

Classification moléculaire (Oncotype DX). Quand y avoir recours ? Résultats, coût et implications thérapeutiques

Y. DELPECH ^{1a*}, G. BOUSQUET ², J.P. BROULAND ^{1b}, E. BARRANGER ^{1a}
(Paris)

Résumé

Face à l'extrême hétérogénéité du cancer du sein, les facteurs clinico-pathologiques sont mis en défaut à l'échelle individuelle du fait d'un manque de marqueurs capables de regrouper les patientes en sous-types biologiquement et cliniquement homogènes. Grâce au développement de la biologie moléculaire cette dernière décennie, il est maintenant devenu possible de mesurer l'expression de milliers de gènes permettant de mieux appréhender différents sous-types de cancer du sein à l'histoire naturelle distincte. Le Recurrence Score (RS) délivré par Oncotype DX ou « signature des 21 gènes » est actuellement approuvé par la plupart des sociétés savantes chez les patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs aux œstrogènes (RO+) et sans envahissement ganglionnaire (N-). Plusieurs importantes études rétrospectives ont montré l'excellente corrélation pronostique indépendante du RS avec les autres facteurs clinico-pathologiques, et

1 - Hôpital Lariboisière - APHP - Université Denis Diderot Paris VII - 2 rue Ambroise Paré - 75010 Paris

a : service de gynécologie et obstétrique - b : service d'anatomopathologie

2 - Hôpital Saint-Louis - APHP - Service d'oncologie médicale - Université Denis Diderot Paris VII - 1 avenue Claude Vellefaux - 75019 Paris

* Correspondance : yann.delpech@yahoo.fr

également la valeur du RS pour la prédiction du bénéfice de la chimiothérapie. De plus lorsque le RS est intégré par les cliniciens dans l'algorithme décisionnel du traitement adjuvant, le RS conduit à une modification des prescriptions dans près de 30 % des cas au bénéfice d'une réduction du nombre de chimiothérapies. L'ensemble des données économiques est également en faveur d'un bénéfice de l'intégration d'Oncotype DX dans les référentiels. Cependant l'absence de validation prospective d'Oncotype DX est un frein à sa généralisation à grande échelle. La publication de l'essai TailorX sera l'élément décisif pour l'adoption d'Oncotype DX en pratique courante mais celle-ci n'interviendra pas avant 5 ans. L'ère de la biologie moléculaire au lit du patient est maintenant devenue une évidence.

Mots clés : cancer du sein précoce, Oncotype DX, pronostic, prédiction, coût, chimiothérapie

Déclaration publique d'intérêt

Yann Delpech, Guilhem Bousquet, Jean-Philippe Brouland et Emmanuel Barranger déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel, ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Aujourd'hui les indications de chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancer du sein reposent sur la combinaison de facteurs clinico-pathologiques classiques comme la taille tumorale, le type histologique, le grade, l'envahissement ganglionnaire, l'expression des récepteurs hormonaux, le statut HER2. L'ensemble de ces facteurs a un lien avec le pronostic de la tumeur (survie) et la prédiction de la réponse aux traitements. Afin d'en optimiser l'utilisation, ces facteurs ont été combinés dans des algorithmes décisionnels tels que *Adjuvant ! Online*, la conférence de St Gallen, le *Nottingham Prognostic Index* (NPI).

De nombreuses publications ont largement validé leur impact en pratique quotidienne. Cependant face à l'extrême hétérogénéité du cancer du sein, les facteurs clinico-pathologiques peuvent être mis en défaut à l'échelle individuelle du fait d'une lacune de marqueurs susceptibles de discriminer chaque situation particulière. L'inadéquation risque/traitement qui en résulte conduit le plus souvent vers un sur-traitement qui a pour conséquence une augmentation de la morbidité et du coût de la santé.

Oncotype DX, ou la signature dite des « 21 gènes », a initialement été développée par Paik *et al.* (Genomic Health, Redwood City, CA) comme marqueur pronostique permettant de prédire le risque de récurrence à 10 ans chez les patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (N-), avec des récepteurs aux œstrogènes positifs (RO+) et traitées par tamoxifène [1]. Oncotype DX a également été évalué avec succès quant à sa valeur prédictive du bénéfice de la chimiothérapie dans ce sous-groupe de patientes [2]. De fait, Oncotype DX est apparu comme un outil complémentaire prometteur susceptible de pallier les lacunes prédictives des marqueurs clinico-pathologiques usuels.

Cependant, devant l'absence de validation prospective randomisée d'Oncotype DX, l'Institut national du cancer (INCa) a conclu en 2009 qu'il « *n'y a pas de preuve que l'information apportée par Oncotype DX améliore la valeur pronostique et/ou prédictive apportée par les marqueurs phénotypiques usuels* » limitant ainsi les prescriptions et les possibilités de remboursement de cet examen coûteux [3]. Néanmoins d'autres sociétés savantes comme l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et le comité d'experts de St Gallen ont d'ores et déjà intégré Oncotype DX en tant qu'option pour guider certaines indications de chimiothérapie [4-7].

L'objectif de cette revue est de rapporter les principaux résultats d'Oncotype DX publiés dans la littérature, les indications potentielles qui en découlent, les coûts et implications thérapeutiques de cet examen.

I. ONCOTYPE DX : RÉSULTATS

Oncotype DX permet d'analyser, à partir d'ARN extrait de tissu tumoral fixé (en formol) et inclus en paraffine, suivi d'une transcription inverse puis d'une PCR quantitative (RT-qPCR), l'expression des 21 gènes, incluant 16 gènes cibles et 5 gènes de référence. Les gènes

inclus dans cette signature sont principalement les gènes des voies des récepteurs hormonaux (Era, PR, SCUBE2, BCL2), HER2 (HER2, GRB7), de prolifération (Ki67, STK15, Survivine, Cycline B1, MYBL2) et d'invasion (stromélysine 3, cathepsine L2). Un algorithme a été défini par les auteurs à partir des valeurs d'expression de ces différents gènes permettant de calculer un score de risque de récurrence (*Recurrence Score* : RS).

Techniquement, la bonne reproductibilité des résultats d'*Oncotype DX* a été rapportée pour l'analyse d'un même échantillon effectuée à des dates différentes et par des opérateurs différents [8]. En revanche, il existe peu de données concernant les fluctuations des résultats d'*Oncotype DX* en fonction des techniques de fixation des tissus, et en fonction de l'hétérogénéité intratumorale. Une série de données non publiées semble rassurante sur ces points [9].

Le pronostic du RS d'*Oncotype DX* a été démontré rétrospectivement dans différents groupes de patientes RO+, avec différents critères de jugement. Dans l'étude princeps de Paik *et al.*, la valeur pronostique de cette signature a été testée chez des patientes ayant un cancer du sein N-, RO+ traitées par tamoxifène après réanalyse de 668 échantillons provenant de l'essai NSABP B-14. Les taux de récurrence à distance à 10 ans étaient de 6,8 %, 14,3 % et 30,5 % pour les patientes ayant un RS faible (inférieur à 18), intermédiaire (entre 18 et 30), et élevé (supérieur à 30). Cette excellente prédiction du pronostic par *Oncotype DX* a également été démontrée pour la prédiction des récurrences locorégionales dans les effectifs des études NSABP B-14 et B-20 [10] et pour les patientes post-ménopausées sous anti-aromatases dans l'étude TransATAC [11].

Puis dans un deuxième temps, la valeur du RS d'*Oncotype DX* a été démontrée pour la prédiction du bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes RO+. La prédiction du RS a été rapportée dans plusieurs études rétrospectives testant différents protocoles adjuvants. L'essai NSABP B-20 a montré un bénéfice indiscutable de la chimiothérapie de type CMF ou MF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU) chez les patientes avec RS élevé (RS > 30) (HR = 0,26, IC 95 % = [0,13-0,53]) [2]. Puis le même bénéfice a été retrouvé chez les patientes avec RS élevé après chimiothérapie de type FAC (5-FU, adriamycine, cyclophosphamide) dans une reprise rétrospective de l'étude SWOG8814 [12]. Finalement l'intergroupe ECOG 2197 a rapporté les résultats de patientes présentant une tumeur avec RO+ traitées par doxorubicine et docétaxel [13].

Au-delà des résultats prometteurs de ces différentes études, aucune validation prospective d'*Oncotype DX* n'a été encore publiée. De plus,

la stratégie optimale des patientes ayant un RS intermédiaire reste à être définie sachant que 25 à 40 % des patientes RO+ sont classées dans cette catégorie [14]. L'essai TailorX, lancé depuis 2006 en Amérique du Nord, a pour objectif de valider la signification pronostique et prédictive de cette signature en incluant 7 000 patientes RO+, N- [15]. Cet essai utilise *Oncotype DX* comme marqueur décisionnel thérapeutique du traitement adjuvant. Les patientes avec un RS faible ou élevé reçoivent respectivement une hormonothérapie ou une hormono-chimiothérapie. Les patientes avec un RS intermédiaire sont randomisées entre hormonothérapie ou hormono-chimiothérapie. Les seuils RS retenus dans l'essai TailorX diffèrent légèrement de ceux utilisés dans les études rétrospectives préliminaires afin de diminuer le risque de sous-traitement des patientes à RS élevé (seuils TailorX = $11 \leq \text{RS intermédiaire} \leq 25$ versus seuils précédents = $18 \leq \text{RS intermédiaire} \leq 30$). Ces nouveaux seuils ne semblent pas affecter la pertinence de prédiction du RS comme le rapporte une réanalyse de l'essai NSABP B-20 [14]. Les résultats très attendus de l'essai prospectif TailorX sont programmés par les investigateurs pour 2017.

Chez les patientes RO+ avec envahissement ganglionnaire, peu de données ont été rapportées à ce jour [16]. Quelques résultats, notamment à partir de l'étude SWOG-8814, suggéreraient que l'utilisation d'*Oncotype DX* chez les patientes avec envahissement ganglionnaire apporterait des informations complémentaires en termes de risques de récurrence [12]. L'essai prospectif randomisé en cours SWOG S-1007, qui vise à déterminer l'intérêt de la chimiothérapie chez les patientes avec 1 à 3 N+, RO+, HER2-, faible RS par *Oncotype DX*, devrait permettre d'apporter un niveau de preuve suffisant pour intégrer les patientes N+ aux indications d'*Oncotype DX* [17].

II. COMPARAISON ONCOTYPE DX/MARQUEURS CLINICO-PATHOLOGIQUES

La fiabilité de prédiction des récurrences par *Oncotype DX* a été comparée aux prédictions de récurrence faites à partir des données clinico-pathologiques usuelles.

Plusieurs études suggèrent la supériorité du pronostic établi par *Oncotype DX* par comparaison aux marqueurs clinico-pathologiques usuels chez les patientes RO+ traitées par hormono-chimiothérapie [18-20]. La supériorité d'*Oncotype DX* semble rester valable lorsque les

marqueurs clinico-pathologiques sont combinés dans des prédicteurs comme *Adjuvant ! Online* [19]. La combinaison des paramètres clinico-pathologiques avec le RS permettrait d'obtenir d'encore meilleurs résultats de prédiction. Gong Tang *et al.* ont rapporté les résultats d'un score combiné prometteur, le RSPC (RS-Pathology Clinical) [20]. Le RSPC a montré une supériorité de prédiction sur les effectifs du NSABP B14 et TransATAC (647 et 1 088 patientes) en termes de prédiction de récurrence. De plus, le RSPC permettait d'augmenter le nombre de patientes à bas risque (63,8 *versus* 54,2) et de diminuer le nombre de patientes à risque intermédiaire (17,8 % *versus* 26,7 %). Le RSPC devrait être accessible *online* prochainement.

Le Ki67 détecté en routine par immunohistochimie est un marqueur pronostique de survie, prédictif de chimio-sensibilité en particulier en situation néoadjuvante. Le Ki67 est fortement corrélé au RS d'*Oncotype DX* [21]. Cette corrélation n'est pas surprenante compte tenu du fait qu'*Oncotype DX* intègre dans sa signature les gènes de proliférations dont celui du Ki67. Cependant le chevauchement entre Ki67 et *Oncotype DX* n'est pas parfait, en particulier pour le sous-groupe avec RS faible qui contiendrait un nombre important de patientes avec Ki67 intermédiaire ou élevé [21]. *Oncotype DX* serait plus performant que le Ki67 du fait de l'intégration d'autres paramètres de prolifération comme STK15, Survivin, CCNB1 [21].

À l'opposé de ces études, d'autres auteurs suggèrent qu'une optimisation des marqueurs mesurés en IHC permettrait d'obtenir une estimation du pronostic équivalente à celle *Oncotype DX*. Cuzick *et al.* ont rapporté le score IHC4 combinant 4 mesures quantitatives obtenues par IHC : RO, récepteur à la progestérone (RP), HER2 et Ki67 [22]. Le score IHC4 permettrait une prédiction des récurrences à distance équivalente au RS de *Oncotype DX*. Cependant le score IHC4 a été établi sur des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie (bras hormonothérapie de l'essai ATAC) et n'a pas été validé sur une population externe, cela limitant les conclusions des auteurs. Pour Allison *et al.* un RS faible ou un RS élevé respectivement seraient hautement prévisibles en cas de tumeur grade 1, RP fort, Ki67 < 10 % (sous-groupe risque faible) ou de tumeur grade 3, faible PR Ki67 > 10 % (sous-groupe risque élevé) [23]. Les auteurs concluaient au faible intérêt d'*Oncotype DX* dans ces deux sous-groupes. Effectivement, aucune patiente du sous-groupe risque faible n'avait un RS élevé après *Oncotype DX*. Cependant dans le sous-groupe à risque élevé, 20 % des patientes avaient en réalité un RS faible, ce qui signifie un sur-traitement potentiel pour ces patientes.

En plus de délivrer le RS, *Oncotype DX* délivre également une évaluation quantitative des RO, des RP et de HER2 basée sur les

données d'expression génique. Le degré de concordance pour RO entre le résultat d'Oncotype DX et l'immunohistochimie conventionnelle était de 93 % (IC 95 %, 91 à 95 %) dans la cohorte de l'ECOG2197. Pour le RP la concordance était de 90 % (IC 95 %, 88 à 92 %) [13]. De plus le niveau d'expression des RO provenant d'Oncotype DX était corrélé aux récurrences ($p = 0,014$) alors que les RO définis par IHC ne l'étaient pas ($p = 0,091$). Ces résultats ont été confirmés récemment par Kraus *et al.* avec néanmoins une concordance moins évidente pour l'évaluation semi-quantitative et un biais potentiel lié à l'absence d'analyse morphologique du tissu [24]. Concernant la concordance avec HER2, il existe des résultats contradictoires suggérant l'attente de données complémentaires [25-27]. Un important taux de faux négatifs avec Oncotype DX a été rapporté récemment soulignant probablement le manque de standardisation pour l'évaluation de HER2.

III. INDICATIONS ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le test Oncotype DX est recommandé en option par le NCCN pour guider les indications de chimiothérapie pour les patientes sans envahissement ganglionnaire avec une tumeur du sein RO+, HER2-négative, mesurant de 0,6 à 1 cm et modérément à faiblement différenciée, ou mesurant > 1 cm quel que soit le grade. Ces indications diffèrent légèrement des recommandations émises par le comité d'experts de St Gallen qui sont d'intégrer le test Oncotype DX pour les patientes en cas de tumeurs du sein RO+, grade 2, prolifération intermédiaire (Ki67 entre 16 et 30 %) et mesurant de 2,1 à 5 cm.

L'impact des modifications thérapeutiques après restadification par Oncotype DX a été rapporté dans différentes séries rétrospectives portant sur des sous-groupes de patientes plus ou moins variables. Néanmoins la tendance générale reste pour une prescription moins fréquente de la chimiothérapie [28].

L'impact d'Oncotype DX a été évalué chez les patientes RO+ HER2-N-, considérées comme intermédiaires par le NCCN. Ces patientes représentent aujourd'hui un *challenge* car il n'existe aucun marqueur susceptible de prédire dans ce groupe le bénéfice de la chimiothérapie. D'après une série rétrospective rapportant les résultats d'Oncotype DX chez 288 patientes intermédiaires (RO+, N-, stade I à II, grade 2), il semblerait qu'Oncotype DX permette de reclasser différemment les patientes dans 60 % des cas. En effet les auteurs rapportaient dans ce

groupe 53 % de patientes classées en RS faible ($RS < 18$) et 8 % de patientes en RS élevé ($RS > 31$), ceci permettant de surseoir à la chimiothérapie ou non. Cependant pour 40 % des patientes ($n = 110$) *Oncotype DX* n'apportait pas d'élément décisionnel supplémentaire car les patientes restaient classées avec un risque intermédiaire selon le RS ($18 \leq RS < 31$). Actuellement pour les patientes ayant un RS intermédiaire, le bénéfice de la chimiothérapie est inconnu. Seuls les résultats de l'essai TailorX permettront de répondre à cette question.

L'impact de changement thérapeutique d'*Oncotype DX* a également été évalué chez des patientes ER+ HER2- N- quel que soit le grade. Dans l'étude espagnole transGEICAM, 32 % des 107 patientes ont vu leur indication de chimiothérapie modifiée. Vingt et un pour cent des patientes sont passées de l'indication de chimiothérapie à l'hormonothérapie exclusive et 11 % de l'hormonothérapie vers la chimiothérapie [29]. De même Joh *et al.* ont rapporté les modifications de traitements après *Oncotype DX* chez des patientes RO+. Vingt-quatre virgule neuf pour cent des patientes ont vu leur indication de chimiothérapie modifiée [30]. Les oncologues avaient tendances à sur-traiter les patientes du fait d'une surestimation du risque de récurrence.

En France, Gligorov *et al.* ont rapporté la première évaluation prospective de l'impact d'*Oncotype DX* au congrès annuel de l'ASCO 2012. Sur une population de 100 patientes RO+, HER2-, N- ou N(mi), la prescription de chimiothérapie passait de 49 % à 26 % ($p < 0,001$) [31]. Ces données confirmaient l'impact majeur d'*Oncotype DX* sur les référentiels actuels français.

Une méta-analyse, incluant 9 études et publiée sous forme de poster lors de la conférence de St Gallen 2011, a rapporté un taux de réduction globale de la chimiothérapie de 22 à 24 % après reclassification des patientes RO+ par *Oncotype DX*. Trente pour cent des recommandations initiales pour l'association hormonothérapie et chimiothérapie étaient réduites en hormonothérapie seule et 5 % des recommandations pour l'hormonothérapie seule étaient transformées avec adjonction d'une chimiothérapie [32].

IV. ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Oncotype DX fournit une valeur pronostique et prédictive chez les patientes RO+ atteintes d'un cancer du sein précoce. Néanmoins le coût élevé de l'examen limite l'accessibilité du test à l'ensemble des patientes.

De nombreuses études internationales ont déjà montré que l'utilisation du test prédictif était une stratégie coût-efficace intéressante. Indépendamment des pratiques cliniques de chaque pays, il a été retrouvé que l'utilisation du test prédictif chez toutes les patientes éligibles améliorait l'espérance de vie mais également l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) grâce à l'optimisation des décisions thérapeutiques [33-40].

Cependant il est très difficile de transposer ces résultats directement à la France tant les disparités entre les pratiques cliniques et les coûts sont importantes d'un pays à l'autre. Dans une étude récente, Chéreau *et al.* ont rapporté une réduction de coût avec un gain de QALYs de 0,14 confirmant qu'une prise en compte du risque de récurrence basée sur Oncotype DX apparaîtrait moins coûteuse et plus efficace en France [41]. Ces résultats récents seront capitaux à considérer en cas d'incorporation d'Oncotype DX dans les référentiels français.

CONCLUSION

Le RS délivré par Oncotype DX est actuellement approuvé par la plupart des sociétés savantes chez les patientes RO+ N-. Le RS a montré son excellente corrélation pronostique indépendante avec les autres facteurs clinico-pathologiques, et également sa prédiction de bénéfice de la chimiothérapie. Le RS conduit à une modification des prescriptions de traitement adjuvant dans près de 30 % au bénéfice d'une réduction du nombre de chimiothérapies. L'ensemble des données économique est en faveur d'un bénéfice de l'intégration d'Oncotype DX dans les référentiels. L'ensemble de ces informations convergentes fait d'Oncotype DX un marqueur de plus en plus incontournable malgré l'absence de validation prospective. Il est fort probable que la publication de l'essai TailorX sera l'élément décisif pour l'adoption d'Oncotype DX en pratique courante, mais celui-ci n'interviendra pas avant 5 ans. L'ère de la biologie moléculaire au lit du patient est maintenant devenue une évidence. Resteront à définir les places respectives des autres signatures moléculaires qui seront disponibles après validation comme Mammaprint.

Bibliographie

- [1] 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.
- [2] Paik S, Tang G, Shak S *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726-34.
- [3] Institut national du cancer, Société française de sénologie et pathologie mammaire. Rapport 2009 sur l'état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, *OncotypeDX* et Mammaprint dans la prise en charge du cancer du sein. In: INCa, editor. Traitements, Soins, Innovations : *www.e-cancer.fr*; 2009.
- [4] Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5):v9-14.
- [5] Allred DC, Carlson RW, Berry DA *et al.* NCCN Task Force Report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(6):S1-S21; quiz S22-3.
- [6] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD *et al.* Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
- [7] 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.
- [8] Cronin M, Sangli C, Liu ML *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;53:1084-91.
- [9] Kim C, Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:340-7.
- [10] Mamounas EP, Tang G, Fisher B *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;28:1677-83.
- [11] Dowsett M, Cuzick J, Wale C *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;28:1829-34.
- [12] Albain KS, Barlow WE, Shak S *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;11:55-65.
- [13] Badve SS, Baehner FL, Gray RP *et al.* Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26:2473-81.
- [14] Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-8.
- [15] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;7:347-50.
- [16] Ishibe N, Schully S, Freedman A, Ramsey SD. Use of *Oncotype DX* in women with node-positive breast cancer. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1249.
- [17] Gonzalez-Angulo AM, Barlow WE, Gralow J *et al.* SWOG S1007: A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy with or without chemotherapy in patients with one to three positive nodes, hormone receptor (HR)-positive, and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less. *J Clin Oncol* 2011;29: suppl; abstr TPS104.
- [18] Goldstein LJ, Gray R, Badve S *et al.* Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast

cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008;26:4063-71.

[19] Tang G, Shak S, Paik S *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;127:133-42.

[20] Tang G, Cuzick J, Costantino JP *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;29:4365-72.

[21] Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D *et al.* Ki 67 is a major, but not the sole determinant of *Oncotype Dx* recurrence score. *Br J Cancer* 2011;105:1342-5.

[22] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S *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;29:4273-8.

[23] Allison KH, Kandalafi PL, Sidlani 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;131:413-24.

[24] Kraus JA, Dabbs DJ, Beriwal S, Bhargava R. Semi-quantitative immunohistochemical assay *versus Oncotype DX* (R) qRT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors: an independent quality assurance study. *Mod Pathol* 2012;25:869-76.

[25] Baehner FL, Achacoso N, Maddala T *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;28:4300-6.

[26] Bartlett JM, Starczynski J. Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction and the *Oncotype DX* test for assessment of human epidermal growth factor receptor 2 status: time to reflect again? *J Clin Oncol* 2011;29:4219-21.

[27] Dabbs DJ, Klein ME, Mohsin SK *et al.* 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;29:4279-85.

[28] Lo SS, Mumby PB, Norton J *et al.* Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1671-6.

[29] Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M *et al.* Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:625-31.

[30] Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV *et al.* The effect of *Oncotype DX* recurrence score on treatment recommendations for patients with estrogen receptor-positive early stage breast cancer and correlation with estimation of recurrence risk by breast cancer specialists. *Oncologist* 2011;16:1520-6.

[31] Gligorov J, Pivot XB, Naman HL *et al.* Prospective study of impact of using the 21-gene recurrence assay on clinical decision making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer in France. *J Clin Oncol* 2012;30:suppl;abstr 568.

[32] Hornberger J, Chien R. Meta-analysis of the decision impact of 21-gene breast cancer Recurrence Score in clinical practice. 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference. St. Gallen, Switzerland 2011:Abstract P201.

[33] Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009;27:953-9.

[34] 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;11:313-24.

[35] Ishiguro H, Kondo M, Hoshi SL *et al.* Economic evaluation of intensive chemotherapy with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for patients with high-risk

early breast cancer in Japan. *Clin Ther* 2010;32:311-26.

[36] Klang SH, Hammerman A, Liebermann N *et al*. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health* 2010;13:381-7.

[37] 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;127:739-49.

[38] 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;133:1115-23.

[39] 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;109:1011-8.

[40] 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;15:457-65.

[41] Chéreau E, Vataire AL, Laas E *et al*. Economic analysis of chemotherapy costs for adjuvant therapy in breast cancer in France. *Cancer Res* 2011;71(24): Abstract nr P1-10-06.