

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Cancers du sein : les tests moléculaires sont-ils prêts pour la pratique clinique ?

C. UZAN, S. DELALOGUE, F. ANDRÉ *
(Villejuif)

Résumé

Le cancer du sein se caractérise par une grande hétérogénéité tant sur le plan de son pronostic que sur la sensibilité aux traitements. La prédiction de ces deux paramètres n'est pas optimale avec les critères classiques clinico-histopathologiques, et mieux prédire permettrait d'adapter les traitements à chaque patiente et ainsi améliorer la survie des patientes et la qualité de vie en évitant les traitements inutiles.

Avec l'évolution rapide des techniques, de nouveaux outils de prédictions génomiques ont été développés basés sur des analyses de plusieurs gènes en un seul test (puces ou microarray) ou sur des RT-PCR (amplification de gènes d'intérêt).

Certaines de ces signatures génomiques qui ont pour objectif de mieux prédire le pronostic (comme MammaPrint® ou Oncotypes DX®) ou la sensibilité aux traitements sont en cours de validation par des essais de phase III. Bien que les performances initialement publiées soient très encourageantes, la valeur ajoutée clinique de ces tests reste à démontrer et pour certains, ils sont déjà considérés comme suboptimaux au vu des nouvelles technologies disponibles.

* Institut Gustave Roussy - Service de chirurgie gynécologique - 39 rue Camille Desmoulins - 94805 Villejuif
Correspondance : catherine.uzan@igr.fr

L'objectif de cette revue est de déterminer à quel point ces tests sont prêts à être utilisés dans la clinique courante en précisant quels sont leurs principes, leurs limites et les perspectives de développement dans les prochaines années. Ainsi se pose la question : le traitement à la carte du cancer du sein est-il possible ?

Mots clés : cancer du sein, pronostic, test moléculaire

INTRODUCTION

Ces dernières années, la connaissance des mécanismes moléculaires en cause dans le cancer du sein s'est largement accrue. Le développement de techniques de génomique permettant d'évaluer des milliers de gènes dans le même temps (technique de « microarray » ou puces) a permis de mieux cerner différents sous-types de cancers du sein, et l'objectif serait de pouvoir, à partir de ces informations obtenues précocement dans la prise en charge, évaluer le pronostic et adapter la thérapeutique. On ne se base pas sur un seul gène mais sur un ensemble de gènes caractéristiques ou signature. On peut envisager plusieurs types de signatures prédisant le diagnostic, le pronostic, et/ou la réponse au traitement. Ces outils pourraient permettre d'envisager un traitement adapté à chaque patiente, de mieux cibler les traitements et notamment de réaliser une désescalade dans la prescription de chimiothérapie. Nous verrons brièvement dans un premier temps comment ont été établies une classification moléculaire des cancers du sein et ces signatures. Puis nous décrirons les différentes signatures à l'étude et leurs performances. Enfin, nous évoquerons les limites de ces techniques et les perspectives d'avenir. Cette revue est centrée sur les signatures génomiques mais d'autres tests moléculaires ont été ou sont en cours de développement et les signatures génomiques à elles seules ne recouvrent pas l'ensemble des facteurs pronostiques ou prédictifs moléculaires (Tableau 1).

Tableau 1 - Principaux facteurs pronostiques (prédire le devenir en dehors de tout traitement) et prédictifs (prédire la réponse à un traitement donné : hormonothérapie, trastuzumab, chimiothérapie en général ou un certain type de chimiothérapie...) validés, en cours de validation dans le cadre d'études prospectives ou en cours d'évaluation

Facteurs	Pronostiques	Prédictifs
Validés	Âge, N, T, grade, RO, Her2, UPA PAI1*	RO, Her2
En cours de validation prospective	Oncotype DX® N- N+ Mammaprint® N- N+	P53 (chimiothérapie) DLD30*
En cours d'évaluation	P53 Prolifération Sous-types moléculaires Profils CGH* Protéomique Divers biomarqueurs individuels	Prolifération MapTau* Top2A* c-myc Voies PTEN/MAPK et PI3K/PAKT* Polysomies Protéomique Protéines Elisa Pharmacogénétique ...
* UPA PAI1 : système urokinase plasminogène activateur et plasminogène activateur inhibiteur 1 ; DLD30 : prédicteur à partir de 30 sondes pour évaluer la sensibilité à l'association des chimiothérapies paclitaxel/FAC [17] ; CGH : hybridation génomique comparative, permet de détecter des amplifications ou des délétions ; MapTau : Microtubule Associated Protein tau ; Top2A : Topoisomérase 2 alpha ; PTEN/MAPK et PI3K/PAKT : voie de la signalisation des kinases		

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DES CANCERS DU SEIN

La classification a été obtenue en étudiant le profil d'expression génomique de nombreuses tumeurs qui ont été ensuite regroupées (cluster) par profil ressemblant, puis des correspondances avec les caractères clinico-pathologiques ont pu être étudiées. Quatre principales classes moléculaires de cancer du sein ont été établies par les études de profil d'expression génomique [1-5]. On distingue les cancers du sein :

- « basal-like » qui correspondent le plus souvent aux tumeurs « triple négatives » (récepteur à l'œstrogène (RO) négatif, récepteur à la progestérone (RP) négatif, HER2 négatif) ;
- luminaux A (essentiellement RO+ et bas grade à l'analyse histologique) ;

- luminaux B (le plus souvent RO+ mais avec une expression hormonale parfois faible et haut grade) ;
- HER2 positif qui correspondent à des tumeurs amplifiant et exprimant fortement le gène HER2 et d'autres gènes dépendant d'HER2.

Ces groupes définis par des profils génomiques correspondent globalement à des critères cliniques basés sur le statut RO, HER2, ainsi qu'à des marqueurs de prolifération et au grade histologique.

Les types basal-like et luminaux expriment en grande quantité des protéines différentes. De plus, ils se différencient par leur lien aux mutations BRCA1 : la plupart des cancers associés à une mutation sporadique ou transmise de BRCA1 ont un phénotype basal-like triple négatif [6, 7], par contre les cancers avec mutation BRCA2 ont la même distribution phénotypique que dans la population générale sans mutation.

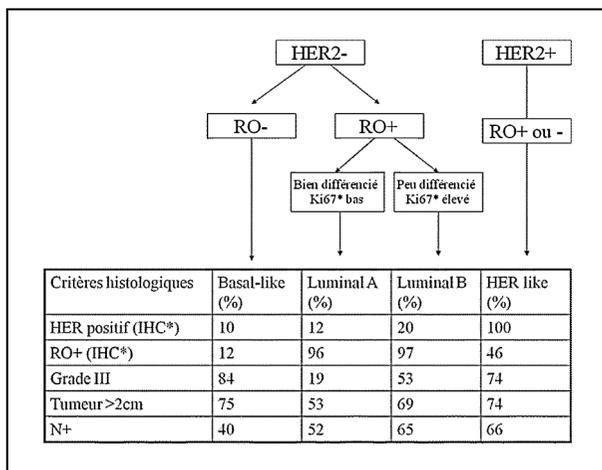
Des aberrations transcriptionnelles et génomiques différentes selon ces 4 groupes révèlent que ces lésions pourraient provenir de différentes cellules souches ou progénitrices transformées, avec chacune des propriétés biologiques distinctes. De plus, ces groupes n'ont pas le même pronostic et la même réponse aux traitements. Les tumeurs lumineales A sont peu évolutives et très sensibles à l'hormonothérapie (HT). Les tumeurs lumineales B et les tumeurs HER2+ et RO+ répondent de façon variable à l'HT. Les tumeurs HER2+, qui ont une évolution naturelle agressive, sont sensibles au trastuzumab, un anticorps anti-HER2. Les tumeurs basal-like ont aussi une évolution agressive mais n'ont pas de traitement spécifique bien qu'elles puissent être très chimiosensibles.

La valeur ajoutée clinique de la classification moléculaire est limitée du fait de ses correspondances étroites avec les statuts RO, RP, HER et du grade histologique (Figure 1). Toutefois, cette classification a changé le « design » des études cliniques. Surtout, cette classification qui sous-tend des phénotypes différents de tumeurs peut permettre l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques.

LES SIGNATURES GÉNOMIQUES ET LE PRONOSTIC

Les profils d'expression génomique ont été utilisés pour développer des tests génomiques permettant de mieux prédire le pronostic

Figure 1 - Correspondances entre classes moléculaires (expression génomique) et caractéristiques clinico-histologiques (étude histologique classique et par IHC*) d'après Sorlie et al. [3], Hu et al. [5], Rouzier et al. [24] et Van de Vijver et al. [8]



*IHC : Immunohistochimie *Ki67 : expression de l'antigène Ki67 au niveau nucléaire

que les critères standards cliniques et histologiques [8, 9]. Différentes stratégies ont été utilisées pour développer ces tests.

Van't Veer *et al.* ont mis au point en 2002 une signature génomique (Mammaprint, Agendia) à partir d'une série rétrospective de 78 patientes avec des tumeurs sans atteinte ganglionnaire (N0) et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique [8]. À partir de milliers de gènes, 70 gènes ont paru avoir une expression différente selon que le pronostic est bon ou mauvais. Ce test évalue l'expression de 70 gènes et calcule un score pronostique classant les patientes en 2 groupes, « bon » ou « mauvais » pronostic. Il a été enregistré par la FDA (Food and Drug Administration) en 2007 comme aidant à définir le pronostic chez les patientes de moins de 61 ans atteintes de cancer du sein avec une tumeur de moins de 5 cm, N0. Précisons que l'analyse doit être réalisée sur tissu frais ou congelé. La même équipe néerlandaise a publié deux études de validation testant cette même signature sur des séries rétrospectives de patientes avec des tumeurs N0 et N+ [10, 11]. Lorsque l'on compare les pronostics donnés par cette signature génomique et celui obtenu par le programme Adjuvant ! Online qui utilise les critères classiques (taille de la tumeur, statut ganglionnaire, grade, RO), il existe des discordances et les résultats de la signature

dans ces cas-là semblent plus pertinents. Toutefois, on ne sait pas si cet avantage persiste en cas de traitement adjuvant. Une étude multicentrique néerlandaise incluant 427 patientes rapportait que l'usage de la signature MammaPrint a modifié les décisions de traitement adjuvant chez 26 % des patientes [12]. Cette signature concerne essentiellement des gènes contrôlant la différenciation et la prolifération tumorale.

Un autre test moléculaire, Oncotype DX (Genomic Health), a été mis au point à partir d'une approche de gènes candidats [13]. Il définit un score de récurrence à partir de 21 gènes (expression de RO, HER, de transcrits régulés par RO et plusieurs gènes liés à la prolifération). Ce test estime la probabilité de récurrence à 10 ans (de 1 à 100) ou classe les patientes en groupes à risque bas, intermédiaire ou élevé. Une étude de validation a été réalisée sur 668 patientes avec des tumeurs RO+, N0 et traitées par Tamoxifène. Les taux de récurrence à 10 ans étaient de 7 % dans le groupe à bas risque, 14 % dans le groupe intermédiaire et 30 % dans le groupe à haut risque. Le test Oncotype DX semble de plus identifier les tumeurs qui sont susceptibles de répondre à une chimiothérapie en plus du traitement par tamoxifène.

D'autres signatures ont été développées. Les signatures disponibles actuellement sont résumées dans le tableau 2.

Le fait que ces différentes signatures n'aient que peu de gènes en commun peut paraître surprenant mais certaines variables sont très corrélées et différentes combinaisons de variables corrélées peuvent aboutir à des modèles différents avec le même taux de prédiction. Ainsi dans une étude testant cinq signatures sur les mêmes données, il a été rapporté des performances identiques pour 4 de ces 5 signatures [14] bien que le nombre de gènes communs étudiés soit faible.

Toutes ces signatures de première génération apparaissent plus utiles dans les tumeurs RO+ car elles peuvent permettre d'identifier des cas à bas risque où la chimiothérapie peut être évitée alors qu'elles classent la plupart des tumeurs basal-like et HER2+ en haut risque, ce qui n'apporte pas d'information supplémentaire puisqu'elles reçoivent de toute façon de la chimiothérapie. Tester avec plusieurs signatures ne permet pas d'augmenter les performances, et le statut ganglionnaire et la taille tumorale demeurent des critères pronostiques indépendants. Ainsi, il semble que critères génomiques et cliniques doivent être combinés dans un algorithme commun pour obtenir le meilleur modèle prédictif.

D'autres signatures se concentrant sur le rôle du microenvironnement tumoral, l'instabilité chromosomique, la biologie des cellules

Tableau 2 - Signatures génomiques disponibles dans le commerce pour prédire le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein (d'après Sotiriou et al. NEJM 2009 [23])

	Mammaprint (Agendia)	Oncotype DX (Genomic health)	Theros (Biotheranostics)	MapQuant Dx (Ipsogen)
Type de test	Test génomique sur 70 gènes	Score de récurrence sur 21 gènes	Ratio de 2 gènes HOXB13/ IL17R (H/I) et grade moléculaire	Grade génomique
Type de tissu nécessaire pour réaliser le test	Tissu frais ou congelé	Tissu fixé au formol sur paraffine	Tissu fixé au formol sur paraffine	Tissu frais ou congelé
Technique	ADN microarray	Q-RT-PCR*	Q-RT-PCR*	ADN microarray
Indication	Aide à prédire le pronostic chez les patientes de moins de 61 ans stade I ou II, tumeur de moins de 5 cm, N-	Prédire le risque de récurrence chez les patientes avec tumeur RO+, N- traitées par tamoxifène. Identifier les patientes à bas risque chez qui une chimiothérapie peut être évitée	Classer les patientes avec tumeurs RO+ en groupe à bas et haut risque de récurrence et prédire la réponse à l'hormonothérapie	Reclasser les patientes avec tumeur RO+ grade II en bas risque grade I ou risque élevé grade III
Niveau de preuve (I-V)**	III	II	III	III
Autorisation FDA	oui	non	non	non
Disponibilité	Europe et USA	Europe et USA	USA	Europe
* QT RT PCR : quantitative reverse-transcriptase-polymerase chain reaction				
** Niveau de preuve allant du plus fort (I) au plus faible (V) selon les recommandations 2007 parues dans le JCO [22]				

souches et le processus de diffusion métastatique ont été rapportées. Toutefois, leur utilisation clinique n'est pas encore déterminée.

LES SIGNATURES GÉNOMIQUES ET LA RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE

Pour développer des tests pour prédire la réponse à la chimiothérapie, différents problèmes se posent. En ne considérant que les caractéristiques de la tumeur pour réaliser ces tests, on ne prend pas en compte les caractéristiques de l'hôte qui peuvent influencer sur la réponse au traitement. Par exemple, certaines patientes porteuses de variants du

cytochrome CYP2D6, impliqué dans le métabolisme du tamoxifène, pourraient avoir une réponse différente à l'hormonothérapie [15]. De plus, l'impact clinique de cette prédiction est à mettre en balance avec la possibilité ou non de traitement alternatif, la fréquence et la gravité des effets secondaires des traitements et le risque de progression de la maladie en l'absence de traitement. De ce fait, beaucoup d'études génomiques ont été centrées sur les situations de traitement néoadjuvant pour juger de la sensibilité à la chimiothérapie (une réponse complète histologique (RCH) signe l'extrême chimiosensibilité). La plupart de ces essais cliniques retrouvent une très forte corrélation entre RCH et survie sans récurrence [16].

La plus large étude prospective publiée basée sur des biopsies pré-chimiothérapie néoadjuvante comprenait 133 patientes qui ont reçu du paclitaxel (Taxol) hebdomadaire associé à une combinaison 5-fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide [17]. L'étude des profils génomiques des 82 premières patientes a permis d'établir une signature de 30 gènes qui a ensuite été validée sur les 51 patientes suivantes. Cette signature apparaissait comme plus sensible que les critères cliniques (âge, grade nucléaire, RO) pour prédire la chimiosensibilité (92 % *versus* 61 %). Elle a de plus permis d'identifier 92 % des patientes qui ont eu une RCH. Une validation prospective de cette signature de prédiction de la réponse à ce type de chimiothérapie est en cours de réalisation (Tableau 1).

Des résultats similaires ont été rapportés sur d'autres études pilotes mais ces études demeurent de taille modeste avec, à chaque fois, des traitements spécifiques différents, et aucune de ces signatures n'est actuellement disponible commercialement. Des équipes ont tenté de mettre au point des signatures à partir de culture cellulaire mais les résultats initiaux encourageants n'ont pas été confirmés [18].

CES TESTS SONT-ILS ACTUELLEMENT UTILISABLES DANS LA PRATIQUE CLINIQUE QUOTIDIENNE ?

Plusieurs signatures sont en cours de développement clinique et certaines, qui sont disponibles commercialement, ont reçu l'accord de la FDA (Mammaprint) ou ont été reconnues comme aide à la décision par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org) (Oncotype DX) (Tableau 2).

Toutefois, des recommandations pertinentes peuvent souvent être faites sans ces outils et leur aide est modeste chez les patientes avec des tumeurs HER+ ou triple négative. Leur utilisation paraît surtout adaptée aux cas où les facteurs cliniques sont équivoques (grade intermédiaire, faible expression de RO).

Il faut surtout souligner le fait que les 2 principales signatures évoquées ici ne disposent pas encore d'étude prospective randomisée comparant les facteurs cliniques et génomiques dans l'aide au choix de la thérapeutique. Deux grands essais dans ce sens sont en cours : l'essai MINDACT en Europe et l'essai TAILORx aux USA (Tableau 3).

Les résultats de ces essais ont pour but d'évaluer l'usage des signatures génomiques dans la pratique quotidienne, pour le choix des thérapeutiques mais aussi pour juger de la reproductibilité, le contrôle qualité et la standardisation de ces méthodes.

LES CRITIQUES CONCERNANT CES SIGNATURES

Plus que jamais, les bases statistiques sont essentielles dans ces études. Et certains critiquent même les principes sur lesquels ont été fondées la classification moléculaire et les signatures génomiques.

La classification moléculaire est basée sur une analyse non supervisée, c'est-à-dire que l'on classe des tumeurs selon les expressions de différents gènes sans tenir compte du devenir des patientes. Différents problèmes méthodologiques peuvent se poser : l'inclusion de nouvelles patientes peut modifier la classification, le choix des algorithmes pour classer les tumeurs est arbitraire ainsi que le choix du nombre de classes.

Les signatures génomiques sont basées sur des analyses supervisées, c'est-à-dire que l'on recherche des gènes qui ont une expression différente selon le devenir des patientes, par exemple selon que la patiente rechute ou non. Ainsi la signature de van't Veer *et al.* étudiait l'expression de 25 000 gènes selon que les patientes ont ou n'ont pas une atteinte métastatique à 5 ans de suivi. Le choix des patientes qui servent à définir la signature et celles que l'on utilise dans l'étude de validation (ou set de validation) est arbitraire. Or, Michiels *et al.* ont observé que l'on obtenait des signatures différentes si l'on échangeait les patientes d'un set à l'autre [19]. Ainsi, les auteurs concluaient que la signature moléculaire n'était pas unique et qu'elle dépendait fortement de la sélection initiale des patientes. Cette instabilité de la liste des

Tableau 3 - Principes des essais TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) et MINDACT (Microarray In Node negative and 0 to 3 positive lymph node Disease may Avoid Chemotherapy Trial) (d'après Sotiriou et al. NEJM 2009 [23])

	TAILORx	MINDACT
Inclusion	Tumeurs N-, RO+ ou RP+, HER2-, stade I ou II	
Technique	QRT-PCR	ADN Microarray
Type de tissu nécessaire	Tissu fixé au formol, sur paraffine	Tissu frais ou congelé
Nombre total de patientes	10 500	6 000
Nombre de patientes à randomiser	4 390	1 920
Groupe randomisé	Patientes ayant un score de rechute entre 11 et 25 (44 %*)	Discordance entre prédiction d'AdjuvantOnline et de Mammaprint (32 %*)
Randomisation	HT** seule versus CT + HT**	Traitement recommandé selon le risque clinique versus celui par la génomique
Traitement des patientes non randomisées	Si score de récurrence < 11 (29 %*) : HT** Si score > 25 (27 %) : CT + HT**	Si bas risque selon les 2 modes de prédiction (13 %*) : HT** seule Si haut risque pour les 2 modes (55 %*) : CT + HT**
Question posée	Déterminer si HT** seule est inférieure à HT + CT** pour les patientes à risque intermédiaire (11 à 25)	Déterminer si on peut éviter la chimiothérapie quand le risque est bas avec Mammaprint mais élevé avec AdjuvantOnline (clinique)
Objectif principal	Survie sans récurrence	Survie sans métastase à distance
Type de traitement	Type de CT** et d'HT** selon le choix du praticien	HT** : si RO+ randomisation entre tamoxifène 2 ans puis letrozole 5 ans ou letrozole 7 ans CT** : Randomisation entre CT** basée sur les anthracyclines ou association docetaxel-capécitabine
* Ce pourcentage représente la proportion supposée de patientes concernées dans l'étude **HT : hormonothérapie, CT : chimiothérapie		

gènes composant la signature peut s'expliquer par le fait que plusieurs gènes ont une même corrélation avec le pronostic. Ein-Dor *et al.* estimaient que plusieurs milliers de prélèvements seraient nécessaires pour établir une liste stable de gènes pour une signature (on rappelle

que la signature de van't Veer *et al.* a été établie à partir de 97 tumeurs [20]. Le principe même d'une signature unique est remis en cause par certains.

Les techniques de validation de ces signatures ont aussi été critiquées. La première étude de validation de la signature de 70 gènes était basée sur 295 patientes dont 61 faisaient déjà partie de l'étude initiale. Si l'on retire ces patientes, les performances de la signature demeurent excellentes pour la sensibilité (93 %, 81-99 %), par contre la spécificité est modeste (53 %, 44-61 %) [10]. Une deuxième étude de validation, à la méthodologie plus adéquate, retrouvait une performance semblable [11]. Ainsi les performances initialement annoncées étaient sans doute trop optimistes.

Enfin, la méthodologie des 2 essais en cours ayant pour objectif de valider les 2 principales signatures étudiées n'est, elle non plus, pas aussi exempte de critiques. Leur design est basé sur l'utilisation d'un test génomique pour définir une partie de la population à randomiser entre chimiothérapie ou pas de chimiothérapie, ce qui ne permet pas pour certains statisticiens de définir l'utilité clinique du test [21].

Malgré ces faiblesses, des solutions sont en cours de développement pour permettre à terme l'usage de ces outils prometteurs. Le tableau 4 d'après Desmedt *et al.* [25] résume les forces, les faiblesses et les perspectives de développement des tests génomiques pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. Pour ces derniers notamment, des essais sont en cours où devant une lésion nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante, une randomisation est réalisée entre soit un traitement standard soit l'usage de tests génomiques prédictifs pour décider du type de chimiothérapie qui sera administré (exemple : essai REMAGUS 4).

Les études de profils génomiques ont modifié la vision classique du cancer du sein. Les progrès dans ce domaine, parallèlement aux progrès technologiques, ont été rapides et des plateformes de génomique ont été développées pour mettre au point ces signatures. Les prochaines générations de signatures s'intéresseront à d'autres espèces d'ARN que les ARN messenger actuellement étudiés comme les microRNA ou des ARN transcrits non codants, et permettront d'accéder à d'autres niveaux de contrôles cellulaires.

Un test pourrait générer différentes « prédictions » : pronostic, statut HER et RO (sans passer par l'immunohistochimie), la sensibilité à différents traitements. Ainsi les traitements pourraient être adaptés à chaque patiente, et on peut envisager que différents outils de prédiction soient mis en place selon les différentes classes moléculaires de cancer du sein. Toutefois, des études prospectives en cours sont nécessaires

avant un usage dans la pratique quotidienne. La validation de ces signatures, si elle apparaît comme une étape moins excitante que la mise en place, n'en est pas moins essentielle et pose encore des problèmes méthodologiques.

Tableau 4 - Atouts et faiblesses des tests génomiques pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement de première génération. Perspectives d'avenir

Atouts	Faiblesses	Perspectives (tests de 2 ^e génération)
<ul style="list-style-type: none"> • Faisables et reproductibles (sur des plateformes adéquates) • Validés par des études rétrospectives • Intérêt en clinique en cours d'évaluation par des essais de phase III 	<ul style="list-style-type: none"> • Valeur ajoutée de ces tests par rapport aux critères clinico-histologiques non prouvée • Mis en place sans tenir compte des classes moléculaires • Performances non optimales • Réalisés en utilisant des puces (microarray) de première génération • Faibles performances dans la prédiction de métastases à plus de 5 ans pour les facteurs pronostiques • Les tests prédictifs de la réponse au traitement n'ont pas été mis au point en comparant 2 traitements 	<ul style="list-style-type: none"> • Sélection de sondes dont les performances augmentent les performances clinico-histologiques et mettre en place des scores combinés • Créer des tests spécifiques à chaque classe moléculaire • Utiliser les nouvelles générations de puces : à exons, splice array • Mise au point de tests pronostiques des événements tardifs • Mise au point de tests prédictifs spécifiques d'une drogue basés sur des essais randomisés (test d'interaction)

Bibliographie

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [2] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-74.
- [3] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-23.
- [4] Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10393-8.
- [5] Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- [6] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007; 25:4772-8.
- [7] Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9:R65.
- [8] Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
- [9] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-9.
- [10] Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
- [11] Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
- [12] Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007;8:1079-87. [Erratum, *Lancet Oncol* 2008;9:10.]
- [13] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
- [14] Fan C, Oh DS, Wessels L et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-9.
- [15] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25: 5187-93.
- [16] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814-9.
- [17] Ayers M, Symmans WF, Stec J et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2284-93.
- [18] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 2007;8:1071-8.
- [19] Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005; 365:488-492.
- [20] Ein-Dor L, Zuk O, Domany E. Thousands of samples are needed to generate a robust gene list for predicting outcome in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5923-5928.
- [21] Koscielny S. Critical review of microarray-based prognostic tests and trials in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:47-50.

[22] Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-312.

[23] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.

[24] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.

[25] Desmedt C, Ruíz-García E, André F. Gene expression predictors in breast cancer: current status, limitations and perspectives. *Eur J Cancer* 2008;44:2714-20.