

Recommandations 2013 de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence

Prolifération des cancers du sein et biomarqueurs décisionnels en pratique

F. ANDRÉ, S. DELALOGUE, J.M. GUINEBRETIERE,
T. PETIT, J.Y. PIERGA, D. ZARCA
(Villejuif, Saint-Cloud, Strasbourg, Paris)

Introduction : T. PETIT (Strasbourg)

Bases biologiques et pathologiques de la prolifération, hétérogénéité tumorale : J.M. GUINEBRETIERE (Saint-Cloud)

Critères d'évaluation d'un biomarqueur : validité analytique, validité clinique, utilité clinique : F. ANDRÉ (Villejuif)

Valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs individuels (Ki67, compte mitotique) : T. PETIT (Strasbourg)

Signatures moléculaires pronostiques et prédictives des cancers du sein localisés (incluant une évaluation de la prolifération) : S. DELALOGUE (Villejuif)

Situations décisionnelles difficiles et enquête de pratiques : S. DELALOGUE (Villejuif)

Évaluation médico-économique de l'utilisation de biomarqueurs décisionnels : K. ZARCA (Paris)

Déclaration publique d'intérêt

L'ensemble des auteurs des recommandations de Saint-Paul-de-Vence ont déclaré leurs conflits d'intérêts auprès des organisateurs de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence 2013.

INTRODUCTION

T. PETIT (Strasbourg)

La prolifération tumorale est une information indispensable pour évaluer aussi bien l'agressivité que la chimio-sensibilité des cancers du sein [2]. Ainsi, les tumeurs triple-négatives (RH- et HER2-) et les tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2 (HER2+) sont très habituellement des tumeurs avec une prolifération élevée, de mauvais pronostic mais aussi des tumeurs de chimiosensibilité élevée [2, 3].

Les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) sont, pour leur part, un groupe beaucoup plus hétérogène, aussi bien en termes de pronostic, qu'en termes de sensibilité aux traitements (hormonothérapie et chimiothérapie) [4]. Ces tumeurs RH+ sont d'ailleurs maintenant partagées en tumeurs luminales A et luminales B. Dans ce groupe hétérogène de tumeurs RH+, la prolifération tumorale permet la classification en luminal A *versus* B et l'évaluation pronostique associée [5].

De nombreuses techniques ont été développées pour quantifier la prolifération tumorale. Les premières évaluations de la prolifération ont utilisé l'estimation du compte mitotique, la mesure de la synthèse de l'ADN, ou la cytométrie en flux [6].

La détection par immunohistochimie (IHC) d'antigènes associés à la prolifération a aussi permis d'estimer cette prolifération. Ainsi, la détection de la protéine Ki67, absente en phase G0 mais majoritairement exprimée en mitose, est un outil simple pour quantifier la prolifération tumorale [7]. Le score immunohistochimique IHC4 intègre l'évaluation de l'expression des RO, RP, HER2 et Ki67 dans un algorithme spécifique affinant le pronostic [8].

Les nouvelles technologies permettent maintenant d'évaluer de manière concomitante l'expression de multiples gènes [9]. L'expression différentielle de multiples gènes permet ainsi de définir des signatures génomiques spécifiques de chaque type tumoral et de relier ces signatures au comportement biologique des tumeurs. Ces signatures

génomiques, qui intègrent des données de prolifération mais également d'autres informations beaucoup plus larges, sont utilisées pour évaluer le pronostic des tumeurs étudiées, mais aussi éventuellement pour certaines leur chimiosensibilité. Les signatures génomiques les plus utilisées sont actuellement OncotypeDx, MammaPrint, Endopredict et le grade génomique (GGI) [10-12].

Tous ces outils sont disponibles pour nous aider à traiter au mieux les patientes, mais leurs disponibilités, leurs prix et leurs fiabilités sont différents. Il est nécessaire de tendre vers une homogénéisation des outils utilisés pour évaluer la prolifération tumorale.

BASES BIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DE LA PROLIFÉRATION, HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE

J.M. GUINEBRETIERE (Saint Cloud)

La prolifération constitue un des éléments majeurs permettant de conserver l'homéostasie des tissus et organes normaux mais elle est considérée, par sa dérégulation, comme l'un des éléments essentiels de la biologie de la cellule tumorale maligne [13].

Le cycle cellulaire est constitué de différentes phases, G₀ correspondant aux cellules en repos ou hors cycle ; G₁, G₂, S (étapes qui permettent la duplication du matériel génomique), puis M (pour mitose où la cellule se divise). Les étapes successives de la multiplication conduisent à l'apparition d'une nouvelle cellule. Le cycle cellulaire est une des voies les mieux régulées, sous le contrôle de nombreuses molécules appartenant principalement à 2 groupes, les cyclines et les CDK pour « kinases dépendant des cyclines » qui constituent des complexes hétérodimères sous l'influence d'activateurs et d'inhibiteurs qui diffèrent à chacune des étapes du cycle. Cependant, les mécanismes d'activation conduisant à la prolifération restent encore peu connus. Les multiples anomalies moléculaires rapportées dans les tumeurs du sein et récemment dans les sous-types moléculaires luminal, basal et Her2 concourent pour leur grande majorité à une activation de la prolifération, soit par activation directe soit de façon indirecte par levée des inhibiteurs naturels.

Le maintien ou la régénération de la plupart des tissus sont assurés par une catégorie de cellules dites cellules souches. Pour l'épithélium colique qui correspond au modèle le mieux connu, ces cellules sont localisées dans la profondeur des cryptes. Leur division habituelle est

dite asymétrique, donnant naissance à une nouvelle cellule souche et à une cellule différenciée qui va mûrir progressivement à mesure que la cellule s'élève dans l'épithélium pour attendre le sommet des cryptes et mourir par apoptose. Ce schéma semble également s'appliquer au tissu mammaire.

Il a longtemps été considéré que toutes les cellules tumorales se divisaient indépendamment rendant compte de la croissance exponentielle observée. Cette hypothèse clonale (une seule cellule originale donnant naissance à des cellules identiques se divisant de façon indépendante) est toutefois remise en cause. Ainsi, il a été récemment montré que certaines cellules tumorales (CD44+ CD24 -) induisaient un niveau élevé de greffes tumorales lorsqu'elles sont injectées chez l'animal, ce beaucoup plus fréquemment que l'injection de la même quantité de cellules tumorales mais non sélectionnées ou différemment [14]. Ces cellules tumorales portant des marqueurs et certaines des caractéristiques de cellules souches pourraient être des acteurs importants de la dissémination métastatique mais également de la prolifération et croissance tumorale, à l'image du tissu normal, bien que cela soit controversé [15].

Hétérogénéité tumorale

Si cette notion est connue de longue date par les pathologistes, ce n'est que récemment qu'elle est devenue un champ d'étude de la biologie [16]. Ce terme est utilisé pour décrire différentes notions car l'hétérogénéité tumorale s'observe à de multiples niveaux :

Le premier répond à l'existence de nombreux types tumoraux dont l'agressivité diffère et qui sont décrits par la classification histologique basée sur la morphologie (OMS 2013) et par la classification moléculaire [17] qui est probablement beaucoup plus complexe [18]. Le cancer du sein représente une famille de tumeurs d'aspects morphologique, biologique et évolutif différents.

Le second niveau correspond à la présentation clinique et loco-régionale que prennent en compte des classifications comme le TNM.

Le troisième est cellulaire, car une tumeur comporte de nombreuses cellules d'origine différente, **tumorale** bien sûr mais infiltrante et *in situ*, **inflammatoire** (lymphocytes plasmocytes, macrophages), **vasculaire** (sanguin et lymphatique), **fibroblastique** de la stroma réaction, du **tissu mammaire normal** (lobule, canal, graisse, tissu fibreux) qui peut être englobé par la tumeur. Ces différents constituants, dont l'importance varie d'une tumeur à l'autre, sont étroitement intriqués entre eux.

Le quatrième niveau correspond à la notion que la tumeur comporte des secteurs morphologiques et biologiques différents, le centre peu cellulaire constitué de tissu fibreux ou nécrotique et la périphérie plus cellulaire.

Le cinquième niveau, considéré comme la véritable hétérogénéité tumorale, tient à ce que les cellules tumorales infiltrantes peuvent différer entre elles. D'abord, les cellules tumorales ont des capacités différentes, ce qui est prouvé par l'existence de cellules tumorales souches ou initiatrices qui ont des fonctions proches des cellules souches. Ensuite, il existe des sous-clones tumoraux, facilement reconnaissables sur le plan morphologique, et aujourd'hui sur le plan biologique, que ce soit à différents moments [19], dans des secteurs différents [20] ou par isolations cellulaires [21]. Cette hétérogénéité biologique semble une constante de la cancérogenèse [22]. Les techniques biologiques classiques et les biomarqueurs qui étudient un homogénat de la tumeur donnent une moyenne d'expression ignorant ainsi cette hétérogénéité et son importance. Ceci est particulièrement vrai pour la prolifération telle qu'elle est appréciée par le pathologiste et dont l'hétérogénéité est forte, alors qu'elle représente les gènes les plus discriminants de la plupart des signatures. C'est un des enjeux de la biopathologie.

NIVEAUX DE PREUVE REQUIS POUR IMPLÉMENTER DES BIOMARQUEURS À VISÉE DE DÉSESCALADE DANS LE CANCER DU SEIN

F. ANDRÉ (Villejuif)

Dans l'ère de l' « Evidence-based medicine », les changements de pratique sont basés sur des résultats d'essais randomisés. Néanmoins, compte tenu du délai avant la survenue des événements et du coût des essais randomisés, la réalisation de ceux-ci pour valider des biomarqueurs est complexe.

Récemment a donc émergé la question de la possibilité d'appliquer des biomarqueurs en l'absence d'essais prospectifs. Une nouvelle échelle de niveau de preuve a été publiée en 2009 [23]. Cette nouvelle échelle prévoit que « des résultats concordants obtenus à partir d'études rétrospectives réalisées avec des échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'essais randomisés » sont associés à un niveau de preuve Ib et pourraient justifier d'une mise en pratique de ces mêmes

biomarqueurs. Néanmoins, l'EGAPP (*Genomic Applications in Practice and Prevention*) propose des niveaux de preuve différents et fait la distinction entre validité et utilité [24]. La validité clinique d'après EGAPP correspond à un ensemble de données montrant que le test a une valeur statistique démontrée (dans le cas présent valeur pronostique en analyse multivariée). L'utilité clinique correspond à la démonstration que l'utilisation du test a permis d'améliorer un paramètre médical. Dans le cas précis, l'utilité clinique ne peut être démontrée que via des essais randomisés testant l'hypothèse que l'utilisation du test a permis de réduire les indications de chimiothérapie adjuvante tout en maintenant les survies identiques. C'est l'objectif de l'essai MINDACT et de l'essai TAILORx (dans la population de récurrence score intermédiaire).

Concernant les tests génomiques et protéiques du cancer du sein localisé, de multiples tests ont montré une validité clinique, c'est-à-dire qu'ils ont une valeur pronostique en analyse multivariée dans de multiples études concordantes. C'est le cas notamment, d'après les recommandations de l'IMPAKT, du test Recurrence Score (OncotypeDx™) et 70 genes signature (Mammaprint®) [25]. Dans ces mêmes recommandations, le Ki67 n'était pas considéré comme ayant une validité clinique robuste [26]. Par contre, aucun des tests génomiques ne présente actuellement un niveau robuste d'utilité clinique. Cette utilité clinique ne sera considérée comme démontrée qu'après les résultats des essais prospectifs MINDACT, TAILORx, RXPONDER.

D'un point de vue pratique se pose donc la question de l'utilisation au quotidien de tests génomiques pour lesquels la valeur pronostique est démontrée, mais dont l'utilité clinique n'a pas encore été prouvée. Il existe deux solutions face à cette situation. La première serait d'utiliser ces tests dans le cadre de cohortes prospectives. Cette solution aurait l'avantage d'encadrer l'utilisation du test dans un contexte de recherche clinique, tout en permettant aux patientes d'avoir accès à l'innovation. Dans cette optique, il paraîtrait raisonnable que les autorités financent le test, et que les compagnies fassent un effort sur le prix. En France, le STIC (Soutien aux techniques innovantes coûteuses) est le cadre qui permet la mise en œuvre de cette solution. La deuxième solution est d'utiliser le test, tout en expliquant les limites aux patientes. Dans ce contexte, il paraît assez logique d'expliquer aux patientes que le test a montré une valeur pronostique, mais n'a pas démontré de façon formelle qu'on pouvait éviter des chimiothérapies.

VALEUR PRONOSTIQUE ET PRÉDICTIVE DES BIOMARQUEURS INDIVIDUELS (KI67, COMPTE MITOTIQUE)

T. PETIT (Strasbourg)

L'antigène Ki67 a été initialement identifié au début des années 80 à l'université de Kiel en Allemagne, en utilisant un anticorps monoclonal murin dirigé contre un antigène nucléaire d'une lignée cellulaire de lymphome [27]. Cet antigène a été nommé, en tenant compte du lieu de découverte (Ki pour Kiel) et du numéro du clone cellulaire utilisé (numéro 67). La protéine Ki67 est codée par un gène localisé sur le chromosome 10q25, et se concentre au niveau du nucléole. L'expression de cette protéine varie lors du cycle cellulaire, avec absence d'expression en phase G0, et expression maximale en mitose. Sa fonction n'est pas clairement définie [28].

Le Ki67 a été largement évalué comme facteur pronostique et facteur prédictif de chimiosensibilité et d'hormonosensibilité dans le cancer du sein. Plusieurs revues récentes ont rapporté et analysé ces données de manière très exhaustive [29-33].

Le Ki67 est extrêmement corrélé à l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, à Her2 et au grade, si bien que les études évaluant la valeur de Ki67 sans tenir compte de ces paramètres n'ont aucune valeur. De même, le Ki67 n'est censé être testé que dans les cancers RE+/Her2-/grade I-II.

Valeur pronostique du Ki67

Une méta-analyse avait évalué la valeur pronostique du Ki67 à partir des données de 46 études et 12 155 patientes [34]. L'analyse était univariée. La survie sans rechute et la survie globale étaient significativement plus mauvaises avec un Ki67 élevé, aussi bien pour l'ensemble de la population que pour les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire axillaire. Néanmoins, cette étude ne tenait pas compte des RE, Her2 ni du grade. On peut donc considérer qu'elle n'apporte rien aux connaissances déjà acquises. Des analyses issues d'essais randomisés ont évalué la valeur pronostique de Ki67 dans les cancers du sein RE+/grade I-II [35, 36]. Ces études suggèrent que le Ki67 présente au mieux une valeur pronostique modeste dans le sous-groupe RE+/Her2-/grade II.

Ces études, montrant simplement une valeur pronostique très modeste, étaient très majoritairement rétrospectives et la notion de

Ki67 élevé très variable d'une étude à l'autre. En raison de ces défauts méthodologiques, l'ASCO ne recommandait pas l'usage du Ki67 comme outil pronostique [37].

Le Ki67 a aussi été utilisé pour partager les tumeurs RH+ en deux sous-populations à pronostic différent [38]. Le Ki67 présente une capacité médiocre pour séparer les tumeurs luminales A et B (AUC : 0,74).

Valeur prédictive du Ki67

Hormonothérapie néoadjuvante

Dans l'étude IMPACT, la modification du niveau d'expression du Ki67 après une hormonothérapie néoadjuvante de 2 semaines permettait d'évaluer la survie sans rechute [39]. La survie sans rechute était significativement supérieure quand le niveau d'expression baissait.

La valeur du Ki67 après 4 mois d'hormonothérapie néoadjuvante était aussi intégrée dans un « preoperative endocrine prognostic index » (PEPI), tenant compte de la taille tumorale résiduelle, le statut ganglionnaire axillaire, et l'expression des RO (score d'Allred). Un PEPI faible, avec notamment une valeur basse de Ki67, prédisait de manière significative une meilleure survie sans rechute [40].

Chimiothérapie néoadjuvante

De nombreuses analyses rétrospectives chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ont mis en évidence qu'une valeur initiale élevée du Ki67 était un facteur prédictif de chimiosensibilité. Les chances d'obtenir une réponse complète histologique étaient significativement supérieures avec un Ki67 élevé, reflet d'une tumeur proliférative [29].

Il a aussi été montré de manière rétrospective que l'analyse finale du Ki67 après chimiothérapie néoadjuvante avait une valeur pronostique. Un Ki67 élevé après chimiothérapie prédisait une survie sans rechute et une survie globale plus faible [41].

Hormonothérapie adjuvante

L'étude randomisée BIG 1-98 a comparé en phase adjuvante le tamoxifène et le létrozole. Les patientes traitées par létrozole avaient une survie sans maladie significativement supérieure aux patientes traitées par tamoxifène [42]. Ces résultats ont ensuite été analysés de manière rétrospective selon la valeur du Ki67 [36]. Le Ki67 était considéré élevé si supérieur à 11 %. Pour les patientes avec une tumeur

à faible Ki67, il n'était pas retrouvé de différence en survie sans maladie entre les deux groupes de traitement.

Chimiothérapie adjuvante

Le Ki67 a aussi été utilisé pour essayer d'orienter le schéma thérapeutique prescrit. Aucune étude rétrospective issue d'essais randomisés n'a montré de valeur du Ki67 pour prédire l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante [29]. Ces données suggèrent que le Ki67 ne peut pas être utilisé pour prédire l'effet d'une chimiothérapie adjuvante.

L'étude BCIRG 001 avait montré la supériorité du protocole TAC par rapport au protocole FAC [43]. De manière rétrospective a été défini un groupe luminal A (RH+, HER2-) avec un Ki67 faible (≤ 11 %) [44]. Il n'existait pas de différence entre les deux bras de traitement dans ce sous-groupe (ceci étant lié au faible effectif, les données de la même série montrent qu'il n'y a aucune valeur prédictive du Ki67 avec un test d'interaction [45]). Une étude similaire a été menée à partir des données de l'étude PACS01 comparant 6 cures de FEC100 avec un schéma séquentiel (3x FEC100 + 3x docetaxel) [46, 47]. Dans cette analyse, le Ki67 était considéré faible si < 20 %. Pour les patientes avec une tumeur RH+ avec un Ki67 faible, il n'était pas constaté de différence entre les 2 bras de traitement, le test d'interaction étant à 0,1, non significatif.

Critique du KI67 sur le plan analytique !

Plusieurs étapes sont nécessaires avant d'obtenir une évaluation immunohistochimique du Ki67 .

Il existe d'abord une étape pré-analytique, avec une biopsie tumorale, un délai de prise en charge, une modalité de fixation et une durée de fixation. Toutes ces étapes sont sujettes à de grandes variations d'un laboratoire à l'autre.

Vient ensuite l'étape analytique. Plusieurs anticorps sont disponibles, le plus fréquemment utilisé étant le clone MIB1.

Puis vient, enfin, l'interprétation avec de grandes variations possibles dans les modalités de lecture au microscope et dans l'interprétation des résultats. Une étude récente a été menée par le groupe suisse des pathologistes, avec la comparaison des résultats de l'évaluation du Ki67 sur des mêmes échantillons par plusieurs pathologistes. Cette étude révélait une grande variabilité des résultats entre les pathologistes, mais aussi chez le même pathologiste quand la lecture était refaite 4 mois plus tard [48]. Une étude française récente aboutit aux mêmes conclusions : entre 10 et 30 %, le taux de discordance entre lecteurs est très élevé [49].

Sur le plan analytique, le Ki67 souffre donc de façon majeure d'une absence de reproductibilité et d'une non-standardisation des techniques. On rappelle également l'absence de seuil reconnu (variation de 10 à 25 % selon les équipes et les populations, ce qui correspond aux zones d'hétérogénéité majeure).

Conclusion

L'évaluation du Ki67 est facilement disponible par étude immuno-histochimique sur la biopsie tumorale, de la même manière que les récepteurs hormonaux et HER2. Cependant, sa validité analytique au regard des exigences actuelles est extrêmement faible (problème majeur d'hétérogénéité de techniques et d'interprétation et de non-reproductibilité)

Par ailleurs, sa valeur pronostique est très modeste et il n'y a pas de démonstration de sa valeur prédictive. Son utilisation devrait donc être cantonnée aux cancers du sein RE+/Her2-/grade I-II < 2 cm et ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, et des niveaux discriminants et plus reproductibles devraient être utilisés (zone de certitude forte si < 10 % ou > 30 %). De plus, un travail d'homogénéisation de la technique est nécessaire pour nous permettre d'utiliser cet outil, qui a l'avantage d'être peu coûteux [31].

SIGNATURES MOLÉCULAIRES PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIVES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS (INCLUANT UNE ÉVALUATION DE LA PROLIFÉRATION) SUZETTE DELALOGUE (Villejuif)

Au cours de la dernière décennie, il a été mis en évidence que le cancer du sein est un groupe de tumeurs hétérogènes au niveau moléculaire [50, 51]. La description de profils d'expression ARN multigéniques a permis, au cours de ces dernières années, à la fois de mieux catégoriser des sous-types et de mieux définir le pronostic voire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [52].

Plusieurs tests génomiques ont ainsi été développés depuis 12 ans dans le but d'améliorer l'information pronostique au-delà de celle proposée par les variables clinico-pathologiques classiques. Certains de ces tests sont actuellement disponibles en clinique, en particulier chez les

patientes dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux (RH+). Les données disponibles suggèrent que l'information produite à partir des tests génomiques a entraîné un changement dans la prise de décision de chimiothérapie adjuvante dans environ 25-30 % des cas [53, 54].

Un test commercial immunohistochimique incluant une évaluation de la prolifération est disponible, IHC4™ (Genoptics) [55], qui en fait utilise des marqueurs individuels (ER, PR, Her2 et Ki67). Nous ne développerons donc pas la valeur de ce test (cf. marqueurs individuels).

Nous n'aborderons pas Mammostrat™, un test immunohistochimique de risque résiduel chez les patientes recevant une hormonothérapie, mais qui n'évalue pas la prolifération [56].

Les six tests génomiques (ARN) pronostiques +/- prédictifs publiés de façon détaillée et disponibles pour la clinique sont Oncotype Dx™ [57-60], MammaPrint® [61-64], Genomic Grade index (PCR-GG®) [65, 66], PAM50 (ROR-S™) [67, 68], Breast Cancer Index (TBCI™) [69], et EndoPredict® [70, 71]. L'ensemble de ces tests inclut une évaluation de la prolifération, dont le poids pronostique est variable d'un test à l'autre. La plupart de ces tests ont été développés uniquement dans les cancers du sein RH+ (OncotypeDX, Endopredict, Breast Cancer Index) ou essentiellement dans cette situation (MapquantDX), alors que MammaPrint a été initialement développé pour tous cancers du sein localisés, de même que PAM50 bien sûr, qui classe les cancers en sous-types moléculaires. Ces tests sont essentiellement pronostiques et surtout dans les 5 premières années suivant le traitement, ce qui conditionne leur utilisation potentielle pour une décision de chimiothérapie.

OncotypeDX™ est largement utilisé et pris en charge aux États-Unis mais aussi dans d'assez nombreux pays hors Europe. Sa prise en charge est émergente en Europe dans plusieurs pays. MammaPrint® est utilisé en routine et pris en charge aux Pays-Bas. Endopredict® est utilisé et pris en charge par l'assurance maladie en Autriche et en Allemagne depuis 2012. En France, aucun de ces tests n'est encore pris en charge en raison d'un niveau de preuve considéré jusqu'alors comme insuffisant (Ib maximum).

Une abondante littérature est disponible concernant ces tests. Une des références récentes analysant leur valeur médicale et scientifique respective est l'évaluation par le groupe d'experts IMPAKT (86) selon une méthodologie bien clarifiée (critères EGAPP) [24]. Un résumé des données disponibles est proposé ci-après sous forme de tableau synthétique.

On insistera sur la bonne qualité analytique globale de certains de ces tests en termes de reproductibilité, et le développement récent fort et emblématique des tests accessibles en paraffine et décentralisables, réalisables sur des plateformes locales des centres.

Tableau 1

Test	Méthode	Modèle industriel	Situation évaluée	End point	Valeur prédictive (chimio)	Nb publications originales	Nb patients concernés	Nb publications d'essais randomisés	Nb modèles multivariés réalisés	Nb modèles multivariés incluant Ki67	Essais cliniques prospectifs
Oncotype DX™	RT-PCR sur paraffine	100 % centralisé (Californie)	RH+ N-	Survie sans métastase 10 ans	Oui convaincante	21	6033	5	12	12	TAILOR X N-Rxponder 1-3N+
Mammaprint®	DNA array sur tissu frais ou paraffine	100 % centralisé (Amsterdam)	Tous cancers N-1-3 N+ ?	Survie sans métastase 10 ans	Non	15	2440	0	13	0	Mindact N-et 1-3 N+
Endopredict®	RT-PCR sur paraffine plateformes	Décentralisé sur locales	RH+ N- post ménopause	Survie sans métastase 10 ans	Non	5	2666	2	2	2	-
PAM50 (ROR-S™)	RT-PCR sur paraffine	Décentralisé sur plateformes locales	Tous cancers	Survie sans métastase 10 ans	Non	2	1496	0	2	0	-
Breast Cancer Index™	RT-PCR sur paraffine	100 % centralisé	RH+ N-	Survie sans rechute 10 ans	Non	2	853	1	2	0	-
PCR-GG® (ex MapquantDX®, grade génomique)	RT-PCR sur tissu frais ou paraffine	100 % centralisé actuellement	Tous cancers	Survie sans rechute	Non	5	1841	0	4	1	-

On éclairera un nombre de limitations des résultats dans une optique de pratique clinique :

- Les populations cibles réelles ne sont pas toujours claires : le niveau de validation peut être bon dans les cancers N- et très médiocre dans les N+ par exemple. Globalement, aucun des tests disponibles n'a à ce jour un niveau de preuve suffisant pour être utilisé dans un cancer du sein N+ [57, 72].
- Les critères principaux ont parfois varié au fil du temps des validations successives : survie sans rechute puis sans métastases... Le niveau de risque imputé haut/intermédiaire/bas a pu varier également au fil du temps pour un test donné (exemple OncotypeDX™).
- Pour la plupart des tests, la valeur ajoutée par rapport aux variables clinico-pathologiques standards disponibles est mal évaluée la plupart du temps (hormis quelques publications récentes comme celle concernant OncotypeDX et Endopredict par exemple), et les résultats d'études prospectives posant cette question ne sont pas encore disponibles [73]. Cependant une validation prospective de chacun de ces tests ne sera pas possible !

- L'hétérogénéité tumorale n'est pas prise en compte dans la plupart de ces tests, de même que les formes rares de cancer du sein. Ces tests ne peuvent être utilisés en cas de cancers multicentriques, jamais évalués à ce jour.
- Enfin, pour les tests classant la population en 3 catégories comme OncotypeDX, les décisions dans les catégories intermédiaires peuvent rester difficiles (en attendant les résultats de l'étude prospective TAILORX).

Au final, le groupe d'experts IMPAKT(86) a jugé convaincants, en termes de validité analytique et clinique, OncotypeDX™ et Mammaprint®. Les autres tests étaient adéquats en termes de validité clinique mais TBCI, Endopredict et PAM50 étaient jugés inadéquats en termes de validité analytique. Il est à noter que depuis lors, plusieurs études de validation analytique d'Endopredict, démontrant en particulier la faisabilité décentralisée (N = 2), ont été publiées [70, 71].

Aucun des tests n'était déclaré convaincant en matière d'utilité clinique, en particulier en l'absence de démonstration définitive de l'apport dans les situations décisionnelles difficiles, et en l'absence de résultats d'essais prospectifs.

SITUATIONS DÉCISIONNELLES DIFFICILES ET ENQUÊTE DE PRATIQUES

S. DELALOGÉ (Villejuif)

Nous avons mené une enquête internet auprès de tous les médecins pratiquant la sénologie en France et inscrits au congrès « Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence » dans les dernières années, afin d'évaluer le niveau d'hétérogénéité des décisions thérapeutiques en situation adjuvante (chimiothérapie ou pas) dans un certain nombre de cas cliniques spécifiques.

Les résultats seront exposés lors de la conférence de janvier 2013.

Les cas proposés étaient les suivants avec les questions ci-dessous :

- *patiente de 58 ans, carcinome canalaire infiltrant de 22 mm, grade 2 (3-2-1), RO 80 %, RP 60 %, KI67 18 %, HER2-, 2 GS-*
- *patiente de 58 ans, carcinome lobulaire infiltrant, 40 mm, grade 2 (3-2-1), RO 90 %, RP 80 %, KI67 4 %, HER2-, 12 N-*
- *patiente de 48 ans, carcinome canalaire infiltrant, 18 mm, grade 2 (2-2-2), RO 80 %, RP -, KI67 18 %, HER2-, pN1mi/12*
- *patiente de 52 ans, carcinome canalaire infiltrant, 18 mm, grade 1 (2-2-1), RO 80 %, RP 30 %, KI67 8 %, 2pN+/12*

1. *Retenez-vous l'indication d'une chimiothérapie adjuvante avec les informations dont vous disposez ?*

OUI/NON

2. *Pour prendre votre décision, avez-vous suivi un référentiel ?*

OUI/NON

Référentiel local

Référentiel régional

Référentiel national (INCa, Saint-Paul-de-Vence)

Référentiel international (NCCN, ESMO, AGO, NICE...)

Autre

3. *Quel est votre niveau de certitude quant à la décision que vous avez prise ?*

1 à 5

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE L'UTILISATION DE BIOMARQUEURS DÉCISIONNELS

KÉVIN ZARCA (Paris)

Les évaluations économiques des produits de santé prennent une place croissante dans la prise de décision des autorités de santé. À ce titre, il est intéressant de noter que le 4 octobre 2012 est paru au Journal officiel, un décret imposant aux industriels de produits ou technologies de santé de fournir des données médico-économiques au moment du dépôt de la demande d'inscription au remboursement ou lors de son renouvellement. Ainsi, à partir du 4 octobre 2013, l'inscription ou la réinscription sur les listes de remboursement sera conditionnée à l'évaluation médico-économique du produit de santé par la commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la HAS lorsque :

- l'amélioration du service médical rendu ou du service attendu est majeure, importante ou modérée,
- un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie est possible.

Pour cette évaluation, l'industriel devra fournir à la CEESP et au comité économique des produits de santé (CEPS) les études médico-économiques qu'il aura réalisées.

Lorsqu'on parle d'évaluation économique de produits de santé (ou évaluation médico-économique, bien que le terme soit en désuétude), deux notions fondamentales sont à distinguer [74] :

- l'évaluation économique à proprement parler, visant l'efficacité du système de santé à partir de l'identification des options thérapeutiques les plus coût-efficaces. Elle débouche sur une hiérarchie des options alternatives en fonction de leur efficacité (plus précisément leur ratio coût-efficacité incrémental) ; cela dans le but de désigner les options thérapeutiques optimales du point de vue de l'utilisation des ressources collectives ;
- l'analyse d'impact budgétaire qui se limite au bilan des coûts positifs et négatifs supportés par une institution du fait d'une innovation médicale ; la question n'est pas celle de l'efficacité mais celle de la capacité de payer.

Dans une démarche de transparence, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié en 2011 un document de référence pour l'évaluation économique [75]. Dans ce document, la HAS nous indique que les évaluations économiques réalisées dans d'autres pays, où la prise en charge et les coûts sont différents de la France, ne peuvent pas être

extrapolées à notre pays. Ainsi, de nombreuses évaluations économiques des biomarqueurs ont été publiées dans le monde [76-81], mais à ce jour, la seule étude publiée à partir de données françaises, et donc valable pour les autorités, est l'étude de Vataire *et coll.* [82], à partir d'une étude préalable de coût de la chimiothérapie [83]. Cette étude montre que lorsqu'on se place du point de vue de l'assurance maladie, le test Oncotype DX permet non seulement d'améliorer la qualité de vie des patientes ayant un cancer du sein de stade précoce, ER+, HER2-, N-, mais en plus de réaliser des économies à long terme.

Il est maintenant nécessaire de réaliser l'analyse d'impact budgétaire. Il est fort probable que cette analyse d'impact budgétaire montre que le surcoût engendré par ce test soit contrebalancé à court terme par les chimiothérapies évitées. Le choix du profil des patientes concernées par le test impactera évidemment les résultats de cette analyse.

Toutefois, il est possible qu'émerge un obstacle, inattendu, non directement lié à ce produit, mais lié à la problématique propre aux biomarqueurs et aux signatures génomiques : la médecine personnalisée est sans nul doute l'avenir de la cancérologie et suscite un grand engouement, aussi bien de la part des cliniciens et des chercheurs que des industriels. Les autorités de santé, en revanche, la voient arriver avec réticence. En effet, leur grande crainte est la subdivision de pathologies fréquentes, avec un seul traitement suboptimal, mais à coût acceptable, en pathologies rares avec de nombreux traitements extrêmement coûteux justifiés par le coût de développement du médicament (nous pouvons donner à titre d'exemple le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, prévalence : 2/1 000 000 [84], coût : 250 000 € par an [85]). Il est nécessaire de bien avoir en tête cette problématique pour anticiper les obstacles à la diffusion massive de tests de signature génomiques et de traitements personnalisés qui vont émerger dans un futur proche.

Déclaration publique d'intérêt

L'ensemble des auteurs des recommandations de Saint-Paul-de-Vence ont déclaré leurs conflits d'intérêts auprès des organisateurs de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence 2013.

Bibliographie

- [1] Daidone MG, Silvestrini R. Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001(30):27-35.
- [2] von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013 Feb;25(1):66-73.
- [3] van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol* 2004 Jul;57(7):675-81.
- [4] Habashy HO, Powe DG, Abdel-Fatah TM, Gee JM, Nicholson RI, Green AR *et al.* A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. *Histopathology* 2012 May;60(6):854-63.
- [5] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1736-47.
- [6] Beresford MJ, Stott D, Makris A. Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 May;109(2):337-42.
- [7] Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 1;23(28):7212-20.
- [8] Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, Turner N, Ferguson T, O'Neill S *et al.* Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br J Cancer* 2012 May 22;106(11):1760-5.
- [9] Stadler ZK, Come SE. Review of gene-expression profiling and its clinical use in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan; 69(1):1-11.
- [10] Gokmen-Polar Y, Badve S. Molecular profiling assays in breast cancer: are we ready for prime time? *Oncology (Williston Park)* 2012 Apr;26(4):350-7, 61.
- [11] Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. *Oncologist* 2010;15(5):447-56.
- [12] Metzger Filho O, Ignatiadis M, Sotiriou C. Genomic Grade Index: An important tool for assessing breast cancer tumor grade and prognosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 Jan;77(1):20-9.
- [13] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell (Research Support, N.I.H., Extramural Review)* 2011 Mar 4;144(5):646-74.
- [14] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) 2003 Apr 1;100(7):3983-8.
- [15] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer (Research Support, Non-U.S. Gov't Review)* 2008 Oct;8(10):755-68.
- [16] Heppner G. Tumor heterogeneity. *Cancer Research* 1984;44:2259-65.
- [17] Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT *et al.* Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 Aug 3;96(16):9212-7.
- [18] Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC *et al.* The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature (Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-US Gov't)* 2012 Jun 21;486(7403):400-4.
- [19] Ding L, Ellis MJ, Li S, Larson DE, Chen K, Wallis JW *et al.* Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature* 2010 Apr 15;464(7291):999-1005.
- [20] Gerlinger M, Rowan A, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E *et al.* Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883-92.
- [21] Navin N, Kendall J, Troge J, Andrews P, Rodgers L, McIndoo J *et al.* Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature* 2011 Apr 7;472(7341):90-4.

- [22] Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, Alexandrov LB, Greenman CD, Lau KW *et al.* The life history of 21 breast cancers. *Cell* 2012 May 25;149(5):994-1007.
- [23] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009 Nov 4;101(21):1446-52.
- [24] 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 Jan;11(1):3-14.
- [25] Azim HA. *Ann Oncol* 2012;23 (2):ii19 (4O_PR).
- [26] Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A *et al.* Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012 Dec;23(12):2997-3006.
- [27] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983 Jan 15;31(1):13-20.
- [28] Bullwinkel J, Baron-Luhr B, Ludemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol* 2006 Mar;206(3):624-35.
- [29] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):174-83.
- [30] Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer* 2010 Dec;17(4):R245-62.
- [31] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J *et al.* Assessment of ki67 in breast cancer: recommendations from the international ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
- [32] Luporsi E, Andre F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F *et al.* Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Apr;132(3):895-915.
- [33] Sheri A, Dowsett M. Developments in Ki67 and other biomarkers for treatment decision making in breast cancer. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(10):x219-27.
- [34] Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M *et al.* International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fourth symposium on primary systemic therapy in the management of operable breast cancer, cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43):147-51.
- [35] Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, Maffini F, Maiorano E, Colleoni M *et al.* Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008 Feb 6;100(3):207-12.
- [36] Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P *et al.* Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008 Dec 1;26(34):5569-75.
- [37] Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
- [38] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 May 20;101(10):736-50.
- [39] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R *et al.* Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Jan 17;99(2):167-70.
- [40] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008 Oct 1;100(19):1380-8.
- [41] Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS *et al.* The prognostic

significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Jul;116(1):53-68.

[42] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L *et al.* Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011 Nov;12(12):1101-8.

[43] Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A *et al.* Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013 Jan;14(1):72-80.

[44] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C *et al.* Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10;27(8):1168-76.

[45] Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M *et al.* BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010 Aug 1;16(15):3988-97.

[46] Coudert B, Asselain B, Campone M, Spielmann M, Machiels JP, Penault-Llorca F *et al.* Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial. *Oncologist* 2012;17(7):900-9.

[47] Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V *et al.* Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jun 10;27(17):2809-15.

[48] Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A *et al.* How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS ONE* 2012;7(5):e37379.

[49] Penault-Llorca F *et al.* Interpathologists discrepancies in Ki67 assessment in the PACS01 trial: An independent prognosis factor. *J Clin Oncol* 2012;30:suppl; abstr 543.

[50] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.

[51] 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 USA* 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

[52] Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Sep 2;100(18):10393-8.

[53] Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, Prindiville S, Cordes R, Soballe PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol* 2009 May 1;99(6):319-23.

[54] Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J *et al.* Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010 Apr 1;28(10):1671-6.

[55] 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 Nov 10;29(32):4273-8.

[56] Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG *et al.* Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011 May 24;104(11):1762-9.

[57] 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 Jan;11(1):55-65.

[58] 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 Jun; 53(6):1084-91.
- [59] Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
- [60] 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 Aug 10;24(23):3726-34.
- [61] Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJ *et al.* Identification of a low-risk subgroup of HER2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer* 2010 Dec 7;103(12):1788-93.
- [62] 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 Sep 6;98(17):1183-92.
- [63] 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 Dec 19;347(25):1999-2009.
- [64] 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 Jan 31;415(6871):530-6.
- [65] Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C *et al.* Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007 Apr 1;25(10):1239-46.
- [66] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006 Feb 15;98(4):262-72.
- [67] Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T *et al.* A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010 Nov 1;16(21):5222-32.
- [68] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10;27(8):1160-7.
- [69] Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H *et al.* Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5):R98.
- [70] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF *et al.* A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011 Sep 15;17(18):6012-20.
- [71] Kronenwett R, Bohmann K, Prinzel J, Sinn BV, Haufe F, Roth C *et al.* Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer* 2012;12:456.
- [72] Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri 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 Jul;116(2):295-302.
- [73] Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Cragger 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 Nov 20;29(33):4365-72.
- [74] Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire [Internet]. Available from: http://www.ces-asso.org/docs/Rapport_AIB.pdf
- [75] Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique de la HAS [Internet]. 2011; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique.pdf
- [76] Blohmer JU, Rezaei M, Kummel S, Kuhn T, Warm M, Friedrichs K *et al.* Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *J Med Econ* 2013;16(1):30-40.
- [77] 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 Jun-Jul;13(4):381-7.

[78] 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 Jun;127(3):739-49.

[79] 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 Jan 4;104(1):56-66.

[80] 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 Jun;133(3):1115-23.

[81] Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer* 2012 Oct 15;118(20):5163-70.

[82] Vataire AL, Laas E, Aballea S, Gligorov J, Rouzier R, Chereau E. Cost-effectiveness of a chemotherapy predictive test. *Bull Cancer* 2012 Oct;99(10):907-14.

[83] Laas E, Vataire AL, Aballea S, Valentine W, Gligorov J, Chereau E *et al.* Evaluation of the costs and resource use associated with adjuvant chemotherapy for breast cancer in France. *J Med Econ* 2012;15(6):1167-75.

[84] Orphanet. Hémoglobinurie paroxystique nocturne (Internet). 2012; Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=447.

[85] SOLIRIS 300MG/30ML SOL INJ FL 30ML - Monographie spécialité. 2012; Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21952&info=ADMIN>.

