HAL
open science

Relecture des décisions thérapeutiques en RCP à travers une étude rétrospective sur l'indication de la chimiothérapie adjuvante en fonction des facteurs pronostiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein SBR 2, RH+, HER2-

Vivien Fung

To cite this version:

Vivien Fung. Relecture des décisions thérapeutiques en RCP à travers une étude rétrospective sur l'indication de la chimiothérapie adjuvante en fonction des facteurs pronostiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein SBR 2, RH+, HER2-. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01286620

HAL Id: dumas-01286620

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286620v1

Submitted on 11 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE D'AMIENS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015 N° 81

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE

Par

Vivien FUNG

Présentée et soutenue publiquement le : 1 septembre 2015

RELECTURE DES DECISIONS THERAPEUTIQUES EN RCP A TRAVERS UNE ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'INDICATION DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN SBR 2, RH+, HER2- .

Le Président de Jury,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Les Juges,

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Monsieur le Docteur Cyril PAGE
Monsieur le Docteur Alexandre MARQUE

La directrice de thèse,

Madame le Docteur Elisabeth CAROLA

Plan :

I. Introduction.....5

A. Facteurs pronostiques…….……5

1. De première génération…….…….….5

a. La taille tumorale……...….5

b. L'envahissement ganglionnaire…….…….…6

c. L'âge…….…….….6

d. Les récepteurs hormonaux…….…….……6

e. Le grade histopronostique…….…….……7

f. Les emboles vasculaires…….…….……8

2. De seconde génération…….…….…….8

a. Le Ki67…….….……8

b. La surexpression de HER2…….….……..8

3. De troisième génération……..…….……..9

a. Oncotype Dx……..……9

b. Mammaprint……..……..…9

c. MapQuant Dx…….….…….…10

B. Objectifs……10

II. Matériel et Méthodes 11

III. Résultats 12

A. Analyse univariée……..12

B. Analyse multivariée…….…..13

C. Sous-groupe Oncotype Dx®…….……..……..14

IV. Discussion.....16

V. Conclusion.....18

Bibliographie 19

Annexes…….....24

Résumé……29

Liste des abréviations et Acronymes :

ARNm: Acide ribonucléique messager

CNS: Carcinome de type non spécifique (anciennement carcinome canalaire infiltrant)

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groupe

EGFR: Epidermal growth factor receptor

GHP: Grade histopronostique

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IC: Intervalle de confiance

IHC: Immunohistochimie

MINDACT: Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire

N+: Envahissement ganglionnaire

NCCN: National comprehensive cancer network

OR: Odds ratio

RE: Récepteurs aux œstrogènes

RH: Récepteurs hormonaux

RP: Récepteurs à la progestérone

RS: Recurrence score

RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction

SBR: Scarff Bloom Richardson

TAILORx: Trial Assigning IndividuaLized Options for Treatment (Rx)

I. Introduction:

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec environ 53 000 nouveaux cas par an en France [1]. Il existe une grande hétérogénéité parmi ces tumeurs.
Bien qu'il ait été prouvé que la chimiothérapie adjuvante permettait d'améliorer la survie chez la plupart des patientes présentant un cancer du sein invasif [2], les indications thérapeutiques concernant les tumeurs de grade SBR 2, RH+ et HER2- restent sujettes à controverse. Ces formes SBR 2 considérées à risque intermédiaire représentent, selon Blamey et al. [3], près de 41 % de l'ensemble des cancers du sein.
Afin de sélectionner au mieux les patientes pouvant bénéficier de la chimiothérapie, les oncologues ont besoin d'outils fiables à la prise de décision thérapeutique.
A l'heure actuelle, les décisions de traitement systémique adjuvant, que ce soit chimiothérapie ou hormonothérapie, sont prises en fonction des critères cliniques et anatomopathologiques reconnus comme facteurs pronostiques de première (taille tumorale, envahissement ganglionnaire, âge, récepteurs hormonaux, grade histopronostique, emboles vasculaires) [4] voire de deuxième génération (Ki67) [5].
Il semble que l'étude globale d'un grand nombre de paramètres moléculaires puisse rendre 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 qui devrait permettre la sélection de traitements adaptés pour chaque tumeur.
L'apport des signatures génomiques considérées comme des facteurs pronostiques de troisième génération pourrait amener un nouveau regard sur les tumeurs et constituer une aide décisionnelle complémentaire.

A. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques permettent, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie (risque de rechute et de décès).

1. De première génération

a. La taille tumorale

Il s'agit d'un facteur pronostique majeur notamment chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. La survie globale à 5 ans est inversement corrélée à la taille de la tumeur [6,7] passante de 91% pour les tumeurs de moins de 20 mm à 60% pour celles de plus de 50mm.

b. L'envahissement ganglionnaire axillaire

L'envahissement ganglionnaire axillaire représente le premier facteur pronostique de survie globale. La méta-analyse de l'EBCTCG a retrouvé un taux de survie globale à 10 ans de 74% pour les N0 tandis qu'il était de 58% pour les N1 et de seulement 29% pour les N2 [8].
Pour être représentatif, un curage axillaire doit comporter au moins dix ganglions.

c. L'âge

Un âge jeune de survenue est un facteur de risque indépendant de survie sans progression [9]. Les patientes d'âge inférieur à 35 ans présentent des tumeurs plus agressives, moins hormonosensibles et avec un index de prolifération Ki67 plus élevé par rapport aux tumeurs rencontrées chez les patientes âgées de plus de 50 ans [10].

d. Les récepteurs hormonaux (RH)

La recherche de récepteurs aux œstrogènes (RE) et des récepteurs à la progestérone (RP) par immunohistochimie (IHC) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur mammaire invasive.
Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués à l'aide d'anticorps monoclonaux pour donner un score dit d'Allred [11].
Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées quelle que soit l'intensité du signal.
En plus d'être un facteur pronostique, le statut des récepteurs hormonaux constitue la principale indication à une hormonothérapie adjuvante [12].

e. Le grade histopronostique (GHP)

La classification originale de Scarff Bloom Richardson (SBR) s'applique à tous les carcinomes infiltrants. Elle ne s'applique pas aux carcinomes in situ.
Le GHP a été modifié par Elston et Ellis [13]. Sa valeur pronostique est reconnue puisque les patientes ayant une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs grade I [14].
Le GHP résulte de la somme de 3 scores correspondant chacun à un critère histologique différent côté de 1 à 3, comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. GHP SBR modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	**Score**
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

f. Les emboles vasculaires

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de structures carcinomateuses dans les lumières des vaisseaux lymphatiques ou sanguins péri-tumoraux et apparaissent comme étant un facteur pronostique de survie sans récidive à 20 ans notamment chez les patientes présentant un cancer du sein localisé et sans envahissement ganglionnaire [7].

2. De seconde génération

a. Le Ki67

Ki67 est une protéine exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M) sauf G0 et permet donc de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. De Azambuja et al [15] a montré la valeur pronostique défavorable d'un taux élevé de cellules marquées par l'anticorps Ki 67.
Le seuil est variable selon les études, les recommandations et son utilisation en tant que valeur pronostique ou prédictive. Il est de 10% pour Aleskandarany [16], de 14% pour Cheang [17] et enfin 20% pour Tashima [18].
Malgré l'absence de standardisation du Ki67, le panel d'experts à la conférence de consensus de Saint Gallen de 2013, a considéré le Ki67 comme critère de sélection de chimiothérapie dans les cancers avec récepteurs hormonaux positifs avec un cut off fixé à 20% [19].

b. La surexpression de HER2

HER2 fait partie de la famille des récepteurs de l'EGFR. L'amplification du gène c-erb-B2 codant pour HER2 ou la surexpression de la protéine transcrite HER2 produit une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire.
Le gène codant pour la protéine HER2 est amplifié dans 10 à 20% des cancers du sein non métastatique [20].
Facteur pronostique indépendant, la surexpression de HER2 est associée à de faibles taux de survie sans récidive et de survie globale en l'absence de traitement systémique adjuvant ciblé [21]. La surexpression de HER2 est un facteur prédictif concernant le bénéfice clinique pouvant être apporté par l'administration d'un anticorps monoclonal anti-HER2 (Trastuzumab) [22] (figure 1).

3. De troisième génération

a. Oncotype Dx®

Oncotype Dx® est une signature moléculaire basée sur un panel de 21 gènes, 16 gènes dits cibles et 5 gènes de référence. Les 16 gènes cibles incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression de HER2, RE et RP. Ce test mesure quantitativement l'expression d'ARNm par RT-PCR sur du matériel tumoral fixé et inclus en paraffine et permet de prédire, grâce à un algorithme, un score de rechute selon une variable continue estimant la probabilité de récidive à 10 ans [23]. Trois scores de récidive peuvent ainsi être définis: bas risque, risque intermédiaire et risque élevé.
Chez les patientes pN0, RE+ sous tamoxifène, le test Oncotype Dx® a une valeur pronostique en termes de risque de métastases à distance à 10 ans. À partir d'une cohorte de 668 patientes issues de l'essai du NSABP-B14 évaluant l'efficacité du tamoxifène chez des patientes pN0 RE+ [24], l'étude de Paik a montré une relation statistiquement significative entre le score de récidive (RS) et le risque de métastase à distance (RS faible : 6,8 % [4,0 %-9,6 %] ; RS intermédiaire : 14,3 % [8,3 %-20,3 %] ; RS élevé : 30,5 % [23,6-37,4] ; HR = 3,21 ; $p < 0,001$) [25].
Oncotype Dx® est actuellement en cours de validation au sein d'une étude prospective TAILORx, chez les patientes présentant une tumeur RE+ N0 (figure 2).

b. Mammaprint®

Mammaprint® permet l'analyse simultanée de l'expression de 70 gènes par puces à ADN à partir de tissu tumoral congelé. Le test avait été développé à partir d'une série de 78 patientes pN0 âgées de moins de 55 ans et dont la tumeur était inférieure à 5 cm de diamètre (OR = 18 ; $p = 0,00014$) [26]. Il a été ensuite évalué sur 295 patientes pN0 ou N+ jeunes (OR = 15,3 ; $p = 0,003$) [27]. Ces études avaient montré une relation significative entre Mammaprint® et le risque de métastases à distance à 5 ans. Cette valeur pronostique du test a été ensuite confirmée par une étude indépendante des deux premières menée sur 307 patientes pN0 âgées de moins de 61 ans (HR = 2,32 [1,35-4,00] ; $p = 0,002$) [28].
Mammaprint® est également en cours de validation dans un essai prospectif randomisé MINDACT.

c. MapQuant Dx (ou Grade génomique)

Le grade génomique est une signature moléculaire basé sur l'étude de 97 gènes, essentiellement des gènes de prolifération [24]. Le but de ce test est de stratifier les tumeurs de GHP 2 selon Elston et Ellis en bas grade (ou grade génomique 1) et haut grade (ou grade génomique 3). Cependant, il est apparu par la suite dans des études de validation sur de plus larges cohortes qu'il persistait une zone intermédiaire inclassable, ni grade génomique 1, ni grade génomique 3 [25].
L'essai ASTER70S en cours d'inclusion depuis 2012 se sert de cette signature génomique afin d'évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées RH+, HER2- à risque élevé de récidive déterminé sur le grade génomique et d'écarter de la chimiothérapie celles dont la tumeur est de bas grade génomique (stratégie de désescalade).

B. Objectifs

Afin d'optimiser les décisions de chimiothérapie concernant les patientes présentant des tumeurs SBR 2, RH+, HER2-, l'apport des signatures génomiques en plus des critères histopronostiques classiques peut s'avérer d'une grande aide.
Cette étude rétrospective a pour objectif principal de rapporter les décisions de chimiothérapie adjuvante en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de sénologie en dégageant les facteurs pronostiques les plus significatifs en faveur d'une chimiothérapie pour ces patientes SBR 2, RH+ et HER2-.
L'objectif secondaire est une étude descriptive et analytique dans cette même population des patientes ayant pu bénéficier d'un test génomique.

II. Matériel et méthodes :

Le travail a porté sur 163 cas de cancer du sein infiltrant de grade SBR 2, RH+, Her2-, opérés, prouvés histologiquement et discutés en RCP de janvier 2011 à décembre 2013 au sein de 3 hôpitaux de la région Picardie.
Cette étude rétrospective observationnelle a inclus des patientes entre 35 et 75 ans.
Les femmes de moins de 35 ans étaient exclues car le jeune âge en lui-même était un facteur de mauvais pronostique.
Ont été également exclues les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Afin de faciliter les analyses, chaque critère a été dichotomisé dans le but d'obtenir des variables binaires.
Ainsi la taille tumorale était divisée en 2 groupes, inférieure à 2 cm ou strictement supérieure à 2 cm. Ce choix était justifié par un écart de 11% sur la survie globale (SG) à 5 ans entre les patientes porteuses de tumeur classée T1 (SG=91%) et T2 (SG=80%) [6].
Le statut ganglionnaire N était envahi (N+) ou non (N0). Les micrométastases ont été considérées comme N0 car il semble démontré que la présence de micrométastases soit de bien meilleur pronostic par rapport aux métastases ganglionnaires macroscopiques [31]. Il a donc été défini les « N+ vrais » comme des patientes présentant un envahissement ganglionnaire supérieur à 2 mm de diamètre. La limite de 2 mm correspond à un seuil décrit dans la littérature [32].
Enfin le seuil du Ki67 a été fixé à 20%, le Ki67 était considéré faible lorsqu'il était strictement inférieur à 20% et inversement.

Les données statistiques ont été analysées grâce au logiciel R version 3.0.2.
Une analyse univariée a été réalisée sur la population cible, à l'aide du test de Wilcoxon pour les variables quantitatives (âge moyen), et du khi-2 d'homogénéité pour les variables qualitatives (taille tumorale, envahissement ganglionnaire et Ki67). L'analyse univariée a permis le calcul d'OR non ajustés accompagnés de leurs IC à 95% et de leurs degrés de significativité fixé au seuil de 5% ($p \leq 0.05$).

Une analyse multivariée a fait suite à l'analyse univariée et menée par régression logistique. La variable à expliquer était la présence ou non d'une chimiothérapie en fonction de variables explicatives apparaissant comme significatives en analyse univariée ($p < 0.05$). La régression

logistique a permis le calcul d'OR ajustés accompagnés de leurs IC à 95% et de leurs degrés de significativité fixé au seuil de 5% ($p \leq 0.05$).

Les tests génomiques n'étant pas reconnus par l'INCA en pratique courante en France, seul un faible nombre de patientes a pu en bénéficier. Dans la population étudiée, le test utilisé était Oncotype Dx®.

III. Résultats :

La moyenne d'âge des patientes SBR 2, RH+, HER2- était de 59,6 ans [35-75].
Dans 61,3% des cas, le statut ganglionnaire était N0 contre 38,7% de N+.
Le Ki67 était faible (< 20%) dans 60,1% des cas et élevé (> ou = 20%) chez 39,9%.
64,4% des tumeurs étaient classées T1 tandis que 35,6% étaient T2 ou plus.
En ce qui concerne les traitements, 32,5% ont bénéficié d'une hormonothérapie seule, 66,9% ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 0,6% d'aucun traitement adjuvant systémique.

A. Analyse univariée

Après analyse univariée, les facteurs suivants sont associés de manière significative à une décision de chimiothérapie :

- âge jeune ($p<0.0001$),
- un envahissement ganglionnaire ($p<0.0001$)
- une taille tumorale élevée ($p<0.0001$),
- et un Ki67 élevé ($p=0.02$),

Concernant le critère de l'âge, l'âge moyen des patientes ayant reçu une chimiothérapie était de 57,3 ans contre 64,2 ans pour celles n'en ayant pas reçu.
60% des patientes ayant une tumeur avec un Ki67 faible ont bénéficié d'une chimiothérapie.
En analysant la population pN0 (n=100), la moitié avait reçu une chimiothérapie adjuvante.
De même, chez les patientes ayant une tumeur de moins de 20mm (n=55), 52% ont eu de la chimiothérapie.

Tableau 2. Analyse univariée des facteurs pronostiques en fonction de la décision de chimiothérapie.

[35 ans - 75 ans]						
Variables	**Modalités**	**Chimiothérapie n= 109**	**Pas de chimiothérapie n= 54**	**OR et IC à 95%**	**Test**	**P**
Age moyen		**57.3**	**64.2**		**Wilcoxon**	**< 0.0001**
Ki67	≥20	**51**	**15**	**2.3 [1.1 – 4.7]**	**khi-2**	**0.02**
	<20	**58**	**39**			
N	≥ 1	**59**	**4**	**14.8 [5.5 – 51.3]**	**khi-2**	**< 0.0001**
	0	**50**	**50**			
T	≥ 21 mm	**54**	**4**	**12.3 [4.6 – 42.7]**	**khi-2**	**< 0.0001**
	< 20 mm	**55**	**50**			

B. Analyse multivariée

Après analyse multivariée, les critères suivants sont associés de manière significative et indépendante à une décision de chimiothérapie:

- l'envahissement ganglionnaire (p<0.0001 ; OR=12.9 IC95% [4.3-49.1]),
- la taille tumorale élevée (p=0.0009 ; OR=7.8 IC95% [2.5-29.8]),
- l'âge jeune (p=0.0005 ; OR=0,9 IC95% [0.86-0.96]),
- et le Ki67 élevé (p=0.04 ; OR=2,7 IC95% [1.1-6.8])

Tableau 3. Analyse multivariée des facteurs pronostiques en fonction de la décision de chimiothérapie.

Variables	OR	IC	P
Age moyen	**0.9**	**0.86 – 0.96**	**0.0005**
Ki67 élevé	**2.7**	**1.1 – 6.8**	**0.04**
N+	**12.9**	**4.3 – 49.1**	**< 0.0001**
Taille tumorale élevée	**7.8**	**2.5 – 29.8**	**0.0009**

C. Sous-groupe Oncotype Dx

Parmi les 163 patientes SBR 2, RH+, HER2-, neuf patientes ont bénéficié d'un test Oncotype Dx® (tableau 4).
La moyenne d'âge était de 57,2 ans [46-64].
Dans tous les cas, le statut ganglionnaire était N0 et l'histologie était de type non spécifique.
Deux patientes avaient des tumeurs classées T2 tandis qu'elles étaient classées T1 pour sept d'entre elles.
Le Ki67 était faible (< 20%) dans quatre cas et élevé (> ou = 20%) chez les cinq autres.
A noter que parmi ces neuf patientes, aucune n'avait plus d'un facteur de mauvais pronostique.
Les risques de récidive selon Oncotype Dx® pour ces 9 patientes étaient faibles pour six d'entre elles et intermédiaires pour trois patientes. Aucune n'était à risque élevé.
Pour les six patientes avec un RS faible, la décision a été prise de ne pas faire de chimiothérapie. En l'absence des résultats de l'essai prospectif TAILORx sur les patientes à

risque intermédiaire, une décision de chimiothérapie a été prise pour les trois patientes concernées.

Tableau 4. Résumé des patientes ayant bénéficié d'un test génomique.

N° patiente	Age (ans)	T en mm	N	Ki67 en %	Type histologique	Risque selon Oncotype Dx®
1	59	20	N0	20	CNS	Intermédiaire
2	55	17	N0	15	CNS	Intermédiaire
3	54	16	N0	20	CNS	Faible
4	54	8	N0	20	CNS	Faible
5	64	6	N0	45	CNS	Faible
6	57	23	N0	5	CNS	Faible
7	46	12	N0	15	CNS	Faible
8	62	21	N0	15	CNS	Faible
9	64	20	N0	25	CNS	Intermédiaire

**Abréviations:*
CNS: carcinome de type non spécifique (anciennement canalaire infiltrant)

Après test génomique, elles étaient donc 33% à recevoir une chimiothérapie adjuvante.
En analysant la population des patientes pN0 dont la décision thérapeutique a été prise avec les seuls critères histopronostiques classiques (n=91), plus de la moitié d'entre elles (51,6%) avaient une décision de chimiothérapie adjuvante validée.

IV. Discussion :

Dans la prise en charge des cancers du sein invasifs, les indications de traitement adjuvant par hormonothérapie et/ou chimiothérapie tiennent toujours compte des données cliniques et anatomopathologiques.
Les résultats de cette étude montrent donc qu'un âge jeune, un Ki67 élevé, une atteinte ganglionnaire macroscopique ou encore une taille tumorale supérieure à 2 cm étaient des facteurs significatifs et indépendants en vue d'une décision de chimiothérapie adjuvante chez les patientes SBR 2, RH+, HER2-.
Il est à noter que dans cette étude, la proportion de chimiothérapie adjuvante parmi cette population reste considérable (près de 70%). Et l'on peut se demander si toutes sont justifiées notamment lorsque qu'un seul facteur de mauvais pronostique était présent. Aussi efficace soit-elle, la chimiothérapie n'est pas sans danger : accident infectieux, thrombose sur cathéter, insuffisance cardiaque, leucémie ou syndrome myélodysplasique secondaire. Les risques de toxicité ne sont pas négligeables, sans compter la dégradation de la qualité de vie qu'elle entraîne (alopécie, neuropathies périphériques, déclassement social...).

Bien que le bénéfice du traitement adjuvant ait été largement démontré sur la réduction du risque de rechute et du taux de mortalité, les indications de chimiothérapie dans le groupe des patientes pN0 ont été probablement portées en excès si l'on se réfère aux méta-analyses [6] et aux données sur l'évolution naturelle des cancers publiés par Héry et al [33], à savoir 20% de récidive à 10 ans chez les patientes dites « à risque intermédiaire » (SBR 2 de moins de 2 cm) et 32% de récidive chez les patientes dites « à risque élevé » (SBR 2 de plus de 2 cm).
Par ailleurs, chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, Albain et al suggèrent qu'en cas de tumeur HER2 négative exprimant fortement les récepteurs aux œstrogènes, la chimiothérapie n'apporterait pas toujours de bénéfice [34].
Il faut garder à l'esprit qu'une des préoccupations majeures de l'oncologue est d'identifier les patientes chez lesquelles on pourrait éviter une chimiothérapie adjuvante et inversement, comme l'atteste une enquête internationale réalisée auprès de 420 spécialistes du cancer du sein [35].

Le sous-groupe des tumeurs RH+, HER2− ou autrement appelées « Luminal » est majoritaire (70%) et demeure un ensemble extrêmement hétérogène [29,36].

Il est subdivisé en deux sous-groupes, entre d'un côté les tumeurs Luminal A bien différenciées, exprimant fortement les récepteurs à la progestérone (> ou = 20%) peu proliférantes (Ki67< 20%) et de l'autre les Luminal B peu différenciées, exprimant moins les récepteurs à la progestérone (< 20%) et plus proliférantes (Ki67 > ou = 20%) [17]. Selon les recommandations de Saint Gallen [19], seule une hormonothérapie est justifiée en cas de tumeur Luminal A tandis qu'une chimiothérapie adjuvante est nécessaire pour la plupart des tumeurs Luminal B.

Or depuis l'avènement de nouvelles techniques de biogénétiques et des signatures moléculaires, les perspectives d'un traitement à la carte, avec le recours des puces à ADN, deviennent palpables. Pour le moment, aucun de ces tests n'est recommandé en pratique courante selon le rapport de l'INCA 2009 mais rappelons qu'Oncotype Dx® et Mammaprint® sont tous les deux en cours de validation dans des essais prospectifs, respectivement TAILORx et MINDACT dont les premiers résultats seront attendus pour 2015.
Selon une méta-analyse [37] ayant inclus 7 études utilisant Oncotype Dx en pratique clinique, le test génomique était responsable de changement d'attitude thérapeutique dans 37% des cas, à savoir 33% des patientes ont pu éviter la chimiothérapie en raison d'un score de récidive bas alors que la décision initiale était en faveur d'une chimiothérapie adjuvante et a contrario seulement 4% ont reçu de la chimiothérapie en plus, en se référant à un score de récidive élevé. En réduisant le nombre de prescription de chimiothérapie, ces tests génomiques présenteraient à la fois un intérêt sanitaire et économique [38,39]. Il est bien évidemment difficile d'extrapoler sur la présente série en raison d'un nombre restreint de malade et d'éventuel biais de sélection mais la tendance qui se dégage est plutôt en faveur d'une réduction des décisions de chimiothérapie.

Une telle décision est difficile à prendre au quotidien. Pour cela, le clinicien peut soit s'appuyer sur la conférence de consensus de Saint Gallen de 2013 (figure 4), qui propose de ne plus se baser uniquement sur les facteurs pronostiques classiques pour décider d'une chimiothérapie, mais d'intégrer la prolifération tumorale, le niveau d'expression des récepteurs aux estrogènes et surtout un score de récidive élevé (>25) d'après le test Oncotype Dx [40], également intégré dans l'arbre décisionnel du NCCN (figure 5).
Une atteinte ganglionnaire limitée n'est plus en soi considérée comme un facteur suffisant pour poser l'indication de la chimiothérapie adjuvante.

Néanmoins, la nature arbitraire de l'estimation du rapport bénéfice/risque rend nécessaire, à terme, une implication plus importante des patientes dans la décision thérapeutique. Et à l'heure des traitements personnalisés, leur point de vue revêt une importance particulière en complément des propositions thérapeutiques qui peuvent être faites en réunion de RCP.

V. Conclusion :

Pour les patientes SBR 2, RH+ et HER2-, les décisions de chimiothérapie adjuvante étaient homogènes et cohérentes en fonction des critères pronostiques cliniques et anatomopathologiques à disposition.
Dans ce groupe à risque intermédiaire, il parait évident que les signatures génomiques pronostiques puissent aider, dans un avenir proche, à sélectionner les patientes qui pourraient réellement bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante en plus de l'hormonothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. http://invs.sante.fr/surveillance/cancers

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

3. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, et al. ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. Eur J Cancer. janv 2010;46(1):56‑71.

4. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thürlimann B, Senn H-J, et al. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. Ann Oncol. déc 2006;17(12):1772‑1776.

5. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verriele V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptorpositive breast cancer. J Clin Oncol. 10 juin 2009;27(17):2809‑2815.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687-1717.

7. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. Mai 1992;10(5):696‑705.

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet*. 1992; 339: 71–85.

9. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. BMC Cancer. 17 nov 2004;4:82.

10. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. Br J Cancer. 10 juill 2012;107(2):382‑387.

11. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. févr 1998;11(2):155‑168.

12. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol. 15 mai 2003;21(10):1973‑1979.

13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. nov 1991;19(5):403‑410.

14. Le Doussal, V., Tubiana-Hulin M., Friedman S., Hacene K., Spyratos F. and Brunet M. (1989) Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer, 64, 1914-21.

15. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer. 21 mai 2007;96(10):1504‑1513.

16. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD et al. (2010) MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. Breast Cancer Res Treat 127: 591-9.

17. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101 (10):736-750.

18. Tashima R et al. Evaluation of an optimal cut-off point for the Ki-67 index as a prognostic factor in primary breast cancer. SABCS 2012.

19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24:2206-2223.

20. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 9 janv 1987;235(4785):177‑182.

21. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 1 janv 2007;25(1):118‑145.

22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 15 mars 2001;344(11):783‑792.

23. 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: 3726–3734.

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

25. 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;351(27):2817-26.

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

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

28. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98(17):1183-92.

29. C Sotiriou, P Wirapati, S Loi *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 262-272.

30. Discussions from the 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium.

31. Sola M., Alberro J.A., Fraile M., Santesteban P., Ramos M., Fabregas R. et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 120–127.

32. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.

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

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

35. M Dowsett, A Goldhirsch, DF Hayes, HJ Senn, W Wood, G. Viale International Web-based consultation on priorities for translational breast cancer research *Breast Cancer Res* 2007; 9: R81.

36. T Sorlie, R Tibshirani, J Parker *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423.

37. Hornberger J, Chien R. Meta-analysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer recurrence score in clinical practice [abstract] Cancer Res. 2010;70(S24):S210.

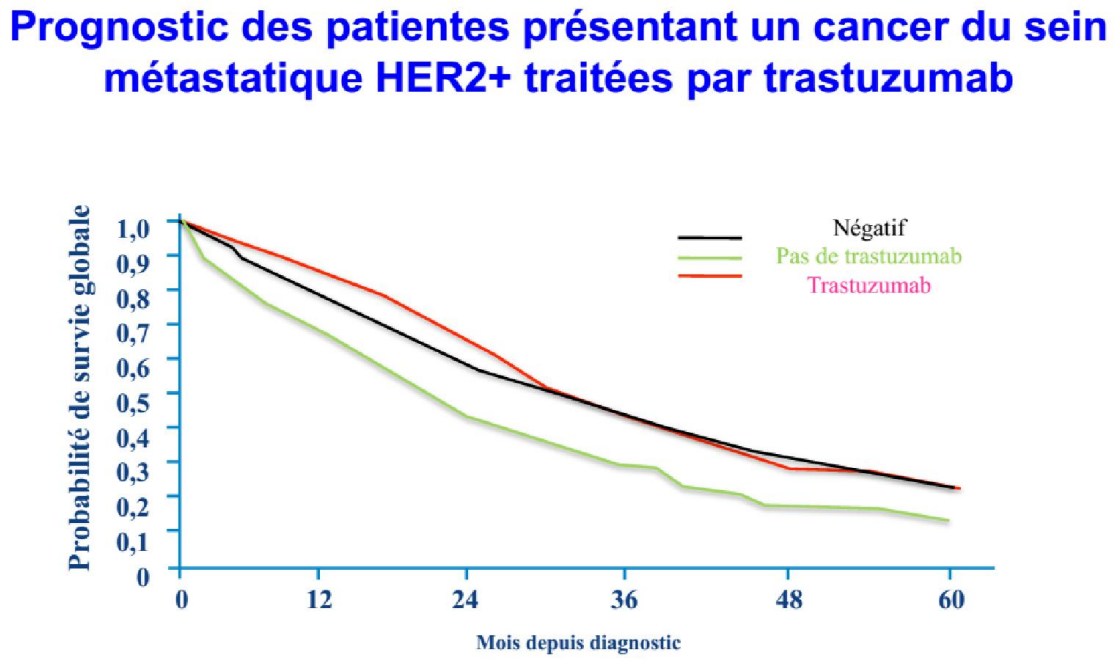
38. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, et al. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. Cancer. 2007;109:1011–1018.

39. Lamond NWD, 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 doi: 10.1007/s10549-012-1989-5.

40. B Weigelt, A Mackay, R A'hern *et al.* Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis *Lancet Oncol* 2010; 11: 339-349.

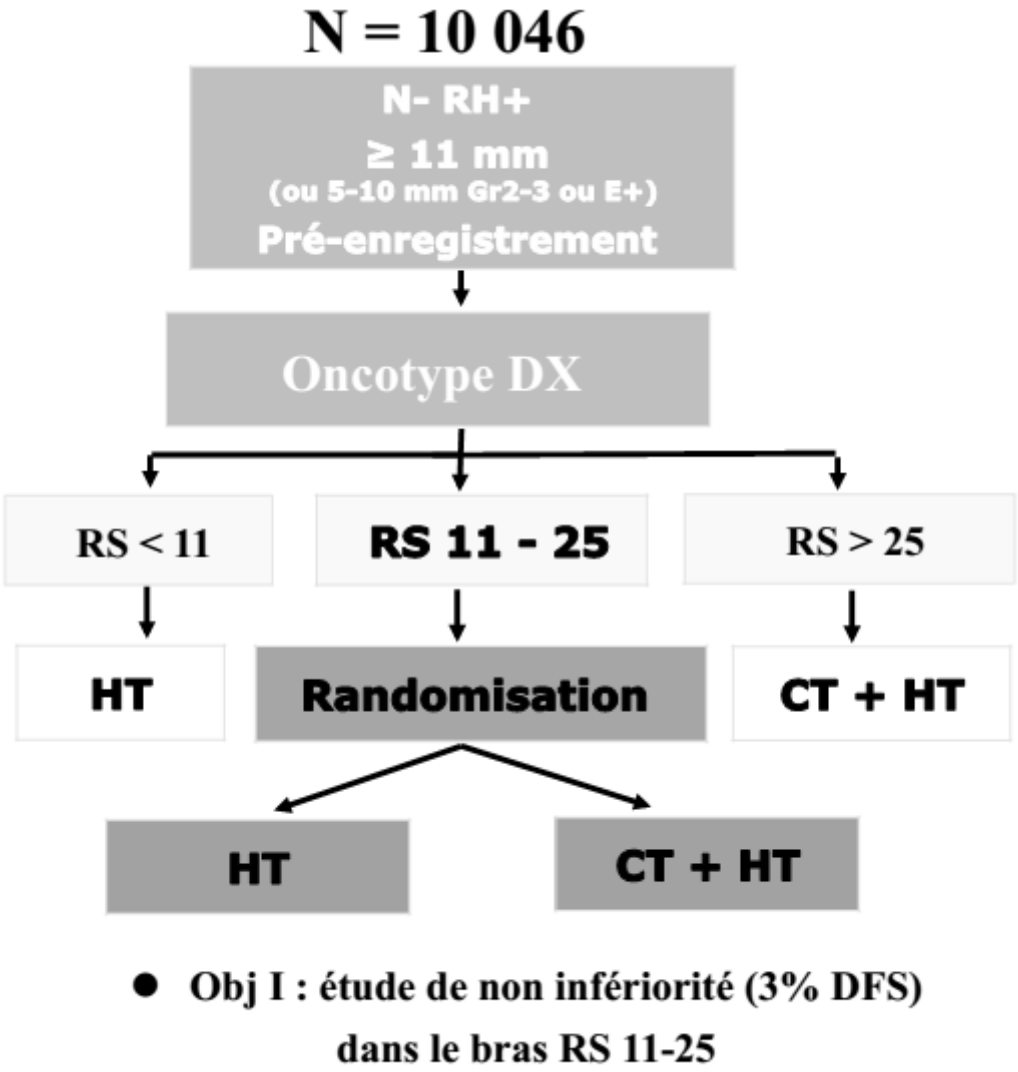
ANNEXES

Figure 1.



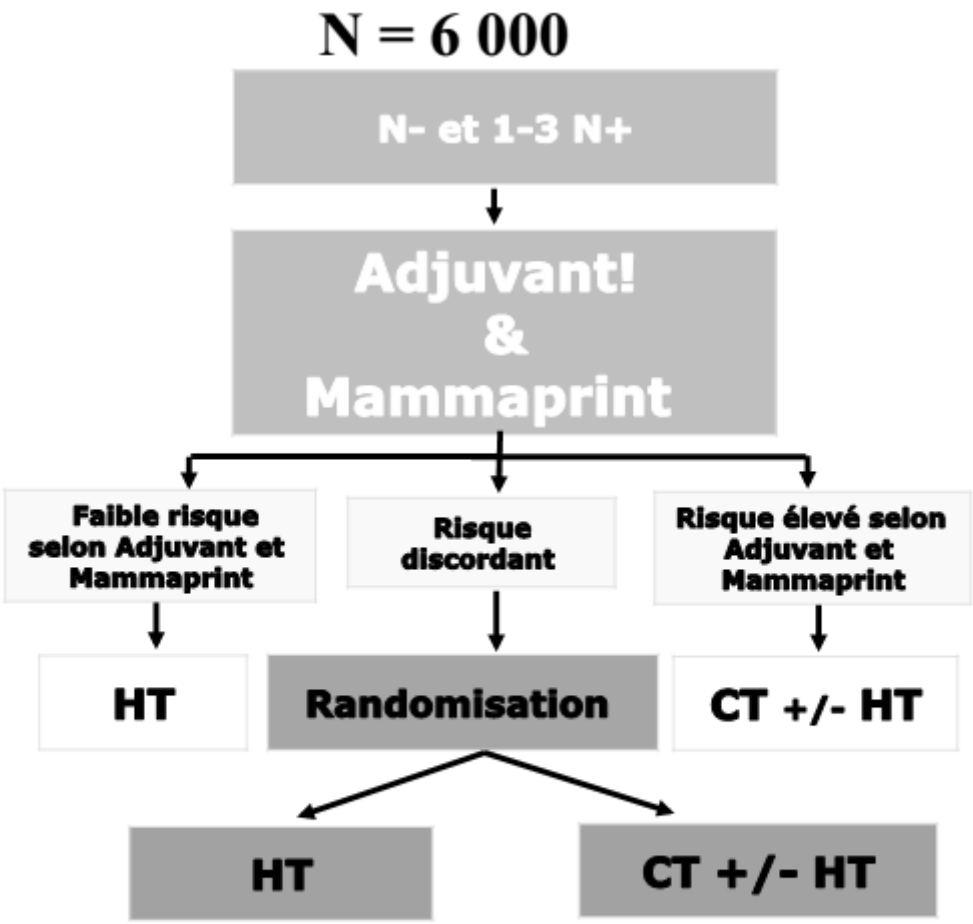
Dawood SS ; ASCO 2008 A: 1018

Figure 2. Essai prospectif TAILORx.



- **Obj I : étude de non infériorité (3% DFS) dans le bras RS 11-25**

Figure 3. Essai prospectif MINDACT.



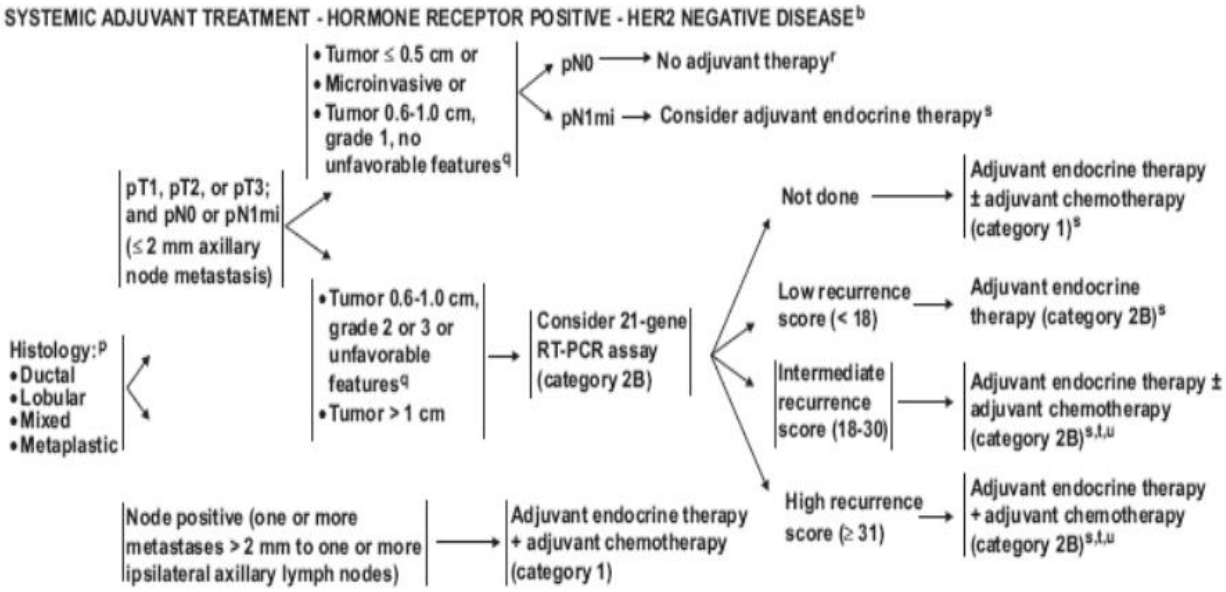
- **Obj I : 92 % de M+DFS à 5 ans dans le bras Mammaprint faible ! : Mammaprint permet d'éviter la CT chez 10-15 % des patientes**

Figure 4. Recommandations Saint Gallen 2013.

Chemoendocrine therapy in patients with ER-positive, HER2-negative disease

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High[a]	Intermediate[a]	Low[a]
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	≤2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
Multigene assays			
Gene signature[b]	High score	Intermediate score	Low score

Figure 5. Recommandations NCCN 2015. Traitement adjuvant cancer du sein RH+ HER2-.



Résumé:

Mots-clés : cancer du sein, SBR 2, chimiothérapie adjuvante, facteurs pronostiques, signature génomique

Introduction: Bien qu'il ait été prouvé que la chimiothérapie adjuvante permettait d'améliorer la survie chez la plupart des patientes présentant un cancer du sein invasif, les indications thérapeutiques concernant les tumeurs de grade SBR 2, RH+ et HER2- restent sujettes à controverse.

Matériel et méthodes: Une étude rétrospective multicentrique a été réalisée chez 163 patientes présentant un cancer du sein infiltrant de grade SBR 2, RH+, Her2-, opérées et discutées en RCP de janvier 2011 à décembre 2013, en région Picardie.

L'analyse a porté sur l'association entre une décision de chimiothérapie et les facteurs pronostiques classiques (âge, envahissement ganglionnaire, taille tumorale, Ki67).

L'analyse multivariée a fait suite à une analyse univariée et menée par régression logistique.

L'apport des signatures génomiques a été évalué chez neuf patientes.

Résultats: L'envahissement ganglionnaire ($p<0.0001$; OR=12.9 IC95% [4.3-49.1]), la taille tumorale élevée ($p=0.0009$; OR=7.8 IC95% [2.5-29.8]), l'âge jeune ($p=0.0005$; OR=0,9 IC95% [0.86-0.96]) et le Ki67 élevé ($p=0.04$; OR=2,7 IC95% [1.1-6.8]) sont associés de manière significative et indépendante à une décision de chimiothérapie après analyse multivariée.

Plus de deux tiers des patientes (66,9%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. A l'inverse, elles n'étaient que 33% à en avoir reçu lorsqu'elles avaient bénéficié d'un test génomique

Conclusion: Les décisions de chimiothérapie adjuvante étaient homogènes et cohérentes en fonction des critères pronostiques cliniques et anatomopathologiques à disposition.

Dans ce groupe à risque intermédiaire, il parait évident que les signatures génomiques puissent aider à sélectionner les patientes qui pourraient réellement bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante en plus de l'hormonothérapie.

Summary:

Keywords: breast cancer, SBR 2, adjuvant chemotherapy, prognostic factors, genomic signature

Introduction: Although it has been shown that adjuvant chemotherapy improved survival in most patients with invasive breast cancer, therapeutic indications for grade SBR 2, hormone receptor positive and HER2 negative tumor remain controversial.

Materials and methods: A retrospective multicenter study was conducted in 163 patients with grade SBR 2, hormone receptor positive, HER2 negative invasive breast cancer operated and discussed in advisory board from January 2011 to December 2013.

The analysis focused on the association between a chemotherapy decision and conventional prognostic factors (age, lymph node involvement, tumor size, Ki67).

A multivariate analysis followed a univariate one and was conducted by logistic regression.

The contribution of genomic signatures were evaluated in nine patients.

Results: Lymph node involvement ($p < 0.0001$; OR = 12.9, 95% CI [4.3-49.1]), high tumor size ($p = 0.0009$; OR = 7.8 95% CI [2.5-29.8]), young age ($p = 0.0005$; OR = 0.9 95% CI [0.86-0.96]) and high Ki67 ($p = 0.04$; OR = 2.7 95% CI [1.1-6.8]) were significantly associated with chemotherapy decision.

More than two thirds of patients (66.9%) received adjuvant chemotherapy. On the contrary, they were only 33% to receive when they benefited a genomic test

Conclusion: Adjuvant chemotherapy decisions were consistent and coherent according to available clinical and pathological prognostic criteria.

In this intermediate risk group, it appears clearly that the genomic signatures allowed a better selection of patients that could really benefit from adjuvant chemotherapy in addition to endocrine therapy.