



Tests génomique « réalité ou esbrouffe »

les tests génomiques vont ils modifier nos pratiques ?

S. Giacchetti

*Centre des maladies du sein
Hôpital Saint Louis, Paris*

Problème

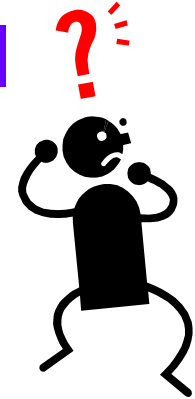
- 53000 nouveaux cas de cancers du sein
- Cancers du sein stade 1 ou 2 (T1-T2 N-) plus fréquents.
 - 80 % sont RE+ (~34000 patientes)
 - ~ 100 % reçoivent hormonothérapie ¹
- Cependant...20 % des patientes ayant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire RECHUTERONT à 10 ans = 6800 patientes en France/an



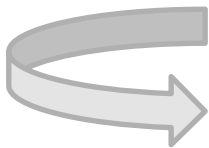
Diminution des rechutes par la chimiothérapie adjuvante ²

- ⇐ Quelles sont les patientes à haut risque de rechute
- ⇐ Quelles sont celles qui bénéficieront le plus de la chimiothérapie adjuvante

Savoir qui traiter et à partir de quel niveau de risque



- **Sur-traitons nous nos patientes ? Probablement ,**
- **Pourquoi?**
 - La récurrence est grave
 - Le bénéfice au niveau d'une population est réel, est difficile
- **Evaluation du risque (facteurs pronostiques)**
- **Evaluation du bénéfice du traitement (facteurs prédictifs)**



l'appréciation individuelle difficile

Facteurs pronostiques classiques

- Âge
- Taille tumeur
- Envahissement ganglionnaire
- Grade
- RE
- RP
- Ki67
- Emboles vasculaires
- HER2
- p53



Facteurs prédictifs de réponse au traitement

- Grade
- RE
- RP
- HER2

Sont ils suffisants pour ne pas « sur traiter » des patientes ou au contraire les sous traiter ?

Facteurs pronostiques 2014

Actuellement 70% des malades N- et 40 à 50% des malades N+ sont guéries par la chirurgie et la radiothérapie, or la majorité d'entre elles seront traitées par chimiothérapie et/ou hormonothérapie faute de facteurs pronostiques suffisants

Mme B

- 42 ans
- Tumeur de 10mm, SBR 2, RE 98% +++ , RP ++ 30%, HER2 neg, KI67 25%
- 1GS neg



Que lui proposez vous?

Chimiothérapie

Hormonothérapie

Quel traitement adjuvant proposez-vous ?

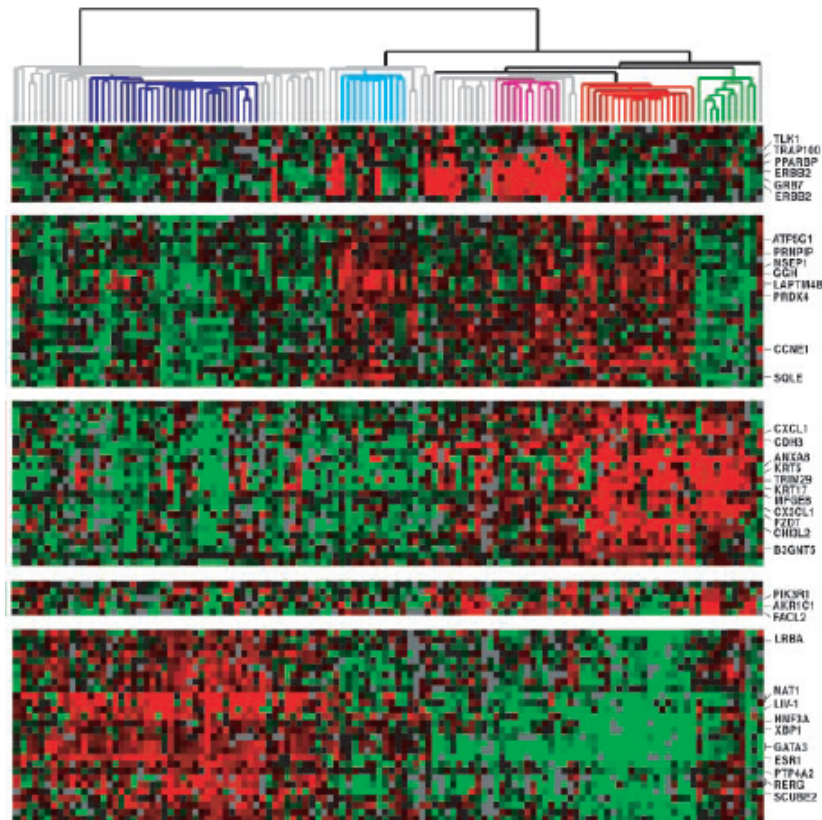
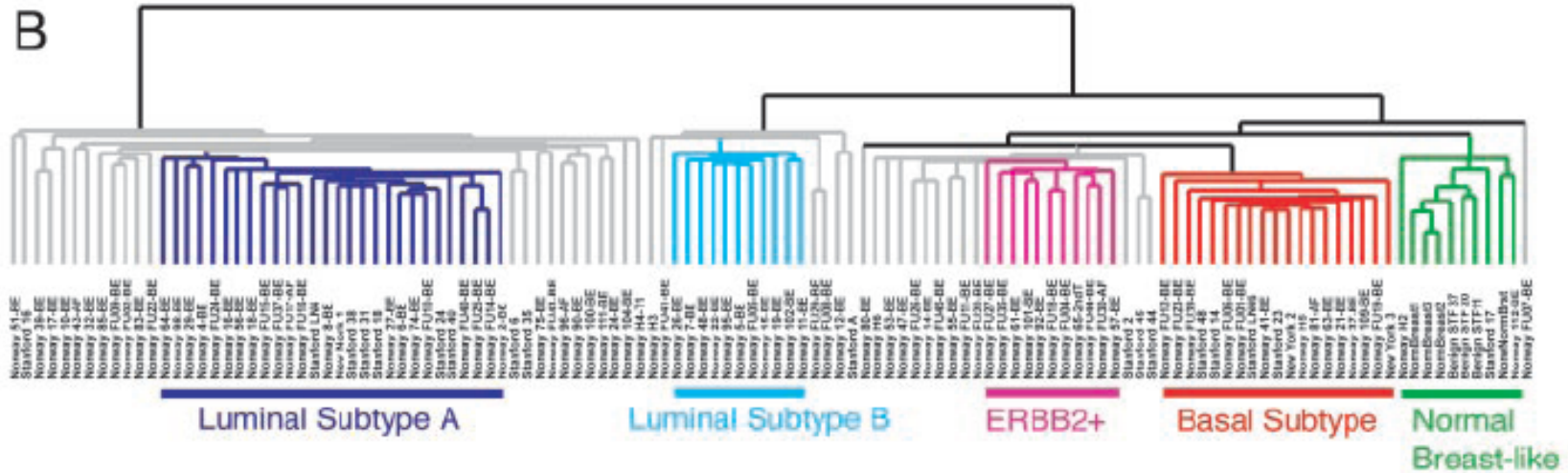
- Aucun
- Hormonothérapie seule : tamoxifène
- Hormonothérapie seule : aLHRH + exemestane
- Chimiothérapie (anthracyclines) + hormonothérapie (tamoxifène)
- Chimiothérapie (3FEC 100 + 3 D ou équivalent) + hormonothérapie (tamoxifène)
- RCP



Génomique

- Seule l'étude d'un grand nombre de paramètres moléculaires rend compte du phénotype et de l'évolutivité de chaque tumeur.
- Ces dernières années les techniques utilisant des puces à ADN se sont développées. Elles permettent l'étude de milliers de gènes au niveau d'un échantillon tumoral et l'obtention d'un profil d'expression génique

Ces analyses génomiques ont mis en évidence que le cancer du sein correspond à 4 classes moléculaires distinctes



Chacune de ces classes correspond à un pronostic et une sensibilité aux thérapies distinctes

PNAS 2003
Sorlie et al

Classes moléculaires

- Les cancers du sein de type basal: RE neg, HER2 neg, forte altérations de la réparation de l'ADN, sensibles à la chimiothérapie
- Les cancers du sein HER2 +++, fort risque de rechute, sensibles aux anti HER2 et à la chimiothérapie
- Cancers luminaux A et B , les B sont de pronostic plus défavorable/A
 - Analyses bioinformatiques plus fines portant sur les voies moléculaires fonctionnelles → luminal B: enrichissement en gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (



Tests permettant de distinguer les cancers du sein luminal A et B: signatures génomiques

**Recherche de signatures
moléculaires prédictives de la
rechute**

Génomique

- Seule l'étude d'un grand nombre de paramètres moléculaires rend compte du phénotype et de l'évolutivité de chaque tumeur.
- Ces dernières années les techniques utilisant des puces à ADN se sont développées. Elles permettent l'étude de milliers de gènes au niveau d'un échantillon tumoral et l'obtention d'un profil d'expression génique

Signatures Génomiques

- Signature génomique correspond à une sélection de gènes permettant de mieux appréhender le pronostic et/ou de prédire une réponse au traitement
- Ces tests permettent de « s'amender » des difficultés technique liées à l'utilisation des puces à ADN (matériel congelé ou frais)

Les données

L' Oncotype DX®

- Technique de RT-PCR qui utilise du tissu tumoral fixé et traité en paraffine (ARN)
- 250 gènes
 - ont été sélectionnée à partir de données de la littérature (gènes candidats)
 - Testés sur les tumeurs du sein de 447 patientes traitées dans 3 études indépendantes
 - Corrélation entre ces gènes et la rechute

| Etudes | N | Ganglions | ER status | Treatment |
|---|-----|---------------------|-----------|---------------------------------------|
| NSABP B-20 | 233 | N- | ER+ | Tamoxifen (100%) vs rien |
| Rush University, Chicago, IL | 78 | ≥ 10 positive nodes | ER+/- | Tamoxifen (54%) Chemotherapy (80%) |
| Providence St. Joseph's Hospital, Burbank, CA | 136 | N+/- | ER+/- | Tamoxifen (41%) Chemotherapy (39%) |



A partir de ces études, 21 genes sont sélectionnés

Paik S, et al. SABCs 2003. Abstract 16.

Cobleigh MA, et al. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8623-8631.

Esteban J, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22: abstract 3416.

Oncotype DX, 16 gènes d'intérêt et 5 gènes de référence (expression stable)



Etablissement d'un score de référence

-**BCL2** : anti-apoptotique / induite par ER+
-**Scube 2** : angiogénèse ? invasion ?

-**STK15** = Aurora A kinase, ser/thr K phase G2-> M
-**Survivin** : anti apoptotique
-**Cyclin B**: cycle
-**MYBL2** : FT interagit Rb, en amont cyclin A

-**GRB7** : prot adaptatrice domaine SH2

-**Stromelysin** MMPProtéinase
-**Cathepsin L2** : protéinase

-**CD68** : fixation sélectine / Scavenger receptors
-**BAG1**: proteosomal protein, apoptose ?
-**Gluthathione-S-transferase Mu1** : métab/ détox

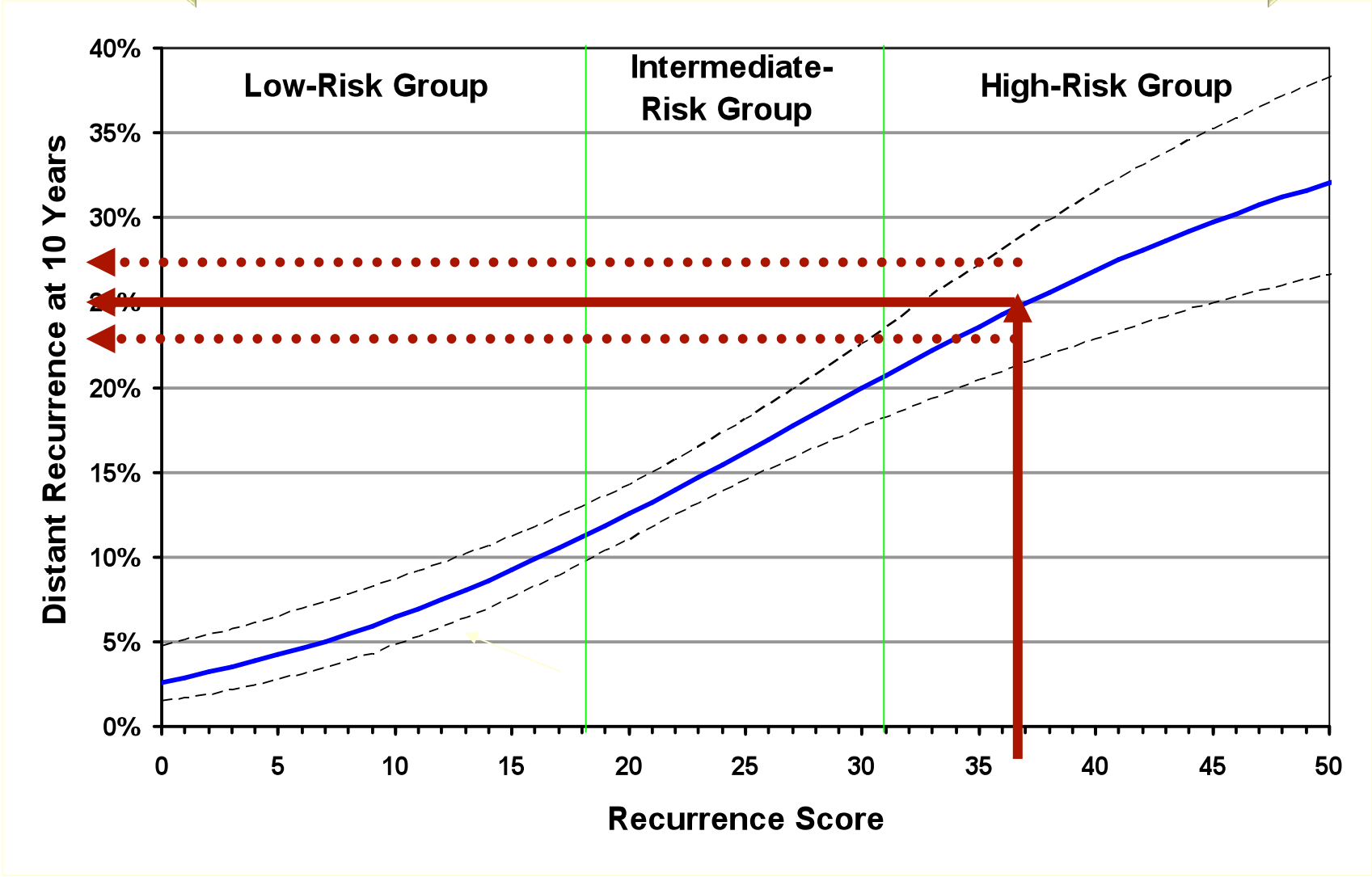
Gènes de référence ou de *house-keeping*

L' oncoType DX

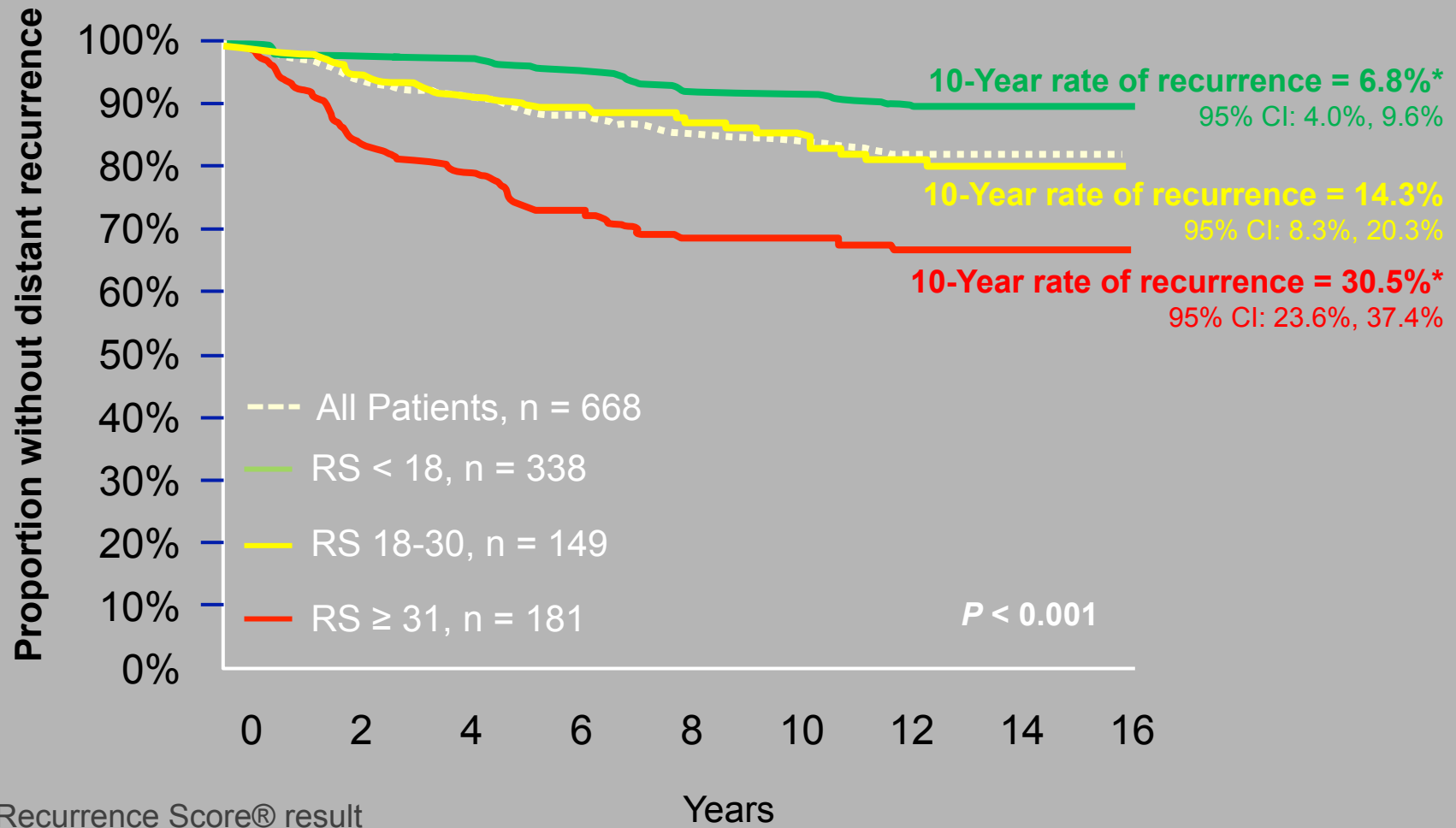
- Testé dans 2 études rétrospectives-prospectives (matériel collecté dans des études prospectives randomisées)
- Objectif: validation prospective du Recurrence Score[®] comme facteur prédictif de la rechute chez des patientes ayant un cancer du sein RE+ , N-;
 - NSABP B-14 (Tam vs placebo)
 - NSABP B-20 (Tam vs CMF + tam)
- Patientes traitées par:
 - Placébo = 335
 - 895 tamoxifène seul
 - 425 chimio + hormono

Le Recurrence Score , valeur pronostique

VALEUR BIOLOGIQUE CONTINUE



OncoType DX[®] Validation clinique, NSABP B-14, Rechute à distance



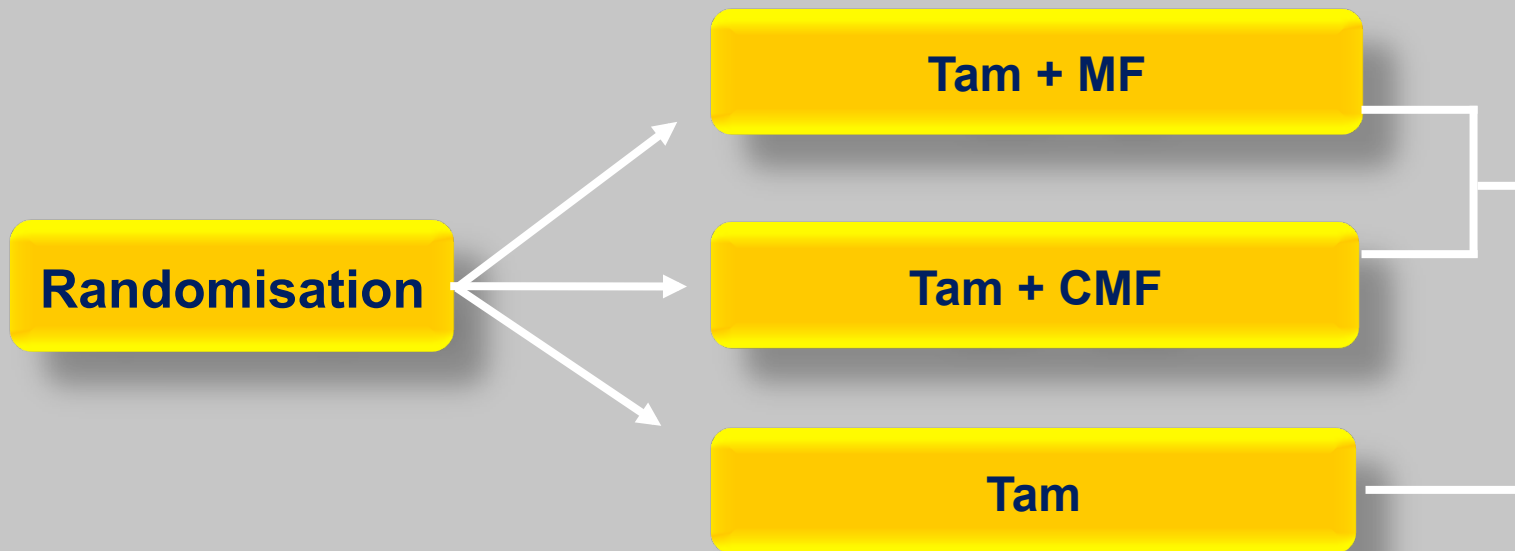
*10-Year distant recurrence comparison between low- and high-risk groups: $P < 0.001$

Etude multivariée

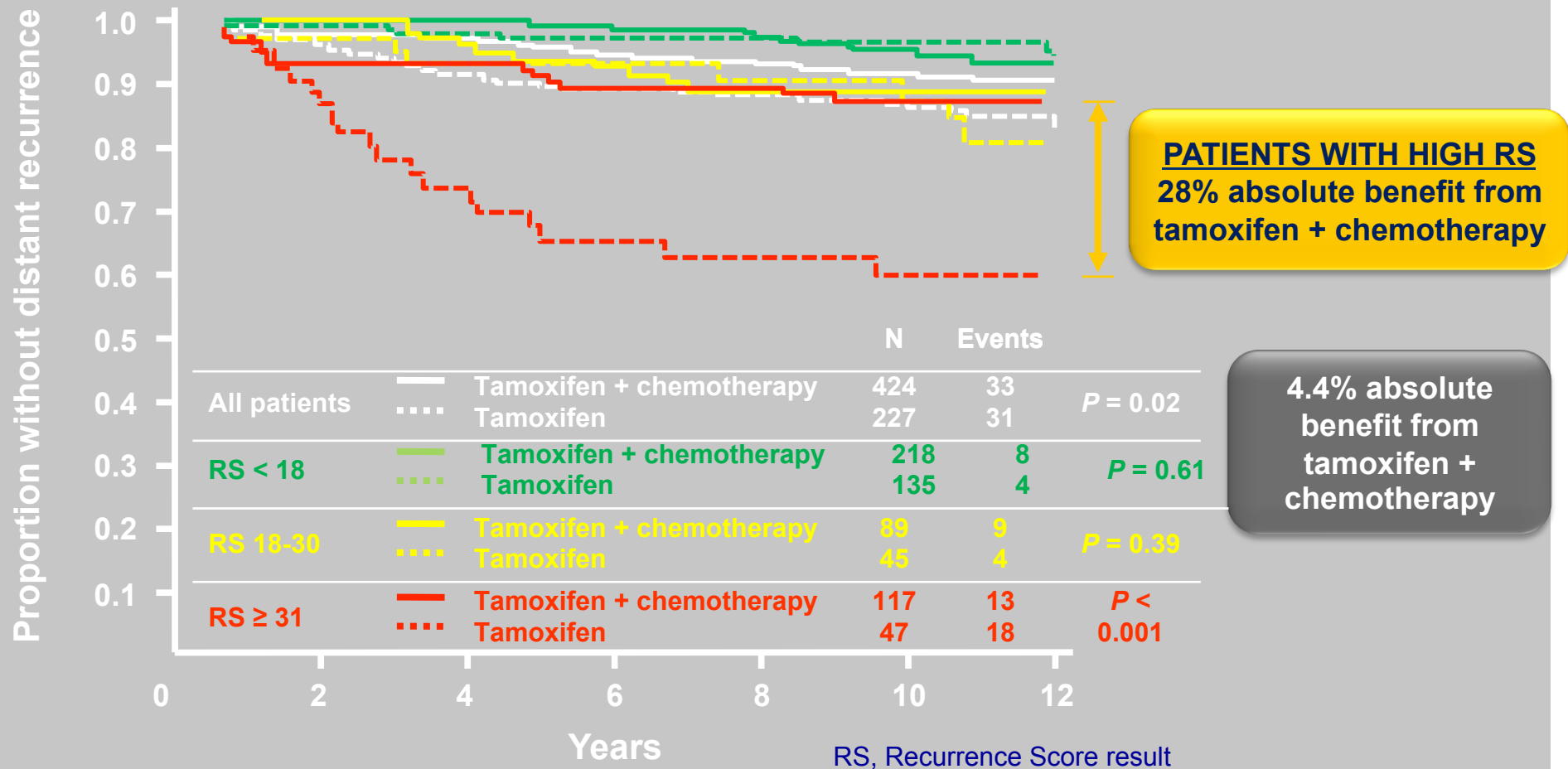
- Le RS est indépendant des autres facteurs pronostiques classique (grade, taille tumorale, âge)

Oncotype DX, Validation clinique: NSABP B-20

- Objectif: Relation entre RS et le bénéfice de la chimiothérapie chez des patientes N- RE+



Recurrence Score élevé est corrélé à un bénéfice plus important de la chimiothérapie (NSABP B-20)



Analyse multivariée: Recurrence score est le facteur prédictif le plus fort de l'efficacité de la chimiothérapie

| Variable | Assessable B20 Patients (n = 651) | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|------|
| | HR | Lower 95% | Upper 95% | P |
| Recurrence Score | 0.32 | 0.11 | 0.94 | .038 |
| Age ≥50 yrs | 2.02 | 0.75 | 5.47 | .162 |
| Tumor size >2 cm | 1.34 | 0.49 | 3.68 | .569 |
| Quantitative ER ≥50 | 1.96 | 0.73 | 5.30 | .183 |
| Quantitative PR ≥50 | 1.87 | 0.70 | 4.97 | .214 |
| Grade site | | | | |
| Poor | 0.27 | 0.02 | 3.01 | .284 |
| Moderate | 0.60 | 0.06 | 6.42 | .672 |
| Grade, pathologist A | | | | |
| Poor | 0.73 | 0.19 | 2.89 | .657 |
| Moderate | 1.04 | 0.23 | 4.58 | .963 |
| Grade, pathologist B | | | | |
| Poor | 0.32 | 0.06 | 1.77 | .192 |
| Moderate | 0.36 | 0.06 | 2.03 | .244 |

Oncotype DX chez les patientes RH+ , N+

| Study | Type | Nodal status | No. of patients |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| TransATAC ¹ | Prospective Tam vs anastrozole | Node positive Node negative | 1231 |
| SWOG 8814 ² | Prospective Tam vs CAF → Tam | Node positive | 367 |
| ECOG 2197 ³ | Prospective AC vs AT | Node positive Node negative | 465 |

Total N+ patients in all three studies =905

1. Dowsett M, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1829-1834.
2. Albain KS, et al. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
3. Goldstein LJ, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:4063-4071.

Trans ATAC Study Overview

ATAC study population (N = 9366)

Tamoxifen

Anastrozole

Tamoxifen + Anastrozole

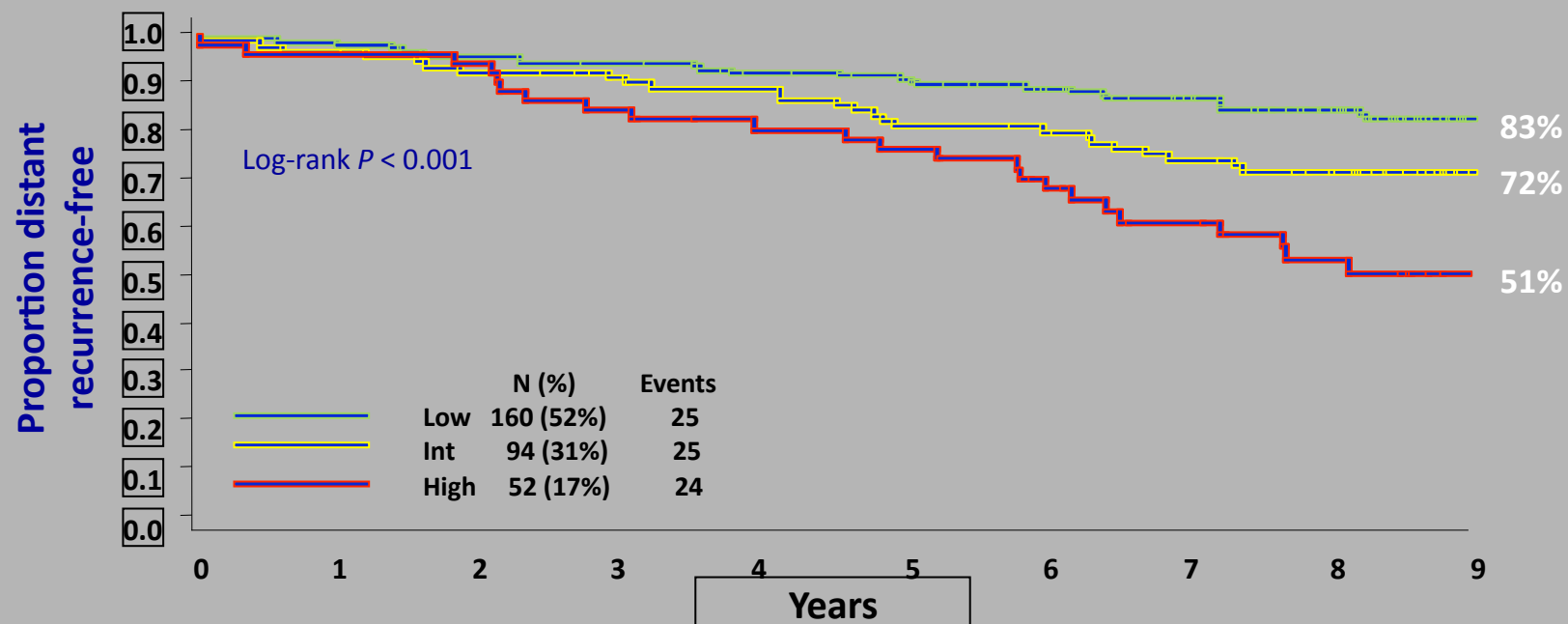
Objectif principal: intérêt de l'oncotype DX pour prédire la rechute (age, grade, taille tumorale, traitement) chez patientes N- RH+

- Secondary analyses:

- Determine whether the relationship between continuous Recurrence Score[®] result and time to distant recurrence differs by nodal status or treatment arm
- Determine the relationship of predefined Recurrence Score groups with time to distant recurrence by nodal status and treatment arm
- Evaluate whether Recurrence Score result adds to the Adjuvant! Online estimate of risk

Trans ATAC: Recurrence Score[®] Value Is Prognostic in Node-Positive Patients

Node+ (n = 306; both treatment arms)



| Recurrence Score group | Hazard ratio* (95% CI) |
|------------------------|------------------------|
| High vs Low | 2.7 (1.5-5.1) |
| Int vs Low | 1.8 (1.0-3.2) |

SWOG 8814: Oncotype DX[®] validation clinique chez N

+

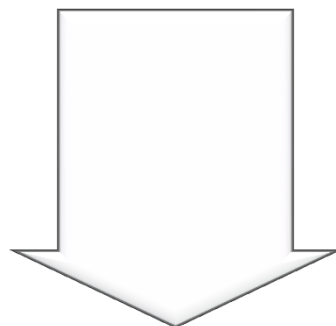
SWOG 8814

Postmenopausal, node-positive,
ER-positive breast cancer
N = 1477

Tamoxifen
× 5 yrs
n = 361

CAF × 6
+ tamoxifen
n = 550

CAF × 6
→ tamoxifen
n = 566



Superior disease-free survival
and overall survival over 10 years

SUB ANALYSIS

Patients with samples (n = 666)

RT-PCR obtained (n = 601)

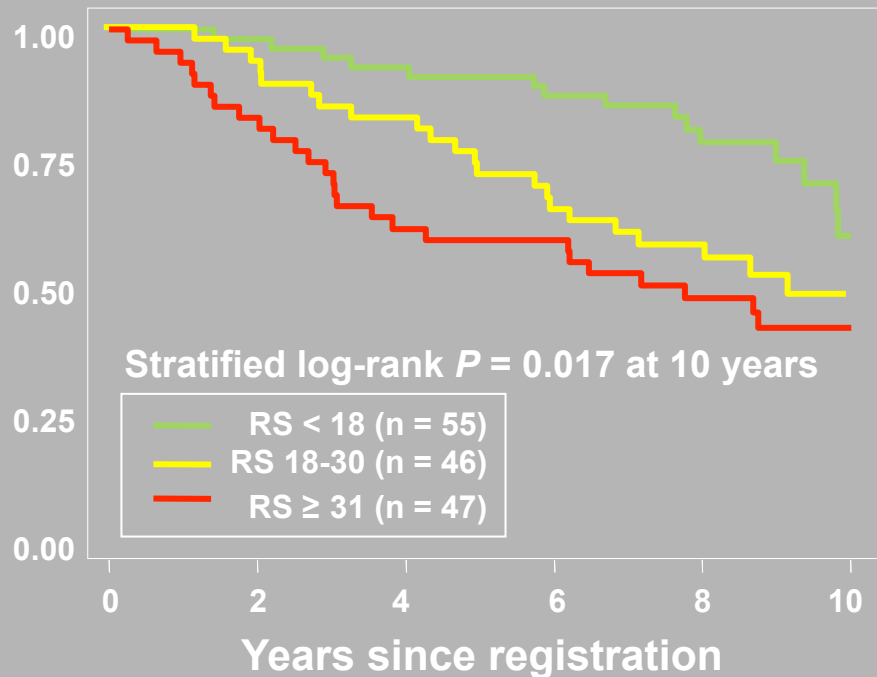
- Tamoxifen alone (n = 148)
- CAF + T (n = 243)
- CAF → T (n = 219)

Sample for primary analysis

- 148 + 219 = 367
(40% of parent trial)

Résultats: Recurrence Score[®] Result est pronostic chez les N+ (Tamoxifen Arm)

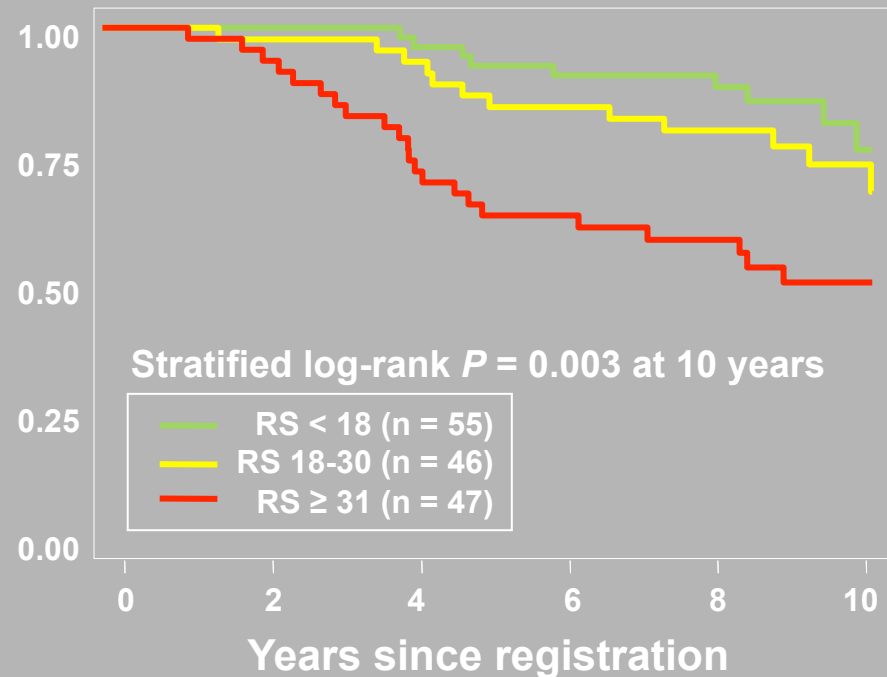
DFS by risk group
(tamoxifen-alone arm)



10-Year DFS: 60%, 49%, 43%

RS, Recurrence Score result

OS by risk group
(tamoxifen-alone arm)

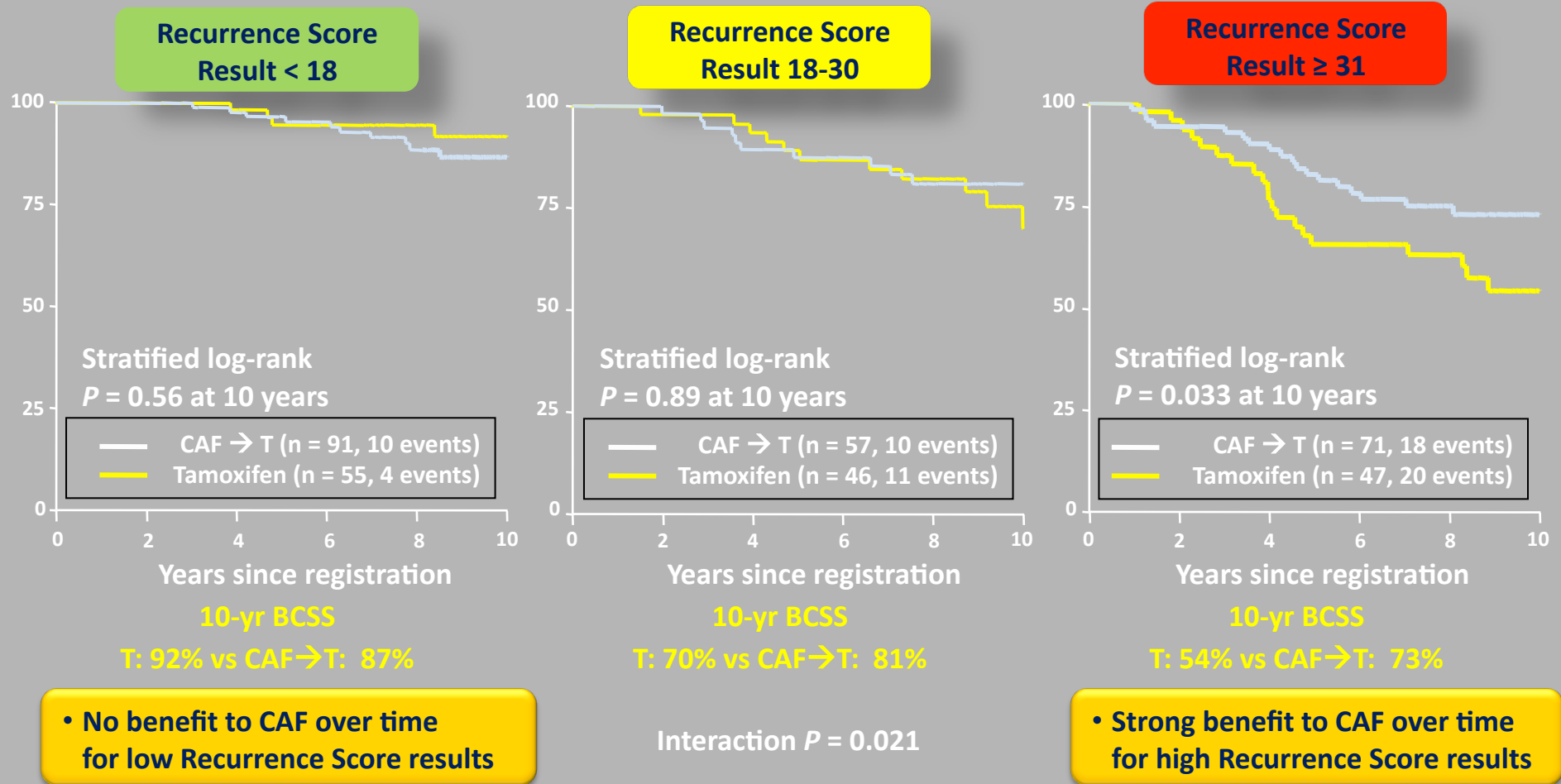


10-Year OS: 77%, 68%, 51%

Albain KS, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.

SWOG 8814: Survie chez les N+ selon le groupe de traitement et le recurrence score

BREAST CANCER-SPECIFIC SURVIVAL BY TREATMENT



Pas d'études prospectives validant le rôle de l'oncotype DX, en France non remboursé, commercialisé

pro

- Etudes concordantes montrant que oncotype DX facteur pronostique
- Valeur prédictive de l'effet de la chimiothérapie
- Test « bien » validé (lecture centralisée)

contra

- Quid des risques intermédiaires qui restent majoritaires..
- Va-t-on arrêter de prescrire une chimiothérapie sans études prospective montrant que les patientes à risque intermédiaire ne vont pas bénéficier de la chimio?
- Lecture centralisée...

Preuve de l'utilité médicale dans l'étude prospective TAILORx

Signature d'Amsterdam mammaprint

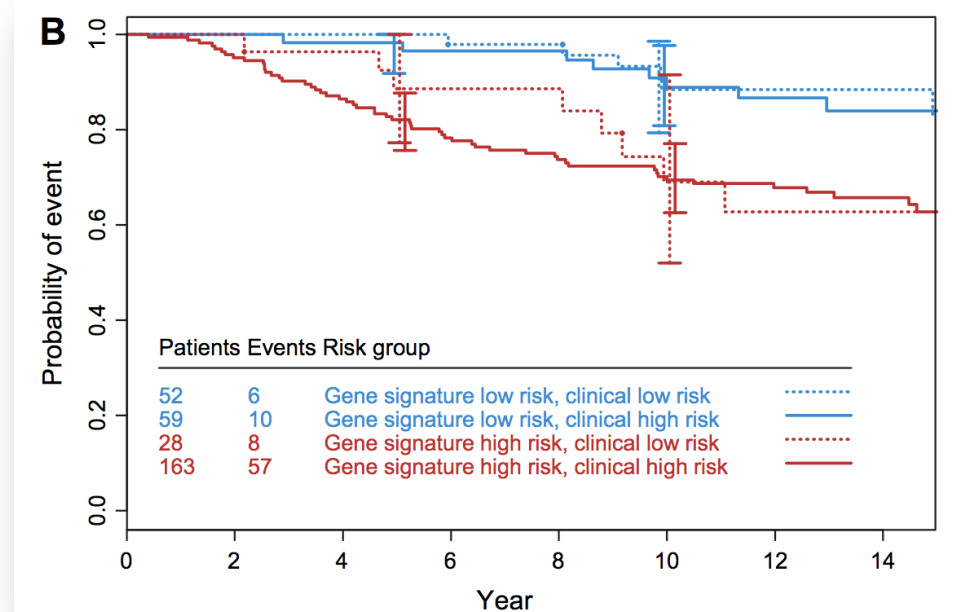
- Deuxième signature multigénique la plus utilisée
- Elle contient 70 gènes
- Valeur pronostique validée dans 15 articles (2440 ptes)
- Mais aucune étude n'incluait de population issue d'un essai randomisé

Test mammaprint

- 1^{ère} étape : 78 tumeurs <5cm chez des ptes opérées entre 1983-86, non traitée par chimiothérapie
- Mise en évidence de 231 gènes corrélés au pronostic, algorithme a permis de sélectionner 70 gènes dont l'expression permet de prédire le pronostic
- Seuil de sensibilité classe tumeurs en bas et haut risque de métastases
- Le profil génomique individualise un groupe de bon pronostic indépendant du statut ganglionnaire, de la taille tumorale, grade et de l'âge des patientes (validation interne)
- Nécessite tissu frais

Etude de validation de mammaprint

- Echantillons de tumeurs congelées de 302 ptes N-, T1-2, < 61 ans, non traitées par chimiothérapie (analyse centralisée)
- Données sur grade, RH, vérifiées par 2 lecteurs indépendants
- Comparaison avec adjuvant on line



| Risk factor or classification | Time to distant metastases | Overall survival* | Disease-free survival† |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Age ($\leq 50y$ versus $>50y$) | 0.86 (0.54 to 1.37) $P = .52$ | 0.84 (0.54 to 1.32) $P = .46$ | 1.17 (0.82 to 1.68) $P = .40$ |
| Tumor size (T2 versus T1) | 1.42 (0.90 to 2.23) $P = .14$ | 1.36 (0.87 to 2.12) $P = .18$ | 1.20 (0.85 to 1.68) $P = .31$ |
| Tumor grade (good versus intermediate versus poor differentiation) | 0.76 (0.54 to 1.07) $P = .12$ | 0.82 (0.60 to 1.14) $P = .25$ | 0.96 (0.75 to 1.22) $P = .72$ |
| Estrogen receptor status (negative versus positive) | 2.18 (1.37 to 3.48) $P = .001$ | 2.36 (1.50 to 3.72) $P < .001$ | 1.49 (1.03 to 2.14) $P = .033$ |
| Adjuvant! software (high risk versus low risk) | 1.68 (0.92 to 3.07) $P = .092$ | 1.67 (0.93 to 2.98) $P = .085$ | 1.30 (0.86 to 1.95) $P = .21$ |
| Nottingham Prognostic Index (high risk versus low risk)‡ | 1.65 (1.02 to 2.66) $P = .043$ | 1.49 (0.94 to 2.36) $P = .092$ | 1.10 (0.78 to 1.56) $P = .58$ |
| St Gallen criteria (high risk versus low risk)§ | 2.22 (0.70 to 7.08) $P = .18$ | 1.69 (0.62 to 4.66) $P = .31$ | 2.18 (0.96 to 4.96) $P = .064$ |
| Gene signature (high risk versus low risk) | 2.32 (1.35 to 4.00) $P = .002$ | 2.79 (1.60 to 4.87) $P < .001$ | 1.50 (1.04 to 2.16) $P = .032$ |

Essai prospectif MINDACT

- Objectif: Dans une population à haut risque « cliniquement » (adjuvant on line) la chimiothérapie peut être évitée
- 6000 ptes incluses N- et < 4N+
- 3 groupes/
 - Bas risque: mammaprint et adjuvant on line bas risque
 - Mauvais pronostic :mammaprint et adjuvant on line haut risque
 - **Pronostic incertain: discordance entre mammaprint et adjuvant on line → randomisation hormonothérapie/chimiothérapie**

Test PAM50

- **Désigné spécifiquement pour identifier les cancers de type luminal B**
- La signature multigénique PAM50 (50 gènes d'intérêt et 8 gènes de référence) identifie les sous groupes intrinsèques, avec un poids donné aux gènes associés à la prolifération. Cette signature différencie notamment les cancers luminaux A des cancers luminaux B
- Réalisé sur du tissu fixé, laboratoire non centralisé , faisable dans un service hospitalier si équipement (machine nécessaire).....
- Score de rechute (ROR) algorithme avec taille tumorale et état des ganglions ; Risque : haut, intermédiaire, bas

Validation clinique > 2400 patientes

Etude rétrospective à partir de 2 études prospectives chez des patientes ménopausées RH+ traitées par hormonothérapie exclusive

Etude TransATC, 1007 ptes

Tamoxifène vs Ana vs tamoxifène +A

Etude ABCSG8 1478 ptes

Tamoxifène vs Tamoxifène suivi
Anastrozole: patients

- **Objectif primaire:** score PAM50 valeur prédictive ajoutée par rapport aux données standard sur la rechute à 10 ans
- Analyse chez toutes les patientes, N-, N+
- **Objectif secondaire:** valider que les luminaux A et B ont une survie sans rechute à 10 ans différente

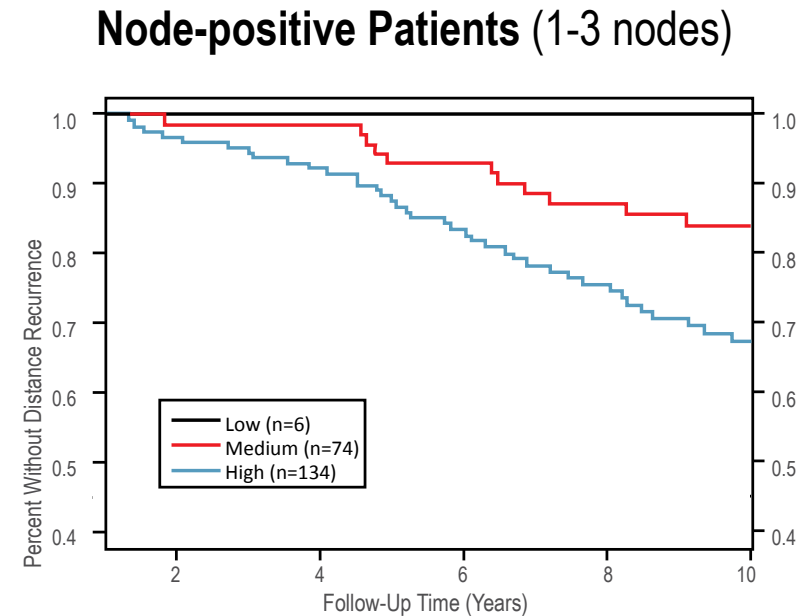
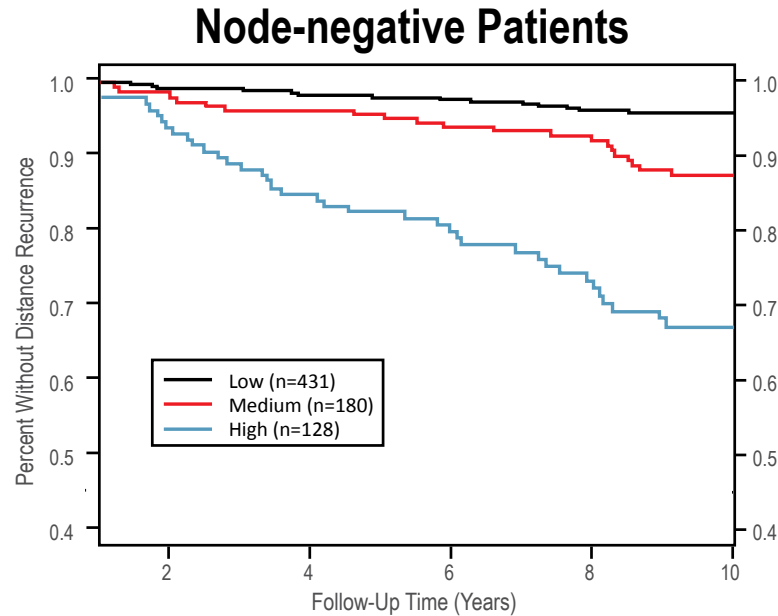
1. Dowsett M. et al. on behalf of the ATAC and LATTE Trialists Group. *Oncology*. JCO.2013

2. Gnant et al., SABCs 2012

3. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal

37 patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339-345.

TransATAC Study: Risk Groups are Distinct



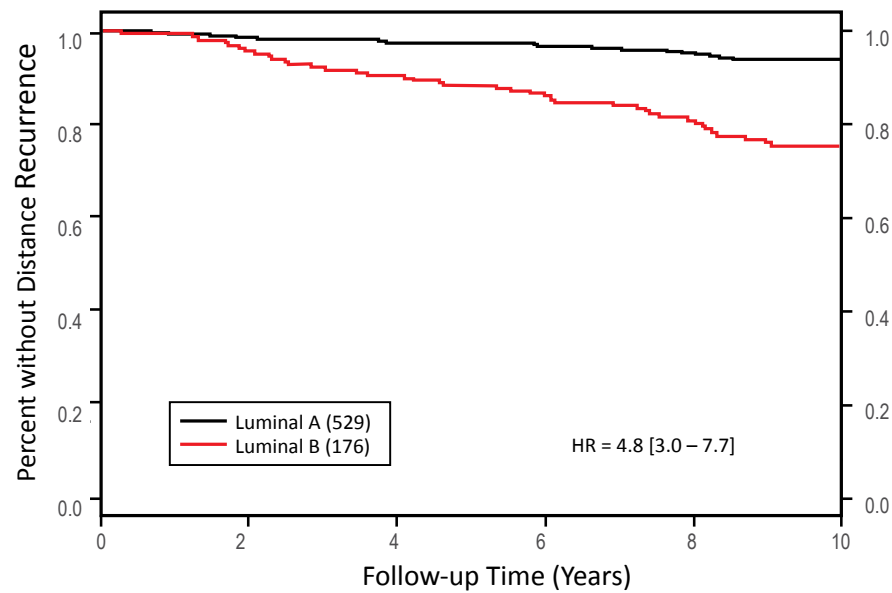
| Risk Group | N (%) | Events | % without recurrence at 10 yr |
|---------------------|-------------------|-----------|-------------------------------|
| Low | 431 (58%) | 17 | 96% [94% - 98%] |
| Intermediate | 180 (24%) | 22 | 86% [81% - 92%] |
| High | 128 (17%) | 38 | 67% [59% - 76%] |
| Total | 739 (100%) | 77 | |

| Risk Group | N (%) | Events | % without recurrence at 10 yr |
|---------------------|-------------------|-----------|-------------------------------|
| Low | 6 (3%) | 0 | 100% [N/A] |
| Intermediate | 74 (35%) | 11 | 84% [76% - 93%] |
| High | 134 (63%) | 38 | 68% [59% - 77%] |
| Total | 214 (100%) | 49 | |

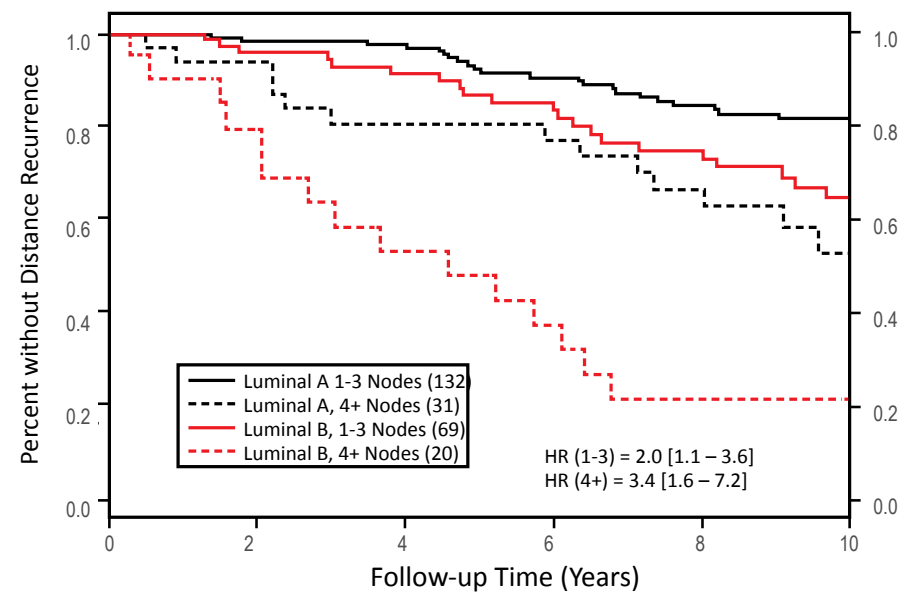
Dowsett M. *et al.* on behalf of the ATAC and LATTE Trialists Group. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. JCO.2013

TransATAC Study: Luminal A et Luminal B différents

Node Negative Patients



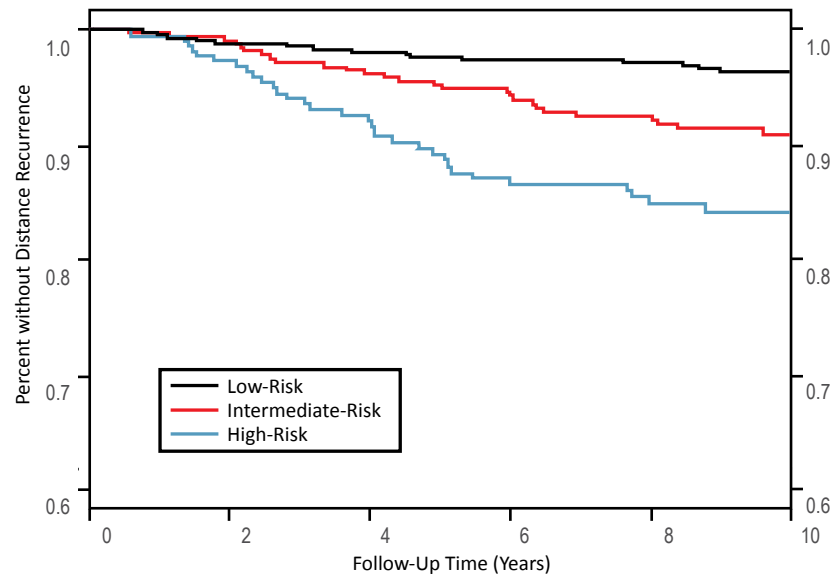
Node Positive Patients



Dowsett M. *et al.* on behalf of the ATAC and LATTE Trialists Group. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. JCO.2013

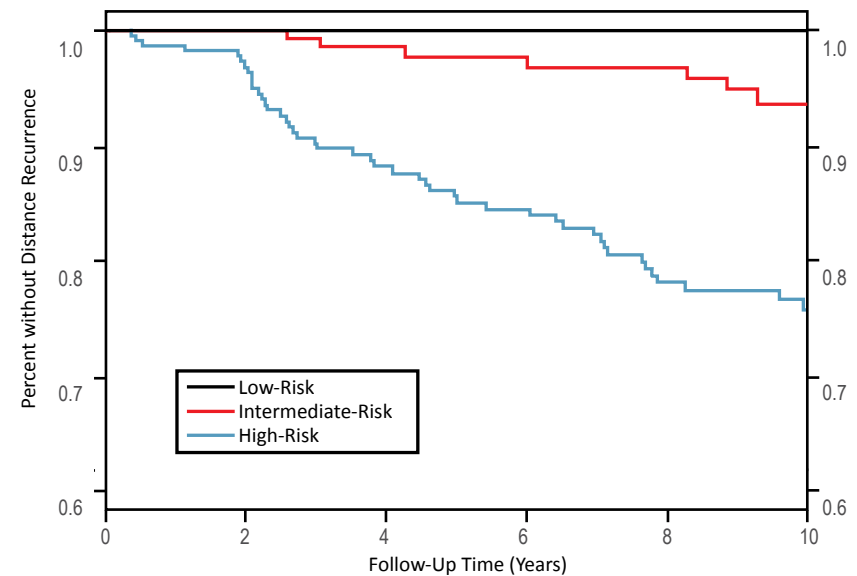
ABCSG8 Study: PAM 50 identifie des patientes à bas risque

Node-negative Patients



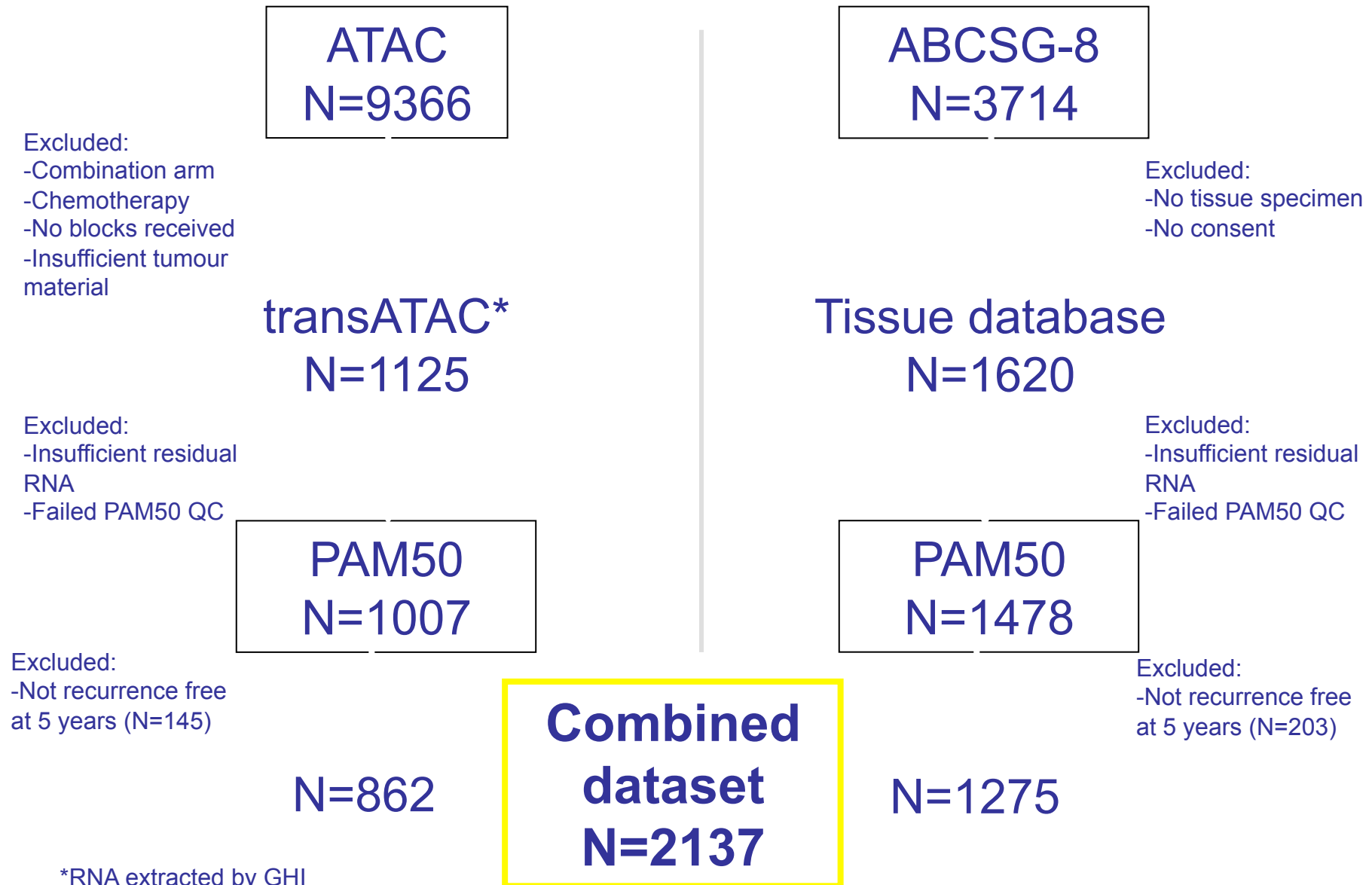
| Risk Group | N (%) | Events | % without recurrence at 10 yr |
|--------------|--------------|--------|-------------------------------|
| Low | 487 (47%) | 15 | 96.6% [94.4% - 97.9%] |
| Intermediate | 335 (32%) | 28 | 90.4% [86.3% - 93.3%] |
| High | 225 (21%) | 32 | 84.3% [78.4% - 88.6%] |
| Total | 1,047 | | |

Node-positive Patients (1-3 nodes)

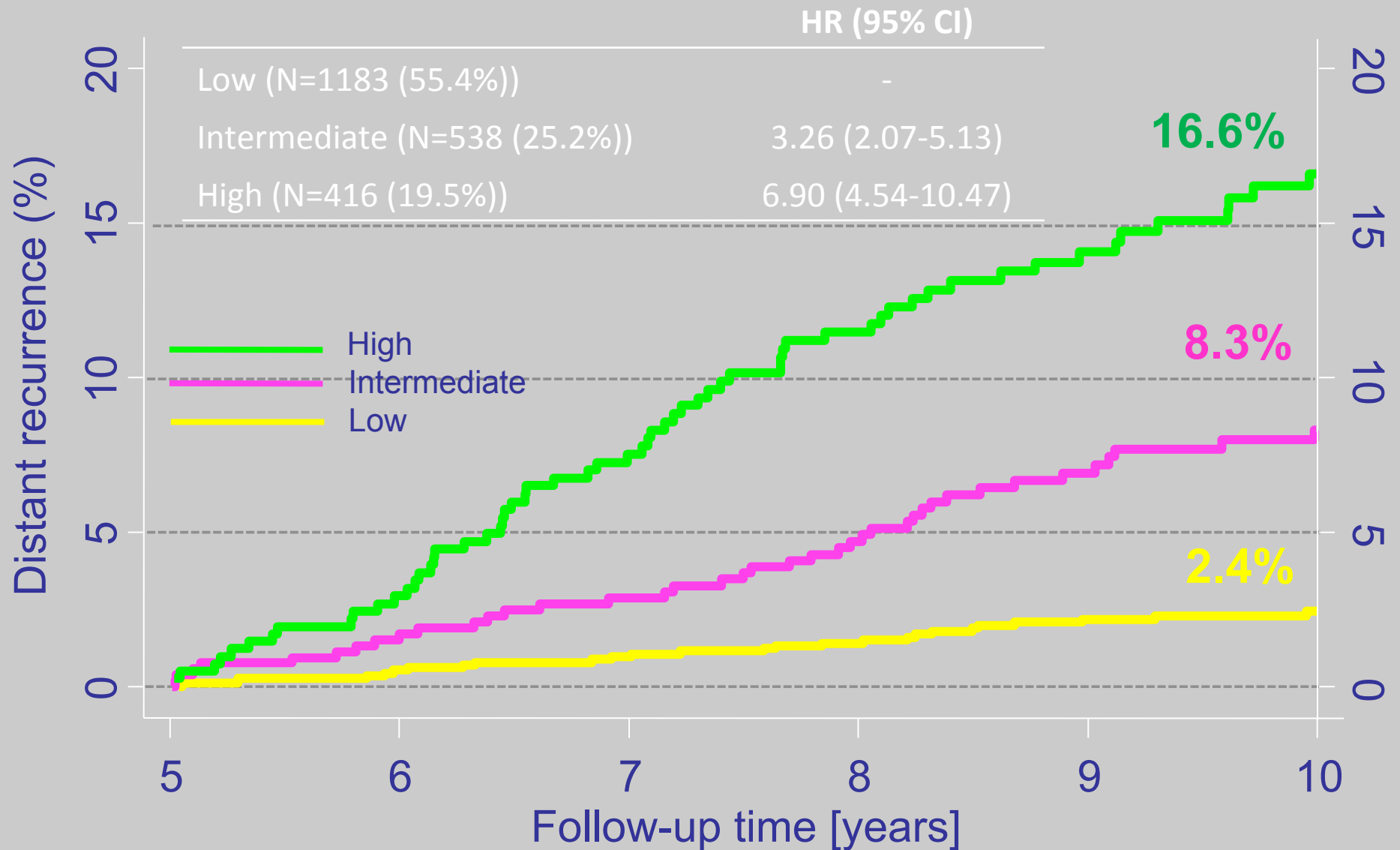


| Risk Group | N (%) | Events | % without recurrence at 10 yr |
|--------------|------------|--------|-------------------------------|
| Low | 15 (4%) | 0 | 100% [78.2% - 100%] |
| Intermediate | 143 (37%) | 7 | 93.6% [86.9% - 97%] |
| High | 224 (59%) | 46 | 75.8% [68.9% - 81.4%] |
| Total | 382 | | |

Population evaluated

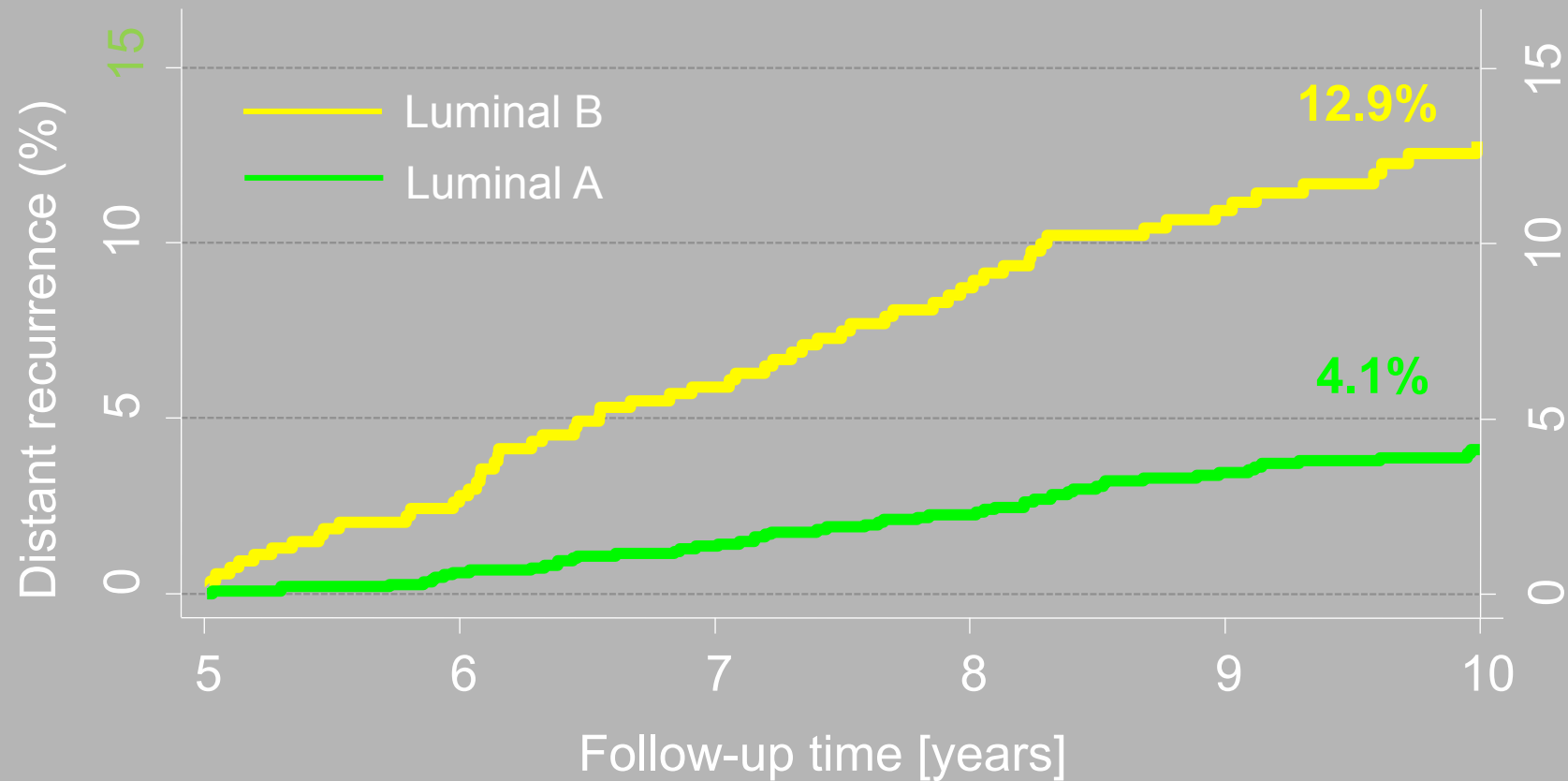


Risk groups – ROR score



Luminal A vs Luminal B

| | HR (95% CI) | P-value |
|----------------------------|-------------------|---------|
| Luminal A (N=1530 (71.6%)) | - | - |
| Luminal B (N=542 (25.4%)) | 2.89 (2.07- 4.02) | <0.0001 |

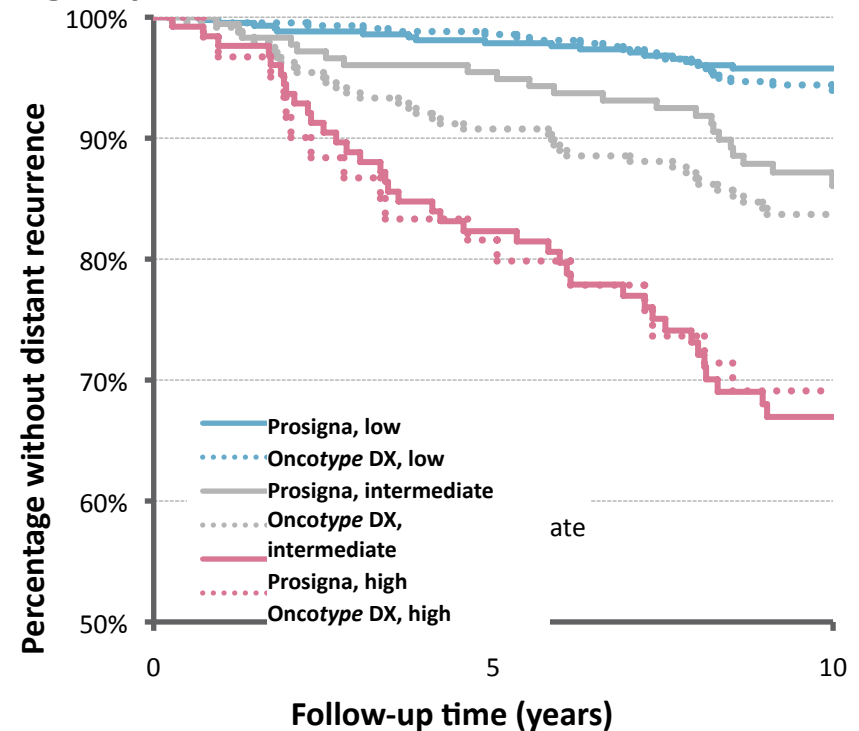
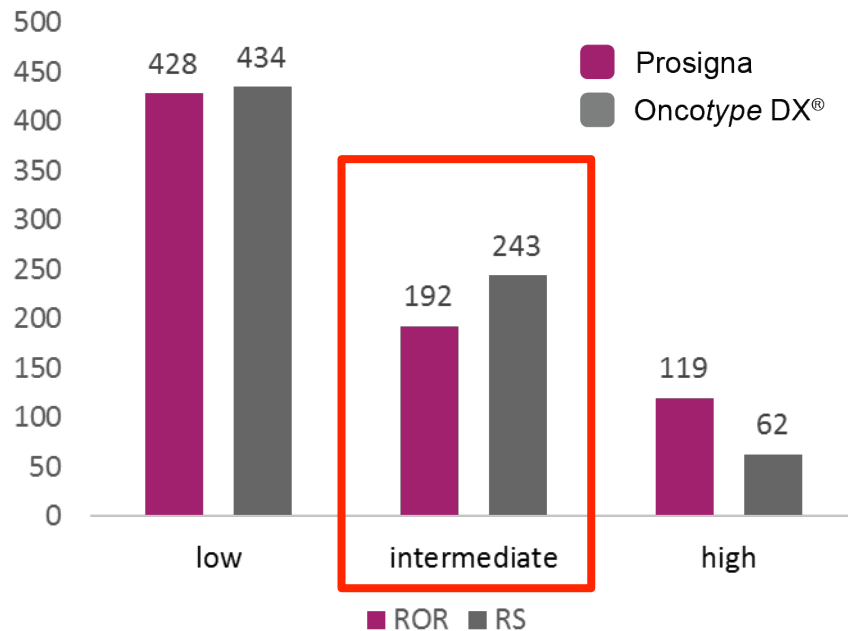


TransATAC Study: concordance entre ROR et RS ? moins de risque intermédiaire avec PAM50

TransATAC Study Comparaison Prosigna et Oncotype DX²

Patient Distribution & Kaplan-Meier curves by risk groups¹

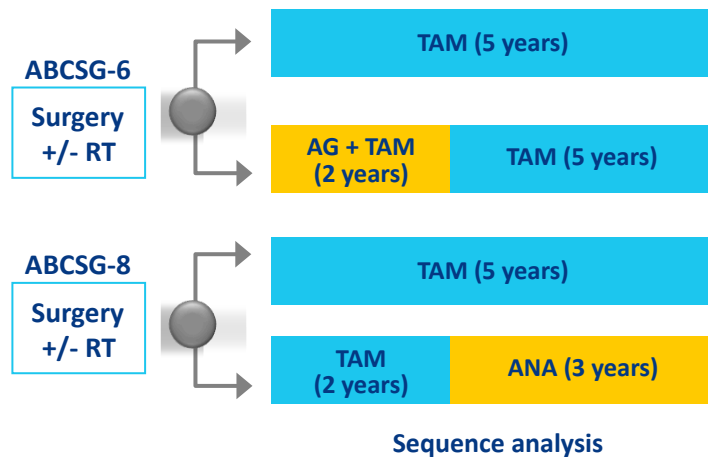
N-. Clinical-pathological variables excluded. N = 739



Dowsett M. et al. on behalf of the ATAC and LATTE Trialists Group. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and JHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. JCO.2013

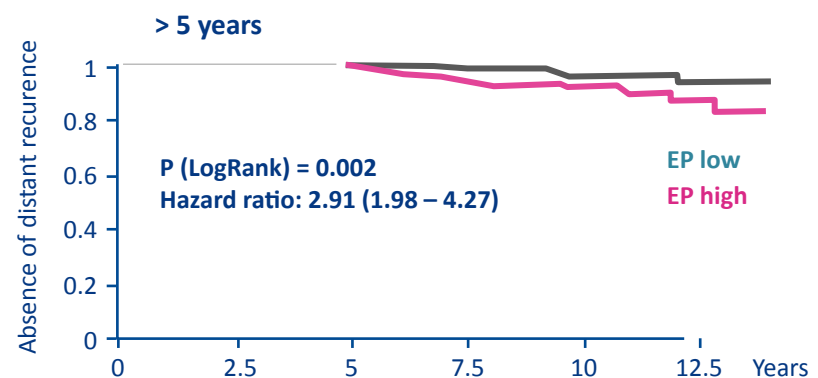
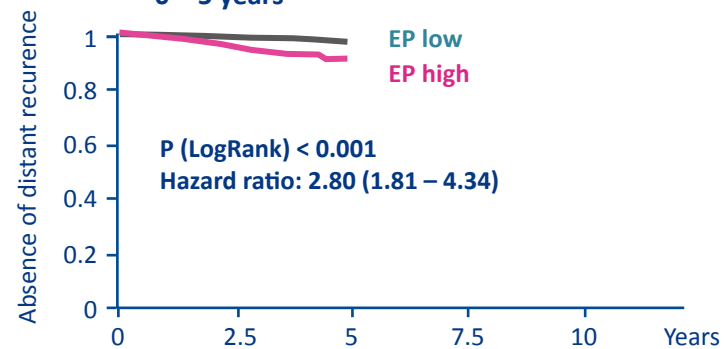
Autres tests génomiques

- Test Mapquant : en cours de validation prospective dans une étude prospective française (Brain , unicancer) ¹
- Test endoprédicteur :
 - population, RH+, HER2-
 - Test RT-PCR sur paraffine, 8 gènes (prolifération et signalisation RH), intéressant car réalisable dans les centres hospitaliers
 - Validation retrospective ds des essais prospectifs ABCSG 6 et 8 (1702 ptes); Supériorité /IHC standard



Jakesz R et al. Lancet 2005
Jonat W et al., Lancet Oncol, 2006

Dubsky P et al Ann Oncol. 2013



Score immunohistochimique et agressivité tumorale

RE

HER2

**KI67?? Permet il de différencier les
luminaux A des B ?**

Ki 67

- Anticorps monoclonal spécifique d'un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération.
- Exprimé dans les phases G1, S, M (maximum pendant la phase S), G2, absent des cellules quiescentes (G0. Corrélation entre Ki 67 et phase S forte

Paramètre pronostique : ++



Metaanalyse: 12 155 patientes (38 études).
Ki 67 élevé risque de rechute élevé

•E de Azambuja, F Cardoso, G de Castro Jr, et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients, *Br J Cancer*, 96 (2007),
•Viale G et al Breast International Group Trial 1-98. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 :. *J Clin Oncol*. 2008

Valeur du KI67, facteur pronostic et prédictif

- Multiples études rétrospectives étudient la valeur du KI67. Reproductibilitémauvaise (même pour le même pathologiste)
- Pour certains bon marqueur pour différencier les luminaux A des luminaux B ¹
- Pas de valeur prédictive pour l'efficacité de la chimiothérapie
- Test d'interaction avec la chimiothérapie négatif

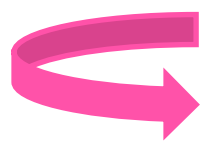
1 Cheang MC et al , JNatl Cancer Inst. 2009; 2 Bartlett JM et al Lancet Oncol. 2010;

Determination du Ki-67: facteur « aditionnel » à adjuvant on line et St Gallen

- Pour les groupes de risque intermédiaire et élevé selon St Gallen, le Ki-67 sépare ces groupes
- Groupe de risque intermédiaire, selon le Ki-67
 - Survie sans rechute (SSP) à 5 ans
 - Ki-67 < 10 %, SSP = 91,9 %
 - Ki-67 ≥ 10 %, SSP = 86,3 %
- Groupe de risque élevé, selon le Ki-67
 - Survie sans rechute (SSP) à 5 ans
 - Ki-67 < 10 %, SSP = 82,5 %
 - Ki-67 ≥ 10 %, SSP = 61,4 %

} P = 0.01

} P = 0.01



Ki-67 est un facteur indépendant influencant la SSP et survie globale et donne une information supplémentaire pour l'évaluation du risque

Étude d'Allison

- Grade I, RP +++, Ki67 < 10% = Score de risque faible dans 73% des cas (aucun cas de score de risque élevé)
 - Grade III, RP neg ou faible, Ki67 > 10%: 80% de score de risque élevé, aucun faible
 - Entre les deux la majorité des patientes se situent dans le score de risque intermédiaire
- Même incertitude....

Étude ATAC

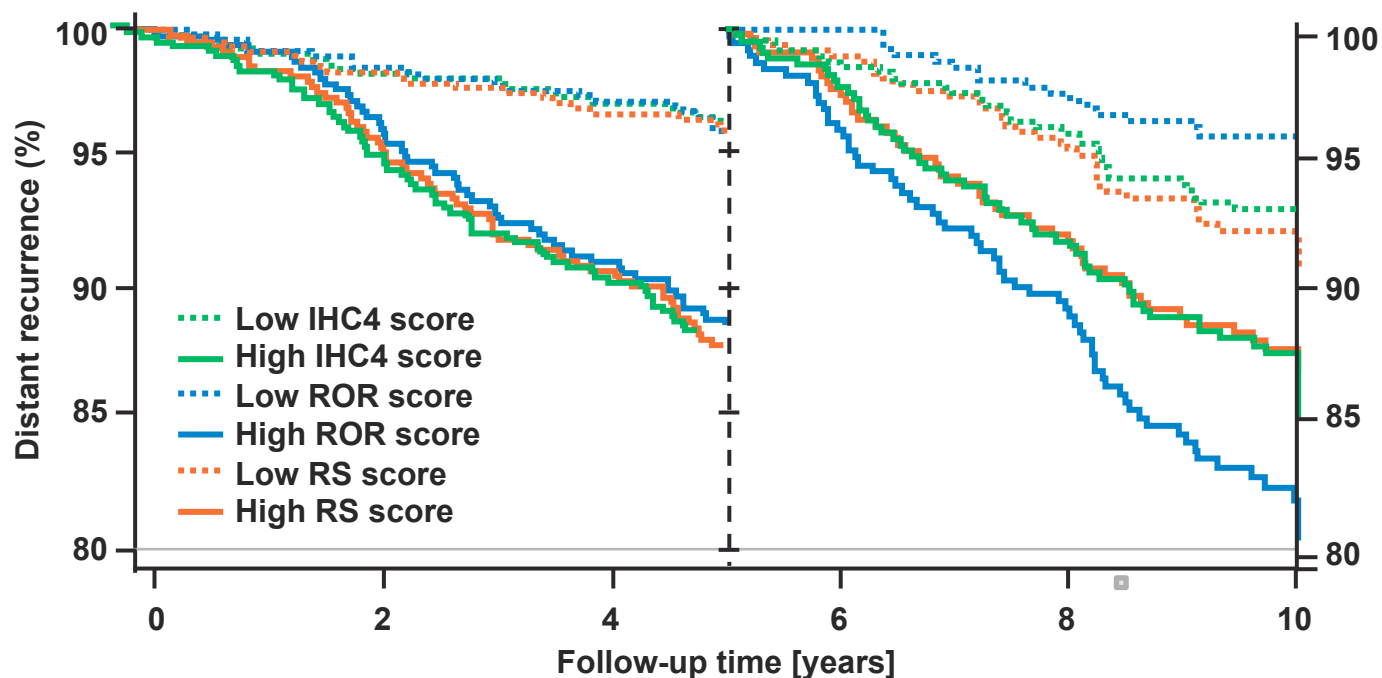
- 1125 patientes de l'étude ATAC (pas de chimio) dont 793 N-, 195 rechutes dont 101 chez les N-
- IHC4:
 - RE,RP, HER2,Ki67
- Bonne corrélation avec Oncotype DX
- Tendance à une meilleure valeur prédictive de l'évolution de l'IHC4 ...

Cuzick, Cancer Res 2009; 69 (24) 74

Cuzick, JCO, 2011; 29: 4273-8.

sgroi Lancet Oncol. 2013

Rechute à distance selon IHC4 , RS et ROR

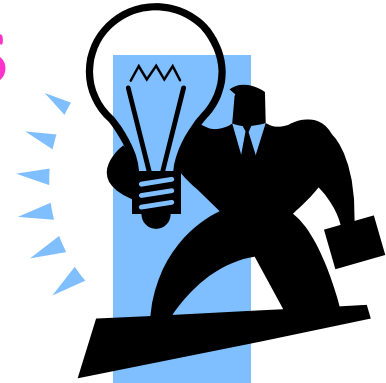
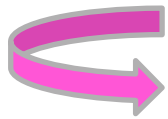


- Au delà de 5ans, le score du ROR determine mieux le risque de rechute à distance que l'IHC4 ou le RS,

Message ?



Conférence de consensus



la PAM50 non évaluée dans ces conférences
Autre test non dictés sauf dans le NICE

Conférence de consensus NCCN

Printed by sylvie giacchetti on 9/19/2014 3:45:22 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

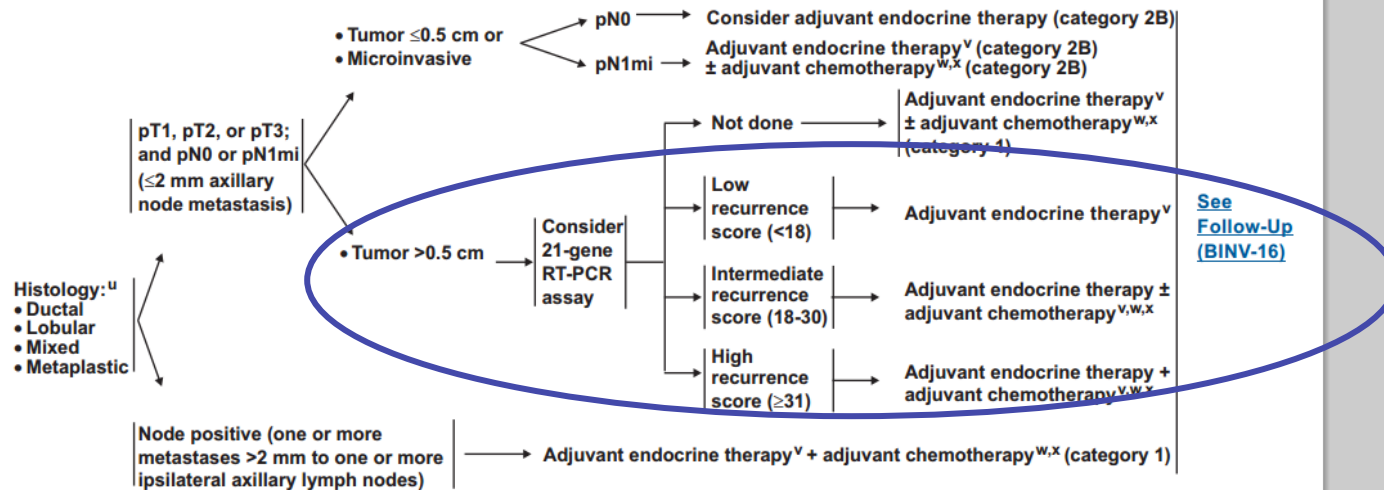


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2014 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Breast Cancer Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^b



^b See Principles of HER2 Testing (BINV-A).

^u Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

^v Evidence supports that the magnitude of benefit from surgical or radiation ovarian ablation in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer is similar to that achieved with CMF alone. Early evidence suggests similar benefits from ovarian suppression (ie, LHRH agonist) as from ovarian ablation. The combination of ovarian ablation/suppression plus endocrine therapy may be superior to suppression alone. The benefit of ovarian ablation/suppression in

Recommendations ASCO pour N- RE+

- In newly diagnosed patients with node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer, **the Oncotype DX assay**
 - can be used to predict the risk of recurrence in patients treated with tamoxifen. **peut être utilisé pour prédire la rechute**
 - may be used to identify patients who are predicted to obtain the most therapeutic benefit from adjuvant tamoxifen and may not require adjuvant chemotherapy. **identification des patientes pouvant bénéficier du tamoxifène**
- In addition, patients with high recurrence scores appear to achieve relatively more benefit from adjuvant chemotherapy (specifically (C)MF) than from tamoxifen. **RS élevé bénéfique de la chimiothérapie adjuvante type CMF**
- There are insufficient data at present to comment on whether these conclusions generalize to hormonal therapies other than tamoxifen, or whether this assay applies to other chemotherapy regimens. The precise clinical utility and appropriate application for other multiparameter assays, **Données insuffisantes pour généraliser ces données à d'autre hormonothérapie,**

Recommendations de San Gallen

highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013

- Many different multi-gene assays provide prognostic information, primarily derived from their sampling of proliferation genes
- **The 21-gene RS is accepted as providing not only prognostic, but also predictive information regarding the utility of cytotoxic therapy in addition to endocrine therapy** for patients with luminal disease.
Oncotype DX facteur pronostic et prédictif de l'utilité d'une chimiothérapie
- **An unresolved question is the level of RS which should justify cytotoxic therapy: only high RS values (>31) were significantly associated with chemotherapy benefit** in the **prospective/retrospective studies Seul le RS> 30 associé à un bénéfice de la chimio**

Avis INCA (Décembre 2013)

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

Facteurs pronostics et prédictifs en 2014


Pronostic

- Atteinte ganglionnaire
- Grade, Type histologique
- Taille lésionnelle
- Âge
- Embols vasculaires et lymphatiques
- ER/PR
- HER2 *neu*
- Oncotype DX[®], mammaprint, PAM50, endopredict

Prédictif

- ER/PR
- HER2 *neu*

Conclusion

- Tests multigéniques permettent de séparer les cancers de type luminal A et B ++ (Le Ki67 semble peu reproductible..) = **Réalité** 
- Nous devons attendre le résultat des études prospectives randomisées avant de prendre des décisions de désescalade de chimiothérapie chez les patientes ayant un risque intermédiaire = **médecine non basée sur les preuves**

Les données évoluent déjà....

- D'autres techniques (next-generation sequencing technology) montrent que les cancers luminaux A et B sont 2 entités différentes plutôt que le même type de cancers plus proliférants....