



HAL
open science

Impact décisionnel, économique et pronostique des tests génomiques en vie réelle dans le cancer du sein

Guillaume Harrissart

► **To cite this version:**

Guillaume Harrissart. Impact décisionnel, économique et pronostique des tests génomiques en vie réelle dans le cancer du sein. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-02864973

HAL Id: dumas-02864973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02864973>

Submitted on 11 Jun 2020

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.

THESE

Pour le Diplôme d'État de

Docteur en Médecine

Spécialité Gynécologie-Obstétrique

**IMPACT DECISIONNEL, ECONOMIQUE ET
PRONOSTIQUE DES TESTS GENOMIQUES EN VIE
REELLE DANS LE CANCER DU SEIN**

Présentée et soutenue publiquement le

21 Février 2020

Par

Monsieur Guillaume HARRISSART

Né le 2 décembre 1989

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean Gondry

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Roman ROUZIER

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Delphine HEQUET

A Monsieur le Professeur Jean GONDRY
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Gynécologie et Obstétrique
Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie
Chef de Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Pour me faire l'honneur de juger ce travail

A Monsieur le Professeur Roman ROUZIER
PU-PH à la Faculté de médecine Université Versailles-Saint-Quentin
Directeur Délégué de l'institut Curie sur le site de Saint-Cloud,
Chef de Service de chirurgie gynécologique et sénologique

Pour m'avoir accueilli dans votre service qui fut une expérience très enrichissante
Et pour avoir accepté d'être membre du jury

A Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Pour avoir accepté d'être membre du jury

A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

Pour avoir accepté d'être membre du jury

A Madame le Docteur Delphine HEQUET

MD, PhD

Praticien Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer

Département de chirurgie sénologique et gynécologique

Institut Curie-St Cloud

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour m'avoir guidé et soutenu,

Merci de ta patience et de tes nombreux conseils.

A mes parents,

Sans qui rien de tout cela n'eut été possible. Vous avez réussi à me porter jusque-là et sans votre indéfectible soutien, je ne serais sûrement pas à cette place. Cette simple dédicace est bien loin du respect et de la tendresse que j'ai pour vous.

A Marion, l'amour de ma vie,

Tu es un des piliers de mon existence, chaque instant à tes côtés est plus savoureux que le précédent. Tu es la femme et la mère idéale. Une vie tous les deux ne sera sûrement pas assez... A Albane sa fille, qui pétille, qui rigole et qui nous montre ce qu'est une « vraie petite fille ».

A mes filles, Hortense et Augustine,

Votre arrivée si soudaine a été un fabuleux bouleversement. Vous voir grandir est un délice.

A ma sœur et à mon frère,

Avoir grandi à vos côtés n'aurait pas pu être une meilleure expérience. J'espère que vous êtes aussi fiers de moi que je le suis de vous.

A mes grands-parents maternels, Mamé et feu Papé et paternels, Papi et Mamie.

J'ai adoré être votre petit fils et encore maintenant, les souvenirs que j'ai de vous font ce que je suis aujourd'hui.

A Clément « Pokar » mon meilleur ami,

Être ton pote est un bonheur, ne change rien, tu es parfait. Merci pour les matchs de tennis endiablés, les fif', les soirées du dimanche soir et tout le reste.

A Céline, ma « meilleure pote » et ancienne coloc'

Ces études de médecine sont longues, toutes ces années ensemble m'ont permis de voir quelle exceptionnelle personne tu es.

A Vitto, son homme, qu'elle a bien choisi, merci de prendre soin d'elle, merci de ton amitié.

A Laurent,

Ta détermination, ton intelligence et ta bonne humeur ont toujours été une véritable source d'inspiration. A Roland, pour les playlists.

A Joséphine,

Pour les discussions, les films du soir et l'externat. J'espère que notre amitié durera encore de nombreuses années.

A Julien « jukar », merci d'avoir été présent. J'aimerais repartir au lycée avec toi.

A Papou et Mamou, des grands-parents formidables pour nos filles, merci.

A Olivier D1, il se reconnaîtra, à Alice, Béno, Sarah, Rodolphe, Léa R., Clémence G., Elise, Romain, et les autres, merci. Les vacances avec vous ont été l'un des meilleurs moments de ma vie.

A mes potes d'enfance Polo, Albin, PEL, Vinz, Koubi, Maxence, Nelson, les retours sur Compiègne et les retrouvailles sont à chaque fois un grand moment de joie.

A Lucie ma « sous-colleuse de choc », Thomas, PAD, Laura et Marion, merci du soutien durant la D4. Vous n'êtes pas étrangers à ma réussite.

A Louise et Pauline, les co-internes en or de Paris. Merci d'avoir accepté un provincial comme moi dans votre ville. Ce semestre à Paris a été génial.

A mes premiers chefs de clinique, Agathe F., Antonin M. et Julien C. merci de m'avoir montré ce qu'est un chef. Aux suivants pour avoir continué ma formation, Arthur, Camille et Marion L. et Julien B.

A mes nombreux co-internes, Cendrine (j'aimerais avoir ta rigueur !), William, Cécile et Nouria, François, Pierre, Léa, Sophie, David, Manon et tous les autres.

A Léa, pour ce semestre en onco, on s'est bien marré !

A tous ceux qui ont participé et participent encore à ma formation, aux Pu-Ph et Ph du CHU d'Amiens, sages-femmes, infirmières et aides-soignantes, un grand merci. Spéciale dédicace à Sabine que j'apprécie tout particulièrement.

LISTES DES ABREVIATIONS :

ASCO : American Society of Clinical Oncology

EGTM : European Group on Tumour Markers

ESMO : European Society of Medical Oncology

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal Growth Receptor

IHC : Immuno-HistoChimie

INCa : Institut National du Cancer

M : Métastase

MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

N : Node – statut ganglionnaire

RH : Récepteurs Hormonaux

RIHN : Registre des actes Hors Nomenclature

RO : Récepteur à l'Œstrogène

RP : Récepteur à la Progestérone

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROR : Risk Of Recurrence (risque de récurrence)

RPC : Recommandation pour la Pratique Clinique

SBR : Scarff-Bloom et Richardson

SEM : Signature d'Expression Multigénique

SSR : Survie Sans Récidive

T : Taille tumorale

THESE

Pour le Diplôme d'Etat de

Docteur en Médecine

Spécialité Gynécologie-Obstétrique

**IMPACT DECISIONNEL, ECONOMIQUE ET
PRONOSTIQUE DES TESTS GENOMIQUES EN VIE
REELLE DANS LE CANCER DU SEIN**

Présentée et soutenue publiquement le

21 Février 2020

Par

Monsieur Guillaume HARRISSART

Né le 2 décembre 1989

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean Gondry

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Roman ROUZIER

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Delphine HEQUET

Table des matières

INTRODUCTION	12
OBJECTIFS.....	13
CONTEXTE	14
MATERIEL ET METHODE.....	20
RESULTATS.....	26
DISCUSSION.....	36
ANNEXES	43
RESUME.....	45

INTRODUCTION

Le cancer du sein est, avec le cancer colorectal, l'un des cancers dont la prise en charge thérapeutique est la mieux standardisée(1). Cela s'explique par le nombre de patients concernés chaque année : 58 968 nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2018(2) ; et par l'évolution rapide des traitements(3).

La chimiothérapie est une thérapeutique phare du cancer du sein avec la chirurgie, la radiothérapie(4) et l'hormonothérapie(5). Elle constitue un traitement de référence des cancers du sein aux stades avancés (inflammatoire, taille importante et atteinte ganglionnaire massive) mais également aux stades métastatiques. Elle a pour but de réduire les risques de récurrence à distance et de décès lié au cancer du sein. Dans les stades précoces (T1/T2, N0/N1, M0), une chimiothérapie est systématiquement réalisée en cas de tumeur triple négative, c'est à dire en l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) et de l'Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2). Elle est également réalisée en association avec des thérapies ciblées anti-HER2 en cas de surexpression du récepteur HER2(6).

Les cancers de meilleur pronostic sont ceux au sein desquels les cellules cancéreuses expriment les récepteurs hormonaux (RH) sans amplification d'HER2. Cela représente environ 60% des cancers du sein. Ces patientes peuvent alors bénéficier d'une hormonothérapie(7). Dans cette population, une partie des patientes dites à bas risque de récurrence ne tirera pas bénéfice d'une chimiothérapie ; il convient donc de bien sélectionner les patientes avec cancer RH+/HER2- candidates à une chimiothérapie adjuvante. D'autant plus que les protocoles de chimiothérapies dites séquentielles à base d'Epirubicine-Cyclophosphamide et Taxanes ont des effets secondaires à court, moyen et long termes non négligeables(8,9). En plus du statut des RH et de HER2, plusieurs facteurs pronostiques sont considérés dont l'âge, la taille, le grade histopronostique, le statut ganglionnaire ainsi que la prolifération cellulaire, essentiellement évaluée par le Ki67(10). Cependant, dans un certain nombre de cas de cancer RH+, le risque de récurrence basé sur ces critères anatomo-cliniques est dit intermédiaire. Dans ce contexte, la décision de chimiothérapie adjuvante est laissée à la charge des cliniciens et peut s'avérer complexe.

Dès 2004, les tests génomiques ont permis de guider les décisions de chimiothérapie adjuvante(11–13). Les tests ou signatures génomiques mesurent l'expression d'un panel de gènes au sein d'une tumeur. Les gènes sélectionnés codent notamment pour des protéines de la prolifération et de la migration cellulaire. Leur valeur pronostique permet d'évaluer le risque

de récurrence métastatique à 10 ans. Certains tests fournissent également le sous-type de la tumeur (luminale, HER2, triple négative) et classent les patientes en catégories de risque de récurrence (élevé, faible, voire intermédiaire)(14).

La validation des tests a été réalisée rétrospectivement sur des séries historiques de cancer du sein avec un long recul (11,15,16) et plusieurs études prospectives ont étudié l'impact décisionnel des tests génomiques(17–19).

Les tests génomiques sont utilisés en France en pratique courante grâce à leur inscription depuis 2016 au Registre des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)(10), qui permet une prise en charge financière temporaire. La Haute Autorité de Santé (HAS) a par ailleurs rendu en janvier 2019 un rapport sur l'intérêt des tests en vue d'un remboursement éventuel, mais a émis des réserves par manque de preuves médicales et scientifiques suffisantes, recommandant une poursuite de l'évaluation.

Depuis l'inscription des tests au RIHN, des milliers de tests ont été réalisés en France mais très peu de données sont disponibles sur l'impact de leur utilisation en vie réelle.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact décisionnel du test Prosigna® en vie réelle.

Nos objectifs secondaires sont :

- Évaluer la pertinence des critères d'indication des tests
- Évaluer l'adhésion des médecins à l'utilisation des tests et à leurs résultats
- Évaluer la balance économique de l'utilisation du test Prosigna® en vie réelle
- Évaluer le pronostic des patientes ayant eu un test Prosigna® en vie réelle

CONTEXTE

Caractérisation des cancers du sein et facteurs pronostiques clinico-histologiques classiques.

Il existe plusieurs niveaux de caractérisation des cancers du sein. Initialement décrits sur un plan histologique en tant que canaux, lobulaires ou autres types plus rares, les cancers du sein ont par la suite été mieux caractérisés par l'immunohistochimie (IHC). Ainsi, à la classification TNM (T pour Taille tumorale, N pour envahissement ganglionnaire et M pour métastase à distance) s'ajoute la recherche de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) dont les récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) ainsi qu'une surexpression du récepteur HER2. Cette recherche est devenue systématique. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RO et les RP ou surexprimant l'HER2 a une valeur pronostique (survie globale et sans récurrence) et prédictive (réponse à l'hormonothérapie et au Trastuzumab respectivement) majeure(6,7). Il existe 2 sous types histo-pathologiques des cancers du sein RH+ et HER2 non surexprimés : Le sous type luminal A et le sous type Luminal B. La différence principale entre les deux sous types est le degré de prolifération tumorale. Le sous type Luminal B a une prolifération tumorale plus importante et est, de ce fait de moins bon pronostic. Pour évaluer la prolifération tumorale, le Ki67 est également mesurable par IHC. Le Ki67 est un antigène présent sur une protéine nucléaire des cellules prolifératives des tumeurs. Un score est rendu sous forme d'un pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 allant de 0 à 100% qui rend compte de la prolifération tumorale. Le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète en cas de chimiothérapie néoadjuvante(20), et en situation adjuvante(21)(22). La principale limite du Ki67 est sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur et inter-laboratoire(23). Pour aider à la décision thérapeutique, la détermination d'un seuil pertinent du Ki67 est essentielle pour la pratique clinique. Or l'autre inconvénient majeur est que seuil de Ki67 a été modifié plusieurs fois ces dernières années. Finalement en 2015, il était recommandé d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67 observé localement dans chaque laboratoire(24).

A la classification TNM et à ces facteurs biologiques s'ajoutent le grade tumoral, la présence d'embolies lympho-vasculaires et l'âge de la patiente, et sont pris en compte dans la décision thérapeutique de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer RH+, HER2-. Pour les tumeurs à

bas risque selon ces critères, c'est à dire lorsque le bénéfice attendu de la chimiothérapie est inférieur à 5% en termes de survie comparé aux effets indésirables et aux retentissement sur la qualité de vie, la décision thérapeutique est aisée avec une chimiothérapie non indiquée(25). A contrario, les formes de cancer du sein considérées à « risque intermédiaire », c'est-à-dire pour lesquelles le risque de décès à dix ans varie de 5 à 25 %, rendent les bénéfices de la chimiothérapie très variables, et par conséquent les décisions difficiles à prendre. Ces formes à risque intermédiaire représentent – selon certains rapports – 30 à 40 % de l'ensemble des cancers du sein(12,26).

C'est dans ce contexte que l'utilisation des tests génomiques, pronostiques et donc le risque de récurrence du cancer, ont leur rôle à jouer.

Genèse de l'expression génique

La publication, en 1995, dans la revue *Science* de la première utilisation des puces à ADN a ouvert les voies à une nouvelle discipline : la génomique fonctionnelle. Elle s'attache à l'analyse de l'expression du génome et son impact dans les systèmes biologiques. Les puces à ADN permettent de tester sur une même plaque (analyse à haut débit) l'expression de plusieurs centaines de gènes(27).

L'étude du génome tumoral a permis le développement des signatures d'expressions multigéniques (SEM). Elles ont pour finalité d'évaluer le risque de rechute (valeur pronostique) ou, pour le test Oncotype Dx®, l'efficacité probable d'un traitement (valeur prédictive)(12,17). Parmi ces signatures génomiques, le test PAM50 permet, par une analyse d'expression génique à haut débit par hybridation, de classer les cancers du sein en 4 sous-types moléculaires distincts : Luminal A, Luminal B, HER2 et basal-like (=triple négatif)(14). Les valeurs pronostiques et prédictives de ces sous-types ont été validées lors d'essais cliniques(28,29).

Le développement des tests génomiques

Pour chaque sous-type moléculaire de cancer, les traitements sont adaptés et spécifiques. Pour des raisons de délais, d'équipement des services et économiques, les sous-types sont déterminés en routine en fonction des caractéristiques immuno-histochimiques (RH, HER et Ki67). Les diagnostics de sous-types triple négatif et HER2 sont fiables en IHC et induisent de manière classique, respectivement un traitement à base de chimiothérapie et un traitement à base de

trastuzumab. La distinction entre Luminal A et Luminal B est plus délicate et il est souvent difficile de trancher. En effet, seuls les taux d'expression de RP et de Ki67 distinguent les deux sous-types et les seuils de Ki67 à 14 % et RP à 20 % suggérés dans la littérature n'ont pas été validés de manière prospective(30,31). Par conséquent, une quantité non négligeable de tumeurs Luminal B (environ 50 %) se retrouvent souvent mal-classées. L'impact pour la patiente est majeur d'autant qu'une chimiothérapie est quasi-systématiquement indiquée en cas de sous-type Luminal B mais rarement en cas de sous-type Luminal A. L'IHC atteint donc ses limites dans ce contexte. La nécessité d'une meilleure distinction entre ces deux sous-types apparaît comme un enjeu majeur pour le traitement des cancers RH+ HER2- de grade intermédiaire. Par ailleurs, les signatures d'expression génique établissent la probabilité de récurrence à distance à 10 ans pour chaque patiente, participant à l'optimisation et la personnalisation des traitements.

Tests disponibles sur le marché

Quatre signatures génomiques sont aujourd'hui commercialisées et utilisées en France dans la prise en charge du cancer du sein : MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna et Endopredict®. Les tests de 1^{ère} génération sont MammaPrint et Oncotype Dx (2002/2004). Prosigna et Endopredict appartiennent à une 2^{ème} génération de tests (2009/2011). Ils associent à la fois la génomique des tumeurs à deux critères clinico-pathologiques que sont la taille tumorale (T) et le statut ganglionnaire (N).

L'utilité clinique de MammaPrint et Oncotype DX a fait ou fait encore l'objet d'une évaluation prospective dans le cadre d'essais cliniques randomisés de grande envergure, tels que MINDACT pour MammaPrint(18), PLAN B du West German Study Group (WSG)(32), TAILORx(33) et RxPONDER (SWOG(34)) pour Oncotype DX. A l'issue de l'étude MINDACT, la valeur pronostique et l'utilité clinique (pour la prise de décision de chimiothérapie) de MammaPrint (pour les patientes ayant un risque clinique élevé, avec faible score génomique) sont reconnues avec un niveau de preuve IA selon les recommandations de l'European Group on Tumor Markers (EGTM)(35,36). Il en est de même pour Oncotype DX grâce aux essais TAILORX et Plan B(37). Prosigna et Endopredict obtiennent un niveau de preuve et de recommandation IB de l'EGTM à partir des analyses rétrospectives des données d'essais prospectifs concernant leur valeur pronostique dans les cancers du sein RH+(38,39).

L'impact en France des tests génomiques dans les décisions de traitement adjuvant de chimiothérapie a également été étudié, notamment dans les études SWITCH (Oncotype DX, Genomic Health, États-Unis)(19), Decision Impact study (Prosigna, Nanostring Technologies, États-Unis)(40) et Adendom (EndoPredict, Myriad Genetics, États-Unis)(41) mettant en évidence des modifications de décision de chimiothérapie adjuvante dans 18 à 37 % des cas.

Recommandations nationales et internationales

Nice-St Paul :

En 2015, dans le but d'aider le praticien dans la décision d'indication de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein non métastatique, les RPC de Nice-St Paul ont défini une population pour laquelle il existe une indication de test génomique(42). Il s'agit d'une population avec un profil pronostique intermédiaire dont les caractéristiques sont les suivantes : RO+, pT1c-pT2, pN0-pN1mi(micrométastase), grade 2 et canalaire.

Cependant, les experts rappellent que dans certains cas, il existe une indication de chimiothérapie qui n'est pas contestée : tumeurs localement avancées pT3, pT4 et/ou pN2, pN3, tumeurs à risque intermédiaire mais avec des critères de mauvais pronostic définis comme suit : âge jeune <40 ans, pT2, grade 3, pN1 macro-métastatique, embolies lympho-vasculaires extensifs (association d'au moins 2 critères, dans l'attente de nouvelles études comme Rxponder).

Enfin, les experts soulignent qu'il existe des critères de non indication de tests pour des populations dont les tumeurs sont sans indication de chimiothérapie car à bas risque clinique.

Saint-Gallen :

Lors de la conférence de consensus de 2015, les experts ont redéfini les sous-types de cancer du sein RH+/HER2-(24). Les tests retenus pour mieux évaluer le pronostic à court terme étaient Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict, et le Breast Cancer Index. Prosigna a aussi été reconnu comme marqueur pronostique à long terme (10 ans). Toutefois, du fait du coût de ces tests, le panel d'experts a également rappelé que l'IHC permet l'évaluation de marqueurs pertinents, notamment le Ki67 à forte valeur pronostique. En 2017, les experts ont recommandé l'utilisation de tests génomiques (EndoPredict, Genomic Grade Index, Prosigna, Breast Cancer Index, Oncotype DX, MammaPrint) dans les situations « équivoques » : RO+, HER2-, N0, grade 2, Ki67 compris entre 10–20%(26).

European Society of Medical Oncology (ESMO) :

Les recommandations 2015 de l'ESMO préconisent d'adapter les traitements adjuvants en cas de cancer du sein non métastatique à leur sous-type moléculaire(43). Pour cela, les mêmes définitions des sous-types que ceux de St Gallen étaient retenues. Il est précisé que les tests génomiques (MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna, Endopredict) peuvent être utilisés afin d'affiner les informations pronostiques/prédictives de l'analyse histopathologique afin de prédire le risque de récurrence et le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) :

En 2016, l'ASCO a émis des recommandations concernant l'utilisation des tests génomiques en association à l'IHC classique, chez les patientes RH+, HER2- (Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna, Breast Cancer Index)(44). En 2017, l'ASCO émet de nouvelles recommandations sur MammaPrint au regard des résultats récents publiés de l'étude MINDACT : MammaPrint est recommandé comme aide à la décision de chimiothérapie adjuvante chez les patientes RH+, HER2-, N- ou N+ 1-3 ganglions atteints, avec un risque de récurrence clinico-biologique élevé(13).

Prise en charge des tests génomiques en France

Depuis avril 2016, le financement précoce et dérogatoire des tests génomiques s'effectue via un dispositif ministériel réservé aux innovations de biologie médicale : le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)(10). Le RIHN permet une prise en charge dérogatoire, transitoire et conditionnelle, au titre du soutien à l'innovation. Cela permet leur remboursement sous forme de dotations (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI)) et n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Le remboursement des tests génomiques est fixé à 1849,50 euros.

L'inscription au RIHN est conditionnée par une évaluation de l'utilité clinique des tests génomiques.

Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de février 2019 :

En 2009 et 2013, l'Institut National du Cancer (INCA) a décidé d'évaluer les deux signatures génomiques de 1^{ère} génération (Mammaprint et Oncotype Dx) et n'avait pas pu conclure sur leur utilité clinique(45). Dans un souci de clarification scientifique, la HAS s'est autosaisie, soutenue par l'INCa, pour évaluer ces quatre signatures génomiques dans le but d'inscrire ces actes au remboursement par l'Assurance maladie. Pour cela, la HAS a évalué si leur utilité clinique, en terme d'impact sur l'état de santé des patientes, était suffisante pour justifier un remboursement par la collectivité(10).

La HAS conclut qu'il existe possiblement une valeur pronostique intrinsèque des signatures génomiques. Cependant elle considère que les signatures génomiques n'ont pas d'utilité clinique dans les populations d'intérêt en contexte français du fait d'un manque de données probantes.

En conformité avec les recommandations de Saint Paul de Vence (2015), de Saint Gallen (2017), la HAS propose d'encadrer cette utilisation au niveau d'une sous-population bien définie et plus restreinte de cas équivoques ayant un degré de prolifération intermédiaire (environ 5 à 10 % des cancers invasifs). Ces patientes devraient présenter un adénocarcinome infiltrant (préférentiellement canalaire), pT1c-2 pN0-N1mic de grade 2 et sans indication préalable de chimiothérapie adjuvante au vu des autres critères de mauvais pronostic (âge jeune et présence d'emboles lymphovasculaires).

En conclusion, la HAS ne préconise pas cette utilisation en dehors du cadre du RIHN du fait de l'absence de preuves directes en faveur d'une utilité clinique.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude de cohorte avec un recueil rétrospectif des données des patientes ayant eu un test génomique Prosigna à l'Institut Curie entre juin 2016 et février 2019.

Cette étude rétrospective non interventionnelle a obtenu l'accord du comité de recherche de l'Institut Curie, et a été menée conformément à la méthodologie MR003.

Population

Toutes les patientes ayant eu un test Prosigna® réalisé à l'institut Curie, hors essai clinique, ont été incluses. Les patientes étaient prises en charge sur l'un des 2 sites de l'Institut Curie ou dans un centre externe.

Données recueillies

Pour obtenir les informations disponibles, une analyse rigoureuse des dossiers a été effectuée.

Les données recueillies pour cette étude étaient :

- L'âge de la patiente,
- Le statut TNM avec la taille tumorale et le statut ganglionnaire,
- Le type histologique,
- Le statut des RH et le statut de la surexpression de HER2
- Le grade histo-pronostique et le pourcentage de Ki67,
- La présence ou non d'emboles lymphatiques

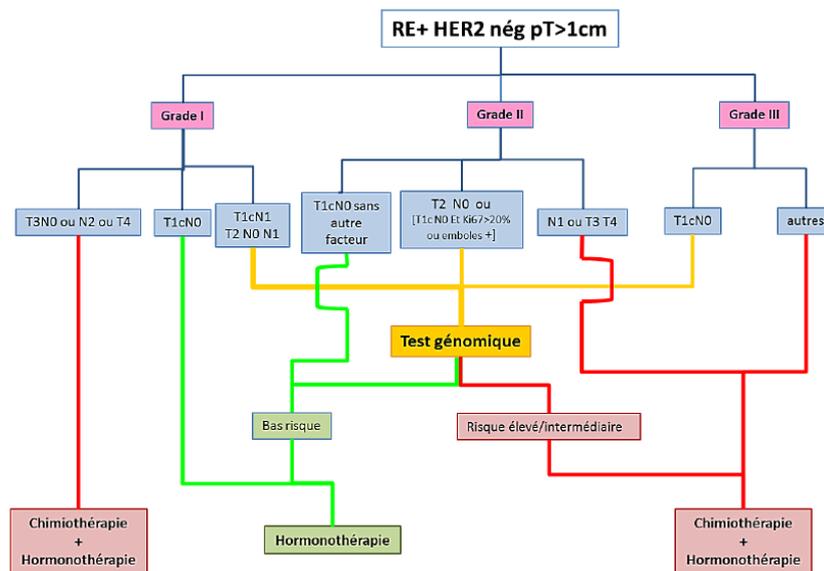
En cas de tumeurs plurifocales, la tumeur ayant les caractéristiques les plus péjoratives était analysée. L'adhésion des praticiens aux résultats du test génomique était analysée en recherchant si une chimiothérapie avait effectivement été réalisée si le résultat du test génomique l'indiquait. Les informations sur la survenue d'événements ont été obtenues grâce à l'examen des dossiers médicaux. La dernière mise à jour disponible sur les récurrences de la maladie et le suivi des décès par cancer du sein a été achevée le 14 juin 2019. Chaque survenue d'événement (récurrence ou mort en lien avec le cancer du sein) dans le suivi des patientes a été décrite.

Les indications de réalisation du test Prosigna®

-Critères selon le référentiel REMAGUS

Les tests réalisés en vie réelle à l'Institut Curie entre 2016 et 2019 ont théoriquement été indiqués selon le référentiel en cours (Figure 1).

Figure 1 : Référentiel REMAGUS 2016



Il s'agit d'un référentiel établi d'après les données médico-scientifiques les plus récentes et les recommandations internationales. Ce référentiel est rédigé par les équipes de l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Curie. D'autres centres y participent et l'utilisent. Avec l'inscription des tests génomiques au RIHN, les tests génomiques ont fait également leur apparition dans le référentiel de 2016. Un arbre décisionnel permet de poser les indications du test génomique, en définissant une population RH+, HER2- à risque intermédiaire selon les critères suivants :

- Grade 1 :
 - o T1N1
 - o T2N0 ou N1 ;
- Grade 2 :
 - o T1N0 et Ki67 > 20% ou présence d'embolies lympho-vasculaires,
 - o T2N0
- Grade 3 :
 - o T1N0

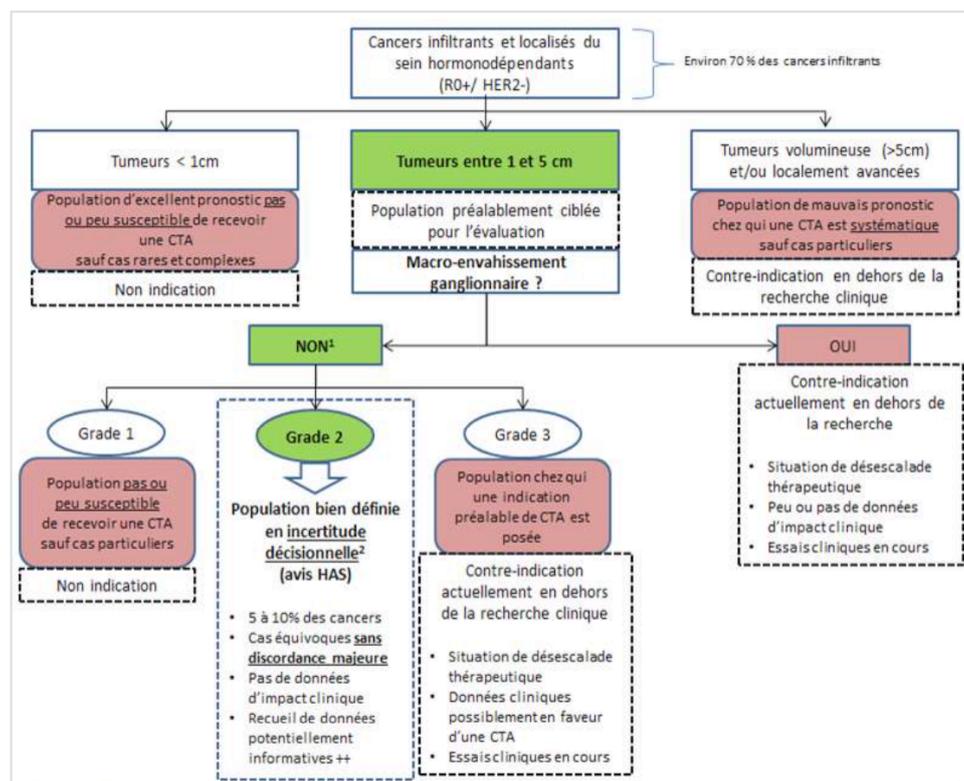
-Critères de risque intermédiaire selon l'HAS

L'HAS a défini en 2019 (après la période de prise en charge des patientes de l'étude) une population à risque intermédiaire dite « en incertitude décisionnelle » :

- Tumeurs entre 1 et 5 cm (pT1c/pT2)
- Absence d'envahissement ganglionnaire (pN0-N1mic)
- Grade 2
- Sans critère majeur de mauvais pronostic indiquant une chimiothérapie
 - o Age jeune (< 35/40ans)
 - o Taille pT2 > 2-3cm
 - o Grade 3
 - o Statut pN1 macrométastatique
 - o Présence d'embolies lympho-vasculaires

Selon l'HAS, une chimiothérapie adjuvante est indiquée lorsqu'au moins 2 des critères de mauvais pronostic sont présents.

Figure 2 : Population en incertitude décisionnelle susceptible d'être explorée par SEM selon l'HAS



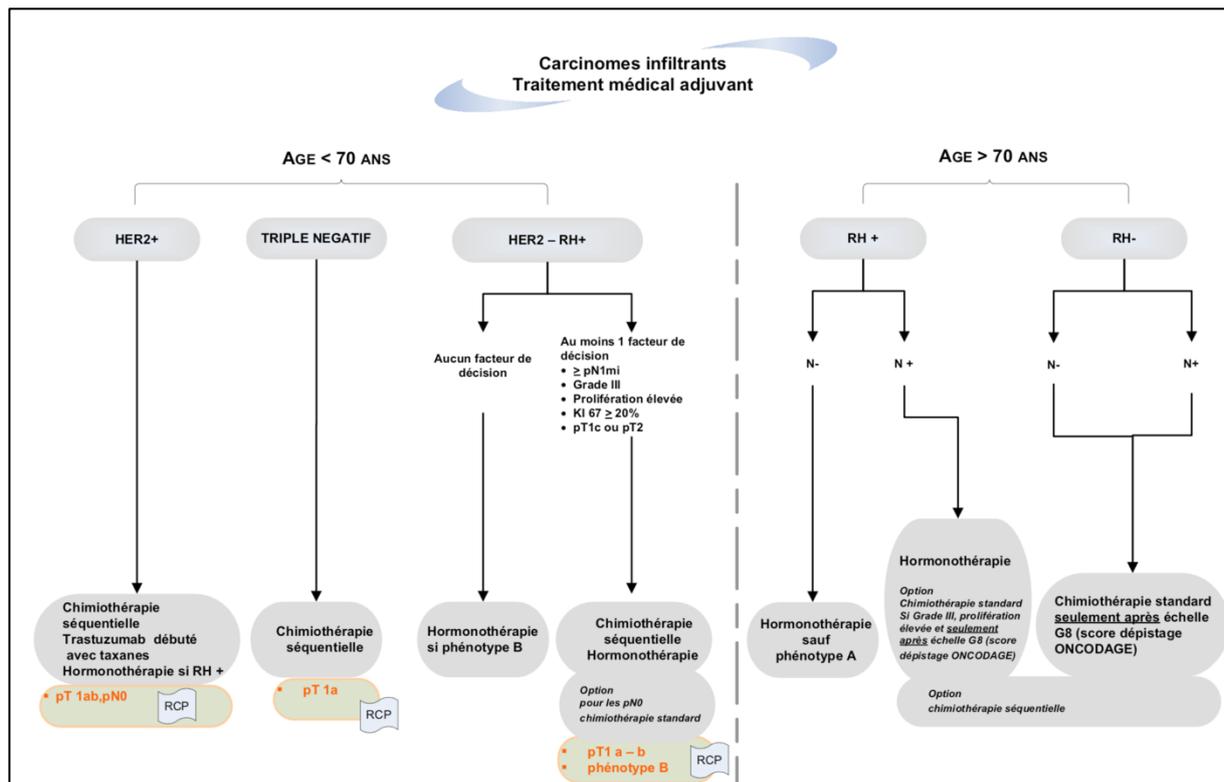
Les indications de chimiothérapie

En l'absence de test Prosigna®, les indications de chimiothérapie adjuvante reposaient sur les critères du référentiel REMAGUS 2012. Pour les cancers hormonodépendants RH positifs HER2 négatifs :

- Pour les patientes de moins de 70 ans : au moins 1 facteur parmi :
 - o > ou égal pN1mic
 - o Grade histo-pronostique III
 - o Prolifération élevée
 - o Ki67 > ou égal à 20%
 - o pT1c ou pT2
 - o Pour les patientes pT1a – b et sous-type Luminal B, après avis de réunion de concertation pluri-disciplinaire.
- Pour les patientes de plus de 70 ans :
 - o Possibilité si N+ avec grade SBR III ou prolifération élevée et évaluation G8 >

15

Figure 3 : Référentiel REMAGUS 2012



En cas de réalisation du test, le seuil de risque de récurrence à distance à 10 ans considéré pour poser l'indication de chimiothérapie était de 10% (supérieur ou égal).

Réalisation du test Prosigna

Les tests Prosigna® ont été effectués conformément aux spécifications du fabricant (notice d'emballage du test Prosigna) en utilisant le système d'analyse nCounter® de l'Institut Curie.

Les résultats du test Prosigna ont classé les tumeurs selon les sous-types intrinsèques (Luminal A, Luminal B, HER2 enrichi, basal-like), les groupes à risque avec un score ROR (faible risque, 0-40 ; risque intermédiaire, 41-60 ; et risque élevé, 61-100) et un pourcentage de risque de récurrence à distance à 10 ans.

Technique du test Prosigna®

Le test Prosigna par NanoString Technologies®, Inc. (Seattle, WA), mesure le niveau d'expression de 50 gènes à partir d'échantillons de tissu mammaire. De plus, deux paramètres anatomo-cliniques sont intégrés dans l'algorithme : la taille de la tumeur (\leq à 2 cm ou $>$ à 2cm) et l'atteinte ganglionnaire (0 à 3).

Le test est ainsi réalisé à partir de l'ARN isolé et extrait des tissus tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine. Il mesure simultanément par RT-PCR les niveaux d'expression de 50 gènes utilisés par l'algorithme de classification des sous types intrinsèques. Le test est effectué sur le système d'analyse nCounter® DX de Nanostring. Ce système permet la détection directe (pas d'amplification de la cible) de courtes séquences (~ 100 pb) puis un comptage très sensible et précis (Annexe 1).

L'algorithme renvoie un score ROR (Risque Of Recurrence) qui est corrélé avec la probabilité de récurrence à distance à 10 ans (Annexe 2).

Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour les caractéristiques des patientes et des tumeurs et les résultats des tests Prosigna. Les résultats sont présentés sous forme de fréquences et de proportions. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patientes qui n'avaient pas d'indication de chimiothérapie suite aux résultats du test. Cet impact décisionnel a également été mesuré dans 2 sous-populations : patientes dont le test était indiqué selon le référentiel REMAGUS 2016 et selon les critères de l'HAS. L'adhésion des médecins aux tests a été mesurée en comparant le taux de chimiothérapies effectivement réalisées au taux de

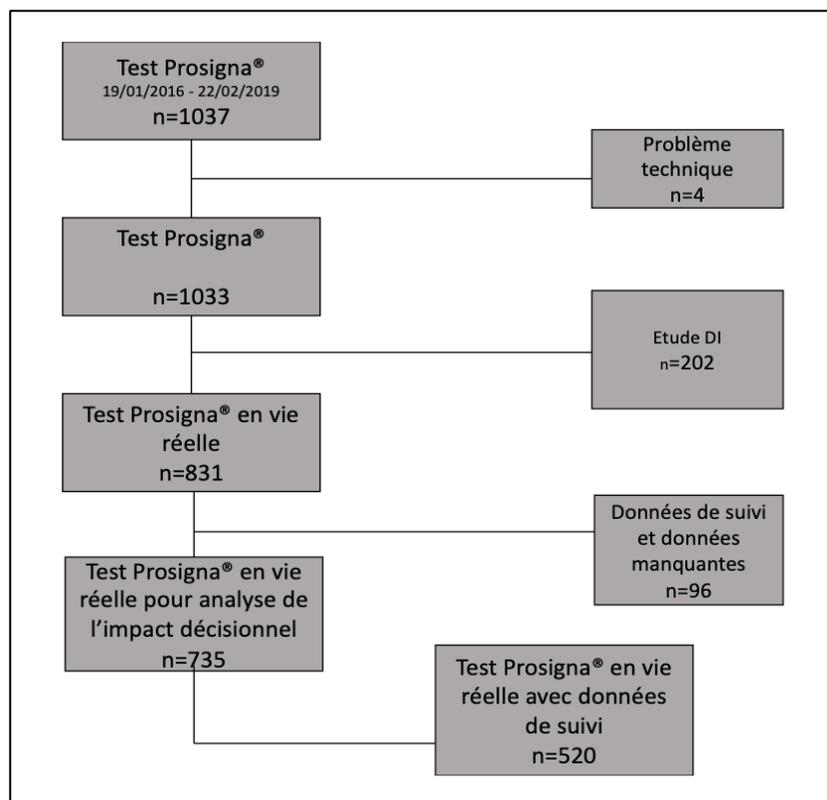
chimiothérapies indiquées par le test, avec l'évaluation de l'évolution dans le temps. L'impact économique des tests a été évalué à partir des données de coûts du cancer du sein obtenues lors d'une étude précédente(46). Les coûts considérés sont des coûts directs, selon les perspectives de l'Assurance Maladie. Au sein de notre population, les coûts engendrés par la réalisation systématique du test (prix unitaire de 1849,50€) ont été comparés au surcoût de la chimiothérapie adjuvante. Ce surcoût, évalué lors de l'étude Optisoins01, comprend l'ensemble des coûts directs médicaux (consommations de soins, consultations, hospitalisations, traitements...) et non médicaux (indemnités journalières, transports...) lors de la 1^{ère} année de prise en charge après le diagnostic ; ce surcoût a été évalué dans une population de plus de 600 patientes avec cancer du sein précoce dont 40% de patientes actives, à 9737€/patiente. Enfin, les survies globale et sans récurrence (SSR) ont été évaluées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R(47).

RESULTATS

Population

Au total 1037 patientes ont bénéficié d'un test Prosigna de janvier 2016 à février 2019. Parmi elles, 4 ont été exclus pour problème technique lors de la réalisation du test et 202 ont été exclus car le test avait été réalisé dans le cadre d'un essai clinique. Au total 735 patientes ayant eu un test Prosigna en vie réelle ont été incluses. Des données de suivi étaient disponibles pour 520 patientes (quel que soit le recul, mais avec au minimum les données concernant le traitement adjuvant effectivement reçu).

Figure 4 : Flow Chart



Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le Tableau 1.

L'âge médian au diagnostic était de 57 ans (28-80). Le score ROR moyen était de 47 (0-93). La probabilité moyenne de récurrence à distance à 10 ans était de 11% (2-45). Les sous types les plus fréquents étaient les tumeurs Luminal A (54%, n=398). Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représentait 76% des tumeurs. La taille tumorale moyenne était de 18mm (3-80), en

majorité de grade 2 (78%), sans embolie lymphovasculaire (81%) et sans envahissement ganglionnaire (79%). La médiane du Ki76 était de 20%.

Tableau 1 : Description de la population, n= 735

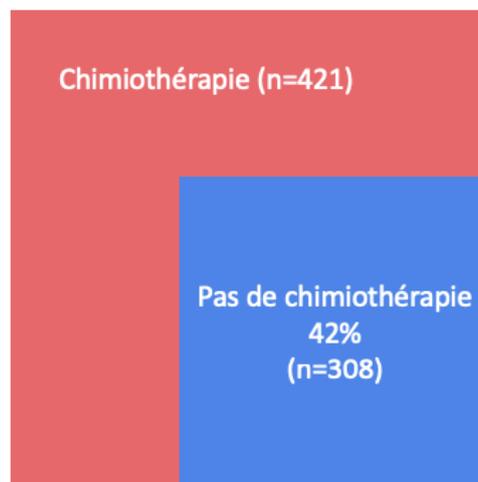
	n ou médiane	% ou intervalle
Age	57	(28-80)
Score ROR	47	(0-93)
Probabilité récidive à 10 ans	11	(2-45)
Sous-type		
<i>Luminal A</i>	398	54%
<i>Luminal B</i>	337	46%
Histologie		
<i>Canalaire</i>	561	76%
<i>Lobulaire</i>	116	16%
<i>Mixte</i>	31	4%
<i>Autres</i>	27	4%
Taille (mm)	18	(3-80)
Grade		
1	68	9%
2	572	78%
3	95	13%
Emboles lymphovasculaires		
<i>Non</i>	597	81%
<i>Oui</i>	138	19%
Envahissement ganglionnaire		
<i>Non</i>	584	79%
<i>Oui</i>	151	21%
Nombre de ganglions envahis		
0	584	79%
1	54	7%
2	20	3%
3	6	1%
<i>mic</i>	71	10%
Ki67	20%	(1-100)

Évaluation de l'impact décisionnel du test génomique en vie réelle

L'impact des tests Prosigna en termes de chimiothérapie adjuvante est présenté dans la figure 5.

Parmi les 735 patientes incluses, 729 avaient une indication de chimiothérapie selon le référentiel REMAGUS 2012 en l'absence de test. Avec la réalisation des tests génomiques, 42% (308/729) des patientes n'avaient pas d'indication de chimiothérapie.

Figure 5 : population ayant eu un test, avec indication initiale de chimiothérapie (REMAGUS 2012)



Évaluation de la pertinence des critères d'indication du test génomique

Au total, 735 patientes ont eu un test Prosigna en vie réelle. Parmi elles, le test n'était pas indiqué par le référentiel REMAGUS ou par les critères HAS (publiés après la prise en charge de la majorité des patientes).

Critères REMAGUS 2016

Selon le référentiel REMAGUS 2016, 492 patientes avaient une indication de test génomique et avaient une indication de chimiothérapie selon le référentiel REMAGUS 2012 en l'absence de test.

Après avoir réalisé les tests génomiques, 42% (209/492) étaient classées à bas risque de récurrence et n'avaient donc pas d'indication de chimiothérapie adjuvante (Tableau 2a).

Pour les 243 patientes sans indication de test génomique selon REMAGUS 2016 :

- 111 patientes avaient une indication d'emblée de chimiothérapie selon le référentiel REMAGUS 2016. Après réalisation des tests, 22% (22/111) étaient classées à bas risque, sans indication de chimiothérapie.
- 132 patientes n'avaient pas d'indication de chimiothérapie selon le REMAGUS 2016. Après réalisation des tests, 39% (51/132) étaient classées à haut risque avec une indication de chimiothérapies adjuvante.

Critères HAS

Selon les critères recommandés par l'HAS, 433 patientes avaient une indication de tests et, selon le référentiel REMAGUS 2012, une indication de chimiothérapie en l'absence de test. Avec les résultats des tests, 44% (192/433) n'avaient pas d'indication de chimiothérapie.

Pour les 302 patientes sans indication de test génomique selon les critères HAS :

- 216 patientes avaient une indication d'emblée de chimiothérapie selon les critères HAS. Après réalisation des tests, 31% (68/216) étaient classées à bas risque, sans indication de chimiothérapie.
- 86 patientes n'avaient pas d'indication de chimiothérapie selon les critères HAS. Après réalisation des tests, 37% (32/86) étaient classées à haut risque avec une indication de chimiothérapies adjuvante.

Tableau 2a : Comparaison des pourcentages de chimiothérapies indiquées avant/après tests dans les populations REMAGUS 2016 et HAS

Indications de chimiothérapie selon REMAGUS 2016	Indication de chimiothérapie selon Test*			Modifications
	<i>oui</i>	<i>non</i>	Total	
<i>OUI</i>	87 (78%)	24 (22%)	111 (15%)	-24
<i>NON</i>	51 (39%)	81 (61%)	132 (18%)	51
?→test indiqué	283 (58%)	209 (42%)	492 (67%)	-209
Total	421 (57%)	314 (43%)	735	-182

Indications de chimiothérapie selon HAS	Indication de chimiothérapie selon Test*			Modifications
	<i>oui</i>	<i>non</i>	Total	
<i>OUI</i>	148 (69%)	68 (31%)	216 (29%)	-68
<i>NON</i>	32 (37%)	54 (63%)	86 (12%)	32
?→test indiqué	241 (56%)	192 (44%)	433 (59%)	-192
Total	421 (57%)	314 (43%)	735	-228

*Risque de récurrence à distance à 10 ans >10%

« ? » signifie l'incertitude thérapeutique conduisant à la réalisation du test génomique

En analysant les indications des tests selon l’HAS et selon le référentiel REMAGUS 2016, 62% des indications de tests étaient comparables (Tableau 2b). Quarante-quatre pour cent indiquaient un test dans les 2 cas. De même, 18% n’indiquaient pas de test quel que soit le référentiel.

Tableau 2b : Comparaison des indications de tests dans les populations REMAGUS 2016 et HAS

Indication HAS	Indications REMAGUS 2016		
	Ncn	Oui	
Non	135 (18%)	167 (23%)	302
Oui	108 (15%)	325 (44%)	433
	243	492	735

Évaluation de l’adhésion des médecins aux résultats du test :

Quatre-vingt-quatre pourcent des médecins adhéraient aux résultats du test génomique (Tableau 3a), et 82% si on considère uniquement les patientes dont le test était indiqué selon les référentiel REMAGUS 2016 (Tableau 3b). Ce chiffre est à peu près stable dans le temps (Figure 6). On observe par ailleurs une augmentation dans le temps du respect des indications REMAGUS 2016 du test Prosigna : 60% en 2016 à 81% en 2019 (Figure 7).

Tableau 3a : Comparaison des chimiothérapies effectuées par rapport aux chimiothérapies indiquées par le test dans la population réelle totale

Indication de chimiothérapie selon Test*	Chimiothérapie réalisée**		Total
	<i>oui</i>	<i>non</i>	
<i>oui</i>	224 (43%)	73 (14%)	297
<i>non</i>	10 (2%)	213 (41%)	223
Total	234	286	520

*risque de récurrence à 10 ans à distance >10%

**données disponibles pour 520 patientes

Tableau 3b : Comparaison des chimiothérapies effectuées par rapport aux chimiothérapies indiquées par le test dans la population ayant un test indiqué selon le référentiel REMAGUS 2016

Indication de chimiothérapie selon Test*	Chimiothérapie réalisée**		Total
	<i>oui</i>	<i>non</i>	
<i>oui</i>	157 (41%)	61 (16%)	218
<i>non</i>	8 (2%)	159 (41%)	167
Total	165	220	385

*risque de récurrence à 10 ans à distance >10%

**données disponibles pour 520 patientes

Figure 6 : Évolution dans le temps du pourcentage de chimiothérapies effectuées par rapport au pourcentage de chimiothérapie indiquées par le test

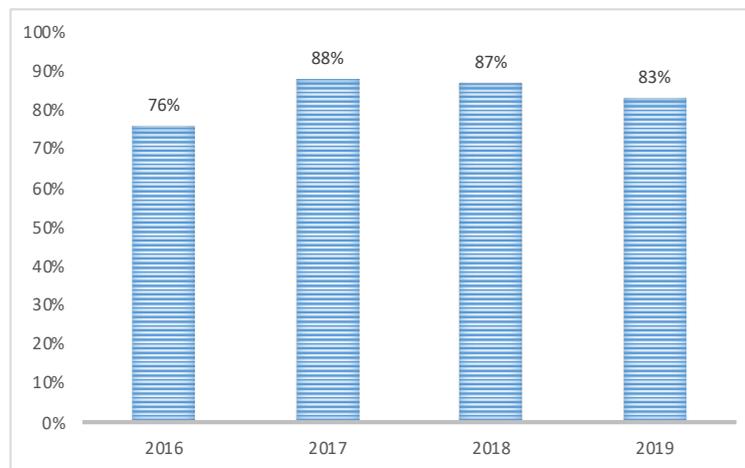
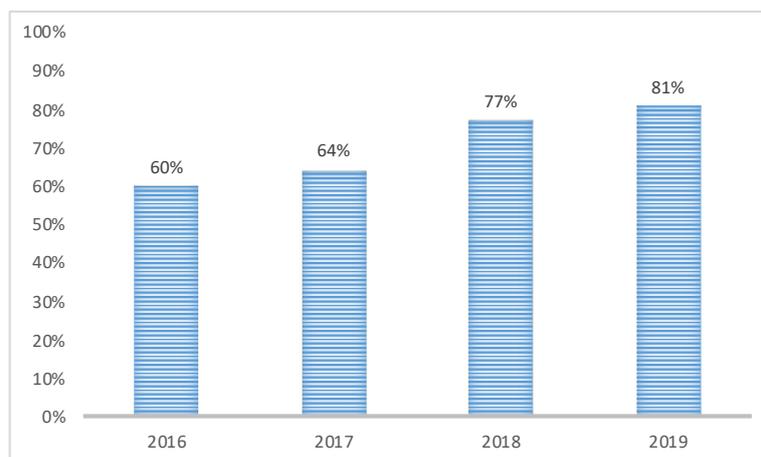


Figure 7 : Évolution dans le temps par année de l'adhésion des médecins aux indications du référentiel REMAGUS 2016



Balance médico-économique du test génomique

En vie réelle :

Sur l'ensemble de la population en vie réelle (n=735), 308 chimiothérapies ont pu être évitées par le résultat du test. L'ensemble des tests réalisés avait pour coût total 1 259 382 euros. Le total des chimiothérapies évitées représentait 2 998 996 euros (Figure 8a).

Indication de test par le référentiel REMAGUS 2016 :

Pour la population qui avait un test indiqué selon les critères du référentiel REMAGUS 2016, 492 tests ont été réalisés. Les résultats du tests ont permis d'éviter 209 chimiothérapies. Les tests ont eu un coût total de 909 954 euros. Le coût total des chimiothérapies évitées était de 2 035 033 euros (Figure 8b).

Indication de test selon les critères HAS :

Dans la population des patientes dont le test était indiqué selon les critères HAS, 433 chimiothérapies ont été évitées. Le coût total des tests était de 800 833 euros. Le coût total des chimiothérapies évitées était de 1 869 504 euros (Figure 8c).

Figure 8a : Balance médico-économique du test génomique sur la population en vie réelle

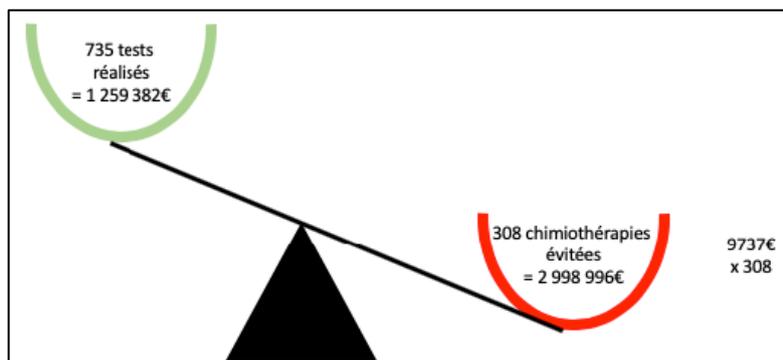


Figure 8b : Balance médico-économique du test génomique sur la population ayant un test indiqué selon le référentiel REMAGUS 2016

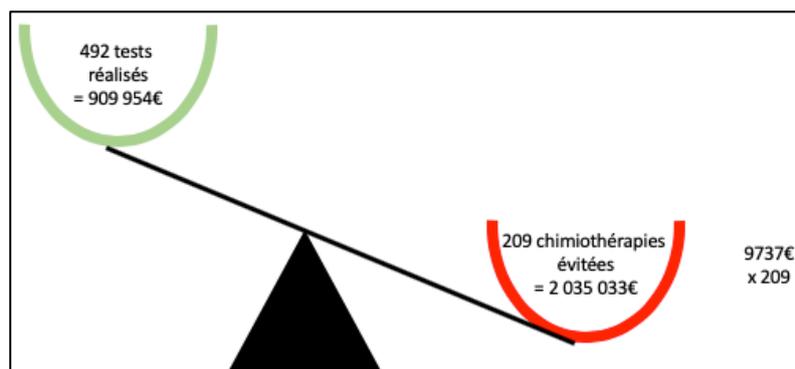
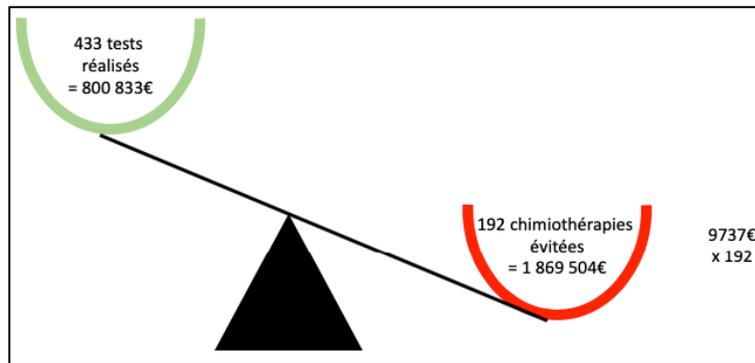


Figure 8c : Balance médico-économique du test génomique sur la population ayant un test indiqué selon les critères HAS



Population en vie réelle avec données de suivi :

Pour la population en vie réelle avec données complètes de suivi (n=520), 213 chimiothérapies n'ont effectivement pas été réalisées. Les 520 tests ont eu pour coût total 961 740 euros. Les chimiothérapies non réalisées ont permis une économie de 2 073 981 euros (Figure 9a).

Population avec données de suivi et ayant un test indiqué par les critères REMAGUS 2016 :

Trois-cent-quatre-vingt-cinq patientes avaient un test indiqué selon les critères REMAGUS 2016 et avaient des données de suivi disponibles. Cent-cinquante-neuf chimiothérapies n'ont effectivement pas été réalisées. Le coût total des tests était de 712 057 euros. Les chimiothérapies effectivement non réalisées ont permis d'économiser 1 548 183 euros (Figure 9b).

Population avec données de suivi et ayant un test indiqué par les critères HAS :

Sur les 305 patientes qui avaient une indication de test selon les critères HAS et pour qui les données de suivi étaient disponibles, 130 n'ont pas bénéficié de chimiothérapie grâce aux tests par adhésion des médecins aux résultats. Les tests ont coûté 564 097 euros. Les chimiothérapies évitées ont permis une économie de 1 265 810 euros (Figure 9c).

Figure 9a : Balance médico-économique du test génomique sur la population en vie réelle avec données de suivi

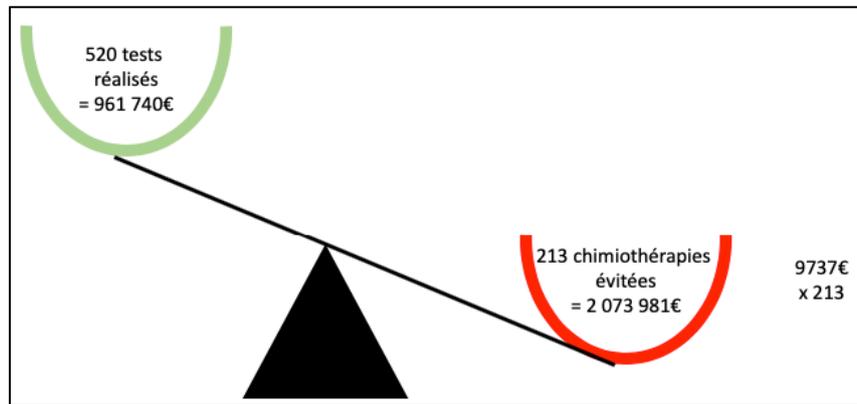


Figure 9b : Balance médico-économique du test génomique sur la population ayant un test indiqué selon le référentiel REMAGUS 2016 avec chimiothérapies effectivement non réalisées

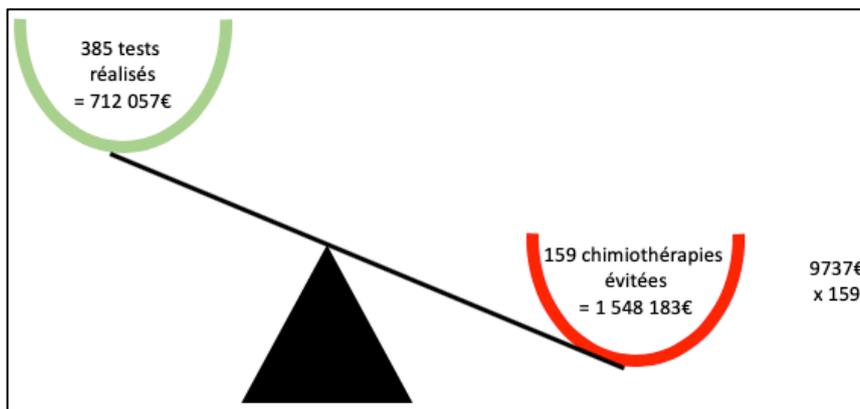
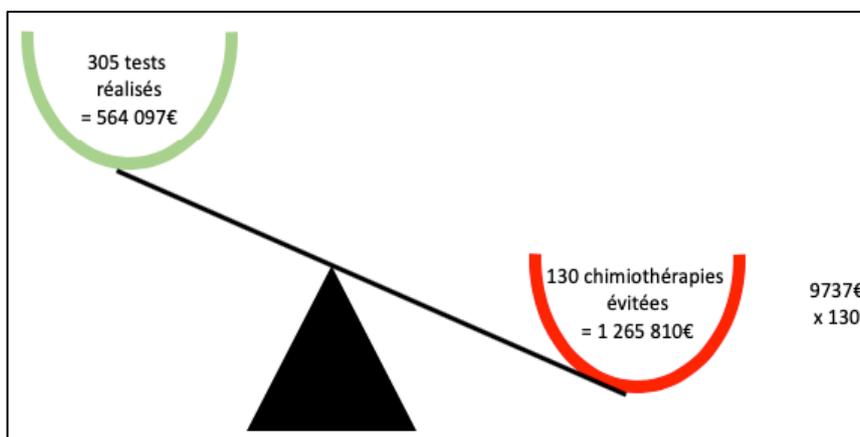


Figure 9c : Balance médico-économique du test génomique sur la population ayant un test indiqué selon les critères HAS avec chimiothérapies effectivement non réalisées

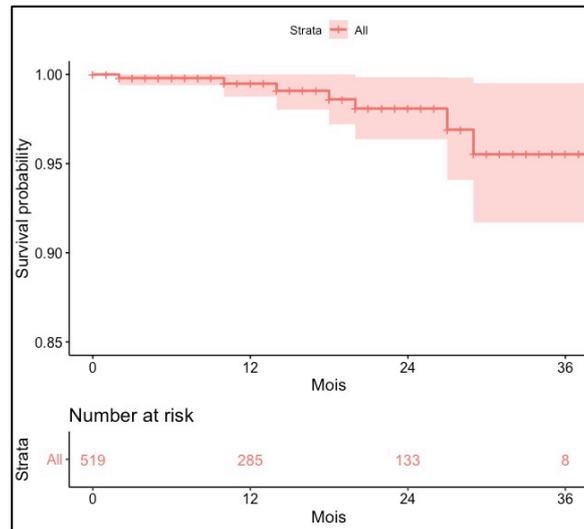


Survie

Le suivi médian était de 13 mois (0-38). Au total, 7 patientes ont eu une récurrence : 4 locorégionales et 3 à distance. Les survies sans progression à 24 mois et à 36 mois étaient respectivement de 98% (96,4-99,8) et de 96% (91,7-99,5) (Figure 14).

Les caractéristiques des patientes ayant récidivé sont détaillées dans le tableau de l'annexe 3.

Figure 14 : Survie sans progression



DISCUSSION

Nous avons mené une étude multicentrique rétrospective qui nous a apporté les résultats suivants : le test génomique permet une désescalade thérapeutique de 40% des chimiothérapies adjuvantes en vie réelle, il permet un gain économique majeur et aucun signal d'alerte précoce n'a été mis en évidence en termes de récurrence ou mortalité. Cette étude évaluait l'impact décisionnel de 735 patientes ayant bénéficié d'un test génomique Prosigna dans le cadre d'un cancer du sein de stade précoce RH positif et Her2 non surexprimé. Il s'agit d'une large cohorte permettant d'avoir les 1ères données françaises d'utilisation en vie réelle du test Prosigna. Par rapport aux études présentes dans la littérature, la plupart des caractéristiques de nos patientes étaient similaires(32,33,48) à la grande exception que nous avons uniquement sélectionné dans notre population les patientes à risque de récurrence intermédiaire. La plupart des études majeures citées précédemment prenaient en compte l'ensemble des cancers du sein RH+ et HER2-. Concernant nos résultats principaux, notre étude a montré de précieuses informations sur l'impact du test génomique en vie réelle. En effet, la réalisation du test génomique Prosigna permet une réduction de 42% de chimiothérapie dans cette population en vie réelle. Ces données sont supérieures aux données de la littérature issues d'essais prospectifs (diminution de 15 à 35%) (32,40,49). En effet, dans l'étude PlanB, Gluz et al. retrouvent une diminution de chimiothérapie liée au test génomique de 15,3%. De même, dans leur étude, Penault-llorca et al. retrouvent un changement d'indication de chimiothérapie de l'ordre de 35,8% (IC95 (29,2-42,4)). Pour finir, dans l'étude Mindact, Cardoso et al. retrouvent quant à eux, une diminution de 46,2% des chimiothérapies adjuvantes grâce au test Mammaprint® dans la population définie par les auteurs comme étant « à haut risque clinique »(48).

Concernant la pertinence des indications de réalisation des tests génomiques, notre étude a montré que la réduction du taux de chimiothérapie était similaire en vie réelle soit (42%), avec les indications du référentiel REMAGUS 2016 (42%) et avec les indications spécifiques recommandées par l'HAS (44%). Ces résultats confirment l'intérêt de sélectionner la population à qui réaliser un test génomique, qui correspond aux patientes en situation de risque de récurrence intermédiaire. Pour les patientes qui avaient une indication d'emblée de chimiothérapie, et pas d'indication de test génomique, la comparaison des 2 référentiels (REMAGUS 2016 et HAS) montrent une différence avec un changement de 22% (22/111) pour le référentiel REMAGUS 2016 et de 31% (68/216) pour les critères de l'HAS. Cela s'explique par le fait que les critères d'indication de l'HAS étaient plus stricts que ceux du référentiel REMAGUS 2016. Par conséquent, il existait une possibilité de changements décisionnels

majorée par le test génomique. Pour rappel, les critères d'indication de chimiothérapie de l'HAS dans cette population de cancer du sein RH positif et HER2 non surexprimé étaient pT3, N1+, grade 3, âge jeune (<40ans), présence d'embolies lympho-vasculaires. Le risque principal de réalisation d'une chimiothérapie chez ces patientes est le sur-traitement avec pour conséquence des effets secondaires à court, moyen et long terme non négligeables. A l'inverse, les résultats des tests réalisés chez les patientes n'ayant pas de chimiothérapie indiquée d'emblée montrent un changement décisionnel similaire quel que soit les critères utilisés : 39% (32/86) pour le référentiel REMAGUS 2016 et 37% (32/86) pour les indications de l'HAS. Le risque majeur est le sous traitement de ces patientes ayant des critères clinico-histologiques peu sévères. Ces résultats sont similaires aux données de la littérature (48). Concernant la comparaison des deux référentiels, nos résultats montraient une concordance dans 62% des indications de test (44% de oui, 18% de non). On conclue donc que la majeure partie des indications de test étaient communes et justifiées quel que soit le référentiel.

Concernant l'adhésion des médecins aux tests, dans 84% des cas, le résultat était adopté. Cela montre une confiance importante des médecins quant à la valeur ajoutée du test génomique dans ces situations d'indécision thérapeutique. Concernant les patientes avec indication de chimiothérapie selon le résultat du test mais non réalisée en réalité (14% (73/520)), plusieurs facteurs ont influencé la décision : le refus de la patiente, patientes âgées ou avec des comorbidités entraînant une contre-indication de chimiothérapie, décision collective au cas par cas en prenant en compte d'autres facteurs.

Concernant la balance médico-économique, quelle que soit la population étudiée, la balance est en faveur du test génomique. A l'échelle d'une population en vie réelle, les surcoûts médicaux et non médicaux directs (perspective assurance maladie) lors de la 1^{ère} année de prise en charge sont supérieurs de 9737€ en cas de chimiothérapie adjuvante. Nos résultats sur la réduction des dépenses de santé liées aux coûts directs et indirects des chimiothérapies et malgré le coût de réalisation des tests génomiques est en accord avec les données de la littérature(46).

Les courbes de survie sans progression à 24 mois et à 36 mois sont excellentes et en accord avec les résultats de la littérature(50). En effet, dans l'étude TailorX, à 5ans, Sparano et al. retrouvent une survie sans récurrence de 93,8% (IC95(92.4-94.9))(17). L'ensemble des récurrences locorégionales ont été observées pour des patientes ayant toutes un risque de récurrence à distance à 10 ans inférieur à 10% (ROR=6-9). On note néanmoins que le risque évalué par le test est un risque à distance et permet d'orienter vers une chimiothérapie adjuvante et aurait probablement eu peu d'effet sur la survenue d'événements locaux. Dans notre étude, les 2 patientes ayant eu une récurrence à distance avaient un risque faible et un risque intermédiaire. Celle qui avait un

risque faible avait malgré tout eu de la chimiothérapie en raison d'une IHC en faveur d'un Luminal B (Ki67 élevé à 30% et RP-), l'autre patiente avait un Ki67 à 2%.

Notre étude a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective même si les cas ont été enregistrés prospectivement. Il existe un biais important d'information. En effet notre population étant en vie réelle, nous n'avons pas pu récupérer l'ensemble des données pour une partie des patientes. Pour minimiser l'impact de ce biais, une partie des patientes a été exclues. La différence avec la littérature concernant l'impact décisionnel s'explique par la sélection de notre population. En effet, nos patientes présentaient un risque anatomo-clinique intermédiaire, contrairement aux premières études d'impact décisionnel qui incluaient toutes patientes RH+, HER2-, y compris à haut ou à bas risque, minimisant l'impact des tests génomiques. Nos résultats s'accroissent d'autant plus que les critères d'indication de test de l'HAS sont plus stricts.

A notre connaissance, il n'existe pas encore de donnée de survie publiée sur l'utilisation des tests dans la vie réelle en France. Contrairement aux principales études, nous n'avons pas étudié l'impact décisionnel en fonction du score ROR car cela n'était pas notre objectif qui se basait uniquement sur l'impact décisionnel en vie réelle.

Enfin cette étude est en accord global avec les données de la littérature sans montrer de résultat inattendu ou discordant chez des patientes à risque intermédiaire dont l'indication de chimiothérapie adjuvante était guidée par les résultats du test Prosigna. Ces résultats sont encourageants pour l'utilisation des tests génomiques en vie réelle car ils corroborent les résultats des études majeures pour cette population à risque intermédiaire. Il convient malgré tout d'approfondir les données afin de confirmer ces résultats. Pour conclure, notre étude en vie réelle confirme que le recours du test génomique permet une bonne survie à 36 mois tout en permettant une réduction du taux de chimiothérapie adjuvante pour des patientes à risque intermédiaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf.
2. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=65
3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(8):1700-12.
4. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh PJ, Gardner B, Ravdin RG. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg*. oct 1970;172(4):711-32.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
6. 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):177-82.
7. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1999;17(5):1474-81.
8. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
9. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2017;35(23):2647-55.
10. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation
11. 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*. 30 déc 2004;351(27):2817-26.
12. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2006;24(23):3726-34.
13. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2017;35(24):2838-47.
14. Sørlie 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 U S A*. 11 sept 2001;98(19):10869-74.
15. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, et al. The genomic

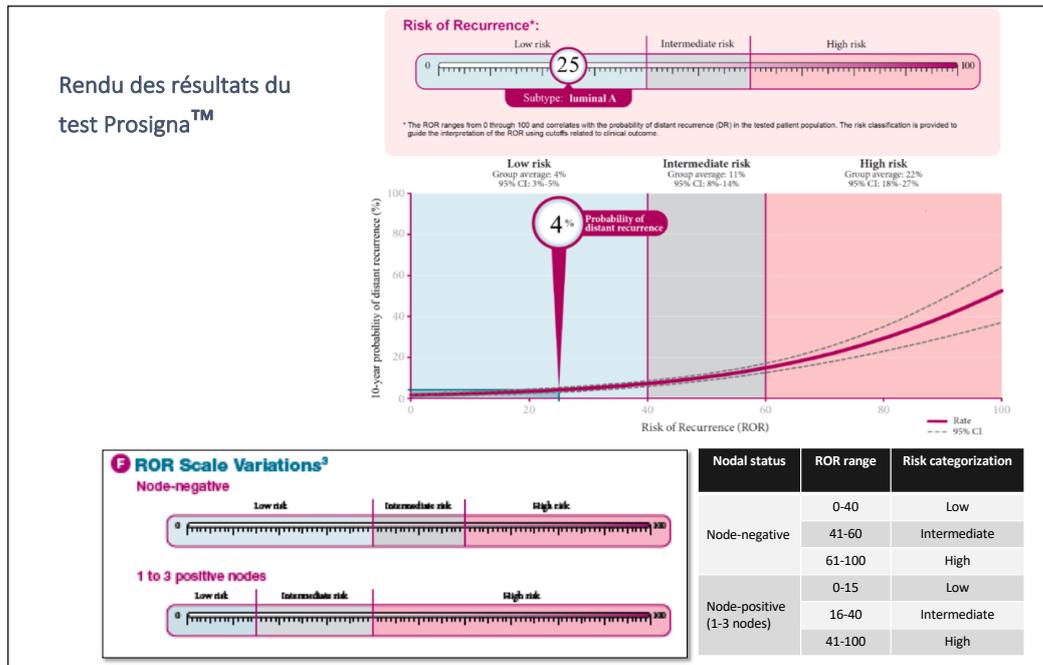
- expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer*. 14 avr 2015;112(8):1405-10.
16. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1829-34.
 17. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>. 2015 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510764>
 18. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>. 2016 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602253>
 19. Gligorov J, Pivot XB, Jacot W, Naman HL, Spaeth D, Misset J-L, et al. Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. *The Oncologist*. 8 janv 2015;20(8):873-9.
 20. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. févr 2010;11(2):174-83.
 21. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2008;26(34):5569-75.
 22. Penault-Llorca F, André 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2009;27(17):2809-15.
 23. Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2013;105(24):1897-906.
 24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2015;26(8):1533-46.
 25. Ejlertsen B. Adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Dan Med J*. mai 2016;63(5).
 26. Chéreau E, Coutant C, Gligorov J, Lesieur B, Antoine M, Daraï E, et al. Discordance with local guidelines for adjuvant chemotherapy in breast cancer: reasons and effect on survival. *Clin Breast Cancer*. mars 2011;11(1):46-51.
 27. Zarca D. Cancers du sein et signatures moléculaires : ici et maintenant. </data/revues/12979589/v40i10/S1297958912002135/> [Internet]. 3 oct 2012 [cité 8 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/758166>
 28. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2014;25(2):339-45.
 29. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ.

- Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 18 juill 2012;104(14):1068-79.
30. Cheang MCU, 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.* 20 mai 2009;101(10):736-50.
 31. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2013;31(2):203-9.
 32. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 2016;34(20):2341-9.
 33. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 juill 2018;379(2):111-21.
 34. Ramsey SD, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J, et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating oncotypedX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. *Contemp Clin Trials.* janv 2013;34(1):1-9.
 35. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 4 nov 2009;101(21):1446-52.
 36. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2017;75:284-98.
 37. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 4 juin 2019;
 38. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev.* avr 2014;40(3):434-44.
 39. Wazir U, Mokbel K. Emerging gene-based prognostic tools in early breast cancer: First steps to personalised medicine. *World J Clin Oncol.* 10 déc 2014;5(5):795-9.
 40. Hequet D, Callens C, Gentien D, Albaud B, Mouret-Reynier M-A, Dubot C, et al. Prospective, multicenter French study evaluating the clinical impact of the Breast Cancer Intrinsic Subtype-Prosigna® Test in the management of early-stage breast cancers. *PloS One.* 2017;12(10):e0185753.
 41. Mokbel K, Wazir U, Wazir A, Kasem A, Mokbel K. The Impact of EndoPredict Clinical Score on Chemotherapy Recommendations in Women with Invasive ER+/HER2-Breast Cancer Stratified as Having Moderate or Poor Prognosis by Nottingham Prognostic Index. *Anticancer Res.* août 2018;38(8):4747-52.
 42. Gligorov J, Penault-Llorca F, Aapro M, Aimard L, Alfonsi P, André F, et al. Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. :27.
 43. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.
 44. Copur MS, Ramaekers R, Gauchan D, Norvell M, Clark D. Recent ASCO Guideline on the Use of Biomarkers for Adjuvant Systemic Therapy in Early-Stage Invasive Breast

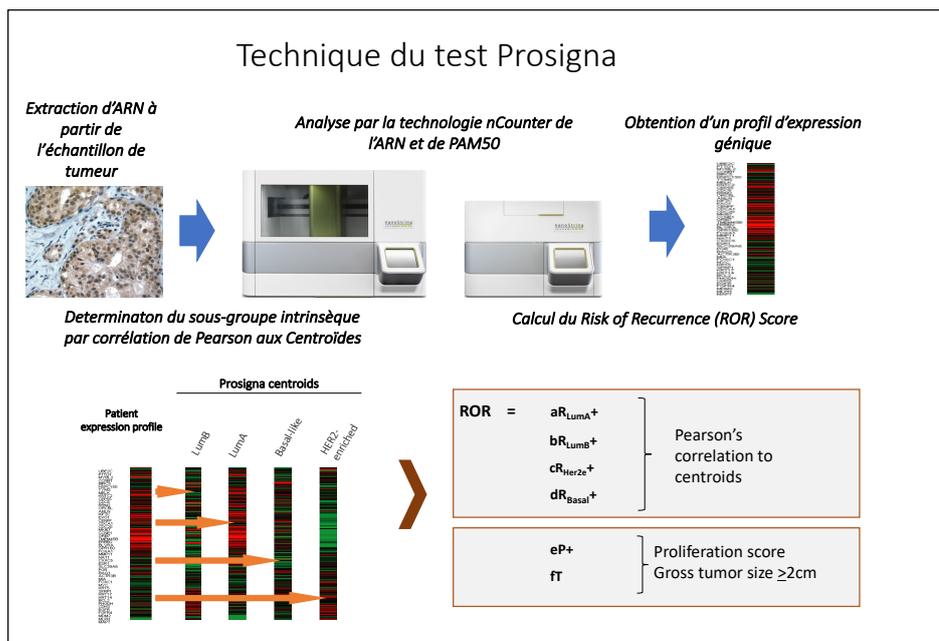
- Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 2016;34(32):3943-4.
45. Synthèse - UPA/PAI-1, ONCOTYPE DXtm, MAMMAPRINT® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein - Ref : ETATBIOMARQSYN13 [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-UPA-PAI-1-ONCOTYPE-DXtm-MAMMAPRINT-R-Valeurs-pronostique-et-predictive-pour-une-utilite-clinique-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein>
 46. Cariou A, Rouzier R, Baffert S, Soilly A-L, Hequet D. Multidimensional impact of breast cancer screening: Results of the multicenter prospective optisoins01 study. *PloS One*. 2018;13(8):e0202385.
 47. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>.
 48. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):717-29.
 49. Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Arnaud A, Levy C, Leheurteur M, Uwer L, et al. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk luminal breast cancer patients: A prospective multicenter trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict® (EpClin) use (UCBG 2-14). *Breast Edinb Scotl*. 14 nov 2019;49:132-40.
 50. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, Lien TG, Aaserud M, Sveli MAT, et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast Cancer Res BCR*. 14 nov 2017;19(1):120.

ANNEXES

Annexe 1 : Rendu des résultats du test Prosigna



Annexe 2 : Technique du test Prosigna



Annexe 3 : caractéristiques initiales des patientes ayant récidivé

Patientes	1	2	3	4	5	6	7
Age au diagnostique (an)	32	69	70	67	70	56	55
Statut ménopausique	pré	post	post	post	post	post	post
Histoire familiale de cancer du sein/ovaire	non	non	non	non	non	oui	non
Histoire personnelle de cancer du sein	oui (CCIS : MP RT)	non	non	non	non	non	non
Type	Canalaire	Canalaire	Canalaire	Lobulaire	Canalaire	Canalaire	Canalaire
Taille (mm)	22	18	27	36	8	14	15
Grade	1	3	2	2	2	2	2
Multi-focalité	non	oui	non	non	non	non	non
Embols lympho-vasculaires	non	non	non	non	non	non	non
RO (%)	80	100	100	100	80	100	100
RP (%)	50	80	0	30	0	0	40
Ki 67 (%)	22	35	30	15	30	2	30
Envahissement ganglionnaire	non	non	non	non	non	oui	non
Chirurgie	MT	MP R1 Refus MT	MT	MP	MP	MP	MP
Radiothérapie	oui arrêt précoce	non	non	oui	oui	oui	oui
Hormonothérapie	non	Létrozole puis Tamoxifene 6mois	Anastrozole	etrozole puis Exemestane	Letrozole	Letrozole	Letrozole
Sous type selon Prosigna	Luminal A	Luminal B	Luminal A	Luminal B	Luminal A	Luminal A	Luminal B
Score ROR	43	47	35	69	22	23	44
Risque de récidive selon Prosigna (%)	8	9	6	2	4	9	8
Groupe de risque	Intermédiaire	Intermédiaire	Faible	Elevé	Faible	Intermédiaire	Intermédiaire
Chimiothérapie	non	non (traitement LR sous optmiale)	non	oui	oui	non	non
Type de récidive	Locale	Locale	Régionale	A distance	A distance	A distance	Locale (SCL)
Concordance test/données clinico\$biologiques	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui

CCI : Carcinome canalaire infiltrant CCIS : Carcinome canalaire in situ MP : mastectomie partielle MT : mastectomie totale RT : radiothérapie R1 : marge non saine au microscope LR : locorégional SCL : sein controlatéral

RESUME

INTRODUCTION : L'apparition des tests génomiques a permis, en complément des critères clinico-pathologiques classiques, une aide à la décision dans le cancer du sein de stade précoce hormonosensible HER2 non surexprimé. Le test Prosigna permet une classification précise de ces tumeurs en sous types histologiques et évalue le risque de récurrence à 10ans grâce au score ROR (Risk Of Recurrence). Cependant, les indications de tests génomiques demeurent floues. En effet, l'HAS a émis des réserves sur leur utilité clinique véritable devant le manque de données scientifiques. Ils restent malgré tout utilisés en routine et permettent une aide à la décision thérapeutique pour des patientes dites «en incertitude décisionnelle ». L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact décisionnel du test Prosigna® dans une population en vie réelle.

MATERIEL ET METHODE : Au total, 1037 patientes ont eu un test Prosigna à l'Institut Curie entre 2016 et 2019. L'impact décisionnel a été recherché par étude du taux de réduction de chimiothérapie grâce au test Prosigna en vie réelle. L'impact économique a été étudié par comparaison des coûts engendrés par la réalisation du test par rapport aux coûts globaux d'une chimiothérapie adjuvante. Les survies sans progression ont été évalués à l'aide de courbes de Kaplan Meier.

RESULTAT : Sur les 729 patientes ayant une indication de chimiothérapie, le test génomique Prosigna a permis une réduction de 42% de chimiothérapie adjuvante. La balance médico-économique était en faveur du test génomique pour les populations en vie réelle. La survie sans récurrence à 24 mois était de 98%.

DISCUSSION : Les résultats de cette étude montrent un impact décisionnel plus important en vie réelle par rapport aux données de la littérature. La différence s'explique par le fait que notre population ne comportait que des patientes à risque «intermédiaire » contrairement aux autres études. Elle démontre l'intérêt de sélectionner ce type de patiente pour la réalisation des tests génomiques. Concernant les données économiques, elles sont en faveur du test génomique. Les résultats de survie sans récurrence des patientes ayant eu un test Prosigna sont excellents et sont en accord avec les études majeures telles que TAILORx et MINDACT.

Mots clefs : Cancer du sein, Hormonosensible, Test génomique, Impact décisionnel, Chimiothérapie adjuvante.