

DÉCEMBRE 2013

uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®

Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein

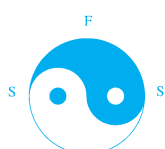
COLLECTIONÉtat des lieux **8** des connaissances

BIOMARQUEURS

ÉTAT DES LIEUX DES
CONNAISSANCES

NIVEAUX DE PREUVE

ACTUALISATION



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE



INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

www.e-cancer.fr

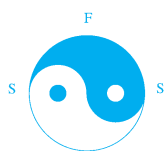
L'Institut national du cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 19 : Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

Ce rapport a été élaboré dans le cadre d'un partenariat entre l'Institut national du cancer et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).



L'Institut national du cancer a reçu le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de ce projet.



Ce document doit être cité comme suit : © uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein, collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa.

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONTEXTE ET OBJECTIF.....	4
2.	MÉTHODE	6
	2.1. Construction de l'argumentaire.....	6
	2.2. Organisation de l'expertise.....	7
3.	SYNTHÈSE.....	8
	3.1. uPA/PAI-1	8
	3.2. Oncotype DX™	9
	3.3. MammaPrint®	12
	3.4. Considérations préanalytiques et analytiques.....	12
	3.5. Données médico-économiques	13
	3.6. Conclusion générale	13
4.	ARGUMENTAIRE	15
	4.1. uPA/PAI-1	15
	4.2. Oncotype DX™	21
	4.3. MammaPrint®	39
	4.4. Données médico-économiques	48
5.	GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	54
	5.1. Groupe de travail.....	54
	5.2. Institut national du cancer.....	54
6.	ANNEXES	55
	6.1. Méthodologie de validation d'un marqueur biologique (niveaux de preuve).....	55
	6.2. Recherche bibliographique.....	58
	6.3. Sélection des études.....	63
	6.4. Grille d'analyse des publications	65
	6.5. Tableaux des résultats des études.....	67
	6.6. Origine des échantillons collectés dans le cadre des nouvelles études publiées depuis 2009 – Oncotype DX™	81
	6.7. Abréviations.....	82
	6.8. Références bibliographiques	83

1. Contexte et objectif

Dans la prise en charge des cancers du sein invasifs, les indications de traitement adjuvant par hormonothérapie et/ou chimiothérapie tiennent compte des données cliniques¹ et anatomopathologiques².

Bien que le bénéfice du traitement adjuvant ait été largement démontré sur la réduction du risque de rechute et du taux de mortalité, les indications de chimiothérapie dans le groupe des patientes pN0 ont été probablement portées en excès si l'on se réfère aux méta-analyses et aux données sur l'évolution naturelle des cancers [HERY2002] [SUNDQUIST2002] [EBCTCG1998] [EBCTCG1998A] [ANON2002] [EBCTCG2005]. Par ailleurs, chez les patientes avec atteinte ganglionnaire (N+), certaines données³ suggèrent qu'en cas de tumeur HER2 négative exprimant fortement les récepteurs aux œstrogènes la chimiothérapie n'apporterait pas toujours de bénéfice.

Des modèles décisionnels d'indication de chimiothérapie fondés sur les critères clinico-histologiques existent mais ont leurs limites⁴. De ce fait, les pratiques actuelles sont probablement hétérogènes, en particulier parmi des populations considérées à risque « intermédiaire⁵ » qui représenteraient 30 à 40 % de l'ensemble des cancers du sein.

Le développement des marqueurs biologiques, qu'ils soient déterminés par des méthodes anatomopathologiques (immunohistochimie ou hybridation in situ), biochimiques ou par biologie moléculaire permettrait de mieux identifier les femmes pour lesquelles un traitement par chimiothérapie pourrait être évité :

- **les biomarqueurs tumoraux pronostiques** sont utilisés pour prévoir l'évolution clinique d'un processus tumoral spécifique avant traitement. Ils permettent d'identifier les tumeurs à faible risque de récurrence et pour lesquelles une chimiothérapie ne serait pas justifiée ;
- **les biomarqueurs tumoraux prédictifs** sont utilisés pour prédire la réponse ou non à une thérapie donnée.

Les valeurs pronostiques et prédictives de ces tests font respectivement référence à leur capacité à prévoir l'évolution clinique de la maladie avant traitement et à prévoir la réponse à un traitement donné et donc son bénéfice.

Au-delà de la valeur pronostique et prédictive d'un biomarqueur, la décision de ne pas prescrire une chimiothérapie adjuvante doit s'appuyer sur un test utile cliniquement. Cette utilité clinique doit être notamment évaluée au regard de sa valeur ajoutée (complémentarité de l'information) par rapport

¹ Tels que l'âge et le statut ménopausique.

² Tels que le statut des récepteurs hormonaux, la surexpression de HER2, la taille tumorale, le grade, l'envahissement ganglionnaire et les angio-invasions.

³ - Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. *Concurrent versus sequential chemohormonal therapy versus tamoxifen alone for postmenopausal, node-positive, ER and/or PgR-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (S8814)*. Breast Cancer Res Treat 2005;90:95.

- Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. *Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials*. Lancet 2004;364:858-68.

- Castiglione-Gertsch M, Price KN, Goldhirsch A, et al. *Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial of the International Breast Cancer Study Group (Trial IX)*. J Natl Cancer Inst 2002;94:1054-65.

- Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. *HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer*. N Engl J Med 2007;257:1496-506.

- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. *Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer*. JAMA 2006;295:1658-67.

⁴ Recommandations INCa, 2012. Cancers du sein infiltrant non métastatique (Adjuvant on line ! et score NPI).

⁵ Défini sur la base des critères cliniques et anatomopathologiques conventionnels : âge, statut ménopausique, taille tumorale, grade histopronostique, envahissement ganglionnaire, angio-invasions, statut des récepteurs hormonaux et HER2.

aux marqueurs usuels (RH, HER2...) [HAYES1996] [EGAPPWG2009] et du rapport bénéfices/risques lié à l'utilisation de ce biomarqueur (effets secondaires de la chimiothérapie évités/risque de récurrence de cancer survenant malgré le classement en bon pronostic).

En 2009, l'INCa et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) se sont associés pour évaluer les biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint®. Les conclusions s'étaient appuyées sur une analyse systématique des données de la littérature (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Conclusions du rapport INCa-SFSPM de 2009

	Valeur pronostique	Valeur prédictive	Technique
uPA/PAI-1	Niveau de preuve élevé (LOE I)	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Test biochimique ELISA sur tissu congelé, marquage CE, approuvé FDA
Oncotype DX™	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Analyses effectuées par RT-PCR (ARN puis ADNc) sur l'expression de 21 gènes au niveau d'une seule plate-forme à partir de blocs fixés et inclus en paraffine
MammaPrint®	Niveau de preuve bas (LOE III).	Il n'y a pas d'études cliniques permettant de conclure à une valeur prédictive	Analyses effectuées par PCR (ARN puis ADNc) sur l'expression de 70 gènes au niveau d'un seul laboratoire. Les échantillons sont issus de tissus cryopréservés ou conservés dans une solution permettant la stabilisation de l'ARN

Compte tenu des publications parues depuis 2009 sur ces tests et de la divergence des messages diffusés, les professionnels ont exprimé le besoin de clarifier le débat. En collaboration avec la SFSPM, l'INCa a souhaité mettre à jour ces conclusions.

Ce document a donc pour objectif d'actualiser le rapport INCa-SFSPM de 2009 sur l'état des connaissances des biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint®. Ont été étudiées :

- la valeur pronostique de ces biomarqueurs ;
- leur valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie ;
- leur valeur ajoutée par rapport aux autres biomarqueurs existants ;
- les techniques d'analyse et leur éventuelle adaptation. En effet, les conditions dans lesquelles se déroulent les phases préanalytiques et analytiques impactent les résultats des biomarqueurs. Elles sont à prendre en compte lors de toute application en pratique clinique [STURGEON2008] [REMARK2012]. Il en va tout particulièrement de l'influence des modalités de prélèvement, d'acheminement, de stabilisation (par congélation, liquide de préservation ou fixation), du temps d'ischémie froide (délai entre le moment du prélèvement de l'échantillon et sa stabilisation biologique), tous sujets à traçabilité.

Une analyse critique des données médico-économiques publiées complète ce bilan.

2. Méthode

La validation d'un facteur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique (cf. annexe 6.1).

2.1. Construction de l'argumentaire

La construction de l'argumentaire s'appuie sur une recherche bibliographique complétée par une sélection des études. La stratégie bibliographique est une démarche systématique et explicite d'identification des données disponibles⁶.

Le rapport comprend :

- une revue des données scientifiques de la littérature ;
- un avis argumenté des experts du groupe de travail.

► Niveaux de preuve

Dans le rapport de 2009, les trois niveaux de preuve, ou *Level Of Evidence (LOE)*, qui avaient été attribués aux valeurs pronostique et prédictive de chacun des biomarqueurs étaient ceux prévus par la grille décrite par Hayes en 1996 [HAYES1996] :

- LOE I : niveau de preuve élevé ;
- LOE II : niveau de preuve intermédiaire ;
- LOE III : niveau de preuve bas.

Dans ce travail d'actualisation, les niveaux de preuve des conclusions s'appuient à la fois sur la **grille de Hayes [HAYES1996]** et sur sa mise à jour, la **grille de Simon [SIMON2009]** (parue depuis l'édition du rapport INCa-SFSPM de 2009). Cela permet de vérifier si un éventuel changement de niveau de preuve (LOE) entre 2009 et 2012 est lié aux nouvelles données ou simplement à l'application de la nouvelle grille.

Dans la version de Simon, les niveaux de preuve ont été affinés. Une des particularités de cette nouvelle grille réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB sur la base d'études prospectives-rétrospectives⁷, et ce sous réserve de répondre à l'ensemble des sept critères prévus par cette grille [SIMON2009] [GLUCK2012] (cf. annexe 6.1).

Ces deux grilles sont, l'une et l'autre, applicables aux trois biomarqueurs et permettent d'apprécier de manière pertinente la validité des conclusions relatives aux valeurs pronostique et prédictive des biomarqueurs. À noter que ces grilles d'analyse ne sont pas applicables aux conclusions portant sur les données analytiques ni à celles relatives aux études de corrélation analysées dans ce rapport.

► Études de corrélation

Les études de corrélation permettent d'évaluer la valeur ajoutée d'un biomarqueur donné par rapport aux autres outils existants ; cette valeur ajoutée étant indépendante du niveau de preuve de la valeur pronostique et prédictive de ce biomarqueur :

- une corrélation faible entre deux marqueurs indique que chacun apporte une information spécifique ;
- une corrélation forte entre deux marqueurs indique qu'il y a une redondance d'information.

⁶ La stratégie bibliographique est précisée dans le rapport intégral, disponible sur www.e-cancer.fr

⁷ Études s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce biomarqueur.

2.2. Organisation de l'expertise

► **Coordination par l'Institut national du cancer (INCa) et partenariat**

Le projet a été coordonné par le département Recommandations et bon usage du médicament de la Direction Recommandations et qualité de l'expertise de l'INCa, en lien avec la direction Recherche et innovation de l'INCa, et en **partenariat avec la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM)**.

► **Constitution du groupe d'experts**

Ce travail a été produit en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la thématique (cf. Groupe de travail). Les experts de ce groupe de travail externe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées (SFSPM et FFOM) à la suite d'un appel à candidatures sur le site Internet de l'INCa en mai 2012, après analyse de leur déclaration d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêts⁸.

⁸ Le dispositif de prévention des conflits d'intérêts et les déclarations d'intérêts sont disponibles sur <http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets>

3. Synthèse

3.1. uPA/PAI-1

uPA et son inhibiteur PAI-1 sont des enzymes protéolytiques qui jouent un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la régulation des protéines d'adhésion impliquées dans la liaison tumorale à la matrice et la migration cellulaire. uPA/PAI-1 sont mesurés par ELISA sur des échantillons protéiques tissulaires.

► Valeur pronostique

Chez les patientes pN0, les biomarqueurs uPA/PAI-1 ont une valeur pronostique de la survie sans récurrence à dix ans (niveau de preuve élevé : LOE IA selon Simon). Cette conclusion repose principalement sur un essai clinique, « Chemo-N0 », dans lequel uPA et PAI-1 étaient analysés de manière prospective [JANICKE2001]. L'analyse intermédiaire sur 553 patientes (pN0, âge ≤ 70 ans, 1 cm ≤ taille tumorale ≤ 5 cm) après un suivi de trente-deux mois, montre qu'uPA et PAI-1 sont des facteurs pronostiques indépendants statistiquement discriminants (le taux de récurrence est de 6,7 % [2,5 %-10,8 %] si uPA/PAI-1 sont faibles contre 14,7 % [8,5 %-20,9 %] si uPA/PAI-1 sont élevés ; RR = 2,8 ; p = 0,007). Ces résultats ont été depuis confirmés dans une analyse intermédiaire à dix ans de l'essai « Chemo-N0 » (le taux de récurrence est de 12,9 % [9,1 %-18,1 %] si uPA/PAI-1 sont faibles *versus* 23,0 % [16,9 %-30,8 %] si uPA/PAI-1 sont élevés ; HR = 1,84 ; p = 0,017) [HARBECK2013]. Ces données concordent avec celles d'une analyse rétrospective de données groupées (méta-analyse) qui a été menée sur 8 377 données individuelles (sujets avec cancer du sein pN0 et N+) provenant de dix-sept institutions de neuf pays européens [LOOK2002] : chez les patientes pN0, en utilisant les valeurs d'uPA-PAI-1 en tant que variable continue, conduisant à 5 sous-groupes, les résultats à dix ans montrent une différence entre le sous-groupe à risque le plus fort et le sous-groupe à risque le plus faible de 28,2 % en termes de survie globale et de 34,5 % en termes de survie sans récurrence. Un sous-groupe de 20 % des patientes de pronostic particulièrement favorable selon la concentration d'uPA/PAI-1 a pu être identifié. Pour ce groupe, la survie globale à dix ans et la survie sans récurrence sont respectivement de 87,2 % et de 76,9 %.

Pour les patientes N+ ou pour celles dont les tumeurs expriment fortement les récepteurs aux œstrogènes, seul PAI-1 présenterait une valeur pronostique (niveau de preuve bas : LOE IV-VD selon Simon) [MAZOUNI2011] [JELISAVACCOSIC2011] [MAZOUNI2011A].

► Valeur prédictive

Chez les patientes pN0, les biomarqueurs uPA/PAI-1 ont une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF⁹ (niveau de preuve élevé : LOE IA selon Simon). Ce protocole n'est néanmoins plus le standard thérapeutique. Cette conclusion repose sur une étude prospective multicentrique incluant 182 patientes pN0 avec des taux élevés d'uPA ou de PAI-1, randomisées entre chimiothérapie à base de CMF ou observation [JANICKE2001]. Les analyses complémentaires du groupe traité montrent que la chimiothérapie adjuvante entraîne une réduction du risque de rechute à trois ans de 43,8 % [HARBECK2002] [HARBECK2004]. Ces résultats ont été depuis confirmés par une analyse intermédiaire à dix ans de l'essai « Chemo-N0 » qui montre un réel bénéfice de la chimiothérapie à base de CMF chez les patientes avec des taux élevés d'uPA/PAI-1 (le taux de récurrence est de 21,3 % [13,9 %-31,9 %] dans le bras « chimiothérapie » *versus* 32,1 % [22,9 %-43,8 %] dans le bras « observation » ; HR = 0,48 ; p = 0,019) [HARBECK2013]. **Lorsque la chimiothérapie est à base d'anthracyclines, uPA/PAI-1 présenteraient une valeur prédictive (niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon)** [BORSTNAR2010].

⁹ Cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile.

► Valeur ajoutée d'uPA/PAI-1 par rapport aux récepteurs hormonaux et HER2

À ce jour, aucune étude prospective ne compare la valeur ajoutée pronostique d'uPA/PAI-1 par rapport à RH et HER2.

► Considérations préanalytiques¹⁰ et analytiques

Les mesures d'uPA/PAI-1 se font sur préparation cytosolique d'un échantillon protéique tissulaire de 50 mg fraîchement prélevé, rapidement congelé et contrôlé sur le plan anatomopathologique. **Les prélèvements à distance de la zone cicatricielle engendrée par une ponction-biopsie seraient plus fiables que ceux concernant la zone cicatricielle (niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon) [HAAS2008].**

Les mesures sont réalisées par ELISA (kit Femtelle® d'American Diagnostica). Ce test a été approuvé par la FDA. En Europe, il est labellisé « *CE marked In Vitro Diagnostic Device Product* ». En France, ce type de test entre dans la NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) depuis 2003 sous l'examen de biologie médicale « Paramètres tissulaires en cancérologie : dosages quantitatifs à partir d'une extraction subcellulaire d'un échantillon cryopréservé ». Plusieurs centres réalisent actuellement cette analyse¹¹. Des contrôles qualité des analyses sont réalisés par le RBG (*Receptor and Biomarker Group*) de l'EORTC ; ce groupe est actuellement inclus dans le PBG (*Pathobiology Group*) de l'EORTC [SWEEP1998].

D'autres modalités préanalytiques et analytiques (échantillon de moins de 30 mg, technique ELISA sur d'autres kits...) ont été évaluées mais n'ont pas pu être validées [JELISAVACCOSIC2011] [MALINOWSKY2010] [WITZEL2010] [THOMSEN2009].

3.2. Oncotype DX™

Oncotype DX™ quantifie l'expression de vingt et un gènes dont seize gènes cibles par RT-qPCR (*Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction*) sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les seize gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression de HER2, RO et RP. Le test donne une valeur de « *recurrence score* » (RS) qui correspond à un niveau de risque de rechute pour chaque tumeur analysée : risque bas, intermédiaire ou haut.

► Valeur pronostique

Chez les patientes pN0, RO+ sous tamoxifène, le test Oncotype DX™ a une valeur pronostique en termes de risque de métastases à distance à dix ans (niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB selon Simon). Cette conclusion repose sur trois études rétrospectives-prospectives réalisées à partir de trois essais cliniques publiés avant 2009 (NSABP-B14, NSABP-B20, ATAC) [PAIK2004] [TOI2010] [DOWSETT2010]. Parmi ces études, l'étude rétrospective initiale de Paik [PAIK2004] a permis de développer l'outil Oncotype DX™. À partir d'une cohorte de 668 patientes issues de l'essai du NSABP-B14 évaluant l'efficacité du tamoxifène chez des patientes pN0 RO+ [FISHER1989], l'étude de Paik a montré une relation statistiquement significative entre le RS et le risque de métastase à distance (RS faible : 6,8 % [4,0 %-9,6 %] ; RS intermédiaire : 14,3 % [8,3 %-20,3 %] ; RS élevé : 30,5 % [23,6-37,4] ; HR = 3,21 ; p < 0,001).

Les réserves suivantes pour ces études sont à considérer :

¹⁰ Étapes de collecte, d'acheminement et de conservation des échantillons précédant la technique ELISA.

¹¹ Centres identifiés : centres hospitaliers universitaires (CHU) de Grenoble, Marseille et Strasbourg et centres de lutte contre le cancer (CLCC) de Montpellier, Nantes, Nice et Rouen.

- certaines d'entre elles ont aussi inclus la cohorte de patientes de l'essai NSABP-B14 qui a permis d'élaborer l'algorithme initial, ce qui induit un biais [PAIK2004]. La multiplicité des analyses à partir de mêmes cohortes de patientes, et en particulier celles des sous-groupes à partir de ces trois essais, induit des limites méthodologiques à l'interprétation des données ;
- aucune étude rétrospective utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique randomisé intégrant une nouvelle cohorte de femmes n'a été publiée depuis 2009 ;
- Simon a introduit, parmi les critères nécessaires pour l'attribution d'un niveau LOE IB, la représentativité de l'échantillon analysé (il faut inclure au moins deux tiers de la population de l'essai clinique d'origine dans la cohorte d'échantillons analysés). Aucune des études de sous-groupes publiées ne remplit ce critère (cf. annexe 6.1) et ne peut donc justifier d'un LOE IB malgré l'existence d'au moins deux études convergentes (cf. annexe 6.2).

Par ailleurs, d'autres groupes internationaux évaluant les biomarqueurs concluent que le test Oncotype DX™ n'atteint pas un niveau de preuve suffisant (faible ou intermédiaire) pour une utilisation en clinique [OHTAC2010] [AGO2012] [AACC2009] [EGAPPWG2009] [AZIM2013].

Trois articles faisant la revue récente du sujet attribuent à la valeur pronostique du test un niveau de preuve IB. Cependant, la méthodologie de sélection des articles analysés dans ces revues n'est pas explicitée, et le niveau de preuve IB n'est pas justifié selon les critères de Simon (nombre d'échantillons analysés > 2/3 du nombre d'échantillons de l'essai initial) [WEIGELT2012] [HORNBERGER2012] [NCCN2011]¹².

Pour les tumeurs surexprimant des récepteurs hormonaux (RHs+) et HER2 négatives, Oncotype DX™ présenterait une valeur pronostique (niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB selon Simon), qu'il s'agisse des patientes pN0 sous anastrozole [DOWSETT2010] ou sous tamoxifène [MAMOUNAS2010] ou des patientes N+ sous anastrozole [DOWSETT2010] ou sous tamoxifène [ALBAIN2010] [DOWSETT2010]. Bien que concordantes, ces deux études ([DOWSETT2010] [ALBAIN2010]) n'ont pas rempli les critères de Simon ; elles ne peuvent donc justifier un LOE IB. **Lorsque le grade histologique est inclus dans le modèle multivarié, cette valeur pronostique du RS perd sa significativité (niveau de preuve bas : LOE IV-VD selon Simon) [YOROZUYA2010].**

► Valeur prédictive

Chez les patientes pN0, RO+ sous tamoxifène, le test Oncotype DX™ présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante à base de CMF (niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes). Cette conclusion repose sur une étude rétrospective comparative évaluant 651 patientes pN0 RO+ sous tamoxifène en présence ou en l'absence de chimiothérapie (à base de CMF ou de MF) [PAIK2006]. Dans le groupe à RS élevé, lorsque la chimiothérapie est ajoutée au tamoxifène, la survie sans métastases à distance à dix ans passait de 60 % à 88 % (RR = 0,26 [0,13-0,53]). Ce bénéfice est nettement moins clair dans le groupe à RS intermédiaire (survie sans métastases à distance à dix ans est de 89,1 % vs 90,9 % (RR = 0,61 [0,24-1,59]) et dans le groupe à RS faible (survie sans métastase à dix ans est de 95,6 % vs 96,8 % (RR = 1,31 [0,46-3,78])). Ces résultats sont similaires pour la survie sans rechute ou la survie globale. Les données de Paik [PAIK2006] ont montré que le degré d'interaction entre chimiothérapie et RS est plus élevé qu'entre chimiothérapie et certaines variables clinicopathologiques (âge, taille tumorale, RH, grade histologique), suggérant une meilleure prédictivité de la réponse à la chimiothérapie par le RS. **Ce test permettrait donc de réserver la chimiothérapie à base de CMF à une catégorie de patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire (niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB selon Simon).**

¹² NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Les nouvelles données parues depuis la publication de l'étude de Paik [PAIK2006] ne sont pas de nature à modifier ce niveau de preuve. Ces conclusions sont en accord avec celles d'autres groupes internationaux évaluant les biomarqueurs qui attribuent à Oncotype DX™ une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante (CMF/MF¹³) un niveau de preuve au mieux intermédiaire [AACC2009] [EGAPPWG2009A] [OHTAC2010] [KAUFMANN2011] [NCCN2011] [AZIM2013].

Dans d'autres sous-populations (patientes N+, RO+ sous tamoxifène), Oncotype DX™ présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines pour les patientes à RS élevé (niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB selon Simon) [ALBAIN2010]. Pour l'hormonothérapie néoadjuvante (tamoxifène ou anastrozole), les données ne sont pas suffisantes pour conclure (niveau de preuve faible : LOE IIIC selon Simon) [AKASHITANAKA2009].

► Valeur ajoutée d'Oncotype DX™ par rapport aux marqueurs usuels

Les études de corrélation de la quantification des RH et HER2 fournies en routine par IHC/FISH et par Oncotype DX™ ne sont pas concluantes. Pour HER2, Dabbs, *et al.* rapportent 39 % de discordances [DABBS2011] alors que Baehner *et al.* rapportent une concordance significative [BAEHNER2010]. Pour les récepteurs hormonaux, deux études [OCONNOR2010] [SUN2011] suggèrent une concordance entre les mesures par Oncotype DX™ et par IHC.

En termes de valeur ajoutée pronostique, les données suggèrent une redondance de l'information apportée par le RS d'Oncotype DX™ par rapport aux marqueurs usuels. En effet, le RS semble significativement corrélé au grade nucléaire, à l'index mitotique [FLANAGAN2008] ainsi qu'aux RH et au Ki67, ce qui était attendu, puisque ces paramètres sont inclus dans le panel de gènes d'Oncotype DX™ [FLANAGAN2008] [GWIN2009] [AUERBACH2010] [KELLY2010] [TANG2010] [YOROZUYA2010] [SAHEBJAM2011] [WILLIAMS2011].

À noter que certains scores incluant des marqueurs usuels tels que le score IHC4 (RO, RP, HER2 et Ki67 mesurés par IHC) [CUZICK2011] ou des algorithmes incluant des données clinico-pathologiques et des biomarqueurs tels que l'outil Adjuvant ! Online (AOL) [DOWSETT2010] [KELLY2010] sont corrélés à des niveaux variables au RS. Ces données demandent une confirmation prospective. À noter également que le score IHC4 (validité analytique et clinique) et l'outil AOL ne sont à ce jour pas validés¹⁴.

► Considérations préanalytiques¹⁵ et analytiques

Le test d'Oncotype DX™ se fait par RT-qPCR, au niveau d'une plate-forme unique (laboratoire Genomic Health, États-Unis), [CRONIN2007]. Néanmoins, la validité préanalytique du test (qualité de la collecte, durée et qualité de la fixation, conservation et acheminement des échantillons impactant la qualité des ARNm extraits) n'est toujours pas démontrée. Une synthèse canadienne [OHTAC2010] rapporte que la reproductibilité intra-laboratoire d'Oncotype DX™ (au sein de la plate-forme unique de Genomic Health) est validée et qu'il existe toutefois un manque de validation externe d'Oncotype DX™. Au total, la phase préanalytique, déterminante pour la qualité des analyses réalisées, n'est pas standardisée, et la phase analytique n'est pas suivie de contrôles de qualité externes.

Des études concernant des tests analysant les mêmes gènes que ceux utilisés dans le test Oncotype DX™ ont été publiées. Elles confirment l'intérêt des gènes utilisés dans la signature Oncotype DX™, en particulier ceux relatifs aux marqueurs usuels tels que RO, RP, HER2 et Ki67. Cependant, elles ne suffisent pas à valider l'utilisation clinique d'Oncotype DX™ [ESPINOSA2009] [KAO2011] [SUN2011].

¹³ Cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile/méthotrexate et fluoro-uracile.

¹⁴ Institut national du cancer (INCa). Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualité [online]. Collection Avis & Recommandations. 2012. Disponible: URL: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

¹⁵ Étapes de collecte, d'acheminement et de conservation des échantillons précédant la technique ELISA.

3.3. MammaPrint®

MammaPrint® (signature génomique d'Amsterdam) permet l'analyse simultanée de l'expression de soixante-dix gènes par puces à ADN à partir de tissu tumoral congelé.

► Valeur pronostique

Chez les patientes pN0 âgées de moins de 61 ans dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm (stade I ou II), le test MammaPrint® présente une valeur pronostique en termes de risque de métastases à distance à cinq ans (niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon). Cette conclusion repose principalement sur trois études rétrospectives. Tout d'abord, le test avait été développé à partir d'une série de 78 patientes pN0 âgées de moins de 55 ans et dont la tumeur était inférieure à 5 cm de diamètre (OR = 18 ; p = 0,00014) [VANTVEER2002]. Il a été ensuite évalué sur 295 patientes pN0 ou N+ jeunes (OR = 15,3 ; p = 0,003) [VANDEVIJVER2002]. Ces études avaient montré une relation significative entre MammaPrint® et le risque de métastases à distance à cinq ans. Cette valeur pronostique du test a été ensuite confirmée par une étude indépendante des deux premières menée sur 307 patientes pN0 âgées de moins de 61 ans [BUYSE2006] (HR = 2,32 [1,35-4,00] ; p = 0,002 ; taux de métastases à distance par groupe non précisés).

Les publications identifiées depuis la parution de ces trois études étudient des sous-groupes cliniques (âge jeune, stade précoce, statut HER2+, RO+ ou N+) [BUENODEMESQUITA2009] [BUENODEMESQUITA2011] [MOOK2010] [MOOK2009A] [MOOK2010A] [KUNZ2011] [KNAUER2010]. Certaines de ces études ont inclus la cohorte de patientes utilisée pour établir la signature génomique [VANDEVIJVER2002], engendrant un biais de sélection. Elles ne sont pas de nature à modifier ce niveau de preuve. Nos conclusions sont, globalement, en accord avec celles d'autres équipes internationales qui attribuent à la valeur pronostique du test un niveau de preuve bas [AACC2009] [AGO2012], voire au mieux intermédiaire [EGAPPWG2009] [AZIM2013].

► Valeur prédictive

Peu de données évaluent la valeur prédictive du test, notamment en termes de survie sans métastases à distance à cinq ans : **les patientes classées à haut risque de récurrence selon MammaPrint® pourraient répondre à la chimiothérapie adjuvante [KNAUER2010A] et à la chimiothérapie néoadjuvante [STRAVER2010] (niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon).** Nos conclusions sont en accord avec celles d'autres équipes internationales [AACC2009] [KAUFMANN2011].

► Valeur ajoutée de MammaPrint® par rapport aux marqueurs usuels

En termes de corrélation avec les marqueurs usuels, les données suggèrent globalement une redondance de l'information pronostique apportée par MammaPrint® : une étude rapporte que ce test est significativement corrélé à l'âge, au grade histologique, aux RO et au diamètre tumoral [VANTVEER2002].

3.4. Considérations préanalytiques¹⁶ et analytiques

MammaPrint® emploie la technique *microarray* sur des échantillons tissulaires de petite taille (type punch biopsies), congelés ou conservés dans une solution permettant la stabilisation de l'ARN (RNARetain®). L'analyse est centralisée au niveau d'un seul laboratoire en Europe (Agendia, Amsterdam). La faisabilité de l'analyse à partir d'échantillons provenant de plusieurs sites a été démontrée ; ses limites ont été définies : taux minimal de cellules tumorales (cellularité) et délai de congélation [MOOK2009B].

¹⁶ Étapes de collecte, d'acheminement et de conservation des échantillons précédant la technique ELISA.

Par ailleurs, les études concernant des tests MammaPrint® « *in house* » ont été identifiées ; elles ne peuvent suffire à valider l'utilisation clinique de MammaPrint® [ESPINOSA2009] [KAO2011].

3.5. Données médico-économiques

Les études médico-économiques publiées depuis 2005 [BACCHI2010] [CHEN2010] [HALL2012] [HORNBERGER2011] [HORNBERGER2005] [KLANG2010] [KONDO2012] [KONDO2008] [KONDO2011] [LAMOND2012] [LYMAN2007] [OESTREICHER2005] [RETEL2010] [RETEL2012] [TSOI2010] [VANDERLAAN2011] [VATAIRE2012] [YANG2012] portent exclusivement sur les tests génomiques Oncotype DX™ et MammaPrint®.

Sur l'ensemble des études économiques publiées, quatre études utilisant une méthodologie appropriée (avec un comparateur explicite et en prenant en compte l'incertitude sur les paramètres cliniques et économiques) ont été identifiées¹⁷. Ces études ne permettent pas de conclure sur le résultat coût/efficacité des stratégies utilisant les tests pour guider la décision d'une chimiothérapie adjuvante. L'impact de l'utilisation des tests génomiques sur les coûts varie selon les études, avec dans certaines un surcoût et dans d'autres une économie. De même, l'impact sur les résultats de santé est incertain et peut se traduire par un gain ou une perte du nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY, *Quality-Adjusted Life Years*).

D'une manière générale, le niveau de preuve des études médico-économiques a été jugé faible. Ceci est cohérent avec d'autres revues internationales réalisées sur le sujet [SCHARR2011] [OHTAC2010].

Les études devraient :

- utiliser des données sources cliniques détaillées avec un recul temporel suffisant pour réaliser des extrapolations de survie crédibles ;
- être menées de manière conjointe aux études cliniques (en utilisant un recueil prospectif des données de consommation de ressources et des données de qualité de vie) pour que les conclusions soient robustes ;
- intégrer une mesure de l'incertitude autour du ratio coût/efficacité en précisant de manière explicite les lois de distribution associées aux différents paramètres ;
- s'appuyer sur une mesure précise des coûts plus que sur des tarifs de remboursement et actualisée au regard de l'évolution des tarifs pratiqués (notamment en cas de molécule pouvant être générique, comme les taxanes).

À noter que l'intérêt des études coût/efficacité prend toute sa valeur lorsqu'un niveau de preuve élevé de la valeur pronostique et/ou prédictive du test est atteint.

3.6. Conclusion générale

Chez les patientes pN0, uPA/PAI-1, marqueurs d'invasion, ont un niveau de preuve élevé (LOE IA selon Simon) pour la valeur pronostique de la survie sans récurrence à dix ans. Il reste à confirmer leur valeur prédictive de réponse aux anthracyclines. Aucune donnée médico-économique sur uPA/PAI-1 n'a pu être identifiée.

Pour Oncotype DX™ et MammaPrint®, les valeurs pronostique et prédictive n'ont pas atteint à ce jour le niveau de preuve LOE I. Ce travail confirme les niveaux de preuve précédemment établis dans le rapport de 2009. Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure à une valeur ajoutée de ces deux tests par rapport aux outils existants. Les données médico-économiques ne permettent pas de statuer sur le rapport coût/efficacité des stratégies utilisant ces tests dans la décision thérapeutique.

¹⁷ Existence d'un comparateur clairement défini, la prise en compte de l'incertitude dans la présentation des résultats (*i.e.* la présence d'intervalles de confiance pour les coûts, le gain en nombres d'années de vie et en nombre de QALY), l'origine des données cliniques (données publiées et disponibilité de données de survie à long terme).

compte tenu d'un niveau de qualité insuffisant pour la plupart des études et d'une forte incertitude mise en évidence par les quelques études bien menées.

Ces biomarqueurs pourraient avoir une valeur pronostique ou prédictive dans d'autres sous-populations, notamment les patientes N+. Les données doivent encore être validées.

Cet état des lieux des connaissances n'a pas concerné l'ensemble des biomarqueurs actuellement disponibles. Il n'a donc pas vocation à hiérarchiser les différents marqueurs sous forme de recommandations.

En pratique, au-delà des niveaux de preuve attribuables à la valeur pronostique et prédictive d'un biomarqueur, l'utilité clinique d'un nouveau marqueur dans l'aide à la prescription d'une chimiothérapie repose sur sa valeur ajoutée par rapport aux marqueurs validés (RH, HER2 et les marqueurs de prolifération comme Ki67) et aux critères anatomo-cliniques.

Puisqu'ils sont les seuls marqueurs validés à témoigner du processus d'invasion, uPA/PAI-1 peuvent apporter une information complémentaire, et donc avoir une valeur ajoutée par rapport aux marqueurs existants. Les données de la littérature manquent pour apprécier le poids de cette valeur ajoutée dans la décision de prescrire ou non une chimiothérapie.

L'INCa mobilisera les acteurs de la recherche sur le cancer du sein afin de proposer des travaux évaluant l'impact des biomarqueurs sur la décision thérapeutique et ses conséquences.

Des nouvelles publications pourraient amener à faire évoluer ces conclusions.

4. Argumentaire

4.1. uPA/PAI-1

uPA et PAI-1 sont deux protéines (enzymes protéolytiques) impliquées dans les interactions entre la tumeur et son micro-environnement. Elles jouent un rôle important dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire d'une part, la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaire d'autre part. Elles sont associées au développement de la néoangiogenèse tumorale. Les analyses sont réalisées par ELISA (test Femtelle® d'American Diagnostica, approuvé pour le diagnostic *in vitro* CE et FDA), sur préparation cytosolique d'un échantillon tissulaire de 50 mg fraîchement prélevé, congelé, contrôlé sur le plan anatomopathologique. En France, ce type de test entre dans la NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) depuis 2003 sous l'examen de biologie médicale « Paramètres tissulaires en cancérologie : dosages quantitatifs à partir d'une extraction subcellulaire d'un échantillon cryopréservé ». Ce test ne nécessite pas un dosage centralisé au niveau d'une seule plate-forme. Plusieurs centres réalisent actuellement cette analyse¹⁸. Des contrôles qualité des analyses sont réalisés par le RBG de l'EORTC [SWEEP2000]. Ce groupe est actuellement inclus dans le PBG de l'EORTC [BENRAAD1996] [SWEEP2000] [SWEEP1998]. Les seuils sont de 3 ng/mg de protéine cytosolique pour uPA et/ou 14 ng/mg de protéine cytosolique pour PAI-1. En appliquant ces seuils, le taux de rechute à trois ans était de 6,7 % [2,5 %-10,8 %] pour le groupe à faible risque contre 14,7 % [8,5 %-20,9 %] pour le groupe à risque élevé [JANICKE2001].

► Résultats de la sélection bibliographique

Dans le cadre de l'actualisation 2012, la stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 6.2 et 6.3. Au total, six références ont été sélectionnées (cf. 2).

Tableau 2. Récapitulatif de la sélection bibliographique relative à uPA/PAI-1

Thèmes de sélection identifiés sur la base des différentes questions traitées dans le rapport de 2009	Types d'études retenus selon la grille de Hayes	Références retenues
Technique	Tous types d'études	[HAAS2008] [WITZEL2010] [JELISAVACCOSIC2011]
Valeur pronostique chez les patientes pN0	Études LOE I : essais randomisés, méta-analyses	Aucune nouvelle étude publiée
Valeur pronostique chez les patientes pN0 ou N+	Tous types d'études	[MAZOUNI2011A] [MAZOUNI2011]
Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie	Tous types d'études	[BORSTNAR2010]

¹⁸ Centres identifiés : centres hospitaliers universitaires (CHU) de Grenoble, Marseille et Strasbourg et centres de lutte contre le cancer (CLCC) de Montpellier, Nantes, Nice et Rouen.

► Résultats des données de la littérature

Ce travail présente successivement les études évaluant :

- la technique d'analyse et les modes de prélèvement des échantillons ;
- la valeur pronostique :
 - ✓ chez les patientes pN0
 - ✓ chez les patientes N+
- selon le statut RO ;
- la valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie.

❖ Technique

Évaluation du dosage des ARNm par RT-qPCR vs dosage des protéines par ELISA (Femtelle®)¹⁹

Les mesures des taux d'expression des ARNm permettent d'évaluer simultanément plusieurs marqueurs biologiques. La corrélation de ces mesures avec celles des échantillons protéiques doit cependant être prouvée puisque l'activité transcriptionnelle ne traduit pas nécessairement l'activité protéique, et ce en raison des modifications et des régulations post-transcriptionnelles.

Cette corrélation a été évaluée dans une cohorte de 133 patientes chez lesquelles uPA/PAI-1 ont été mesurés sur des échantillons protéiques par ELISA et sur des échantillons nucléiques (ARNm) par analyse « microarray » suivie d'une validation par RT-PCR quantitative [WITZEL2010] (cf. **Tableau 8**). Une corrélation statistiquement significative entre ces deux mesures a été rapportée pour uPA ($r = 0,7$; $p < 0,001$). Pour PAI-1, cette corrélation est très faible ($r = 0,27$) [WITZEL2010].

En analyse univariée, PAI-1 mesuré par ELISA et PAI-1 mesuré par microarray sont tous les deux des facteurs pronostiques discriminants en termes de survie globale ($p = 0,018$ et $p = 0,034$; respectivement) [WITZEL2010]. En analyse multivariée, seul le taux de protéines de PAI-1 est corrélé avec la survie sans récurrence ($p = 0,014$) et la survie globale ($p = 0,06$).

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude, l'effectif est faible et la sélection des patientes s'est appuyée sur la disponibilité des tissus tumoraux, sans aucune définition des critères d'exclusion, entraînant une hétérogénéité de la population, notamment en termes d'atteinte ganglionnaire (pN0 et N+) et de traitement adjuvant reçu (aucun, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie). Dans cette étude, 59 % des patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante, ce qui paraît faible vu le taux de positivité aux récepteurs aux œstrogènes (75,2 %). De même, les patientes HER2 positives n'ont pas reçu de trastuzumab. Cela suggère que les standards de prise en charge actuels n'ont pas été suivis. De plus, le statut HER2 n'a pas été inclus dans le modèle multivarié, et la population présente une sur-représentation (en référence aux études précédentes) des patientes RO et RP positives ainsi qu'une sur-représentation des patientes N+ (69,9 %). Par ailleurs, en ce qui concerne la comparaison entre les taux de protéines et d'ARN messagers, il semble que la division par quartile ne soit pas idéale pour faire ce type d'étude. Les variables auraient dû être considérées comme des variables continues afin de ne pas perdre d'information.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

¹⁹ Selon les recommandations et standardisations qui ont été arrêtées par le groupe allemand AGO dans le cadre des essais NNBC-2 et NNBC-3.

Conclusion

- L'étude de Witzel, *et al.* confirme la valeur pronostique d'uPA/PAI-1 lorsqu'ils sont mesurés sur des échantillons protéiques par ELISA, telle que rapportée dans les études antérieures (**niveau de preuve élevé : LOE I selon Hayes, LOE IA selon Simon**).

- Les mesures d'uPA sur des échantillons protéiques ou nucléiques sont statistiquement corrélées ; il n'en est pas de même pour PAI-1 (LOE non applicable).

Valeur pronostique chez les patientes pN0 ou N+ en ELISA, kit Monozyme

Dans la population globale (pN0 ou N+), lorsque les deux marqueurs uPA et PAI-1 ont été mesurés selon une technique ELISA différente de la technique classique (kit Femtelle®), la valeur pronostique de PAI-1 a été confirmée aussi bien en analyse univariée qu'en analyse multivariée [JELISAVACCOSIC2011] (cf. **Tableau 9**). Après stratification en sous-groupes pN0 ou N+, la valeur pronostique de PAI-1 demeure uniquement chez le sous-groupe N+. Dans la population globale et dans le sous-groupe N+, uPA présente une valeur pronostique en analyse univariée mais perd sa significativité en analyse multivariée aussi bien dans la population globale que dans les deux sous-groupes pN0 ou N+ [JELISAVACCOSIC2011]. Ces résultats ne sont pas en accord avec les études antérieures, notamment avec celles de niveau de preuve LOE I [LOOK2002] et LOE II [JANICKE2001].

Commentaires méthodologiques

Les anticorps employés correspondent au kit Monozyme et non au kit American Diagnostica, le plus employé dans les études antérieures. Les dosages ont été réalisés sur des cytosols dans des conditions d'extraction différentes de celles figées et standardisées dans le cadre des essais NNBC-2 et NNBC-3. De fait, ces études utilisent deux seuils au lieu d'un et une distribution par tertile. Nous notons l'absence d'information sur les critères d'exclusion des patientes. La population est hétérogène aussi bien en termes d'atteinte ganglionnaire qu'en termes de traitement adjuvant reçu, cela étant inhérent au caractère rétrospectif de l'étude. Bien que la sélection des patientes soit multicentrique, la réalisation centralisée de la technique sur une seule plate-forme n'est pas précisée. Notons que 80 % des patientes sont RH+, que les patientes N+ sont très représentées et que le statut HER2 n'est pas précisé.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Avec le kit Monozyme :

Chez les patientes pN0 ou N+, uPA ne présenterait pas de valeur pronostique indépendante (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Chez les patientes pN0, PAI-1 ne présenterait pas de valeur pronostique indépendante (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Chez les patientes N+ et dans la population globale, PAI-1 présenterait une valeur pronostique indépendante (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Prélèvements tissulaires

L'uPA et son inhibiteur PAI-1 sont sécrétés principalement par les cellules du stroma tumoral (myofibroblastes, macrophages, cellules endothéliales, précurseurs médullaires recrutés) et pour une faible partie par les cellules tumorales. À ce jour, la détermination d'uPA/PAI-1 se fait par ELISA sur tissus fraîchement prélevés et congelés. Dans la pratique courante, l'échantillon analysé provient d'une tumeur sur pièce opératoire. Dans ce cadre, l'obtention des 50 mg de tissu tumoral requis pour l'analyse ne pose pas de difficulté technique pour les tumeurs de plus de 1 cm. En deça de 1 cm, un échantillonnage tumoral satisfaisant s'avère problématique ; il pourrait s'envisager pour des tumeurs de 7 à 10 mm sur décision du pathologiste.

Pour Malinowsky [MALINOWSKY2010], les biopsies à l'aiguille fine ne sont pas adaptées à la détermination d'uPA/PAI-1. L'équipe de Thomssen a rapporté que des taux protéiques d'uPA/PAI-1 déterminés sur échantillons prélevés par biopsie à l'aiguille fine (10-30 mg) corrèlent de manière significative avec ceux déterminés sur échantillons chirurgicaux prélevés chez la même patiente (90-300 mg) ($r_{uPA} = 0,789$; $p = 0,001$ et $r_{PAI-1} = 0,907$; $p < 0,001$) [THOMSEN2009] (cf. Tableau 10). Leur valeur prédictive positive (VPP) et leur valeur prédictive négative (VPN) sont respectivement de 0,94 et de 1,00. Les auteurs concluent que la technique ELISA est faisable sur des échantillons prélevés par biopsie à l'aiguille fine. Pour remédier à l'hétérogénéité tumorale, deux ou trois prélèvements devraient être analysés.

Commentaires méthodologiques

Ces données restent à confirmer puisqu'elles émanent d'un éditorial dans lequel la conception et la méthode de l'étude ne sont pas décrites [THOMSEN2009].

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure à la faisabilité en pratique courante de la technique ELISA sur des échantillons de petite taille (10-30 mg).

Les biopsies à l'aiguille à visée diagnostique anatomopathologique génèrent une réaction inflammatoire et fibroblastique et par là-même ont un impact sur les taux d'uPA/PAI-1 sur pièces opératoires. Cet impact a été évalué en comparant par immunohistochimie (IHC) l'expression d'uPA/PAI-1 dans des échantillons prélevés aux abords de la zone cicatricielle créée par la biopsie et à distance de celle-ci [HAAS2008] (cf. **Tableau 10**). Globalement, l'expression d'uPA/PAI-1 était plus élevée dans la zone cicatricielle qu'au niveau du tissu tumoral intact, cette hyper-expression persiste une dizaine de jours. Afin d'éviter les faux positifs, les échantillons dédiés au dosage d'uPA/PAI-1 par ELISA doivent prendre en compte ce phénomène cicatriciel. Cette information est précisée dans les conditions d'utilisation du kit Femtelle®.

Cette étude [HAAS2008] compare la détermination d'uPA et de PAI-1 par IHC aux dosages de référence ELISA. Les auteurs concluent que seul le dosage ELISA peut être utilisé pour le statut uPA/PAI-1 en raison d'une difficulté à quantifier des marquages hétérogènes.

Commentaires méthodologiques

Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle les échantillons ont été collectés selon les procédures standard.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Remarque : Le mécanisme de réparation tissulaire post-traumatique commence à diminuer au bout de neuf jours et se termine au bout de vingt et un jours par la cicatrisation ; l'essai NNBC3 préconise un délai de quinze à vingt et un jours entre le traumatisme biopsique et le prélèvement chirurgical sur lequel portera l'analyse uPA/PAI-1 afin d'éviter des faux positifs.

Conclusion

Les analyses d'uPA/PAI-1 sur échantillon tumoral à distance de la zone cicatricielle engendrée par une ponction-biopsie seraient plus fiables que celles qui intéressent la zone cicatricielle (**niveau de preuve bas : LOE II selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

La disponibilité d'échantillons congelés, avec les coûts associés au mode de conservation, est un obstacle majeur à la généralisation du dosage d'uPA/PAI-1 par technique ELISA. Malinowsky, *et al.* [MALINOWSKY2010] abordent l'utilisation de coupes en paraffine pour la quantification d'uPA-PAI-1 en utilisant la technique RPMA²⁰ en cours de développement.

Commentaires méthodologiques

Il s'agit d'une revue générale non systématique. La validité analytique de cette technique reste à confirmer dans le cadre d'une revue systématique et/ou d'études originales.

Conclusion

La RPMA, technique alternative à ELISA, permettrait le dosage d'uPA/PAI-1 sur tissu paraffiné. Cette technique reste à valider (LOE non applicable).

❖ Valeur pronostique

Valeur pronostique chez les patientes pN0

En l'absence de données nouvelles, les conclusions reprennent celles de 2009. La valeur pronostique d'uPA/PAI-1 est acquise avec un niveau de preuve élevé (LOE I) [selon Hayes et Simon].

Valeur pronostique chez les patientes pN0 ou N+

Chez 316 patientes pN0 ou N+, l'impact du statut hormonal (fourni par méthode biochimique) sur la valeur pronostique d'uPA et de PAI-1 a été évalué [MAZOUNI2011A] (cf. **Tableau 11**). En analyse univariée, lorsque les trois sous-groupes (RO-, RO+ et RO++) étaient considérés, seul PAI-1 était pronostique de la survie globale dans le sous-groupe RO++ [MAZOUNI2011A]. Les auteurs concluent que PAI-1 permet d'identifier un sous-groupe à risque élevé chez les patientes exprimant fortement des récepteurs aux œstrogènes (RO++).

²⁰ RPMA : Reverse Phase Protein Microarray.

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude, bien que des contrôles de qualité inter- et intra-échantillons standardisés aient été effectués, quelques limites sont à considérer :

- les seuils employés sont distincts de ceux qui ont été établis par le groupe AGO et validés (tertiles au lieu des valeurs médianes). Les échantillons sont des extraits cytosoliques et non pas des extraits cytosoliques triton, ce qui explique l'utilisation de seuils particuliers ;
- les échantillons ont été archivés prospectivement, mais les auteurs ne précisent pas si les standards opératoires ont été employés.

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Chez les patientes exprimant fortement les récepteurs aux œstrogènes, seul PAI-1 aurait une valeur pronostique (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IV-VD selon Simon**).

Afin d'évaluer la contribution de PAI-1 par rapport à d'autres paramètres existants, un nomogramme²¹ fondé sur des paramètres tumoraux biologiques et histologiques a été construit [MAZOUNI2011] (cf. **Tableau 12**). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques retenus dans ce modèle étaient la taille tumorale ($p = 0,004$), l'envahissement ganglionnaire ($p = 0,01$), le statut des récepteurs hormonaux ($p = 0,04$) et les trois protéases PAI-1 ($p = 0,02$), thymidine kinase ($p = 0,03$) et cathepsine D ($p = 0,004$) [MAZOUNI2011]. Ce nomogramme permettait de prédire la survie globale à deux ans et à cinq ans avec une précision avant et après étalonnage de 0,874 et de 0,832 respectivement [MAZOUNI2011].

Commentaires méthodologiques

Les dosages ont été réalisés au niveau d'une seule plate-forme sur des cytosols dans des conditions d'extraction différentes de celles standardisées dans le cadre des essais NNBC-2 et NNBC-3.

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Chez les patientes pNO et N+, PAI-1 présenterait une valeur pronostique (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IV-VD selon Simon**).

❖ Valeur prédictive

Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie

À partir d'une large cohorte de 1 220 patientes [BORSTNAR2010] (cf. **Tableau 13**), 180 patientes ont été sélectionnées via un algorithme mimant une randomisation en distribuant les patientes en fonction des caractéristiques clinicopathologiques les plus similaires. La cohorte s'est vue attribuer

²¹ Un nomogramme est un outil graphique de calcul qui fournit une prédiction individualisée fondée sur les caractéristiques histologiques et biologiques d'un patient.

quatre bras en fonction des taux d'uPA/PAI-1 (tous les deux faibles vs un des deux ou tous les deux élevés) et de la chimiothérapie reçue (anthracyclines vs CMF²²) [BORSTNAR2010].

Lorsque les patientes ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines, la survie sans récurrence à trois ans chez les patientes à taux d'uPA/PAI-1 élevés est comparable à celle des patientes à taux d'uPA/PAI-1 faibles ; il n'en est pas de même lorsque la chimiothérapie est de type CMF. Ces résultats suggèrent que les patientes à taux élevés d'uPA/PAI-1 bénéficieraient plus des anthracyclines que du CMF [BORSTNAR2010].

Commentaires méthodologiques

Cette étude a été menée selon les critères REMARK, qui ne sont habituellement utilisés que pour les marqueurs pronostiques [MCSHANE2005]. L'effectif est faible, la population est hétérogène, le statut HER2 n'est pas disponible, le suivi est court, le nombre d'événements est faible (31 dans le bras « CMF », 18 dans le bras « anthracyclines »). Toutefois, les traitements alloués correspondent aux recommandations de l'époque.

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Note : en décembre 2012, les résultats d'une analyse intermédiaire de l'essai randomisé NNBC-3 ont été communiqués en présentation par poster au « San Antonio Breast Cancer Symposium » [THOMSEN2012]²³. Les auteurs rapportent que chez les patientes pN0 à haut risque selon uPA/PAI-1, l'adjonction des taxanes aux anthracyclines en situation adjuvante n'entraîne pas de réduction des récurrences précoces. Précisons qu'à ce jour ces données n'ont pas été publiées.

Conclusion

L'étude de Borstnar [BORSTNAR2010] suggère qu'uPA/PAI-1 présenteraient une valeur prédictive de réponse aux anthracyclines (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

► Conclusion uPA/PAI-1

Chez les patientes pN0, uPA/PAI-1 présentent une valeur pronostique, avec un niveau de preuve élevé (LOE IA selon Simon). Pour la chimiothérapie à base d'anthracyclines, uPA/PAI-1 présenteraient une valeur prédictive avec un niveau de preuve bas (LOE IIIC selon Simon).

4.2. Oncotype DX™

Oncotype DX™ permet l'analyse simultanée par RT-qPCR de l'ARNm correspondant à l'expression de vingt et un gènes. La signature comprend seize gènes liés au cancer et cinq gènes de référence. Les échantillons tissulaires traités sont issus des blocs de paraffine. Les analyses sont effectuées aux États-Unis au niveau d'une seule plate-forme.

Trois niveaux de risque (*recurrence score* ou RS) sont définis : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé. Les premières études [PAIK2004] [PAIK2006] [PAIK2004][PAIK2006] ont déterminé deux seuils (RS < 18 : risque faible ; 18 ≤ RS < 31 : risque intermédiaire ; RS ≥ 31 : risque élevé).

L'essai TAILORx a employé des seuils différents (RS < 11 : risque faible ; 11 ≤ RS ≤ 25 : risque intermédiaire ; RS > 25 : risque élevé [SPARANO2006]). En employant ces seuils, la distribution des trois groupes à risque, sur 20 500 tests utilisés en conditions réelles, est la suivante : faible : 14 %,

²² CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, fluoro-uracile

²³ 2012 CTRC-AACR - San Antonio Breast Cancer Symposium - Abstract Number: 700065 - Presenting/Correspondence Author: Christoph Thomssen, MD.

intermédiaire : 62 %, élevé : 24 %. Elle est similaire à celle observée dans l'échantillon de 651 patientes de l'essai NSABP-B20 [PAIK2006] .

► Résultats de la sélection bibliographique

Dans le cadre de l'actualisation de 2012, la stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 6.2 et 6.3. Au total, quarante références ont été sélectionnées (cf. TABLEAU 2).

TABLEAU 2. Résultat de la sélection bibliographique relative à Oncotype DX™

Thèmes de sélection identifiés sur la base des différentes questions traitées dans le rapport de 2009	Types d'études retenus selon la grille de Hayes	Références retenues
Technique – test « <i>in house</i> »	Tous types d'études	[ESPINOSA2009] [SUN2011] [KAO2011]
Valeur pronostique chez les patientes pN0	Études LOE I : essais randomisés, méta-analyses Études LOE II : analyse de protocoles cliniques prospectifs où l'étude du marqueur est un objectif secondaire tant sur le plan du descriptif du protocole que de l'étude statistique	[MAMOUNAS2010] [TOI2010] [YOROZUYA2010] [DOWSETT2010]
Valeur pronostique chez les patientes N+	Tous types d'études	[ALBAIN2010] [DOWSETT2010]
Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie chez les patientes pN0	Études LOE I : essais randomisés, méta-analyses Études LOE II : analyse de protocoles cliniques prospectifs où l'étude du marqueur est un objectif secondaire tant sur le plan du descriptif du protocole que de l'étude statistique	Aucune nouvelle étude originale
Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie chez les patientes N+	Tous types d'études	[ALBAIN2010]
Valeur prédictive de réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante chez les patientes pN0 ou N+	Tous types d'études	[AKASHITANAKA2009]
Concordance des mesures des marqueurs RO, RP et HER2 par IHC/FISH avec les mesures par RT-qPCR du test Oncotype DX™	Tous types d'études	[BAEHNER2010] [DABBS2011] [OCONNOR2010]
Corrélation du RS avec les autres outils existants (RO, RP, HER2, Ki67...)	Tous types d'études	[AUERBACH2010] [LEE2011] [GWIN2009] [SAHEBJAM2011] [WILLIAMS2011] [ALLISON2012] [KELLY2010] [CUZICK2011] [GERADTS2010] [KAMAL2011] [SUN2011] [TANG2010] [TANG2011] [TANG2011A]
Études médico-économiques	Tous types d'études	[HORNBERGER2005] [LYMAN2007] [KONDO2008] [BACCHI2010] [TSOI2010]

► Résultats des données de la littérature

Ce document présente successivement les études évaluant :

- la technique employée ;
- la valeur pronostique : les nouveaux résultats disponibles concernent les patientes RH+ et pN0 ou RH+ et N+, traitées ou non par tamoxifène et/ou par chimiothérapie ;
- la valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie : les résultats sont disponibles chez les patientes RO+ et pN0 ou RO+ et N+ ;
- la corrélation du RS avec les autres outils existants.

❖ Technique - Test « *in house* »

Il a été rapporté que la signature, évaluée par RT-qPCR sur une plate-forme différente de celle du fabricant (Genomic Health) et employant des sondes/amorces distinctes de l'outil commercialisé, présentait une valeur pronostique significative de la survie sans métastases à distance à cinq ans [ESPINOSA2009] (cf. **TABLEAU 14**). Les auteurs concluent que cette significativité demeure dans le sous-groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante ou dans le sous-groupe N+ en analyse multivariée après ajustement aux paramètres cliniques (taille tumorale, atteinte ganglionnaire, grade tumoral) ou à AOL. Les auteurs ajoutent que cette signature semble apporter une valeur ajoutée à la valeur pronostique de l'index pronostique de Nottingham et de l'outil AOL.

Commentaires méthodologiques

Les échantillons traités sont différents de ceux utilisés pour valider Oncotype DX™. L'étape de validation et de normalisation est insuffisamment renseignée et il manque les contrôles qualité et les méthodes de normalisation. Par ailleurs, on ne sait pas si la sélection des tumeurs a été faite en aveugle. Les seuils employés ne sont pas précisés et le mode de prélèvement des tissus et la mise en œuvre de la collecte des échantillons ne sont pas décrits (caractère prospectif ou rétrospectif, période de collecte, nombre d'échantillons non analysés, et la raison pour laquelle ils n'ont pas été considérés). Par ailleurs, la population est très hétérogène en termes de traitement reçu.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Une copie de la technique a été ensuite développée en Chine et testée sur une population chinoise [SUN2011]. Dans cette étude, la récurrence à distance est significativement différente entre les trois groupes à risque ($p < 0,001$). Il en est de même lorsque les sous-groupes pN0 et N+ étaient considérés séparément ($p = 0,02$ et $0,038$, respectivement). En analyse multivariée, le RS prédit par cette RT-qPCR « *in house* » est significativement associé à la survie sans récurrence à distance ($p = 0,001$) (cf. **TABLEAU 14**).

²⁴ Publication française retrouvée en dehors de la période de recherche bibliographique.

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude, la technique a été réalisée sur une seule plate-forme, et la lecture des données a été centralisée. Cependant, plusieurs points méthodologiques méritent d'être relevés :

- les échantillons (blocs/lames) issus de pièce opératoire sont hétérogènes ; il en est de même des techniques d'extraction même si elles sont proches. Il s'agit, de plus, de prélèvements anciens. La variabilité engendrée sur les résultats n'est pas négligeable ;
- les informations techniques sont peu précises, voire inexistantes :
 - les conditions réactionnelles ne sont pas optimisées pour chaque jeu d'amorces ;
 - le contrôle qualité des ARN a été effectué, mais aucun résultat n'est rapporté ;
 - pour la RT-PCR quantitative des ARN, il n'est pas spécifié si les amorces, les épissages et les exons employés sont les mêmes que ceux d'Oncotype DX™ ;
- la puissance de l'étude est faible, 93 patientes (faible effectif par rapport au nombre de gènes analysés) ;
- bien que l'ensemble des gènes ciblés soit identique, il s'agit de deux tests différents (primers différents). Par ailleurs, il n'y a pas d'études de comparaison entre les signatures d'ESPINOSA, SUN et Oncotype DX™.

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Ces deux études ne permettent pas de valider les techniques « *in house* » proposées par les auteurs.

Une classification moléculaire en six sous-types (sous-types I à VI) a été décrite par Kao, *et al.* [KAO2011] (cf. **TABLEAU 14**). Cette classification est propre aux auteurs ; elle ne s'appuie pas sur celle de Perou-Sørli [SORLIE2001]. On retrouve dans les six sous-types les marqueurs de la prolifération, du cycle cellulaire, de la réaction du stroma, de la réponse à la réparation tissulaire et de la néoangiogenèse. La corrélation de ces six sous-types avec Oncotype DX™ a été évaluée puis confirmée dans deux autres cohortes indépendantes [KAO2011]. Il en ressort que :

- le groupe à risque élevé prédit par Oncotype DX™ est associé aux sous-types I (basal-like) et II (sur-expression de HER2) ;
- le groupe à risque intermédiaire prédit par Oncotype DX™ est associé aux sous-types III et IV ;
- le groupe à risque faible prédit par Oncotype DX™ est associé aux sous-types V et VI.

Les auteurs concluent que les sous-groupes de patientes définis par Oncotype DX™ sont hétérogènes et peuvent donc nécessiter des prises en charge thérapeutiques différentes.

Commentaires méthodologiques

Cette étude rétrospective monocentrique s'appuie sur des cohortes de patientes traitées à des périodes très différentes, donc selon des protocoles différents (CMF, CAF puis à base de taxanes). De plus, cette population n'est pas complètement homogène au regard des traitements administrés (plus de patientes N+ dans le groupe CAF) et ne correspond pas à la population habituelle candidate au test Oncotype DX™ car 39 % étant RO-. Toutefois, les critères de sélection des patientes et des échantillons sont rapportés. Il s'agit d'une analyse par technique Affymetrix incluant 783 gènes dont les 21 gènes d'Oncotype DX™ et 48 des 70 gènes de MammaPrint®. Le test a été effectué sur du tissu

frais congelé alors qu'Oncotype DX™ a été validé sur du tissu fixé et inclus en paraffine. Le travail sur le plan technologique et analytique est de qualité. La lecture des données a été centralisée.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation du phénotype des tumeurs par puces ADN (microarrays). L'étude n'est pas réellement conçue pour l'évaluation du RS (le RS n'est qu'un comparateur) et ne permet pas de conclure à l'intérêt d'Oncotype DX™.

❖ Valeur pronostique

Patientes pN0

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE I

Dans le cadre de cette actualisation, aucune étude ne permet d'apporter un niveau de preuve LOE I (selon la grille de Hayes et celle de Simon, annexe 6.1).

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE II- LOE III

- **Récidive à distance**

L'étude de Dowsett [DOWSETT2010] (cf. **TABLEAU 15**) évaluant la performance du RS chez les patientes pN0 traitées par du tamoxifène concorde avec les études antérieures. Elle démontre pour la première fois la valeur pronostique du RS chez les patientes traitées par de l'anastrozole.

Commentaires méthodologiques

Cette étude est rétrospective, mais les échantillons ont été collectés prospectivement dans le cadre de l'essai ATAC (essai non dédié à l'étude d'Oncotype DX™) : seuls 1 308 échantillons sur 4 160 étaient disponibles pour la RT-qPCR ($< 2/3^{25}$), induisant ainsi un potentiel biais de sélection. Le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons n'a pas été *a priori* défini, et l'analyse du test Oncotype DX™ n'a pas été planifiée prospectivement. La lecture des données n'a pas été centralisée.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Oncotype DX™ permettrait d'affiner la stratification des patientes pN0, RO+ sous tamoxifène. Cette conclusion est en accord avec celle de 2009 qui s'appuyait sur l'étude de Paik [PAIK2004] dont les échantillons étaient collectés dans le cadre de l'essai du NSABP-B14 (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**).

Oncotype DX™ permettrait d'affiner la stratification des patientes pN0, RO+ sous anastrozole (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**).

²⁵ Critère exigé par la grille de Simon (cf. annexe 2).

Dans une étude rétrospective de cas-témoins de patientes RO+ pN0, le RS et le grade histologique sont associés à la récurrence à distance [YOROZUYA2010] (cf. **TABLEAU 15**). La corrélation entre le RS et le grade histologique est statistiquement significative ($p < 0,001$). En analyse multivariée incluant entre autres le grade histologique, le RS ne présente pas une valeur pronostique indépendante significative, ce qui n'est pas le cas des autres études dans lesquelles le grade histologique n'avait pas été inclus dans le modèle multivarié [PAIK2004] [TOI2010]. Les auteurs concluent que dans les tumeurs pN0 exprimant fortement les RO, le grade histologique et le RS pourraient conférer la même information pronostique.

Commentaires méthodologiques

Nous notons un taux relativement élevé de patientes à haut RS (67 %), et ce par comparaison aux autres études. Environ 80 % de la population avait un grade élevé. Le groupe « témoin » n'est pas comparable au groupe « patient » en termes de pourcentage de patientes à haut grade.

L'effectif est faible, l'évaluation histopathologique est faite par un seul pathologiste, le délai de conservation des blocs depuis la date de prélèvement des échantillons n'est pas précisé.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Lorsque le grade histologique est inclus dans le modèle multivarié, le RS ne présenterait pas de valeur pronostique indépendante. Dans les tumeurs pN0 exprimant fortement les RO, le RS et le grade histologique sembleraient corrélés (redondance de l'information) [**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IV-VD selon Simon**].

Dans une autre étude, il a été rapporté que les patientes pN0, RO+ traitées par du tamoxifène et ayant un RS faible présentaient un risque de récurrence à distance significativement plus faible que celui des patientes avec un RS élevé ($p < 0,001$) [TOI2010] (cf. **TABLEAU 15**). Toutefois, le groupe de patientes à RS intermédiaire ne semblait pas présenter un risque de récurrence à distance plus élevé que celui des patientes à RS faible [TOI2010] bien que la distribution du RS (48 % faible, 19 % intermédiaire, 33 % élevé) était comparable en termes de répartition des sous-groupes à celle de la cohorte du développement du test [PAIK2004] (51 % faible, 22 % intermédiaire, 27 % élevé).

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude, les critères d'exclusion des échantillons ont été définis. De même, le critère de jugement est pertinent cliniquement. Toutefois, il est de 0 % pour le sous-groupe à RS intermédiaire alors qu'il est de 14,3 % [8,3 % -20,3 %] dans l'étude du NSABP-B14, et ce malgré les seuils similaires employés. Les auteurs ne commentent pas ce résultat. Ces données sont à considérer avec prudence en raison :

- du faible effectif ;
- de l'origine ethnique des patientes (population asiatique alors que le test a été validé dans une population occidentale) ;
- de l'absence de données sur certains critères cliniques et pathologiques (grade, angio-invasion lymphatique...) ;
- du fait que 54 % des tumeurs mesuraient plus de 2 cm.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques. Elle n'apporte pas d'information supplémentaire sur la valeur pronostique du test Oncotype DX™.

- *Récidive locorégionale*

Chez les patientes pN0 RO+, le RS serait un facteur indépendant de la récidive locorégionale (RLR) à dix ans (placebo/tamoxifène/chimiothérapie + tamoxifène) [MAMOUNAS2010] (cf. **TABLEAU 15**).

Commentaires méthodologiques

Il y a un chevauchement des intervalles de confiance, ce qui rend l'interprétation de la valeur pronostique du RS difficile. La méthode analytique est non décrite. Les auteurs s'appuient sur deux études groupées dont la cohorte du NSABP-B14 ayant permis la sélection des vingt et un gènes et le développement de l'algorithme conduisant au RS. Cette multiplicité des analyses à partir de mêmes populations induit des limites méthodologiques [MICHIELS2005]. Cette étude est rétrospective, mais les échantillons ont été, en partie, collectés prospectivement dans le cadre de l'essai NSABP-B14 (essai non dédié à l'étude d'Oncotype DX™) : seuls 1 674 échantillons sur 5 255 disponibles pour la RT-qPCR (< 2/3), induisant ainsi un potentiel biais de sélection. La population est hétérogène en termes de traitement locorégional initial.

Les critères d'exclusion des échantillons ont été définis, le critère de jugement et le suivi sont pertinents cliniquement et la lecture des données a été centralisée.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Chez les patientes pN0 RO+, le RS aurait une valeur pronostique indépendante (variables incluses dans l'analyse multivariée : âge, taille tumorale, grade tumoral, traitement locorégional initial) en termes de récidive locorégionale (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**).

Patientes N+

La performance du RS chez les patientes N+ traitées par de l'anastrozole en adjuvant a été rapportée la première fois par Dowsett, *et al.* en 2010 [DOWSETT2010] et celle-ci est similaire à celle du RS chez les patientes traitées par tamoxifène [DOWSETT2010] (cf. **TABLEAU 15**).

Commentaires méthodologiques

Cette étude est rétrospective, mais les échantillons ont été collectés prospectivement dans le cadre de l'essai ATAC (essai non dédié à l'étude d'Oncotype DX™) : seuls 1 308 échantillons sur 4 160 disponibles pour la RT-qPCR (< 2/3), induisant ainsi un potentiel biais de sélection. Le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons n'a pas été *a priori* défini, l'analyse du test Oncotype DX™ n'a pas été prospectivement planifiée (cf. annexe 6.1), la lecture des données n'a pas été centralisée.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Dans l'étude d'Albain [ALBAIN2010] (cf. **TABLEAU 16**), le RS est significativement pronostique de la survie sans récurrence chez les patientes N+ RO+ traitées par tamoxifène seul.

Commentaires méthodologiques

Cette étude transversale a été menée et rapportée selon les critères de bonnes conduites méthodologiques de REMARK [MCSHANE2005]. La population est homogène (traitement reçu et données démographiques) et la méthode analytique a été menée selon des procédures standardisées [PAIK2004]. Le test a été réalisé en aveugle.

L'étude est rétrospective, mais les échantillons ont été collectés en partie prospectivement dans le cadre de l'essai SWOG-8814 [ALBAIN2009]. Le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons n'a pas été *a priori* défini, l'analyse du test Oncotype DX™ n'a pas été prospectivement planifiée (cf. annexe 6.1), la lecture des données n'a pas été centralisée.

Les patientes sous CAF ont été exclues du résultat d'Oncotype DX™ car ce traitement est moins bénéfique que le traitement par « CAF suivi de tamoxifène », mais les patientes ont été évaluées dans l'analyse statistique, ce qui porte à confusion. Sur les 1 477 patientes éligibles, seulement 367 (N+1-3) patientes ont été analysées ; les raisons d'exclusion ne sont pas précisées. Bien que les deux études Albain [ALBAIN2010] et Dowsett [DOWSETT2010] soient convergentes et que les échantillons aient été collectés prospectivement dans le cadre de deux essais cliniques différents (ATAC et SWOG), le niveau de preuve élevé (LOE IB selon Simon) ne peut pas s'appliquer, car tous les critères méthodologiques requis par Simon (cf. annexe 6.1) ne sont pas remplis, en particulier le nombre d'échantillons, qui est inférieur pour les deux études à deux tiers de l'échantillon initial.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Oncotype DX™ permettrait la stratification des patientes N+, RO+ sous tamoxifène (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**) [DOWSETT2010] [ALBAIN2010]. Bien que concordantes, ces deux études n'ont pas rempli les critères de Simon ; elles ne peuvent donc pas justifier un LOE IB.

Oncotype DX™ permettrait la stratification des patientes N+, RO+ sous anastrozole (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**) [DOWSETT2010].

❖ **Valeur prédictive**

Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie chez les patientes pNO

Dans le cadre de cette actualisation, aucune étude ne permet d'apporter un niveau de preuve LOE I ou LOE II (selon la grille de Hayes et celle de Simon, annexe 2).

Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie chez les patientes N+

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE I

Dans le cadre de cette actualisation, aucune étude ne permet d'apporter un niveau de preuve LOE I (selon la grille de Hayes et celle de Simon, annexe 6.1).

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE II

Chez les patientes N+, il a été rapporté un bénéfice pour la survie sans récurrence de la chimiothérapie à base d'anthracyclines plus important lorsque le RS était élevé (HR = 0,59 ; IC à 95 % [0,35-1,01] ; p = 0,033) [ALBAIN2010] (cf. **TABLEAU 16**). Un RS faible permet d'identifier une sous-population qui

pourrait ne pas bénéficier de cette chimiothérapie malgré le N+ (HR = 1,02 ; IC à 95 % [0,54-1,93] ; p= 0,97). Cette valeur prédictive n'est pas constante au cours du temps : elle est significative les cinq premières années (p = 0,029) et ne l'est plus au-delà des cinq ans. Néanmoins, l'effet cumulé de la chimiothérapie persiste jusqu'à la dixième année. Il en est de même pour la survie globale. Cette valeur prédictive du RS reste significative après ajustement (nombre de ganglions, âge, origine ethnique, taille tumorale, RP, grade nucléaire, p53, HER2). Ces résultats ont été aussi observés sur les critères secondaires (la survie globale et la survie spécifique du cancer du sein).

Commentaires méthodologiques

cf. page 28 - §. Patientes N+ [ALBAIN2010].

Conclusion

Chez les patientes N+ RO+ sous tamoxifène, Oncotype DX™ présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base d'anthracyclines pour les patientes à RS élevé (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**).

Valeur prédictive de réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE I

Dans le cadre de cette actualisation, aucune étude ne permet d'apporter un niveau de preuve LOE I (selon la grille de Hayes et celle de Simon, annexe 6.1).

Études permettant l'attribution du niveau de preuve LOE II ou LOE III

L'équipe d'Akashitanaka a rapporté pour la première fois en 2009 que le RS pouvait avoir une valeur prédictive de réponse à l'anastrozole en néoadjuvant [AKASHITANAKA2009] (cf. TABLEAU 17). Les patientes avec un RS faible semblent présenter une meilleure réponse clinique que celles avec un RS intermédiaire ou avec un RS élevé. Le même constat est fait avec le tamoxifène. Toutefois, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (p > 0,05) ; ils nécessitent d'être confirmés dans le cadre d'études plus larges.

Commentaires méthodologiques

Nous notons les limites méthodologiques suivantes :

- population hétérogène : pN0 et N+ ;
- faible effectif, beaucoup de données manquantes ;
- test validé pour le critère de jugement « survie sans récurrence à distance » et non survie sans maladie ;
- la durée de suivi des patientes est courte.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Chez les patientes RO+ avec un RS faible, on ne peut pas conclure à une valeur prédictive d'Oncotype DX™ à une réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante (tamoxifène ou anastrozole) (**niveau de preuve faible : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

❖ Concordance des mesures des marqueurs RO, RP et HER2 par IHC/FISH et par RT-qPCR avec Oncotype DX™

Oncotype DX™ est un test multiparamétrique qui, au-delà du score, fournit des résultats chiffrés de marqueurs clés tels que RO, RP, HER2, Ki67. Seuls HER2, RO et RP ont jusqu'à présent fait l'objet de travaux sur la concordance.

HER2

Une concordance élevée (97 % > seuil de 95 % requis par les recommandations de l'ASCO-CAP) a été rapportée entre la mesure de l'amplification de HER2 par FISH/IHC et celle de HER2 par RT-qPCR (Oncotype DX™) dans une étude rétrospective de cas-témoins [BAEHNER2010] (cf. **TABLEAU 18**) ou Oncotype DX™-in house [SUN2011] (cf. **TABLEAU 14**). Cela n'a pas été confirmé par Dabbs, *et al.* [DABBS2011] (cf. **TABLEAU 18**) qui ont révélé un taux élevé de faux négatifs chez les patients HER2+ par méthode IHC/FISH (39 % de faux négatifs).

Commentaires méthodologiques

Ces deux études [BAEHNER2010] [DABBS2011] sont multicentriques. Dans l'étude de [BAEHNER2010], les tumeurs avec moins de 5 % de carcinome infiltrant ont été exclues. Dans l'étude de Dabbs [DABBS2011], les tests HER2 et Oncotype DX™ ont été réalisés sur les mêmes blocs (pour tous les centres participant à l'étude).

[DABBS2011] : Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

[BAEHNER2010] : Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Compte tenu de la divergence des résultats des différentes études, il n'est pas possible de conclure que les mesures de HER2 par Oncotype DX™ sont concordantes avec celles réalisées par les techniques de référence (IHC et FISH) [niveau de preuve non applicable].

RO- RP

Une concordance totale (100 %) a été observée entre les mesures du statut RO par IHC et celles du statut RO par RT-qPCR dans une étude rétrospective [OCONNOR2010] (cf. **TABLEAU 18**). Pour le statut RP, cette concordance était de 94 %. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement dans une population chinoise [SUN2011] (cf. **TABLEAU 14**). Bien qu'étant linéaire, la concordance est moins forte ($r/RO = 0,509$ et $r/RP = 0,664$) lorsque les résultats sont exprimés de manière semi-quantitative (IHC-, IHC+, IHC++ et IHC+++) [OCONNOR2010]. Les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire de procéder aux mesures par RT-qPCR pour cette détermination, compte tenu des avantages des mesures par IHC : prise en compte de la morphologie, facilité d'utilisation de la technique, faible coût, rapidité d'obtention du résultat.

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude [OCONNOR2010], le même clone d'anticorps a été employé pour tous les cas, la lecture des données relatives au test Oncotype DX™ a été centralisée [OCONNOR2010]. Les mesures par RT-qPCR via Oncotype DX™ ont été effectuées à partir d'un seul bloc de tissu fixé durant huit à soixante-douze heures (préanalytiques comparables à Dabbs).

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Les scores des récepteurs hormonaux mesurés par Oncotype DX™ sont concordants avec ceux mesurés par IHC dans deux études (niveau de preuve non applicable).

❖ Corrélation du RS avec les autres outils existants

La signature « 21-gènes » inclut 16 gènes dont la plupart se retrouve dans trois domaines évalués en routine avec des techniques histopathologiques (5 gènes spécifiques de la prolifération, 5 gènes spécifiques des récepteurs hormonaux, 2 gènes spécifiques d'HER2). Plusieurs équipes ont évalué la corrélation du RS avec ces paramètres considérés séparément ou associés. La plupart de ces études évaluent les mêmes populations, notamment celles qui ont été incluses dans l'essai ATAC et les essais B14 et B20 du NSABP (cf. annexe 6.6).

Pour les études évaluant la corrélation d'un marqueur donné par rapport aux autres outils existants :

- une corrélation faible entre deux marqueurs indique que chacun apporte une information spécifique additionnelle (valeur ajoutée ou plus-value) ;
- une corrélation forte entre deux marqueurs indique qu'il y a redondance d'information complète (choix de réaliser l'un ou l'autre) ou partielle (la réalisation des 2 apporte une information supplémentaire) [valeur ajoutée faible ou absente].

RS/RO

Pour les patientes RO+, pN0 ou N+ (133 patientes), une corrélation statistiquement non significative a été observée entre le statut RO et le RS [LEE2011] (cf. **TABLEAU 19**), l'étude de Tang [TANG2010] concluant à l'absence de corrélation (cf. **TABLEAU 19**). Dans l'étude de Lee [LEE2011], la proportion de patientes à tumeurs exprimant fortement les RO et avec un RS élevé est faible (7/84 patientes : 8,3 %) ; ces patientes étant toutes sans atteinte ganglionnaire. Dans le groupe correspondant aux patientes ayant des RO extrêmement élevés (84/133 : 63,2 %), lorsqu'il y a un RS élevé (7 patientes) tous les Ki67 sont intermédiaires ou élevés (taux d'expression > 20 %) et tous les RP sont faibles (taux d'expression ≤ 50 %).

Commentaires méthodologiques

Dans l'étude [LEE2011], les critères d'exclusion des patientes et des échantillons ont été définis, toutefois l'étude est monocentrique et l'effectif est faible.

Commentaires de [TANG2010], cf. paragraphe RS/RP).

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Le statut RO et le RS ne semblent pas corrélés (niveau de preuve non applicable).

RS/RP

Dans la population RO+, en analyse bivariée, il a été rapporté que l'association entre le statut RP et RS d'une part et l'index mitotique et RS d'autre part sont statistiquement significatives ($p < 0,001$) [AUERBACH2010] (cf. **TABLEAU 19**). En analyse multivariée (incluant RS, RP, index mitotique, grade nucléaire, score tubulaire et grade de Nottingham), seuls un RP négatif et un index mitotique supérieur à 1 sont des paramètres indépendants permettant de prédire 100 % des cas de RS élevé ou intermédiaire ($p < 0,001$).

Commentaires méthodologiques

L'effectif est faible (12 patientes avec un RP négatif et un index mitotique > 1).

Les critères d'exclusion de la population n'ont pas été définis.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Cette association entre RP et RS a été confirmée par [TANG2010] (cf. **TABLEAU 19**) : pour les patientes RO+, un taux faible de RP est significativement corrélé avec un RS élevé ($p < 0,0001$). Les auteurs concluent que les tumeurs RO+ RP- pourraient représenter un sous-groupe pronostique distinct.

Commentaires méthodologiques

Les critères d'exclusion de la population et/ou des échantillons ne sont pas définis. La lecture des données n'a pas été centralisée [TANG2010].

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Le statut RP et le RS sont corrélés de manière inversement proportionnelle (niveau de preuve non applicable).

RS/Ki67

Pour les patientes pN0 RO+ et/ou RP+ et avec un statut HER2 négatif, [GWIN2009] (cf. **TABLEAU 20**) rapporte une bonne corrélation entre le RS et Ki67, à l'exception de quelques cas qui ont un taux de Ki67 particulièrement élevé par rapport au RS, au grade tumoral et au type tumoral.

Commentaires méthodologiques

Il s'agit d'une petite série (32 cas) où aucun cas à RS élevé n'a été identifié.

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Dans les groupes à RS faible et intermédiaire, il existerait une corrélation directement proportionnelle avec Ki67. Le groupe à RS fort manque dans l'étude (niveau de preuve non applicable).

Pour les patientes RO+, une corrélation entre le RS et le Ki67 a été rapportée dans trois autres études ($p < 0,001$ [SAHEBJAM2011] ; $p = 0,02$ [WILLIAMS2011] et $r = 0,49$ (p non précisé) [KELLY2010]) (cf. **TABLEAU 20**) et persiste même en analyse multivariée après ajustement au grade de Nottingham ($r = 0,60$; $p < 0,001$) [SAHEBJAM2011]. Toutes les patientes avec des taux de Ki67 bas ou intermédiaire avaient un RS bas ou intermédiaire, et la très grande majorité des patientes (93,8 %) avec un Ki67 élevé avaient un RS élevé ou intermédiaire [SAHEBJAM2011]. Par ailleurs, l'association de l'expression des récepteurs hormonaux à celle du Ki67 augmenterait encore la corrélation de ce dernier avec le RS. Les auteurs concluent que le Ki67 représenterait une composante majeure et soulèvent la question de sa standardisation. L'étude de Williams retrouve la corrélation significative entre RP et RS (cf. paragraphe RS/RP).

Commentaires méthodologiques

Ces données sont à considérer avec prudence en l'absence de système de « scoring » standardisé de Ki67. Le seuil de Ki67 est comparable dans les deux séries. On note un manque de données statistiques dans l'article sur l'expression des corrélations (valeur de « r » et intervalles de confiance non renseignés).

Les deux études [WILLIAMS2011] [SAHEBJAM2011] sont monocentriques sur la sélection des patientes. La population pourrait donc ne pas être représentative des patientes vues en pratique clinique. Les critères d'exclusion des patientes n'ont pas été définis.

[SAHEBJAM2011] : Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

[WILLIAMS2011] : Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Le RS et le taux de Ki67 sont deux marqueurs qui apporteraient pour une grande partie la même information (niveau de preuve non applicable).

Dans l'étude d'Allison, lorsque le Ki67 a été incorporé au modèle pN0 RO+ et HER2-, les variables grade, RP Allred score et Ki67 permettent de séparer significativement le sous-groupe à RS faible du sous-groupe à RS élevé ; 73 % des cas à RS faible avaient un profil avec un grade 1, RP Allred score ≥ 5 et Ki67 ≤ 10 % (vs aucun cas à RS élevé) ; 80 % des cas avec RS élevé avaient un profil grade 3, RP Allred score < 5 et Ki67 > 10 % (vs aucun cas à RS faible) [ALLISON2012] (cf. **TABLEAU 20**). Ces mêmes résultats sont obtenus avec la cohorte de validation.

Cette étude propose un algorithme décisionnel relatif à l'utilisation potentielle du RS et qui permettrait de distinguer 57 % des patientes dans le groupe à risque intermédiaire :

- les patientes de grade 2 ;
- les patientes de grade 1 avec RP bas ;
- les patientes de grade 3 avec RP élevé.

Commentaires méthodologiques

Dans cette étude, bien que la lecture des lames ait été centralisée et contrôlée par un panel d'experts et qu'aucun traitement adjuvant n'ait été administré avant la réalisation du test Oncotype DX™, quelques limites méthodologiques restent à considérer. Aucun cas n'est HER2+. Ce statut étant associé à un RS élevé, aucun clinicien n'a prescrit le test Oncotype DX™, ce qui a entraîné un nombre accru de patientes à RS faible ou intermédiaire [ALLISON2012].

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

Conclusion

Cette étude montre l'intérêt des critères anatomopathologiques (grade, RP Allred score et Ki67). Elle ne permet pas d'apporter des éléments sur la validation du RS Oncotype DX™ (niveau de preuve non applicable).

Kelly, *et al.* rapportent que dans une population RO+ le RS classe 60 % des patientes soit à risque faible soit à risque élevé, les 40 % restants étant classés à risque intermédiaire selon le RS [KELLY2010] (cf. **TABLEAU 20**). Tous les RS élevés avaient un Ki67 élevé et aucun des carcinomes lobulaires n'était classé dans le groupe de RS élevé.

Commentaires méthodologiques

Les résultats indiquent que 51,8 % des patientes sont à RS bas, 39,5 % sont à RS intermédiaire (66 % selon les critères de TAILORx) et 8,7 % sont à RS élevé, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Les auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêts avec le laboratoire Genomic Health.

Conclusion

- Le test Oncotype DX™ pourrait être utile pour affiner la classification des patientes à risque clinique intermédiaire (**niveau de preuve faible : LOE III selon Hayes, LOE IV-VD selon Simon**).
- Il existerait une corrélation positive entre le RS et Ki67 (cf. paragraphe RS/Ki67) [niveau de preuve non applicable].

RS/score IHC4

Un score IHC4²⁶ et un score clinique²⁷ ont été utilisés dans une cohorte de patientes RO+ [CUZICK2011] (cf. **TABLEAU 21**). Les résultats montrent une faible corrélation entre IHC4 et RS (indiquant un chevauchement au niveau de l'information, mais néanmoins une différence notable). Pour les auteurs, l'emploi simultané d'IHC4 et du RS apporte une information supplémentaire au score clinique. Cette opinion a été confortée dans une seconde cohorte de 786 patientes (cohorte de Nottingham [ABDELREHIM2005] [ALESKANDARANY2011]) [CUZICK2011].

Commentaires méthodologiques

Le score IHC4 n'est pas validé à ce jour.

Les patientes de statut ganglionnaire inconnu ont été considérées comme étant pN0 (n = 44) [CUZICK2011]. Les deux cohortes (expérimentale et de validation) ne sont pas comparables, puisque dans la cohorte de Nottingham les patientes sont relativement jeunes, préménopausées et ont reçu en partie une hormonothérapie. L'étude est rétrospective, mais les échantillons ont été en partie collectés prospectivement dans le cadre de l'essai ATAC (essai non dédié à l'étude d'Oncotype DX™) : seuls 1 125 échantillons RO+ (provenant de patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie) ont été analysés sur les 5 880 patientes (< 2/3), induisant ainsi un potentiel biais de sélection.

²⁶ IHC4 tenant compte de RO, RP, HER2 et Ki67 mesurés par IHC ; $IHC4 = 94,7 \times \{-0,100 RO10 - 0,079 RP10 + 0,586 HER2 - 0,240 \ln(1 + 10 \times Ki67)\}$ [CUZICK2011].

²⁷ Score clinique = $100 \times \{0,417 N1-3 + 1,566 N4+ + 0,930 (0,497 T1-2 + 0,882 T2-3 + 1,838 T > 3 + 0,559 Gr2 + 0,970 Gr3 + 0,130 \text{ âge} \geq 65 - 0,149 Ana)\}$, où N : statut ganglionnaire, T : taille tumorale, Gr : grade nucléaire, et Ana : anastrozole, $\geq$ [CUZICK2011].

Cette étude est multicentrique sur la sélection des patientes (randomisation dans l'essai ATAC), la population est donc représentative des patientes vues en pratique clinique. Les critères d'exclusion de la population et des échantillons ont été définis. Le traitement correspond aux standards de prise en charge, en dehors des patientes HER2 positives qui n'avaient pas reçu de trastuzumab. Le critère de jugement et la durée de suivi sont pertinents cliniquement.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Le score IHC4 et le test Oncotype DX™ seraient faiblement corrélés (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIB selon Simon**).

RS/score BCPS

Le score BCPS (*Breast Cancer Prognostic Score*) associe le score d'Allred pour les RO et les RP, le score HER2 et les trois composants du grade de Nottingham²⁸. Des poids relatifs (non rapportés dans l'étude) sont attribués à chaque paramètre entrant dans la composition du BCPS.

La concordance de ce dernier avec le RS était modérée (56 % des cas étaient concordants) avec deux cas extrêmes de non-concordance [GERADTS2010] (cf. **TABLEAU 21**) :

- un cas avec un RS faible (17) et un score BCPS élevé (34,3) ;
- un cas avec un RS élevé (54) et un score BCPS faible (9,6).

Cette concordance entre RS et BCPS était non modifiée par la centralisation d'évaluation du grade.

En utilisant les seuils employés dans l'essai TAILORx (faible < 11, intermédiaire de 11 à 25, élevé > 25), la concordance était augmentée (66 % des cas) avec deux autres cas extrêmes de non-concordance :

- un cas avec un RS faible (10) et un score BCPS élevé (29,1) ;
- un cas avec un RS élevé (26) et un score BCPS faible (4,7).

Les résultats étaient similaires sur microbiopsies et pièces opératoires.

Commentaires méthodologiques

Ce score BCPS nécessiterait une validation à large échelle dans d'autres études indépendantes. Un suivi au long terme de cette cohorte apporterait des résultats cliniques plus substantiels. Il s'agit de données descriptives, sans information sur la valeur pronostique de cet outil (données cliniques). Il y avait une hétérogénéité des échantillons en termes de mode de prélèvement (biopsie à l'aiguille fine vs microbiopsie) et de type histologique.

Dans cette étude monocentrique, la majorité des patientes a un score d'Allred élevé (population fortement hormonodépendante), et la proportion des patientes HER2+ est négligeable.

Les critères d'exclusion de la population sont définis ; la relecture des données anatomopathologiques a été centralisée.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

²⁸ Formation de tubules, grade nucléaire et grade mitotique.

Conclusion

Cette étude ne permet pas de conclure quant à la corrélation entre le RS et le BCPS (niveau de preuve non applicable).

RS/score RSPC

Le RS a été comparé à un modèle, le RSPC (*RS-Pathology Clinical*) dans lequel le RS a été ajouté à des variables clinicopathologiques (âge, taille tumorale, grade) [TANG2011] (cf. **TABLEAU 21**). L'âge et la taille tumorale ne sont pas présents dans le RS, alors que le grade y est en partie représenté au travers en particulier des gènes de prolifération. En analyse multivariée, le RSPC a une meilleure valeur pronostique que le RS ($p < 0,001$). Il en est de même vis-à-vis du grade tumoral, de la taille tumorale et de l'âge des patientes ($p < 0,001$). Le RSPC classe moins de patientes dans le groupe intermédiaire que le RS seul (17,8 % vs 26,7 %) et plus de patientes dans le groupe à faible risque (63,8 % vs 54,2 %) ($p < 0,001$). La proportion de patientes classées à risque élevé était similaire pour les deux scores. Les auteurs concluent que le RSPC permettrait d'affiner l'évaluation du risque de récurrence à distance.

Commentaires méthodologiques

Ce modèle (le RSPC) se distingue du RS par la prise en compte non seulement des variables liées à la tumeur mais aussi d'une variable liée à la patiente (âge).

La lecture du RS a été centralisée, l'effectif est élevé, les critères d'exclusion sont définis, le critère de jugement et la durée de suivi sont pertinents cliniquement.

L'analyse est non prospectivement planifiée, l'échantillon est inférieur à deux tiers de la population initiale dans les deux essais NSABP et TransATAC, les traitements sont hétérogènes et ne correspondant pas aux standards de prise en charge actuels, la population du NSABP n'est pas indépendante de la population de validation de l'essai Oncotype DX™, la population ayant reçu une chimiothérapie n'est pas précisée, les seuils du RS et du RSPC ne sont pas définis.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

En diminuant la taille de la classe intermédiaire, le modèle RSPC (ajoutant au RS l'âge, la taille et le grade tumoral) semblerait apporter un avantage par rapport au RS seul sur la prédiction de la récurrence à distance (niveau de preuve non applicable).

RS/outil Adjuvant ! Online (AOL)

Lorsque l'outil AOL [RAVDIN2001] (facteurs inclus dans AOL : âge, taille tumorale, grade histologique, envahissement ganglionnaire, RO, co-morbidités, etc.) est comparé avec le RS dans une population RH+, ces deux outils s'avèrent indépendants. Le coefficient de corrélation est faible ($r = 0,23$ [DOWSETT2010] (cf. **TABLEAU 15**), $r = 0,13$ [KELLY2010] (**TABLEAU 20**)). Notons que Kelly, *et al.* rapportent que, dans une population RO+, le RS classe 60 % des patientes soit à risque faible soit à risque élevé, les 40 % restants étant classés à risque intermédiaire selon le RS [KELLY2010].

Commentaires méthodologiques

[DOWSETT2010] (cf. paragraphe Patientes pN0, page 25).

En 2012, l'INCa a évalué cet outil et a conclu que, compte tenu des limites d'AOL, son utilisation devait être prudente et qu'il n'était pas recommandé de décider d'un traitement adjuvant à partir de ce seul outil [INCA2012].

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

[KELLY2010] (cf. paragraphe RS/Ki67).

Conclusion

Bien que certains paramètres (RH et prolifération) soient communs à AOL et Oncotype DX™, il n'y a pas de corrélation entre les deux outils (niveau de preuve non applicable).

Pour les patientes RO+ sous tamoxifène, la mortalité spécifique du cancer du sein estimée à dix ans peut être prédite par un outil dérivé d'AOL : **AOL-RI** [TANG2011A] (cf. **TABLEAU 21**) (index révisé d'AOL correspondant au décès du cancer du sein à dix ans prédit par AOL après prise en compte de la réduction du risque de 32 % sous tamoxifène). Celui-ci définit trois groupes à risque (faible : AOL-RI $\leq 5,5$, intermédiaire : $5,5 < \text{AOL-RI} \leq 11,9$, élevé : AOL-RI $> 11,9$). Lorsqu'AOL-RI est comparé au RS chez des patientes pN0 RO+ traitées par tamoxifène, RS et AOL-RI présentent une valeur pronostique indépendante.

Commentaires méthodologiques

Cette étude inclut une population issue de la cohorte de développement du test Oncotype DX™, ce qui a pu entraîner une surestimation potentielle de la valeur pronostique [TANG2011A]. Elle n'apporte pas de réponse en ce qui concerne les scores intermédiaires et ne donne aucune indication quant à l'avantage de l'un des scores par rapport à l'autre.

La lecture du RS et du grade est centralisée. Toutefois, le délai de conservation des blocs depuis la date de prélèvement des échantillons n'est pas rapporté, le protocole de collecte et d'acheminement n'est pas défini *a priori*, l'analyse n'est pas planifiée prospectivement, l'échantillon est inférieur à deux tiers de la population initiale dans les deux essais du NSABP, les traitements ne correspondant pas aux standards de prise en charge actuels.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Dans le modèle, RS et AOL-RI apparaîtraient comme des outils ayant une valeur pronostique indépendante (niveau de preuve non applicable).

RS/risque clinicopathologique

La capacité des oncologues à prédire le risque de récurrence sur la base de données clinicopathologiques (âge, taille tumorale, statuts RO, RP et HER2) (RS « prédit ») a été évaluée par Kamal [KAMAL2011] (cf. **Tableau 22**). Il en ressort une concordance élevée entre les six oncologues, et ce pour les groupes à risque faible ou intermédiaire vs le groupe à risque élevé ($\kappa = 0,75$; $p < 0,0001$). Les discordances ont été observées surtout au niveau de la distinction entre les patientes à risque faible et les patientes à risque intermédiaire. Toutefois, les auteurs rapportent que des différences mineures entre les lectures par les deux pathologistes entraînent des modifications

du RS « prédit » dans 19/54 des cas (35 %²⁹) et d'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans 13 % des cas [KAMAL2011].

Lorsque le RS « prédit » a été comparé au RS d'Oncotype DX™, la concordance dans le groupe faible ou intermédiaire vs élevé était au mieux modérée ($\kappa = 0,22-0,48$). Les données de RS d'Oncotype DX™ surajoutées à celles du RS « prédit » entraînent une diminution d'indication de chimiothérapie pour 19 % du groupe à risque intermédiaire selon le RS « prédit » (5 cas pour lesquels la chimiothérapie aurait été recommandée).

Commentaires méthodologiques

La lecture des données a été effectuée par deux anatomopathologistes et six oncologues académiques. Les standards de prise en charge sont actuels. Toutefois, l'effectif est faible, les données analytiques (prélèvement et collecte des échantillons) ne sont pas précisées. L'étude ne rapporte aucune donnée de survie.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Cette étude suggère que le RS d'Oncotype DX™ aurait un intérêt pour les patientes classées en risque intermédiaire selon les critères clinicopathologiques mais ne permet pas de conclure quant à l'impact du RS sur la survie (niveau de preuve non applicable).

La contribution du RS au modèle clinique (critères de St Gallen [GOLDHIRSCH2007] et du NIH [EIFEL2001]) a été aussi rapportée lorsque le RS était déterminé par une copie d'Oncotype DX™ (RT-PCR « in house ») [SUN2011] (cf. **TABLEAU 14**). Les résultats indiquent que les critères de St Gallen et du NIH classent, respectivement, seulement 7,5 % et 3,2 % des patientes dans le groupe à faible risque alors que le RS Oncotype DX™ « in-house » en classe 36,6 % ($p < 0,05$) [SUN2011].

Commentaires méthodologiques [SUN2011] (cf. paragraphe « Technique - Test « in house », page 24.)

Conclusion

Cette étude ne permet pas de conclure quant à la valeur pronostique d'Oncotype DX™ « in house » et ne confère pas d'information supplémentaire sur la validité clinique d'Oncotype DX™.

► Conclusion Oncotype DX™

Chez les patientes pN0, les nouvelles études ne sont pas de nature à entraîner une modification du niveau de preuve précédemment établi en 2009 (niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB selon Simon). En effet, les études publiées sont des études rétrospectives-prospectives réalisées à partir de trois essais publiés avant 2009 (ATAC, NSABP-B20, NSABP-B14). Certaines de ces études ont inclus la cohorte de patientes initialement utilisée pour établir la signature génomique (cohorte de l'essai NSABP-B14), engendrant un éventuel biais de sélection. Aucune nouvelle donnée relative à un nouvel essai clinique n'a été publiée. La multiplicité des analyses, et en particulier celles des sous-groupes à partir de ces trois essais, induit des limites méthodologiques à l'interprétation des

²⁹ Au lieu de 54 % tel que précisé dans l'article.

données. Simon a introduit, parmi les critères nécessaires pour l'attribution d'un niveau LOE IB, la représentativité de l'échantillon analysé (au moins 2/3 de la population de l'essai d'origine, cf. annexe 6.1) afin d'atteindre une puissance statistique adéquate. Aucune des études de sous-groupes publiées ne remplit ce critère (cf. annexe 6.6) et ne peut donc justifier d'un LOE IB malgré l'existence d'au moins deux études convergentes.

4.3. MammaPrint®

MammaPrint® permet l'analyse simultanée par puces à ADN (microarray) de l'expression de 70 gènes. La signature comprend 55 gènes à fonction connue, comme la prolifération, l'angiogenèse, l'adhésion extracellulaire, et 15 gènes à fonction inconnue à ce jour. Les échantillons tissulaires de la taille d'une microbiopsie sont cryopréservés ou conservés dans une solution permettant la stabilisation de l'ARN (RNARetain®). Les analyses sont effectuées à Amsterdam au niveau d'une seule plate-forme. Le test identifie deux groupes : haut risque et bas risque. Dans le groupe à bas risque, les patientes ont une probabilité de survie sans métastases à distance à cinq ans dépassant 90 % [VANTVEER2002].

► Résultats de la sélection bibliographique

Dans le cadre de cette actualisation de 2012, la stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 6.2 et 6.3. Au total, vingt références ont été sélectionnées (cf. **TABLEAU 3**).

TABLEAU 3. Résultat de la sélection bibliographique relatif à MammaPrint®

Thèmes de sélection identifiés sur la base des différentes questions traitées dans le rapport de 2009	Types d'études retenus selon la grille de Hayes	Références retenues
Technique – Test « <i>in house</i> »	Tous types d'études	[MOOK2009B] [ESPINOSA2009] [KAO2011]
Valeur pronostique chez les patientes pN0 – Corrélation avec les outils existants	Tous types d'études	[BUENODEMESQUITA2009] [MOOK2010] [BUENODEMESQUITA2011] [ISHITOB2010]
Valeur pronostique chez les patientes pN0 ou N+	Tous types d'études	[MOOK2010]
Valeur pronostique chez les patientes N+	Tous types d'études	[MOOK2009A]
Valeur pronostique chez les patientes jeunes – Corrélation avec les outils existants	Tous types d'études	[KUNZ2011]
Valeur pronostique chez les patientes âgées – Corrélation avec les outils existants	Tous types d'études	[MOOK2010A]
Valeur pronostique chez les patientes HER2+	Tous types d'études	[KNAUER2010]
Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante	Tous types d'études	[KNAUER2010A]
Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	Tous types d'études	[STRAVER2010]
Évaluation médico-économique	Tous types d'études	[OESTREICHER2005] [CHEN2010] [RETEL2010] [KONDO2012] [YANG2012] [RETEL2012]

► Résultats des données de la littérature

Ce document présente successivement les études évaluant :

- la technique employée ;
- la valeur pronostique : les nouveaux résultats disponibles concernent les patientes pN0 ou N+, jeunes ou âgées, HER2- ou HER2+ ;
- la valeur prédictive de réponse à la thérapie : les nouveaux résultats disponibles concernent la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

❖ Technique et Test « *in house* »

MammaPrint® - Échantillons fraîchement congelés

Une étude pilote précédant la mise en place de l'essai multicentrique international MINDACT³⁰ a évalué la gestion des échantillons tissulaires congelés en azote liquide, prélevés dans six hôpitaux européens et adressés à la plate-forme unique d'analyse [MOOK2009B] (cf. TABLEAU 23). Dans cette étude, le taux de réussite d'analyse est de 77 % (46/60 échantillons analysables).

Les seuls échantillons analysables mais non exploitables étaient :

- ceux pour lesquels le taux de cellules tumorales était inférieur à 50 % (18 % : 11/60) ;
- ou ceux dont la qualité des ARN était médiocre (5 % : 3/64).

Commentaires méthodologiques

Les limites de délai excision/mise en congélation sont définies (médiane de congélation de 20 minutes [5-235 min] mais non respectées pour 3 des 60 échantillons), ce qui pourrait expliquer le pourcentage d'échantillons non exploitables.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Cette étude confirme la faisabilité de l'analyse à partir d'échantillons provenant de plusieurs sites en en définissant les limites : taux minimal de cellules tumorales (cellularité) et délai de congélation.

Test « *in house* »

La valeur pronostique de la signature 70-gènes a été recherchée sur des échantillons inclus en paraffine et sur une plate-forme différente de celle du fabricant en employant des sondes et amorces distinctes de l'outil commercialisé (signature « *in house* ») [ESPINOSA2009] (cf. TABLEAU 23). En analyse univariée et multivariée après ajustement aux paramètres cliniques (TS, N, grade tumoral ou AOL), cette signature présente une valeur pronostique significative de la survie sans métastases à distance à cinq ans. D'après les auteurs, cette étude confirme la robustesse de la signature 70-gènes.

Commentaires méthodologiques

Seuls 60 gènes de la signature sur 70 ont été inclus dans l'analyse du fait de difficultés techniques. Le poids éventuel de l'absence des 10 gènes dans l'analyse n'est pas connu. Les primers des 60 gènes communs sont différents. Il s'agit de deux tests différents.

³⁰ *Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy*: <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=417>

Le mode de prélèvement des tissus, la collecte des échantillons (prospectif ou rétrospectif, période) ne sont pas décrits.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Cette étude ne peut suffire à valider la technique « *in house* » proposée par les auteurs.

Une classification moléculaire en six sous-types (sous-types I à VI) a été décrite par Kao, *et al.* [KAO2011] (cf. **TABLEAU 14**). Cette classification est propre aux auteurs ; elle ne s'appuie pas sur celle de Perou-Sørli [SORLIE2001]. On retrouve dans les six sous-types les marqueurs de la prolifération, du cycle cellulaire, de la réparation tissulaire et de la néoangiogenèse. La corrélation de ces six sous-types avec MammaPrint® a été évaluée puis confirmée dans deux autres cohortes indépendantes [KAO2011]. Il en ressort que :

- le groupe à risque élevé prédit par MammaPrint® correspond majoritairement au sous-type I et minoritairement aux sous-types II, III et IV ;
- le groupe à risque faible prédit par MammaPrint® est limité aux sous-types V et VI.

Les auteurs concluent que les sous-groupes de patientes prédits par MammaPrint® sont hétérogènes et peuvent donc nécessiter des prises en charge thérapeutiques différentes.

Commentaires méthodologiques

Cette étude rétrospective monocentrique s'appuie sur des cohortes de patientes traitées à des périodes très différentes, donc selon des protocoles différents (CMF, CAF puis à base de taxanes). De plus, cette population n'est pas complètement homogène au regard des traitements administrés (plus de patientes N+ dans le groupe CAF). Il s'agit d'une analyse par technique Affymetrix sur tissu congelé incluant 783 gènes dont 48 des 70 gènes de MammaPrint® et les 23 gènes d'Oncotype DX™. La lecture des données a été centralisée.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation du phénotype des tumeurs par microarrays. L'étude n'est pas conçue pour l'évaluation de MammaPrint® et ne permet pas de conclure à l'intérêt de ce test.

❖ Valeur pronostique

Les études présentées ci-dessous sont pour la plupart issues d'une même équipe qui utilise les mêmes séries ou étudie les mêmes sous-groupes cliniques (patientes jeunes, stade précoce, statuts HER2, RO ou ganglionnaire) ou inclut la cohorte de développement de l'essai ([VANDEVIJVER2002]) [BUENODEMESQUITA2009] [BUENODEMESQUITA2011] [MOOK2010] [MOOK2009A] [MOOK2010A] [KUNZ2011] [STRAVER2010].

Valeur pronostique chez les patientes pN0 – valeur ajoutée par rapport aux outils existants

Dans une étude de validation sur la série du NKI-RdGG (< 55 ans, pT1-2 pN0) [BUENODEMESQUITA2009] (cf. **TABLEAU 24**) indépendante de la série originelle de van de Vijver

[VANDEVIJVER2002], la signature a une valeur pronostique significative indépendante sur la survie sans métastases à distance à cinq ans, et ce après ajustement aux quatre scores cliniques (AOL, « Dutch CBO guidelines », « St Gallen guidelines » et index pronostique de Nottingham). Elle garde cette valeur après intégration des 151 patientes provenant de la série originelle de van de Vijver, *et al.* La série met en avant la valeur de la signature par rapport aux autres « scores » pronostiques (recommandations de St Gallen guidelines, index pronostique de Nottingham, recommandations du « Dutch CBO » et AOL).

Commentaires méthodologiques

Dans les deux séries, les résultats de la signature ont été obtenus en aveugle par Agendia. Cette étude vient compléter une autre série de validation de la signature qui a été menée chez 302 patientes pN0 [BUYSE2006].

Dans la série du NCI-RdGG, les patientes ont reçu un traitement adjuvant pouvant avoir un impact sur la valeur pronostique. Dans la série de van de Vijver, en analyse multivariée, tous les paramètres pronostiques usuels ont été inclus dans le modèle à l'exception des statuts RP et HER2.

La lecture des données a été centralisée. Les traitements ne correspondent aux standards de prise en charge (hormonothérapie chez 11 % des patientes alors que 76 % sont RO+ et 68 % sont RP+). Le critère de jugement est pertinent cliniquement, toutefois la durée de suivi ne l'est pas (0,1–9 ans). Les auteurs ne rapportent pas de stratification en fonction du traitement reçu (CT, HT, CT+HT).

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Cette étude confirmerait l'intérêt de la signature pour distinguer l'évolution pronostique des groupes à risque (haut vs bas) (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Chez des patientes pN0 ayant reçu un traitement systémique adjuvant, lorsque la valeur de la signature a été évaluée en fonction du statut RO, les résultats de la signature MammaPrint® indiquent que [BUENODEMESQUITA2011] (cf. **TABLEAU 24**) :

- 6 % des patientes RO- sont de bon pronostic selon la signature ;
- malgré un bon pronostic dicté par la signature, la survie globale des patientes RO+ ayant des scores cliniques élevés concordants (AOL, St Gallen et Index pronostique de Nottingham) est < 80 %. Pour les patientes RO+ ayant des scores cliniques bas (ou non concordants), la signature permet d'identifier un sous-groupe de patientes de bon pronostic pour laquelle la survie globale est > 90 %.

Commentaires méthodologiques

Cette étude a l'avantage d'être multicentrique et d'inclure une population représentative des patientes vues en pratique clinique. Les patientes sont toutefois diagnostiquées sur une large période (1984-2006). Les standards de prise en charge actuelle n'ont pas été indiqués (ex : pas de trastuzumab). Les effectifs de patientes sont faibles dans cette étude.

Le test a été réalisé sur une seule plate-forme et la lecture des données a été centralisée.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

L'étude confirmerait la valeur pronostique de MammaPrint® sur le risque de métastases à distance à cinq ans (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

MammaPrint® pourrait conférer une valeur pronostique ajoutée chez les patientes pN0 RO+ ; cette valeur ajoutée ne semble avoir d'intérêt clinique que pour les RO+ avec risque clinique faible ou discordant (**niveau de preuve faible : LOE III selon Hayes, LOE IV-VD selon Simon**).

La validation de MammaPrint® a été rapportée dans une population asiatique. MammaPrint® a été réalisé sur des échantillons congelés à partir d'une banque tissulaire [ISHITOB2010] (cf. **TABLEAU 24**).

- 13 % des échantillons ont été exclus en raison de la dégradation des ARN. À noter qu'une autre étude donnait un taux de dégradation d'environ 5 % [MOOK2009B].
- Quand la signature donne un risque bas, il n'y a pas eu d'évènement métastatique à distance à cinq ans dans 100 % des cas, ce qui donne une VPN de 100 % mais une VPP de 9,8 %, puisqu'un risque élevé ne s'est concrétisé que dans 8 cas sur 82.
- La fraction de patientes à bas risque prédit par MammaPrint® est faible (20 % vs 40 % dans la cohorte du NKI [VANDEVIJVER2002] et 37 % dans la cohorte du TRANSBIG [BUYSE2006]). Ces constatations pourraient être liées au jeune âge des patientes et aux différences génétiques entre population européenne/américaine/asiatique. Les auteurs concluent que les seuils de ces tests moléculaires seraient éventuellement à adapter à la population asiatique.

Commentaires méthodologiques

Les traitements ont été employés selon les critères de St Gallen de 1998 et le critère de jugement n'est pas pertinent cliniquement.

Dans cette étude [ISHITOB2010], la technique a été réalisée sur une seule plate-forme, et la lecture des données a été centralisée. L'évaluateur de l'analyse génomique n'avait pas connaissance des données cliniques.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

La valeur pronostique de MammaPrint® pourrait être influencée par l'origine ethnique de la population évaluée.

Dans la population asiatique à bas risque de récurrence, MammaPrint® présenterait une valeur pronostique indépendante (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur pronostique chez les patientes pN0 ou N+

En analyse multivariée, la signature présenterait, sur des tumeurs de petite taille (pT1) pN0 ou N+ [MOOK2010] (cf. **TABLEAU 25**), une valeur pronostique de la survie spécifique et de la survie sans métastases à distance la plus élevée après le statut ganglionnaire et le traitement systémique adjuvant.

Commentaires méthodologiques

Il s'agit d'une large série de 964 patientes. L'analyse a été déterminée en aveugle par rapport aux données cliniques. Cette détermination a été faite à différentes périodes sur sept séries, impliquant des modalités de traitement différentes (certaines patientes ne recevant que de l'hormonothérapie,

d'autres de la chimiothérapie), non stratifiées sur l'envahissement ganglionnaire ou sur le traitement reçu. L'intervalle de suivi est large (0,2-25,2 ans), un suivi de moins de trois ans est court. Cette étude inclut 31 patientes de la série de développement de la signature 70-gènes, ce qui a pu entraîner une surestimation potentielle de la valeur pronostique. Néanmoins, lorsque ces patientes ont été exclues de l'analyse multivariée, la valeur pronostique est maintenue.

Les critères de jugement sont pertinents cliniquement (survie sans métastases à distance et survie spécifique du cancer du sein).

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Chez les patientes pN0 ou N+, cette étude confirmerait la valeur pronostique indépendante de la signature en termes de survie spécifique et de survie sans métastases (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur pronostique chez les patientes N+

La signature 70-gènes a été étudiée pour la première fois dans une série indépendante de patientes N+ [MOOK2009A] (cf. **TABLEAU 26**). En analyse multivariée, les résultats indiquent que la signature est le facteur pronostique de la survie spécifique le plus puissant. Ceci n'est pas le cas pour la survie sans métastases à distance. C'est sur la base de ces résultats que l'inclusion des patientes dans l'essai MINDACT a été élargie aux N+ 1 à 3.

Lorsque la signature a été comparée à AOL³¹, un taux de discordance de 32 % a été observé :

- 5 patientes ont été classées à risque clinique faible (AOL) mais à un mauvais pronostic selon la signature ;
- 72 patientes ont été classées à risque clinique élevé (AOL) mais à un bon pronostic selon la signature.

Cette discordance était de 28 % chez les patientes pN0 [BUYSE2006]. À noter que les 27 patientes classées à risque clinique faible et à bon pronostic selon la signature n'ont pas développé de métastases à dix ans. Dans le groupe à risque clinique élevé, la signature stratifie les patientes en deux classes de bon et mauvais pronostic (HR = 4,12 ; IC à 95 % [1,45-11,76] ; p = 0,008). Les auteurs concluent que la signature apporte une valeur ajoutée à AOL.

Commentaires méthodologiques

Cette étude est multicentrique (2 établissements). Lors de la réalisation du test, l'évaluateur n'avait pas connaissance des données cliniques. Les échantillons ont été prélevés sur une large période (1994-2001), ce qui a pu engendrer des variabilités inter-échantillons, puisque les modalités des traitements ont évolué. Une grande majorité des patientes a reçu une chimiothérapie avec ou sans une hormonothérapie. Mais l'analyse en sous-groupes montre que la valeur pronostique de la signature reste indépendante en présence ou en l'absence d'une chimiothérapie. Le statut HER2 a été déterminé à deux périodes différentes pour chacun des deux établissements (initialement et au moment de l'étude). Les populations entre les deux institutions sont différentes en termes de répartition dans les groupes de bon et de mauvais pronostic.

³¹ Ce logiciel permet de calculer la survie à dix ans sur la base de l'âge, des comorbidités, de la taille, du grade de la tumeur, du statut du récepteur à l'œstrogène et du nombre de ganglions axillaires positifs (<http://www.adjuvantonline.com>). Certains biomarqueurs tels que HER2 et le statut du récepteur à la progestérone ne sont pas inclus à ce score clinicopathologique.

Les critères d'exclusion de la population et des échantillons ainsi que la collecte, la conservation et l'acheminement des échantillons sont décrits. Le critère de jugement et la durée du suivi sont pertinents cliniquement.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Chez les patientes N+, la valeur pronostique de MammaPrint® serait confirmée sur la survie spécifique (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Chez les patientes N+, MammaPrint® présenterait une valeur ajoutée par rapport aux critères histopronostiques classiques permettant d'identifier un groupe de bon pronostic à faible risque de récurrence (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur pronostique chez les patientes jeunes pN0 ou N+ et comparaison avec les autres outils existants

Pour les patientes pN0 ou N+, d'âge moyen 44 ans (32-56) [KUNZ2011] (cf. **TABLEAU 27**), une série prospective indique que la signature confère une information complémentaire par rapport aux critères de St Gallen et d'AOL.

Ces résultats ont été confirmés dans une analyse de données groupées issues de trois études rétrospectives [BUYSE2006] [MOOK2009A] [VANDEVIJVER2002] de patientes âgées de 35 à 55 ans [KUNZ2011]. En termes de survie sans métastases à distance et de survie globale, la signature distinguerait de manière significative 38,2 % des patientes à faible risque et 61,8 % à haut risque³² (pour rappel, respectivement 66 % et 34 % dans la série prospective de Kuntz). Parmi 522 patientes classées à risque intermédiaire selon les critères de St Gallen de 2007, la signature identifie :

- 42 % à risque faible
 - ✓ survie globale de 91,4 %,
 - ✓ survie sans métastases à distance de 89,4 %
- 58 % à risque élevé
 - ✓ survie globale de 60,9 %,
 - ✓ survie sans métastases à distance de 67,1 %

Commentaires méthodologiques

Cette étude se distingue par des points forts analytiques (contrôles qualité standardisés effectués dans la mise en œuvre de la technique) et méthodologiques (caractère prospectif et description des échantillons exclus). À noter, l'absence de stratification de la valeur pronostique par rapport au traitement reçu.

L'étude est monocentrique et l'effectif est relativement faible (56 patientes). La population est hétérogène (critères clinicopathologiques différents). Les critères d'exclusion de la population et des échantillons ne sont pas bien définis (hormis l'âge).

Les auteurs ne précisent pas leurs liens d'intérêts (pas de rubrique dédiée).

³² Dans l'article, les pourcentages sont légèrement différents entre le texte et le tableau 5. Ici sont reportés les pourcentages calculés à partir du tableau 5.

Conclusion

Chez les patientes jeunes pN0 ou N+, MammaPrint® présenterait une valeur ajoutée par rapport aux critères clinicopathologiques classiques : elle permet d'identifier un groupe de tumeurs de bon pronostic (**niveau de preuve intermédiaire : LOE II selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur pronostique chez les patientes pN0 âgées de plus de 55 ans – comparaison avec les autres outils existants

Pour les patientes pN0 âgées de 55 à 70 ans, la signature a identifié 61,5 % des patientes (91/148) à risque faible et 38,5 % (57/148) à risque élevé (HR = 4,6 ; IC à 95 % [1,8-12,0] ; p = 0,001) [MOOK2010A] (cf. **TABLEAU29**). La signature présente une valeur pronostique significative en termes de décès précoce spécifique à cinq ans (HR = 19,1 et IC (2,5-148) quelle que soit la classification selon AOL (bon ou mauvais pronostic). Ce dernier présente une valeur pronostique significative en termes de décès à dix ans (HR = 6,2, IC à 95 % (2,1-18) ; p = 0.001) quel que soit le faible ou fort risque donné par la signature.

Lorsque la signature et le risque clinique prédit par AOL ont été comparés,

- une concordance a été observée chez :
 - ✓ 42 % des patientes qui ont été classées à faible risque (MammaPrint®)/bon pronostic (AOL) ;
 - ✓ 30 % des patientes qui ont été classées à risque élevé (MammaPrint®)/mauvais pronostic (AOL) ;
- une discordance a été notée chez 28 % des patientes :
 - ✓ 8 % des patientes qui ont été classées à risque élevé (MammaPrint®)/bon pronostic (AOL) ;
 - ✓ 20 % des patientes qui ont été classées à risque faible (MammaPrint®)/mauvais pronostic (AOL).

Commentaires méthodologiques

Le test génomique (Agendia) a été fait en aveugle. Les patientes ont été sélectionnées sur une période longue (hétérogénéité de la population et des traitements : deux ans d'hormonothérapie et uniquement pour 18 % des patientes alors que 88 % sont RO+).

Les critères d'exclusion de la population et des échantillons (au moins 30 % de cellules tumorales) ont été définis. Le critère de jugement et la durée de suivi sont pertinents cliniquement.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

MammaPrint® présenterait une valeur pronostique ajoutée par rapport à la survie spécifique à cinq ans (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur pronostique chez les patientes HER2+

Pour les patientes HER2+ pN0 ou N+, la signature présente une valeur pronostique indépendante en termes de survie sans métastases à distance et de survie spécifique [KNAUER2010] (cf. **Tableau 28**). Les auteurs suggèrent qu'un sous-groupe de patientes HER2+ de bon pronostic peut être identifié

par la signature. La valeur pronostique subsiste, que les patientes aient été traitées (79 patientes) ou non (89 patientes) par chimiothérapie ou chimiothérapie + trastuzumab.

Commentaires méthodologiques

- L'analyse est stratifiée en fonction du traitement reçu.
- Le statut HER2 (IHC et CISH) a été déterminé dans deux centres différents avec 10 % de discordance entre la première mesure et la mesure de confirmation.
- 3 % des patientes appartiennent à la série de van de Vijver (limites méthodologiques à l'interprétation des données) [MICHIELS2005].
- L'effectif est faible et le suivi est court pour certaines patientes.

La population est représentative des patientes vues en pratique clinique. Les échantillons congelés et collectés prospectivement ont été analysés rétrospectivement par Agendia.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts.

Conclusion

Pour les patientes HER2+ pN0 ou N+, la signature pourrait affiner la classification en distinguant deux sous-groupes à bas risque et à haut risque (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

❖ Valeur prédictive

Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante

Les résultats de l'étude de Knauer, *et al.* [KNAUER2010A] (cf. **TABLEAU 31**) montrent un bénéfice clinique significatif lié à l'adjonction de la chimiothérapie adjuvante à l'hormonothérapie pour les patientes à haut risque prédit par MammaPrint®. Ce bénéfice n'est pas significatif pour les patientes à faible risque.

Commentaires méthodologiques

L'analyse génomique a été faite en aveugle. Parmi les sept séries, figure la série de van de Vijver (30/541 patientes). Les standards de prise en charge sont anciens.

La population est représentative des patientes vues en pratique clinique. Le critère de jugement et la durée de suivi sont pertinents cliniquement.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts.

Conclusion

Pour les patientes pN0 ou N+, MammaPrint® présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante. Les patientes à haut risque de récurrence selon MammaPrint® auraient significativement une meilleure réponse à la chimiothérapie adjuvante (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

Valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Parmi 167 patientes, seules les patientes à risque élevé présentaient une réponse pathologique complète (pCR axillaire et mammaire) à la chimiothérapie néoadjuvante à base de CMF ou

d'anthracyclines [STRAVER2010] (cf. **TABLEAU 32**). Pour le groupe à faible risque, aucune patiente ne présentait de pCR et deux patientes (9 %) avaient une réponse pathologique partielle. Pour le groupe à risque élevé, la réponse globale (complète + partielle mammaire initiale) était de 37 % dont 20 % de pCR mammaire et axillaire ($p = 0,015$) (réponse globale entre groupe à faible risque et à haut risque $p = 0,008$). Cette valeur prédictive demeure après exclusion des tumeurs triple négatives. Les auteurs concluent que les patients ayant une signature de mauvais pronostic sont sensibles aux protocoles néoadjuvants ; en revanche, les signatures de bon pronostic ne répondent pas aux traitements.

Commentaires méthodologiques

Trois sous-groupes ont été définis : RO+ HER-, HER2+, triple négatives. Les modalités thérapeutiques de ces trois sous-groupes représentent cinq protocoles différents, conférant ainsi une hétérogénéité à la population étudiée. La durée du suivi moyenne (25 mois [5-91]) est courte. Il est à noter que le taux de patientes à faible risque est de 14 % alors qu'il est de 41 % dans une série antérieure de patientes N+ [MOOK2009A] (cf. **TABLEAU 26**). Les auteurs l'expliquent par la sélection sur des critères cliniques à haut risque, ce qui a entraîné l'inclusion de ces patientes dans les protocoles néoadjuvants. D'autre part, les tumeurs des patientes du groupe à faible risque étaient plus souvent HER2+ et ont donc été traitées par du trastuzumab.

Dans cette étude, les critères de sélection de la population et des échantillons ont été définis à l'exception de 16 patientes qui n'ont pas eu leur statut défini avant la chimiothérapie néoadjuvante.

Les auteurs déclarent des liens d'intérêts avec le laboratoire Agendia.

Conclusion

Les patientes classées à haut risque selon MammaPrint® présenteraient une réponse significative à la chimiothérapie néoadjuvante. Cela n'est pas retrouvé pour les patientes classées à bas risque (**niveau de preuve bas : LOE III selon Hayes, LOE IIIC selon Simon**).

► **Conclusion MammaPrint®**

Les nouvelles publications identifiées dans le cadre de ce travail étudient des sous-groupes cliniques (âge jeune, stade précoce, statut HER2+, RO+ ou N+). Certaines de ces études ont inclus la cohorte de patientes utilisée pour établir la signature génomique, engendrant un éventuel biais de sélection. De ce fait, en termes de valeur pronostique, ces nouvelles études ne sont pas de nature à modifier le niveau de preuve précédemment établi en 2009 (niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon). Par ailleurs, les nouvelles données rapportent pour la première fois une valeur prédictive du test MammaPrint® avec un niveau de preuve bas : LOE IIIC selon Simon.

4.4. Données médico-économiques

► **Résultats de la sélection bibliographique**

Une recherche bibliographique systématique des études médico-économiques entre 2005 et 2012 (cf. annexe 6.2) a permis d'identifier un total de dix-sept références :

- Oncotype DX™ : treize références [HORNBERGER2005] [LYMAN2007] [KONDO2008] [BACCHI2010] [KLANG2010] [TSOI2010] [HORNBERGER2011] [KONDO2011] [VANDERLAAN2011] [HALL2012] [LAMOND2012] [RETEL2012] [YANG2012] ;

- MammaPrint® : six références (dont deux communes à Oncotype DX™) [OESTREICHER2005] [CHEN2010] [RETEL2010] [KONDO2012] [RETEL2012] [YANG2012] ;
- uPA/PA1 : aucune référence retrouvée.

Une étude française, publiée après la période de recherche bibliographique, a été identifiée et intégrée dans la discussion ci-dessous, car elle présentait l'intérêt particulier d'intégrer des données de coût français [VATAIRE2012].

La majorité des études retrouvées porte sur des populations pN0 RO+. Quelques études plus récentes se sont intéressées à une population N+.

La littérature médico-économique est d'une manière générale en faveur des tests génomiques étudiés. L'analyse de la qualité méthodologique³³ de ces études révèle néanmoins un certain nombre de limites, restreignant ainsi la portée des conclusions retenues par les auteurs.

► Analyse critique

L'analyse retient principalement comme limites à l'interprétation des résultats :

- la multiplicité des comparateurs employés ;
- l'incertitude sur les données cliniques utilisées pour les modélisations économiques ;
- le coût d'une chimiothérapie adjuvante ;
- les valeurs d'utilité utilisées pour estimer le nombre de « *Quality Adjusted Life years* » (QALY) ;
- les liens d'intérêts parfois déclarés par les auteurs.

❖ La multiplicité et la validité des comparateurs

L'une des questions méthodologiques soulevées par l'évaluation médico-économique des tests génomiques concerne les critères de décision thérapeutique évalués ou comparés qui sont considérés :

- Concernant les critères de décision thérapeutique évalués, la population cible des tests génomiques est pour l'heure encore mal connue. En particulier, il n'est pas possible de préciser si ces tests devraient se substituer aux autres critères de choix disponibles (facteurs clinico-pathologiques, autres biomarqueurs) ou s'ils doivent être utilisés par le clinicien en complément d'autres critères. Il est à noter que dans les études identifiées très peu d'études envisagent l'intérêt médico-économique de l'association de plusieurs critères, limitant l'interprétation des données.
- Concernant les critères de décision thérapeutique comparés, il n'existe pas de critères de référence consensuels à ce jour. Cela limite la possibilité de définir une pratique usuelle homogène pour l'évaluation économique des tests génomiques.

❖ L'incertitude sur les données cliniques utilisées pour les modélisations économiques

À l'exception de l'étude de Hall, *et al.*, aucune évaluation médico-économique n'a été réalisée sur des données individuelles issues d'études cliniques.

Les modèles économiques s'appuient tous sur des hypothèses cliniques construites à partir de sources multiples. Les données cliniques utilisées pour les modélisations sont le plus souvent issues de données agrégées, extraites de publications, ne permettant pas de prendre en compte l'incertitude autour des paramètres cliniques considérés par manque d'accès aux données sources.

³³ La qualité de l'ensemble des études économiques retrouvées a été appréciée au moyen des critères de Drummond (cf. annexe 6.4).

Aucune étude clinique n'a permis de mettre en évidence de gain de survie associé à l'utilisation des tests génomiques. Les études médico-économiques aboutissant, par extrapolation, à un gain de survie sont donc sujettes à discussion. En effet, la survie globale et la survie sans rechute des patientes a été extrapolée par modélisation à l'horizon de vie (soit une période de 30 ans pour les populations considérées dans les études). La plupart des études cliniques portant sur des suivis médians limités à cinq ans (13 ans pour une étude [BUYSE2006]), il existe une forte incertitude sur les données de survie à long terme pour une pathologie, où les rechutes après dix ans sont fréquentes.

De même, plusieurs études utilisent la probabilité de survie sans rechute par catégorie de risque comme paramètre. Or, cette information ne figure pas toujours dans les publications princeps. Elle provient souvent d'analyses secondaires non publiées et de données cliniques issues de sous-populations des études princeps. La transparence des données cliniques utilisées dans les modélisations économiques constitue donc une limite importante de ces études.

❖ Le coût d'une chimiothérapie adjuvante

Le coût d'un traitement par chimiothérapie adjuvante est une variable clé de l'évaluation économique d'un test génomique visant à restreindre les indications de chimiothérapie aux patientes les plus à risque de rechute.

La valeur utilisée pour ce paramètre est extrêmement variable, entre 4 000 et 30 000 euros pour un traitement selon les études. Elle est notamment fonction des protocoles de chimiothérapie employés, ainsi que de la prise en compte ou non du périmètre des coûts considérés (hospitalisation, gestion des effets indésirables de la chimiothérapie, transport, arrêts de travail, examens, prise en charge préventive...). À noter que le coût de l'acquisition de la chimiothérapie change au cours du temps et dépend des politiques de fixation des prix des molécules qui sont propres à chaque pays. Sur les dix-sept études économiques recensées par la recherche bibliographique, aucune n'a été réalisée dans le contexte français, ce qui limite le caractère transférable des résultats.

Depuis cette recherche bibliographique, une nouvelle étude française a été publiée en octobre 2012 [VATAIRE2012]. Il convient de souligner que le coût de la chimiothérapie utilisée dans cette étude semble élevé (11 427 euros en coûts directs). L'étude ne prend pas en compte l'importante baisse du prix du docétaxel survenue en 2011 alors que 77 % des patientes ont reçu un protocole à base d'anthracyclines et de taxanes (docétaxel). Cette étude utilise des données de prix pour le docétaxel antérieures à la commercialisation de ses génériques et de sa désinscription de la liste des médicaments facturables en sus des groupes homogènes de séjours. Par ailleurs, le coût de cette chimiothérapie inclut des protocoles à base de trastuzumab, non adapté dans le cas d'une population HER2 négatives.

Une étude française [MARINO2010] estime le coût direct d'une chimiothérapie adjuvante (administration du traitement, suivi et prise en charge des toxicités) à environ 6 500 euros (à partir des données de l'essai PACS01 et d'un prix du docétaxel à 277 euros pour un flacon DOCETAXEL 20 mg/ml³⁴). Cet ordre de grandeur pour le coût de la chimiothérapie est retrouvé dans les études médico-économiques les plus récentes [HALL2012] [LAMOND2012].

❖ Les valeurs d'utilité (QALY³⁵)

Les QALY représentent des années de vie pondérées par la qualité de vie (1 QALY s'interprète comme une année de vie en parfaite santé). Le nombre de QALY est un résultat de santé pertinent pour l'évaluation des tests génomiques, puisque le but recherché est d'éviter aux patientes des traitements inutiles qui altèrent leur qualité de vie. Le calcul des QALY combine des données de

³⁴ Tarif de responsabilité en vigueur en février 2012, avant la désinscription du docétaxel de la liste des médicaments facturables en sus.

³⁵ Le QALY (*Quality Adjusted Life Year*) est une mesure d'utilité dépendant du nombre d'années de vie gagnées ajusté à la qualité de vie. Le nombre de QALY est calculé en pondérant les durées passées dans les états de santé par les scores de préférence associés à ces états. Exemple : 2 ans de vie avec 70 % de qualité de vie : $2 \times 0,7 = 1,4$ QALY.

survie et des données de qualité de vie. En l'état actuel des connaissances, l'incertitude est forte pour les deux types de données. Dans le cancer du sein, il existe relativement peu d'études mesurant l'altération de la qualité de vie liée à la chimiothérapie et aux traitements des rechutes en valeurs « d'utilité ». Les valeurs d'utilité retenues dans les études sont le plus souvent des hypothèses introduites dans les modèles de façon déterministe ou avec une loi de distribution qui ne reflète pas nécessairement l'incertitude sur ces paramètres. L'analyse de sensibilité univariée ne permet pas de tester simultanément des combinaisons de valeurs d'utilité différentes pour les états de santé du modèle. L'analyse de sensibilité probabiliste devrait le permettre à condition que le choix de la distribution et de l'écart type ne soit pas arbitraire. Ceci n'est pas vérifiable compte tenu des données actuellement disponibles.

❖ Les liens d'intérêts

Cette revue a identifié peu d'études académiques sans subvention des sociétés commerciales.

► Résultats

Sur l'ensemble des études économiques publiées, quatre études utilisant un comparateur explicite et prenant en compte l'incertitude sur les paramètres cliniques et économiques³⁶ ont fait l'objet d'une analyse critique pour juger du niveau de preuve médico-économique :

- deux études concernent MammaPrint® : [OESTREICHER2005] [RETEL2010] ;
- deux études concernent Oncotype DX™ : [HALL2012] [LAMOND2012].

❖ Impact de l'utilisation des tests génomiques sur les coûts

Les résultats selon les études considérées sont variables, avec un différentiel de coût pouvant être positif ou négatif (surcoût ou économie liés à l'utilisation d'un test génomique). L'incertitude sur ces résultats est importante (2 études ont un intervalle de confiance large, intégrant une borne négative³⁷ : 1 113 [-1 973 ; +3 978] dans l'étude de [RETEL2010] et 1 019 [-6 214 ; +8 173] dans l'étude de Hall [HALL2012]). Des différences de résultats entre les études pour l'estimation du différentiel de coût entre les stratégies s'expliquent par :

- le périmètre des coûts considérés ;
- le coût de la chimiothérapie, qui varie de 4 000 à 36 000 euros selon les protocoles et les études (cf. **Tableau 29**) ;
- le comparateur utilisé (cf. TABLEAU 30).

❖ Impact de l'utilisation des tests génomiques sur les résultats de santé

En évaluation économique, deux critères sont classiquement utilisés pour mesurer les résultats de santé des stratégies comparées : le nombre d'années de vie gagnées et le nombre d'années de vie pondérées par la qualité de vie (QALY).

Un effet sur la survie de l'utilisation des signatures moléculaires n'est pas attendu, car les décès attribuables à la chimiothérapie adjuvante (à court et long terme) sont rares. Aucune étude clinique n'aura *a priori* la puissance suffisante pour démontrer l'équivalence en termes de survie entre une stratégie standard de décision de chimiothérapie fondée sur les facteurs clinico-pathologiques et cette même stratégie complétée d'un test génomique. En l'état des connaissances, il reste difficile de

³⁶ Les critères retenus pour la sélection de ces quatre études sont l'existence d'un comparateur clairement défini, la prise en compte de l'incertitude dans la présentation des résultats (par exemple, la présence d'intervalles de confiance pour les coûts, le gain en nombres d'années de vie et en nombre de QALY).

³⁷ Un différentiel positif correspond à un surcoût et un différentiel négatif à une économie.

faire l'hypothèse d'un gain de survie grâce aux signatures moléculaires. Les études médico-économiques aboutissant, par extrapolation, à un gain de survie sont à considérer avec prudence.

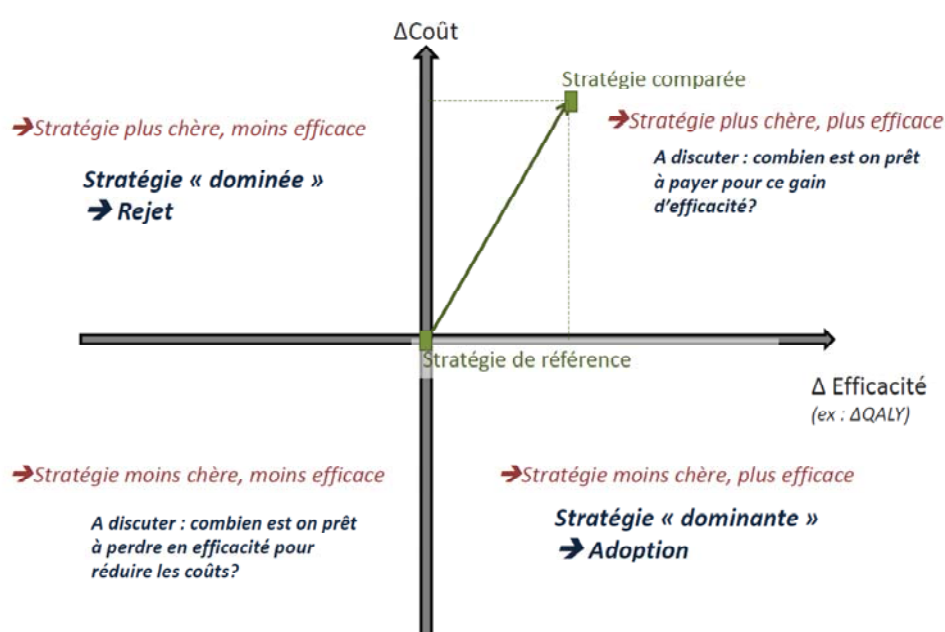
Pour les quatre études sélectionnées, le **Tableau 31** reporte les différentiels moyens et l'intervalle de confiance pour les deux types de résultats de santé (nombre d'années de vie et nombre de QALY).

On note de faibles différentiels et une forte incertitude sur les résultats de santé (car les intervalles de confiance sont larges). Pour deux études sur les quatre retenues, les bornes de l'intervalle de confiance du différentiel ne sont pas du même signe. Il n'est donc pas possible de conclure quant aux résultats de santé (gain ou perte) obtenus dans ces deux études [RETEL2010] [HALL2012]. L'étude de Oestreicher, *et al.* conclut à une réduction significative du nombre de QALY (-0,21 [-0,32 ; -0,09]). L'étude de Lamond, *et al.* conduit quant à elle à un gain en QALY pour la population des patientes pN0 (+0,27 [0,22 ; 0,32]). Toutefois, il convient de noter que cette étude utilise des données cliniques issues de sources multiples et ne rapporte pas de manière transparente les valeurs d'un paramètre clé, à savoir le bénéfice de la chimiothérapie par classe de risque.

❖ **Les stratégies utilisant un test génomique pour guider la décision d'une chimiothérapie adjuvante sont-elles coût-efficaces ?**

L'analyse coût/efficacité repose sur l'estimation du coût d'obtention d'un résultat (par exemple, une amélioration de la survie ou de la qualité de vie). Elle consiste à calculer un ratio qui représente le coût par unité d'effet obtenu à l'aide d'une stratégie expérimentale par rapport à une stratégie de référence. Techniquement, ce ratio s'obtient en divisant la différence de coût entre les deux stratégies thérapeutiques sur leur différence d'efficacité. Les incertitudes observées sur les différentiels de coûts et de résultats de santé se reportent donc nécessairement sur le ratio coût/efficacité (coût par QALY). Les résultats possibles des analyses coût/efficacité peuvent être représentés par la figure ci-dessous et interprétés selon le quadrant dans lequel se trouve le ratio coût/efficacité.

Figure 1. Principe de l'évaluation du rapport coût/efficacité³⁸



Les résultats coût/efficacité des quatre études sont résumés dans le **Tableau 32** :

³⁸ Adapté de Black WC, the cost-effectiveness plane: a graphic representation of cost-effectiveness. Medical Decision Making 1990;10(3):212-4.

- Pour MammaPrint®, l'étude d'Oestreich, *et al.* [OESTREICHER2005], incluant pN0 et N+, conclut en défaveur de son utilisation (stratégie moins efficace et moins onéreuse qu'une chimiothérapie administrée selon les recommandations du NIH). MammaPrint® a conduit à réduire les indications de chimiothérapie dans 35 % des cas. Cependant, le gain de qualité de vie associé aux traitements inutiles évités ne compensait pas la perte d'espérance de vie. Il est à noter que le coût de la chimiothérapie dans cette étude était très élevé (21 984 dollars, soit 17 732 euros en valeur 2012). La seconde étude [RETEL2010] conclut en faveur de MammaPrint®. Néanmoins, l'incertitude associée à l'estimation du gain d'années de vie et de QALY était importante, rendant la conclusion de cette étude fragile.
- Pour Oncotype DX™, l'étude de Hall, *et al.* conclut à l'existence d'une forte incertitude sur le résultat en nombre de QALY obtenu en utilisant ce test dans une population de femmes N+. Les auteurs de l'article concluent que cette stratégie ne peut être considérée comme coût-efficace compte tenu de cette incertitude liée aux résultats.
- L'étude de Lamond conclut en faveur de l'utilisation du test Oncotype DX™. Des limites méthodologiques concernant les données cliniques ont été soulignées ci-dessus. De plus, la stratégie de référence utilisée dans cette étude était la pratique courante au Canada, sans définition précise de cette stratégie, limitant de fait la transférabilité des résultats coût/efficacité de cette étude au contexte français.

► Conclusions

Les études médico-économiques publiées à ce jour ne permettent pas de conclure sur le résultat coût/efficacité des stratégies utilisant Oncotype DX™ ou MammaPrint® pour guider la décision d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. L'incertitude inhérente aux modélisations statistiques réalisées est trop importante, ou inversement cette incertitude n'est pas mesurée. D'une manière générale, le niveau de preuve des études médico-économiques a été jugé faible : seules quatre études sur dix-sept ont été retenues pour l'analyse critique. Ce constat a été retrouvé par d'autres revues internationales réalisées sur le sujet [SCHARR2011] [OHTAC2010].

Pour être robustes, les études médico-économiques doivent idéalement être menées de manière conjointe aux études cliniques (en utilisant un recueil prospectif des données de consommation de ressources et des données de qualité de vie). Les futures études médico-économiques devront utiliser des données sources cliniques détaillées avec un recul temporel suffisant pour réaliser des extrapolations de survie crédibles. Elles devront par ailleurs intégrer une mesure de l'incertitude autour du ratio coût/efficacité en précisant de manière explicite les lois de distribution associées aux différents paramètres. Enfin, il convient d'être attentif à une mesure précise des coûts appuyée sur une réalité clinique plus que sur des tarifs de remboursement et actualisée au regard de l'évolution des tarifs pratiqués (notamment en cas de molécules génériques).

5. Groupe de travail et coordination

5.1. Groupe de travail

Jean-Pierre Bellocq, pathologiste, CHRU, Strasbourg (coordonnateur scientifique)

Élisabeth Luporsi, oncologue médical-méthodologiste/biostatisticienne, Institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy (coordonnateur scientifique)

Jérôme Barrière, oncologue médical, Centre Antoine-Lacassagne, Nice

Julia Bonastre, économiste de la santé, IGR, Villejuif

Jérôme Chetritt, pathologiste, Institut d'histopathologie, Nantes

Patricia de Cremoux, biologiste, AP-HP, hôpital Saint-Louis, Paris

Frédéric Fina, biologiste moléculaire, AP-HM, Marseille

Anne-Sophie Gauchez, biologiste, CHU, Grenoble

Pierre-Jean Lamy, biologiste, Institut régional du cancer, Montpellier

Anne-Gaëlle Le Corroller, économiste, INSERM UMR912, Marseille

Pierre-Marie Martin, oncologue médical-biologiste, AP-HM, Marseille

Chafika Mazouni, chirurgien, IGR, Villejuif

Jean-Philippe Peyrat, biologiste, Centre Oscar-Lambret, Lille

Gilles Romieu, oncologue médical, Institut régional du cancer, Montpellier

Les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration de conflits d'intérêts selon la « grille de dépistage » de l'Institut national du cancer. Il n'a pas été identifié de conflits d'intérêts majeurs www.e-cancer.fr

5.2. Institut national du cancer

Coordination par le département Recommandations et Bon usage du Médicaments - Direction Recommandations et de la Qualité de l'expertise

Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste-biochimiste

Laetitia Verdoni, responsable du département

Participation du département Innovation, pôle Recherche et innovation

Frédérique Nowak, responsable du département

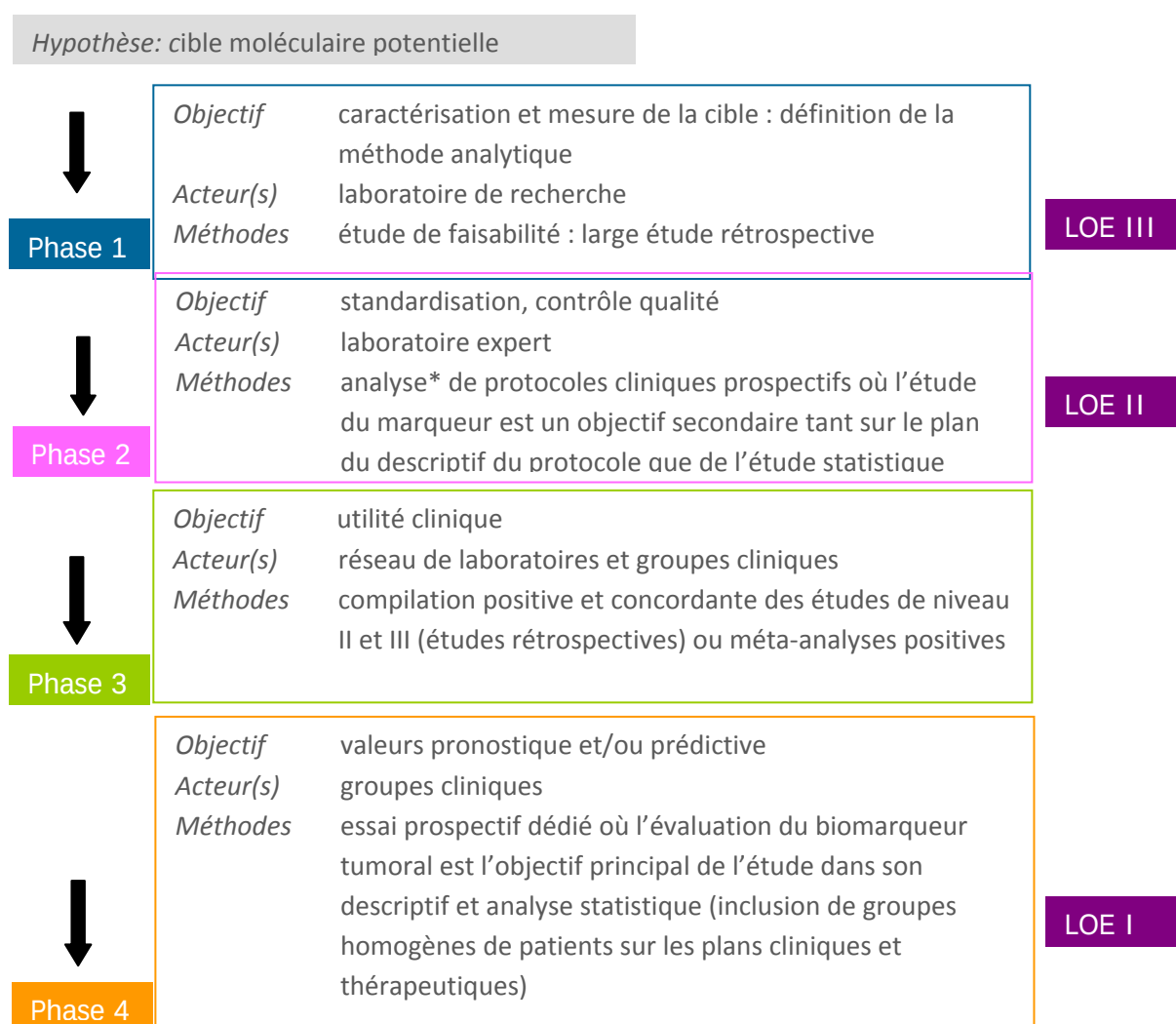
6. Annexes

6.1. Méthodologie de validation d'un marqueur biologique (niveaux de preuve)

La validation d'un facteur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

En 1996, une méthode validée par une commission de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sous la conduite de D.F. Hayes a été proposée pour donner des bases objectives de jugement pour l'évaluation et la pertinence des biomarqueurs : le *Tumor Marker Utility Grading System* (TMUGS) [HAYES1996] (Figure 2).

Figure 2 : Diagramme TMUGS (grille de Hayes)



* Le marqueur, étudié en tant qu'objectif secondaire dans les essais prospectifs, est analysé en rétrospectif.

Un facteur biologique ne peut être considéré comme pronostique ou prédictif que si son évaluation est arrivée en phase 4 du diagramme TMUGS (cf. Figure 2).

En 1998, une extension de la grille d'évaluation a été décrite, permettant un classement des marqueurs par niveau d'utilité et par niveau de preuve (LOE : *Level Of Evidence*) [HAYES1998]. En 2009, une mise à jour de cette dernière grille a été publiée (**la grille de Simon [SIMON2009]**). Dans cette nouvelle version de la grille (cf. tableau 4), la définition des types d'études a été affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve **LOE IB** à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur.

Tableau 4. Grille de Simon

Niveau de preuve	Description des études	Études de validation disponibles
LOE IA	Prospectives	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique (*)	1 étude ou plus avec des résultats concordants Échantillons provenant d'essais cliniques différents
LOE IIB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre)	2 études ou plus avec des résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles	Non applicable

(*) Particularité : « attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur » [SIMON2009] [GLUCK2012].

Critères nécessaires à l'attribution d'un LOE IB

- 1) Les résultats doivent être confirmés dans le cadre d'au moins une autre étude similaire à la précédente et dont les échantillons proviennent d'un essai différent.
- 2) Les échantillons disponibles doivent être en quantité suffisante permettant d'assurer la représentativité de la population de l'essai et donc une puissance acceptable de l'étude (au moins 2/3) ou que les patients soient sélectionnés de manière à éviter les biais de sélection, par exemple par randomisation.
- 3) Les données préanalytiques doivent être parfaitement contrôlées et doivent correspondre à la pratique actuelle (procédures opératoires standard) :
 - le test doit être validé en analytique et en préanalytique pour son utilisation sur des échantillons archivés ;
 - la technique analytique du marqueur doit être précise, reproductible, robuste.
- 4) La conception de l'étude doit être complètement définie et écrite avant la conduite des essais sur des tissus archivés et doit être dédiée à l'évaluation d'un seul marqueur bien défini.
- 5) La conception et l'analyse de l'étude doivent être adéquates et appropriées à l'étude de l'utilité du marqueur pour une utilisation clinique précise.
- 6) Si les patientes ont reçu un traitement adjuvant, ce dernier doit être considéré dans l'analyse multivariée.
- 7) Les données cliniques (critère de jugement et traitement) doivent être en aveugle : le test doit être conduit sans communication des données cliniques.

Lorsque ces critères ne sont pas remplis, le critère « association de plusieurs études concordantes conférant un niveau de preuve supérieur » (LOE IB) ne peut être retenu. Dans ce cas, on prendra le niveau de preuve de l'étude prise isolément selon la grille de Simon ou de Hayes.

6.2. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a complété celle du rapport de 2009 (31 octobre 2008 pour uPA-PAI-1, 30 novembre 2008 pour Oncotype DX™ et MammaPrint®) jusqu'au 9 mai 2012 (cf. **TABLEAU 5**, **TABLEAU 6** et **TABLEAU 7**).

Pour les études médico-économiques, les mêmes équations de recherche ont été employées pour chacun des biomarqueurs mais sur une période plus large (1^{er} janvier 2005 au 9 mai 2012).

Le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données Medline® a été assuré pour les revues systématiques jusqu'en octobre 2012.

Les revues générales les plus pertinentes, publiées dans les congrès et non référencées mais signalées par les membres du groupe de travail, ont été intégrées et discutées dans le document.

TABLEAU 5. Équation de recherche bibliographique sur uPA/PAI-1

ÉQUATION de recherche Medline (Ovid)	Description de la recherche
1. exp breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumeur\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2	Module de recherche « cancer du sein »
4. (Inflammat\$3 adj2 breast).ti. 5. 3 not 4	Module d'exclusion « cancer du sein inflammatoire »
6. Urinary Plasminogen Activator/ 7. (Urinary Plasminogen Activator or (U adj1 Plasminogen Activator) or (Urokinase adj1 Type Plasminogen Activator) or urokinase or (U adj1 PA)).ti. 8. Plasminogen Activator Inhibitor 1/ 9. (Plasminogen Activator Inhibitor 1 or (PAI adj1 biological factors) or Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor or PAI).ti. 10. or/6-9 11. 5 and 10	Module de recherche « uPA/PAI-1 »
12. editorial.pt. 13. letter.pt. 14. news.pt. 15. case reports.pt. 16. in vitro.pt. 17. animal/ 18. or/12-17 19. 11 not 18 20. limit 19 to (human and (english or french) and ED=20081031-20120905)	Filtre d'exclusions avec limitation langue et date
21. randomized controlled trial.pt. 22. random allocation.de. 23. random\$.ti. 24. double-blind method.de. 25. or/21-24	Module « essais randomisés »
26. meta-analysis.pt. 27. meta-analy\$.ti. 28. metaanaly\$.ti. 29. (systematic adj3 overview\$).tw. 30. (systematic adj3 review\$).tw. 31. (quantitative adj3 overview\$).tw. 32. (quantitative adj3 review\$).tw. 33. or/26-32	Module « méta- analyses »
34. review.pt.	Module « revues »
35. prospective studies/	Module « études prospectives »

36. 20 and 25	Recherche des essais randomisés sur le cancer du sein et uPA/PAI-1
37. 20 and 33	Recherche des méta-analyses sur le cancer du sein et uPA/PAI-1
38. 25 or 33 or 34 or 35 39. 20 not 38	Recherche des autres types d'études sur le cancer du sein et uPA/PAI-1
40. exp Immunohistochemistry/ 41. (((Immunogold-Silver or Immunolabeling or Immunogold) adj3 technique\$1) or Immunohistocytochemistry or IHC).ti. 42. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ 43. (Enzyme Linked Immunosorbent Assay\$1 or ELISA).ti. 44. Cytosol/ or Octoxynol/ 45. (Cytosols or (Octoxynol\$2 or Octylphenoxypolyethoxyethanols or Triton X-100 or Triton X-305 or Triton X-45)).ti. 46. exp Radioimmunoassay/ 47. (Radioimmunoassay\$1 or RIA).ti. 48. or/40-47	Module de recherche « techniques »
49. 36 and 48	Recherche des essais randomisés sur les techniques de mesure d'uPA/PAI-1 dans le cancer du sein
50. 37 and 48	Recherche des méta-analyses sur les techniques de mesure d'uPA/PAI-1 dans le cancer du sein
51. 39 and 48	Recherche des autres types d'études sur les techniques de mesure d'uPA/PAI-1 dans le cancer du sein

TABLEAU 6. Équation de recherche bibliographique sur Oncotype DX™

Equation de recherche Medline (Ovid)	Description de la recherche
1. exp breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2	Module « cancer du sein »
4. (Inflammat\$3 adj2 breast).ti. 5. 3 not 4	Module d'exclusion « cancer du sein inflammatoire »
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. in vitro.pt. 11. animal/ 12. or/6-11	Filtre d'exclusions
13. randomized controlled trial.pt. 14. random allocation.de. 15. random\$.ti. 16. double-blind method.de. 17. or/13-16	Module « essais randomisés »

18. meta-analysis.pt. 19. meta-analy\$.ti. 20. metaanaly\$.ti. 21. (systematic adj3 overview\$).tw. 22. (systematic adj3 review\$).tw. 23. (quantitative adj3 overview\$).tw. 24. (quantitative adj3 review\$).tw. 25. or/21-24	Module « méta-analyses »
26. review.pt.	Module « revues »
➤ RECHERCHE ÉLARGIE ³⁹	
27. Gene Expression Profiling/ 28. (Gene expression adj2 (profiling or signature\$1)).tw. 29. Gene expression/ 30. Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction/ 31. (RTPC or RT-PCR).ti. 32. or/27-31 33. 32 and 5 34. 33 not 12	Module « profil d'expression des gènes (gene expression profiling) »
35. limit 34 to (human and (english or french) and ED=20081031-20120905)	Limitation langue et date
36. 35 and 17	Recherche des essais randomisés sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
37. 35 and 25	Recherche des méta-analyses sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
38. 17 or 25 or 26 39. 35 not 38	Recherche des autres types d'études sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
40. "Research Support, Non-U.S. Gov't.".pt.	Module « research support »
41. 35 and 40	Recherche des références « research support » sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
✓ RECHERCHE RESTREINTE (limite sur l'auteur et la signature moléculaire)	
42. (21-gene or oncotype DX)tw. 43. Paik S.au. 44. 42 or 43 45. 36 and 44	Module « Oncotype DX™ ou 21-gene » + auteur Paik»
46. 37 and 44	Recherche des essais randomisés sur la signature 21 gènes dans le cancer du sein, dont Paik S est l'un des auteurs
47. 39 and 44	Recherche des méta-analyses sur la signature 21 gènes dans le cancer du sein, dont Paik S est l'un des auteurs
	Recherche des autres types d'études sur la signature 21 gènes dans

³⁹ La recherche « élargie » permet de vérifier si l'intégralité des références pertinentes a été retrouvée par la recherche « restreinte » (contrôle qualité).

	le cancer du sein, dont Paik S est l'un des auteurs
48. 41 and 44	Recherche des références « research support » sur la signature 21 gènes dans le cancer du sein, dont Paik S est l'un des auteurs

TABEAU 7. Équation de recherche bibliographique sur MammaPrint®

ÉQUATION de recherche Medline (Ovid)	Description de la recherche
1. exp breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumeur\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2	Module « cancer du sein »
4. (Inflammat\$3 adj2 breast).ti. 5. 3 not 4	Module d'exclusion « Cancer du sein inflammatoire »
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. in vitro.pt. 11. animal/ 12. or/6-11	Filtre d'exclusions
13. randomized controlled trial.pt. 14. random allocation.de. 15. random\$.ti. 16. double-blind method.de. 17. or/13-16	Module « essais randomisés »
18. meta-analysis.pt. 19. meta-analy\$.ti. 20. metaanaly\$.ti. 21. (systematic adj3 overview\$).tw. 22. (systematic adj3 review\$).tw. 23. (quantitative adj3 overview\$).tw. 24. (quantitative adj3 review\$).tw. 25. or/21-24	Module « méta-analyses »
26. review.pt.	Module « revues »
✓ RECHERCHE ELARGIE ³⁹	
27. Gene Expression Profiling/ 28. (Gene expression adj2 (profiling or signature\$1)).tw. 29. Oligonucleotide Array Sequence Analysis/ 30. or/27-29 31. 30 and 5 32. 31 not 12	Module « profil d'expression des gènes (gene expression profiling) »
33. limit 32 to (human and (english or french) and ED=20081130-20120905)	Limitation langue et date
34. 33 and 17	Recherche des essais randomisés sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
35. 33 and 25	Recherche des méta-analyses sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein

36. 17 or 25 or 26 37. 33 not 36	Recherche des autres types d'études sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
38. "Research Support, Non-U.S. Gov't.".pt.	Module « research support »
39. 33 and 38	Recherche des références « research support » sur les profils d'expression des gènes dans le cancer du sein
✓ RECHERCHE restreinte (limite sur l'auteur et la signature moléculaire)	
40. (70-gene or mammaprint).tw. 41. van't Veer LJ.au. 42. 40 or 41	Module « Mammaprint ou 70-gene » + auteur Van't Veer
43. 34 and 42	Recherche des essais randomisés sur la signature 70 gènes dans le cancer du sein, dont Van't Veer LJ est l'un des auteurs
44. 35 and 42	Recherche des méta-analyses sur la signature 70 gènes dans le cancer du sein, dont Van't Veer LJ est l'un des auteurs
45. 37 and 42	Recherche des autres types d'études sur la signature 70 gènes dans le cancer du sein, dont Van't Veer LJ est l'un des auteurs
46. 39 and 42	Recherche des références « research support » sur la signature 70 gènes dans le cancer du sein, dont Van't Veer LJ est l'un des auteurs

6.3. Sélection des études

Compte tenu de la démarche de mise à jour, les études qui sont retenues pour chacun des biomarqueurs sont celles pouvant entraîner une éventuelle amélioration et/ou une confirmation du niveau de preuve précédemment établi dans le rapport de 2009.

Les références pertinentes ont été sélectionnées sur la base de critères définis *a priori* par le groupe de travail (cf. ci-après).

► uPA/PAI-1

❖ Critères d'inclusion

Seules les études répondant aux critères d'inclusion suivants ont été retenues :

- cancer du sein invasif et uPA/PAI-1 ;
- valeur pronostique du biomarqueur/caractéristiques clinicopathologiques ;
- uPAR et PAI-2 ne seront retenus que s'ils sont associés à uPA/PAI-1 ;
- comparaison de la valeur pronostique d'uPA/PAI-1 à celle d'un autre marqueur validé, cette comparaison est exclue si le marqueur est non validé.

Tous les critères de jugement ont été considérés.

❖ Critères d'exclusion

Les études comprenant au moins un des critères d'exclusion suivants n'ont pas été retenues :

- patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire ou d'un cancer du sein *in situ* ;
- études rapportant les mécanismes moléculaires ;
- études du complexe uPA/PAI-1 (où uPA représente 5 % de la quantité totale antigénique) qui est une entité structurale différente de celle d'uPA et de PAI-1 pris séparément ;
- études rapportant la mise en évidence de la localisation du marqueur dans un compartiment tissulaire donné (stroma, etc.) ;
- études rapportant l'association avec le risque de survenue du cancer du sein et non pas avec un critère clinique (SSR, SG, etc.) ;
- études dans lesquelles un autre marqueur « non validé » est en objectif principal (TIMP-1, métalloprotéinase-9, etc.) ;
- études de la faisabilité d'une technique (autre que ELISA et RT-qPCR, ex : protéine « microarray » pour des mesures simultanées de uPA, PAI-1 et autre marqueur) ;
- études du polymorphisme du gène uPA ou PAI-1 et son impact pronostique ;
- études de phases 1 et 2 telles que définies dans le diagramme TMUGS.

► Oncotype DX™, MammaPrint®

❖ Critères d'inclusion

Seules les études répondant aux critères d'inclusion suivantes sont retenues :

- cancer du sein invasif et signature « 21-gènes » ou Oncotype DX™ ;
- cancer du sein invasif et signature « 70-gènes » ou MammaPrint®.

Tous les critères de jugement évaluant la survie/efficacité ont été considérés.

❖ Critères d'exclusion

Les études comprenant au moins un des critères d'exclusion suivants n'ont pas été retenues :

- patientes non atteintes d'un cancer du sein ou ne traitant pas la signature « 21-gènes » ou la signature « 70-gènes » ;

- patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire ;
- patientes atteintes d'un cancer du sein *in situ* ;
- études rapportant les mécanismes moléculaires ;
- études rapportant la construction de modèles mathématiques relatifs aux signatures ;
- études d'implémentation du marqueur et de mesure d'impact décisionnel ne rapportant pas de données d'efficacité (survie, réponse tumorale...).

À l'exception des synthèses méthodiques, les abstracts de communications dans les congrès et les études qui ne présentent pas de données originales sont exclus de la sélection (doublons de publications et revues non systématiques notamment pour les 3 biomarqueurs). Les éditoriaux, les lettres à l'éditeur, les cas rapportés, les communiqués, les références qui ne présentent pas d'abstract ainsi que les études conduites spécifiquement chez l'animal sont également exclus de la sélection. Quelques revues générales récentes, éditoriaux et communications à des congrès ont été rapportés dans le cadre de la discussion.

Une première sélection des références a été faite par la méthodologiste (chargée du projet) sur la base des références retrouvées par la stratégie de recherche. Dans un second temps, les listings bibliographiques ont été soumis aux membres du groupe de travail pour avis et commentaires qui ont été discutés par la suite en séance par tous les membres du groupe de travail.

6.4. Grille d'analyse des publications

► Grille d'analyse critique méthodologique

- Description de l'étude : type, effectif, objectif, stratification.
- Marqueurs évalués, ajustement à d'autres marqueurs en analyse multivariée.
- Critères de jugement, suivi.

En cas d'échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'un essai non dédié au marqueur :

- le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons a-t-il été *a priori* défini ?
- l'analyse du test a-t-elle été prospectivement planifiée ?
- la population représente-elle plus de deux tiers de la population initiale ?

► Grille d'analyse critique des données analytiques

- Échantillons, sources.
- Tissu : mode de prélèvement.
- Échantillons :
 - mode de collecte : prospectif ? rétrospectif ?
 - mode de conservation et d'acheminement.
 - contrôle de qualité de l'acheminement ?
 - contrôle de qualité de la technique de conservation (congélation, fixation...).
 - contrôle de qualité du fractionnement, extraction ?
- Blocs : quelle sélection des blocs ?
- Durée de suivi depuis la date de prélèvement et de conservation ? (ex : fixateurs + durée de suivi longue → dégradation des ARN).
- Conditions de mise en œuvre.
- Test « *in house* » ou réalisé par le fabricant ?
- Seuils employés ?
- Modalités de lecture : tous les blocs ? automatisée ? plusieurs évaluateurs ?
- La lecture et l'analyse sont centralisées et contrôlées par un panel d'experts ?
- Les conditions de réalisation du test sont-elles acceptables/reproductibles ?

► Grille d'analyse de la pertinence clinique

- Population représentative ?
- Étude multicentrique sur la sélection des patientes ? De la technique ? Sur la lecture des données ?
- Critères d'exclusion de la population ? des échantillons ?
- Traitement : standard de prise en charge actuelle ?
- Critères de jugement pertinent cliniquement ?
- Durée du suivi des patientes pertinente cliniquement ?

► Grille d'analyse des études médico-économiques – Grille de Drummond

1. A-T-ON POSÉ UNE QUESTION PRÉCISE À LAQUELLE ON PUISSE RÉPONDRE ?

- L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ?
- L'étude compare-t-elle différentes options ?
- Un point de vue précis a-t-il été adopté et l'étude se place-t-elle dans un contexte décisionnel particulier ?

2. LES OPTIONS CONCURRENTES ONT-ELLES ÉTÉ DÉCRITES DE FAÇON EXHAUSTIVE ?

- Des options importantes ont-elles été omises ?

- Une option « ne rien faire » a-t-elle été (devrait-elle être) envisagée ?

3. L'EFFICACITÉ DES STRATÉGIES A-T-ELLE ÉTÉ ÉTABLIE ?

- S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ?
- L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?
- A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ?

4. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES LES PLUS IMPORTANTS DE CHAQUE OPTION ONT-ILS ÉTÉ IDENTIFIÉS ?

- Le domaine d'investigation était-il assez large compte tenu de la question posée ?
- A-t-on examiné les différents points de vue pertinents ?
- Les coûts en capital, de même que les coûts d'exploitation ont-ils été inclus ?

5. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ MESURÉS CORRECTEMENT, EN UNITÉS PHYSIQUES APPROPRIÉES ?

- Tous les items identifiés ont-ils été mesurés ? Lorsqu'un item a été écarté, pouvait-on le considérer comme négligeable ?
- Y avait-il des circonstances particulières qui rendaient le calcul difficile ? En a-t-on correctement tenu compte ?

6. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ ÉVALUÉS DE FAÇON PERTINENTE ?

- Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ?
- Les prix de marché ont-ils été utilisés pour mesurer des gains ou des pertes de ressources ?
- L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ?

7. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ AJUSTÉS EN FONCTION DU TEMPS ?

- Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ?
- A-t-on justifié le choix du taux d'actualisation ?

8. UNE ANALYSE DIFFÉRENTIELLE DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES DES OPTIONS CONCURRENTES A-T-ELLE ÉTÉ RÉALISÉE ?

- Les coûts supplémentaires engendrés par une option par rapport à une autre ont-ils été comparés à ses effets, bénéfices ou utilités supplémentaires ?

9. A-T-ON TENU COMPTE DE L'INCERTITUDE DANS L'ESTIMATION DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES ?

- Si les données sur les coûts et les conséquences étaient stochastiques, a-t-on réalisé des analyses statistiques adaptées ?
- Si on a procédé à une analyse de sensibilité, a-t-on justifié les intervalles de valeurs ?
- Quelle est la sensibilité des résultats de l'étude aux variations des paramètres ?

10. LA PRÉSENTATION ET LA DISCUSSION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RECOUVRENT-ELLES TOUTES LES PRÉOCCUPATIONS DES UTILISATEURS ?

- Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût/efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?
- Les résultats ont-ils été comparés à ceux d'autres études sur le même sujet ? Dans ce cas, s'est-on préoccupé des différences méthodologiques possibles ?
- L'étude a-t-elle abordé la question de la généralisation des résultats, pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients/patientes ?
- L'étude a-t-elle évoqué ou pris en compte d'autres facteurs importants relatifs à la décision considérée (les questions d'ordre éthique par exemple) ?
- L'étude a-t-elle abordé les problèmes posés par la mise en œuvre de la stratégie choisie, compte tenu des contraintes financières ou autres, et s'est-on demandé si les ressources éventuellement dégagées pourraient être réaffectées à d'autres stratégies dignes d'intérêt ?

6.5. Tableaux des résultats des études

Tableau 8. Données de l'étude rétrospective monocentrique [WITZEL2010]

Population	Résultats
<u>Population</u> n = 133 ptes pN0 et N+, avec ou sans traitement adjuvant Suivi : 88 mois [8-169]	<u>Corrélation mRNA-microarray/protéine</u> (n = 133 ptes) uPA : r = 0,7 ; p<0,001 / PAI-1 : r = 0,27 ; p = 0,001 <u>Corrélation mRNA-microarray/PCR</u> (n = 46 ptes) uPA : r = 0,72 ; p<0,001/ PAI-1 : r = 0,78 ; p<0,001 <u>Taux élevés de PAI-1 mesurés par PCR (mRNA)</u> Survie sans récidive à 10 ans : 60% vs 70% ; p = 0,071 Survie globale à 10 ans : 68% vs 79% ; p = 0,037 <u>Taux de PAI-1 > 14 ng/mg de protéine</u> Survie sans récidive à 10 ans : 54% vs 71% ; p = 0,006 Survie globale à 10 ans : 63% vs 83% ; p = 0,018 <u>Analyse multivariée / PAI-1 par ELISA (protéine)</u> Survie sans récidive à 10 ans : HR = 1,02 ; IC à 95 % [1,004-1,034] ; p = 0,014 Survie globale à 10 ans : HR = 1,02 ; IC à 95 % [1,00-1,04] ; p = 0,06 <u>Analyse multivariée / PAI-1 par microarray (ARNm)</u> Survie globale à 10 ans : HR = 4,38 ; IC à 95 % [1,45-13,02] ; p = 0,009
<u>Paramètres inclus dans le modèle multivarié</u> N, TS, âge, grade, RO, RP, PAI-1 mRNA	

Tableau 9. Données cliniques de l'étude prospective multicentrique observationnelle (registre) [JELISAVACCOSIC2011]

Population, méthode et Suivi	Résultats
Population n = 177 ptes opérées entre décembre 1997 et mai 2002, dans 3 établissements pN0 (70 ptes) et N+ (85 ptes)	Critère de jugement : survie globale Analyse univariée uPA (3 ^e tertile vs 1 ^{er} tertile) : HR = 2,08 ; p = 0,02 PAI-1 (3 ^{ème} tertile vs 1 ^{er} tertile) : HR = 3,1 ; p = 0,0007 Analyse multivariée Atteinte ganglionnaire (N2 vs pN0) : HR = 3,94 ; p = 0,0001 PAI-1 (3 ^e tertile vs 1 ^{er} tertile) : HR = 3,5 ; p = 0,004 uPA : non statistiquement significatif <u>Sous-groupe pN0</u> : uPA et PAI-1 non statistiquement significatifs <u>Sous-groupe N+</u> : seul PAI-1 (3 ^e tertile vs 1 ^{er} tertile) est statistiquement significatif
Méthode Échantillons congelés ELISA – kit Monozyme (anticorps différents de ceux du kit d'American Diagnostica) <u>Seuils</u> uPA : 0,59 et 0,99 ng/mg protéine PAI-1 : 1,19 et 2 ng/mg protéine	Corrélation uPA vs PAI-1 : r = 0,556 ; p < 0,0001 uPA vs grade histologique : r = 0,271 ; p = 0,0004 uPA vs TS : r = 0,277 ; p = 0,0003 uPA vs index de Nottingham : r = 0,27 ; p = 0,0009 PAI-1 vs grade histologique : r = 0,312 ; p < 0,0001 PAI-1 vs TS : r = 0,297 ; p = 0,0001 PAI-1 vs index de Nottingham : r = 0,26 ; p = 0,0013
Suivi médian : 90 mois [1-108]	

Tableau 10. Données cliniques des études [THOMSEN2009] et [HAAS2008]

Population	Résultats
Éditorial (pour la discussion) [THOMSEN2009]	
n = 42 ptes Pour chaque patiente, sont collectés : - 3 échantillons à l'aiguille fine (10-30 mg chacun) - 3 échantillons plus larges sur pièce opératoire (90-300 mg chacun)	<u>Corrélation prélèvements de grande taille/prélèvements par biopsie à l'aiguille fine</u> r _{uPA} = 0,789 ; p < 0,001 r _{PAI-1} = 0,907 ; p < 0,001 <u>Sur échantillons prélevés par biopsie à l'aiguille fine</u> VPP = 0,94 ; VPN = 1,00
Étude de cas-témoins [HAAS2008]	
n=55 ptes pN0 et N+ âge médian : 61 ans [28-82] échantillons paraffinés évaluation d'uPA/PAI-1 par IHC	<u>Taux plus élevé dans site biopsique vs tissu intact à distance</u> uPA – cas positifs : 47 vs 29 cas ; p < 0,001 PAI-1 – cas positifs : 35 vs 25 cas ; p = 0,055

intervalle moyen entre la microbiopsie et la chirurgie : 6 jours [1-16]

Tableau 11. Données cliniques de l'étude rétrospective monocentrique [MAZOUNI2011A]

Population	Résultats
n = 316 ptes, pN0 et N+, RO+ et RO-, RP+ et RP- pas de traitement néoadjuvant différents traitements adjuvants : RT±HT±CT <u>Seuils</u> RO- (n=66 ptes) : < 15 fmol/mg de protéine RO+ (n=172 ptes) Patientes préménopausées : 15-119,3 fmol/mg de protéine (75 ^e percentile) Patientes postménopausées : 15-332,3 fmol/mg de protéine (75 ^e percentile) RO++ (n = 787 ptes) > 75 ^e percentile uPA : 1,334 ng/mg de protéine (dernier tertile) PAI-1 : 8,128 ng/mg de protéine (dernier tertile) <u>Suivi moyen</u> : 75 mois échantillons congelés ELISA (kit American Diagnostica)	Survie globale à cinq ans <u>uPA faible vs uPA élevé</u> : 95,5% ; IC à 95 % [91,7-99,5 vs 96,7 % ; IC à 95 % [90,5-100] ; p NS <u>RO+ vs RO++</u> : 98,3 % ; IC à 95 % [94,9-100] vs 87,5 % ; IC à 95 % [67,3-100] ; p NS <u>Sous-groupe RO+/PAI-1 faible vs PAI-1 élevé</u> : 95,8 % ; IC à 95 % [92,3-99,5] vs 95,5 % ; IC à 95 % [87,1-100] ; p NS <u>Sous-groupe RO++/PAI-1 faible vs PAI-1 élevé</u> : 100% ; IC à 95 % [50,6-100] vs 75,8% ; IC à 95 % [non précisé] ; p < 0,01 Analyse univariée <u>Population globale</u> uPA : HR = 1,5 ; IC à 95 % [0,7-3,1] ; p NS PAI-1 : HR = 3,2 ; IC à 95 % [1,6-6,2] ; p < 0,001 <u>Sous-groupe RO-</u> uPA : p = 0,30/ PAI-1 : p NS <u>Sous-groupe RO+</u> uPA : p = 0,691 / PAI-1 : p NS <u>Sous-groupe RO++</u> uPA : p=0,70 PAI-1 : p < 0,001

Tableau 12. Données cliniques de l'étude rétrospective monocentrique [MAZOUNI2011]

Population	Résultats
n = 180 ptes pN0 et N+ avril 1985 – avril 1997 échantillons congelés suivi médian : 78 mois	<u>Variables incluses dans le nomogramme</u> TS (p = 0,04)/statut ganglionnaire pathologique (p = 0,01)/RO (p = 0,04)/PAI-1 (p = 0,02)/thymidine kinase (p = 0,03)/cathepsine D (p = 0,004) <u>Précision du nomogramme/avant étalonnage</u> : 0,874 <u>Précision du nomogramme/après étalonnage</u> : 0,832

Tableau 13. Données cliniques de l'étude prospective observationnelle [BORSTNAR2010]

Population	Résultats
<u>Population</u> 180 ptes sélectionnées par un algorithme à partir d'une plus large cohorte de 1 220 ptes échantillons congelés, ELISA, kit American Diagnostica (Femelle [®]) - bras CMF (n = 100 ptes) uPA/PAI-1 faibles (n = 27 ptes) uPA/PAI-1 élevés (n = 73 ptes) - bras anthracyclines (n = 80 ptes) uPA/PAI-1 faibles (n = 27 ptes) uPA/PAI-1 élevés (n = 53 ptes) <u>Suivi</u> : 37 mois [1-84]	Survie sans récidive à trois ans - bras CMF Taux faibles d'uPA/PAI-1 vs taux élevés 87,1 % vs 77,0 % HR = 2,81 ; IC à 95 % [0,98-8,04] ; p = 0,044 Survie sans récidive à trois ans - bras anthracyclines Taux faibles d'uPA/PAI-1 vs taux élevés 85,2 % vs 81,8 % HR=0,88 ; IC à 95 % [0,33-2,40] ; p NS Survie sans récidive à trois ans - bras uPA/PAI-1 faibles CMF vs anthracyclines 87,1 % vs 85,1 % ; HR non précisé ; p NS Survie sans récidive à trois ans - bras uPA/PAI-1 élevés CMF vs anthracyclines 77,0 % vs 81,1 % ; HR non précisé ; p NS

TABLEAU 14. Données cliniques de l'étude [ESPINOSA2009] [SUN2011] [KAO2011]

Population	Résultats
Étude rétrospective-observationnelle [ESPINOSA2009]	
n = 153 ptes diagnostiquées entre février 1995 et mars 2003 Stade I ou II, pN0 ou N+, (RO+ ou RO-) et (RP+ ou RP-) CT adjuvante à base d'anthracyclines ou CMF selon indications Suivi médian : 91 mois	Survie sans métastases à distance à cinq ans <u>Signature « 21-gènes »</u> : risque faible : 98 %/risque intermédiaire : 81 % risque élevé : 69 % ; p < 0,001
Étude prospective menée sur une cohorte rétrospective monocentrique [SUN2011]	
Ptes asiatiques pN0 (61,3 %) et N+ (37,7 %), RO+ (91,4 %), stade I-II (93,6 %) 93 ptes évaluées/n = 109 incluses Suivi médian : 65,9 mois	Survie sans récurrence à distance à cinq ans : 58,8 % Concordance qRT-PCR avec : RO (IHC) : 89,2 % (kappa = 0,59) RP (IHC) : 78,5 % (kappa = 0,44)/HER2 : 94,2 % (kappa = 0,63) Récidive à distance significativement différente entre les trois groupes à risque (chi-2 = 22,70 ; p < 0,001) <u>Analyse multivariée</u> : envahissement ganglionnaire (p = 0,026)/traitement hormonal adjuvant (p ≤ 0,001)/RS (p = 0,001) sont corrélés à la survie sans récurrence à distance à cinq ans
Étude rétrospective [KAO2011]	
Tissus congelés entre 1991 et 2004, sélectionnés par tirage au sort, suivi > 3 ans Ptes traitées selon les guidelines en vigueur (mastectomie radicale ou chirurgie conservatrice suivie d'une RT, d'une CT et/ou d'une HT ; parfois CT néoadjuvante) Cohorte échantillons de cancer de tout type (312 évalués/447 inclus) Cohorte échantillons de cancer lobulaire collectés entre 1999 et 2004 (15 évalués/15 inclus)	

TABLEAU 15. Données cliniques des études [DOWSETT2010] [YOROZUYA2010] [TOI2010] [MAMOUNAS2010]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
Étude prospective rétrospective TransATAC - échantillons collectés dans le cadre de l'étude ATAC⁴⁰ [DOWSETT2010]		
Post-ménopausées, RH+, pN0 ou N+ Cohorte correspondant au bras « monothérapie » de l'essai ATAC Bras A : tamoxifène Bras B : anastrozole n = 1 372 incluses/1 231 évaluées (pN0 : 872, N+ : 306, NP : 53)	âge, TS, TG et traitement AOL ajusté selon la variable « traitement » (tamoxifène/anastrozole)	Temps jusqu'à la récurrence à distance (à 9 ans) <u>Analyse multivariée, RS</u> pN0 : HR = 5,25 ; IC à 95 % [2,84- 9,73] ; p < 0,001 N+ : HR = 3,47 ; IC à 95 % [1,64- 7,38] ; p < 0,002 <u>Taux de récurrence à distance en fonction du RS</u> RS faible/intermédiaire/élevé pN0 : 4 %/12 %/25 % N+ : 17 %/28 %/49 % <u>Corrélation RS/AOL</u> Grade évalué centralement : r = 0,23 ; p < 0,001 Grade évalué localement : r = 0,22 ; p < 0,001 ➔ Chez les pN0, deux paramètres indépendants pronostiques de la récurrence à distance <u>Corrélation RS/traitement</u> ➔ Non significative chez les pN0 et chez les N+ RS (anastrozole) similaire RS (tamoxifène)
Étude rétrospective cas-témoins [YOROZUYA2010]		
pN0, RO+ Cas = 9 ptes avec métastases Témoins = 26 ptes sans métastases HT ou CT reçu (laissé à la	âge, TS, grade histologique, HER2, invasion lymphatique et vasculaire RO et RP déterminés par Oncotype DX™	<u>RS moyen</u> cas = 40,0 ; IC à 95 % [21,1- 58,9] témoins = 17,8 ; IC à 95 % [13,8-21,9] ; p < 0,001 la proportion de ptes dans les trois groupes de RS diffère entre les cas et les témoins <u>Association RS/grade histologique</u> : p < 0,001

⁴⁰ Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53.

discrétion du clinicien)		<u>Analyse multivariée objectif : récurrence à distance</u>
Suivi médian :		RS (≥ 50 vs < 50) :
Cas : 53,4 mois/témoins :		OR = 2,85 ; IC à 95 % ⁴¹ [0,07- 115,552] ; p NS
55 mois		Grade histologique (3 vs 1) :
		OR = 222,0 ; IC à 95 % [1,243- 39647,336] ; p = 0,041
Étude prospective observationnelle [TOI2010]		
Ptes asiatiques	âge (< 50 vs ≥ 50 ans), TS	Récurrence à distance à dix ans chez les pN0
325 incluses/280 évaluées	(≤ 2 vs > 2 cm)	<u>Analyse multivariée</u>
dont 200 ptes pN0 et 80 ptes N+		RS : HR = 6,03 ; IC à 95 % [2,17-16,7] ; p $< 0,001$
Chirurgie + tamoxifène		
Étude prospective rétrospective - Échantillons collectés prospectivement dans le cadre de l'essai NSABP [MAMOUNAS2010]		
Patientes pN0, RO+	âge, TS, grade tumoral,	Critère de jugement principal :
population issue des essais	traitement locorégional	récurrence locorégionale (RLR)
randomisés NSABP (B-14 et B-20)	initial	RLR significativement associée au RS ; p $< 0,001$
		<u>Taux de patientes avec une RLR à dix ans</u>
		Placebo
		RS faible : 10,8 % ; IC à 95 % [5,8- 15,8]
		RS intermédiaire : 20,0 % ; IC à 95 % [9,9- 30,0]
		RS élevé : 18,4 % ; IC à 95 % [9,5- 27,4] ; p = 0,022
		Tamoxifène
		RS faible : 4,3 % ; IC à 95 % [2,3- 6,3]
		RS intermédiaire : 7,2 % ; IC à 95 % [3,4- 11,0]
		RS élevé : 15,8 % ; IC à 95 % [10,4- 21,2] ; p $< 0,001$
		Chimiothérapie + tamoxifène
		RS faible : 1,6 % ; IC à 95 % [0,0- 3,5]
		RS intermédiaire : 2,7 % ; IC à 95 % [0,0- 6,4]
		RS élevé : 7,8 % ; IC à 95 % [2,6- 13,0] ; p = 0,028
		<u>Analyse multivariée</u>
		RS : HR = 2,16 ; IC à 95 % [1,26- 3,68] ; p = 0,005
		Âge : HR = 0,40 ; IC à 95 % [0,25-0,65] ; p = 0,0002
		Mastectomie vs chirurgie conservatrice + RT :
		HR = 0,62 ; IC à 95 % [0,39- 0,99] ; p = 0,047

TABLEAU 16. Données cliniques de l'étude prospective- rétrospective

Échantillons collectés prospectivement dans le cadre de l'essai SWOG-8814 [ALBAIN2010]

Population	Résultats
N+, RO+, post-ménopausées, sous CT à base d'anthracyclines - CAF (cyclophosphamide, doxorubicine, fluoro-uracile)	<u>Valeur pronostique/bras tamoxifène</u>
Suivi à treize ans	Survie sans récurrence : HR = 2,64 ; IC à 95 % [1,33- 5,27] ; p = 0,006
n = 367 ptes évaluées (40 % de la cohorte de l'essai SWOG-8814) dont :	Survie globale : HR = 4,42 ; IC à 95 % [1,96- 9,97] ; p = 0,0006
n (tamoxifène) = 148 ptes	Survie sans récurrence
n (tamoxifène+CT) = 219 ptes	<u>Valeur prédictive de réponse à la CT (ajustement au nombre de ganglions)</u>
	RS faible : HR = 1,02 ; IC à 95 % [0,54- 1,93] ; p NS
	RS intermédiaire : HR = 0,72 ; 95 IC [0,39- 1,31] ; p NS
	RS élevé : HR = 0,59 ; IC à 95 % [0,35- 1,01] ; p = 0,033
	→ Ce résultat reste significatif les cinq premières années (p = 0,029).
	Résultats similaires pour la survie globale et la survie spécifique.

⁴¹ Les IC sont relativement larges en raison de la faible taille de l'échantillon.

TABLEAU 17. Données cliniques de l'étude prospective observationnelle [AKASHITANAKA2009]

Population	Résultats
Ptes post-ménopausées, RH+, HT néoadjuvante (tamoxifène ou anastrozole durant 4 mois avant la chirurgie) TS > 3 cm – pN0 ou N+ n = 87 ptes incluses (tamoxifène : 37 ptes, anastrozole : 50 ptes)/43 ptes évaluées (tamoxifène : 14 ptes, anastrozole : 29 ptes dont 1 pte non opérée) Suivi : 45 mois	Survie sans récidive à cinq ans RS faible/intermédiaire/élevé 100 %/84 %/73 % ; p = 0,14 <u>Réponse clinique</u> (complète + partielle) RS faible - intermédiaire - élevé Tamoxifène : 2/3 - 2/6 - 2/5 ; p NS Anastrozole : 5/8 - 3/10 - 3/11 ; p NS Tamoxifène + anastrozole : 7/11 - 5/16 - 5/16 ; p NS

TABLEAU 18. Données cliniques des études de [BAEHNER2010] [DABBS2011] [OCONNOR2010]

Population	Résultats
Étude rétrospective de cas-témoins [BAEHNER2010]	
n évalués = 203 cas/365 témoins échantillons collectés à partir de l'étude « Kaiser-Genomic Health » - ptes pN0	<u>Concordance mesures HER2 par FISH avec les mesures par qRT-PCR :</u> 97 % ; IC à 95 % [96 %- 99 %]
Étude rétrospective [DABBS2011]	
n = 843 ptes Ptes de trois institutions. HER2 mesuré par qRT-PCR avec Oncotype DX™ et par IHC Ptes avec IHC positif ou équivoque ont été en plus évaluées par FISH	<u>Classification par IHC+FISH</u> → Oncotype DX™ Négatifs : 93 % (784 ptes) dont : → négatifs : 99,36 % (779 ptes) → positifs : 0 % → équivoques : 0,63 % (5 ptes) Positifs : 4 % (36 ptes) dont : → positifs : 28 % (10 ptes) → équivoques : 33 % (12 ptes) → négatifs : 39 % (14 ptes) Équivoques : 3 % (23 ptes) dont : → négatifs : 100 % (23 ptes) Concordance « cas négatifs » : 100 % ; IC à 95 % [99,5-100] Concordance « cas positifs » : 42 % ; IC à 95 % [24- 61]
Étude rétrospective [OCONNOR2010]	
n = 80 ptes Ptes d'une seule institution avec des résultats disponibles de statuts RO et de RP mesurés par qRT-PCR avec Oncotype DX™	Classification par IHC → Oncotype DX™ RO+ : 100 % (80 ptes) dont → positifs : 100 % (80 ptes) RP+ : 75 ptes dont → positifs : 70 ptes/négatifs : 5 ptes RP- : 5 ptes dont → positifs : 0 pte/négatifs : 5 ptes <u>Corrélation données quantitatives IHC/RT-PCR</u> RO : r = 0,509/RP : r = 0,664

TABLEAU 19. Données cliniques des études de [LEE2011] [AUERBACH2010] [TANG2010]

Population	Résultats
Étude rétrospective monocentrique [LEE2011]	
n = 133 ptes incluses dont 84 ptes (63,2 %) avec un RO hautement positif (≥ 90 %)	RS faible : 60,7 % RS intermédiaire : 30,9 % RS élevé : 7 ptes (8,3 %), toutes avec un Ki67 intermédiaire ou élevé (> 20 %), un grade nucléaire de 2 ou 3 et un RP faible (≤ 50 %) Corrélation RO/RS ; p NS
Étude rétrospective monocentrique [AUERBACH2010]	
pN0, RO+, tamoxifène	<u>Analyse bivariée :</u> RS faible %/intermédiaire %/élevé %

n = 138 évaluées	RP négatif : 15,6/53,3/31,3 RP positif : 71,7/25,5/2,8 ; p < 0,001 Analyse multivariée/« RS faible » <i>versus</i> « RS intermédiaire ou élevé » OR de la valeur de RP (+ ou -) ajusté sur RS faible <i>versus</i> RS intermédiaire ou élevé = 17,5 ; IC à 95 % [5,3- 58,0] ; p < 0,001 <u>VPP du RS intermédiaire ou élevé quand RP négatif et index mitotique > 1</u> 100 % (12/12) ; IC à 95 % [74 %- 100 %]
Étude rétrospective multicentrique [TANG2010]	
n = 77 patientes, provenant de deux registres différents, pour lesquelles les résultats du test Oncotype DX™ étaient disponibles	<u>RP+ : n = 71 ptes dont :</u> 46/46 cas de ptes avec RS faible 23/26 cas de ptes avec RS intermédiaire 2/5 cas de ptes avec RS élevé <u>RP score Allred⁴² moyen</u> RS faible/intermédiaire/élevé 7,78/6,35/2,00 ; p < 0,0001 <u>RO+ : n = 74 ptes, score Allred moyen</u> RS faible/intermédiaire/élevé 7,78/7,27/5,80 p NS

TABLEAU 20. Données cliniques des études de [GWIN2009] [SAHEBJAM2011] [WILLIAMS2011] [ALLISON2012] [KELLY2010]

Population	Résultats
Étude rétrospective [GWIN2009]	
Toutes RO+ et HER2 négatif (FISH et IHC) n = 32 cas retrouvés dans une base de données et analysés à nouveau par deux pathologistes Nottingham déterminé pour ces cas pour la première fois dans le cadre de cette étude RO, RP et HER2 étaient disponibles dans les fichiers de pathologie et ont été revus <u>Sur les mêmes blocs :</u> RS déterminé par Genomic Health et Ki67 par IHC	Risque faible : 13 cas/risque intermédiaire : 19 cas/risque élevé : 0 cas <u>Association avec le grade histologique : RS/Ki67 (%)</u> Grade 1 (n = 22) : 16,3 (4-23)/14,9 (3,6-36,4) Grade 2 (n = 8) : 23,1 (19-30)/32,7 (10,5-66,2) Grade 3 (n = 2) : 29,5 (29-30) 48,4 (47,8-49,0) ; r et p non précisés <u>Association avec le type tumoral : RS / Ki67 (%)</u> Canalaire infiltrant (n = 21) : 20,2 (11-30)/24,3 (4,4-66,2) Lobulaire infiltrant (n = 4) : 16,3 (13-22)/25,5 (7,6-36,4) Tubulaire (n = 4) : 14 (6-19)/7,9 (6,0-12,0) Mucineux (n = 3) : 19 (14-21)/13,7 (3,6-26,0) ; r et p non précisés <u>Association avec les cellules tumorales isolées dans les ganglions: RS/Ki67 (%)</u> pN0 (i+) (n = 5) : 23 (12-30)/32,1 (10,5-66,2) pN0 (i-) (n = 22) : 17,6 (4-29)/19,3 (4,4-54,1) ; r et p non précisés <u>Association avec la taille tumorale : RS/Ki67 (%)</u> pT1a (n = 0) : NA/NA pT1b (n = 11) : 18,5 (4-30)/20,6 (6,0-47,8) pT1c (n = 14) : 18,8 (11-30)/21,1 (4,6-66,2) pT2 (n = 4) : 18,3 (14-29)/24,9 (3,6-49) ; r et p non précisés
Étude rétrospective monocentrique [SAHEBJAM2011]	
n = 53 cas tirés au sort à partir d'une cohorte de patientes T1-2 pN0 M0, RO+, HER2 négative (IHC ou FISH)	Ki67 faible (≤ 10 %) → 100 % à RS faible Ki67 intermédiaire → 57,1 % à RS faible et 42,9 % à RS intermédiaire Ki67 élevé (≥ 25 %) → 93,8 % à RS intermédiaire ou élevé <u>Corrélation linéaire</u> RS/Ki67 : r = 0,73 ; p < 0,001 RS/grade de Nottingham : r = 0,52 ; p < 0,001 RS/grade nucléaire : r = 0,39 ; p = 0,005 RS/score mitotique : r = 0,39 ; p = 0,005 RS/RP : r = -0,56 ; p < 0,001 RS/RO-RP : r = 0,84 ; p < 0,001 <u>En analyse multivariée</u> RS/Ki67 (après ajustement au grade de Nottingham) : r = 0,60 ; p < 0,001 RS/grade de Nottingham (après ajustement à Ki67) : r = 0,064 ; p NS RS/grade nucléaire (après ajustement à Ki67) : r = 0,32 ; p = 0,047

⁴² C'est une échelle d'intensité des marquages pour les récepteurs RO et RP, allant de 0 à 8. Exemple, une tumeur exprimant les RO dans 100 % des cellules est un score de 8 [Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998 Feb;11(2):155-68].

RS/score mitotique (après ajustement à Ki67) : r = 0,054 ; p NS	
Étude rétrospective monocentrique [WILLIAMS2011]	
RO+, atteinte ganglionnaire (non spécifiée) statut HER2 connu Ki67 élevé ≥ 20 % n = 133 patientes pour lesquelles les résultats du test Oncotype DX™ étaient disponibles	Corrélation RS/Ki67 (% Ki67 faible/intermédiaire/élevé) RS faible : 47,0 %/34,8 %/18,2 % RS intermédiaire : 34,0 %/40,4 %/25,5 % RS élevé : 5,9 %/35,3 %/58,8 % ; p = 0,02 Corrélation RO/RS (RS faible/intermédiaire/élevé) Score RO moyen : 255,73/243,19/226,56 ; p NS Corrélation RP/RS (RS faible/intermédiaire/élevé) Score RP moyen : 221,20/144,67/88,38 ; p < 0,001 Corrélation HER2-neu/RS/ (RS faible/intermédiaire/élevé) % de marquage positif : 0 %/4,2 %/11,8 % ; p = 0,036
Étude rétrospective monocentrique [ALLISON2012]	
pN0, RO+, HER2- n = 173 ptes évaluées cohorte test : 104 ptes cohorte de validation : 69 ptes Oncotype DX™ test effectué par Genomic Health	Paramètres évalués <u>Cohorte test</u> TS, type histologique, grade de Nottingham, invasion lymphatique RO, RP, HER2, Ki67, Cyclin D1, BCL2, D2-40, p53 et RS <u>Cohorte de validation</u> : grade, RP, Ki67 Corrélation avec le RS - Cohorte test Grade : p = 0,0005/RP : p = 0,002/Ki67 : p = 0,007
Étude rétrospective monocentrique - échantillons collectés en partie prospectivement dans le cadre de l'essai TAILORx [KELLY2010]	
<u>Patientes globalement à risque clinique intermédiaire</u> n = 309 ptes, RH+ - 306 ptes de stade I-II - 77 % grade tumoral faible ou intermédiaire - 307 HER2+ <u>Sous-population NCCN (2012)⁴³</u> , n=288 ptes	Classification selon le RS – population globale Risque faible : 52 %/intermédiaire : 40 % (66 % selon les seuils de TAILORx)/élevé : 9 % Classification selon le RS – population NCCN Risque faible : 53 %/intermédiaire : 38 %/élevé : 8 % Les carcinomes lobulaires (n = 40) ont été classés à niveau de risque faible ou intermédiaire selon le RS Corrélation RS/AOL : r = 0,13 Corrélation RS/âge au diagnostic : r = 0,16 Corrélation RS/Ki67 : r = 0,49 Les ptes ayant reçu une CT vs celles qui n'en ont pas reçu : - RS plus élevé (p < 0,0001)/Ki67 plus élevé (p = 0,02) - grade nucléaire III vs I-II (p < 0,0001) - autres caractéristiques cliniques (âge au diagnostic, TS, invasion lymphovasculaire, N), différence non significative

TABLEAU 21. Données cliniques des études [GERADTS2010] [CUZICK2011] [TANG2011] [TANG2011A]

Population	Résultats
Étude rétrospective monocentrique [GERADTS2010]	
Détermination du RS n = 180 inclus/177 évaluées RO+, pN0 dont 160 lames retrouvées Données relatives aux statuts RO et RP disponibles chez 90 ptes, celles relatives au statut HER2 disponibles chez 51 ptes	Corrélation RS / RO Allred score : r = -0,2 ; p = 0,008 Corrélation RS/RP Allred score : r = -0,49 ; p < 10⁻¹¹ Corrélation RS/HER2 : r = non disponible ; p = 0,007 Corrélation positive du RS/grade tumoral Formation de tubules ; p = 0,06 Grade nucléaire ; p = 0,0014 Grade mitotique ; p = 0,003 Grade de Nottingham ; p = 0,0002
Étude prospective rétrospective - échantillons collectés dans le cadre de l'étude ATAC⁴⁴ [CUZICK2011]	

⁴³ Critères clinico-pathologiques pour lesquels Oncotype DX™ est recommandé en option dans la décision d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes avec [NCCN2012] :

Une taille tumorale > 1 cm, N-, RH+, HER2-, et faiblement ou modérément différencié ou une taille tumorale : 0,6- 1,0 cm, présence d'invasion angiolymphatique et grade nucléaire ou histologique élevé.

⁴⁴ Essai ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) : Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359:2131-9.

Cohorte 1 issue de l'essai ATAC (n = 1 125 ptes) : RH+ n'ayant pas reçu de CT adj dont 793 pN0 Suivi médian : 10 mois Cohorte 2 de Nottingham (n = 786 ptes)	Critère principal : intervalle de temps jusqu'à la récurrence à distance (TTDR) Critère secondaire : intervalle de temps jusqu'à la récurrence (TTR) <u>Cohorte 1 - Corrélation IHC4/RS</u> TTDR, pN0 et N+ : r = 0,72/pN0 : r = 0,68 TTR, pN0 et N+ : r = 0,71/pN0 : r = 0,69 <u>Cohorte 2 - Analyse univariée</u> IHC4 : HR = 4,1 ; IC à 95 % [2,5-6,8] <u>Cohorte 2 - Après ajout au score clinique</u> IHC4 : HR = 3,9 ; IC à 95 % [2,3- 6,5]/ = 25,86 ; p < 0,0001
Étude prospective rétrospective [TANG2011]	
Cohorte 1 : NSABP-B14 : n = 647 ptes Cohorte 2 : TransATAC : n = 1 088 ptes Ayant reçu une HT (TAM ou ANA), RO+ et pour lesquelles les résultats du test Oncotype DX™ et les données clinico- pathologiques étaient disponibles Cohorte 3 : NSABP-B20 TAM : n = 225 ptes TAM + CT : n = 400 ptes	Récurrence à distance <u>Patientes pN0, RO+ (2 cohortes, n = 1 444 ptes) :</u> RSPC/RS Faible risque : 63,8 %/54,2 % ; p < 0,001 Risque intermédiaire : 17,8%/26,7% ; p < 0,001 Intervalle de temps jusqu'à la récurrence à distance <u>Cohorte du NSABP-B20</u> Interaction RSPC/CT : non statistiquement significative HR = 0,65 ; IC à 95 % [0,39- 1,09] ; p NS Interaction RS/ T significative : HR=0,66 ; IC à 95 % [0,44- 0,97] ; p = 0,037
Étude prospective rétrospective [TANG2011A]	
pN0, RO+ <u>RS données disponibles à partir de :</u> NSABP-B14 : TAM : n = 668 ptes (1 947 ptes initialement) NSABP-B20 (n = 651 ptes/1 648 initialement) TAM : n = 227 ptes TAM + CT (CMFT ou MFT) : n = 424 ptes <u>AOL données disponibles à partir de :</u> NSABP-B20 : n = 1 952 ptes Suivi, médiane de la DRFI 668 ptes B14 : 14,3 ans 651 ptes B20 : 10,6 ans	Intervalle de temps jusqu'à la récurrence à distance (DRFI) <u>Ptes sous tamoxifène :</u> RS : p < 0,001/AOL : p = 0,002 <u>Analyse multivariée</u> AOL-RI : HR = 0,86 ; IC à 95 % [0,45-1,62] ; p NS RS : HR = 2,37; IC à 95 % [1,58-3,55] ; p < 0,001 <u>Interaction RS/CT (cohorte B20, n = 651 ptes)</u> DRFI : p = 0,031/survie globale : p = 0,011 Survie sans récurrence : p = 0,082 <u>Interaction AOL/CT (cohorte B20, n = 651 ptes)</u> DRFI : p NS Survie globale : p NS Survie sans récurrence : p NS <u>Interaction AOL/CT (cohorte B20, n = 1 952)</u> DRFI : p NS Survie globale : p = 0,009 Survie sans récurrence : p = 0,099

Tableau 22. Données cliniques de l'étude [KAMAL2011]

Population	Résultats
Étude rétrospective multicentrique [KAMAL2011]	
n = 31 ptes évaluées pN0 ou N+, RO+ ou RO-, RP+ ou RP-, HER+ (2 cas) ou HER2-	Risque de récurrence prédit par six oncologues (RS « prédit ») sur la base de critères clinicopathologiques (âge, TS, statuts RO, RP et HER2) faible : 39 %-7 7%/intermédiaire : 16 %-52 %/élevé : 3 %- 10 % Concordance RS Oncotype DX™/RS « prédit » Pas de différence : 57 % faible/intermédiaire : 16,7 % intermédiaire/faible : 15,6 % intermédiaire/élevé : 4,3 % élevé/faible : 4,8 % élevé/intermédiaire : 1,6 %

TABLEAU 23. Données cliniques des études de [MOOK2009B] [ESPINOSA2009]

Population	Résultats
Étude pilote [MOOK2009B]	
64 ptes provenant de six établissements 46 ptes évaluées/64 Ptes pT1-pT2, < 71 ans, pN0	Qualité des ARN 3/60 échantillons présentent une qualité médiocre des ARN Taux de réussite de l'hybridation des ARN 100 % (46/46 échantillons)
Échantillons fraîchement congelés dans de l'azote liquide et acheminés dans de la neige carbonique Analyse par Agendia	Temps médian nécessaire à la congélation d'une tumeur : ARN exploitables (n = 46) : 20 min [5-235] ARN non exploitables (n = 3) : < 20 min
Étude rétrospective [ESPINOSA2009]	
n = 153 ptes diagnostiquées entre février 1995 et mars 2003 Stade I ou II, pN0 ou N+, (RO+ et RP+) CT adjuvante à base d'anthracyclines ou CMF selon indications <u>Signature « 70-gènes »</u> Échantillons inclus en paraffine Signature déterminées « in house » par qRT-PCR Suivi médian : 91 mois	Survie sans métastases à distance à cinq ans Risque faible : 95 % Risque élevé : 66 % ; p < 0,001

TABLEAU 24. Données cliniques de l'étude de [BUENODEMESQUITA2009] [BUENODEMESQUITA2011] [ISHITOBI2010]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
Étude prospective observationnelle (registre) [BUENODEMESQUITA2009]		
Série du NKI-RdGG n = 123 ptes Âge < 55 ans pT1-2 pN0 diagnostiquées entre 1996 et 1999 dans deux établissements suivi médian : 5,8 ans (0,1- 9 ans)	âge, TS, grade histologique, RO, RP ⁴⁵ , HER2 <u>4 scores</u> <u>clinicopathologiques</u> St Gallen guidelines Index pronostique de Nottingham Dutch CBO guidelines AOL sur série de NKI	Série du NKI-RdGG <u>Survie sans métastases à distance à cinq ans :</u> Risque faible (52 %)/risque élevé (48 %) 98 % ± 2 %/78 % ± 6 % HR=5,7 ; IC à 95 % [1,6 – 20] ; p=0,007 <u>Survie globale à cinq ans :</u> Risque faible (52 %)/risque élevé (48 %) 97 % ± 2 %/82 % ± 5 % HR = 3,4 ; IC à 95 % [1,2-9,6] ; p = 0,021 <u>Survie sans métastases à distance à cinq ans (aire sous la courbe ROC) :</u> Paramètres cliniques : 0,66 ; IC à 95 % [0,56-0,82] Signature seule : 0,69 ; IC à 95 % [0,56-0,82] Paramètres cliniques + signature : 0,75 ; IC à 95 % [0,61-0,89] <u>Survie globale à cinq ans (aire sous la courbe ROC) :</u> Paramètres cliniques : 0,66 ; IC à 95 % [0,55-0,84] Signature seule : 0,64 ; IC à 95 % [0,51-0,77] Paramètres cliniques + signature : 0,69 ; IC à 95 % [0,56-0,82]
Série originelle de van de Vijver après mise à jour du suivi n = 151 ptes, suivi médian : 10,2 ans (0,7- 21,3)		Série de van de Vijver <u>Survie sans métastases à distance à dix ans</u> Risque faible (40 %)/risque élevé (60 %) 86 % ± 5 %/50 % ± 6 % HR = 5,5 ; IC à 95 % [2,5-12] ; p < 0,01 <u>Survie globale à dix ans</u> Risque faible (40 %)/risque élevé (60 %) 94 % ± 3 %/51 % ± 5 % HR = 10,7 ; IC à 95 % [3,- 30] ; p < 0,01

⁴⁵ Non disponible pour la cohorte de van de Vijver, non inclus dans le modèle.

Étude rétrospective (registre) [BUENODEMESQUITA2011]

701 ptes à partir de trois séries précédentes diagnostiquées entre 1984 et 2006.	<u>Risque clinique</u>	<u>Pas d'analyse multivariée</u>
pT1-4 pN0 M0 < 61 ans RO+ ou RO- RP+ ou RP- HER+ ou HER2- CT, HT ou CT+HT	- AOL - St Gallen (St G) - Index de Nottingham (NPI)	<u>Discordance de la signature avec trois scores cliniques :</u> AOL : 37 % (259/701 ptes, kappa = 0,25) St G : 38 % (261/696 pts, kappa = 0,25) NPI : 27 % (186/701 ptes, kappa = 0,47) Survie sans métastases à distance à dix ans <u>Trois scores cliniques faibles : p NS</u> bon pronostic selon la signature : 87 % ± 9 % mauvais pronostic selon la signature : 70 % ± 18 % <u>Trois scores cliniques discordants : p NS</u> bon pronostic selon la signature : 91 % ± 5 % mauvais pronostic selon la signature : 63 % ± 13 % <u>Trois scores cliniques élevés : p = 0,004</u> bon pronostic selon la signature : 77 % ± 2 % mauvais pronostic selon la signature : 45 % ± 10 % Survie globale à dix ans <u>Trois scores cliniques faibles : p = 0,016</u> bon pronostic selon la signature : 100 % mauvais pronostic selon la signature : 86 % ± 13 % <u>scores cliniques discordants : p NS</u> bon pronostic selon la signature : 91 % ± 5 % mauvais pronostic selon la signature : 63 % ± 13 % <u>Trois scores cliniques élevés : p NS</u> bon pronostic selon la signature : 77 % ± 12 % mauvais pronostic selon la signature : 33 % ± 9 %

Étude prospective observationnelle - Cohorte OMCCD⁴⁶ [ISHITOB1010]

Population asiatique n = 280 incluses/102 évaluées, pN0 Décembre 1998 - Août 2001 Banque tissulaire HT adj. : 73 % CT adj. : 28 % Suivi médian : 7,1 ans [0,5-9,8]	Pas d'analyse multivariée	MammaPrint* <u>Survie sans métastases à distance à cinq ans ; p NS</u> Risque faible (20 ptes, 19,6 %) → 100 % Risque élevé (82 ptes, 80,4 %) → 94 % VPN : 100 % (20/20 ptes) VPP : 9,8 % (8/82 ptes) St Gallen 2009; p NS Risque faible (7 ptes, 7 %) → NP Risque élevé ou intermédiaire (93 ptes, 93%) → NP VPN : 100 % (7/7 ptes) VPP : 8,6 % (8/93 ptes)
---	---------------------------	--

TABEAU 25. Données cliniques de l'étude de [MOOK2010]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
Étude prospective observationnelle (registre) [MOOK2010]		
n = 964 ptes pT1 sélectionnées à partir de 7 séries différentes	Âge, type histologique, TS, N, grade, RO, HER2, type de chirurgie, HT, CT	Survie sans métastases à distance à dix ans Bon pronostic/mauvais pronostic 87 % ± 2 %/72 % ± 3 % <u>Analyse univariée</u> HR = 2,70 ; IC à 95 % [1,88-3,88] ; p < 0,001 <u>Analyse multivariée</u> RS : HR = 2,43 ; IC à 95 % [1,56-3,77] ; p < 0,001 N : HR = 1,61 ; IC à 95 % [1,13-2,29] ; p = 0,01 CT : HR = 0,50 ; IC à 95 % [0,29-0,84] ; p = 0,01 HT : HR = 0,55 ; IC à 95 % [0,34-0,89] ; p = 0,02 <u>Analyse multivariée ajustement aux ptes non traitées</u> HR = 2,54 ; IC à 95 % [1,49-4,34] ; p = 0,001
Signature obtenue au moment de l'initiation de chacune des sept études		
Suivi médian : 7,1 ans [0,- 25,2]		

⁴⁶ Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases.

Survie spécifique du cancer du sein

Bon pronostic/mauvais pronostic

91 % ± 2 % / 72 % ± 3 %

Analyse univariée

HR = 4,22 ; IC à 95 % [2,70-6,60] ; p < 0,001

Analyse multivariée

HR = 3,25 ; IC à 95 % [1,92-5,51] ; p < 0,001

Analyse multivariée ajustement aux ptes non traitées

HR = 3,47 ; IC à 95 % [1,83-6,60] ; p = 0,001

TABLEAU 26. Données cliniques de l'étude prospective-observationnelle (registre) [MOOK2009A]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
<u>Série 1</u> Deux séries consécutives de ptes diagnostiquées entre 1994 et 2001 dans deux établissements 241 ptes évaluées, T1-3 N1-3 Échantillons congelés Suivi médian 7,8 ans Pas de traitement néoadjuvant âge < 71 ans traitées par chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) + RT et CT selon indications	N, TS, grade histologique, RO, RP, HER2 HT, CT AOL	<u>Série 1</u> <u>Survie sans métastases à distance à dix ans (DMFS)</u> Faible risque/risque élevé 91 ± 4 % / 76 % ± 4 % ; p = 0,001 <u>Survie spécifique du cancer du sein à dix ans (BCSS)</u> Faible risque/risque élevé 96 % ± 2 % / 76 % ± 4 % ; p < 0,001 <u>Analyse multivariée/DMFS - MammaPrint® :</u> uniquement si l'HT se présente comme facteur pronostique indépendant HR = 0,31 ; IC à 95 % [0,12-0,80] ; p = 0,02 la signature tend vers la significativité HR = 2,99 ; IC à 95 % [0,996- 8,99] ; p = 0,05 <u>Analyse multivariée/BCSS - MammaPrint® :</u> la signature est le facteur pronostique indépendant le plus puissant HR = 7,17 ; IC à 95 % [1,81- 28,43] ; p = 0,005 <u>Série 2</u> <u>Survie spécifique du cancer du sein (BCSS)</u> Faible risque/risque élevé 98 % ± 2 % / 64 % ± 6 % ; p NP <u>Analyse multivariée/BCSS - MammaPrint® :</u> HR = 3,63 ; IC à 95 % [0,88- 14,96] ; p = 0,07
<u>Série 2</u> 106 ptes précédemment évaluées [VANDEVIJVER2002] + suivi plus long Suivi médian : 10,3 ans		

TABLEAU 27. Données cliniques de l'étude prospective observationnelle suivie d'une analyse de données « poolées » [KUNZ2011]

Population	Résultats
<u>Étude prospective observationnelle</u> n = 56 incluses/44 évaluées Âge moyen : 44 ans [32-56] pT1-3 pN0 ou N+ RO+ ou RO- RP+ ou RP- HER2+ ou HER2- Grade 1-3 CT+ ou CT- Un seul établissement Ptes diagnostiquées entre 2004 et 2008 Suivi : non précisé <u>Analyse de données « poolées »</u> n = 689 incluses/650 évaluées	<u>Classement selon MammaPrint®</u> Risque faible : 29/44 ptes (66 %) Risque élevé : 15/44 ptes (34 %) <u>Classement selon St Gallen 2009</u> Risque faible : 4/44 ptes Risque intermédiaire : 34/44 ptes → dont 24 ptes et 15 ptes classées à risque faible selon MammaPrint® et AOL, respectivement → dont 11 ptes et 19 ptes classées à risque élevé selon MammaPrint® et AOL, respectivement Risque élevé : 6/44 ptes <u>Analyse de données « poolées »</u> <u>Classement selon MammaPrint®</u> Risque faible : 38,15% Risque élevé : 61,84% <u>Survie globale à dix ans - MammaPrint®</u> Risque faible : 90,2 % ± 2,0 % ; IC à 95 % [86,3-94,1] Risque élevé : 65,2 % ± 2,5 % ; IC à 95 % [60,3-70,1] ; p < 0,001 <u>Survie globale à dix ans - St Gallen 2007 intermédiaire</u>

MammaPrint® risque faible : 91,4 % ± 2,1 % ; IC à 95 % [87,3-95,5]
MammaPrint® risque élevé : 60,9 % ± 2,8 % ; IC à 95 % [61,6-72,6] ;
p < 0,0001

TABLEAU 29. Données cliniques de l'étude prospective observationnelle (registre) [MOOK2010A]

Population	Résultats
Cohorte du NKI Ptes diagnostiquées entre 1984 et 1996 55-70 ans, postménopausées, pT1-2 pN0, pas de CT adjuvant Pas de ttt néoadjuvant, HT : 18 % n = 173 incluses/148 évaluées Suivi jusqu'en octobre 2007 Suivi médian : <u>114 ptes en vie :</u> 12,5 ans [0,4-20,2] <u>34 ptes décédées :</u> 7,2 ans [0,8- 17,7]	MammaPrint® : <u>Risque faible</u> : 61 %/ <u>Risque élevé</u> : 39 % <u>Survie sans métastases à distance à cinq ans</u> Risque faible : 93 % ± 3 %/Risque élevé : 72 % ± 6 % ; p = 0,036 HR = 4,6 ; IC à 95 % [1,8-12,0] ; p = 0,001 <u>Survie spécifique du cancer du sein à cinq ans (BCSS) :</u> Risque faible : 99 % ± 1 %/Risque élevé : 80 % ± 5 % ; p = 0,036 HR = 19,1 ; IC à 95 % [2,5-148] ; p = 0,005 <u>BCSS à 5 ans/ajustée à AOL</u> HR = 14,4 ; IC à 95 % [1,7-122,2] ; p = 0,01 AOL bon pronostic : 50 %/mauvais pronostic : 50 % <u>BCSS à 10 ans/ajustée à la signature</u> HR = 4,4 ; IC à 95 % [1,4-13,6] ; p = 0,01

Tableau 28. Données cliniques de l'étude prospective-observationnelle (registre) [KNAUER2010]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
Patientes sélectionnées à partir d'une base de données de patientes relative à cinq études antérieures (1288 ptes) n = 168 incluses pT1-3 N0-1 HER2+ Suivi médian : 65 mois [4-303] Diagnostiquées entre 1984 et 2006 Pas de CT néoadjuvant CT adjuvant si indiquée <u>Sous-groupe 1</u> 89 évaluées n'ayant pas reçu de CT ou de CT + trastuzumab <u>Sous-groupe 2</u> 79 évaluées ayant reçu une CT ou une CT + trastuzumab	âge, grade tumoral, TS, N, RO, RP (IHC) HER2 (IHC et CISH) HTadjuvant	Métastases à distance : 39 % Décès spécifique du cancer du sein : 33 % MammaPrint® -> survie sans métastases à distance à dix ans (DDFS) Risque faible (22 %) -> 84 % Risque élevé (78 %) -> 55 % HR = 4,5 ; IC à 95 % [1,1-18,7] ; p = 0,04 MammaPrint® -> survie spécifique du cancer du sein à dix ans (BCSS) HR = 3,8 ; IC à 95 % [0,9-15,8] ; p = 0,07 Analyse multivariée <u>DDFS apport de MammaPrint® :</u> HR = 5,8 ; IC à 95 % [1,3-26,7] ; p = 0,03 <u>BCSS apport de MammaPrint® :</u> HR = 4,7 ; IC à 95 % [1,0-21,7] ; p = 0,05

TABLEAU 31. Données cliniques de l'étude prospective-observationnelle (registre), analyse de données « poolées » [KNAUER2010A]

Population	Facteurs pronostiques ?	Résultats
Sept séries de 1 637 ptes 541 ptes sélectionnées HT : n = 315 ptes HT + CT : n = 226 ptes diagnostiquées entre 1984 et 2006 T1-3 N0-1 M0 RO+ (90 %) RP+ (69 %) HER2+ (11 %) Suivi médian : 7,1 ans [0,1- 25,2]	Age, TS, N, grade, RO, RP et HER2	Survie sans métastases à distance à cinq ans (DDFS) <u>Risque faible (47 %)</u> ➔ Groupe HT : 93 %/Groupe HT+CT : 99 % HR = 0,26 ; IC à 95 % [0,03-2,02] ; p NS <u>Risque élevé (53 %)</u> ➔ Groupe HT : 76 %/Groupe HT+CT : 88 % HR = 0,35 ; IC à 95 % [0,17-0,71] ; p < 0,01 Survie spécifique à cinq ans (BCSS) <u>Risque faible (47 %)</u> ➔ Groupe HT : 97 %/Groupe HT+CT : 99 % HR = 0,58 ; IC à 95 % [0,07-4,98] ; p NS <u>Risque élevé (53 %)</u> ➔ Groupe HT : 81 %/Groupe HT+CT : 94 % HR = 0,21 ; IC à 95 % [0,07-0,59] ; p < 0,01

TABLEAU 32. Données cliniques de l'étude prospective observationnelle (registre) [STRAVER2010]

Population	Facteurs pronostiques*	Résultats
n = 171 incluses/167 évaluées Stade II-III, Diagnostiquées entre 2000 et 2008 Un seul établissement Traitement par CT + trastuzumab quand HER2+	Aucun	Réponse pathologique complète (pCR) Risque faible (14 %) → pCR : 0 % Risque élevé (86 %) → pCR : 20 % ; p = 0,015
	Pas d'analyse multivariée	Réponse pathologique globale (complète + partielle) Risque faible (14 %) → pCR : 9 % Risque élevé (86 %) → pCR : 37 % ; p = 0,008 Tumeur RO + HER2- (n = 88 ptes/ 167) Risque faible (24 %) → pCR : 0 % Risque élevé (76 %) → pCR : 3 ptes/88 Tumeur HER2+ (41 patientes/167) Risque faible (% non précisé) → pCR : 0 % Risque élevé (% non précisé) → pCR : 32 % (13/41) Tumeur triple négative (n = 38 ptes) Risque faible : 0 % Risque élevé : 100 % → pCR : 34 % (13/38) Tumeur non triple négative (RO+ et/ou HER2+) (n = 129 ptes) Risque faible (23 ptes) → pCR : 8 % (2/23 ptes) Risque élevé (106 ptes) → pCR : 32 % (34/160 ptes) ; p = 0,023

Tableau 29. Coût de la chimiothérapie considérée

Étude	Pays	Coût de la chimiothérapie considérée
MammaPrint®		
[OESTREICHER2005]	États-Unis	(\$ 2003) : 21 984 → (€ 2012) ⁴⁷ : 17 732
[RETEL2010]	Pays-Bas	(€ 2005) : 4 421 ou 19 340 ou 31 257 ou 36 298 en fonction des protocoles employés (FEC, TAC, PAC ou trastuzumab)
Oncotype DX™		
[HALL2012]	UK	(£ 2011) : 6 243 → (€ 2012) : 7 398
[LAMOND2012]	Canada	(CAN \$ 2011) : 6 515 (FEC-D) ou 6 189 (FEC-100) → (€ 2012) : 4 294 (FEC-D) ou 4 079 (FEC-100)

⁴⁷ Taux de change PPP (Purchasing Power Parities) de l'OCDE : en 2012, 1\$ -> 0,806587€ ; 1\$ -> 0,680633€ ; 1\$ -> 1,223712CAN : http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4

Tableau 30 Différentiel de coût moyen

Étude	Comparaison	Différentiel de coût moyen [IC]
MammaPrint®		
[OESTREICHER2005] (pN0 et N+)	MammaPrint® vs recommandations du NIH	(US \$ 2003) : -2 882 [-4 686 ; -1 042] ➔ (€ 2012) : -2 324 [-3 779 ; -840]
[RETEL2010] (pN0)	MammaPrint® vs AOL	(€ 2005) : 1 130 [-2 003 ; +4 037] ➔ (€ 2012) : 1 113 [-1 973 ; +3 978]
Oncotype DX™		
[HALL2012] (N+)	Oncotype DX™ vs chimiothérapie systématique	(£ 2011) : 860 [-5 224 ; +6 897] ➔ (€ 2012) : 1 019 [-6 214 ; +8 173]
[LAMOND2012] (pN0 et N+)	Oncotype DX™ vs pratique courante	(CAN \$ 2011) pN0 : 2 585 [2 084 ; 3 019] N+ : 864 [83 ; 1 457] pN0 et N+ : 1 852 [1 319 ; 2 276] ➔ (€ 2012) pN0 : 1 106 [1 353 ; 1 373] N+ : 569 [55 ; 960] pN0 et N+ : 1 220 [869 ; 1 500]

Tableau 31. Différentiels moyens (nombre d'années de vie et nombre de QALY)

Étude	Comparaison	Différentiel du nombre d'année de vie gagnée [IC]	Différentiel du nombre de QALY [IC]
MammaPrint®			
[OESTREICHER2005] (pN0 et N+)	MammaPrint® vs recommandations du NIH	Non reporté	-0,21 [-0,32 ; -0,09]
[RETEL2010] (pN0)	MammaPrint® vs AOL	0,20 [-0,13 ; +0,52]	0,24 [-0,09 ; +0,52]
Oncotype DX™			
[HALL2012] (N+)	Oncotype DX™ vs chimiothérapie systématique	0,15 [-0,58 ; 0,87]	0,16 [-0,44 ; +0,74]
[LAMOND2012] (pN0 et N+)	Oncotype DX™ vs pratique courante	Non reporté	pN0 : 0,27 [0,22 ; 0,32] N+ : 0,06 [0,04 ; 0,08] pN0 et N+ : 0,18 [0,15 ; 0,21]

Tableau 32. Conclusions coût/efficacité

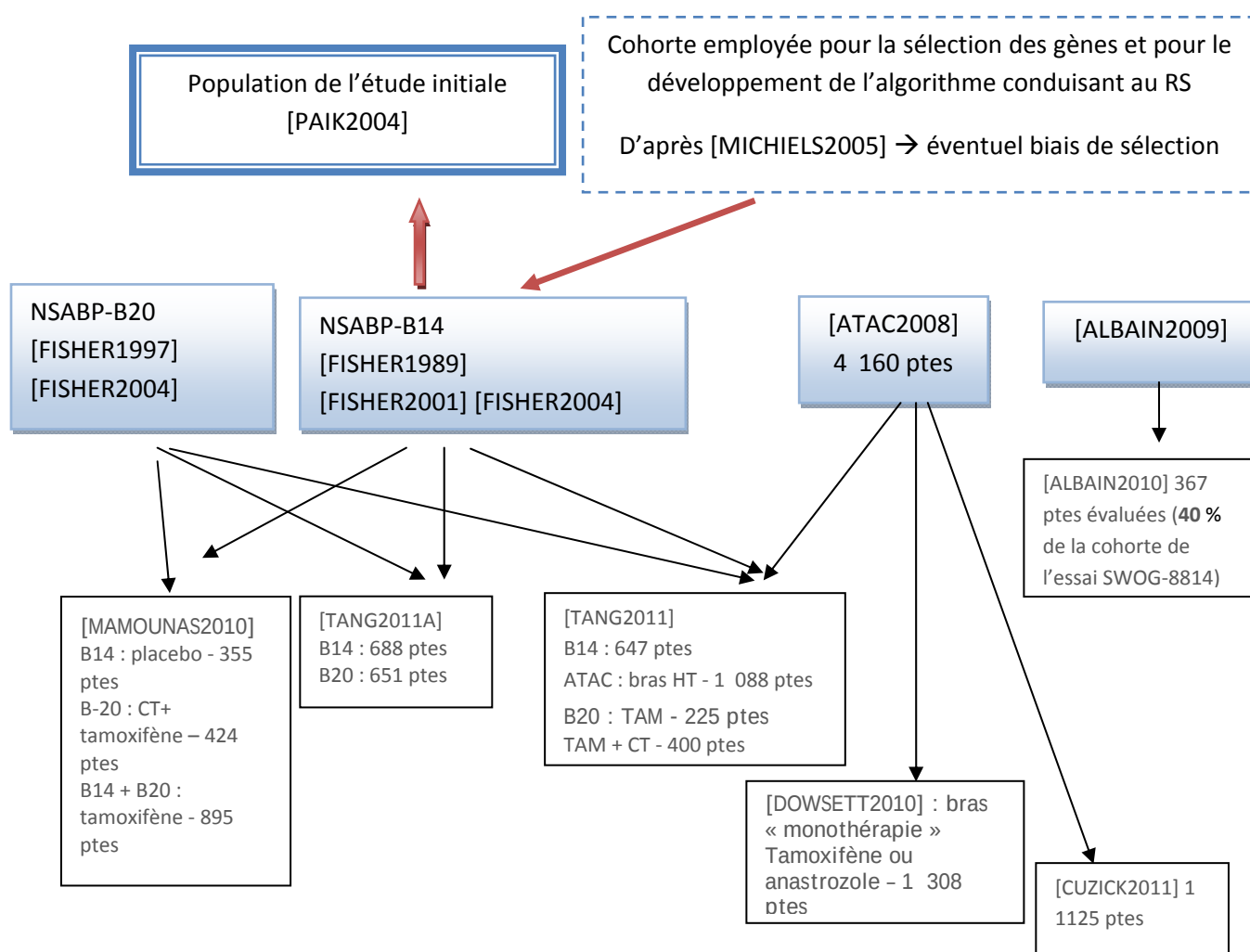
Étude	Comparaison	Résultat coût/efficacité
MammaPrint™		
[OESTREICHER2005] (pN0 et N+)	MammaPrint® vs recommandations du NIH	Moins coûteuse et moins efficace
[RETEL2010] (pN0)	MammaPrint® vs AOL	Coût-efficace mais forte incertitude
Oncotype DX®		
[HALL2012] (N+)	Oncotype DX™ vs chimio systématique	Coût-efficace mais forte incertitude
[LAMOND2012] (pN0 et N+)	Oncotype DX™ vs pratique courante	Coût-efficace

6.6. Origine des échantillons collectés dans le cadre des nouvelles études publiées depuis 2009 – Oncotype DX™

Ce schéma montre :

- la multiplicité des analyses statistiques réalisées sur uniquement trois essais publiés avant 2009 (ATAC, NSABP-B20, NSABP-B14) ;
- que certaines de ces études ont inclus la cohorte de patientes utilisée pour établir la signature génomique (cohorte de l'essai NSABP-B14) [PAIK2004]. En conséquence, le « set de training » est inclus dans le set de validation. ;
- que tous les critères requis par Simon pour l'attribution d'un niveau LOE IB ne sont pas remplis, puisque plus d'un tiers des patients inclus dans l'essai clinique ne sont pas analysés dans l'étude du biomarqueur.

Figure 3 : Origine des échantillons collectés dans le cadre des nouvelles études publiées depuis 2009



6.7. Abréviations

ADNc : ADN complémentaire
AOL : Adjuvant ! Online
ARNm : ARN messagers
AUC : aire sous la courbe ROC
CISH : *Chromogenic In Situ Hybridization*
CMF : cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile
CT : chimiothérapie
DBCG : *Danish Breast Cancer Cooperative Group*
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
EIA : *Enzyme Immuno Assay*
ELISA : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
FISH : *Fluorescent In Situ Hybridization*
GN : grade nucléaire
HR : *Hazard ratio*
HT : hormonothérapie
IC : intervalle de confiance
IHC : immunohistochimie
LOE : *Level Of Evidence*
MF : méthotrexate et fluoro-uracile
n : effectif de patientes
N : état de l'envahissement ganglionnaire
N+ : avec envahissement ganglionnaire
NA : non applicable
NP : non précisé

NS : non statistiquement significatif
OR : *Odds ratio*
PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor type-1*
pN0 : sans envahissement ganglionnaire
PSA : *Prostate Specific Antigen*
Ptes : patientes
RH : statut des récepteurs hormonaux
RO : statut du récepteur aux œstrogènes
RP : statut du récepteur à la progestérone
r : coefficient de corrélation
RS : *Recurrence Score*
RT-qPCR : *Reverse Transcriptase- quantitative Polymerase Chain Reaction*
SS ou SSCS : survie spécifique du cancer du sein
SSM : survie sans métastases
SSMD : survie sans métastases à distance
SSR : survie sans récurrence
TG : grade tumoral
t-PA : *Tissue-type Plasminogen Activator*
TS : taille tumorale
uPA : *Urokinase Plasminogen Activator*
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

6.8. Références bibliographiques

- [AACC2009]** Sturgeon CM, Diamandis E. Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers [online]. American Association for Clinical Chemistry (AACC). 2009. Disponible: URL: <http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/major/Documents/TumorMarkers.pdf>.
- [ABDELREHIM2005]** Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF, *et al.* High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005;116(3):340-50.
- [AGO2012]** AGO Breast Committee. Prognostic and predictive factors [online]. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2012. Disponible: URL: <http://www.ago-online.de>.
- [AKASHITANAKA2009]** Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, *et al.* 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009;18(3):171-4.
- [ALBAIN2009]** Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, *et al.* Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9707):2055-63.
- [ALBAIN2010]** Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, *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* 2010;11(1):55-65.
- [ALESKANDARANY2011]** Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):591-9.
- [ALLISON2012]** Allison KH, Kandalafi PL, Sitlani CM, Dintzis SM, Gown AM. Routine pathologic parameters can predict Oncotype DX recurrence scores in subsets of ER positive patients: who does not always need testing? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(2):413-24.
- [ANON2002]** Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000487.
- [ATAC2008]** Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.
- [AUERBACH2010]** Auerbach J, Kim M, Fineberg S. Can features evaluated in the routine pathologic assessment of lymph node-negative estrogen receptor-positive stage I or II invasive breast cancer be used to predict the Oncotype DX recurrence score? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1697-701.
- [AZIM2013]** Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, *et al.* Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013;24(3):647-54.
- [BACCHI2010]** Bacchi CE, Prisco F, Carvalho FM, Ojopi EB, Saad ED. Potential economic impact of the 21-gene expression assay on the treatment of breast cancer in Brazil. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 2010;56(2):186-91.
- [BAEHNER2010]** Baehner FL, Achacoso N, Maddala T, Shak S, Quesenberry CP Jr, Goldstein LC, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. *J Clin Oncol* 2010;28(28):4300-6.
- [BENRAAD1996]** Benraad TJ, Geurts-Moespot J, Grondahl-Hansen J, Schmitt M, Heuvel JJ, de Witte JH, *et al.* Immunoassays (ELISA) of urokinase-type plasminogen activator (uPA): report of an EORTC/BIOMED-1 workshop. *Eur J Cancer* 1996;32A(8):1371-81.
- [BORSTNAR2010]** Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(3):615-24.
- [BUENODEMESQUITA2009]** Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, van Krimpen C *et al.* Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):483-95.
- [BUENODEMESQUITA2011]** Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22(9):2021-30.
- [BUYSE2006]** 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* 2006;98(17):1183-92.
- [CHEN2010]** Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care* 2010;16(12):e333-e342.
- [CRONIN2007]** Cronin M, Sangli C, Liu ML, 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* 2007;53(6):1084-91.
- [CUZICK2011]** 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* 2011;29(32):4273-8.
- [DABBS2011]** Dabbs DJ, Klein ME, Mohsin SK, Tubbs RR, Shuai Y, Bhargava R. High false-negative rate of HER2 quantitative reverse transcription polymerase chain reaction of the Oncotype DX test: an independent quality assurance study. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4279-85.
- [DOWSETT2010]** 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* 2010;28(11):1829-34.

[EBCTCG1998] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.

[EBCTCG1998A] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114):1451-67.

[EBCTCG2005] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.

[EIFEL2001] Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Jr., Deshler A, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(13):979-89.

[EGAPPWG2009] Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, *et al.* The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009;11(1):3-14.

[EGAPPWG2009A] Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009;11(1):66-73.

[ESPINOSA2009] Espinosa E, Sanchez-Navarro I, Gamez-Pozo A, Marin AP, Hardisson D, Madero R, *et al.* Comparison of prognostic gene profiles using qRT-PCR in paraffin samples: a retrospective study in patients with early breast cancer. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2009;4(6):e5911.

[FISHER1989] Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, *et al.* A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84.

[FISHER2001] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(9):684-90.

[FISHER1997] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, *et al.* Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(22):1673-82.

[FISHER2004] Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, *et al.* Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364(9437):858-68.

[FLANAGAN2008] Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, Beriwal S, Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score. *Mod Pathol* 2008;21(10):1255-61.

[GERADTS2010] Geradts J, Bean SM, Bentley RC, Barry WT. The oncotype DX recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features. *Cancer Invest* 2010;28(9):969-77.

[GLUCK2012] Gluck S, Yip AY, Ng EL. Can we replace the microscope with microarrays for diagnosis, prognosis and treatment of early breast cancer? *Expert Opin Ther Targets* 2012;16 Suppl 1:S17-S22.

[GOLDHIRSCH2007] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-44.

[GWIN2009] Gwin K, Pinto M, Tavassoli FA. Complementary value of the Ki-67 proliferation index to the oncotype DX recurrence score. *Int J Surg Pathol* 2009;17(4):303-10.

[HAAS2008] Haas S, Park TW, Hahne JC, Fischer HP. Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue. *Virchows Arch* 2008;452(3):277-83.

[HALL2012] Hall PS, McCabe C, Stein RC, Cameron D. Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):56-66.

[HARBECK2004] Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, Gauger K, Kiechle M, Janicke F, *et al.* Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(5):348-52.

[HARBECK2002] Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zemzoum I, Janicke F, *et al.* Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts. *Clin Breast Cancer* 2002;3(3):196-200.

[HARBECK2013] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, *et al.* Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1825-35.

[HAYES1996] Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche HJr, Kemeny NE, Jessup JM, *et al.* Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(20):1456-66.

[HAYES1998] Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):305-19.

[HERY2002] Hery M, Delozier T, Ramaioli A, Julien JP, de Lafontan B, Petit T, *et al.* Natural history of node-negative breast cancer: are conventional prognostic factors predictors of time to relapse? *Breast* 2002;11(5):442-8.

[HORNBERGER2012] Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(14):1068-79.

[HORNBERGER2011] Hornberger J, Chien R, Krebs K, Hochheiser L. US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2011;17(5 Spec No):e194-e202.

[HORNBERGER2005] Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005;11(5):313-24.

[INCA2012] Institut national du cancer (INCa). Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualité [online]. Collection Avis & Recommandations. 2012.

Disponible: URL: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>.

[ISHITOBI2010] Ishitobi M, Goranova TE, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Glas AM, *et al.* Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population. *Japan J Clin Oncol* 2010;40(6):508-12.

[JANICKE2001] Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, *et al.* Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(12):913-20.

[JELISAVACCOSIC2011] Jelisavac-Cosic S, Sirotkovic-Skerlev M, Kulic A, Jakic-Razumovic J, Kovac Z, Vrbancic D. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in patients with primary invasive ductal breast carcinoma - a 7.5-year follow-up study. *Tumori* 2011;97(4):532-9.

[KAMAL2011] Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, Dueck AC, Geiger XJ, Ingle JN, *et al.* Breast medical oncologists' use of standard prognostic factors to predict a 21-gene recurrence score. *Oncologist* 2011;16(10):1359-66.

[KAO2011] Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer* 2011;11:143, 2011.

[KAUFMANN2011] Kaufmann M, Pusztai L, Biedenkopf Expert PM. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117(8):1575-82.

[KELLY2010] Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, *et al.* Utility of oncotype DX risk estimates in clinically intermediate risk hormone receptor-positive, HER2-normal, grade II, lymph node-negative breast cancers. *Cancer* 2010;116(22):5161-7.

[KLANG2010] Klang SH, Hammerman A, Liebermann N, Efrat N, Doberne J, Hornberger J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health* 2010;13(4):381-7.

[KNAUER2010] Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJ, *et al.* Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer* 2010;103(12):1788-93.

[KNAUER2010A] Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, *et al.* The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):655-61.

[KONDO2012] Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint(R)) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(2):759-68.

[KONDO2008] Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):175-87.

[KONDO2011] Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone

receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):739-49.

[KUNZ2011] Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint™) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):597-602.

[LAMOND2012] Lamond NW, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):1115-23.

[LEE2011] Lee JJ, Shen J. Is the Oncotype DX assay necessary in strongly estrogen receptor-positive breast cancers? *Am Surg* 2011;77(10):1364-7.

[LOOK2002] Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, *et al.* Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):116-28.

[LYMAN2007] Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer* 2007;109(6):1011-8.

[MALINOWSKY2010] Malinowsky K, Bollner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues - new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010;17(35):4370-7.

[MAMOUNAS2010] 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* 2010;28(10):1677-83.

[MARINO2010] Marino P, Siani C, Roche H, Protiere C, Fumoleau P, Spielmann M, *et al.* Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1448-54.

[MAZOUNI2011] Mazouni C, Bonnier P, Romain S, Martin PM. A nomogram predicting the probability of primary breast cancer survival at 2- and 5-years using pathological and biological tumor parameters. *J Surg Oncol* 2011;103(8):746-50.

[MAZOUNI2011A] Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol Ther* 2011;11(2):277-83.

[MCSSHANE2005] McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 2005;93(4):387-91.

[MICHIELS2005] Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005;365(9458):488-92.

[MOOK2009B] 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* 2009;45(7):1201-8.

[MOOK2010] Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, Wesseling J, Linn SC, *et al.* Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1406-13.

[MOOK2009A] Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruner G, Eekhout I, Floore A, *et al.* The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):295-302.

[MOOK2010A] 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* 2010;21(4):717-22.

[NCCN2011] Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, *et al.* NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 5:S1-32.

[NCCN2012] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Breast Cancer V.1.2012* [online]. 2012. Disponible: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. URL:

[OCONNOR2010] O'Connor SM, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Concordance between semiquantitative immunohistochemical assay and oncotype DX RT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(3):268-72.

[OESTREICHER2005] Oestreicher N, Ramsey SD, Linden HM, McCune JS, Van't Veer LJ, Burke W, *et al.* Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genet Med* 2005;7(6):380-9.

[OHTAC2010] Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10(23):1-57.

[PAIK2004] 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 Medicine* 2004;351(27):2817-26.

[PAIK2006] 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* 2006;24(23):3726-34.

[RAVDIN2001] 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* 2001;19(4):980-91.

[REMARK2012] Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *BMC Med* 2012;10:51.

[RETEL2010] Retel VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1382-91.

[RETEL2012] Retel VP, Joore MA, van Harten WH. Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(2):627-36.

[SAHEBJAM2011] Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D, Brisson ML, Ferrario C, Bouganin N, *et al.* Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype Dx recurrence score. *Br J Cancer* 2011;105(9):1342-5.

[SCHARR2011] Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P. Gene expression profiling and

expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management [online]. *SCHARR University of Sheffield*. 2011. Disponible: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13283/57998/57998.pdf>. URL:

[SIMON2009] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446-52.

[SORLIE2001] Sorlie 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* 2001;98(19):10869-74.

[SPARANO2006] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;7(4):347-50.

[STRAVER2010] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, *et al.* The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):551-8.

[STURGEON2008] Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54(8):e1-e10.

[SUN2011] Sun B, Zhang F, Wu SK, Guo X, Zhang LL, Jiang ZF, *et al.* Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations. *Breast J* 2011;17(2):172-9.

[SUNDQUIST2002] Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Wingren S, Nordenskjold B. Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast* 2002;11(1):30-5.

[SWEEP2000] Sweep CG, Geurts-Moespot J. EORTC external quality assurance program for ER and PgR measurements: trial 1998/1999. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15(1):62-9.

[SWEEP1998] Sweep CG, Geurts-Moespot J, Grebenshikov N, de Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M, *et al.* External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts. *Br J Cancer* 1998;78(11):1434-41.

[TANG2011] Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M, *et al.* Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4365-72.

[TANG2011A] Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE, Jr., *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* 2011;127(1):133-42.

[TANG2010] Tang P, Wang J, Hicks DG, Wang X, Schiffhauer L, McMahon L, *et al.* A lower Allred score for progesterone receptor is strongly associated with a higher recurrence score of 21-gene assay in breast cancer. *Cancer Invest* 2010;28(9):978-82.

[THOMSEN2012] Thomssen C. First planned efficacy analysis of the NNBC 3-Europe trial: Addition of docetaxel

to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX 4-8 Dec 2012 (abstr 700065). Available: URL: http://www.call4abstracts.com/sabcs_lb/.

[THOMSEN2009] Thomssen C, Harbeck N, Dittmer J, Abraha-Spaeth SR, Papendick N, Paradiso A, *et al*. Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(14):1028-9.

[TOI2010] 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* 2010;116(13):3112-8.

[TSOI2010] Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010;15(5):457-65.

[VANDEVIJVER2002] van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, *et al*. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.

[VANTVEER2002] Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, *et al*. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.

[VANDERLAAN2011] Vanderlaan BF, Broder MS, Chang EY, Oratz R, Bentley TG. Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2011;17(7):455-64.

[VATAIRE2012] Vataire AL, Laas E, Aballea S, Gligorov J, Rouzier R, Chereau E. [Cost-effectiveness of a chemotherapy predictive test] Analyse coût-efficacité d'un test prédictif de la chimiothérapie dans le cancer du sein (Oncotype DX®) en France. *Bull Cancer* 2012;99(10):907-14.

[WEIGELT2012] Weigelt B, Reis-Filho JS, Swanton C. Genomic analyses to select patients for adjuvant chemotherapy: trials and tribulations. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x211-x218.

[WILLIAMS2011] Williams DJ, Cohen C, Darrow M, Page AJ, Chastain B, Adams AL. Proliferation (Ki-67 and phosphohistone H3) and oncotype DX recurrence score in estrogen receptor-positive breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19(5):431-6.

[WITZEL2010] Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S, *et al*. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(11):1709-18.

[YANG2012] Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model. *Cancer* 2012;118(20):5163-70.

[YOROZUYA2010] Yorozyuya K, Takeuchi T, Yoshida M, Mouri Y, Kousaka J, Fujii K, *et al*. Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(6):939-44.



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax: +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation: Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren: 185 512 777

DÉPOT LÉGAL DÉCEMBRE 2013

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr



L'Institut national du cancer a
reçu le soutien financier
d'Unicancer pour la conduite
de ce projet.



Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr