA : Chimiothérapie adjuvante

EBCTCG : *Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group*

ELV: Emboles lympho-vasculaires

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

FDA : *Food and Drug Administration*

FFPE : *Formalin-fixed Paraffin-Embedded*

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*

HT : Hormonothérapie

HTA : Hormonothérapie adjuvante

IHC : Immunohistochimie

IC : Intervalle de confiance

INCA : Institut National du Cancer

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NST *: No Special Type*

RE : Récepteur aux œstrogènes

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : Récepteurs hormonaux

RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclatures

ROR : *Risk of recurrence*

RP : Récepteur à la progestérone

RR : Risque relatif

RS : *Recurrence Score*

RTE : Radiothérapie externe

qRT-PCR : *quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*

SM : Signature multigénique

SG : Survie globale

SS : Survie spécifique

SSM : Survie sans maladie

SSMD : Survie sans métastase à distance

SSMI : Survie sans maladie invasive

SSR : Survie sans récidive

TSA : Traitement systémique adjuvant

PARTIE 1

Apport des signatures multigéniques dans l'aide à la décision du traitement systémique adjuvant pour les cancers du sein RH+ / HER2-négatif : revue de la littérature

I-Introduction

Le cancer du sein constitue un problème de santé publique par son incidence. Il est en effet le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde, avec **2.1 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018** (1). Selon l'Institut National du Cancer (INCA) : 58 459 nouveaux cas ont été recensés en France métropolitaine en 2018, dont 75% infiltrants. Il s'agit du premier cancer féminin en matière d'incidence, touchant plus d'une femme sur neuf. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans s'est améliorée au cours du temps, passant de 80% pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993, à 87% pour celles diagnostiquées entre 2005 et 2010. Les progrès dans le domaine du dépistage et des traitements ont permis une diminution du taux de mortalité d'années en années (en moyenne -1.5% par an entre 2005 et 2012 en France). Le rapport de 2018 de l'INCA a estimé à 12 146 le nombre de décès liés au cancer du sein en 2018.

Le cancer du sein infiltrant localisé regroupe les stades I, II et III et sa prise en charge repose sur une séquence thérapeutique comportant un traitement locorégional (chirurgie +/- radiothérapie externe (RTE)) et dans la majorité des cas un traitement systémique. Ce dernier peut comporter une chimiothérapie (CT), une hormonothérapie (HT) et une thérapie anti-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), dont l'ordre et les modalités dépendent des caractéristiques personnelles de la patiente, du stade tumoral ainsi que des caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur. La séquence thérapeutique et ses modalités sont déterminées en fonction du **risque évolutif de la maladie** (facteurs pronostiques) et du **bénéfice attendu du traitement** (facteurs prédictifs).

La décision de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante (CTA) tient compte des **critères clinico-pathologiques usuels** (CCPU) : l'âge et les comorbidités de la patiente, le stade tumoral (pTpN), le type histologique, le grade histopronostique, le niveau de prolifération tumorale, la présence d'emboles lympho-vasculaires (ELV), le statut des récepteurs hormonaux (RH) et celui de HER2. Son efficacité a été démontrée sur le **risque de récidive locorégionale** et à **distance** (2). Une méta analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group), a montré que la CTA avait un impact sur la **survie sans récidive** (SSR) et la **survie globale** (SG) (3). Ainsi, l'administration d'une polychimiothérapie adjuvante comprenant une anthracycline *versus* pas de chimiothérapie améliore la SSR à 10 ans de 8% en valeur absolue et la survie spécifique (SS) de 6.5%, correspondant à une réduction du risque relatif sur la SSR

d'environ 25% (3, 4). L'ajout d'un taxane *versus* anthracycline seule, permet une réduction de la SSR de 4.6% et de la SS de 2.8%, correspondant à une diminution relative du risque de rechute de 15%. Cette réduction est indépendante des CCPU. Elle est toutefois plus importante pour les tumeurs qui n'expriment pas les RH et chez les femmes d'âge < 50 ans (3, 4). Actuellement, il est donc recommandé de délivrer une polychimiothérapie, le plus souvent séquentielle (sauf contre-indication), comprenant une anthracycline en association à du cyclophosphamide et à un taxane, dès lors que la décision de la délivrer est prise.
Pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas HER2 (HER2-), représentant environ 70% des cancers (5), une hormonothérapie adjuvante (HTA) sera proposée à la très grande majorité de patientes pendant au moins 5 ans. Se pose la question de délivrer, en plus, **une CTA pour réduire davantage le risque de rechute**, **en particulier à distance**, en sélectionnant la population de patientes à risque et de surcroit ayant une tumeur chimiosensible afin de ne pas proposer un traitement inutile et potentiellement toxique.

Les effets secondaires liés à la CT dépendent du protocole (6) ; la toxicité aiguë grave est rare (< 1%) mais il peut exister des effets à long terme graves et / ou impactant la qualité de vie :

- une insuffisance cardiaque : les patientes traitées par CTA présentent plus d'événement aigus graves à 5 ans, qu'elle aient plus de 65 ans (8.88% ; IC 95% [7.47 - 10.4] *versus* 5.05% ; IC 95% [4.62 - 5.51]) ou moins de 65 ans (3.10% ; IC 95% [2.76 - 3.47] *versus* 0.77% ; IC 95% [0.68 - 0.87]), par rapport à la population générale, non traitée (7, 8)
- une neuropathie périphérique : de grade 2 à 4 dans 27% des cas (9)
- une aménorrhée chimio induite : dans 35% des cas après une chimiothérapie séquentielle (10)
- un risque d'hémopathie maligne secondaire : comparée aux patientes ayant été traitées uniquement par chirurgie, l'incidence des leucémies aigües myéloïdes est plus élevée chez les patientes traitées par chirurgie + CT (Hazard Ratio (HR) = 2.1 ; IC 95% [1.2 - 3.6]) et chirurgie + CT + RTE (HR = 3.3 ; IC 95% [2.3 - 4.7]). Le risque de myélodysplasies secondaires est également plus important après traitement par chirurgie + CT et RTE (HR = 1.4 ; IC 95% [1.1 - 1.8]) (11, 12).

Des outils ont été développés pour aider les cliniciens à **mieux estimer le risque individuel de récidive** et le bénéfice des traitements systémiques, *via* des scores intégrant les facteurs anatomo-pathologiques déjà connus, comme l'IHC4 (immunohistochemical score 4) (13), Adjuvant! Online (14, 15), PREDICT Version 2 (16) et le NPI+ (Nottingham Pronostic Index plus) (17).

En parallèle, les avancées majeures dans les domaines de la biologie tumorale et de la bio-informatique ont permis d'appréhender la complexité moléculaire des cancers du sein (18) et de redéfinir la **notion de risque sur un plan biologique**. Les **signatures multigéniques** (SM), sont de nouveaux biomarqueurs, quantifiant l'expression moléculaire d'un panel de gènes sélectionnés, impliqués dans la caractérisation, la progression et l'agressivité de la maladie. Elles différent selon la technique, le type et le nombre de gènes explorés, puis sélectionnés, ainsi que sur la population utilisée pour le développement et la validation. Elles permettent cependant toutes de calculer un **score pronostique**, reposant sur un algorithme mathématique, interprété en fonction d'un **seuil thérapeutique**, afin d'aider aux choix concernant la proposition ou non de CTA dans le cancer du sein au stade précoce. En France, 4 SM, inscrites au référentiel des actes innovants hors nomenclatures (RIHN), sont actuellement financées par un acte global dans cette indication : Oncotype DX®, Mammaprint®, EndoPredict® et Prosigna®. Leur utilisation est préconisée, en option, par les sociétés savantes pour optimiser la décision de CTA dans les situations de pronostic intermédiaire (19 – 23).

II- Les outils de décision thérapeutique pour le traitement adjuvant systémique des cancers du sein et leurs limites

1) Caractéristiques cliniques des patientes : âge et comorbidités

On estime à environ **7% le nombre de femmes de moins de 40 ans** touchées par un cancer du sein dans les pays développés (24), et moins de 2% les femmes de moins de 35 ans (25).
Le sous-groupe des tumeurs de patientes « jeunes » présente des caractéristiques clinico-pathologiques **plus agressives** : une taille tumorale plus grande, un envahissement ganglionnaire plus important, un grade plus élevé avec un plus grand nombre de mitoses et un envahissement lympho-vasculaire plus fréquent (26, 27). De plus, la proportion de tumeurs triple négatives est plus élevée (28).
De nombreuses études ont cherché un « seuil » pour définir l'âge jeune en situation adjuvante, correspondant à une différence en terme pronostic sur la SS et la SG : il pourrait être défini à 45 ans (29), 40 ans (30) ou 35 ans (31 – 33). Sabiani *et al* (34) a montré que les caractéristiques tumorales des patientes d'âge ≤ 35 ans sont plus agressives que celles de patientes entre 36 et 40 ans. L'âge jeune demeure un **facteur pronostique indépendant** et défavorable sur la SSR, la SS et la SG (31, 35 – 38).

Les modalités thérapeutiques dépendent des caractéristiques tumorales mais aussi de la capacité de la patiente à recevoir un traitement. Ainsi son âge et ses comorbidités peuvent contre indiquer certains traitements systémiques et compromettre l'espérance de vie. En situation adjuvante, une jeune patiente sans comorbidité, présente un pronostic individuel proche du pronostic carcinologique. A l'inverse, **le pronostic individuel d'une patiente en mauvais état général est corrélé à ses comorbidités** à court terme (39) et à long terme (40). Par exemple, la survie relative à 5 ans d'une patiente en bon état général est de 87% *versus* 78% et 83% chez une patiente présentant respectivement un diabète ou une pathologie cardiovasculaire (39). De plus, la SG d'une patiente de 85 ans présentant un cancer du sein localisé (CSL) est de 49% *versus* 95% avant 44 ans (41), liée à la mortalité secondaire à une pathologie concomitante, un surrisque d'hospitalisation et une perte d'autonomie (42, 43). Ainsi ces patientes risquent de ne pas bénéficier d'un traitement systémique, et notamment de la CTA (41, 44 – 46). L'âge seul n'est cependant pas un facteur limitant à la réalisation d'une CTA, et les patientes âgées ne doivent pas être sous traitées à tort (47).

2) Caractéristiques anatomopathologiques

a. Facteurs pronostiques

Taille tumorale (pT)

La mesure de la taille tumorale (pT) est obligatoire dans la prise en charge thérapeutique du CSL. Il s'agit d'un **facteur pronostique indépendant** et **linéaire**, corrélé au risque de **récidive locale**, **locorégionale** et à **distance** (48), ainsi qu'au délai d'apparition d'éventuelles métastases (49 – 51). La SG à 5 ans de patientes présentant une tumeur de moins de 1cm (pT1a, b) pN0 est proche de 100% *versus* 89% et 86% respectivement pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 1 - 3 cm et 3 - 5 cm (49). La mesure du volume tumoral n'apporte pas plus d'informations que la taille (52).

Statut ganglionnaire (pN)

L'envahissement ganglionnaire (pN+) est également un **facteur pronostique indépendant** et **linéaire**, corrélé au risque de **récidive locale**, **locorégionale** et à **distance** (48), ainsi qu'au délai d'apparition des métastases (49, 53, 54). A taille tumorale identique, la SSR à 5 ans des patientes pN0 est de 82.8% *versus* 73%, 45.7% et 28.4% respectivement chez celles présentant entre 1 et 3 ganglions envahis (pN1a), entre 4 et 12 ganglions envahis et ≥ 13 ganglions envahis (55). Des micrométastases (pNmi : taille > 0.2 mm et < 2mm) et des cellules tumorales isolées ont été mises en évidence récemment, sans pour autant avoir actuellement un impact clinique évident, bien qu'une différence statistiquement significative soit retrouvée sur la SG, la SSR et la SSMD (56). L'envahissement ganglionnaire est en faveur d'un bénéfice absolu plus important lorsqu'on réaliser une CTA. Cependant, il ne constitue pas un facteur prédictif de sensibilité aux cytotoxiques (57). De plus, son interprétation isolée est difficile : 50% des patientes pN+ au diagnostic sont guéries avec un traitement local simple (58), mais 10 à 30% des patientes pN0 vont présenter une métastase à distance (59).

Type histologique

L'hétérogénéité des cancers du sein existe également sur le plan morphologique avec l'identification de 21 types histologiques de tumeur épithéliales malignes (carcinomes), dont les canalaires (NST = no special type) et les lobulaires, regroupés dans la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2012, 4ième édition). Ces types histologiques ont une fréquence et un pronostic différents (**tableau 1**).

Tableau 1: **Pronostic des différents types histologiques de carcinomes mammaires identifiés**

NST = No Special Type

Pronostic	Type Histologique	Fréquence
Très bon	Cribiforme	< 1%
	Tubulaire	2%
	Mucineux	2%
Bon	Adénoïde kystique	< 0,1%
	Carcinome sécrétoire	< 0,15%
Intermédiaire	Médullaire	< 1%
Mauvais	Micropapillaire	2%
	Métaplasique	2%
Variable	NST	60 - 75%
	Lobulaire infiltrant	5 - 15%
	Mixte canalaire et lobulaire	2 - 5%

Emboles lympho - vasculaires

La recherche d'ELV est intégrée comme **facteur pronostique indépendant** dans la prise en charge du CSL depuis 2005 ; entre 15 et 20% des patientes pN0 et 50% des patientes pN+ présentent des emboles lympho-vasculaire (ELV+) (60). L'invasion lympho-vasculaire est pronostique en terme de **récidive locale**, **locorégionale** et **à distance** en analyse multivariée (HR = 2.6 ; IC 95% [1.40 - 4.81], p = 0.003), en terme de SS (HR = 2.5 ; IC 95% [1.17 - 5.33], p = 0.018) (50) et en SG (Risque Relatif (RR) = 1.810 ; IC 95% [1.181 - 2.773], p = 0.006) (60, 61). Enfin, la présence d'ELV est associée à une augmentation du risque de récidive à 5 ans de 15%, indépendamment de la CT (62).

Grade histopronostique

Le grade histologique de Scarff-Bloom-Richardson, modifié par Elston-Ellis (63) prend en compte 3 critères histologiques côtés de 1 à 3 : la différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et le compte mitotique (**figure 1**):

- différenciation glandulaire : architecture (1 à 3)
- atypies cytonucléaire : noyaux (1 à 3)
- mitoses : compte sur 10 champs / mm2 (1 à 3).

Les grades I, II et III correspondent respectivement aux scores compris entre {3 - 5}, {6 - 7} et {8 - 9} ; plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic. En situation adjuvante et parmi les tumeurs RE+, le grade histologique est un **facteur pronostique indépendant** de la **SSR**, la **SS** et la **SG** (64, 65), quel que soit le statut pN (64, 66, 67). Dans la série Nottingham s'intéressant à des patientes présentant une tumeur RH+ / HER2- (64, 68), le taux de récidive à 10 ans était respectivement, de 7%, 14% et 31% pour les tumeurs de grade I, II et III chez les 797 patientes n'ayant pas d'envahissement ganglionnaire axillaire (pN0) et de 5%, 24% et 43% respectivement pour les tumeurs de grade I, II et III chez les 316 patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire (pN1). Il s'agit du troisième facteur pronostique le plus important dans la réflexion sur le traitement adjuvant, dont les limites résident dans les difficultés de reproductibilité et surtout l'interprétation des tumeurs de grade II, comprenant une grande hétérogénéité de tumeur.

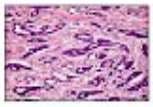
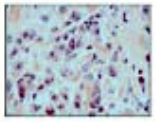
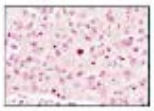
Différenciation architecturale	Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	**Atypies nucléaires**	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	**Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)**	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique	**Score total obtenu en additionnant les 3 items**	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

Figure 1 : **Grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis** (69)

b. Facteurs pronostiques et prédictifs

Prolifération tumorale

Le rôle central de la prolifération dans la caractérisation du CSL ainsi que l'évaluation pronostique est une évidence, en particulier pour les tumeurs RH+ / HER2- (68, 69). La prolifération cellulaire est évaluée depuis plusieurs années en pratique clinique courante, par de multiples méthodes. Elle **fait partie intégrante du grade histologique** (cf. grade SBR-EE), dont l'un des items est le compte mitotique sur 10 champs de surface tumorale à fort grossissement, rapporté en nombre de mitoses/mm^2. Le compte mitotique s'effectue en périphérie de la tumeur, au niveau du front d'invasion qui correspond aux zones les plus mitotiques. La **technique du compte mitotique est standardisée** selon les recommandations de Elston et Ellis et sa reproductibilité est bonne.

Le Ki67 est une protéine nucléaire non histone, codée par le gène MKI67 sur le chromosome 10q25, impliquée dans les phases précoces de la synthèse polymérase I-dépendante des ARN ribosomaux et exprimée dans les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. Il est donc un marqueur des cellules en cycle cellulaire (hors phase G0) et en phase de mitose. Son niveau d'expression est mesuré par immunohistochimie (IHC), le clone le plus utilisé étant le clone MIB1. **L'analyse est rendue sous forme d'un pourcentage de cellules tumorales marquées par rapport aux cellules tumorales examinées**. Le manque de reproductibilité reposait en grande partie sur l'absence de consensus sur la zone à examiner, partiellement résolu à ce jour (70). L'index Ki67 est en théorie corrélé au type histologique, au compte mitotique et au grade histologique. Bien que la fiabilité pronostique du Ki67 ait été démontrée avec un bon niveau de preuve, selon les résultats de vastes méta-analyses incluant plus de 10 000 patientes (70 – 74), il existe une **ambiguïté sur le seuil capable de séparer les patientes en pronostic différents**. Cette difficulté est illustrée par l'évolution des seuils dans les recommandations : en 2011, la conférence de consensus de St Gallen propose un seuil à 14% (75), suite à la publication de Cheang *et al* (76), puis ≥ 20% en 2013 (77), avant de proposer un seuil dépendant du laboratoire opérateur (78). Plusieurs études ont montré que si l'évaluation du Ki67 était reproductible pour les tumeurs de grade I et III, **il demeurait une variabilité inter et intra observateur significative pour les tumeurs de grade II** (79). Ces résultats sont à mettre en parallèle des travaux de Wirapati *et al* (80) qui a montré une hétérogénéité importante d'expression des gènes de la prolifération parmi les tumeurs RH+ / HER2- (**figure 2**). Par ailleurs, Rossi *et al* (81) a montré qu'il existait, dans environ 20% des tumeurs RH+ / HER2-, une discordance (grade I / II et Ki67 ≥ 20% ou Ki67 < 20% et grade III); la SS à 5 ans était respectivement de 95.8%, 99.3% et 91.8% dans le groupe discordant, le groupe de bas risque (grade I / II et Ki67 < 20%) et le groupe de haut risque (grade III et Ki67 ≥ 20%).

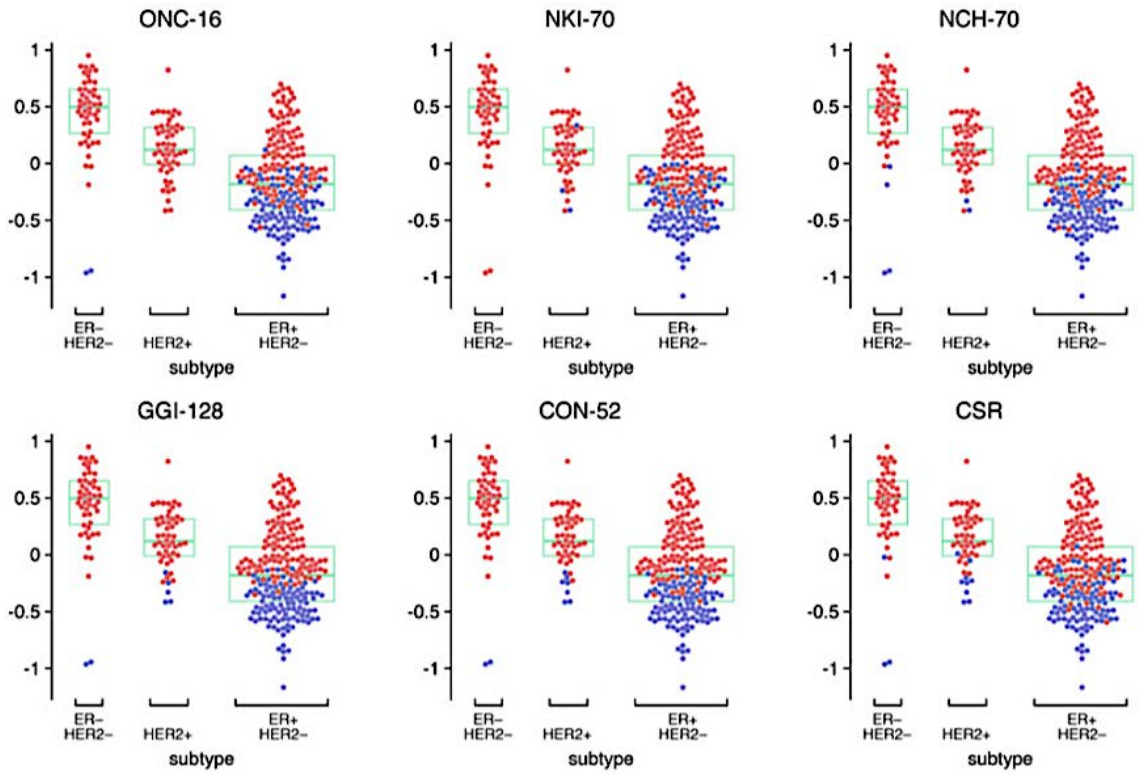


Figure 2 : **Histogrammes dot plot de l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, en fonction de différentes signatures multigéniques, répartis par sous-types intrinsèques** (80)

En rouge, les tumeurs hautement prolifératives et en bleu les tumeurs non prolifératives. ER = Estrogen Receptor

Concernant **sa valeur prédictive**, Penault-Llorca (82) a montré que les patientes présentant une tumeur RH+, pN+ avec un Ki67 > 20% avaient un plus grand bénéfice (toutefois modeste) en terme de SSM, à recevoir un traitement par docétaxel. En effet, le risque de rechute après traitement était plus important pour les tumeurs avec un Ki ≤ 20% (HR =1.03 ; IC 95% [0.69 - 1.55]) *versus* les tumeurs avec un Ki67 > 20% (HR = 0.51 ; IC 95% [0.26 - 1.01]).

En résumé, si la valeur pronostique clinique du Ki67 est certaine pour les valeurs basses ou hautes, **il existe une « zone intermédiaire » où les outils mesurant la prolifération ne permettent actuellement pas de trancher sur l'intérêt d'une CTA**, dans laquelle les SM pourraient avoir une place dans l'aide à la décision thérapeutique (83).

Récepteurs hormonaux (RH)

L' expression du récepteur aux estrogènes (RE) et du récepteur à la progestérone (RP) sont en faveur d'un **bon pronostic**, de façon **indépendante**, sur la **SSR**, la **SSMD**, et la **SG** (84). Les tumeurs RE+ et RP+ (environ 60% des tumeurs) ont un meilleur pronostic que les tumeurs RE+ et RP- (environ 15% des tumeur) qui sont de grade plus élevé (68, 85) et moins hormonosensibles (86).

L'expression des RH est également le **facteur prédictif négatif** le plus puissant dans le cancer du sein (87); son absence est corrélée avec une absence de réponse à l'HT. Cependant, sa présence n'implique pas forcement une réponse puisque seulement 50% environ des patientes y répondent (88), particulièrement les tumeurs RE+ / RP+ (86). L'intensité et le niveau d'expression du RE sont directement proportionnels avec le risque de récidive (88). Bien que son seuil de positivité soit admis à > 1% par les recommandations internationales (20), il semble que les rares patientes présentant une tumeur avec faible expression du RE, entre 1 et 10%, bénéficient moins d'une HT (89).

HER2

Environ 13 à 20% des cancers du sein présentent une surexpression / amplification de HER2, dont 45% environ sont RH+ (90). Ils sont de moins bon pronostic, avec un grade plus élevé, une atteinte ganglionnaire plus fréquente et moins sensibles à l'hormonothérapie (86, 91). Une CTA avec thérapie ciblée anti-HER2 est préconisée pour ces tumeurs sauf exception.

c. Classification moléculaire des cancers du sein et type luminal

En parallèle, de grands progrès ont été réalisés dans le démembrement biologique du cancer du sein, grâce aux travaux de Perou et Sorlie (18, 92, 93) aboutissant à la description de 5 sous-types moléculaires intrinsèques : **luminale A**, **luminale B**, **basal-like**, **HER2 enrichi** et **normal-like**. Ces sous-types se différencient sur le plan épidémiologique, histologique, clinique mais aussi en terme pronostique sur le risque métastatique (**figure 3**). La « branche RE+ » contient les tumeurs luminales A qui sont de bon pronostic, exprimant fortement les gènes impliqués dans la voie du RE, et faiblement les gènes impliqués dans la prolifération à l'inverse des tumeurs luminales B. La « branche RE- » est hétérogène, composée des tumeurs enrichies en HER2 (c'est-à-dire des tumeurs exprimant les gènes liés à HER2 sans exprimer ceux liés aux tumeurs luminales) et basal-like, de mauvais pronostic, caractérisées par une plus

grande agressivité. Bien qu'il semble exister une séparation entre les tumeurs luminales A et B, il s'agirait plutôt d'un **continuum biologique** entre ces deux entités (80). A partir de cette nouvelle hiérarchisation, Prat *et al* (94) a cherché à déterminer le seuil du Ki67 permettant de séparer les tumeurs « luminale A - like », c'est-à-dire les tumeurs hormonosensibles de bon pronostic, des tumeurs « luminale B - like », plus prolifératives et moins hormonosensibles. Pour cela, il a comparé les profils d'expression génomique d'une cohorte de 357 tumeurs RE+, issues de la série UBC-Wash U (University of British British Columbia and Washington University at St Louis), de bas et haut grade, par PAM50 (Prediction Analysis of Microarray), retrouvant un seuil de Ki67 à 14%. Puis ce seuil a été validé de façon indépendante sur la série BCCA (British Columbia Cancer Agency), regroupant 2 598 patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire axillaire. Ce seuil a permis de séparer deux groupes pronostiques distincts ; il est intégré dans les recommandations de St Gallen 2011 (75), et dans la pratique clinique à l'IUCT-O pour les tumeurs RH+, de grade II et de taille > 1 cm.

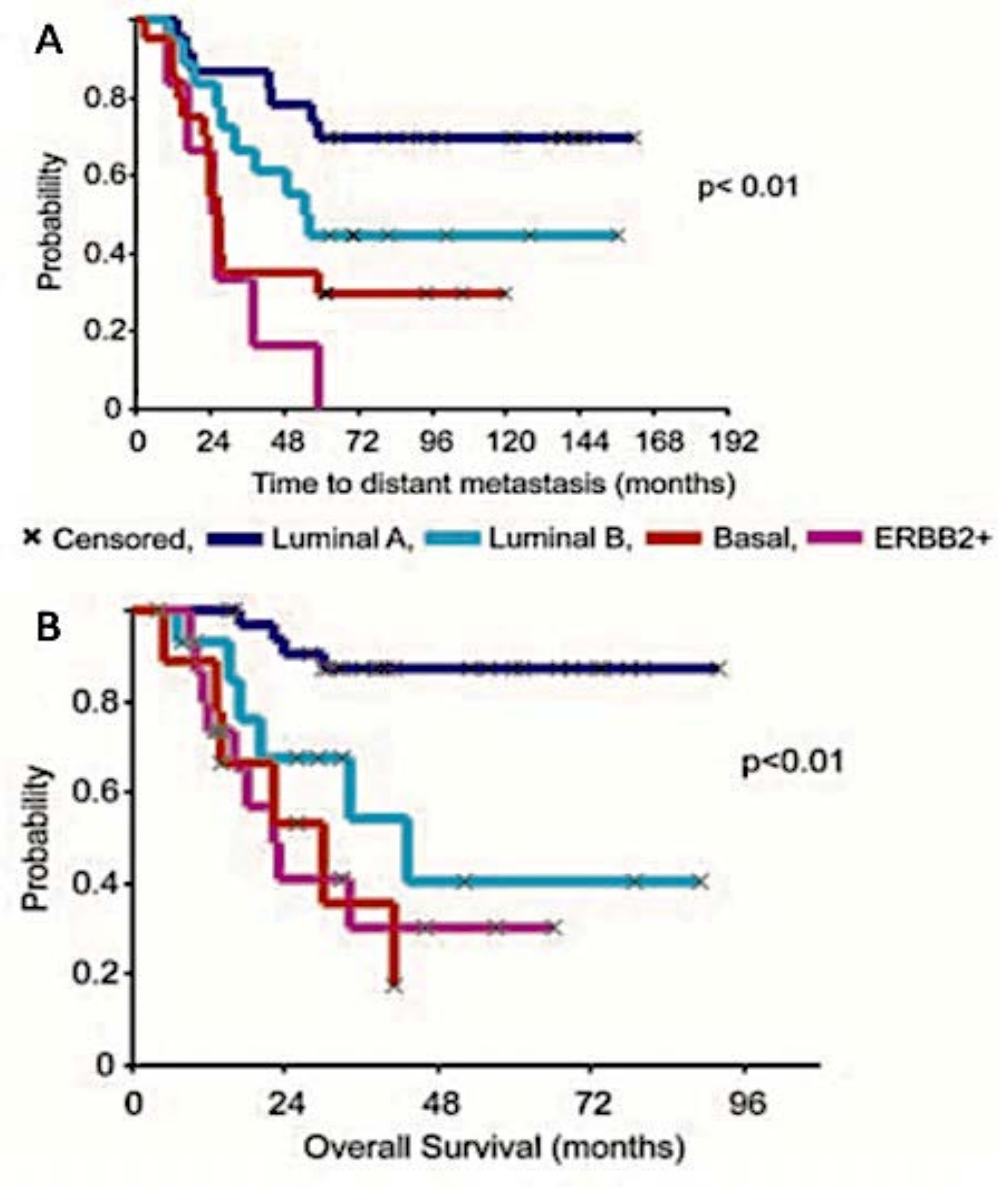


Figure 3 : **Analyse de la SSMD et la SG en fonction du sous-type intrinséque**.

A. Analyse de la SSMD des 97 patientes issues de la cohorte de van't Veer et al. **B.** Analyse de la SG des 72 patientes issues de la cohorte Norway / Stanford (92)

3) Les limites des CCPU

On dénombre trois grands groupes de cancer du sein par IHC seule :

- les tumeurs surexprimant HER2,
- les tumeurs RH+ / HER2-, allant du grade I au grade III,
- et les tumeurs triple négatives.

Les tumeurs RH+ / HER2- représentent la majorité des situations où la décision thérapeutique est difficile, notamment pour les tumeurs de grade II. Environ 30% d'entre elles (*INCA 2012 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, questions d'actualité*) sont à risque « intermédiaire » de récidive, pour lesquelles un choix entre TSA par HTA seule ou HTA + CTA doit être effectué. Il s'agit de patientes dont l'état général est compatible avec une CTA, présentant une tumeur opérable d'emblée, dont la taille est comprise entre 1 et 5 cm (pT1c - pT2), pN0 ou de faible envahissement ganglionnaire (pN1mi - pN1a). Ce choix difficile est discuté en réunion de concertation disciplinaire (RCP), après avoir « estimé » la balance bénéfice-risque individuelle de la patiente. Cette décision, à l'image des guidelines internationales et nationales, est **hétérogène**, laissant place à l'appréciation de l'oncologue après discussion avec la patiente. En France, le niveau d'hétérogénéité décisionnelle entre différentes RCP peut aller jusqu'à 48%, malgré l'utilisation d'un ou plusieurs référentiels, en corrélation avec un niveau de certitude très variable (95). Au sein d'une même RCP, il existe également une variabilité non négligeable, liée aux difficultés d'interprétation de profils de CCPU discordants ou équivoques. De plus, les CCPU ont une **valeur pronostique limitée**, en témoignent les 30% de patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire qui ne récidiveront jamais après traitement adapté (96) et la grande hétérogénéité des tumeurs de grade 2 (81, 97). Par ailleurs, ces critères peinent à dégager un groupe de risque suffisamment faible pour ne pas recevoir de chimiothérapie ; une méta-analyse récemment publiée (98), s'intéressant au suivi durant 5 à 20 ans de 62 923 patientes traitées par HTA pendant 5 ans, a rapporté un risque métastatique de 13% pour les tumeurs de petite taille pT1pN0. Souvent, la présence d'un seul CCPU de mauvais pronostic est suffisante pour décider d'une CTA, c'est à dire que toutes les patientes qui ont besoin d'une CTA sont souvent traitées, mais beaucoup le sont à tort ou par excès.

Afin d'affiner le niveau de risque et prédire le bénéfice à une CTA, des **scores pronostiques** ont été développés, basés sur des tests de corrélation et des analyses statistiques multivariées combinant plusieurs variables pronostiques et / ou prédictives :

- **Adjuvant! Online** (Inc., San Antonio, TX, USA), ou AOL, est un outil clinique développé au début des années 2000, visant à fournir une estimation du **risque de récidive et de mortalité à 10 ans**, d'une patiente présentant un CSL, avec et sans traitement systémique adjuvant (TSA). Cet outil combinant plusieurs marqueurs cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques a été développé à partir de données de SG à 10 ans de patientes âgées entre 36 et 69 ans, issues du registre SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (14), puis validé à partir d'une population tirée de la base BCOU (British Columbia Breast Cancer Outcomes Unit) (15). Sa force réside dans l'accès rapide à un résultat en consultation ; il existe cependant de nombreux biais résidant dans l'hétérogénéité des caractéristiques tumorales de la cohorte, l'absence de prise en compte du niveau d'expression du RE, du statut RP et du statut HER2. Par exemple, une tumeur RE 100% et RP 100% est classée de la même façon qu'une tumeur RE+ 10% et RP-. La version a ensuite été modifiée en prenant en compte le statut HER2 (AOL version 8), mais reste imparfaite pour aider à la prise de décision dans les situations les plus difficiles.

- **NPI+** est un biomarqueur récent, basé sur un algorithme proche de celui du NPI (lui-même composé du pT, pN, et du grade SBR-EE) et de la biologie tumorale. Le NPI permettait de stratifier les patientes traitées pour un CSL en 3 groupes pronostiques, en fonction de leur survie à 10 ans (99), élargi à 6 groupes (100). Le NPI+ a été développé après intégration des nouvelles données sur la biologie tumorale, démembrant le cancer du sein par IHC en 7 sous types (101), à partir d'une cohorte de 1 073 patientes âgées de moins de 70 ans, présentant un CSL, pT1 - T2 (17) : 10 biomarqueurs sont analysés par IHC sur échantillon tumoral préparé en TMA (Tissue MicroArray) (RE, RP, Cytokeratine (CK) 5 / 6, CK 7 / 8, HER1, HER2, HER3, HER4, p53 et Mucin1) en plus des facteurs anatomopathologiques suivants : pT, pN, grade SBR-EE, ELV. Parmi les 7 sous-types : 3 sont luminaux (A, B et N), 2 sont basaux (TP53 altéré et TP53 non altéré) et 2 HER2+ (RE+ et RE-). La valeur pronostique de NPI+ a par la suite été validée sur une série indépendante, en séparant ces sous-types en **bon** et **mauvais pronostic**, selon la **SSMD** (102).

- **PREDICT version 2** est un outil, disponible sur internet depuis 2010, fournissant une estimation individuelle de la **SG à 5 et 10 ans** d'une patiente présentant un CSL, avec et sans TSA (CT, HT, trastuzumab). Sa première version a été développée à partir des données obtenues du registre ECRIC (Eastern Cancer Registration and Information Centre), combinant plusieurs variables : l'expression du RE, le pT, le pN, le grade SBR-EE, l'âge, les modalités de diagnostic et le traitement (chirurgie et TSA) (103). Le score a évolué avec le temps, intégrant de nouvelles données : statut HER2, valeur du Ki67, âge au diagnostic, et une remodélisation du T et N. La dernière version du test a été validée à travers le registre SCR (Scottish Cancer Registry) (16).

Enfin, deux scores sont basés sur la cohorte TransATAC (Translational study of Anastrozole or Tamoxifen Alone or Combined) incluant 5 880 patientes présentant une tumeur localisée RE+ / HER2-, randomisées entre tamoxifène seul, anastrozole seul ou combinaison des deux, en adjuvant :

- **le score IHC4**: basé sur un modèle multivarié utilisant certains biomarqueurs de façon semi quantitative (RE, RP, HER2 et le Ki67), il fournit un score de probabilité de risque de métastase à distance, et apporte autant en terme pronostique que la signature multigénique Oncotype DX® (13). Ce score a été secondairement validé sur une cohorte indépendante, issue de l'essai TEAM (Tamoxifen *versus* Exemastase Adjuvant Multicenter trial) (104).

- **le score CTS** (Clinical Treatment Score) : contient des informations cliniques et anatomopathologiques: pT, pN, le grade, l'âge et l'HTA choisie (anastrozole ou tamoxifène) (13, 105). Il a été combiné à l'IHC4 afin de distinguer 3 groupe pronostiques, de patientes traitées pour un CSL sans RTE adjuvante, en terme de risque de récidive locorégionale : l'incidence était de 0%, 20% et 33.3% respectivement dans les groupes de bon, moyen et mauvais pronostic (106).

Bien que proposés par certains référentiels, ces scores ne sont que très peu utilisés en pratique clinique, certains comme Adjuvant! Online ou PREDICT V2 présentent de nombreux biais. En France, l'INCa ne les recommande pas.

En conclusion, les CCPU ainsi que les scores cliniques ont leurs limites et ne constituent qu'un **reflet imparfait de la biologie tumorale**. Afin d'individualiser davantage la prise en charge, des signatures moléculaires (SM) se sont progressivement développées dans l'espoir de répondre principalement à deux interrogations :

- Celle d'une amélioration de l'appréciation du pronostic individuel de chaque patiente (= outil pronostique) ?
- Celle du bénéfice individuel des TSA, en particulier de la CTA (= outil prédictif) ?

Une nouvelle approche peut donc être utilisée en RCP intégrant les données moléculaires apportées par les SM aux CCPU (**figure 4**).

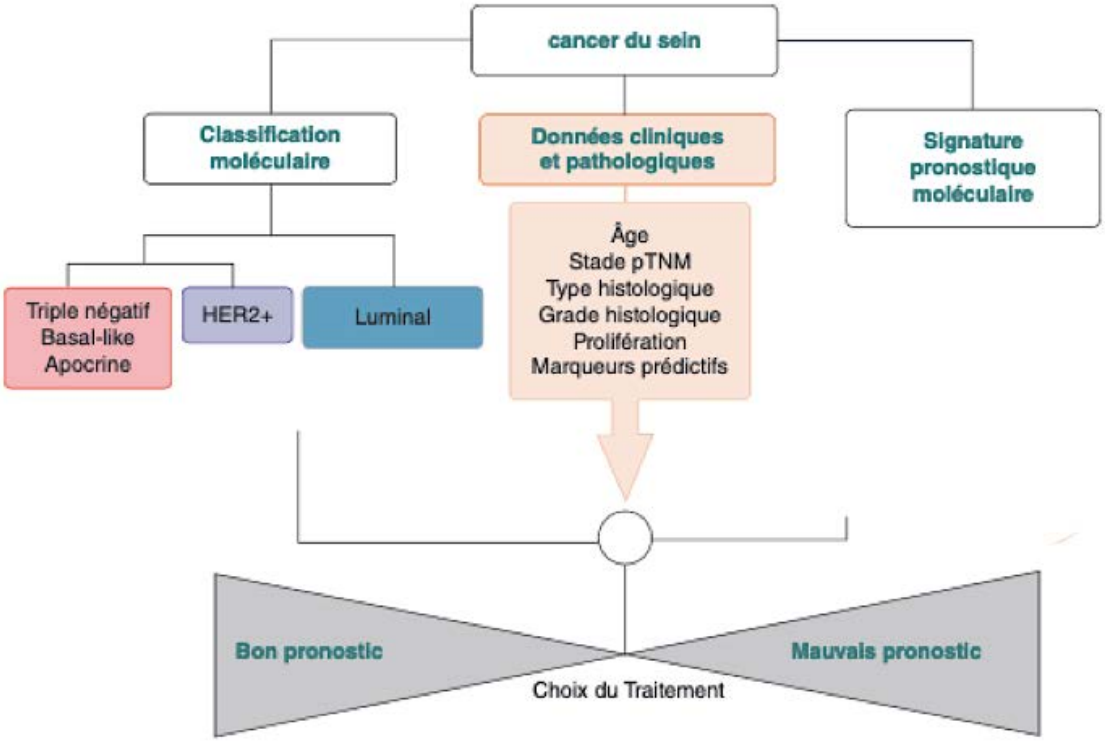


Figure 4 : **Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico pathologiques et moléculaires, dans la prise en charge du cancer du sein** (69)

III- Les signatures multigéniques

Les SM ont toutes été développées sur un même modèle (107) :

- **sélection** et **analyse**, par séquençage ou analyse transcriptomique rétrospective, de **gènes d'intérêt**, identifiés à partir d'une **population sélectionnée** et bien identifiée (propre à chaque SM) = training set = cohorte d'élaboration du test
- analyse statistique afin de séparer des **groupes pronostiques** différents sur un **critère de jugement choisi**, principalement la SSMD ou la SSR
- fabrication d'un **score clinique**, *via* un algorithme, basé sur le poids de l'expression génique +/- des paramètres cliniques, représenté par une valeur numérique, interprété en fonction d'un **seuil de décision prédéfini**
- validation à travers une **cohorte indépendante** de patientes sélectionnées, après comparaison avec des outils pronostiques cliniques, de façon rétrospective puis prospective = initial validation set = cohorte initiale de validation du test.

Actuellement, plusieurs signatures sont commercialisées (**tableau 2**), présentant peu de gènes en communs, séparées en :

- **signatures dites de première génération**, développées uniquement sur la génomique des tumeurs : Oncotype DX® et Mammaprint®, et
- **signatures dites de deuxième génération**, intégrant en plus, deux caractéristiques cliniques (le pT et le pN) : EndoPredict® et Prosigna®.

De plus, une cinquième signature est en cours d'émergence : le Breast Cancer Index (BCI), développé en 2008. Elle évalue l'expression combinée de 7 gènes : le ratio de l'expression de HOXB13 et IL17BR ainsi que le MGI (Molecular Grade Index), regroupant 5 gènes (*BUB1B, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2)* (108). Cette signature a été développée à travers une population de patientes ménopausées présentant une tumeur RE+ et pN0 (109) comme outil pronostique, sur la SSMD, entre 0 et 5 ans et entre 5 et 10 ans, apportant en plus un intérêt dans l'optimisation de la durée de l'HTA.

Initialement, ces SM ont été développées avec pour objectif d'améliorer la pertinence d'une décision thérapeutique adjuvante en l'individualisant à une patiente. Ce sont donc des outils d'aide à la décision du TSA dans le but :

- soit de « désescalader », c'est à dire ne pas délivrer une CTA, indiquée par les seuls CCPU,
- soit plus rarement d'escalader, c'est-à-dire prescrire une CTA alors que son indication n'existait pas, après analyse exclusive des CCPU.

Tableau 2 : **Présentation des 4 SM**

	Cohorte d'élaboration en tant qu'outil pronostique	**Cohorte de 1ère validation de la SM en tant qu'outil pronostique**	**Proportion (%) de patientes affiliées « au gpe bas risque »**	**Application clinique**
Oncotype DX®	NSABP-B14 °447 tumeurs RE+/-, pN0 °Patientes ménopausées °Tamoxifène pendant 5 ans en adjuvant	NSABP-B20 + ptes du training set °668 tumeurs RE+, pN- °Ptes ménopausées °Tamoxifène pendant 5 ans	51%	Prédiction du risque de rechute sans métastase à 10 ans des patientes ménopausées ayant une tumeur RE+ et pN0
Mammaprint®	°78 tumeurs RH+/-, pN- °pT < 50 mm °Patientes de moins de 55 ans	°295 tumeurs RE+/- °pN0 ou pN+ °pT < 50 mm °Patientes de moins de 53 ans	40%	Prédiction du risque de rechute sans métastase à 5 ans des patientes ayant une tumeur RE+/- de stade I ou II
Endopredict®	ABCSG-06 °964 tumeurs RE+, pN0-N+ °Tamoxifène 5 ans en adjuvant	ABCSG-06 et -08 °378 + 1324 tumeurs RE+ °pN0-N+ °HTA pendant 5 ans	62.6%	Prédiction risque de rechute sans métastase à 10 ans des patientes ménopausées ayant une tumeur RE+ et pN0 ou pN+
PAM50 / Prosigna®	°189 tumeurs RE+/-, pN0-N+ °29 biopsies non malignes du sein	°786 RE+/- pN0-N+	28.2%	Prédiction du risque de rechute sans métastase à 10 ans chez des patientes ménopausées ayant une tum RE+, pN0-N+, de stade I ou II

1) De 1ère génération : tests centralisés

a. Oncotype DX®

a.1) Mise au point du test

La SM Oncotype DX® commercialisée par Genomic Health® (Redwood City, CA, États-Unis) est constituée d'un **panel de 21 gènes**. L'expression de ces gènes est quantifiée par **qRT-PCR** (quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), dans un laboratoire agréé, après extraction des ARN messagers (ARNm) d'intérêt à partir de tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (**FFPE**). Le choix de ces gènes découle d'une présélection, basée sur la littérature, de 250 gènes, réduits à 21 après analyse du profil de récidive de 447 patientes, issues de trois cohortes indépendantes, par Paik *et al* (110). Parmi ces 21 gènes, 16 correspondent au métabolisme tumoral et 5 sont des gènes de référence, dont l'expression est réputée invariable quel que soit le tissu considéré, permettant l'étalonnage et le contrôle du bon fonctionnement de la technique. Parmi les 16 gènes, la majorité soit 5 gènes, codent pour des protéines de la prolifération (*KI67, STK15, Survivin, CCNB1*et *MYBL2*), 4 sont reliés à la voie du RE (*ESR1, PGR, Bcl2* et *SCUBE2*), 2 codent pour des protéines qui favorisent l'invasion (*CTSL2* et *MMP11*) et 2 appartiennent à la voie de HER2 (*ERBB2* et *GRB7*) (**figure 5**). Un algorithme a été développé à partir de l'expression pondérée de ces 21 gènes afin de fournir un score de récurrence, le **RS (Recurrence Score)**, variable numérique allant de 0 à 100.

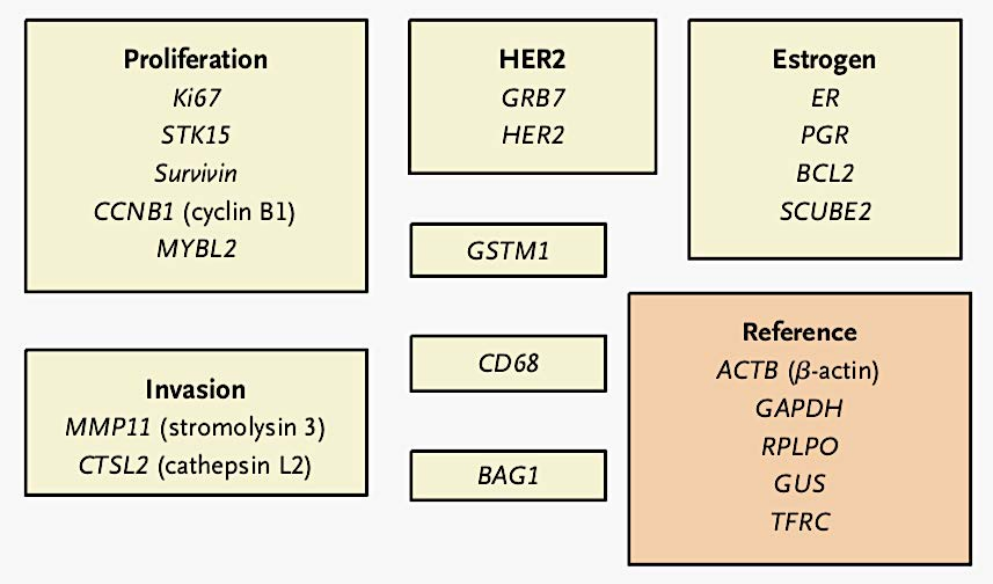


Figure 5 : **Panel de gènes compris dans Oncotype DX®** (110)

Dans la publication princeps de mise au point du RS, les patientes, issues de la cohorte du NSABP-B14, étaient toutes ménopausées, traitées par tamoxifène en adjuvant et présentaient une tumeur RH+ sans atteinte ganglionnaire axillaire. Elles ont été classées en trois groupes pronostiques selon des seuils définis de façon arbitraire (**figure 6**) :

- **bas risque** (RS < 18) correspondant à un risque de métastases à distance à 10 ans < à 10% (compris entre 4 et 9.6%)
- **risque intermédiaire** (RS compris entre 18 et 31) correspondant à un risque de métastases à distance à 10 ans compris entre 8.3% et 20.3%
- **haut risque** (RS ≥ 31) correspondant à un risque de métastases à 10 ans > 20% (23.6%-37.4%).

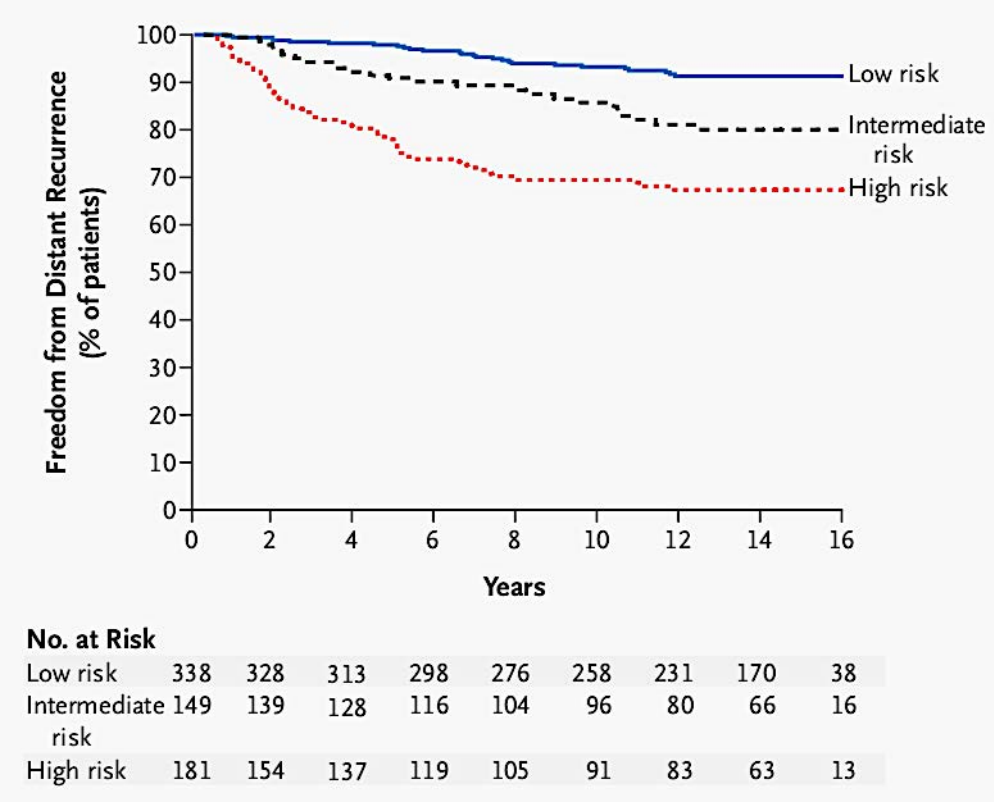


Figure 6 : **Survie sans récidive à distance à 10 ans, selon les trois catégories du recurrence score (RS) : bas, intermédiaire et haut** (110)

Le résultat est rendu sous la forme d'un **score de risque individuel**, associé à une **probabilité de récidive à distance à 10 ans** et une **catégorie de risque** (bas, intermédiaire ou haut) : cf. **annexe 1**.

a.2) Études rétrospectives de validation pronostique

La **validité analytique** ne fait pas de doute (**tableau 2**).

Concernant sa **valeur pronostique**, elle a été démontrée dans différentes études rétrospectives puis prospectives (**tableau 3**) :

- **pour la population pN0** : Après la publication princeps de Paik *et al* (110), Toi *et al* (111) a confirmé, dans une série indépendante, que le risque de récidive à 10 ans est plus faible chez les patientes avec un RS bas que les patientes avec un RS élevé (3.3% *versus* 24.8%). Plusieurs études ont ensuite montré que le RS, considéré sur une échelle continue de 0 à 100, est associé à la récidive à distance, indépendamment de l'âge, du pT et du grade (110

– 113). Mamounas *et al* (114) a de surcroît rapporté, dans une étude rétrospective incluant des échantillons de patientes issues de NSABP-B14 et NSABP-B20 (patientes ménopausées, traitées par tamoxifène durant 5 ans en adjuvant pour une tumeur RE+ et pN0), une proportion de récidive locorégionale à 10 ans de 4.3%, 7.2% et 15.8% respectivement chez les patientes de risque faible, intermédiaire et élevé. La SG à 10 ans est de 96.3%, 84.4% et 61.7% respectivement chez les patientes de risque faible, intermédiaire et élevé, dans cette série (115). Toutefois, ces valeurs n'ont pas été comparées par un test statistique.

- **pour la population ménopausée et pN+** : Dowsett *et al* (112), à travers l'étude d'échantillons issus de l'étude prospective TransATAC (patientes ménopausées traitées par tamoxifène ou anastrozole durant 5 ans, pN+ [24%]) a rapporté des taux de récidive à distance à 9 ans de 17%, 28% et 49% dans les groupes de catégorie de risque faible, intermédiaire et élevé, et ce, de façon indépendante et statistiquement significative. Albain *et al* (116) a retrouvé une SSM à 10 ans de 60%, 49% et 43% et une SG à 10 ans de 77%, 68% et 51%, respectivement pour les patientes dans les catégories de risque faible, intermédiaire et élevé, ayant participé à un essai du SWOG-8814 (HTA +/- CTA). Puis, Goldstein *et al* (117) a montré que le RS apportait plus d'informations pronostiques qu'un modèle clinique.

Tableau 3 : **Principales études de validité de la valeur pronostique de la SM Oncotype DX®**
NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, T = Tamoxifène, A = Anastrozole, SWOG = South West Oncology Group, n.r.= non rendu, M = ménopause, BR = bas risque, MR = moyen risque, HR = Haut risque, RS = Recurrence score, Tx = Taux

Études	Type	Population (N=)	Stade tumoral	Critères de jugements
Mise au point et validité analytique				
Paik *et al*, 2004 (110) RE+ HER2+/- (9%)	**Mise au point**			Identification des gènes **Validation de l'algorithme**
Cronin *et al,* 2007 (118)				**Validité technique du fabricant**
Validité clinique				
Paik *et al*, 2004 (110) RE+ HER2+/- (9%)	Prospectif-rétrospectif / Échantillons de NSABP B-14	(668) T 5 ans Post M	pN0 pT1a / b (17%) pT1c (45%)	**SSMD à 10 ans % [IC 95%]** BR : 6.8 [4 - 9.6] MR : 14.3 [8.3 - 20.3] HR : 30.5 [23.6 - 37.4]
Goldstein *et al*, 2008 (117) RH+	Prospectif-rétrospectif / Échantillons de E2197	(465) CTA T ou A 5 ans Pré et post M	pN0 (56%) pN1a (44%)	**Comparaison entre RS et critères cliniques**
Mamounas *et al*, 2010 **(114)** RE+ HER2 (n.r.)	Prospectif-rétrospectif / Échantillons de NSABP B-14 et B-20	(895) T 5 ans Pré et post M	pN0 pT1 (31%) pT2 (43%) pT3 (25%)	**Risque de récidive locorégionale à 10 ans % [IC 95%]** BR : (RS < 18) :4.3 [2.3 - 6.3] MR : 7.2 [3.4 - 11] HR (RS > 30) : 15.8 [10.4 - 21.2]
Toi *et al*, 2010 (111) RE+ HER2 (n.r.)		(200) T 5 ans Pré et post M	pN0	**Tx de récidive à distance à 10 ans % [IC 95%]** BR (RS < 18) : 3.3 [1.1 - 10] MR : 0 HR (RS ≥ 31) : 24.8 [15 .7 - 37.8]
Dowsett *et al*, 2010 **(112)** RH+ HER2 (n.r.)	Prospectif-rétrospectif / Échantillons de TransATAC	(1 178) T ou A 5 ans Post M	pN0 (76%) pN1a (21%) pN2 (3%)	**Tx de récidive à distance à 9 ans % [IC 95] pN0 et pN+** BR (RS < 18) : 4 [3 - 7] et 17 [12 - 24] MR : 12 [8 - 18] et 28 [20 - 39] HR (RS ≥ 31) : 25 [17 - 34] et 49 [35 - 64]
Albain *et al*, 2010 (116) RE+ HER2+/- (9%)	Prospectif-rétrospectif / Échantillons de SWOG-8814	(148) T 5 ans Post M	pN1a (64%) > pN2 (36%) pT1 (31%) pT2 (64%)	**SSM à 10 ans %** **T** / **CAF + T** BR (RS > 18) : 60 / BR : 64 MR : 49 / MR : n.r. HR (RS > 31) : 43 / HR : 55
Gluz*et al*, 2016 (119)	Prospectif Plan B	(3198) Pré et post M	pN0 pN1	**SSM à 3 ans % [IC95%]** BR (RS ≤ 11) : 97.4 [95.6 - 99.1] MR : 97.8 [96.8 - 98.8] HR (RS > 25) : 91.9 [89 - 94.8]
Stemmer *et al*, 2017 (120)	Prospectif ClalitHealth Service	(709)	pN1mi pN1a	**Tx de récidive à distance à 5 ans %** BR (RS < 18) : 0.8 MR : 3 HR (RS ≥ 31) : 6.2
Sparano *et al*, 2018 (121)	Prospectif Non infériorité TAILORx	(10273) Pré et post M	pN0	Absence intérêt CTA risque intermédiaire, sauf ptes âge < 50 ans

a.3) Études rétrospectives de validation prédictive de réponse à la CTA d'Oncotype DX®

Sa **valeur prédictive** de réponse à la CTA a été évaluée dans plusieurs études rétrospectives :

- **parmi la population pN0** : elle a été évaluée par Paik *et al* (115) à travers l'analyse de la SSMD à 10 ans de 651 patientes traitées par HTA +/- CTA, dans la cohorte du NSABP-B20 comparant un traitement adjuvant par tamoxifène seul *versus* tamoxifène + CTA. L'importance de l'avantage que procure la CT, en termes de réduction du risque de rechute à distance, est concordante avec le RS et ce, de manière statistiquement significative. L'ajout d'une CTA, dans le groupe avec un RS élevé, résulte en effet, en une augmentation nette de la proportion de patientes sans récidive à distance à 10 ans (60% *versus* 88%), contrairement au groupe avec un RS bas où il n'y avait pas d'avantage détecté. La publication présente cependant de nombreuses limitations et biais, notamment par la surreprésentation de patientes jeunes (et donc non ménopausées).

- **parmi la population ménopausée pN+** : elle a été évaluée par Albain *et al* (116) analysant 367 patientes ayant participé à l'étude prospective SWOG-8814, comparant un traitement adjuvant par tamoxifène seul (n = 148) *versus* une CTA de type FAC (cyclophosphamide, doxorubicine, 5-FU) + tamoxifène (n = 219). Environ 60% des patientes étaient pN+ dans les deux bras. Le RS a une valeur prédictive, principalement les 5 premières années. Les patientes avec un RS élevé (≥ 31) avaient un avantage à être traitées par CTA, sur la SSMD à 10 ans : 55% après CTA *versus* 43% sans CTA (HR = 0.59 ; IC 95% [0.35 - 1.01]). Cet effet n'est pas reproduit pour les catégories de risque intermédiaire et faible. Il est toutefois important de noter que l'effectif dans chaque sous-groupe était faible rendant peu fiables les résultats obtenus.

a.4) Études prospectives dont les résultats sont publiés

TAILORx (Trial Assigning IndividuaLised Options for tReatment) (121, 122) est une étude prospective, américaine, financée par le National Cancer Institut et Genomic Health® **dont l'objectif primaire était de démontrer la non infériorité d'un TSA sans CT vs CTA+ HTA chez des patientes, ménopausées ou non, à risque génomique intermédiaire** (RS compris entre 11 et 25). On remarquera, un changement de la fourchette du RS permettant de classer les patientes à risque intermédiaire par rapport à la publication princeps, **sans que des explications claires aient été fournies**.

Les patientes, ménopausées (70%) ou non présentaient une tumeur exclusivement RE+ / HER2, pT1b - 2, pN0, toutes en situation de recevoir une CTA (selon le référentiel NCCN 2006), parmi lesquelles figuraient des tumeurs pT1b de grade 2 ou 3 et des tumeurs pT1c - pT2 de grade 2.

Au total 10 273 patientes ont été incluses entre 2006 et 2010, séparées en 3 groupes (**figure 7**) :

- groupe 1 : patientes ayant une tumeur avec un **risque génomique faible** (RS ≤ 10), recevant HTA seule : bras A (15.9%)
- groupe 2 : patientes ayant une tumeur avec un **risque génomique élevé** (RS ≥ 26), recevant HTA + CTA : bras D (16.9%)
- groupe des patientes ayant un **risque génomique intermédiaire** (RS 11 - 25), représentant au final une large majorité de la population (67.2%) avec une randomisation :

    - bras B : HTA exclusive
    - bras C : HTA + CTA.

A noter que 554 patientes ont été exclues post allocation des traitements, notamment 20% de l'effectif du bras D et 2.8% des bras B + C, et que des taux de violations majeures du protocole ont été commis : dans 21.6% des cas du bras C et 25.1% des cas dans le bras D (123).

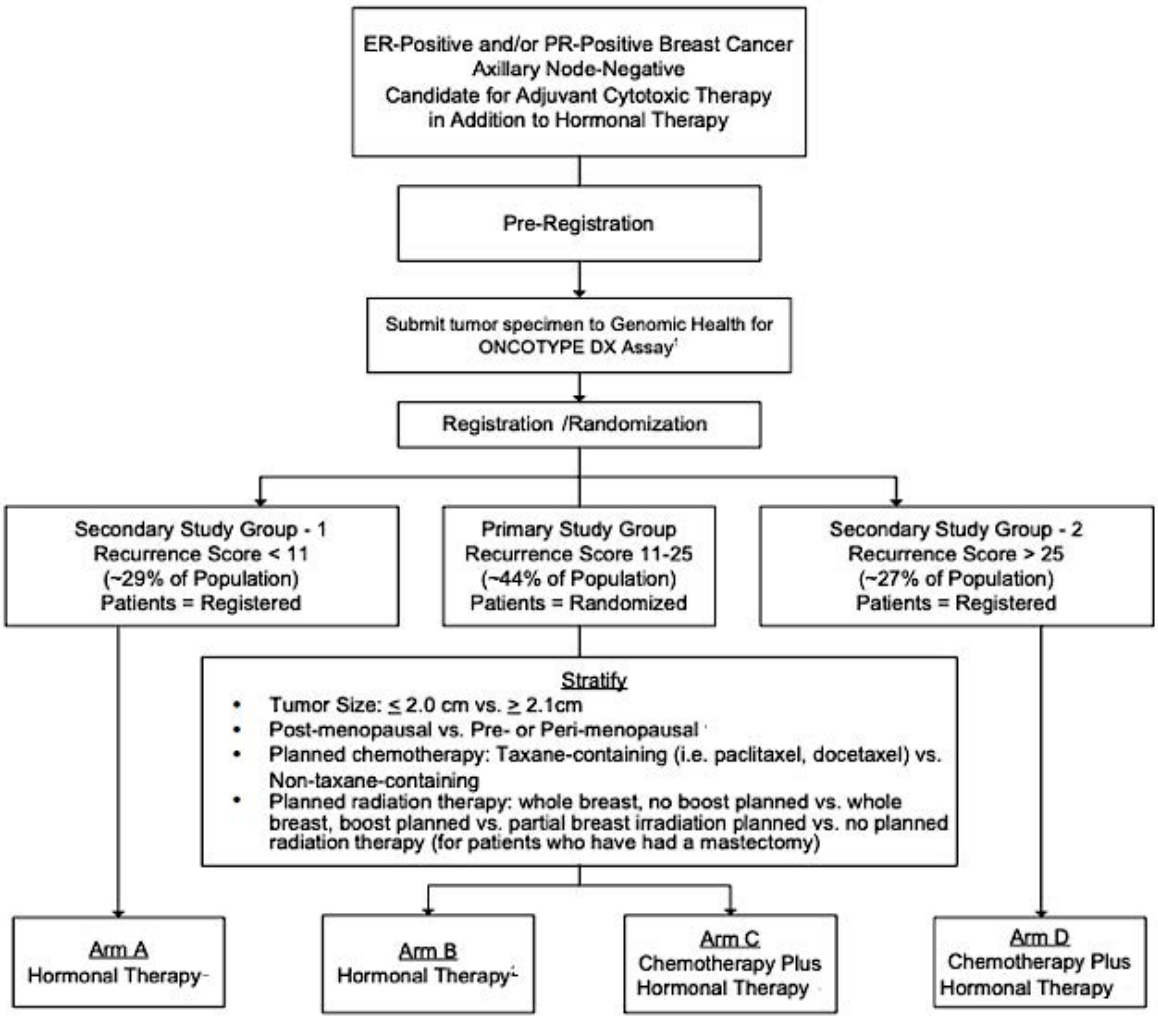


Figure 7 : **Schéma de l'essai TAILORx** (120, 121)

Cette étude a fait l'objet d'une première publication (122) qui avait pour but de valider de façon prospective la capacité d'Oncotype DX® à identifier les patientes **à bas risque de rechute à distance**. Au total, 1 629 patientes (15.9%) avaient un RS bas (< 11 et non 18 comme dans la publication initiale de Paik), 6 907 un RS intermédiaire (entre 11 et 25) et 1 736 un RS haut (> 25). La très grande majorité des patientes du groupe RS bas avait une tumeur de taille < 30 mm (92%) voire 20 mm (69%). Trente-quatre pourcent avait une tumeur de grade 1, 59% une tumeur de grade 2 (donc seulement 7% de grade 3) et 98% une tumeur RP+. Après une médiane de suivi de 69 mois, il est rapporté 10 rechutes à distance seulement, 8 rechutes locorégionales, 15 cancers dans le sein contro-latéral, 43 seconds cancers autres que mammaires et 12 décès sans rechute. Le pronostic des patientes présentant un faible risque génomique est excellent avec une survie globale à 5 ans de 98%. Cependant, ces patientes semblaient déjà à bas risque

clinique, sur les CCPU uniquement ; **l'apport de la SM pour le définir n'était donc sûrement pas nécessaire dans la très grande majorité des cas**. D'autre part, certaines caractéristiques IHC manquent dans la publication : l'intensité d'expression du RE et du RP, la prolifération *via* le Ki67 ou l'index mitotique, la présence ou non d'ELV ou le type histologique... Autrement dit, cette étude valide l'utilité pronostique d'Oncotype DX® à identifier une population à (très) bas risque de récidive mais on peut encore s'interroger sur son utilité clinique, c'est-à-dire sa plus-value par rapport aux CCPU.

Une deuxième publication, par le même auteur, découle de cette étude (121) portant sur les résultats de l'objectif primaire. Au total, 6 711 femmes avaient un RS intermédiaire soit 69% de l'ensemble. L'analyse, après 90 mois de suivi, montre que la SSM invasive n'est pas inférieure dans le bras HTA seule puisque la différence entre les 2 bras est de 1% en valeur absolue (SSM invasive : 83.3% bras HTA *versus* 84.3% bras CTA + HTA ; HR = 1.08 ; IC 95% [0.94 - 1.24]). De surcroit, aucune différence n'apparait en termes de SSM à distance. La conclusion globale est donc que les patientes ayant un CSL RH+ / HER2- et pN0 ne tirent aucun bénéfice de la CT quand le RS est ≤ à 25 et que la CTA peut être évitée chez 70% d'entre elles. Quand on regarde de plus près, plus de 75% des patientes avaient une tumeur de taille ≤ 20 mm (donc avait une lésion de type pT1a - c pN0), seules 13% avaient une tumeur de grade 3 et 74% étaient considérées comme à bas risque « clinique » de rechute. Pour combien de femmes était-il donc utile de disposer du test génomique pour prendre la décision de ne pas délivrer de CT ? Par ailleurs, 10 - 15% des femmes ayant un RS intermédiaire n'ont pas reçu le traitement attribué par la randomisation (données supplémentaires dans la publication) introduisant un biais sérieux. Enfin, ont été réalisées des analyses exploratoires en sous-groupes affichant que, dans la population des femmes d'âge < 50 ans (36% des patientes n'étaient pas ménopausées à l'inclusion), l'HTA seule n'est pas inférieure à l'association HTA + CTA dès lors que le RS est ≥ à 16 (HR = 1.90 ; IC 95% [1.27 - 1.84] p = 0.0016 si RS entre 16 et 20 et HR = 1.70 ; IC 95% [1.03 - 2.80] p = 0.035 si RS entre 21 et 25) conduisant les auteurs à proposer une CT en plus de l'HT dès que le RS est ≥ 16 pour ces patientes. Cela s'explique (du moins en partie) par l'effet « suppression ovarienne » des cytotoxiques et doit probablement nous inviter à réfléchir sur l'opportunité à introduire une suppression ovarienne plus largement.

Enfin, lors d'une communication orale réalisée à l'ASCO 2019 (non publiée), Sparano mentionne qu'un objectif secondaire de l'essai avait prévu d'associer à la signature génomique des critères cliniques afin d'affiner le pronostic. Les patientes de bas risque (70%) étaient

définies selon les critères suivants (qui ne tiennent pas compte d'une analyse fine et exhaustive des CCPU) : pT ≤ 10 mm et grade 3 ; pT ≤ 20 mm et grade 2 ; pT ≤ 30 mm et grade 1. Pour les femmes de plus de 50 ans (environ 4 000 patientes), avec un RS entre 11 et 25, la SSR à 9 ans était similaire entre les deux bras de traitement, quel que soit le risque clinique. Toutefois, pour les femmes de moins de 50 ans (environ 2 000), ayant un RS entre 11 et 25, la différence en valeur absolue de rechutes à distance à 9 ans entre les groupes de bas et haut risque clinique est de moins de 3% en cas de CTA et de plus de 7% sans CTA. De plus, pour ces femmes, lorsque le RS est entre 21 et 25 et que le risque clinique est fort, la valeur absolue du bénéfice clinique de la CTA est de 8.7%. Ainsi, selon lui, la prise en compte du risque clinique de rechute permet pour les femmes de moins de 50 ans, avec un RS compris entre 21 et 25, de sélectionner une population de patientes pour lesquelles le bénéfice de la CTA est estimé entre 6 et 9%.

PLAN B (124) est une étude industrielle, de non infériorité, financée en partie par Genomic Health®, **visant à démontrer l'absence de différence sur la SSM entre deux protocoles de CTA**. Un amendement au protocole permettait que des tumeurs RE+ / HER2-, pN0 - 1, à faible risque génomique (RS ≤ 11) bénéficient d'une HTA seule, et ne soient pas retenues dans l'analyse principale mais analysées en marge. Au total, 348 patientes avaient un RS ≤ 11, leurs caractéristiques clinico-pathologiques n'étaient cependant pas complètes (taux de patientes ayant une tumeur luminale pT1c - 2, pN0 - 1 inconnu). L'étude rapporte une SSM à 5 ans de 94% pour le groupe RS ≤ 11 *versus* 94% et 84%, respectivement pour les groupes avec un RS entre 12 et 25 et le groupe avec un RS > 25, traités par CTA et HTA. Il faut souligner le mauvais pronostic des patientes du groupe RS > 25, malgré le traitement combiné par HTA et CTA.

Les différentes études d'impact clinique (125 – 129) sont concordantes, avec un taux de changement de décision thérapeutique, d'en moyenne 35%, avant et après utilisation d'Oncotype DX®, avec une majoration de désescalade thérapeutique, pour les patientes présentant des facteurs de mauvais pronostics cliniques (pN+, grade élevé). Ces études mettent également en évidence une augmentation du degré de confiance décisionnelle de la part des oncologues et de leurs patientes.

a.5) Études prospectives en cours

Trois essais prospectifs sont en cours :

RxPONDER (RX for pOsitiveNoDe, Endocrine Responsive breast cancer) (130) visant à **évaluer la non infériorité d'une désescalade thérapeutique** chez des patientes présentant une tumeur du sein localisée, RH+ / HER2-, pT1 - pT4 (sauf inflammatoire) et pN1a dont le RS est ≤ 25. Ces patientes sont randomisées HTA seule *versus* CTA plus HTA et le critère de jugement principal est la survie sans maladie invasive (SSMI). Celles ayant une RS > 25 ont une CTA en plus de l'HTA. L'étude est close aux inclusions et l'analyse finale est prévue pour 2022 avec une population de 10 000 patientes.

WSG ADAPT, soutenu par GenomicHealth® et AOK Rheinland/Hamburg, recherche une **utilité clinique à Oncotype DX® en association avec le Ki67**, en vue d'une **désescalade thérapeutique**, et une valeur prédictive d'hormonosensibilité. Cette étude a inclus 4 000 patientes, présentant une tumeur RE+ / HER2-, de stade précoce et localement avancé, pN0 - N1a. Son analyse finale est prévue en 2020.

SWOG S1207, il s'agit d'une étude de phase III randomisée contre placebo, évaluant l'ajout de l'évérolimus pendant un an, avant 5 ans d'HTA, sur la SSM, chez des patientes présentant un CSL RH+ / HER2-, soit ≥ pN2 après chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante soit pN0 (≥ pT2) ou pN1a avec un RS > 25. L'étude prévoit d'inclure 3500 patientes. Son analyse sera combinée à celle de l'étude française UNIRAD, promue par UNICANCER, également toujours en cours d'inclusion.

a.6) Recommandations internationales d'utilisation du test

Actuellement, la SM Oncotype DX® est recommandée par les guides de pratique clinique internationaux, mais avec des intitulés différents (**tableau 4**) :

- pour le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) : il s'agit d'un biomarqueur pronostique et prédictif pour les patientes pN0 et pronostique seul pour les patientes pN+ (en attendant les résultats de RxPonder)

- pour l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) : l'utilisation est possible pour les tumeurs RE+ / RP+ / HER2- pN0 uniquement (en attendant les résultats de RxPONDER pour les patientes pN1a).
- pour St-Gallen : l'utilisation est approuvée, lorsque disponible, pour les tumeurs RE+ / HER2- dont le risque est incertain selon les CCPU, notamment pour les tumeurs pT1 - 3 pN0 et pTxpN1a
- pour l'ESMO (European Society for Medical Oncology) : l'utilisation est possible, lorsque disponible, à visée pronostique et/ou prédictive, en complément des CCPU.

Bien que commercialisé depuis 2004, la SM Oncotype DX® est considérée comme un test « maison » par la FDA et donc non homologue, il n'a pas de marquage CE non plus.

Tableau 4 : **Recommandations internationales concernant Oncotype DX®**

Référentiel	pN	Niveau de preuve	RS	Implications
NCCN (22)	pN0	1	< 26	pT1b / c-T2 : pas de bénéfice de la CTA
RH+ HER2-			16-25	Femmes ≤ 50 ans : HTA +/- CTA
			26-30	pT1 - T2 : HTA +/- CTA (pas d'étude prospective sur l'omission de CTA)
			≥ 31	pT1b / c - T2 : HTA + CTA (recommandé)
	pN+	2A	< 18	- HTA seule, très peu de bénéfice de la CTA - Réserve sur le seuil < 11 ou < 18 non connu
			≥ 18	HTA + CTA
ASCO (21)	pN0	Fort	< 16	Femmes ≤ 50 ans : pas de bénéfice à la CTA
			< 26	Femmes > 50 ans : pas de bénéfice à la CTA
RE+		Modéré	16-25	Femmes ≤ 50 ans : HTA +/- CTA
RP+		Modéré	26-30	HTA +/- CTA
HER2-		Fort	≥ 31	HTA + CTA (patientes doivent être considérées candidates)
	pN+	Modéré		Pas d'utilisation d'Oncotype DX®
St Gallen (20) RE+ HER2-	**Consensus** : Indications : après considérations des CCPU, pT1 - 2pN0, pT3pN0 et pTxpN1 Implications : ° bas risque génomique, femmes ménopausées, pN0 - N+ (1 ou 2 ganglions) = pas de CTA ° femmes pN0 RS ≤ 25 : pas de CTA. **Pas de consensus :** - femmes < 50 ans, pN0, RS compris entre 21 - 25 : HTA +/- CTA - femmes non ménopausées, pN0, RS intermédiaire : HTA +/- CTA.			
ESMO (19) RE+ HER2-	IA	**Indications :** - Recommandée : situation à risque incertain selon les CCPU. *Exemple : tumeur luminale B like, pN1a* - Non recommandées : tumeurs à bas risque clinique pT1a / b, grade 1, RO+, pN0 et / ou mauvais état général et / ou des types histologiques particuliers (carcinome papillaire encapsulé de bas grade, carcinome papillaire solide, carcinome tubulaire) ou avec une indication de CTA sur les CCPU (pN1a avec d'autres facteurs de risque péjoratifs, ≥ pN2). **Implications :** haut risque génomique : HTA + CTA.		

b. MammaPrint®

b.1) Mise au point du test

La SM MammaPrint®, développée et commercialisée par Agendia® (Amsterdam, Pays-Bas) mesure l'expression, par puces à ADNc (microarray), et plus récemment séquençage à haut débit, de **70 gènes tumoraux** (à partir de 5 000 initialement testés), impliqués dans le cycle cellulaire, le développement de métastases, l'angiogenèse et la prolifération, sur des tissus tumoraux sur biopsie ou pièce opératoire initialement frais/congelés (**figure 8**). Ce test est réalisé dans deux plateformes centralisées (Pays Bas et États-Unis), ainsi qu'une plateforme décentralisée en France (Institut Curie). Il a été secondairement adapté à du tissu **FFPE**. Il permet de classer les patientes en 2 groupes pronostiques : **bon** et **mauvais**. Cette signature a été bâtie à partir d'une population de 78 tumeurs primitives de patientes de moins de 55 ans, traitées de façon locorégionale seule (sans TSA) et présentant une tumeur du sein localisée pT1 - 2, RH+/-, pN0, aux pronostics distincts : 34 ayant développé une récidive métastatique à distance à 5 ans et 44 non (131). Puis, Van de Vijver *et al* (132) a analysé de façon rétrospective une série indépendante de 295 tumeurs RE+/-, pN0 - N+ de patientes de moins de 55 ans : la SSMD à 10 ans était de 85.2% *versus* 50.1% respectivement dans les groupes de bon et mauvais pronostic. Le résultat est rendu sous la forme d'un **score génomique** allant de -1 à +1, correspondant au **risque de développer une métastase à 5 ans**, par rapport à une patiente présentant une tumeur de bon pronostic, cf. **annexe 2**.

La **validité analytique** a été démontrée par Mook *et al* (133).

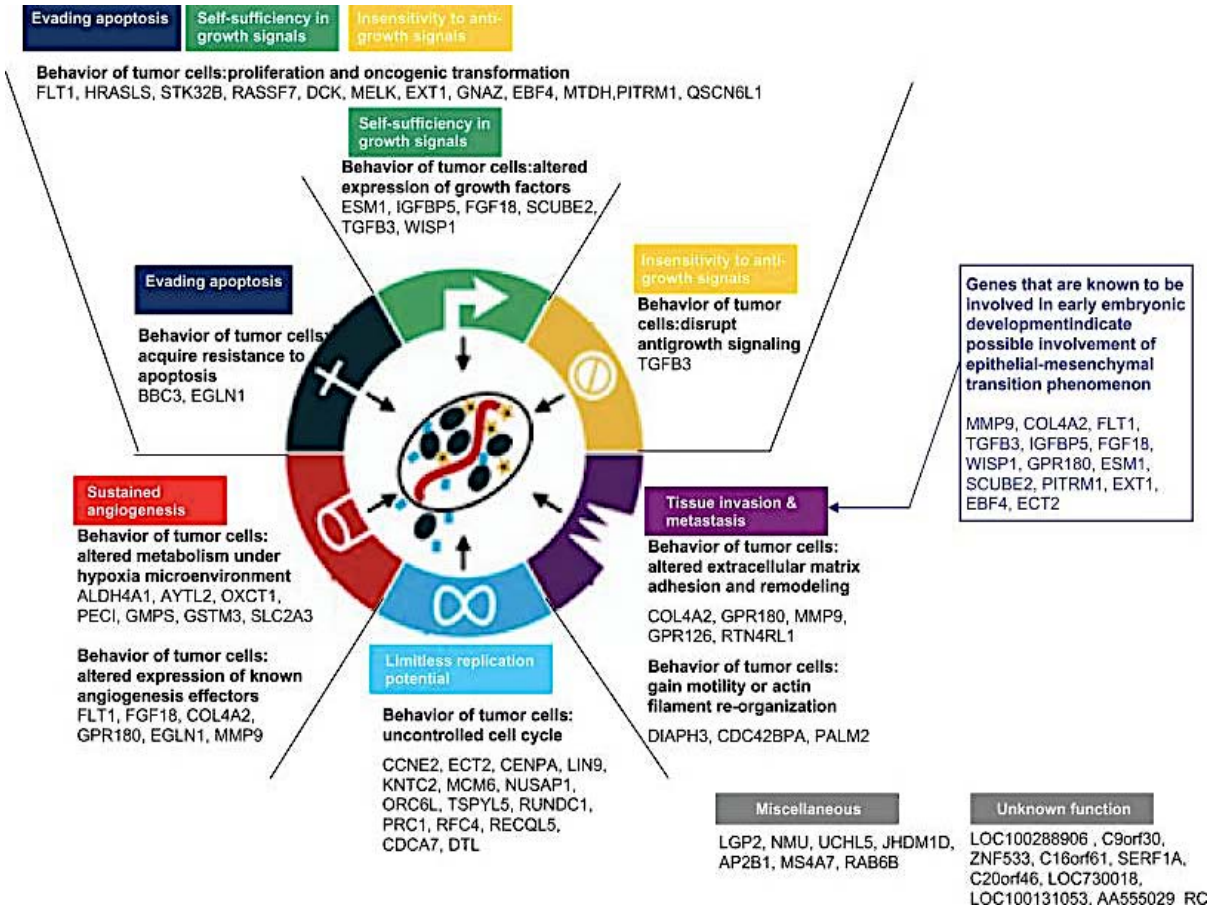


Figure 8 : **Panel des 70 gènes compris dans Mammaprint®** (134)

b.2) Études rétrospectives de validité pronostique

Sa **validité pronostique** a été démontrée dans plusieurs analyses (**tableau 5**) :

- **chez les patientes pN0** : Drukker *et al* (135) a rapporté les résultats de l'étude prospective, multicentrique, non randomisée, RASTER (microarRAy prognoSTics in breast cancER), analysant 427 patientes présentant une tumeur RH+/- (11% HER2+), pT1 - 3, pN0 dont le TSA dépendait des recommandations hollandaises. La SSMD à 5 ans était statistiquement supérieure dans le groupe à bas risque par rapport au groupe à haut risque (97% *versus* 91.7%). Ces résultats sont en accord avec ceux de Bueno-de-Mesquita *et al* (136), qui a retrouvé une SG à 10 ans de 51.5% et 94% (HR = 10.7 ; IC 95% [3.9 - 30]), respectivement pour les groupes de faible et haut risque.
- **chez les patientes pN+** : plusieurs études ont un contingent de patientes pN+ validant sa valeur pronostique dans cette situation (137, 138).

Tableau 5 : **Principales études de validité de Mammaprint®**
n.r. = non rendu, M = ménopause, BR = bas risque, HR = haut risque

Études	Type	Population (N=)	Stade tumoral	Critère de jugement
Mise au point et validité analytique				
van't Veer *et al*, *2002 (131)* RE+/- HER2+/-	**Mise au point**		pN0	**Identification des gènes** Validation de l'algorithme
Mook *et al*, 2009 (133)				**Validité analytique**
Validité clinique				
van de Vijver *et al*, 2002 (132) RE+ HER2+/-	Prospectif - rétrospectif	(295)	pN0 (51%) pN+	**SSMD à 10 ans %** BR : 85.2 +/- 4.3 HR : 50.6 +/- 4.5 **SG à 10 ans %** BR : 94.5 +/- 2.6 HR : 54.6 +/- 4.4
Bueno-de-Mesquita *et al*, 2009 (136)	Prospectif - rétrospectif	(123) < 55 ans	pN0 pT1 - 2	**SSMD à 5 ans %** BR : 98 +/- 2 HR : 78 +/- 6 **SG à 5 ans %** BR : 82 +/- 5 HR : 97 +/- 2
Mook *et al*, 2010 (137) RE+ (95%) HER2 (n.r.)	Rétrospectif	(148) Ménopausées	pN0 pT1 - 2	**SS à 5 ans %** BR : 99 +/- 1 HR : 80 +/- 5
Cardoso *et al*, 2016 (139) RE+/- HER2+/-	Prospectif randomisé MINDACT	(6 693) Pré et post M	pN0 (79%) pN1a	**SSMD à 5 ans % [IC 95%]** **HRclin/BRgén** Pas de CTA : 94.7 [92.5 - 96.2] CTA : 96.7 [94.7 - 98]
Buyse *et al*, 2006 (138) RE+/- HER2 (n.r.)	Rétrospectif TRANSBIG	(307) Pré et post M	pN0 pT1 - 2	**SG à 10 ans %** **BRgén** / **HR gén** BR clin : 69 / BR clin : 88 HR clin : 69 / HR clin : 89
Drukker *et al*, 2013 (135) RE+ (80%) HER2- (84%)	Prospectif non randomisé RASTER	(427) Pré et post M	pN0 pT1 - 3	**SSMD à 5 ans %** BR : 97 HR : 91 .7

b.3) Étude prospective de validité pronostique

L'étude MINDACT est la seule étude prospective, randomisée, de phase III, publiée à ce jour sur l'utilité clinique du test Mammaprint®.

MINDACT: (Microarray in Node Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy) (139) est une étude européenne de financement public (groupe BIG), prospective, ayant comme objectif primaire de **démontrer la capacité de Mammaprint® à permettre une désescalade de CTA, en toute sécurité, sur la SSMD à 5 ans, chez des patientes à haut risque de récidive (selon AOL modifié) et bas risque génomique**. Les objectifs secondaires étaient la SG à 5 ans et la SSR à 5 ans.

Six mille six cent quatre-vingt-treize patientes, ménopausées ou non, présentant des tumeurs de plusieurs profils immuno - histochimiques différents (9.6% de tumeurs triple-négatives et 9.5% de tumeurs surexprimant HER2), pT1 - 2, pN0 (78%) pN1a (dont N1mi), ont été incluses.

Les patientes étaient donc séparées en 2 groupes (**figure 9**) :

- **un groupe « concordant »**, regroupant d'une part les patientes avec un risque clinique et génomique bas (n = 2 634), recevant une HTA seule, et d'autre part, les patientes avec un risque génomique et clinique haut (n = 1 873), recevant CTA + HTA, et
- **un groupe « discordant »**, regroupant les patientes avec un haut risque clinique et un bas risque génomique (n = 1 487, 23.2%) et les patientes, à l'inverse, avec un bas risque clinique et haut risque génomique (n = 690). Ces patientes étaient randomisées HTA seule *versus* HTA + CTA.

A noter, là encore, un taux d'écarts majeur au protocole de 24.4%, en lien avec des erreurs d'inclusion, des erreurs d'estimation du risque génomique et/ou clinique ou des problèmes de compliance au traitement alloué : 11% des patientes du sous-groupe (risque clinique haut / risque génomique bas) n'ont pas eu de désescalade et 22% du sous-groupe (risque clinique bas et risque génomique haut) n'ont pas eu de CTA.

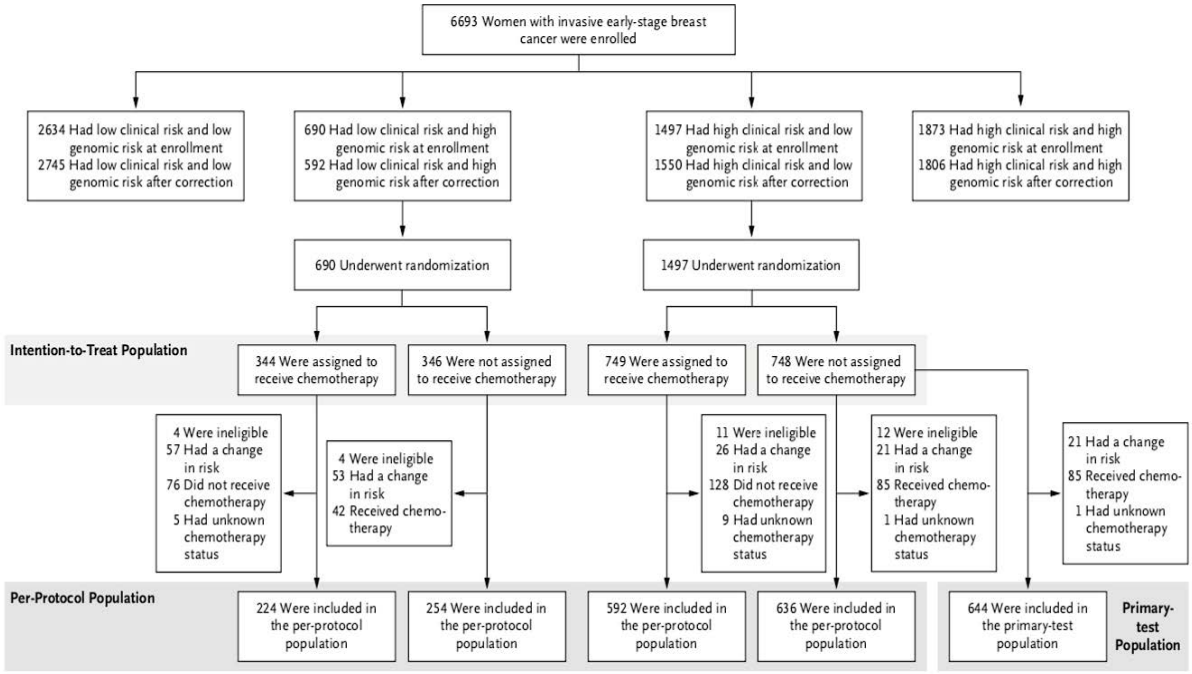


Figure 9 : **Schéma de l'étude MINDACT** (138)

Dans le sous-groupe risque clinique élevé / risque génomique faible (**figure 10A et C**) : l'hypothèse des auteurs était qu'une SSMD à 5 ans supérieure à 92% (limite inférieure de l'IC à 95%) était en faveur d'un bon pronostic. **L'objectif primaire a été atteint** avec une SSMD à 5 ans de 94.7% ; IC 95% [92.5 - 96.2] pour les patientes n'ayant pas reçu de CTA. En intention de traiter (ITT) : la SSMD à 5 ans était de 95.9% ; IC 95% [94 - 97.2] *versus* 94.4% ; IC 95% [92.3 - 95.9] respectivement chez les patientes traitées et non traitées par CTA. L'objectif n'était cependant pas de comparer ces deux bras, mais de vérifier que des patientes à haut risque clinique et bas risque génomique avaient une SSMD à 5 ans > 92%. Ce seuil, objet de plusieurs critiques, a été choisi par les auteurs en se basant sur la SG à 10 ans selon AOL modifié, pas nécessairement transposable. De plus, la borne inférieure de l'IC du groupe traité par CTA était de 94.7%, nettement supérieure aux 92%. Pour l'essentiel, il s'agit de tumeurs pT1c (65%), de grade 2 (70%) et pN0.

- Parmi les patientes pN0 : la SSMD à 5 ans était de 95.7% ; IC 95% [93 - 97.4] pour les patientes ayant reçu une CTA *versus* 93.2% ; IC 95% [90.1 - 95.4] pour celles ne l'ayant pas reçue.

- Parmi les patientes pN1a : la SSMD à 5 ans était de 96.3% ; IC 95% [93.1 - 98.1] pour les patientes traitées par CTA *versus* 95.6% ; IC 95% [92.7 - 97.4] pour les patientes non traitées.

Ces données suggèrent que le bénéfice absolu de la CTA parmi les patientes à haut risque clinique/bas risque génomique, pN+, est faible en termes de SSMD (0.7% HR = 0.88 ; IC 95% [0.42 - 1.82]).

Les différences observées entre le sous-groupe de patientes à risque clinique élevé et risque génomique faible traitées ou pas par CTA sont statistiquement non significatives pour l'objectif primaire de SSMD à 5 ans. Toutefois, ce constat ne doit pas être interprété comme la preuve d'une absence de différence pour la SSMD, car l'étude n'a pas été conçue pour mettre en évidence des différences statistiques entre ces deux groupes.

Dans le sous-groupe bas risque clinique / haut risque génomique (**figure 10B et D**) : il est retrouvé une SSMD à 5 ans de 95.8% ; IC 95% [92.9 - 97.6] *versus* 95% ; IC 95% [91.8 - 97] respectivement chez les patientes qui ont été traitées par une CTA et celles qui ne l'ont pas été, avec un HR = 0.78 ; IC 95% [0.50 - 1.21], p = 0.27. Il n'y a donc pas de bénéfice à délivrer une CT mais l'étude manque de puissance pour le démontrer. Il n'y aurait pas de bénéfice à demander le test.

En conclusion : l'étude est positive, il y aurait donc potentiellement un bénéfice à demander le test chez les patientes à haut risque clinique et bas risque génomique, pN1a, pour ne pas délivrer une CTA. Il n'y a pas toutefois pas d'études sur le nombre d'effets indésirables graves ni sur la qualité de vie dans MINDACT, ne permettant pas d'analyser la balance bénéfice/sécurité. Par ailleurs, les IC, très larges, obtenus pour tous les critères de jugement ainsi que le caractère indirect de la preuve (choix de la SSMD à 5 ans comme substitut à la SG à 10 ans) appellent à une interprétation prudente des résultats. De plus, l'utilisation de Mammaprint® dépendra de l'évaluation du risque selon AOL modifié, peu utilisé et à risque d'être mis à jour. Pour finir, et peut être le point plus important, chaque patiente aura un avis différent sur « son » seuil de bon pronostic et jugera différemment un bénéfice potentiel de la CTA.

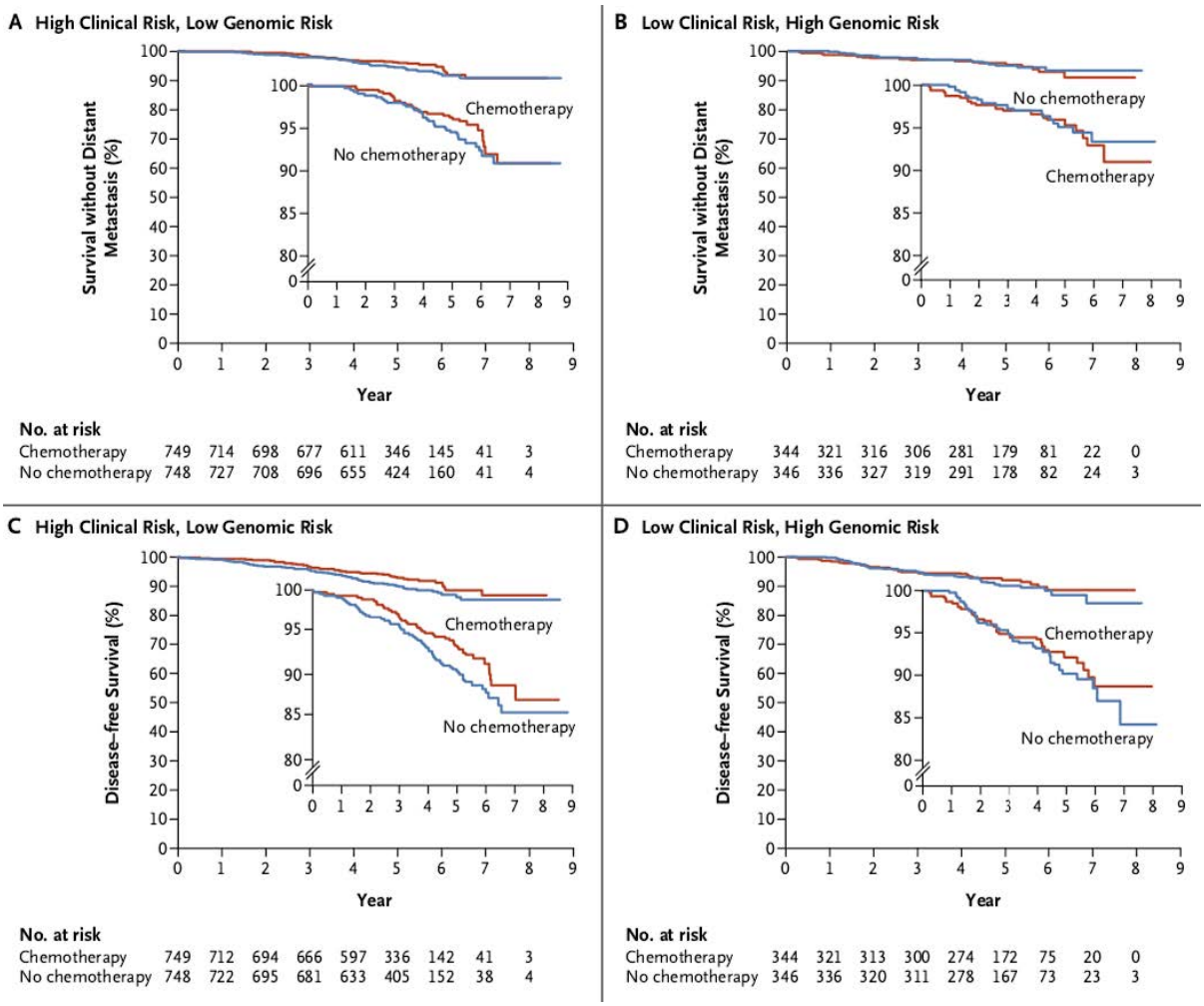


Figure 10 : **Résultats de SSMD et SSM des groupes discordants dans MINDACT** (139)

A. Sous-groupe haut risque clinique / bas risque génomique : SSMD. **B**. Sous-groupe bas risque clinique / haut risque génomique. **C**. Sous-groupe haut risque clinique / bas risque génomique. **D**. Sous-groupe bas risque clinique / haut risque génomique.

b.5) Recommandations internationales d'utilisation du test

Actuellement, Mammaprint® est recommandé par les référentiels internationaux (**tableau 6**) :

- par le NCCN : comme outil pronostique, et non prédictif, pour les patientes pN0 - N1a avec haut risque génomique selon AOL modifié
- par l'ASCO : de la même façon avec un bémol sur les patientes pN1a
- par St-Gallen : pour une tumeur de pronostic incertain avec les CCPU
- par l'ESMO : en option, comme outil pronostique et/ou prédictif, en complément des CCPU.

Il a eu l'approbation de la FDA en 2007.

Comme pour Oncotype DX®, de nombreuses études ont recherché l'impact clinique sur les décisions thérapeutiques, retrouvant une modification entre 29% et 51% des cas, principalement pour une désescalade thérapeutique (126, 140, 141). Le test permettait une augmentation du degré de confiance décisionnelle pour les patients et les praticiens.

Tableau 6 : **Recommandations internationales concernant Mammaprint®**

Référentiel	pN	Niveau de preuve	Score	Implications
NCCN (22)	pN0 pN1a	1		- Bas risque clinique (AOL modifié) : pas d'utilisation de Mammaprint®. - Haut risque clinique (AOL modifié) / Bas risque génomique pas d'intérêt à CTA.
ASCO (21) RE+ RP+ HER2-	pN0	Fort	Bas	- Bas risque clinique (AOL modifié) : pas d'utilisation de Mammaprint®. - Haut risque clinique (AOL modifié) : pas d'intérêt à la CTA.
	pN1a	Modéré	Bas	- Bas risque clinique (AOL modifié) : pas d'utilisation de Mammaprint®. - Haut risque clinique (AOL modifié) : possibilité de ne pas faire de chimiothérapie, mais information aux patientes sur la possibilité d'efficacité de la CTA, particulièrement si > 1 ganglion envahi.
St Gallen (20) RE+ HER2-	**Consensus** : - Indications : après considération des CCPU, pT1 - 2pN0, pT3pN0 et pTxpN1 - Implications : bas risque génomique, femmes ménopausées, pN0 - N+ (1 ou 2 ganglions) = pas de CTA			
ESMO (19) RE+ HER2-	IA	**Indications :** - Recommandée : situations à risque incertain selon les CCPU. *Exemple : tumeur luminale B like, pN1a.* - Non recommandées : tumeurs à bas risque clinique pT1a / b, grade 1, RO+, pN0 et / ou mauvais état général et / ou des types histologiques particuliers (carcinome papillaire encapsulé de bas grade, carcinome papillaire solide, carcinome tubulaire) ou avec une indication de CTA sur les CCPU (pN1a avec d'autres facteurs de risque péjoratifs, ≥ pN2). **Implications :** - Haut risque génomique : HTA + CTA		

2) De deuxième génération : tests décentralisés

a. Endopredrict

a.1) Mise au point du test

La SM EndoPredict® a été développée par Sividon Diagnostics GmbH® (Cologne, Allemagne) secondairement acquis par Myriad Genetics® (Salt Lake City, États Unis) en 2016. Il s'agit d'un test **décentralisé**, réalisé sur tissu **FFPE**, analysant **12 gènes** : 8 liés à la progression tumorale (BIRC5, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP, et STC2), 3 de référence (CALM2, OAZ1, et RPL37A) et 1 gène mesurant la présence d'ADN génomique dans l'ARN (gène de contrôle). Ce test a été construit à travers l'analyse génomique, par qRT-PCR, de 964 tumeurs exclusivement RH+ / HER2-, pN0 - N+, de patientes ménopausées, traitées par tamoxifène en adjuvant, issues de la cohorte ABCSG-6 (Austrian Breast Cancer Study Group) (142, 143). A partir d'un seuil de 10% de risque de récidive métastatique à 10 ans, permettant de séparer un groupe de bon et mauvais pronostic, deux indices ont été créés :

- **un score génomique** : EP, variable allant de 0 à 15, séparant les patientes de bon pronostic (EP ≤ 5) des patientes de mauvais pronostic (EP > 5)
- **un score génomique et clinique** : EPclin, allant de 1 à 6, combinant le score EP au pT (pT1a, b, pT1c, pT2, pT3) et pN (N0, N1, N2, N3), séparant les patientes en deux groupes : bas risque si EPclin < 3.3 et haut risque si EPclin ≥ 3.3.

Le résultat du test est rendu sous la forme d'un score EPclin, associé à une catégorie de risque et un pourcentage de risque de récidive à distance à 10 ans après 5 ans d'HTA, cf. **annexe 3**.

a.2) Études rétrospectives de validation pronostique

La signature Endopredict® a été validée (142) à travers deux études de phase III randomisées : 378 patientes ménopausées, autres que celles de la cohorte de mise au point, présentant une tumeur RE+ / HER2- pN0 ou pN+, traitées par tamoxifène adjuvant durant 5 ans, issues de l'étude ABSCG-6 (144) et 1 324 patientes ménopausées présentant une tumeur RE+ / HER2-

pN0 ou pN+ (25%) randomisées entres tamoxifène durant 5 ans versus tamoxifène durant 2 ans + anastrozole durant 3 ans, issues de l'étude ABCSG-8 (145) :

- Dans la cohorte ABCSG-6, les taux de récidive métastatique à 10 ans étaient respectivement de 8% (3% - 13%) et 22% (15% - 29%) pour les patientes présentant un score EP bas et un score EP haut, et de 4% (1% - 8%) et 28% (20% - 36%) pour les patientes présentant un score EPclin - bas et un score EPclin - haut.
- Dans la cohorte ABCSG-8, ces taux étaient de 6% (2% - 9%) et 15% (11% - 20%) respectivement pour les patientes ayant un score EP - bas et - haut, et 4% (2% - 5%) et 22% (15% - 29%) pour les patientes ayant un score EPclin - bas et - haut.

Ces résultats ont été mis à jour récemment par Filipits *et al* (146) sur la SSMD à 15 ans pour les patientes n'ayant pas récidivé après 5 ans, avec un risque statistiquement plus bas pour les patientes avec un EPclin bas (HR = 4.52 ; IC 95% [2.65 - 7.72], $p < 0.00001$).

La **validité analytique** d'EndoPredict® a été démontrée à travers deux publications (147, 148).

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence une **valeur pronostique** (**tableau 6**) à EndoPredict®, présentant souvent de nombreux biais et limitations (149, 150). Cependant, deux publications ont démontré une valeur pronostique pour déterminer le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans chez des femmes ménopausées, présentant une tumeur RE+ / HER2-, pN0 - N1a après 5 ans d'HTA. Ces deux publications ont étudié de façon rétrospective des échantillons recueillis prospectivement dans l'essai TransATAC. Dans l'étude de Buss *et al* (151), 928 échantillons de tumeurs appartenant à des femmes ménopausées, traitées par HTA seule, présentant une tumeur RE+ / HER2-, pN0 (73%) et pN+ (27%). Sestak *et al* (152) a repris à peu de chose près cette population, avec 774 échantillons dont, 76% de pN0 et 24% de pN+.

- **Dans le groupe pN0 :** les SSMD à 10 ans étaient 5.15 et 3.9 fois plus faibles pour les patientes avec un indice EP et EP clin faible par rapport à EP et EP clin élevé (151).
- **Dans le groupe pN+** (80% pN1a et 20% pN2) : le taux de récidive métastatique à 10 ans chez les femmes classées à faible risque selon EPclin était similaire à celui des femmes à faible risque pN0 (5% vs 5.9%). La probabilité d'une récidive était presque 10 fois supérieure dans le groupe EPclin élevé par rapport à faible : HR = 9.49 ; IC 95% [2.32 - 38.75] $p < 0.001$ (151).

L’utilité du test EP a enfin été étudiée chez des patientes ayant une tumeur RE+ / HER2-, pN+ et ayant participé à l’essai prospectif du GEICAM 9906 (HTA + FEC vs HTA + FEC suivi de paclitaxel). La SM a pu être réalisée chez 555/800 patientes pour lesquelles un échantillon de la tumeur primitive était disponible. Les scores EP et EPclin ont une valeur pronostique indépendante en termes de SSM à 10 ans mais ne permettent pas de discriminer les patientes qui bénéficient le plus d’une CTA séquentielle, c'est-à-dire de l’ajout du paclitaxel (149).

Lorsqu’on compare EPclin avec le RS, Sestak *et al* (152) a montré qu’il y a davantage de patientes à faible risque avec EPclin qu’avec le RS (73.4% *versus* 63.5%). De plus, dans la population pN+, moins de patientes ont été stratifiées dans le groupe EPclin faible (23.5%) par rapport au groupe faible risque selon Oncotype DX® (57.4%).

Dubsky *et al* (150) a montré qu’entre 58 et 61% des patientes issues des deux cohortes, classées en risque clinique intermédiaire / haut, étaient à bas risque selon EPclin, avec un risque de métastase à 10 ans de 5%.

Tableau 7 : **Principales études de validité clinique d'Endopredict®**

ETUDES	Type	Population (N =)	Stade tumoral	Critère de jugement
Mise au point et validité analytique				
Filipits *et al*, 2011 (142) RE+ / HER2-	Mise au point		pN0-N+	**Mise au point (N = 964)** Identification de gènes candidats et mise au point du test **Validation clinique – échantillons de ABCSG-6 et -8 (N = 1 702 femmes ménopausées pN0 - N+)** Comparaison EndoPredict® avec AOL
Denkert *et al*, 2012 (147) RE+				Étude de concordance entre 7 laboratoires (10 échantillons)
Kronenwett *et al*, 2012 (148)				Étude de concordance
Validité clinique – valeur pronostique				
Sestak *et al*, 2018 (152) RE+ HER2-	Prospective-rétrospective / échantillons de TransATAC	Ménopausées (774) T (5ans) ou A (5ans)	pN0 (591) pN+ (227)	**Récidive à distance sur 10 ans % [IC 95%]** **EPclin** **pN0** **Faible :** 6.6 [4.5-9.7] **Élevé :** 22.1 [16.2-29.8] **pN+** **Faible :** 5.6 [1.4-20.9] **Élevé :** 30.3 [23-39.3] **RS** **pN0** **Faible :** 5.9 [3.8-9.1] **Inter :** 16.7 [11.5-24] **Élevé :** 27.2 [17.3-41.2] **pN+** **Faible :** 19.4 [12.5-29.5] **Inter :** 29.1 [18.9-43.1] **Élevé** : 38 [20-64.1]
Buus *et al*, 2016 (151) RE+ HER2-	Prospective-rétrospective / échantillons de TransATAC	Ménopausées (928)	pN0 (680) pN1a (248)	**Récidive à distance sur 10 ans % [IC 95%]** **EPclin** **pN0** **Faible :** 5.9 [4-8.6] **Élevé :** 20 [14.6-27] **pN+** **Faible :** 5 [1.2-18.9] **Élevé :** 36.9 [30.2-44.5] **RS** **pN0** **Faible :** 5.3 [3.5-8.2] **Non faible :** 17.1 [12.8-22.7] **pN+** **Faible :** 25.1 [18.2-33.9] **Non faible :** 38.5 [29.6-40.1]
Martin *et al* (149) RE+ HER2-	Prospective-rétrospective /. échantillons de GEICAM 9906	Ménopausées (46%) ou non CTA + HTA (555)	pN+	**Survie sans métastase à distance à 10 ans %** **EP** **Faible :** 93 **Élevé :** 70 **EPclin** **Faible :** 100 **Élevé :** 72

a.3) Étude prospective en cours

Une étude académique de phase III est actuellement en cours : UNIRAD. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité, sur la SSM, de l'évérolimus ou placebo (pendant 2 ans), après au moins un an d'HTA, en combinaison à une HTA chez des femmes, ménopausées ou non, présentant un CSL RE+ / HER2- , de mauvais pronostic car soit ayant plus de 4N+, soit pN+ après chimiothérapie néoadjuvante soit pN1a avec un test EPclin < 3.3 (**figure 11**).

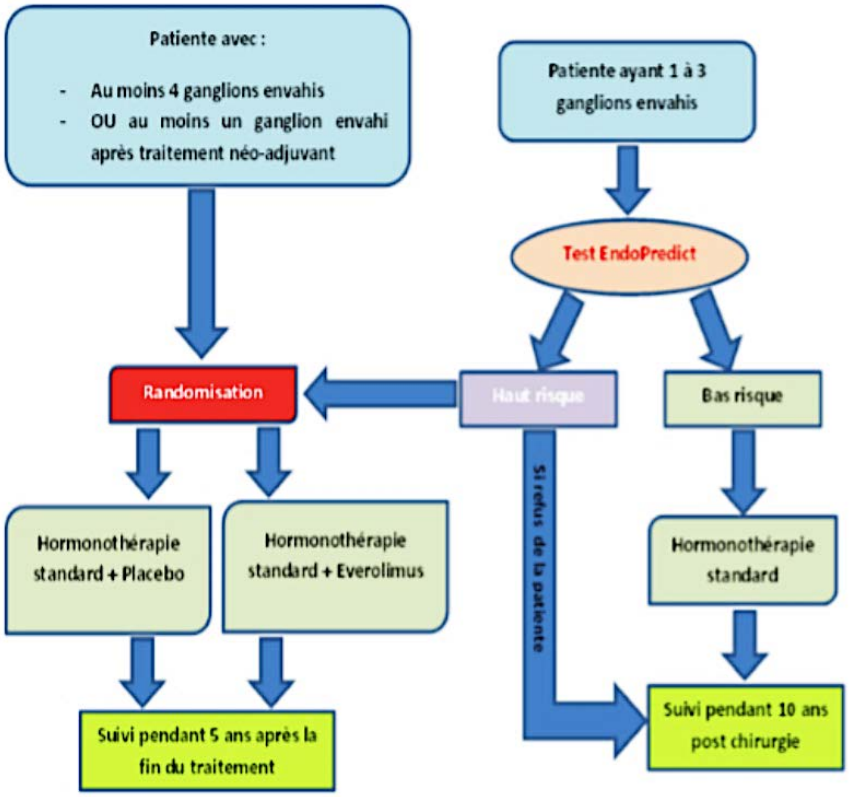


Figure 11 : **Schéma de l'étude UNIRAD**

a.4) Recommandations internationales d'utilisation du test

EndoPredict® est recommandée par les différentes guidelines internationales comme outil pronostique sur la SSMD à 10 ans, indépendamment des CCPU, pour les patientes présentant une tumeur RH+ / HER2- de risque clinique intermédiaire (absence de consensus entre les guidelines) (**tableau 8**). Ce test a reçu une certification de conformité européenne (marquage CE) en novembre 2012.

Comme pour les SM de première génération, des études d'impact thérapeutique ont été réalisées dernièrement, retrouvant une modification thérapeutique dans 27 à 37% des situations, avec une majorité de désescalade thérapeutique (153 – 155).

Tableau 8 : **Recommandations internationales concernant EndoPredict®**

Référentiel	pN	Niveau de preuve	EPclin	Implications
NCCN (22) RH+ HER2-	pN0-1a	2	Bas < 3.3287 Haut > 3.3287	Pour les patients à bas risque génomique : la CTA ne semble pas efficace
ASCO (21)	pN0	Modéré	Utilisation possible d'EndoPredict®	
RE+ RP+ HER2-	pN+	Modéré	Pas d'utilisation d'EndoPredict®	
St Gallen (20) RE+ HER2-	**Consensus** : - Indications : après considération des CCPU, pT1 - 2pN0, pT3pN0 et pTxpN1a N'est pas directement mentionnée			
ESMO (19) RE+ HER2-	IB		**Indications :** - Recommandé : situation à risque incertain selon les CCPU. *Exemple : tumeur luminale B like, pN1a* - Non recommandées : tumeurs à bas risque clinique pT1a / b, grade 1, RO+, pN0 et / ou mauvais état général et/ou des types histologiques particuliers (carcinome papillaire encapsulé de bas grade, carcinome papillaire solide, carcinome tubulaire) ou avec une indication de CTA sur les CCPU (pN1a avec d'autres facteurs de risque péjoratifs, ≥ pN2) **Implications :** - Haut risque génomique : HTA + CTA.	

b. PAM50 / Prosigna®

b.1) Mise au point du test

la SM Prosigna®, développée par Nanostring Technologies ® (Seattle, WA, États Unis) est un test génomique réalisé à partir de la **SM PAM50**, elle-même développée à partir de la **classification intrinsèque des cancers du sein** de Perou et Sorlie (18, 92, 93). Le test, décentralisé, est réalisé à partir d'ARNm isolés et extraits des tissus tumoraux, sur du matériel frais et fixé ; il mesure le niveau d'expression simultané de 50 gènes impliqués dans la prolifération, la voie de HER2 et du RE, plus 8 gènes de référence, *via* un **système automatisé nCounter®**, commercialisé par la société Nanostring® (**figure 12**). Prosigna® combine l'analyse de ces 50 gènes à **deux variables cliniques** que sont le pT (> ou < 2 cm) et le pN (N0 ou N1) afin de fournir un risque de récidive : le **ROR** (risk of recurrence).

Cette SM a été développée à partir de l'analyse génomique de 1 906 gène réduits à 50, à partir de 29 biopsies mammaires non tumorales plus 189 carcinomes mammaires infiltrants, NST, RH+ / HER2+/-, pour la plupart de haut grade et pN0 pour environ 50% des cas appartenant à des patientes ménopausées traitées de façon hétérogène, permettant de classer les patientes en trois groupes pronostiques en fonction de leur risque de SSR (156). La valeur pronostique de cette SM a été affinée dans une série indépendante de 761 patientes (dont 710 pN0) qui n'avaient pas reçu de CTA et de 133 patientes qui avaient reçu une CT néoadjuvante selon un schéma séquentiel (157). La classification moléculaire intrinsèque ne correspondait pas complètement à la classification établie en immunohistochimie. Cette SM a enfin été validée dans une série indépendante de 786 patientes, en grande majorité ménopausées, présentant un CSL, pN0 - N+, ayant été traitées par une HTA par tamoxifène durant 5 ans (158), en montrant sa supériorité pronostique sur les critères habituels. A 10 ans, la SSMD est respectivement de 96.7% ; IC 95% [94.6 – 98.0], 91.3% [88.1 – 93.8] et 79.9% [75.7 – 83.4] pour les groupes de bas, moyen et haut risque (159).

Le test Prosigna® rend plusieurs résultats, cf. **annexe 4** :

- le **sous type intrinsèque tumoral** (luminale A, luminale B, HER2-enrichi, Basal-like)
- la **probabilité individuelle de récidive à distance à 10 ans après 5 ans d'HTA**
- un score de risque de récidive de 0 à 100 : le **ROR** (Risk of recurrence)
- une **classification du risque** de récidive à 10 ans : faible, moyen ou haut.

Prosigna® et le nCounter® ont reçu la certification de conformité européenne (marquage CE) en octobre 2013, et l'homologation par la FDA en septembre 2013.

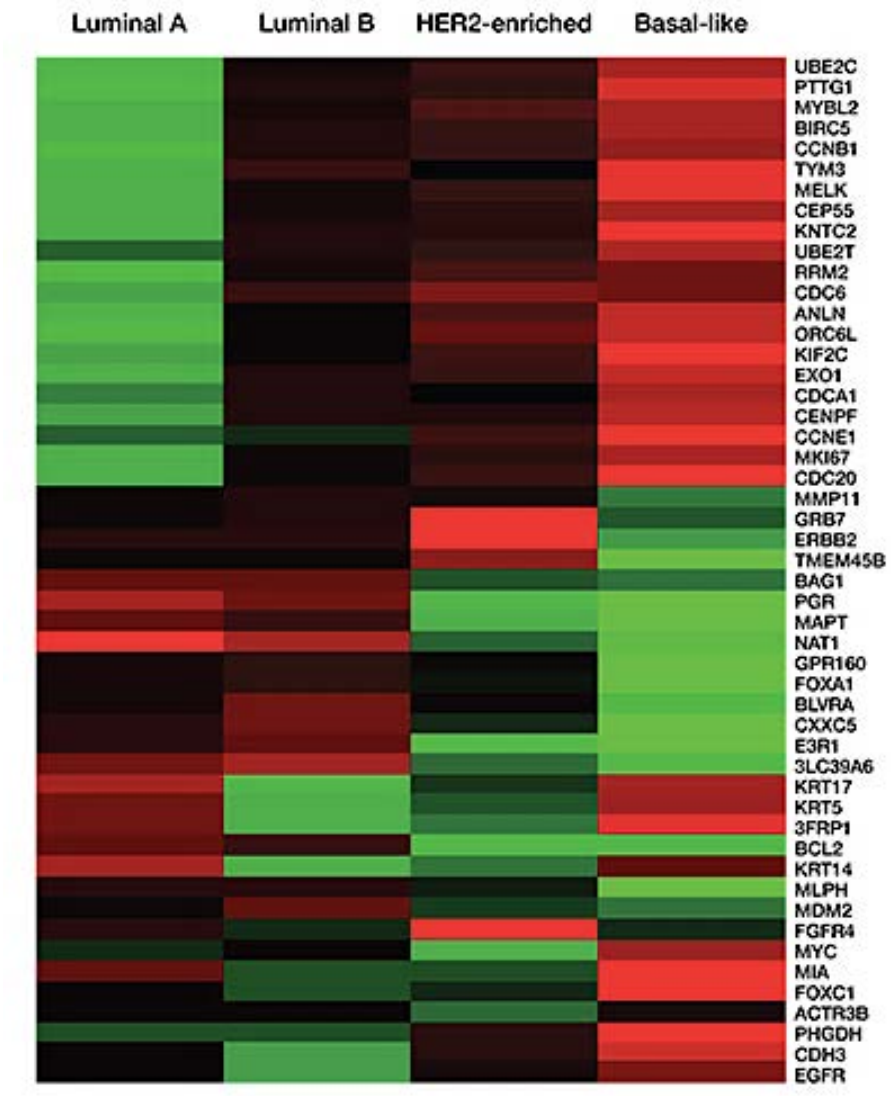


Figure 12 : **Panel de gènes compris dans Prosigna® / PAM50**

b.2) Études rétrospectives de validité pronostique

De nombreuses études ont démontré la **validité analytique** (160) et pronostique de Prosigna® (**tableau 9**). Les taux de récidive à distance sur une période de 10 ans, chez les patientes pN0 et pN+ sont rapportés dans le **tableau 10**.

- **Parmi les patientes pN0** : entre 48 et 58% des patientes sont de faible risque selon le ROR et autour de 60 % avec le RS (152, 159, 161). A noter que dans la publication de Laenkholm *et al* (162), 31.1 % des patientes sont de faible risque, explicable par le fait que les patientes pN0 de grade 1, pT ≤ 20 mm n'avaient pas accès à l'HTA pendant la période de recrutement, et avaient donc été exclues. Dans cette même étude, les auteurs rapportent, qu'après un suivi médian de 9.2 ans, pour les patientes pN0 et pN+, le risque de récidive à distance est significativement plus bas dans les groupes de score ROR intermédiaire et bas que dans le groupe à score ROR élevé, et ce, indépendamment de l'âge, du pT, du grade, du pN et du % de cellules RE+ : rapport de risque instantané (RRI) faible / intermédiaire = 0.53 ; IC 95% [0.33 - 0.85], et RRI élevé / intermédiaire = 1.81 ; IC 95% [1.33 - 2.44].

- **Dans la population pN+ :** le risque de récidive à distance augmente en fonction du nombre de ganglions atteints.

La valeur pronostique de Prosigna® pour la période postdiagnostique tardive (> 5 ans) a été examinée par plusieurs études (152, 163, 164). Les patientes du groupe à risque élevé présentent un risque près de 5.5 fois plus grand que les patientes du groupe faible, et les patientes de la catégorie intermédiaire ont un risque près de 4 fois supérieur (163).

Ohnstad *et al* (165) a rapporté les taux de SS sur une période de 15 ans, à travers l'étude de 231 échantillons tumoraux, de femmes pré et post ménopausées, de faible risque pN0, n'ayant pas reçu d'HTA ou de CTA. La SS était statistiquement plus élevée dans la catégorie de risque faible / intermédiaire (RRI = 4.52 ; IC 95% [1.08 - 18.85]) et plus élevée dans la catégorie de risque faible / élevée (RRI = 9.09 ; IC 95% [1.80 - 14.5]) ; ces résultats sont à pondérer au vu des limites de l'IC.

Trois publications se sont intéressées à la stratification des patientes en fonction du sous-type moléculaire intrinsèque (159, 161, 166). Chez les patientes pN0, le risque de récidive à distance

était près de 5 fois plus élevé pour les tumeurs luminales B *versus* luminales A (161). Parmi les patientes pN+, on retrouve le surrisque des tumeurs luminales B *versus* luminales A sur la SSMD (166). Cependant, si le nombre de ganglions est en rapport avec la SSMD dans les tumeurs luminale B (166), cela ne semble pas forcement l'être pour les tumeurs luminales A (166).

La concordance entre la stratification des risques selon le ROR et le RS est faible (161, 167), estimée entre 57.9% et 53.8%, en lien avec des inversions entre des groupes de risque adjacents. Ces tests ne sont donc pas directement interchangeables.

Tableau 9 : **Principales études rétrospectives de validité de PAM50 / Prosigna®**

Études	Type	Population (N=)	Stade tumoral	Critère de jugement
Mise au point et validité analytique				
Parker *et al*, 2009 (156)		RO+ et RO- HER2+ et HER2- (N = 1 083) Tissu sain (N = 29)		**Identification des gènes candidats, validation sur micro-puce et mise au point sur une plateforme de qRT-PCR**
Nielsen *et al*, 2014 (160)				**Validation sur la plateforme nCounter®**
Wallden *et al*, 2015 (168)		RE +/- HER2 +/- (N = 859) Tissu sain (N = 24)		**Transfert et validation du test et de l'algorithme de Prosigna® sur la plateforme nCoutner®**
Validité clinique et valeur pronostique				
Sestak *et al*, 2013 (169)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de ABCSG-8	Ménopausées (N = 940) T 5 ans ou T 2 ans + A 3 ans	RE+ / HER2+/- pN0 (683) pN+ (257)	**SSMD entre 0 et 5 ans ou entre 5 et 10 ans post diagnostic**
Dowsett *et al*, 2013 (161)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de TransATAC	Ménopausées (N = 1 007) T ou A 5 ans	RE+ / HER2- pN0 (739) pN+ (268)	**SSMD à 10 ans Concordance entre Prosigna® et Oncotype DX®**
Gnant *et al*, 2014 (159)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de ABCSG-8	Ménopausées (N=1478) T 5 ans ou T 2ans + A 3 ans	RE+ et/ou RP+ HER2+/- pN0 (N = 1 047) pN+ (N = 431)	**SSDM à 10 ans**
Filipits *et al*, 2014 (164)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de ABCSG-8	Ménopausées (N = 1 246) T 5 ans ou T 2ans + A 3 ans	RE+ / HER2- pN0 (N = 919) pN+ (N = 327)	**SSMD entre 5 et 15 ans post diagnostic**
Sestak *et al*, 2015 (163)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de ABCSG-8 et TransATAC	Ménopausées (N = 2 137) T 5 ans ou T 2ans + A 3 ans	RE+ / HER2+/- pN0 (1 580) pN+ (557)	**SSMD entre 5 et 10 ans pos diagnostic**
Gnant *et al*, 2015 (166)	Prospective-rétrospective / échantillons de ABCSG-8 et TransATAC	Ménopausées (N = 2 197) T 5 ans ou T 2ans + A 3 ans	RE+/ HER2+/- pN0 (1654) pN+ (543)	**SSMD à 10 ans**
Alvarado *et al*, 2015 (167)	Prospectif unicentrique	Ménopausées (N = 52)	RE+ pN0	**Concordance entre Prosigna® et Oncotype DX®**
Ohnstad *et al*, 2017 (165)	Rétrospective/échantillons de OSLO-1	Pré et post ménopausées (N = 653)	RE+/- / HER2+/- pN0 (419) pN+ (218)	**SS à 16.6 ans et SSMD à 7.1 ans**
Laenkholm *et al*, 2018 (162)	Prospectif- rétrospectif / échantillons de DBCG	Ménopausées (N = 2 558) HTA seule	RE+ / HER2- pN0 (1 163) pN+ (1 395)	**SSMD à 10 ans**
Sestak *et al*, 2018 (152)	Prospectif-rétrospectif / échantillons de TransATAC	Ménopausées (N = 774) T ou A 5 ans	RE+ / HER2- pN0 (591) pN+ (227)	**SSMD à 10 ans**

Tableau 10 : **SSMD à 10 ans selon la catégorie de risque**

NS = non spécifié, gg = ganglion

ETUDE	N=	INDICE	Proportion des patientes par catégorie SSMD à 10 ans % et [IC à 95%]		
			Faible	**Inter**	**Élevé**
pN0					
Laenkholm *et al*, 2018 (162) DBCG HER2-	1 163	ROR	31.1% 95 [92 - 97.1]	32.2% 92.7 [89.4 - 95.2]	36.7% 82.2 [78 - 86]
Sestak *et al*, 2018 (152) TransATAC HER2-	591	ROR	53.8% 97 [94.2 - 98.4]	30.1% 85.9 [79.2 - 90.6]	16.1% 67.6 [56.2 - 76.6]
		RS	63.3 % 94.1 [90.9 - 96.2]	26.4% 83.3 [76 - 88.5]	10.3% 72.8 [58.8 - 82.7]
Gnant *et al*, 2014 (159) ABCSG-8 HER2-	984	ROR	48.2% 96.5 [94.3 - 97.9]	31.6% 90 [85.6 - 93.1]	20.2% 84.7 [78.4 - 89.3]
Dowsett *et al*, 2013 (161)	739	ROR	58.3% 96 [94 - 98]	24.4% 86 [81 - 92]	17.3% 67 [59 - 76]
TransATAC HER2+/-		RS	58.7 % NS	32.9 % NS	8.4% NS
pN+					
Laenkholm *et at,* 2018 (162) DBCG HER2-	1 395 pN1a	ROR	25.7% 96.5 [93,9 - 98.1]	27.8% 88.5 (84.4 - 92)	46.5% 78.8 (74.9 - 81.1)
Sestak *et al*, 2018 (152) TransATAC HER2-	183	ROR	8.2% 100	31.7% 79.3 [65.6 - 88]	60.1% 69.3 [58.7 - 77.8]
		RS	57.4% 80.6 [70.5 - 87.5]	31.7% 70.9 [56.9 - 81.1]	10.9% 62 [35.9 - 80]
Gnant *et al*, 2015 (166) ABCSG-8 ATAC HER2+/-	331 (1 gg) 212 (2 - 3 gg)	ROR	39.9% 93.4 [87.2 - 96.7] 39.1% 87.5 [77.2 - 93.4]	32% 84.5 [75 - 90.5]	28.1% 74.5 [63.9 - 82.5] 60.9% 66.3 [56.2 - 74.5]
Gnant *et al*, 2014 (159) ABCSG-8 HER2-	413	ROR	3.6% 100	34.4% 93.6 [86.8 - 96.9]	62% 76.2 [69.8 - 81.4]

b.3) Étude prospective en cours

OPTIMA (Optimal Personalized Treatment of early breast cancer using Multi-parameter Analysis), soutenue par le National Health Service (NHS), vise à rechercher une **utilité clinique à Prosigna® en cas d'indication préalable de CTA en vue d'une désescalade thérapeutique**. Elle inclura environ 4 500 patientes, présentant une tumeur RE+ / HER2-, de stade précoce, pN0 - 1 et localement avancée pN2. Les patientes seront randomisées entre un bras HTA + CTA et un bras dont la stratégie thérapeutique dépendra du ROR : CTA + HTA si le ROR est > 25 et HTA seule si le ROR est ≤ 25. Son analyse finale est prévue après 2020.

b.4) Recommandations internationales d'utilisation du test

Prosigna® est recommandée par les référentiels internationaux (**tableau 11**) :

- par le NCCN comme outil pronostique pour les patientes pN0 - N+
- par l'ASCO : comme outil pronostique pour les patientes présentant une tumeur RE+ / RP+ HER2- pN0 uniquement
- par St. Gallen : l'utilisation est encouragée, lorsque disponible, pour les tumeurs RE+ / HER2- dont le risque est incertain selon les CCPU
- par l'ESMO : comme biomarqueur à visée pronostique / prédictive, en complément des CCPU.

Plusieurs études ont analysé l'impact clinique (170 – 172), retrouvant un taux de changement thérapeutique concordant avec les autres signatures, d'environ 30%, principalement vers une désescalade thérapeutique.

Tableau 11 : **Recommandations internationales concernant Prosigna®**

Référentiel	pN	Niveau de preuve	ROR	Implications
NCCN (22, 23) RH+ HER2-	pN0	2A	Bas (0 - 40) Int (41 - 60) Haut (61 - 100)	pT1 - 2 : pas de recommandation de CTA pour les bas risques
	pN1a	2A	Bas (0 - 40) Haut (41 - 100)	Bas risque génomique : pas d'intérêt à la CTA
ASCO (21) RE+ RP+ HER2-	pN0	Fort	Utilisation possible de Prosigna®	
	pN+	Modéré	Pas d'utilisation de Prosigna®	
St Gallen (20) RE+ HER2-	**Consensus** : - Indications : après considération des CCPU, pT1 - 2pN0, pT3pN0 et pTxpN1 N'est pas directement mentionnée			
ESMO (19) RE+ HER2-	IB		**Indications :** - Recommandé : situation à risque incertain selon les CCPU. *Exemple : tumeur luminale B like, pN1a.* - Non recommandées : tumeurs à bas risque clinique pT1a / b, grade 1, RO+, pN0 et / ou mauvais état général et / ou des types histologiques particuliers (carcinome papillaire encapsulé de bas grade, carcinome papillaire solide, carcinome tubulaire) ou avec une indication de CTA sur les CCPU (pN1a avec d'autres facteurs de risque péjoratifs, ≥ pN2) **Implications :** - Haut risque génomique : HTA + CTA.	

3) Les limites de ces signatures et la pratique

Bien que recommandées par les référentiels internationaux et nationaux, il n'y a pas encore de consensus sur quelle SM utiliser et sur quelle population. Plusieurs questions demeurent sur leur utilisation.

Le choix du critère de jugement est-il pertinent ?

Le plus souvent, le critère de jugement principal choisi est la **SSMD**, synonyme d'incurabilité et donc fortement pronostique. Cependant contrairement à la survie sans maladie invasive / récidive, ce critère ignore les récidives locorégionales ou la survenue d'un second cancer (qui peut être une conséquence de la CTA), pourtant pertinentes en situation adjuvante (173, 174), exposant l'étude à des biais (173, 175). Cependant l'efficacité de la CTA est controversée sur les récidives locales et locorégionales.

Comment interpréter et expliquer aux patientes la catégorie de risque intermédiaire ?

Deux signatures : Prosigna® et Oncotype DX® classent les patientes dans une catégorie de risque intermédiaire, freinant l'utilisation par certains cliniciens de peur de se retrouver dans une nouvelle « impasse » décisionnelle. Même si une catégorisation binaire semble plus facile en terme décisionnel et à conceptualiser pour la patiente, elle ne reflète pas la réalité biologique tumorale. En effet, le risque est linéaire si bien que les patientes dans la tranche supérieure du bas risque et celles dans la tranche inférieure du haut risque (selon Mammaprint® et Endopredict®) correspondent finalement au risque « intermédiaire ».

Quel est le seuil décisionnel acceptable pour prescrire une CTA ?

Il est communément admis qu'un seuil de mortalité à 10 ans de 10% doit être utilisé pour opter pour une CTA en situation adjuvante. Concernant la SSR, on considère qu'il n'y a pas d'utilité clinique à une CTA si le bénéfice absolu est inférieur à 2 - 3%, et qu'il existe une utilité clinique si ce bénéfice est supérieur à 5%. Entre les deux, il n'y a pas de consensus, et la décision partagée avec la patiente est primordiale. Cependant, ces seuils, basés sur la balance bénéfice-risque, demeurent **arbitraires**. En effet, Hamelinck *et al* (176) a montré que le bénéfice requis à recevoir une CTA variait d'une patiente à l'autre ; la majorité des patientes avait besoin d'un

bénéfice faible en espérance de vie supplémentaire (1 jour à 8 mois) mais l'intervalle variait d'1 jour à 5 ans.

Afin d'évaluer **l'utilité clinique** des SM, dans la prise en charge du CSL RE+ / HER2- au stade précoce, l'HAS s'est autosaisie et a délivré un rapport en janvier 2019. L'évaluation est articulée autour d'une réflexion portant sur plusieurs axes :

Peut-on opter pour une CTA basée sur une stratégie génomique par rapport à une stratégie habituelle, basée sur les CCPU, en vue de les substituer ?

L'impact économique d'une utilisation des SM est important, et une stratégie basée sur leur utilisation doit avoir un **impact clinique positif** ; c'est-à-dire permettre l'amélioration de l'état de santé des patientes par rapport à une stratégie basée sur les CCPU.
Dans la littérature, seule une étude peut répondre à cette question, il s'agit de MINDACT (139). Pour rappel, MINDACT randomise des patientes aux sous-groupes cliniques (selon AOL modifié) et génomiques discordants recevant une HTA ou HTA + CTA, correspondant à environ 33% de leur population de patientes. Ce sous-groupe est hétérogène et comporte des tumeurs non RE+, et malheureusement **aucun résultat n'est rendu sur la population d'intérêt**, à savoir RE+ / HER2- pN0 - 1 pour laquelle il existe une incertitude thérapeutique.
A l'heure actuelle, il n'y a donc **pas d'études suffisamment solides pour répondre à cette question**.

Peut-on opter pour une désescalade thérapeutique, avec l'aide d'une SM, chez une patiente présentant une indication sur la base des CCPU?

Parmi la littérature, trois études avaient pour objectif de valider l'option d'une désescalade thérapeutique :

- **MINDACT** (139) : il n'y a pas d'études sur le nombre d'effets indésirables graves ni sur la qualité de vie dans MINDACT, ne permettant pas d'analyser la balance bénéfice / sécurité.

- **TAILORx** (121) : pour rappel l'objectif visait à démontrer la non infériorité d'un TSA par HT seule sans CT pour les patientes à risque génomique intermédiaire (RS compris entre 11 et 25). L'objectif statistique est atteint, avec une efficacité relative modeste de la CTA HR = 1.08 ; IC 95% [0.94 - 1.24], aboutissant à un gain absolu de 0.3% sur la SSMD à 5 ans, 93.1% pour le groupe CTA + HTA *versus* 92.8% pour le groupe HTA. Constatations proches en analyse selon traitement reçu. La population incluse est de bon pronostic (4.5% des patientes avaient < 40 ans, 5% des tumeurs étaient ≥ pT3, 12% étaient de grade 3, 13% pT1b, 30% de grade 1, et environ 92% de tumeurs RP+). Cette population est difficilement superposable aux candidates potentielles à une CTA dans d'autres pays, notamment la France.

Comme pour MINDACT, il n'y a pas d'analyse sur la qualité de vie ou les effets indésirables.

- **PLAN B** (124) : un analyse ancillaire a été réalisée sur une population RE+ / HER2-, pN0-1 avec un risque génomique faible (RS ≤ 11). Les conclusions de l'étude sont peu superposables à la population d'intérêt (manque d'informations sur les caractéristiques clinico-pathologiques et absence d'ajustement statistique approprié ne permettant de quantifier la valeur ajoutée d'Oncotype DX® par rapport aux CCPU).

A l'heure actuelle, on ne peut pas s'assurer que la perte de chance en cas de désescalade par Mammaprint®, chez les patientes à bas risque génomique, soit cliniquement négligeable, ce d'autant plus qu'il existe une efficacité de la CTA pour celles-ci. Concernant Oncotype DX®, les données sont difficilement interprétables dans TAILORx, tant la population est de bon pronostic et à faible risque de récidive, et donc difficilement transposable à une population avec une indication de CTA sur des facteurs de mauvais pronostic.

Y a t-il une concordance entre les différentes SM sur les décisions de CTA ?

OPTIMA Prelim est une étude prospective et comparative évaluant la concordance décisionnelle entre 3 SM (Oncotype DX®, Prosigna® et Mammaprint®) ; elle a livré ses résultats préliminaires (177). Les patientes, de plus de 40 ans, présentaient une tumeur RE+ / HER2- à haut risque clinique (AOL modifié) : pT2 pN0 - N+ (donc une indication clinique de CTA). Au total : 96.5% des tumeurs disponibles ont été comparées, soit 302 tumeurs.

La concordance décisionnelle était de niveau faible à modéré selon les SM : 18% pour Oncotype DX® (RS > 25), 39% pour Mammaprint® et 34% pour Prosigna®. Environ 25% des décisions se révélaient discordantes si l'on considère une décision de CTA en cas de risque génomique élevé.
Cette étude pose la question d'une interchangeabilité et du risque d'hétérogénéité de pratiques entre les différents centres de soin selon le choix de la SM et le seuil retenu. Ce, d'autant plus que ce risque pourrait être accentué dans la population présentant une incertitude décisionnelle.

Sestak *et al* (152) a **comparé les informations pronostiques** (SSMD entre 0 et 10 ans et 5 et 10 ans) qu'apportent le RS, le ROR, le BCI, EPclin, le CTS et IHC4, à travers une population de 774 tumeurs de femmes ménopausées, issues de TransATAC, RE+ / HER2-, pN0 (76%)-pN1a (24%) traitées pendant 5 ans par HTA seule (tamoxifène ou anastrozole).

- Entre 0 et 10 ans : parmi la population pN0, les 6 scores ont démontré une valeur pronostique sur la SSMD entre 0 et 10 ans, mais le ROR est celui qui a apporté le plus d'informations (HR = 2.56 ; IC 95% [1.96 - 3.35]), suivi de BCI (HR = 2.46 ; IC 95% [1.88 - 2.33]) et d'EPclin (HR = 2.14 ; IC 95% [1.71 - 2.68]).
- Entre 5 et 10 ans : toujours parmi les patientes pN0, seuls le ROR (HR = 2.77 ; IC 95% [1.93 - 3.96]), BCI (HR = 2.30 ; IC 95% [1.61 - 3.30]) et EP clin (HR = 2.19 ; IC 95% [1.62 - 2.97]) ont apporté des informations pronostiques. A noter cependant que Prosigna® a été développé sur TransATAC introduisant un biais potentiel de surestimation de sa performance statistique. De plus, les intervalles de confiance se chevauchent tous, sans qu'un test de supériorité statistique n'ait été utilisé. Il serait tout de même intéressant de pouvoir identifier des patientes à risque de récidiver après 5 ans afin de prolonger l'HTA.

En pratique :

Quand les prescrire ?

Le rapport HAS propose un encadrement sur la prescription des SM, indiquée pour les patientes présentant un **adénocarcinome invasif** (préférentiellement de type canalaire), **RE+ / HER2-**, **pT1c - T2**, **pN0 - N1mi**, **de grade 2**, c'est-à-dire la **population à risque intermédiaire et indécis**, c'est-à-dire celles pour lesquelles **un doute existe sur le bénéfice réel d'une CTA**.

Il n'y a pas d'indication à l'heure actuelle pour les patientes avec indication de CTA et projet de désescalade.

La décision de prescription d'une SM doit être **collégiale** et les **résultats doivent être fournis avec loyauté à la patiente**, afin d'opter, **lors de la décision médicale partagée**, pour le meilleur traitement. Ces conclusions sont résumées dans un arbre décisionnel (**figure 13**).

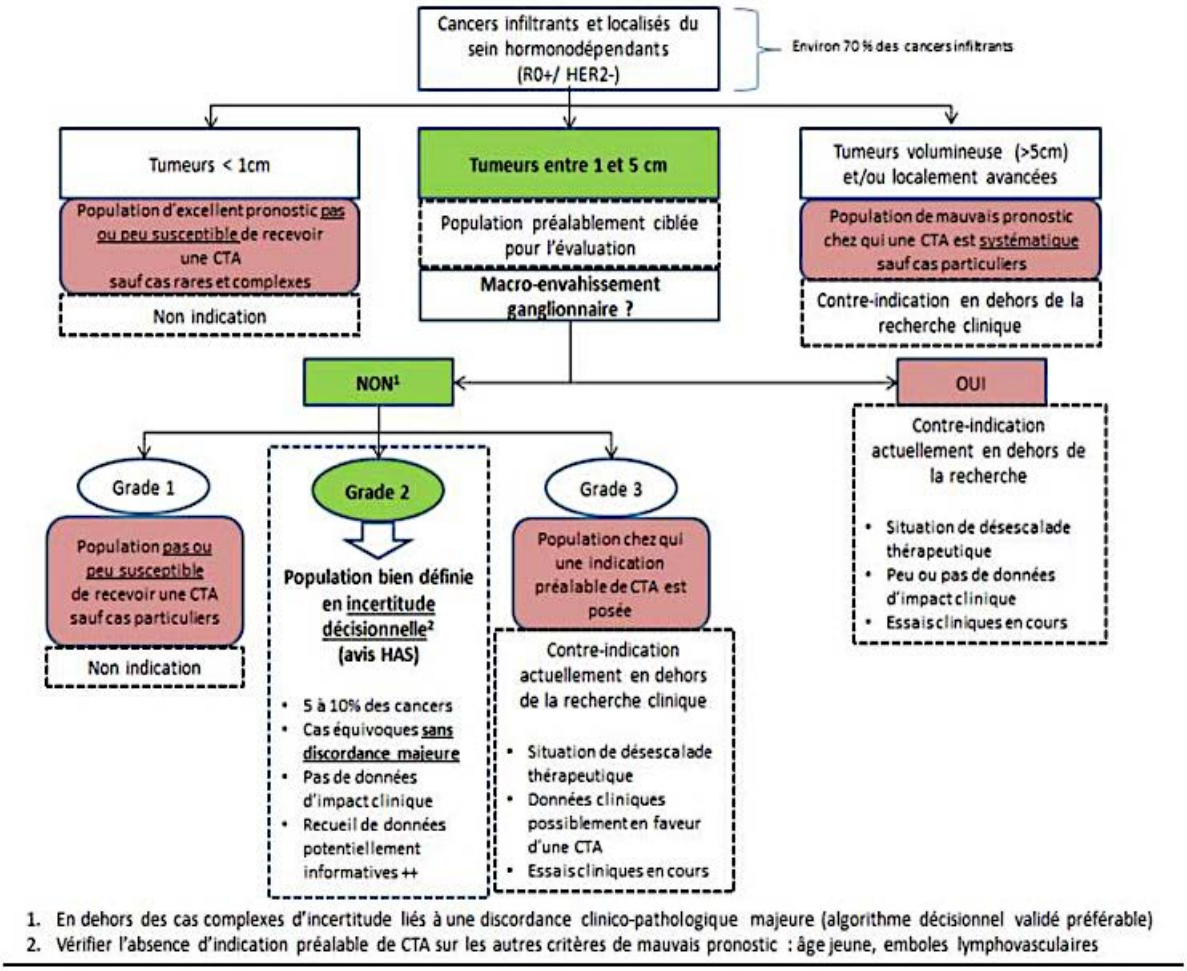


Figure 13 : **Arbre décisionnel concernant l'utilisation des SM** (Rapport HAS 2019)

Que dire aux patientes ?

Oncotype DX®

pN0: risque de rechute métastatique à 10 ans avec 5 ans de tamoxifen + données personnalisées

pN+: risque de rechute et de décès à 5 ans avec 5 ans de tamoxifen + des données personnalisées

Mammaprint®

Survie sans métastases à 5 ans sans traitement

Bénéfice de la chimiothérapie, selon le groupe et non individualisé

Endopredict® et **Prosigna®**

Risque de SSMD à 10 ans avec 5 ans d'hormonothérapie adjuvante

PARTIE 2

Prosigna® et l'aide à la décision thérapeutique en RCP et en consultation d'annonce. Expérience de l'IUCT-O : étude prospective et observationnelle

Introduction

Dans l'optique d'améliorer nos décisions de traitement systémique adjuvant, à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole (IUCT-O), concernant les patientes présentant un CSL, RH+ / HER2-, de pronostic et de chimiosensibilité jugés intermédiaires sur la base de critères cliniques et histopronostiques usuels, nous avons décidé d'évaluer de façon prospective les retombées apportées par la signature PAM50 / Prosigna®, réalisée sur site, dans notre institut depuis mars 2016.

Patientes et méthodes

Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique réalisée à l'IUCT - O, dont l'objectif était d'étudier l'impact de la signature multigénique Prosigna® / PAM50 sur la décision de traitement systémique adjuvant : HTA seule ou HTA + CTA.

Les patientes éligibles étaient celles dont le dossier était présenté en RCP post-chirurgie, entre mars 2016 et mai 2019, consécutivement, présentant une tumeur RE+ / HER2- de pronostic intermédiaire et de chimiosensibilité jugée incertaine sur la base de critères cliniques et histopronostiques usuels. La signature multigénique Prosigna® était prescrite, de façon collégiale, pour aider à la décision thérapeutique. Toutes les patientes avaient un état général compatible avec la réalisation d'une chimiothérapie. Les hommes n'étaient pas éligibles (signature non validée pour eux).

Lors des deux RCP conduites avant puis avec le résultat du test, les décisions thérapeutiques prises concernant le TSA étaient notées sur un tableau dédié à cette étude. Puis la décision finale de TSA, prise lors de la consultation d'annonce en concertation avec la patiente, a été également relevée.

Critères cliniques et histologiques pris en compte lors de la 1° RCP pour aide à la décision des modalités du TSA :

- le % de cellules et l'intensité d'expression du RE
- le % de cellules et l'intensité d'expression et du RP
- le statut HER2
- le grade histopronostique selon EE, le compte mitotique
- le nombre de mitose /mm^2 (parfois absent des CR)
- la valeur du Ki67, systématiquement donnée pour les tumeurs de grade 2
- la présence ou pas d'emboles lympho-vasculaires (ELV)
- le stade tumoral : pT et pN
- l'âge, l'état général et les comorbidités de la patiente.

Certains de ces éléments n'ont pas été retrouvés sur les comptes rendus des patientes non traitées à l'IUCT-O.

Critère de jugement :

L'impact du test Prosigna® / PAM50 a été mesuré par la modification de traitement (HTA seule ou HTA + CTA) entre la 1ère RCP (où l'on ne disposait pas du résultat de la SM) et la 2ème RCP (où nous l'avions) puis à l'issue de la consultation d'annonce avec la patiente concernée. Le choix thérapeutique lors de la 1ère RCP était basé sur l'interprétation des CCPU et sur le référentiel régional, ONCOMIP (version 2016).

Analyse statistique :

Les variables qualitatives sont décrites par le nombre et le pourcentage de chaque modalité de la variable. Les données continues sont décrites par la médiane, le minimum et le maximum. Les comparaisons entre les groupes sont réalisées par le test du Chi - 2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal Wallis pour les variables continues. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 13 et tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil α à 5%.

Résultats

1- Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques standard de la population globale

Entre mars 2016 et mai 2019, 200 patientes ont été consécutivement incluses, regroupant des patientes opérées à l'IUCT - O et dans d'autres centres régionaux (Albi, Montauban, Rodez, Carcassonne). Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le **tableau 12**.

L'âge médian était de 57 ans [30 - 79 ans]. Quatre-vingt-une patientes n'étaient pas ménopausées (40.5%). Une large majorité de tumeurs (n = 172) étaient des carcinomes de type NST (86%) et 18 des carcinomes lobulaires infiltrants (9%).

La grande majorité des patientes (n = 123) avaient une tumeur comprise entre 11 et 20 mm (pT1c). Les autres avaient presque toutes une tumeur pT2. Près de 2/3 des patientes étaient pN0 (n = 124), alors que 10% (n = 20) et 27.5% (n = 55) présentaient respectivement un envahissement axillaire de type pN1mi et pN1a.

Toutes les tumeurs étaient RE+ / HER2- et plus de 90% étaient de grade 2 (n = 183). Dans la majorité des cas, les tumeurs étaient RP+ (n = 153) et le Ki67 était ≥ 14% dans 154 cas (82.4%). Selon Cheang *et al* (76), 29 tumeurs étaient classées « luminale A-like » (tumeur RE+, RP ≥ 20%, avec un Ki67 < 14%) et 171 « luminale B - like / HER2- » (tumeur RE+, RP < 20% et / ou Ki67 ≥ 14%).

Seules, 38 tumeurs présentaient des ELV (19%).

Tableau 12 : **Caractéristiques de la population globale et selon le sous-groupe du ROR**

Caractéristiques	**Population**	**ROR-faible**	**ROR-int**	**ROR-haut**
	N = 200 (%)	**N = 33 (%)**	**N = 75 (%)**	**N = 92 (%)**
Age				
Médiane	57 (30 - 79)	49 (32 - 74)	55 (34 - 73)	61 (30 - 79)
Ménopause				
Oui	119 (59.5%)	11 (33.3%)	40 (53.3%)	68 (73.9%)
Non	81 (40.5%)	22 (66.7%)	35 (46.7%)	24 (26.1%)
Taille tumorale				
pT1c	123 (61.5%)	26 (78.8%)	48 (64%)	49 (53.3%)
pT2	72 (36%)	7 (21.2%)	25 (33.3%)	40 (43.5%)
> pT2	5 (2.5%)	0	2 (2.7%)	3 (3.3%)
Statut ganglionnaire				
pN0	124 (62%)	26 (78.8%)	51 (68%)	47 (51.1%)
pN1mi	20 (10%)	2 (6.1%)	3 (4%)	15 (16.3%)
pN1a	55 (27.5%)	5 (15.2%)	21 (28%)	29 (31.5%)
> pN1	1	0	0	1 (1.1%)
Type histologique				
NST	172 (86%)	31 (93.9%)	62 (82.7%)	79 (85.9%)
Lobulaire	18 (9%)	2 (6.1%)	8 (10.7%)	8 (8.7%)
Autre	10 (5%)	0	5 (6.6%)	5 (5.5%)
RP				
≥ 20%	144 (72%)	24 (72.7%)	60 (80%)	60 (65.2%)
< 20%	56 (28%)	9 (27.3%)	15 (20%)	32 (34.8%)
Grade				
1	9 (4.5%)	3 (9.1%)	4 (5.3%)	2 (2.2%)
2	183 (91.5%)	29 (87.9%)	70 (93.3%)	84 (91.3%)
3	8 (4%)	1 (3%)	1 (1.3%)	6 (6.5%)
Mitoses				
1	85 (42.9%)	18 (54.5%)	39 (52.7%)	28 (30.8%)
2	94 (47.5%)	11 (33.3%)	30 (40.5%)	53 (58.2%)
3	19 (9.6%)	4 (12.1%)	5 (6.8%)	10 (11.0%)
Missing	2	0	1	1
Ki67				
<14%	33 (17.6%)	8 (27.6%)	14 (20%)	11 (12.5%)
≥14%	154 (82.4%)	21 (72.4%)	56 (80%)	77 (87.5%)
Missing	13 (6.5%)	4	5	4
ELV				
Oui	38	8 (24.2%)	17 (22.7%)	13 (14.6%)
Non	159	25 (75.8%)	58 (77.3%)	76 (85.4%)
Missing	3	0	0	3

2- Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques selon le ROR

Elles sont représentées dans le **tableau 12**. Trente-trois (16.5%) étaient classées dans le groupe de faible risque, 75 (37.5%) dans le groupe risque intermédiaire et 92 (46%) dans le groupe de haut risque. Dans le groupe de faible risque, la majorité des patientes présente une tumeur pT1c, pN0 et le plus faible % de tumeur avec un Ki ≥ 14%. Le groupe à haut risque comporte le plus de tumeurs avec un Ki ≥ 14%, et environ la moitié de tumeur ≥ pT2 et pN1mi - N+.

3- Résultats du test PAM50 et concordance avec l'IHC

Les résultats de PAM50® ont mis en évidence 90 tumeurs luminale A et 110 tumeurs luminale B.

Parmi les 29 tumeurs « luminales A – like » et 171 « luminales B – like », définies selon Cheang *et al* (76), il y avait respectivement 19 et 71 tumeurs luminales A, ainsi que 10 et 100 tumeurs luminales B selon Prosigna®, soit un **taux de concordance faible de 59.50%** (kappa = 0.128 ; IC 95% [0.022 - 0.235]), cf. **figure 14**.

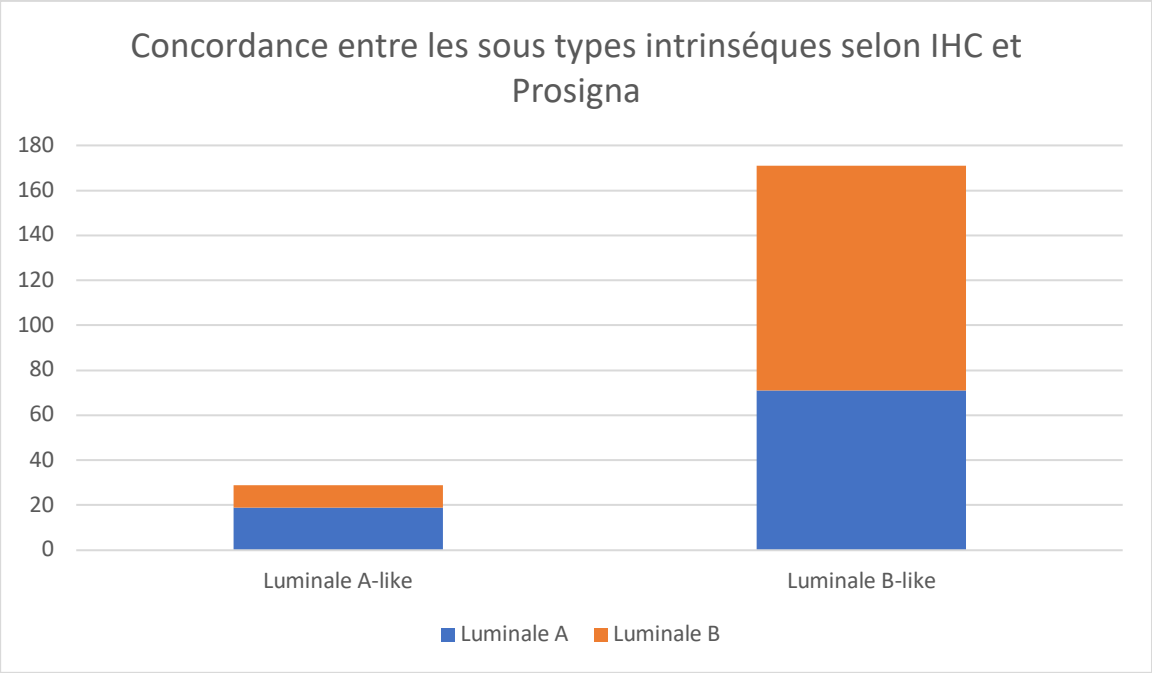


Figure 14 : **Concordance entre les sous-types définis par IHC et selon la PAM50**

4- Décisions thérapeutiques prises en RCP avant les résultats de PAM50 / Prosigna®

A l'issue de la première RCP, un traitement par HTA seule a été envisagé pour 112 patientes (56%) et une CTA + HTA pour 88 patientes (44%). Dans la majorité des cas, un traitement par CTA + HTA était proposé lorsque la patiente présentait plus d'un CCPU de mauvais pronostic (pT2, compte mitotique élevé, pN+, ELV+, intensité de l'expression du RP et / ou RE faible). Les caractéristiques de ces patientes sont décrites dans le **tableau 13**.
Parmi les 112 du groupe HTA exclusive : 22 étaient « luminale A - like » et 90 « luminale B - like » selon St-Gallen. Selon la PAM50 : 59 étaient luminale A et 53 luminale B.
Parmi les 88 patientes du groupe HTA et CTA : 7 étaient luminale A-like et 81 luminale B - like selon St-Gallen. Selon la PAM50 : 31 étaient luminale A et 57 luminale B.

5- Décisions thérapeutiques prises en RCP avec les résultats de PAM50 / Prosigna®

A l'issue de la 2ème RCP, un traitement par HTA seule a été proposé à 90 patientes (45%) et un traitement par CTA + HTA à 110 patientes (55%). Les caractéristiques clinico anatomopathologiques de ces patientes sont décrites dans le **tableau 13.**
Il a donc été proposé une **modification thérapeutique pour 74 patientes, soit un peu plus du tiers (37%)**, à savoir :

- 26 patientes du groupe CTA + HTA vers le groupe HTA exclusive, correspondant à 35% de désescalade thérapeutique
- 48 patientes du groupe HTA exclusive vers le groupe HTA + CTA, correspondant à 65% d'escalade thérapeutique

➢ Caractéristiques des patientes du groupe désescalade (n = 26), **tableau 14 et figure 15**

Concernant les caractéristiques clinico-pathologiques : les tumeurs étaient en majorité pT1c (n = 16), pN0 (n = 14), de grade 2 (n = 23) et « luminale B - like » (n = 21). Dix tumeurs étaient pT2 - 3 pN1mi et 9 pN1a. Trois tumeurs étaient de grade 1, 8 tumeurs présentaient des ELV.
Concernant les caractéristiques moléculaires : 23 étaient luminale A (9 ROR bas et 14 ROR intermédiaire) et 3 luminale B (toutes ROR intermédiaire [47 - 53]).

- Caractéristiques des patientes du groupe escalade (n = 48), **tableau 14 et figure 15**

Concernant les caractéristiques clinico-pathologiques : les tumeurs étaient pour la plupart pT1c (n = 26), pN0 (n = 29), de grade 2 (n = 43) et la grande majorité « luminale B - like » (n = 40). Vingt et une patientes présentaient une tumeur pT2, 1 pT4, 8 pN1mi, 11 pN1a. Une tumeur était de grade 1, 4 de grade 3 et 2 présentaient des ELV. Concernant les caractéristiques moléculaires : 4 étaient luminale A (toutes avec un ROR élevé) et 44 luminale B (7 ROR intermédiaire [48 - 60] et 37 avec un ROR élevé).

Tableau 13 : **Caractéristiques des patientes des groupes HTA et HTA + CTA**

		RCP n°1			**RCP n°2**	
Caractéristiques	Groupe HTA seul N = 112	HTA + CTA N = 88	p	Groupe HTA seul N = 90	HTA + CTA N = 110	P
Age			p = 0.5198			p < 0.0001
Médiane	57 (33 - 79)	56 (30 - 74)		51 (32 - 74)	61 (30 - 79)	
Ménopause			p = 0.6931			p = 0.0023
Oui	68 (60.7%)	51 (58%)		43 (47.8%)	76 (69.1%)	
Non	44 (39.3%)	37 (42%)				
Taille tumorale			p = 0.9593			p = 0.7510
pT1c	68 (60.7%)	55 (62.5%)		58 (64.4%)	65 (59.1%)	
pT2	41 (36.6%)	31 (35.2%)		30 (33.3%)	42 (38.2%)	
> pT2	3 (2.7%)	2 (2.3%)		2 (2.2%)	3 (2.7%)	
Statut ganglionnaire			p = 0.6260			p = 0.6443
pN0	69 (61.6%)	55 (62.5%)		54 (60.0%)	70 (63.6%)	
pN1mi	13 (11.6%)	7 (8%)		8 (8.9%)	12 (10.9%)	
pN1a	30 (26.8%)	25 (28.4%)		28 (31.1%)	27 (24.5%)	
> pN1	0	1 (1.1%)		0	1 (0.9%)	
Type histologique			p = 0.0861			p = 0.3448
NST	91 (81.3%)	81 (92%)		74 (82.2%)	98 (89.1%)	
Lobulaire	14 (12.5%)	4 (4.5%)		11 (12.2%)	7 (6.4%)	
Autre	7 (6.3%)	3 (3.4%)		5 (5.6%)	5 (4.5%)	
Luminale-like			p = 0.0198			p = 0.0163
A	22 (20%)	7 (8%)		19 (21.1%)	10 (9.1%)	
B	90 (80%)	81(92%)		71 (78.9%)	100 (90.9%)	
Grade			p = 1			p = 0.0308
1	5 (4.5%)	4 (4.5%)		7 (7.8%)	2 (1.8%)	
2	102 (91.1%)	81 (92%)		82 (91.1%)	101 (91.8%)	
3	5 (4.5%)	3 (3.4%)		1 (1.1%)	7 (6.4%)	
Mitoses			p = 0.0867			p = 0.0003
1	54 (48.2%)	31 (36.0%)		52 (58.4%)	33 (30.3%)	
2	51 (45.5%)	43 (50.0%)		30 (33.7%)	64 (58.7%)	
3	7 (6.3%)	12 (14.0%)		7 (7.9%)	12 (11.0%)	
ELV			p = 0.2143			p = 0.0161
Oui	18 (16.2%)	20 (23.2%)		24 (26.7%)	14 (13.1%)	
Non	93 (83.8%)	66 (76.7%)		66 (73.3%)	93 (86.9%)	
Missing	1	2		0	3	
Luminale (PAM)			p = 0.0138			p < 0.0001
A	59 (52.7%)	31 (35.2%)		78 (86.7%)	12 (10.9%)	
B	53 (47.3%)	57 (64.8%)		12 (13.3%)	98 (89.1%)	
ROR			p = 0.0784			p < 0.0001
Bas	24 (21.4%)	9 (10.2%)		33 (36.7%)	0	
Intermédiaire	42 (37.5%)	33 (37.5%)		52 (57.8%)	23 (20.9%)	
Élevé	46 (41.1%)	46 (52.3%)		5 (5.6%)	87 (79.1%)	

Tableau 14 : **Caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des patientes pour lesquelles le TSA a été modifié à l'issue du test génomique**

Caractéristiques	Groupes	
	Désescalade (n = 26)	**Escalade** (n = 48)
Age		
Médiane	50.5 (32 - 73)	63.5 (33 - 79)
Ménopause		
Oui	12	37
Non	14	11
Taille tumorale		
pT1c	16	26
pT2	10	21
> pT2	0	1
Statut ganglionnaire		
pN0	14	29
pN1mi	3	8
pN1a	9	11
Type histologique		
NST	22	39
Lobulaire	2	5
Autre	2	4
Luminale (IHC)		
Luminale A-like	5	8
Luminale B-like	21	40
Grade		
1	3	1
2	23	43
3	0	4
ELV		
Oui	8	2
Non	18	45
Missing	0	1
ROR		
Bas	9 (lum A)	0
Intermédiaire	14 (lum A) + 3 (lum B)	7 (lum B)
Haut	0	4 (lum A) + 37 (lum B)

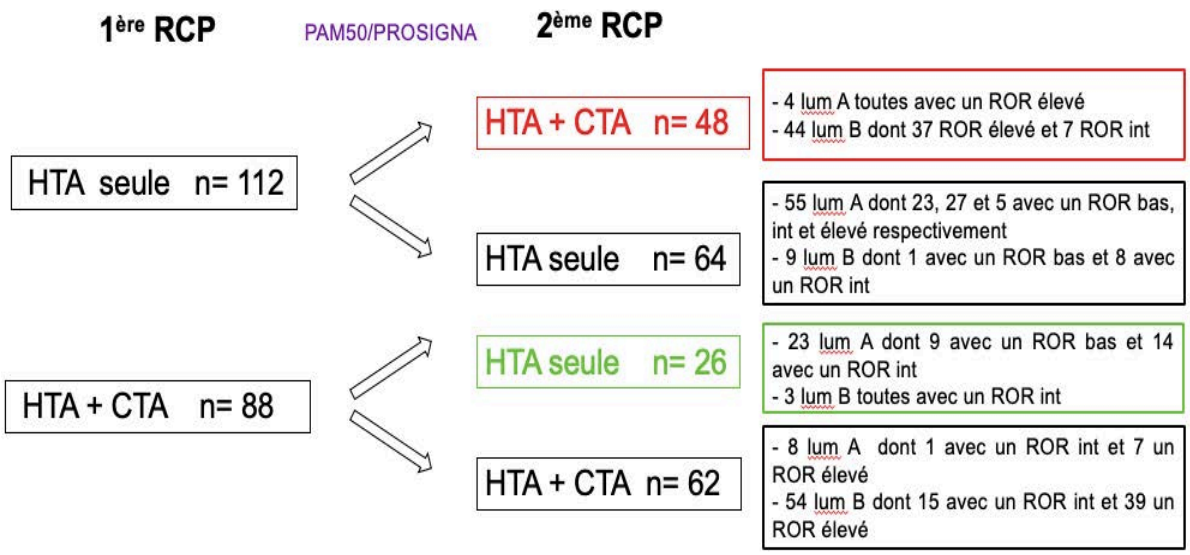


Figure 15 : **Schéma des décisions thérapeutiques prises à l'issue de la 1ère et 2ème RCP**

6- Décisions thérapeutiques à l'issue de la consultation d'annonce en concertation avec la patiente

A l'issue de la consultation médicale, 107 patientes ont finalement reçu une HTA seule (53.5%) et 88 patientes une CTA associée à une HTA (44%). Les patientes étaient informées de la réalisation d'un test génomique, des raisons de son utilisation et de ses résultats. Dix-neuf patientes n'ont finalement pas eu de CTA : 15 ont refusé la CTA et l'oncologue a opté pour une HTA seule dans 4 cas. Une patiente a refusé l'HTA et il manque des informations pour 4 patientes (deux dans chaque groupe, suivies hors de l'IUCT - O). Parmi les 19 patientes qui n'ont pas eu de CTA, **8 étaient dans le groupe HTA initial et 11 dans le groupe CTA + HTA initial**, 1 avait une tumeur luminale A (de ROR intermédiaire) et 18 une tumeur luminale B (10 ROR intermédiaire et 8 ROR élevé).

Avant et après la consultation médicale, il y a eu une modification thérapeutique dans 20% des cas.

Suivi

Le suivi médian est encore très court : 13.6 mois. Parmi les 200 patientes, 1 patiente a présenté une récidive contro-latérale et 1 une récidive métastatique. La patiente avec la récidive contro-latérale avait opté pour une HTA seule alors qu'un traitement par HTA et CTA avait été proposé à l'issue des deux RCP. La patiente avec la récidive métastatique a reçu un traitement par CTA

puis HTA, choix qui concordait avec les deux RCP. Les données de suivi ne sont pas suffisamment matures pour être interprétées.

Discussion

L'articulation des traitements et de la prise en charge précoces des cancers du sein est fondée sur des paramètres pronostiques, évaluant l'agressivité potentielle de la maladie, et prédictifs, orientant vers les différents types de traitement systémique adjuvant aujourd'hui disponibles. Ces paramètres universels et établis sont d'une part, les caractéristiques personnelles des patientes – comme l'âge et les comorbidités – et, d'autre part, les caractères biologiques de la tumeur. Ces derniers paramètres reposent inévitablement sur l'examen tumoral microscopique réalisé par le pathologiste.

Toutefois, le cancer du sein, y compris le sous-groupe des tumeurs RH+ / HER2-, est caractérisé par une vaste hétérogénéité biologique, à l'origine aussi bien d'un devenir clinique variable que de différences marquées dans la réponse aux traitements, en particulier hormonothérapie et chimiothérapie. En effet, des patientes aux mêmes caractéristiques cliniques et pathologiques peuvent avoir des évolutions cliniques très différentes et cela peut ne pas être prédit par les modèles actuellement disponibles, qui utilisent un nombre trop limité de paramètres. En effet, 20 à 25% des patientes considérées de « bon pronostic » vont rechuter, parfois tardivement. En termes prédictifs, nous identifions les populations de patientes éligibles pour des traitements ciblés dont une hormonothérapie (et les traitements anti-HER2), mais nous ne sommes pas capables encore d'identifier celles qui vont (très) bien répondre. Les paramètres prédictifs de réponse à une chimiothérapie sont imprécis : le niveau de prolifération tumorale joue un rôle important mais il est parfois difficile de le définir avec précision, de même que le microenvironnement tumoral, en particulier la quantité de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) (178).

Alors que les méta-analyses successives de l'EBCTCG (3, 4) ont rapporté un gain en SSR et en SG des CTA pour l'ensemble des patientes ayant un cancer du sein, y compris, RH+ / HER2- , le pronostic individuel et la chimio-sensibilité de ces tumeurs sont extrêmement variables. De plus, les essais conduits en néo-adjuvant affichent clairement une moins bonne chimio-sensibilité des cancers du sein qui expriment le RE que ceux qui ne l'expriment pas. De fait, le bénéfice absolu d'une CTA en plus d'une HTA peut être relativement faible, inférieur à 5% en termes de réduction du risque de décès à 15 ans. Il est communément admis qu'en dessous d'un bénéfice estimé à 2 - 3%, un tel traitement ne doit pas être proposé aux patientes

eu égard au risque d'entrainer des effets secondaires graves sur le long terme dont l'incidence cumulée approche 2%.

Il est dès lors indispensable de progresser vers l'individualisation du traitement en améliorant les outils d'analyse.

Les biomarqueurs moléculaires jouent un rôle de plus en plus important pour aider à définir le pronostic individuel et à prédire la réponse à des traitements spécifiques pour les patients atteints de cancer. En ce qui concerne le cancer du sein de stade précoce, des signatures multi-géniques, outils très puissants pouvant disséquer la complexité biologique de cette pathologie, peuvent désormais être utilisés. Ces signatures ont été conçues dans l'objectif de permettre une meilleure appréciation de l'agressivité tumorale et d'éviter, pour certaines patientes, une CTA inutile et toxique. **Cependant, l'œil et le savoir-faire du pathologiste restent indispensables à une prise en charge optimale des patientes atteintes d'un cancer du sein et c'est dans les situations cliniques où la prise de décision est jugée difficile que la plupart des équipes peuvent demander un test génomique pour aider à la décision.**

Dans ce contexte, nous avons prospectivement évalué l'impact de la signature PAM50 / Prosigna® au sein de notre institution sur la décision du TSA des patientes : HTA seule ou HTA + CTA.

Une première remarque et point de discussion est que l'on doit se référer **à des critères de prescription stricts de ces SM (algorithmes décisionnels) encadrés par la RCP et les guidelines**. On doit aussi se référer au rapport HAS, publié en février 2019, limitant considérablement en France, le champ de prescription des SM.

Dans notre étude, 200 femmes atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2-, de grade 2 et de taille comprise entre 10 et 50 mm (sauf exception) ont été enrôlées entre mars 2016 et juin 2019, en accord avec les règles de prescription établies.

- Parmi notre population, 18 (9%) et 10 patientes (5%) ne présentaient pas un carcinome infiltrant NST mais lobulaire ou de tout autre sous type histologique respectivement, nous invitant à l'avenir à plus de rigueur car ce test, comme les autres SM, n'est pas validé pour les sous-types histologiques autres que canalaire et lobulaire, avec des données plus limitées pour ces derniers.
- Une proportion non négligeable des patientes (40%) n'était pas ménopausée. Même si la signature Prosigna® a été développée initialement chez des femmes qui l'étaient, des données ultérieures permettent de ne pas restreindre la prescription à ces dernières (179)

en tenant compte toutefois dans la décision ultime, que le bénéfice individuel d'une CTA varie très certainement selon ce statut (effet des cytotoxiques *via* l'insuffisance ovarienne voire la castration qu'ils peuvent entrainer) (121).

- Toutes les patientes, sauf une, avaient une atteinte ganglionnaire axillaire ≤ au pN1a. Au-delà d'une taille > 50 mm et / ou de 4N+, le risque de rechute est évidemment élevé et une SM pour préciser le pronostic est de fait, parfaitement inutile.

Trois études observationnelles comme la nôtre mais multicentriques, ont été publiées rapportant l'impact de la signature Prosigna® / PAM50 sur la décision du TSA « dans la vraie vie », incluant toutes des patientes exclusivement ménopausées, ayant des tumeurs RE+ / HER2-, pN0, en grande majorité pT1 et RP+ (**tableau 15**) : une étude espagnole (172) et une étude allemande (170), publiées en 2016, incluant respectivement 200 et 198 patientes ainsi qu'une étude française (171), publiée en 2017, comptant 200 patientes.

Prosigna® (PAM50) permet, contrairement aux autres SM, **la reconnaissance des sous-types moléculaires** : luminale A, luminale B, HER2-enrichi et Basal-like en plus du calcul du risque de rechute à distance en combinant les paramètres biologiques de la classification intrinsèque à un score de prolifération, à la taille tumorale et au statut pN. Il est donc important de souligner que le risque estimé de rechute à distance à 10 ans est légèrement surestimé dans notre série, pour les patientes pNmi (n = 20) car ces dernières ont été considérées pour le calcul du risque comme des pN1a (1N+). Cela a été bien rapporté par l'équipe de Marseille lors du SABCS 2018 (référence : Charafe-Jauffret E *et al* SABCS 2018, P3 - 11 - 10). Dans cette série de 655 tests Prosigna® / PAM50, 99 patientes étaient pNmi : que la tumeur soit luminale A ou B, les auteurs ont rapporté un changement de catégorie de risque dans 59 et 55% des cas respectivement selon que l'on rentre la donnée pN0 ou 1N+. Nous en tenons compte dans la réflexion thérapeutique et le rendu du résultat à la patiente.

Tableau 15 : **Comparaison entre les études**

	Études			
Caractéristiques	Martin *et al* (172)	Wuerstlein *et al* (170)	Hequet *et al* (171)	IUCT-O
N =	200	198	200	200
Age médian	NR	64 [44 - 81]	61.9	57 [30 - 79]
Taille tumorale				
pT1	162 (81%)	152 (76.8%)	158 (79%)	123 (61.5%)
pT2	38 (19%)	46 (23.2%)	42 (21%)	72 (36%)
>pT2	0	0	0	5 (2.5%)
Envahissement ganglionnaire				
pN0	200	198	200	144 (72%)
pN+	0	0	0	56 (28%)
Sous-type IHC				
Lum A-like	115 (57.5%)	125 (63.1%)	126 (64%)	29 (14.5%)
Lum B-like	85 (42.5%)	71 (35.8%)	70 (36%)	171 (85.5%)
Sous-type PAM				
Lum A	129 (64.5%)	115 (58.1%)	114 (58.2%)	90 (45%)
Lum B	66 (33%)	79 (39.9%)	79 (40.3%)	110 (55%)
HER2-enriched	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Basal-like	2 (1%)	3 (1.5%)	2 (1%)	0
Concordance	63.2%	71.7%	72% (kappa = 0.43)	59.5 % (kappa = 0.128)
ROR				
Bas	101 (50.5%)	85 (42.9%)	88 (45.4%)	33 (16.5%)
Intermédiaire	66 (33%)	70 (35.4%)	66 (34%)	75 (37.5%)
Élevé	33 (16.5%)	43 (21.7%)	40 (20.6%)	92 (46%)
Modification thérapeutique				
N =	40 (20%)	27 (13.6%)	34 (18%)	74 (37%)
Désescalade	22 (11%)	22 (11.1%)	9 (5%)	26 (13%)
Escalade	18 (9%)	5 (2%)	25 13%)	48 (24%)

Dans les 3 études précédemment citées, comme dans la nôtre, **la concordance de classification des sous-types moléculaires en luminale A et B est loin d'être la même, entre une définition en IHC et la PAM50**. Cela démontre que la classification des sous-types basée sur l'IHC est sous-optimale et peut contribuer à une mauvaise estimation du risque d'une patiente. De plus, il apparait que les tumeurs luminales A (PAM50) ne sont pas sensibles aux chimiothérapies (180) mais plus que les tumeurs luminales B à une HT seule, y compris chez les femmes non ménopausées (165, 181, 182). A l'inverse, l'histoire naturelle des tumeurs luminales B (et autres sous types moléculaires) est impactée en termes de SSR et de SG par des chimiothérapies adjuvantes et non les tumeurs luminales A (179, 183). Par conséquent, une détermination correcte du sous-type de tumeur peut contribuer à la décision d'épargner une chimiothérapie inutile ou inversement en plus de la détermination du groupe de risque de rechute. Dans notre série, un TSA par HTA + CTA a été envisagé pour seulement 12 patientes sur 90 ayant une tumeur luminale A, car elles avaient pour 11 d'entre elles un ROR élevé (décision à posteriori discutable, peut être qu'une HTA de longue durée pourrait être envisagée à la place ?) alors qu'il a été proposé à 98 des 110 patientes ayant une tumeur luminale B (pour les 12 autres seule une HTA a été proposée, car elles avaient un ROR bas ou intermédiaire). Cette notion pèse également dans le poids de la décision du TSA dans les 3 autres études.
Dans notre étude, la concordance entre définition immunohistochimique et la PAM50 en sous-type moléculaire est de 60%, soit légèrement inférieure à ce qui a été rapporté dans les 3 autres études (63.2%, 71.7% et 72% respectivement pour l'étude espagnole, allemande et française). Soulignons toutefois, que premièrement nous n'avons pas utilisé strictement la même définition pour la classification en IHC du sous type moléculaire puisque nous avons considéré le seuil de 14% du Ki67 et non 20% selon la publication de Cheang (76) et que deuxièmement, notre série contient une large majorité de tumeurs avec un Ki67 > 14% (80%) contrairement aux trois autres études dans lesquelles il y a tout autant de tumeurs avec un Ki67 > que < à 14% (indications retenues du test différentes).

Comme dans les études précédentes, **la disponibilité des résultats du test Prosigna® a accru la confiance des médecins dans leurs décisions de TSA** dans près de deux tiers des cas (63%), indiquant la valeur pour les équipes de connaître à la fois le score ROR et le sous-type intrinsèque pour la prise de décision difficile. En parallèle, dans notre expérience, cette confiance a amené les médecins à modifier leurs plans de traitement adjuvant pour un peu plus d'un tiers des patientes (37%):

- moins souvent dans le sens d'une désescalade (13%), c'est-à-dire une proposition *in fine* d'HTA seule,
- que d'une escalade (24%), c'est-à-dire une proposition *in fine* d'un traitement complet et non d'une HTA seule.

On se rend compte qu'à la fois la classification moléculaire et l'attribution du groupe à risque sont prises en compte dans la décision finale. Une HTA seule n'a été proposée à aucune patiente du groupe « haut risque ». Les 48 patientes pour lesquelles une CTA a, *in fine*, été envisagée avaient en très grande majorité (n = 44) une tumeur luminale B, à haut risque (n = 37) ou à risque intermédiaire (n = 7) alors que les 26 patientes pour lesquelles une désescalade a été envisagée avaient pour la plupart une tumeur luminale A (n = 23), de bas risque (n = 23) ou à risque intermédiaire (n = 3) de rechute.
Par rapport aux 3 études citées, la SM a induit, dans notre expérience, davantage de changements dans la décision du traitement systémique adjuvant initialement prise et plus souvent dans le sens d'une escalade comme pour la série rapportée par Hequet, contrairement aux deux autres (**tableau 15**). Deux explications : d'une part les indications du test PAM50 / Prosigna® qui n'étaient pas les mêmes selon les séries et d'autre part l'hétérogénéité des décisions qui peuvent être prises pour des situations cliniques difficiles selon les Instituts, les régions et les pays (184, 185).

En effet : une enquête française (95), réalisée en 2014, visait à recueillir les décisions thérapeutiques de 353 oncologues, radiothérapeutes et chirurgiens dans la prise en charge du CSL à travers 4 cas cliniques :

- premier cas : patiente de 58 ans présentant une tumeur RH+ / HER2-, NST, de 22 mm, pN0, de grade 2 (3 - 2 - 1), RE 80 %, RP 60 %, Ki67 à 18 %
- deuxième cas : patiente de 58 ans présentant un carcinome lobulaire infiltrant RH+ / HER2- de 40 mm, pN0, de grade 2 (3 - 2 - 1), RE 90 %, RP 80 %, Ki67 à 4 %
- troisième cas : patiente de 48 ans, présentant un carcinome RH+ / HER2-, NST, de 18 mm, pN1mi, de grade 2 (2 - 2 - 2), RE 80 %, RP 0 %, Ki67 à 18 %
- quatrième cas : femme âgée de 52 ans, présentant un carcinome RH+ / HER2-, NST, de 18 mm, de grade 1 (2 - 2 - 1), pN1a, RE 80 %, RP 30 %, Ki67 8 %.

Une CTA (en plus d'une HTA) était envisagée dans 69%, 52%, 94% et 83% des cas respectifs. Ce taux différait selon les catégories médicales. Ces cas cliniques sont représentatifs en grande

partie de notre population et reflètent les habitudes des différents centres. Les référentiels internationaux, nationaux, régionaux ou locaux ne permettent pas de répondre de façon homogène, laissant place aux « habitudes » des centres (plutôt HTA + CTA ou HTA seule).
Point important, Hequet *et al* (170) a rapporté, dans son étude, que la **disponibilité des résultats du test Prosigna® a diminué l'anxiété des patientes à propos de la thérapie adjuvante choisie**. De plus, il a amélioré le bien-être émotionnel et plusieurs composantes du questionnaire DCS (Decisional Conflict Scale), qui mesure les perceptions personnelles de l'incertitude dans le choix des options. **Cela démontre que les résultats du test Prosigna® ont un impact psychosocial global positif sur les patientes**. Cependant, dans notre étude, 15 patientes présentant une tumeur luminale B, dont 7 avec un ROR intermédiaire et 8 avec un ROR élevé, ont refusé la CTA, malgré l'explication fournie en consultation d'annonce.

Le caractère monocentrique, observationnel et non randomisé de notre étude constitue une des limites. De plus nous n'avons pas réalisé de contrôle de la signature génomique dans un autre centre.
La modification de décision thérapeutique adjuvante induite par le résultat du test multigénique, n'aura de sens que si elle s'accompagne d'une utilité clinique, c'est-à-dire d'une absence de récidive, principalement à distance. Nous n'avons pas encore le recul suffisant pour recueillir les évènements dans notre série.

Au total, 4 et même à présent 5 SM sont disponibles pour aider à la décision du TSA des CSL RH+ / HER2-. Leur valeur analytique et leur capacité à prédire la survie (= valeur pronostique) ne font pas de doute, étayées par de nombreuses preuves. Même si chacune de ces SM repose sur un ensemble différent de gènes, leur capacité à définir le pronostic des patientes est relativement similaire pour une même tumeur si l'on tient compte des études publiées (161, 186, 187), même s'il existe quelques discordances. L'étude de Dowsett *et al* (161) rappelle aussi l'importance d'une analyse immunohistochimique complète, standardisée et réalisée par des pathologistes entrainés dès lors qu'il s'agit de tumeurs de pronostic intermédiaire. C'est davantage sur leur utilité clinique (c'est-à-dire leur capacité à impacter la décision de TSA) que se concentrent aujourd'hui les polémiques. Ces SM apportent-elles vraiment un avantage sur la prise de décision basée sur les CCPU ? Permettent-elles d'épargner plus de CTA sans mettre en péril la survie des patientes ? Aucune étude prospective bien construite ne permet à ce jour de répondre à ces deux questions avec un haut niveau de preuve. Peuvent-elles alléger ou au contraire alourdir la charge financière qui pèse sur notre système de santé ? Pourra-t-on élargir

leur utilisation aux modalités d'HTA et aux traitements à venir (en particulier, aux inhibiteurs de CDK4 - 6) ? L'avenir nous réservera-t-il et on l'espère enfin, des signatures prédictives de réponse aux différentes modalités thérapeutiques disponibles ?

Conclusion et perspectives

L'utilisation des SM, par leur valeur pronostique, dans la prise en charge du CSL RE+ / HER2-, en association avec les CCPU, permet d'affiner le choix du traitement systémique adjuvant (hormonothérapie seule *versus* hormonothérapie + chimiothérapie) des patientes présentant un risque intermédiaire. Cependant, les données actuelles de la littérature ne permettent pas encore de répondre à toutes les questions, notamment de bâtir une stratégie thérapeutique solide autour d'elles.

Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, à l'IUCT - O mesurant l'apport de la SM Prosigna® / PAM50 dans l'aide à la décision thérapeutique lors des RCP et de la consultation d'annonce chez des patientes présentant un CSL RE+ / HER2- à risque jugé intermédiaire à partir des données clinico-pathologiques usuelles. Cette étude s'ajoute aux trois études déjà publiées ayant le même objectif. Notre étude a mis en évidence une modification thérapeutique dans 37% des cas, après connaissance des résultats du test PAM50 / Prosigna®, qui a été le plus souvent dans le sens d'une escalade que d'une désescalade thérapeutique. En consultation d'annonce, les résultats des SM doivent être fournis et surtout expliqués avec loyauté à la patiente concernée.

Ce travail a été présenté sous la forme d'un poster lors du congrès tenu à San Antonio en décembre 2019, cf. **annexe 5**.

Il sera également regroupé pour publication à des séries françaises avec méthodologie de recueil des données équivalentes, notamment celles de l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille et du Centre Oscar Lambret de Lille.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
E. SERRANO
16.12.2019

Pr. Jean-Pierre DELORD
Directeur des Affaires Médicales
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD
IUCT-ONCOPOLE
RPPS 10002903382 - Finess 31 078 2347
Tél. 05 31 15 50 01 - Fax 05 31 15 50 02

Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Mamounas EP, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience. J Surg Oncol. juill 2014;110(1):45-50.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet Lond Engl. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet Lond Engl. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
5. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014;106(5).
6. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast Edinb Scotl. nov 2015;24 Suppl 2:S149-153.
7. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. JAMA Cardiol. 01 2017;2(1):88-93.
8. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, Austin PC, et al. Breast Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 01 2016;34(19):2239-46.
9. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 17 avr 2008;358(16):1663-71.
10. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. BMC Cancer. 21 févr 2008;8:56.
11. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Evaluation of the Incidence of Hematologic Malignant Neoplasms Among Breast Cancer Survivors in France. JAMA Netw Open. 4 janv 2019;2(1):e187147.
12. Jabagi MJ, Goncalves A, Vey N, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Risk of Hematologic Malignant Neoplasms after Postoperative Treatment of Breast Cancer. Cancers. 29 sept 2019;11(10).
13. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 nov 2011;29(32):4273-8.
14. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 févr 2001;19(4):980-91.
15. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al.

Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2005;23(12):2716-25.
16. Gray E, Marti J, Brewster DH, Wyatt JC, Hall PS, SATURNE Advisory Group. Independent validation of the PREDICT breast cancer prognosis prediction tool in 45,789 patients using Scottish Cancer Registry data. Br J Cancer. 2018;119(7):808-14.
17. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, Nolan CC, et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. Br J Cancer. 2 avr 2014;110(7):1688-97.
18. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. août 2000;406(6797):747-52.
19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 24 juin 2019;
20. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2 août 2019;
21. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2019;37(22):1956-64.
22. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. févr 2019;17(2):118-26.
23. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 1 mai 2019;17(5.5):552-5.
24. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18(12):1579-89.
25. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. avr 2016;66(2):115-32.
26. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet Lond Engl. 27 mai 2000;355(9218):1869-74.
27. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. BMJ. 19 févr 2000;320(7233):474-8.
28. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 1 mai 2007;109(9):1721-8.
29. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juill 2008;26(20):3324-30.
30. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. J Am Coll Surg. mars 2009;208(3):341-7.
31. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PloS One. 11 nov

2009;4(11):e7695.
32. Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. oct 2010;21(10):1974-81.
33. Zhang X, Yang J, Cai H, Ye Y. Young age is an independent adverse prognostic factor in early stage breast cancer: a population-based study. Cancer Manag Res. 2018;10:4005-18.
34. Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, Reyal F, Classe JM, Cohen M, et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. Breast Edinb Scotl. oct 2016;29:109-16.
35. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. avr 2010;21(4):723-8.
36. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. N Engl J Med. 28 août 1986;315(9):559-63.
37. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. Br J Cancer. 1997;75(9):1318-23.
38. Kim E-K, Noh WC, Han W, Noh D-Y. Prognostic significance of young age (<35 years) by subtype based on ER, PR, and HER2 status in breast cancer: a nationwide registry-based study. World J Surg. juin 2011;35(6):1244-53.
39. Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Voogd AC, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen G a. P, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 2005;41(5):779-85.
40. West DW, Satariano WA, Ragland DR, Hiatt RA. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. Ann Epidemiol. sept 1996;6(5):413-9.
41. Howlader N, Mariotto AB, Woloshin S, Schwartz LM. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. J Natl Cancer Inst Monogr. nov 2014;2014(49):255-64.
42. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juill 2014;32(19):2010-7.
43. Hoogerduijn JG, Buurman BM, Korevaar JC, Grobbee DE, de Rooij SE, Schuurmans MJ. The prediction of functional decline in older hospitalised patients. Age Ageing. mai 2012;41(3):381-7.
44. Cho H, Mariotto AB, Mann BS, Klabunde CN, Feuer EJ. Assessing non-cancer-related health status of US cancer patients: other-cause survival and comorbidity prevalence. Am J Epidemiol. 1 août 2013;178(3):339-49.
45. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. JAMA. 21 oct 2009;302(15):1685-92.
46. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. Ann Intern Med. 15 mars 1996;124(6):577-84.
47. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2003;21(19):3580-7.
48. Fung F, Cornacchi SD, Vanniyasingam T, Dao D, Thabane L, Simunovic M, et al. Predictors of 5-year local, regional, and distant recurrent events in a population-based cohort of breast cancer patients. Am J Surg. févr 2017;213(2):418-25.

49. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1 janv 1989;63(1):181-7.
50. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. sept 1989;7(9):1239-51.
51. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer. juin 1984;49(6):709-15.
52. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. PloS One. 2017;12(12):e0189127.
53. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol. 1989;5(2):102-10.
54. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer. 15 avr 1983;51(8):1333-8.
55. 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.
56. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. N Engl J Med. 3 févr 2011;364(5):412-21.
57. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. Acta Oncol Stockh Swed. 2001;40(2-3):253-81.
58. Paoletti C, Hayes DF. Molecular testing in breast cancer. Annu Rev Med. 2014;65:95-110.
59. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. Ann Surg Oncol. oct 2009;16(10):2705-10.
60. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. févr 2006;42(3):357-62.
61. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. Ann Surg. août 2004;240(2):306-12.
62. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mai 1992;10(5):696-705.
63. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. nov 1991;19(5):403-10.
64. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. J Clin Oncol. juill 2008;26(19):3153-8.
65. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, et al. ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. janv 2010;46(1):56-71.

66. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. Ann Surg. janv 2002;235(1):10-26.
67. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mai 2000;18(10):2059-69.
68. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2007;25(30):4772-8.
69. [Molecular taxonomy of luminal breast cancer in 2015]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26118875
70. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 16 nov 2011;103(22):1656-64.
71. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer. 21 mai 2007;96(10):1504-13.
72. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol. févr 2010;11(2):174-83.
73. Luporsi E, André F, Spyratos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat. avr 2012;132(3):895-915.
74. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delaloge S. Ki67--no evidence for its use in node-positive breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. mai 2015;12(5):296-301.
75. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2011;22(8):1736-47.
76. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 20 mai 2009;101(10):736-50.
77. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2013;24(9):2206-23.
78. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2015;26(8):1533-46.
79. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, et al. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. PloS One. 2012;7(5):e37379.
80. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res BCR. 2008;10(4):R65.
81. Rossi L, Laas E, Mallon P, Vincent-Salomon A, Guinebretiere J-M, Lerebours F, et al. Prognostic impact of discrepant Ki67 and mitotic index on hormone receptor-positive, HER2-negative breast carcinoma. Br J Cancer. 29 sept 2015;113(7):996-1002.

82. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verriele V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2009;27(17):2809-15.
83. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. Pathology (Phila). févr 2017;49(2):166-71.
84. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyratos F, Basuyau JP, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. Br J Cancer. juin 1996;73(12):1545-51.
85. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Res BCR. 2007;9(1):R6.
86. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mai 2006;17(5):818-26.
87. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2006;24(11):1656-64.
88. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet Lond Engl. 16 mai 1998;351(9114):1451-67.
89. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Oncol Pract. juill 2010;6(4):195-7.
90. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
91. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mars 2008;26(7):1059-65.
92. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 juill 2003;100(14):8418-23.
93. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 11 sept 2001;98(19):10869-74.
94. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 janv 2013;31(2):203-9.
95. Fekih M, Petit T, Zarca D, Guinebretière J-M, André F, Pierga J-Y, et al. Utilisation de référentiels et hétérogénéité décisionnelle des indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, HER2-négatifs: résultats d'un sondage national en France**Les résultats de cette enquête ont été présentés oralement lors du cours supérieur sur le cancer du sein de Saint-Paul-de-Vence 2013. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2014;101(10):918-24.
96. Joensuu H, Pylkkänen L, Toikkanen S. Long-term survival in node-positive breast cancer treated by locoregional therapy alone. Br J Cancer. sept 1998;78(6):795-9.
97. Metzger Filho O, Ignatiadis M, Sotiriou C. Genomic Grade Index: An important tool

for assessing breast cancer tumor grade and prognosis. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2011;77(1):20-9.
98. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 09 2017;377(19):1836-46.
99. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P, et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess Winch Engl. oct 2013;17(44):1-302.
100. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Macmillan RD, Morgan D a. L, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2007;43(10):1548-55.
101. Soria D, Garibaldi JM, Ambrogi F, Green AR, Powe D, Rakha E, et al. A methodology to identify consensus classes from clustering algorithms applied to immunohistochemical data from breast cancer patients. Comput Biol Med. mars 2010;40(3):318-30.
102. Green AR, Soria D, Powe DG, Nolan CC, Aleskandarany M, Szász MA, et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+) predicts risk of distant metastases in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016;157(1):65-75.
103. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Res BCR. 2010;12(1):R1.
104. Bartlett JMS, Christiansen J, Gustavson M, Rimm DL, Piper T, van de Velde CJH, et al. Validation of the IHC4 Breast Cancer Prognostic Algorithm Using Multiple Approaches on the Multinational TEAM Clinical Trial. Arch Pathol Lab Med. janv 2016;140(1):66-74.
105. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. déc 2010;11(12):1135-41.
106. Lakhanpal R, Sestak I, Shadbolt B, Bennett GM, Brown M, Phillips T, et al. IHC4 score plus clinical treatment score predicts locoregional recurrence in early breast cancer. Breast Edinb Scotl. oct 2016;29:147-52.
107. Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. Breast Cancer Res BCR. 27 janv 2015;17:11.
108. Ma X-J, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 mai 2008;14(9):2601-8.
109. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol. oct 2013;14(11):1067-76.
110. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 30 déc 2004;351(27):2817-26.
111. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Cancer. 1 juill 2010;116(13):3112-8.
112. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2010;28(11):1829-34.

113. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat. mai 2011;127(1):133-42.
114. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2010;28(10):1677-83.
115. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 août 2006;24(23):3726-34.
116. 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.
117. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2008;26(25):4063-71.
118. Cronin M, Sangli C, Liu M-L, Pho M, Dutta D, Nguyen A, et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Chem. juin 2007;53(6):1084-91.
119. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 2016;34(20):2341-9.
120. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Soussan-Gutman L, Ben-Baruch N, Bareket-Samish A, et al. Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. Npj Breast Cancer. déc 2017;3(1):33.
121. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 12 juill 2018;379(2):111-21.
122. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 19 nov 2015;373(21):2005-14.
123. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA. 26 déc 2012;308(24):2594-604.
124. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. Breast Cancer Res Treat. oct 2017;165(3):573-83.
125. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2010;28(10):1671-6.
126. Pérez Ramírez S, Del Monte-Millán M, López-Tarruella S, Martínez Jáñez N, Márquez-Rodas I, Lobo Samper F, et al. Prospective, multicenter study on the economic and

clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region: the PREGECAM registry experience. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 12 juill 2019;
127. Dieci MV, Guarneri V, Zustovich F, Mion M, Morandi P, Bria E, et al. Impact of 21-Gene Breast Cancer Assay on Treatment Decision for Patients with T1-T3, N0-N1, Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer: Final Results of the Prospective Multicenter ROXANE Study. The Oncologist. 31 mai 2019;
128. Curtit E, Vannetzel J-M, Darmon J-C, Roche S, Bourgeois H, Dewas S, et al. Results of PONDx, a prospective multicenter study of the Oncotype DX® breast cancer assay: Real-life utilization and decision impact in French clinical practice. Breast Edinb Scotl. avr 2019;44:39-45.
129. Rutter CE, Yao X, Mancini BR, Aminawung JA, Chagpar AB, Saglam O, et al. Influence of a 21-Gene Recurrence Score Assay on Chemotherapy Delivery in Breast Cancer. Clin Breast Cancer. févr 2016;16(1):59-62.
130. Ramsey SD, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J, et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating oncotypeDX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. Contemp Clin Trials. janv 2013;34(1):1-9.
131. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 31 janv 2002;415(6871):530-6.
132. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med. 19 déc 2002;347(25):1999-2009.
133. Mook S, Bonnefoi H, Pruneri G, Larsimont D, Jaskiewicz J, Sabadell MD, et al. Daily clinical practice of fresh tumour tissue freezing and gene expression profiling; logistics pilot study preceding the MINDACT trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mai 2009;45(7):1201-8.
134. Tian S, Roepman P, van't Veer LJ, Bernards R, de Snoo F, Glas AM. Biological Functions of the Genes in the Mammaprint Breast Cancer Profile Reflect the Hallmarks of Cancer. Biomark Insights. 28 nov 2010;5:129-38.
135. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study: Breast Cancer Prognosis and RASTER Study. Int J Cancer. 15 août 2013;133(4):929-36.
136. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DSA, van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. oct 2009;117(3):483-95.
137. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. avr 2010;21(4):717-22.
138. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 6 sept 2006;98(17):1183-92.
139. 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.
140. Wuerstlein R, Kates R, Gluz O, Grischke EM, Schem C, Thill M, et al. Strong impact of MammaPrint and BluePrint on treatment decisions in luminal early breast cancer: results of the WSG-PRIMe study. Breast Cancer Res Treat. juin 2019;175(2):389-99.
141. Kuijer A, Straver M, den Dekker B, van Bommel ACM, Elias SG, Smorenburg CH, et

al. Impact of 70-Gene Signature Use on Adjuvant Chemotherapy Decisions in Patients With Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 2017;35(24):2814-9.
142. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 sept 2011;17(18):6012-20.
143. Brase JC, Kronenwett R, Petry C, Denkert C, Schmidt M. From High-Throughput Microarray-Based Screening to Clinical Application: The Development of a Second Generation Multigene Test for Breast Cancer Prognosis. Microarrays Basel Switz. 29 août 2013;2(3):243-64.
144. Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 mars 2003;21(6):984-90.
145. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. The Lancet. août 2005;366(9484):455-62.
146. Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 juill 2019;25(13):3865-72.
147. Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. Virchows Arch Int J Pathol. mars 2012;460(3):251-9.
148. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. BMC Cancer. 5 oct 2012;12:456.
149. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2− breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res. avr 2014;16(2):R38.
150. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mars 2013;24(3):640-7.
151. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. J Natl Cancer Inst. 2016;108(11).
152. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 avr 2018;4(4):545-53.
153. Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer K-J, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. PloS One. 2013;8(6):e68252.
154. Jaafar H, Bashir MA, Taher A, Qawasmeh K, Jaloudi M. Impact of Oncotype DX testing on adjuvant treatment decisions in patients with early breast cancer: a single-center study in the United Arab Emirates. Asia Pac J Clin Oncol. déc 2014;10(4):354-60.

155. Gligorov J, Pivot XB, Jacot W, Naman HL, Spaeth D, Misset J-L, et al. Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. The Oncologist. août 2015;20(8):873-9.
156. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2009;27(8):1160-7.
157. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N, Mejia JA, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 sept 2006;24(26):4236-44.
158. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 nov 2010;16(21):5222-32.
159. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2014;25(2):339-45.
160. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. BMC Cancer. 13 mars 2014;14:177.
161. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2013;31(22):2783-90.
162. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 2018;36(8):735-40.
163. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2015;33(8):916-22.
164. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 mars 2014;20(5):1298-305.
165. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, Lien TG, Aaserud M, Sveli MAT, et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. Breast Cancer Res BCR. 14 nov 2017;19(1):120.
166. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2015;26(8):1685-91.

167. Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, Cherbavaz DB, Sing AP, Baehner FL, et al. A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score and the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. Adv Ther. déc 2015;32(12):1237-47.
168. 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 [Internet]. déc 2015 [cité 29 juill 2018];8(1). Disponible sur: http://bmcmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-015-0129-6
169. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2 oct 2013;105(19):1504-11.
170. Wuerstlein R, Sotlar K, Gluz O, Otremba B, von Schumann R, Witzel I, et al. The West German Study Group Breast Cancer Intrinsic Subtype study: a prospective multicenter decision impact study utilizing the Prosigna assay for adjuvant treatment decision-making in estrogen-receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1217-24.
171. Hequet D, Callens C, Gentien D, Albaud B, Mouret-Reynier M-A, Dubot C, et al. Prospective, multicenter French study evaluating the clinical impact of the Breast Cancer Intrinsic Subtype-Prosigna® Test in the management of early-stage breast cancers. PloS One. 2017;12(10):e0185753.
172. Martín M, González-Rivera M, Morales S, de la Haba-Rodriguez J, González-Cortijo L, Manso L, et al. Prospective study of the impact of the Prosigna assay on adjuvant clinical decision-making in unselected patients with estrogen receptor positive, human epidermal growth factor receptor negative, node negative early-stage breast cancer. Curr Med Res Opin. juin 2015;31(6):1129-37.
173. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2007;25(15):2127-32.
174. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2017;28(11):2901-5.
175. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. déc 2015;26(12):2505-6.
176. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, van de Velde CJH, Liefers G-J, et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. sept 2014;40(8):1005-18.
177. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. J Natl Cancer Inst. 2016;108(9).
178. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50.
179. Jensen M-B, Lænkholm A-V, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. Breast Cancer Res BCR. 27 2018;20(1):79.

180. Nielsen TO, Jensen M-B, Burugu S, Gao D, Jørgensen CLT, Balslev E, et al. High-Risk Premenopausal Luminal A Breast Cancer Patients Derive no Benefit from Adjuvant Cyclophosphamide-based Chemotherapy: Results from the DBCG77B Clinical Trial. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 févr 2017;23(4):946-53.
181. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 août 2012;18(16):4465-72.
182. Prat A, Lluch A, Turnbull AK, Dunbier AK, Calvo L, Albanell J, et al. A PAM50-Based Chemoendocrine Score for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer with an Intermediate Risk of Relapse. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 juin 2017;23(12):3035-44.
183. Cheang MCU, Voduc KD, Tu D, Jiang S, Leung S, Chia SK, et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 avr 2012;18(8):2402-12.
184. R. Ferreira A, Palha A, Correia L, Filipe P, Rodrigues V, Costa L, et al. Variation in type of adjuvant chemotherapy received among patients with stage I breast cancer: A multi-institutional Portuguese cohort study. The Breast. oct 2016;29:68-73.
185. Hsieh JC-F, Cramb SM, McGree JM, Dunn NAM, Baade PD, Mengersen KL. Geographic variation in the intended choice of adjuvant treatments for women diagnosed with screen-detected breast cancer in Queensland. BMC Public Health. 2 déc 2015;15:1204.
186. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med. 10 août 2006;355(6):560-9.
187. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, Wang B, Ebbert MTW, Bastien RRL, et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX®) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier^{TM} in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. The Oncologist. 2012;17(4):492-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de résultat rendus par Oncotype DX® pour les patientes pN0 et pN1a

Genomic Health

oncotypeDX Breast Recurrence Score

Oncotype DX Breast Recurrence Score® Report

Node Negative

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3130** Report Date: **04-Sep-2018**

Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**

Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**

Recurrence Score® Result (RS)

20

Distant Recurrence Risk at 9 Years

With AI or TAM Alone

6%

TAILORx

Absolute Chemotherapy Benefit*

RS 11-25 All Ages

<1%

TAILORx

AI = Aromatase Inhibitor / TAM = Tamoxifen

*Exploratory Subgroup Analysis for TAILORx and NSABP B-20: Absolute Chemotherapy (CT) Benefit by Age and RS

Age	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 years	No CT Benefit (<1%)				>15% CT Benefit
≤50 years	No CT Benefit (<1%)		~1.6% CT Benefit	~6.5% CT Benefit	>15% CT Benefit

Quantitative Single-Gene Scores

11.5 ER Positive

<3.7 6.5 ≥12.5

5.7 PR Positive

<3.2 5.5 ≥10.0

9.2 HER2 Negative

<7.6 10.7 11.5 ≥13.0

Laboratory Director(s): S. Shak, MD; F. Baehner, MD; H. Bailey, MD & P. Joseph, MD

Genomic Health, Inc., 301 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, USA - CLIA Number 05D1018272

This test was developed and its performance characteristics determined by Genomic Health, Inc. It has not been cleared or approved by the FDA, nor is it currently required to be. The laboratory is regulated under CLIA as qualified to perform high-complexity testing. This test is used for clinical purposes. It should not be regarded as investigational or for research.

Page 1 of 2

GH004 Rev032 USA/Canada +1.866.ONCOTYPE (+1.866.662.6897) www.oncotypeiq.com/contact

© 2004-2018 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

SAMPLE

Genomic Health

oncotypeDX
Breast Recurrence Score

Oncotype DX Breast Recurrence Score® Report

Node Negative

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3130** Report Date: **04-Sep-2018**

Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**

Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**

Medical Record/Patient #: **1234567-01** Client: **Community Medical Center**

Date of Collection: **20-Aug-2018**

Specimen Received: **22-Aug-2018**

Additional Recipient: **Dr. First-Name I. Recipient-Physician-Last-Name**

Pathologist: **Dr. First-Name I. Pathologist-Last-Name**

The Oncotype DX Breast Recurrence Score test uses RT-PCR to determine the expression of a panel of 21 genes (16 cancer-related, 5 reference) in tumor tissue.

The Oncotype DX Breast Recurrence Score test uses RT-PCR to provide prognostic and predictive information to guide the systemic treatment decisions with hormonal therapy and/or chemotherapy for patients diagnosed with ER+, HER2- invasive breast cancer. Decisions on treatment should also be based on independent medical judgment of the treating physician taking into consideration all available information concerning the patient's medical condition, including other pathological tests, in accordance with your communities' standard of care.

The **Recurrence Score Result (RS)**, which ranges from 0-100, is calculated from the quantitative RT-PCR analysis of the 21 genes.

The **Distant Recurrence Risk** at 9 Years (Prognosis), in patients with N-, ER+ breast cancer treated with endocrine therapy alone, is provided by the TAILORx[1] trial for RS 0-25 and by the NSABP B-14[2] trial for RS 26-100. Risk is for individual RS results. The 95% confidence intervals for distant recurrence at 9 years are ±2% or less for RS 0-22, and range from ±3% to ±11% as RS increases from 23-50. The TAILORx trial enrolled 10,273 patients and 5,018 patients with RS 0-25 were treated with endocrine therapy (tamoxifen or an aromatase inhibitor) alone. The NSABP B-14 trial enrolled 668 patients who were treated with tamoxifen alone.

The **Absolute Benefit of Chemotherapy** for all ages is provided by the TAILORx trial for RS 11-25 and by the NSABP B-20[3] trial for RS 0-10 and RS 26-100. Results for the reduction in distant recurrence at 9 years are for the TAILORx-defined RS groups 0-10, 11-25, and 26-100. TAILORx trial enrolled 10,273 patients and 6,711 were randomized to endocrine therapy (tamoxifen or an aromatase inhibitor) alone or endocrine therapy plus chemotherapy (including anthracyclines and/or taxanes). The NSABP B-20 clinical trial enrolled 651 patients who were randomized to treatment with tamoxifen alone or tamoxifen plus CMF/MF chemotherapy. The magnitude of the absolute benefit of chemotherapy was ~6% at RS 26, and increased as the RS results increased from 26-100, with an average absolute benefit of ~24% and a conservative group estimate of >15% based on the width of the confidence intervals.

Exploratory Subgroup Analysis for TAILORx and NSABP B-20 indicate that RS and age are the strongest predictors of chemotherapy benefit. The absolute reduction of distant recurrence from chemotherapy for patients >50 years and ≤50 years is shown here for RS groups: 11-15, 16-20, and 21-25 from TAILORx, and 0-10 and 26-100 from NSABP B-20.

Quantitative Single-Gene Scores for quality control. The Oncotype DX test uses quantitative RT-PCR to determine the RNA expression of ER, PR, and HER2, using the published validated cut-offs[4]. The standard deviations of single-gene results are less than 0.5 units. The RT-PCR single-gene results may differ from ER, PR, or HER2 results reported using other methods or reported by other laboratories.

SAMPLE

References:
1. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018.; ECOG and Genomic Health (data on file). 2. Paik et al. *N Engl J Med.* 2004. 3. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006.; Sparano and Paik *J Clin Oncol.* 2008.
4. Badve et al. *J Clin Oncol.* 2008.; Baehner et al. *J Clin Oncol.* 2010.

Join other breast cancer patients to learn about genomics and help transform patient care: MyOncotype.com

© 2004-2018 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

Genomic Health

oncotypeDX
Breast Recurrence Score

Oncotype DX Breast Recurrence Score® Report

Micromets & Node Positive (1-3)*

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3021** Report Date: **03-Dec-2018**

Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**

Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**

SAMPLE

Recurrence Score® Result (RS)

10

Distant Recurrence Risk at 9 Years

With AI or TAM Alone

12%

TransATAC

Absolute Chemotherapy Benefit

RS 0-17

No Apparent Benefit

SWOG 8814

AI = Aromatase Inhibitor / TAM = Tamoxifen

Real World Evidence of SEER Registry Outcomes in Patients Treated Without Chemotherapy Based on RS Results

	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
# of Patients	1808	2196	1754	692	364
BCSS at 9 Years	98.2%	99.0%	96.7%	93.1%	84.2%

BCSS = Breast cancer-specific survival

Quantitative Single-Gene Scores

10.8 ER Positive

7.3 PR Positive

10.0 HER2 Negative

Laboratory Director(s): S. Shak, MD; F. Baehner, MD; H. Bailey, MD & P. Joseph, MD

Genomic Health, Inc., 301 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, USA - CLIA Number 05D1018072

This test was developed and its performance characteristics determined by Genomic Health, Inc. It has not been cleared or approved by the FDA, nor is it currently required to be. The laboratory is regulated under CLIA as qualified to perform high-complexity testing. This test is used for clinical purposes. It should not be regarded as investigational or for research.

GH8004 Rev032 USA/Canada +1.866.ONCOTYPE (+1.866.662.6897) www.oncotypeiq.com/contact

© 2004-2018 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

Genomic Health

oncotypeDX
Breast Recurrence Score

Oncotype DX Breast Recurrence Score® Report

Micromets & Node Positive (1-3)*

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3021** Report Date: **03-Dec-2018**

Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**

Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**

Medical Record/Patient #: **1234567-01** Client: **Community Medical Center**

Date of Collection: **18-Nov-2018**

Specimen Received: **20-Nov-2018**

Additional Recipient: **Dr. First-Name I. Recipient-Physician-Last-Name**

Pathologist: **Dr. First-Name I. Pathologist-Last-Name**

The Oncotype DX Breast Recurrence Score test uses RT-PCR to determine the expression of a panel of 21 genes (16 cancer-related, 5 reference) in tumor tissue.

The Oncotype DX Breast Recurrence Score test uses RT-PCR to provide prognostic and predictive information to guide the systemic treatment decisions with hormonal therapy and/or chemotherapy for patients diagnosed with ER+, HER2- invasive breast cancer. Decisions on treatment should also be based on independent medical judgment of the treating physician taking into consideration all available information concerning the patient's medical condition, including other pathological tests, in accordance with your communities' standard of care.

*Results in this report are based on studies including both micrometastases and 1-3 positive nodes.
Advances in histopathological techniques and changes in staging criteria have resulted in an increase in the number of patients diagnosed with lymph node micrometastases (0.2 mm - 2.0 mm). Previous study results varied regarding their clinical significance. BCSS in SEER[1] for patients with RS 0-17 treated without chemotherapy are similarly favorable for patients with negative nodes, micrometastases, and 1-3 positive nodes.

The **Recurrence Score Result (RS)**, which ranges from 0-100, is calculated from the quantitative RT-PCR analysis of the 21 genes.

The **Distant Recurrence Risk** at 9 Years (Prognosis), in patients treated with tamoxifen or anirnidex alone, is provided by the TransATAC[2] trial. Risk is for individual RS results. The 95% confidence intervals for distant recurrence at 9 years are ±3 to ±6% for RS 0-22, and range from ±6 to ±12% as RS increases from RS 23-50. The TransATAC trial enrolled 1,231 patients and 243 patients had 1-3 positive nodes, including micrometastases.

The **Absolute Benefit of Chemotherapy** is provided by the SWOG 8814[3] trial. Results for reduction in distant recurrence or death at 5 years are for the RS groups 0-17, 18-30, and 31-100. The SWOG 8814 trial enrolled 367 patients with N+ (including micrometastases), ER+ breast cancer who were randomized to tamoxifen alone or tamoxifen plus CAF (anthracycline-containing) chemotherapy. The benefit of chemotherapy increased with an increase in the RS result.
**The upper bound of the 95% confidence interval for RS 18-30 was 7% absolute chemotherapy benefit.

Real World Evidence of SEER Registry Outcomes in Patients Treated Without Chemotherapy Based on RS Results
SEER had 6,814 patients with HR+, HER2-, node positive (1-3 positive nodes or micrometastases) breast cancer, diagnosed between January 2004 and December 2014, who were reported to have no or unknown chemotherapy use. Two additional prospective studies also demonstrated favorable outcomes with endocrine therapy alone for patients with 1-3 positive nodes and RS 0-11 (PlanB[4]) or RS 0-17 (Clalit[5]).

Quantitative Single-Gene Scores for quality control. The Oncotype DX test uses quantitative RT-PCR to determine the RNA expression of ER, PR, and HER2, using the published validated cut-offs[6]. The standard deviations of single-gene results are less than 0.5 units. The RT-PCR single-gene results may differ from ER, PR, or HER2 results reported using other methods or reported by other laboratories.

SAMPLE

References:
1. Roberts et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2017.; Genomic Health (data on file). 2. Dowsett et al. *J Clin Oncol.* 2010. 3. Albain et al. *Lancet Oncol.* 2010.; Genomic Health (data on file).
4. Nitz et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2017. 5. Steinmer et al. *npj Breast Cancer* 2017. 6. Badve et al. *J Clin Oncol.* 2008.; Baehner et al. *J Clin Oncol.* 2010.

Join other breast cancer patients to learn about genomics and help transform patient care: MyOncotype.com

© 2004-2018 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

Annexe 2 : exemple de résultats rendus par Mammaprint®

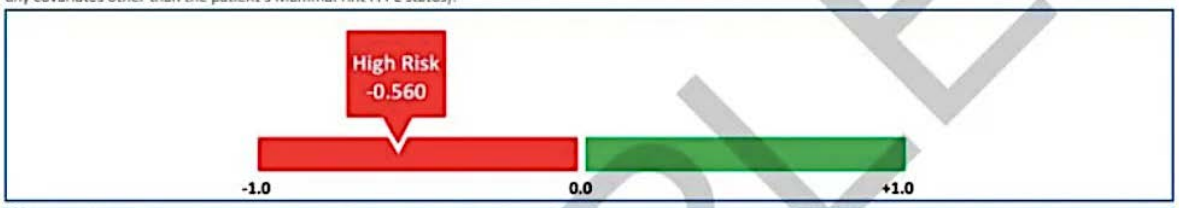
PATIENT NAME: **Doe, Jane** DOB: **15-Jun-1951**

agendia
decoding cancer

GENDER:	Female	**ORDERED BY:**	Doc Last Name, Doc First Name	**REQUISITION #:**	RPR VAL 64
SPECIMEN ID:	SID 123-A6	**ACCOUNT:**	Agendia Hospital	**SPECIMEN TYPE:**	FFPE, Excision
PATIENT/MRN:			12345 Main St Suite 456 Irvine CA	**SPECIMEN SOURCE:**	Right Breast
CUSTOMER REF:			92618 US	**COLLECTED DATE:**	18-Jan-2015
				RECEIVED DATE:	19-Jan-2015
				REPORTED DATE:	24-Feb-2015

MammaPrint® FFPE Result — High Risk

The breast cancer tissue sample submitted was analyzed by MammaPrint FFPE, an IVDMIA 70-Gene Profile of Breast Cancer for Metastatic Risk that has been validated to correlate with high or low outcome risk for distant metastases in patients with invasive breast cancer.[1] This risk assessment is based on a retrospective analysis of a prospective observational study that included 345 breast cancer patients treated and not treated with adjuvant therapy.[2] Treatment was selected according to clinical assessments that included MammaPrint test results. The risk for distant metastases in unselected patients who did not receive adjuvant treatment was not studied; therefore, MammaPrint FFPE should be used as a prognostic marker only. As a group, "Low Risk" patients like those in the MammaPrint FFPE clinical validation (RASTER) study have a 1.3% chance (95% CI 0-3.1), and "High Risk" patients have an 11.7% chance (95% CI 6.6-16.8) that their cancer will recur within 5 years (not accounting for any covariates other than the patient's MammaPrint FFPE status).



Additional Comments:
Changed Pt. Name.

Assay Description

The U.S. FDA has provided IVDMIA clearance of MammaPrint with FFPE tissue for patients with Stage I and II invasive breast cancer, tumor size ≤ 5 cm, lymph node negative, based upon the development and validation of the MammaPrint assay as reported in Nature, New England Journal of Medicine, JNCI, BMC Genomics, Pers. Medicine, and Ann Oncol.[3-8] The test is performed using a microarray-based gene expression profile that was independently validated on 5-year outcome data on a patient cohort.[2] If a FFPE sample's MammaPrint Index (MPI) falls within a pre-defined area around the classification cut-off between -0.050 and +0.050, the classification accuracy is less than 90%. See MammaPrint Physician's Brochure found on www.agendia.com for more information.

SAMPLE

Annexe 3 : exemple de résultats rendus par EndoPredict®

MMM130815

Initial Treatment Planning
10 Year Prognostic

EndoPredict®

CONFIDENTIAL

Name: **Last Name, First Name** DOB: **Jan 7, 1968** Accession #: **07001035-BLD** Report Date: **Jan 5, 2018**

12-GENE MOLECULAR SCORE:	**3.7**
TUMOR STAGE:	**pT1b** (>0.5 cm but ≤1 cm)
NODAL STATUS:	**pN0** (zero positive nodes)

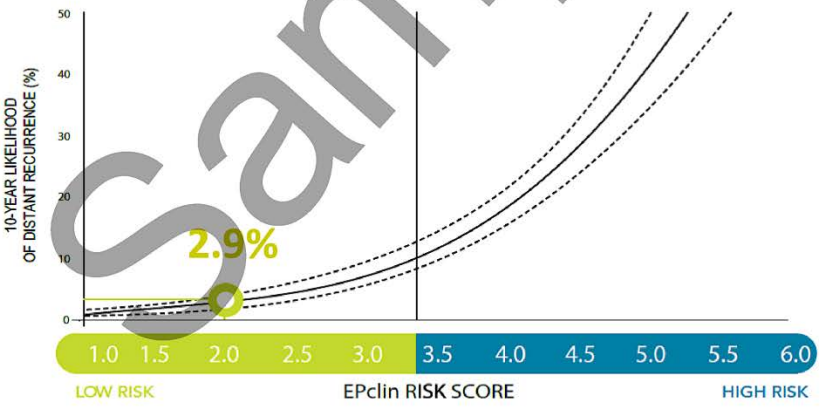
EPclin RISK SCORE **2.0**

TREATMENT:

AFTER 5 YEARS ENDOCRINE THERAPY ALONE

Result Interpretation: An EPclin Score of 2.0 is categorized as LOW RISK and is associated with a 2.9% (95% CI: 2.0% - 4.1%) 10-year likelihood of experiencing a distant recurrence when treated with 5 years of endocrine therapy alone.

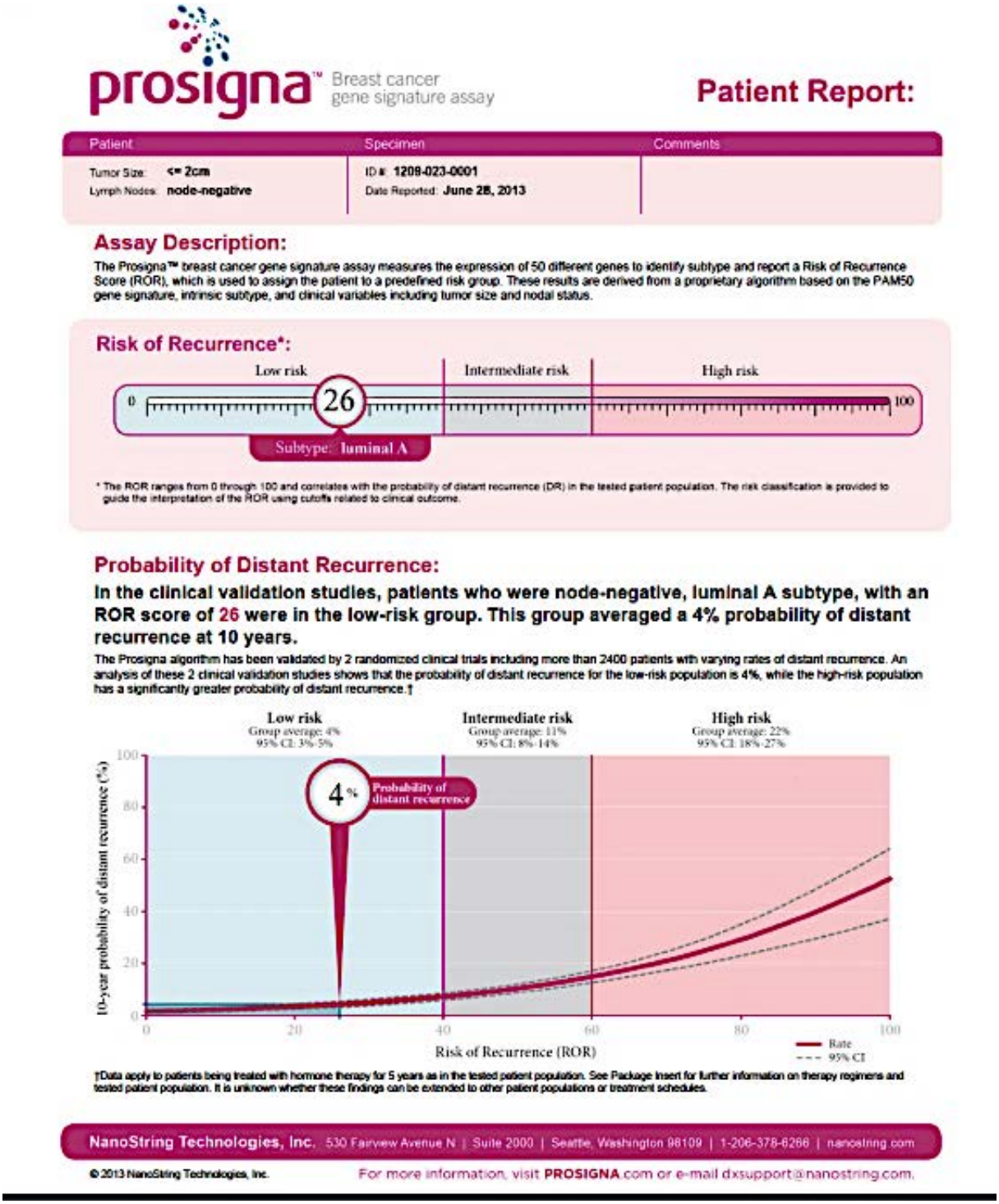
LIKELIHOOD OF DISTANT RECURRENCE (YEARS 0-10)



Sample

myriad PB148 Rev7
Myriad Genetic Laboratories, Inc. | 320 Wakara Way, Salt Lake City, Utah 84108 | PH: 844-887-3636 FX: 801-583-8248
Myriad, the Myriad logo, EndoPredict, and the EndoPredict logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc. in the United States and other jurisdictions. © 2018

Annexe 4 : Exemple de résultats rendus par PAM50 / Prosigna®



prosigna™ Breast cancer gene signature assay

Patient Report:

Patient	Specimen	Comments
Tumor Size: <= 2cm Lymph Nodes: node-negative	ID #: 1209-023-0001 Date Reported: June 28, 2013	

Assay Description:

The Prosigna™ breast cancer gene signature assay measures the expression of 50 different genes to identify subtype and report a Risk of Recurrence Score (ROR), which is used to assign the patient to a predefined risk group. These results are derived from a proprietary algorithm based on the PAM50 gene signature, intrinsic subtype, and clinical variables including tumor size and nodal status.

Risk of Recurrence*:

Low risk | Intermediate risk | High risk

0 — 26 — 100

Subtype: luminal A

* The ROR ranges from 0 through 100 and correlates with the probability of distant recurrence (DR) in the tested patient population. The risk classification is provided to guide the interpretation of the ROR using cutoffs related to clinical outcome.

Probability of Distant Recurrence:

In the clinical validation studies, patients who were node-negative, luminal A subtype, with an ROR score of 26 were in the low-risk group. This group averaged a 4% probability of distant recurrence at 10 years.

The Prosigna algorithm has been validated by 2 randomized clinical trials including more than 2400 patients with varying rates of distant recurrence. An analysis of these 2 clinical validation studies shows that the probability of distant recurrence for the low-risk population is 4%, while the high-risk population has a significantly greater probability of distant recurrence.†

Low risk — Group average: 4% — 95% CI: 3%-5%

Intermediate risk — Group average: 11% — 95% CI: 8%-14%

High risk — Group average: 22% — 95% CI: 18%-27%

4% Probability of distant recurrence

10-year probability of distant recurrence (%)

0 20 40 60 80 100

Risk of Recurrence (ROR)

Rate

95% CI

†Data apply to patients being treated with hormone therapy for 5 years as in the tested patient population. See Package Insert for further information on therapy regimens and tested patient population. It is unknown whether these findings can be extended to other patient populations or treatment schedules.

NanoString Technologies, Inc. 530 Fairview Avenue N | Suite 2000 | Seattle, Washington 98109 | 1-206-378-6266 | nanostring.com

© 2013 NanoString Technologies, Inc.

For more information, visit PROSIGNA.com or e-mail dxsupport@nanostring.com.

Annexe 5 : poster SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2019

NICOLAI Vincent 2023 TOU3 1502

Apport des signatures multigéniques dans l'aide à la décision du traitement systémique adjuvant pour les cancers du sein RH+ / HER2-négatif : revue de la littérature et expérience de l'IUCT-O.

RESUME

Objectif : L'objectif de ce travail est double : associer une revue de la littérature sur les données actuelles concernant les signatures multigéniques dans le cancer du sein localisé (CSL), aux résultats d'une étude prospective, unicentrique, évaluant l'apport du ROR (risk of recurrence) dans la prise de décision thérapeutique systémique adjuvante chez des patientes (pts) présentant un CSL RH+/HER2-, de pronostique intermédiaire.

Patientes et méthodes : 200 patientes ont été incluses entre mars 2016 et mai 2019, issues des RCP tenues à l'Institut Universitaire du Cancer à Toulouse. La décision thérapeutique (hormonothérapie (HT) seule ou chimiothérapie (CT) + HT) était notée de façon prospective avant et après utilisation du test Prosigna®.

Résultats : Selon Prat *et al* (JCO 2013), 90 tumeurs étaient luminale A-like et 110 tumeurs luminale B-like. La concordance entre PAM50 et la classification immunohistochimique était de 59.5%. Au total : 33 pts (16.5%), 75 (37.5%) et 92 (46%) étaient respectivement dans les groupes de risque faible, intermédiaire et élevé. Il y a eu une modification thérapeutique dans 37% des cas (74 pts) :

-désescalade thérapeutique chez 26 pts (13%), dont 9 et 17 avec un ROR bas et intermédiaire

-escalade thérapeutique chez 48 pts (24%), dont 7 et 41 avec un ROR intermédiaire et haut

Conclusion : L'utilisation du ROR dans notre étude a conduit le plus souvent à une escalade thérapeutique, mettant en lumière la difficulté, et la variabilité, à définir et traiter les patientes de pronostic intermédiaire

TITRE EN ANGLAIS: Value of PAM50 Risk of Recurrence Score in patients with HR+/HER2- early breast cancer and intermediate risk: a single cancer center institution prospective observational study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique : oncologie médicale

MOTS-CLÉS : Cancer du sein localisé, RE+/HER2-, hormonothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante, signature génomique, PAM50/Prosigna

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Florence DALENC