



HAL
open science

Impact de l'utilisation de signature génomique dans les pratiques décisionnelles au sein du groupe hospitalier universitaire Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal en utilisant l'exemple de la signature EndoPredict®

Charlotte Bonnet

► To cite this version:

Charlotte Bonnet. Impact de l'utilisation de signature génomique dans les pratiques décisionnelles au sein du groupe hospitalier universitaire Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal en utilisant l'exemple de la signature EndoPredict®. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129764

HAL Id: dumas-03129764

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129764>

Submitted on 3 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 190

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de l'utilisation de signature génomique dans les pratiques
décisionnelles au sein du groupe hospitalier universitaire
Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal en utilisant
l'exemple de la signature EndoPredict®

Présentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2019

Par

Charlotte BONNET

Née le 4 novembre 1990 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Luis Teixeira, PH

Jury :

Mme Le Professeur Geneviève Plu Bureau, PU-PH Président

M. Le Professeur Dominique Luton, PU-PH

M. Le Docteur Marc Espie, MCU-PH

Mme Le Docteur Jacqueline Lehmann Che, MCU-PH

Mme Le Docteur Caroline Cuvier, PH

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Plu Bureau, Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. C'est dans votre service que j'ai eu la vocation de devenir Gynécologue Médicale, alors jeune externe de Paris Descartes et c'est un immense honneur de pouvoir clôturer ce chapitre en pouvant vous affirmer que je ne me suis pas trompée.

A Monsieur le Professeur Luton, Merci également d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse, et de représenter à vous seul mes 3 semestres d'obstétrique. Je n'oublierai jamais les gardes mouvementées que nous avons vécues ensemble.

A Monsieur le Docteur Teixeira, Merci de m'avoir encadrée durant ces deux années riches en émotions, d'avoir su gérer mon stress pas toujours évident ni productif mais aussi m'accompagner et me conseiller quand j'en avais besoin.

A Monsieur le Docteur Espié, Merci de m'avoir fait découvrir et apprécier le monde de la Sénologie. Merci de me faire confiance pour les deux prochaines années à venir où je me ferai une joie d'apporter mes compétences à votre service. J'espère du fond du cœur que je ne vous décevrai pas.

A Madame le Docteur Cuvier, Merci d'avoir éveillé mon sens critique, d'avoir été bien plus qu'une chef durant mon stage à Saint Louis en étant toujours disponible pour nous faire des cours de sénologie (ou de dégustation de chocolat...)

A Madame le Docteur Lehmann Che, Merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de Thèse. Merci pour votre disponibilité à chacune de mes interrogations, et, toujours avec le sourire.

A Monsieur le Docteur Doucet, Merci d'avoir réalisé les stats', sinon je serais probablement encore en train de calculer les IMC un par un à l'heure actuelle.

A toute l'équipe du Sénopôle de Saint Louis, Merci d'avoir fait de mes six mois de stage un épanouissement total, c'est un privilège de savoir qu'on va travailler dans une équipe avec laquelle on s'entend bien et j'ai bien conscience de la chance que j'ai.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de ma formation, que ce soit en tant qu'externe ou en tant qu'interne : Merci d'avoir fait de moi le médecin que je serai plus tard. Tout n'a pas été facile, j'ai douté de nombreuses fois de mes compétences et de ma capacité à tenir ce rythme éprouvant. Merci de m'avoir accompagnée, soutenue et, transmis l'essentiel : Tout est dans l'humanité. Merci à toutes les équipes, des Diaconesses, du 2z2 de curie, du Centre des Maladies du Sein, et des Professionnels du X de la pitié Salpêtrière d'avoir construit la sénologue qui sommeillait en moi. Merci aux équipes de Saint Maurice, de Beaujon, de Montsouris et du Kremlin Bicêtre, de m'avoir fait découvrir les joies de la maternité, des urgences gynéco, de la PMA et de l'endocrinologie. Un merci particulier à Sophie Berville et à Claire-Noëlle Collardey auprès de qui j'ai eu la chance de vivre les joies de la médecine libérale. Au-delà du travail, j'ai énormément apprécié les équipes médicales et paramédicales auxquelles je me suis toujours attachée.

A mes parents. Merci, de m'avoir soutenue avec vos sensibilités opposées. Merci d'avoir toujours cru en moi. Si je suis debout dans les bonnes chaussures avec une blouse sur le dos (et un speculum à proximité), c'est-à-dire à ma juste place, c'est grâce à vous.

A Mamie Nounouche, Mamie Cocotte et Papi Claude, Merci de nous avoir montré que peu importe d'où on vient, tout est possible.

A mes frères et sœurs, Merci. A Antoine, de rendre tout ce qui semble compliqué bien plus simple. A Juju et Eliot, j'espère vous avoir montré le chemin : Ce n'est pas parce que ce n'est pas facile, qu'il faut lâcher prise, au contraire. Merci à toi Juju de toujours rire à mes

blagues, et à toi Ioiot de croire que je sais tout. Je sais qu'un jour ça passera, mais pour l'instant, je savoure.

A Amos et Ava, Merci d'être des rayons de soleil.

A mes meilleurs amis d'enfance, les vinch (Canard, Tesfon, Réqué, Noem et Marion), Morgane Lopes, Le reptile, Annoa et Clément. Merci d'être là à chaque instant. Vous êtes la famille que je me suis construite, inestimable.

A ce que le week-end d'intégration m'a apporté : Le gros lot ! L'amitié au quotidien : Sophie, Justine, puis Juliette et Sarah sans qui les années seraient passées longues et sans saveur. De Queutard Heroe à Thésard, il n'y a finalement qu'un pas.

A celles qui ont rendu mon internat et son lot de gardes, de cours, de biblio, de congrès, de repos de garde et de papote, heureux et pleins de potins : Pauline, Aullène, Jeanne, Sonia et Charlotte. Nous savons toutes que nous avons choisi la meilleure spé. OKLM

A Céline Dion, Merci. Quand le moral n'était plus. Tu as toujours été là.

Enfin, à l'amour de ma vie, Emmanuel. Un Merci éternel pour tout. A tes côtés, tout devient possible.

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
ARMm : ARN messenger
ASCO : American Society of Clinical Oncology
BCI : Breast Cancer Index
BRCA : BReast Cancer
CCI : carcinome canalaire infiltrant
CCIS : carcinome canalaire *in situ*
CLI : carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : carcinome lobulaire in situ
CT : chimiothérapie
EGTM : European Group on Tumor Markers Recommendations
ESMO : European Society of Medical Oncology
FA : Fibroadénome
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2
FAC : poly-chimiothérapie à base de 5 Fluorouracile, Adriamycine, Cyclophosphamide
HCA : hyperplasie canalaire atypique
HLA : hyperplasie lobulaire atypique
HIS : hybridation *in situ*
HT : hormonothérapie
IA : inhibiteur d'aromatase
IHC : immunohistochimie
InVS : Institut National de Veille Sanitaire
INCa : Institut National du Cancer
IM : index mitotique
IMC : indice de masse corporelle
IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire
MFK : mastopathie fibrokystique
N- : pas d'atteinte ganglionnaire
N+ : avec atteinte ganglionnaire
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NS : Non significatif
NST : carcinome de type non spécifique
ODX : oncotype DX®
PAM50 ® : prediction analysis of microarray
pCR : pathologic complete response/réponse complète histologique
qPCR : quantitative polymerase chain reaction
qRT-PCR : quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE/RO : récepteur œstrogène
RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RH : récepteurs hormonaux

ROR : Risk of recurrence
RP : récepteur progestérone
RS : recurrence score
SBR : Scarff-Bloom-Richardson
SG : survie globale
SSM : survie sans maladie
SSR : survie sans récurrence

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	9
-------------------------------------	----------

Partie 1 : Cancer du sein et signatures génomiques, Etat de l'art .. 11

I. Introduction	11
1) Épidémiologie	11
2) Contexte et problématique.....	11
II. Revue de littérature	14
1) Place des traitements adjuvants dans les tumeurs RH +/-HER2- et leurs limites... 14	
2) Désescalade thérapeutique et sur-traitement	19
3) Principe des signatures génomiques	20
a) Principe des tests multi-génomique de signature	20
b) Présentation de 4 tests signatures ; Tableau 3.....	23
c) Place des recommandations internationales.....	24
d) Place du comité d'expert français	26
4) Test EndoPredict®	27
a) Présentation du test	27
b) Validation du test	29
c) Intérêts de l'EPclin : Validité clinique	32
d) Utilisation de l'EndoPredict®.....	35
e) Reproductibilité du test	35
f) Intérêt économique en santé publique	36
g) Comparaison EndoPredict®-PAM50.....	36
h) Performance de l'EndoPredict® et de l'EPclin en pratique clinique.....	37
i) Réponse à la chimiothérapie et chimiosensibilité	40
j) Comparaison des tests multi-géniques	40
III. Conclusion de la première partie et objectifs de l'étude	44

Partie 2 : Expérience au Centre hospitalo universitaire

Saint-Louis Lariboisière-Fernand Widal..... 45

I. Patientes et méthodes	45
1) Patientes et méthodes	45
2) Analyse statistique.....	49
II. Résultats	49
1) Caractéristiques cliniques, pathologiques des patientes incluses dans l'étude.....	49
2) Caractéristiques cliniques, pathologiques des patientes incluses en fonction du score EPclin	50
3) Répartition des patientes en fonction des RCP	57
a) Caractéristiques des patientes en fonction de la décision prise en RCP 1	57
b) Caractéristiques de la distribution des patientes en fonction de la décision prise en RCP 2.....	58

c)	Comparaison des patientes à bas risque en RCP 1 et RCP 2	59
d)	Comparaison des patientes à haut risque en RCP 1 et RCP 2	59
4)	Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d’une escalade thérapeutique	61
5)	Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d’une désescalade thérapeutique..	62
6)	Résultats sur l’impact décisionnel du score EPclin	63
a)	Sur la population totale	63
b)	Population sans atteinte ganglionnaire	66
c)	Population avec atteinte ganglionnaire.....	67
7)	Cas particulier des âges extrêmes	68
8)	Résultats sur la corrélation entre l’EndoPredict® et l’EPclin.....	70
9)	Résultats en fonction de l’expression des RP.....	72
10)	Impact médico-économique de la réalisation du test EndoPredict®.....	73
III.	Discussion.....	74
1)	Présentation des patientes	74
2)	Impact décisionnel de l’EPclin.....	77
3)	Taux d’échec du test.....	79
4)	Apport des données cliniques (T, N) à l’EndoPredict®	79
5)	Concordance et discordance avec les recommandations nationales et internationales	80
6)	Impact médico-économique de l’utilisation de l’EndoPredict®	83
7)	EPclin et prédiction de chimiosensibilité.....	83
8)	EPclin et prolongation de l’hormonothérapie	84
9)	Forces de l’étude.....	84
10)	Faiblesses de l’étude	85
IV.	Conclusion et Perspectives.....	85
Annexe 1 :	Classification TNM clinique du sein	87
Annexe 2 :	Référentiel de Rémagus	89
BIBLIOGRAPHIE		90
RESUME		100

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Recommandations 2019 selon le NCCN pour les patientes sans atteinte ganglionnaire.....	18
Figure 2 : Recommandations 2019 selon le NCCN pour les patientes avec atteinte ganglionnaire	18
Figure 3 : Conduite a tenir et utilisation des signatures genomiques	27
Figure 4 : Principe du Test EndoPredict®	29
Figure 5 : Courbe de kaplan Mayer sur la survie sans récurrence en fonction du score EP ou EPclin	30
Figure 6 : Survie sans récurrence en fonction de l'EPclin et de l'adjuvant IOnline	32
Figure 7 : Survie sans récurrence à distance selon German S3, NCCN, St Gallen, EPclin	33
Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence (précoce/tardive) et score EP.....	34
Figure 9 : Indice C en fonction des facteurs pronostique	37
Figure 10 : Répartition des score EP en fonction du grade et du Ki67	38
Figure 11 : Performance de l'EndoPredict® et implication thérapeutique	39
Figure 12 : Performance de l'EndoPredict® et implication thérapeutique	39
Figure 13 : Réponse complète histologique et score EPclin	40
Figure 14 : Kaplan Meyer de la survie sans récurrence à distance chez les patientes N-/N+ en fonction du groupe de risque EPclin	42
Figure 15 : Kaplan meyer de la survie sans récurrence tardive chez les patientes N-/N+ en fonction du groupe à risque par signature	43
Figure 16 : Boxplot de distribution de l'expression des RP en fonction des décisions prises en RCP et du score EPclin	53
Figure 17 : Répartition des patientes en fonction des décisions prises en RCP, du résultat du test et du traitement reçu.....	64
Figure 18 : Impact décisionnel du score EPclin sur la prise en charge dans la population totale.....	65
Figure 19 : Répartition des patientes à chaque étape de la décision thérapeutique.....	66
Figure 20 : Représentation graphique de l'impact décisionnel du score EPclin dans la population NO.....	67
Figure 21 : Impact décisionnel du score EPclin chez les patientes N+	68
Figure 22 : Répartition des décisions prises en RCP chez les patientes âgées >70 ans	70
Figure 23 : Répartition des scores EndoPredict®et EPclin en fonction des décisions prises en RCP.....	71
Figure 24 : Corrélation entre l'EPclin (ordonnée) et l'EndoPredict® (abscisse)	72
Figure 25 : Représentation des économies réalisées avec l'utilisation de l'EndoPredict®	74

TABLEAUX

Tableau 1 : Définition des sous type Luminaux et référentiels de prise en charge selon l'ESMO.....	16
Tableau 2 : Synthèse des recommandations de Saint Gallen en 2017 pour les traitements adjuvants pour les cancers du sein RH + HER2 -	17
Tableau 3 : Présentation de 4 tests signatures.....	23
Tableau 4 : Place des signatures genomiques dans les recommandations nationales et internationales	25
Tableau 5 : Risque de récurrence à distance à 10 ans en fonction du test EP	30
Tableau 6 : Risque de récurrence à distance à 10 ans en fonction du score EPclin.....	30
Tableau 7 : Indice C dans les cohortes ABCSG6 et ABCSG8.....	31
Tableau 8 : Analyse multivariée recherchant les facteurs de risque de récurrences à distance précoces et/ou tardives	34
Tableau 9 : Risque de récurrence à distance des tests signatures dans les 10 premières années suivant le diagnostic en fonction du statut ganglionnaire	42
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population, et en fonction du statut EPclin	54
Tableau 11 : Présentation de l'exposition hormonale chez la population générale, et en fonction du statut EPclin	55
Tableau 12 : présentation des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des patientes, et en fonction du statut EPclin	57
Tableau 13 : Caractéristiques des patientes en fonction de la décision médicale prise en RCP.....	60
Tableau 14 : Caractéristique des patientes ayant bénéficié d'une escalade thérapeutique	61
Tableau 15 : Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'une désescalade thérapeutique	63
Tableau 16 : Caractéristiques des patientes âgées de 70 ans ou plus	70
Tableau 17 : Répartition des patientes en fonction de l'expression des RP	72
Tableau 18 : Récapitulatif des données de la littérature sur l'impact décisionnel du score EPclin	78

Partie 1 :

Cancer du sein et signatures génomiques, Etat de l'art

I. Introduction

1) Épidémiologie

Le cancer du sein est une pathologie très fréquente. Dans le monde, l'incidence annuelle du cancer du sein est estimée en 2018 à environ 2,09 millions de nouveaux cas, soit 11,6% des cancers diagnostiqués. Sur cette même année 2018, il a été responsable de 626 679 (6,6%) décès. (1,2) En France, dans le rapport publié par l'InVS en 2017, on a observé que sur l'année 2013, celui-ci a été responsable de 58 968 nouveaux cas et 11 883 décès par an (3). Il représente donc le premier cancer chez la femme, en termes d'incidence mais aussi de mortalité.

En France métropolitaine, la survie nette à 5 ans, tous stades confondus, était de 87% pour les cancers du sein diagnostiqués entre 2005 et 2010, et de 76% à 10 ans. Entre 2009 et 2012, sur les 195 728 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués en France, 59% l'étaient à un stade localisé, 29% à un stade loco-régional, et 13%, à un stade métastatique. L'incidence a beaucoup augmenté ces dernières décennies notamment avec la mise en place du dépistage généralisé qui a, par ailleurs, permis une prise en charge plus précoce.

2) Contexte et problématique

Les facteurs de risque majeurs connus sont : l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et /ou de prédispositions génétiques, un antécédent personnel de pathologie mammaire, et un antécédent la radiothérapie thoracique. D'autres facteurs de risque sont à rechercher : les expositions hormonales qui peuvent être endogènes (âge à la puberté, nombre de grossesses, âge à la première grossesse, allaitement, surpoids/obésité...) ou exogènes (prise d'une contraception oestroprogestative, traitement hormonal de la ménopause).

La prise en charge du cancer du sein est très standardisée et repose à la fois sur :

- Des critères liés à la tumeur : sa taille (4,5); l'existence d'un envahissement ganglionnaire, cutané ou pectoral ou à distance ; l'existence d'une inflammation cutanée ; ainsi que ses caractéristiques anatomopathologiques (type histologique, grade (6,7), présence d'embolies vasculaires) mais aussi immuno-histochimiques (8) (ki67 (9) ou index de prolifération tumorale, l'existence ou l'absence de l'expression des récepteurs hormonaux (10), (11) l'existence ou l'absence d'une surexpression de HER 2).

- Des critères liés à la patiente : âge (12,13), état général, l'existence d'un terrain génétique familial, les antécédents personnels
- Des recommandations de bonne pratique internationales (St GALLEN (14), NCCN, ASCO (15)) qui reposent elles-mêmes sur des résultats d'études et donc, de l'evidence based medicine.

Cependant, tous les cancers du sein à stade égal au diagnostic n'ont pas le même pronostic. En effet, le cancer du sein est un groupe hétérogène de maladies, dont la classification traditionnelle est histologique (16) :

- Le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou « non-special-type » (NST) selon la dernière classification OMS en 2012. Il représente 60 à 80% des cancers du sein.
- Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est le 2ème en termes de fréquence et représente quant à lui 5 à 15% des cancers du sein.
- Depuis le début des années 2000, on a pu identifier différents sous-types moléculaires qui, selon leur profil transcriptomique ayant des pronostics très différents entre eux (17,18).

Afin de proposer une prise en charge la plus complète possible et de donner un maximum de chance de guérison aux patientes, les traitements proposés sont variables en fonction de la taille tumorale et de l'existence d'un envahissement ganglionnaire :

- Prise en charge chirurgicale : tumorectomie ou mastectomie avec exérèse ganglionnaire adaptée au statut ganglionnaire.
- Chimiothérapie :
 - Néoadjuvante : si critères de gravité initialement présents : taille > 2 cm (si HER + ou triple négatif, sinon 3 cm), N+, grade tumoral ou index de prolifération élevé, inflammation cutanée, envahissement cutané ou du pectoral.
 - Adjuvante si critère(s) de gravité présent(s) sur la pièce d'anatomopathologie.
- Radiothérapie du sein +/- des aires ganglionnaires en fonction de la prise en charge chirurgicale, des marges et de l'atteinte ganglionnaire.

- Hormonothérapie si la tumeur exprime les récepteurs aux œstrogènes et/ou celui à la progestérone.
- Thérapie ciblée anti-HER2 par Trastuzumab si la tumeur surexprime HER 2.

Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires précoces et/ou tardifs. En effet, la chimiothérapie est potentiellement responsable de toxicités aiguës et tardives (toxicités cardiaques (19,20), gonadiques, hématologiques (21,22)). Des études (23–25) ont, de plus, montré que certaines patientes n'avaient pas de bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence à recevoir une chimiothérapie à base d'anthracyclines.

Il s'agit donc d'identifier de manière claire ces patientes à faible risque de récurrence afin de pouvoir surseoir à la chimiothérapie sans augmenter leur risque personnel.

C'est dans cette optique de prise en charge individualisée, avec la notion de désescalade thérapeutique, que les tests de signature génomique ont été élaborés. En effet, les tumeurs surexpriment certains gènes, qui, une fois identifiés, permettent de les classer en fonction du risque de récurrence à distance : faible risque ou haut risque.

L'EPclin est un test mixte : associant le test de signature génomique EndoPredict® à 2 critères anatomo-cliniques ; la taille tumorale et le statut ganglionnaire afin de permettre d'identifier cette population de patientes à faible risque qui pourraient bénéficier de cette désescalade thérapeutique en limitant leur risque personnel afin de privilégier une prise en charge individualisée.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'impact de l'utilisation d'une signature génomique dans les pratiques décisionnelles au sein du groupe hospitalier universitaire HOPITAL SAINT LOUIS -LARIBOISIERE-FERNAND WIDAL en utilisant l'exemple de la signature EndoPredict®.

II. Revue de littérature

1) Place des traitements adjuvants dans les tumeurs RH +/-HER2- et leurs limites

Comme expliqué brièvement dans l'introduction, le traitement du cancer du sein au stade précoce repose sur plusieurs types de prise en charge.

En l'absence de critère de mauvais pronostic (taille > 2-3 cm, N+, grade tumoral ou index de prolifération élevé, inflammation cutanée, envahissement cutané ou du pectoral) qui justifient d'un traitement par chimiothérapie néoadjuvante, il y a tout d'abord une prise en charge locorégionale par :

- Chirurgie : Tumorectomie ou mastectomie associée à une prise en charge ganglionnaire (technique du ganglion sentinelle ou curage axillaire)
- Radiothérapie qui dépend du geste chirurgical, des caractéristiques tumorales et de l'atteinte ganglionnaire (26).

A ces traitements locaux peuvent s'associer des traitements adjuvants : la chimiothérapie et les thérapies ciblées, et les traitements antihormonaux. Ces derniers, sont indiqués lorsqu'existe une expression tumorale des RE (> 10% en France, et en Europe) associée ou non aux RP, sauf dans certains cas pour les tumeurs de très petite taille (<5mm) (5) (27).

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante repose sur l'évaluation des risques de rechute, le bénéfice estimé de la chimiothérapie adjuvante, et les risques liés au traitement. Plusieurs facteurs pronostiques ont depuis longtemps été identifiés pour permettre d'estimer le risque de rechute et évaluer les indications de chimiothérapie adjuvante. Il s'agit principalement de l'âge, la taille tumorale, le grade tumoral, l'atteinte ganglionnaire avec le nombre de ganglions envahis, l'existence d'une surexpression de HER 2, et le statut des récepteurs hormonaux.

Différents algorithmes basés sur ces critères ont été développés pour évaluer le risque de rechute et le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante tels que « Adjuvant!OnLine » développé en 2004. En France, selon les recommandations de Nice-Saint-Paul de Vence, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante en 2005 se basait essentiellement sur un risque de décès par cancer du sein supérieur ou égal à 10% à 10 ans selon ces critères pronostiques (28).

En 2007, la notion de facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie était mise en avant, et une chimiothérapie adjuvante était recommandée lorsqu'elle permettait une diminution du risque de rechute de plus de 5%. Cependant ces algorithmes sont devenus obsolètes avec l'avancée des connaissances. Adjuvant!OnLine n'est plus recommandé par l'INCA depuis 2012 car jugé trop imprécis, ne tenant notamment pas compte du récepteur HER2.

Selon les recommandations de St-Paul de Vence en 2011, mise à jour en 2015 (29), il n'était pas retenu de chimiothérapie pour les tumeurs de taille <10mm, de grade 1, sans embolie vasculaire, ni atteinte ganglionnaire axillaire. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante reposait sur la présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire, ou, en l'absence d'atteinte ganglionnaire, sur une taille tumorale ≥ 20 mm ou >10 mm associée à un grade 3.

En dehors de ces catégories, d'autres critères pouvaient être utilisés tel que le Ki67 comme aide décisionnelle dans le choix des traitements adjuvants. En résumé, en plus de critères cliniques et pathologiques traditionnels qui ne semblaient plus suffisants dans un certain nombre de situations, et grâce au développement de nouvelles technologies, des outils moléculaires ont été développés. La notion de facteurs pronostiques a évolué vers celle de facteurs prédictifs du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour évaluer les indications de la chimiothérapie adjuvante. Les dernières recommandations publiées dans la prise en charge des cancers du sein au stade précoce RH+ et HER2- incluent toutes la notion de classifications moléculaires et l'utilisation des signatures génomiques.

L'ESMO publiait en 2015 (30) pour les cancers du sein au stade précoce RH+ et HER2- des recommandations basées sur une définition moléculaire des cancers du sein :

Luminal	Définition	Prise en charge proposée
Luminal A	RE+, RP > 20%, HER2 négatif, Ki67 < 20%	Traitement antihormonal seul dans la majorité des cas L'indication de chimiothérapie est à considérer si facteurs de mauvais pronostic : Grade 3, ≥4 N+, ≥T3
Luminal B	RE +, RP < 20% OU Ki 67 élevé OU risque élevé sur test de signature génomique OU HER2 +	Si luminaux B HER2 - : Chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxanes et traitement antihormonal dans la majorité des cas

TABLEAU 1 : DEFINITION DES SOUS TYPE LUMINAUX ET REFERENTIELS DE PRISE EN CHARGE SELON L'ESMO

Mais, la classification de Saint-Gallen (31) de 2017, mises à jour en 2019 (32) proposait, elle, les définitions suivantes pour les sous-groupes luminaux A et B :

- Luminal A : RE + et/ou RP+, HER2 -, Ki67 <14%
- Luminal B : RE + et/ou RP +, HER2 -, Ki67 élevé > 14% ou
RE + et/ou RP +, tous Ki67 et **HER2+**

C'est selon cette classification moléculaire que les prises en charges suivantes ont été préconisées (Tableau 2). L'utilisation de test de signature génomique était indiquée pour les tumeurs classées dans le groupe intermédiaire. Les patientes qui avaient une atteinte ganglionnaire > 3N+ devaient bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante, et n'était pas éligibles à ces tests. Leur indication pouvait se discuter pour les patientes avec une atteinte ganglionnaire

<3N+. Cette décision était justifiée par le panel d'expert par le fort caractère pronostique d'une atteinte ganglionnaire.

Type tumoral	Recommandations
Tumeurs pT1a ou pT1b, RH très positif, sans atteinte ganglionnaire, avec une faible prolifération, de bas grade ou classée dans le groupe « faible risque » par un test de signature génomique	Hormonothérapie seule en fonction du statut ménopausique : <ul style="list-style-type: none"> - Pré-ménopause : Tamoxifène - Ménopause : Anti-aromatase ou Tamoxifène
Tumeurs avec : <ul style="list-style-type: none"> - RH fort ou intermédiaire et/ou - Masse tumorale pT1c ou pT2 et/ou - N ≤3 et/ou - Grade intermédiaire ou élevé et/ou - Test signature génomique risque intermédiaire 	Traitement adjuvant par une association Chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxanes dans la majorité des cas Hormonothérapie en fonction du statut ménopausique et de l'agressivité <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pré-ménopause</u> et risque incertain ou élevé : Suppression de la fonction ovarienne + Tamoxifène ou Exemestane • <u>Ménopause</u> : Anti-aromatase
Tumeurs avec : <ul style="list-style-type: none"> - Faiblement RH + - T3 et/ou - N2/N3 et/ou - Ki 67 élevé et/ou - Test signature génomique risque élevé 	Traitement adjuvant par une association Chimiothérapie à base d'antracycline (33) (34) (35) et de taxanes Hormonothérapie par <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pré-ménopause</u> : Suppression de la fonction ovarienne + Anti-aromatase • <u>Ménopause</u> : Anti-aromatase

TABEAU 2 : SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE SAINT GALLEN EN 2017 POUR LES TRAITEMENTS ADJUVANTS POUR LES CANCERS DU SEIN RH + HER2 -

Enfin, les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (36) publiées en 2018, mises à jour en 2019 (37) étaient résumées par l'algorithme des figures 1 et 2. L'utilisation d'une signature génomique pour évaluer l'indication d'une chimiothérapie était également possible pour certains patients ayant une atteinte ganglionnaire jusqu'à 3 ganglions axillaires homolatéraux atteints. Des recommandations spécifiques étaient faites pour certains

sous-types histologiques de cancers du sein jugés de meilleur pronostic que sont les cancers de type tubuleux, mucineux et papillaires.

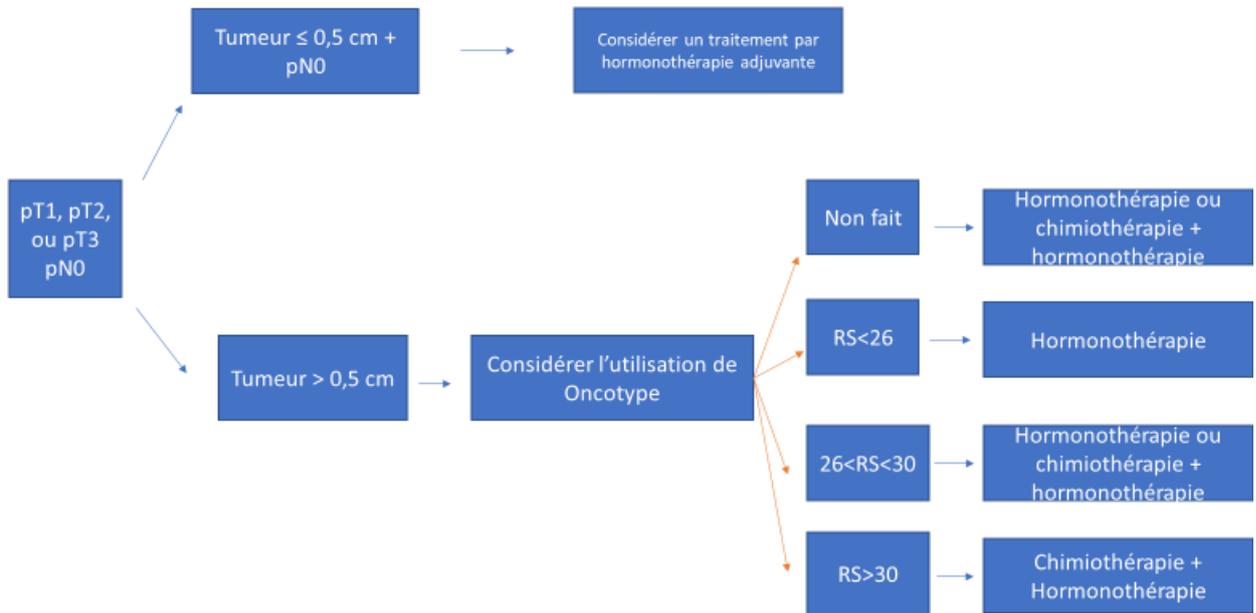


FIGURE 1 : RECOMMANDATIONS 2019 SELON LE NCCN POUR LES PATIENTES SANS ATTEINTE GANGLIONNAIRE

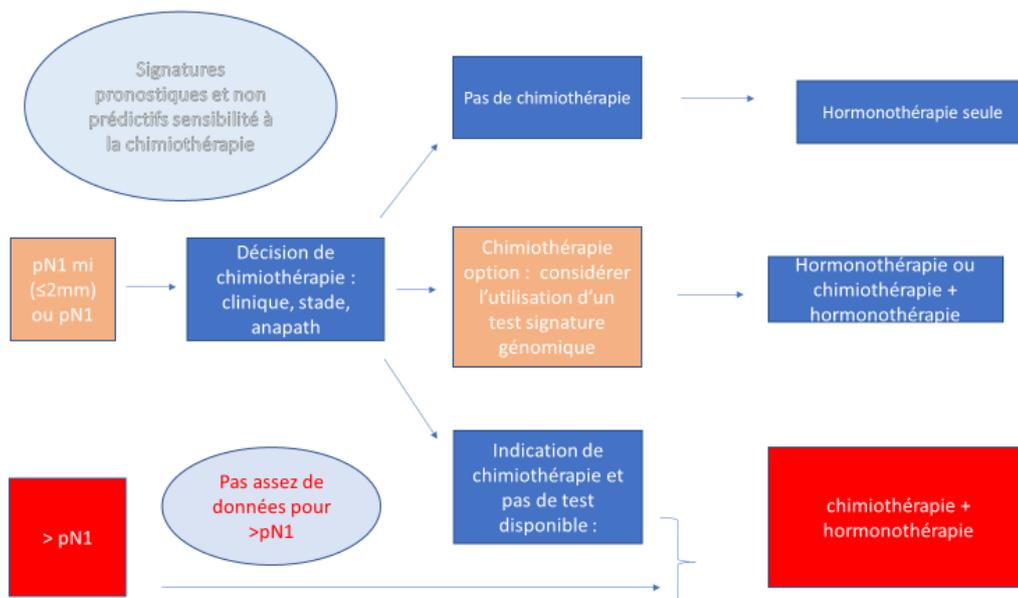


FIGURE 2 : RECOMMANDATIONS 2019 SELON LE NCCN POUR LES PATIENTES AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE

2) Désescalade thérapeutique et sur-traitement

Au cours des quinze dernières années, la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein s'est améliorée. D'une part, grâce à la mise en place d'un dépistage organisé de masse permettant le diagnostic précoce de lésions infracliniques. Et, d'autre part, grâce aux progrès des traitements systémiques, notamment de la chimiothérapie adjuvante.

Dans un article publié dans le Lancet (38) par Albain et al (39) la notion du sur-traitement voit le jour. En effet, comme dit précédemment, la prise en charge classique d'un cancer du sein RH+ HER 2- supra centimétrique était l'association d'un traitement locorégional par chirurgie et radiothérapie à un traitement systémique par chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines, suivie d'une hormonothérapie adaptée au statut hormonal de la patiente.

Mais, la question du bénéfice de cette chimiothérapie sur le traitement des éventuelles micro-métastases estimé à 5% sur la survie globale versus le risque individuel lié aux effets secondaires des traitements cytotoxiques (neutropénie fébrile, décès, alopecie résiduelle, neuropathies résiduelles, asthénie, troubles cognitifs et troubles du sommeil, insuffisance cardiaque, néoplasies secondaires, ainsi que les toxicités gonadiques) se pose.

Des analyses de sous-groupes (39) suggèrent que les patientes présentant ces facteurs de risque cliniques (tumeurs de grande taille, âge <65 ans, ≥ 4 ganglions envahis) sont celles qui bénéficient le plus d'un traitement adjuvant. Tandis que, les patientes à faible risque de rechute (conservation mammaire, âge ≥ 65 ans, 1-3 ganglions envahis) pourraient ne pas toutes présenter d'avantage à une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines.

L'identification de ces sous-groupes de patientes plus à risque apparaît donc nécessaire afin de permettre une prise en charge personnalisée de celles-ci en fonction de leur risque individuel (40–42) : éviter une toxicité non négligeable sans pour autant leur attribuer un sur-risque de récurrence trop important. C'est dans cette optique que les tests de signature génomique ont émergé : Pouvoir identifier plus précisément ces patientes à faible risque de récurrence afin de donner des arguments biomoléculaires à l'équipe médicale pour surseoir à une chimiothérapie jugée plus toxique que bénéfique. Il est important de noter que ces tests ont principalement un

but pronostique sur le risque de récurrence à distance. Mais, des études suggèrent que certains tests pourraient aussi prédire une chimio-sensibilité. Par exemple, dans l'étude SWOG-8814, le bénéfice global de cette chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline apparaît surtout pour le sous-groupe à haut risque. En effet, sur 367 patientes pour lesquelles l'ARN tumoral était disponible et, chez qui l'Oncotype DX a été réalisé, le bénéfice global d'une chimiothérapie par FAC était présent seulement pour le sous-groupe le plus à risque (RS >30).

Par ailleurs, comme décrit par Sorlie en 2001 (17) puis par Sabatier en 2014 (18), les analyses moléculaires récentes ont montré que le cancer du sein n'est pas une seule entité pathologique mais un ensemble de plusieurs maladies ayant des comportements cliniques et biologiques différents (HER2 +/Triple négatif/Luminal A/Luminal B HER2-/Luminal B HER2+). Ce qui devrait conduire à une personnalisation du traitement pour chaque patient ; en fonction des profils moléculaires de la tumeur et / ou du patient (43).

3) Principe des signatures génomiques

a) Principe des tests multi-génomique de signature

Le principe des tests signatures repose sur le profilage moléculaire des tumeurs (44) (45,46), afin de mieux classer les cancers, et de chercher à avoir une capacité pronostique plus précise afin d'optimiser les décisions thérapeutiques. Tout d'abord, il a fallu identifier un ensemble de gènes dont l'expression a pu être utilisée pour classer les cancers du sein (Luminal A/B, HER 2+, Triple négatif) avec des niveaux d'agressivité différents associés à des taux de survie différents (47).

C'est en comparant ces tumeurs dites agressives avec les tumeurs dites peu agressives que ces gènes ont pu être isolés : certains gènes liés à la prolifération tumorale, d'autres liés à la différenciation tumorale, ou encore certains liés à la surexpression des récepteurs hormonaux.

Les tumeurs de type basal (groupe majoritaire chez les triples négatifs) et les tumeurs HER2-positives présentaient une expression élevée des gènes de différenciation tumorale, y compris plusieurs gènes du cycle cellulaire et de la prolifération. Les tumeurs lumineuses pouvaient être scindées en 2 groupes distincts : les lumineuses A à faible risque étaient associées à

une faible expression des gènes liés à la prolifération et les luminales B, associées à une surexpression de ces gènes. L'identification de ces gènes liés à la prolifération cellulaire a conduit à la réalisation de plusieurs signatures. Celles-ci se sont révélées plus utiles dans les tumeurs_hormono-dépendantes à faible risque de récurrence (luminal A essentiellement, et luminal B), moins informatives pour les autres sous types de cancer du sein (HER2+, triple négatif, luminaux B) car plus souvent classés à haut risque, avec des indications standards de chimiothérapie.

D'un point de vue pratique, le profil d'expression génique avec l'utilisation de puces à ADN a permis de mesurer des milliers de transcrits d'ARN messager (ARNm) dans une seule expérience. Le profil d'expression génique a été utilisé pour développer des tests génomiques qui pourraient fournir de meilleures prédictions des résultats cliniques que les critères clinico-pathologiques standards permettant la mise en place tout d'abord de 2 tests signatures : Mammaprint, Oncotype DX.

L'équipe de Liu [\(48,49\)](#) a émis l'idée que la croissance des tumeurs serait dirigée par une minorité de cellules pluripotentes qui s'apparenteraient à des cellules souches cancéreuses. Une comparaison entre des cellules cancéreuses du sein tumorigènes ou des cellules du cancer du sein non tumorigènes avec des cellules épithéliales mammaires normales a entraîné un chevauchement des listes de gènes d'environ 60%. Ces observations suggèrent que, bien que les caractéristiques des cellules cancéreuses aient contribué au pouvoir prédictif de l'IGS (invasiveness gene signature : une des premières signatures), ce test pouvait donc intégrer également des caractéristiques partagées avec les cellules non cancéreuses.

Dans ce contexte, une étude publiée par l'équipe de Fan [\(50\)](#) en 2011, a comparé plusieurs tests de signature génomique impliqués dans le cancer du sein en cherchant à déterminer quelles peuvent être les informations complémentaires apportées par ceux-ci. Si elles sont les mêmes, quel que soit le type de cancer du sein en les comparant aux critères pronostiques clinico-pathologiques standards chez 550 patientes. Les résultats sur la survie sans rechute à 7 ans retrouvent une meilleure estimation pronostique par l'association clinique et génomique comparée à l'une des deux méthodes isolées. Les signatures montraient un accord significatif sur les résultats prédits pour les mêmes patients. Ces signatures recourent un espace pronostique qui se chevauche. Mais certaines études [\(51\)](#) ont retrouvé des divergences dans les classifications allant jusqu'à 30% de classement différent.

De nombreux tests existent actuellement dont les plus utilisés sont : MammaPrint, PAM50, OncotypeDX et EndoPredict®. (Tableau 3) (52) Le but de ces tests est la désescalade thérapeutique chez les cancers du sein hormono-dépendants (RH+, HER2-) de risque clinique intermédiaire : améliorer la sélection des patientes ne bénéficiant pas d'une chimiothérapie adjuvante et, pour lesquelles, un traitement par hormonothérapie adjuvante seule peut être proposé.

Le principe des tests est sensiblement le même :

- Préparation de l'échantillon, soit à partir d'une pièce opératoire, soit à partir d'un bloc fixé dans la paraffine après sélection du bloc le plus représentatif.
- Calcul de la cellularité tumorale N cellule tumorale/ N cellules normales : si supérieure à 30%, le pathologiste réalise des coupes épaisses. Tandis que si cette cellularité est inférieure à 30% il faut réaliser une macro-dissection.
- Extraction d'ARN à partir de tissu tumoral.
- Réalisation du test en question.
- Calcul du risque et de l'effet seuil (53).

b) Présentation de 4 tests signatures ; Tableau 3

Test signature	Mammaprint	PAM 50	Oncotype DX	EndoPredict®
Laboratoire	Agendia® Hollande	Prosigna	Genomic Health® USA	Sividon Diagnostic® Allemagne
Principe	70 gènes	384 gènes	21 gènes (16+5)	ARNm de 11 gènes (8+3)
Validité	Analytique(54,55), clinique	Analytique(56), clinique	Analytique(57), clinique(58)	Analytique(59-61)17-19, clinique(62)
Niveau de preuve	IA	IB	IB	IB
Etudes	MINDACT (15,63,64) (65)		TAILORx (66), RxPONDER	
Technique	DNA microarray/RT-PCR sur FPPE	Nanostring	qRT-PCR sur FPPE	qRT-PCR sur paraffine intégrée au formol (FFPE)
Population cible	<= 5cm <4N+	RH+, HER2- N-	RH + HER 2- pN-	RH+ HER2 -
Résultats	Risque de récurrence à distance (67,68)	Survie sans récurrence, (69,70)survie globale	Risque de récurrence à distance (71-73)	Risque de récurrence à distance (74)
Score	Risque de récurrence à 5ans : Bon pronostic Mauvais pronostic	ROR : (69) < 10% Faible 10-20 : intermédiaire > 20% : Elevé	RS (récurrence score) <18 : risque faible 18-30 : risque intermédiaire >30 : risque élevé	EPclin <3.33 : risque faible >3.33 : risque élevé
Avantages	Prédicatif d'un bénéfice à la chimiothérapie (23)	Accessibilité Potentiellement prédictif d'une réponse à la chimiothérapie adjuvante (70)	Prédicatif d'un bénéfice à la chimiothérapie (75)	Prédicatif d'un bénéfice à la chimiothérapie (75) Reproductible, décentralisé (19)
Inconvénient	- Coûts - Pas de preuve de son utilité clinique	3 groupes de risque, problème décisionnel dans le groupe intermédiaire	- 3 groupes de risque : problème décisionnel dans le groupe intermédiaire - Coûts - Accessibilité	pas de preuve de son utilité clinique

TABLEAU 3 : PRESENTATION DE 4 TESTS SIGNATURES

c) Place des recommandations internationales

L'ASCO a publié en 2016 (76) les recommandations suivantes :

- L'utilisation des tests de signature génomique Oncotype DX®, EndoPredict®, PAM50®, BCI® et uPA-PAI1® peuvent être utilisés en association avec les critères immunohistochimiques classiques : RE, RP, HER2 pour la décision thérapeutique.
- Chez des patientes avec un cancer du sein RH+/HER2-/N-.
- En tenant compte du stade du cancer, des co-morbidités et du choix du patient.

Les recommandations européennes de l'EGTM (8) publiées en février 2017 sont les suivantes :

- RE RP, HER2 Ki67 chez toutes les patientes.
- Chez les patientes RE+ HER2- N- : on peut réaliser les tests de signature génomique suivants : uPA-PAI-1®, Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict®, BCI® et PAM50®.
- Chez les patientes RE+ HER2- N+ : on peut réaliser les tests suivants : Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® et PAM50®.

Les recommandations internationales de Saint Gallen (77) publiées en 2015, réactualisées en 2017 (78) proposent la possibilité d'utiliser des tests signatures pour aider à la décision thérapeutique chez des patientes RE+, HER2-, N- ou N1 (<3 ganglions atteints) de risque intermédiaire.

Les recommandations de l'ESMO publiées en 2015 (30) sont les suivantes au sujet des tests multigéniques :

- Les marqueurs tumoraux uPA-PAI ont des preuves de niveau I en tant que facteurs pronostiques et peuvent être utilisés pour faciliter la prise de décision thérapeutique dans le cancer du sein précoce.
- En cas d'incertitude concernant les indications de chimiothérapie adjuvante (après examen d'autres tests), des tests d'expression génique, tels que MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 et EndoPredict®, peuvent être utilisés, s'ils sont disponibles. Ces tests peuvent déterminer l'individu à risque de récurrence ainsi que potentiellement prédire le bénéfice de la chimiothérapie.

Donc, l'ensemble des grandes recommandations internationales préconise actuellement

l'option d'utiliser une signature génomique pour optimiser la décision de chimiothérapie adjuvante. Mais, concernant les critères d'éligibilité de la population ciblée, leur unique point de convergence est le statut immunohistochimique RE+/HER2- de la tumeur. Dans le tableau 4 ci-dessous, on retrouve une très grande hétérogénéité relative aux indications retenues et le type de signature à réaliser. Les divergences concernent des critères fondamentaux dans la décision thérapeutique (79) : la taille tumorale, le statut ganglionnaire ou le grade histopronostique. Pour toutes ces raisons, les recommandations internationales sont peu contributives.

Documents	Formulation des recommandations
NCCN v2.1, 2018 (41)	Oncotype Dx ++ (plutôt à privilégier par rapport aux autres SG) Tumeurs RO+/HER2- pT1b à pT3, sans plus de précisions Si pN0 : recommandation forte Si patiente pN1mi ou N1a candidate à une CTA : recommandation faible
AJCC (TNM) 8th edition²⁶	Oncotype Dx ++ (plutôt à privilégier) Chez certaines patientes sélectionnées pT1-T2 RO+/HER2- pN0
Saint Gallen, 2017 (42)	Oncotype Dx, Prosigna, MammaPrint, Endopredict, BCI Indication privilégiée : incertitude décisionnelle RO+/HER2- pT1c-pT2 (T<3cm) pN0 de grade 2 et/ou Ki67 intermédiaire (sans consensus si pN1) Aucune indication chez les patientes non susceptibles de recevoir une CTA ou dont l'indication de CTA est évidente
European group on tumor markers (EGTM), 2017 (43)	Oncotype Dx, Prosigna, Endopredict : tumeurs RO+/HER2- pN0-1 MammaPrint : toute tumeur pN0-1 à risque clinique élevé (selon AOL modifié)
ASCO, 2016/2017 (22, 44)	Oncotype Dx, Prosigna, Endopredict : tumeurs RO+/HER2- pN0 (candidate à une CTA) MammaPrint : tumeurs RO+/HER2- pN0 et pN1 à « risque clinique élevé » (selon AOL modifié) (si information et accord de la patiente)
ESMO, 2015 (45)	Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna, Endopredict (si disponible) : tumeurs RO+/HER2- pN0-1 à risque intermédiaire Aucune indication en cas en dehors de cette catégorie de risque
Nica/Saint Paul de Vence, 2015 (46)	Aucune précision sur l'identité des SG à recommander Tumeurs RO+/HER2- pT1c-pT2 pN0 de grade 2

TABLEAU 4 : PLACE DES SIGNATURES GENOMIQUES DANS LES RECOMMANDATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES (80)

d) Place du comité d'expert français

Actuellement, les signatures génomiques sont prises en charge de manière temporaire et dérogatoire. En Janvier 2019, a été publié le rapport d'évaluation technologique par la Haute Autorité de Santé (HAS) (80) dont l'objectif était d'évaluer l'utilité clinique des différentes signatures génomiques en vue d'un remboursement généralisé par l'Assurance Maladie. La HAS a conclu que les signatures génomiques n'ont pas vocation à se substituer aux critères cliniques et anatomopathologiques traditionnels dont elle rappelle le rôle essentiel pour la décision de chimiothérapie adjuvante dans la majorité des cas. Cependant, la HAS a identifié une population d'intérêt restreinte et bien définie (figure 3) :

- Il s'agit des patientes avec un adénocarcinome infiltrant dont le diamètre est compris entre un et cinq centimètres de diamètre, prioritairement canalaire, de statut phénotypique hormonodépendant et HER2- ; avec envahissement ganglionnaire microscopique ou absent ; tumeur de prolifération intermédiaire (grade 2 histopronostique) ; avec vérification effective de l'absence d'indication préalable évidente de chimiothérapie adjuvante basée sur d'autres critères complémentaires (âge jeune, ou présence d'emboles lymphovasculaires).
- L'utilisation des tests de signature génomique est **NON INDIQUEE** chez les patientes pour lesquels les critères anatomo-cliniques ne constituent pas une indication à une chimiothérapie adjuvante chez une patiente de bon pronostic OU chez les patientes présentant une tumeur RO – ou HER 2+
- De plus, l'utilisation des signatures génomique est **CONTRE- INDIQUEE** chez les patientes pour lesquelles des arguments clinico-pathologiques indiquent une chimiothérapie : les patientes N+, ou jeune (<35-40ans), une taille tumorale >2-3cm, un grade 3 ou la présence d'emboles lymphovasculaires, en attendant les résultats de 3 études en cours. (81) (82)

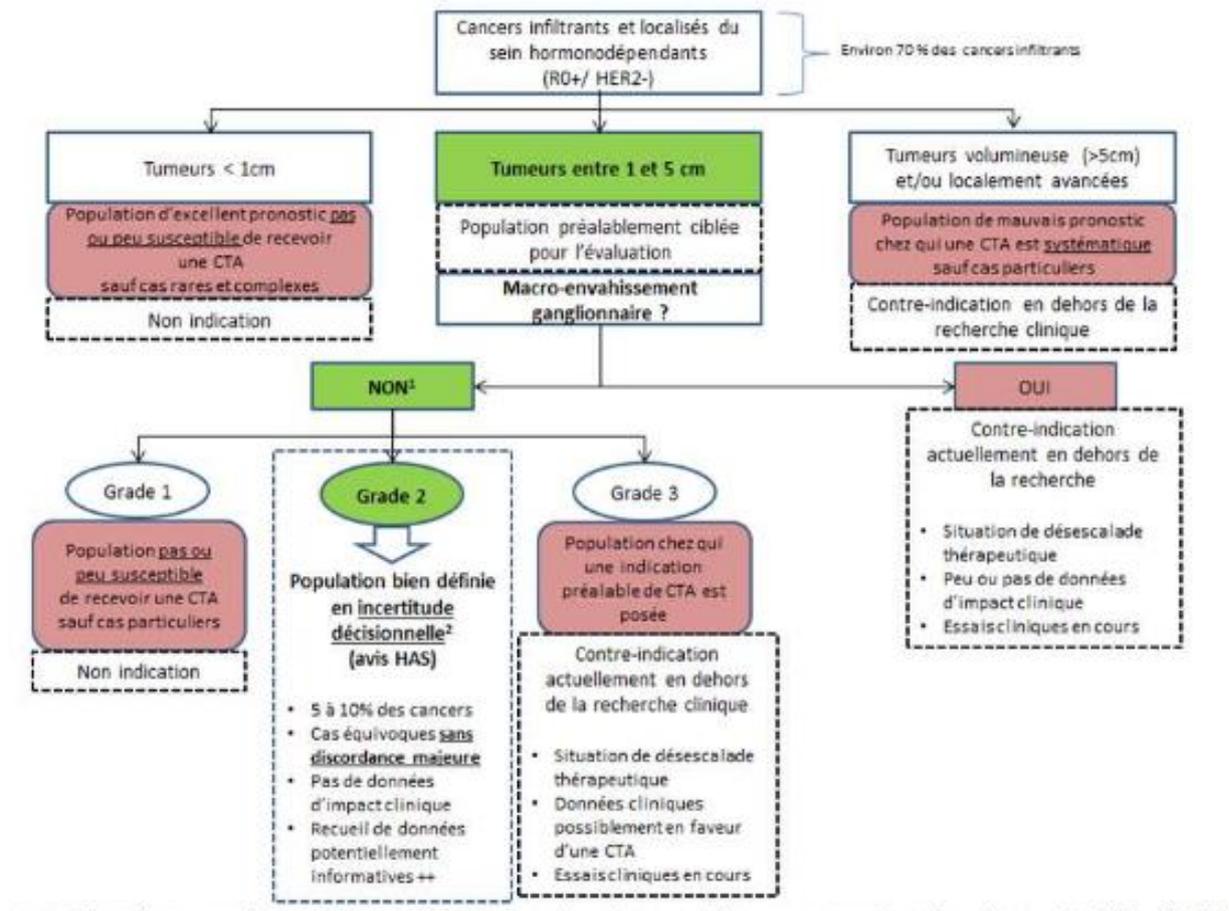


FIGURE 3 : CONDUITE A TENIR ET UTILISATION DES SIGNATURES GENOMIQUES (80)

4) Test EndoPredict®

a) Présentation du test

Le score EPclin est un test composite. Il associe un test de signature génomique : l'EndoPredict® et 2 critères anatomopathologiques : la taille tumorale sur la pièce opératoire (pT) et l'envahissement ganglionnaire (pN).

La réalisation du test se fait en plusieurs étapes :

- Préparation de l'échantillon soit à partir d'une pièce opératoire, soit à partir d'un bloc fixé dans la paraffine en sélectionnant le bloc le plus représentatif.
- Calcul de la cellularité tumorale (N cellule tumorale/N cellules normales) : si supérieur à 30%, le pathologiste réalise des coupes épaisses. Tandis que si cette cellularité est inférieure à 30% il faut réaliser une macro-dissection.

- Extraction d'ARN à partir de tissu tumoral.
- Réalisation du test EndoPredict® :

Etude multigénique (62) (Figure 4) par la méthode qRT-PCR

- Les gènes RBB8, IL6ST, AZGP1, MGP, STC2 sont des gènes de régulation des récepteurs hormonaux.
- Les gènes BIRC5, UBE2C, DHCR sont des gènes de prolifération et d'apoptose.
- Les gènes CALM2, OAZ1, RPL37A sont des gènes de référence : les témoins positifs et négatifs assurent la validité du test.

L'EndoPredict® a un score de risque EP :

- <5.005 : Risque faible
- >5.005 : Risque élevé
- Calcul du risque : l'association de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire à l'EndoPredict® permet le calcul du risque de l'EPclin.
 - <3.33 : risque faible
 - >3.33 : risque élevé
- Ce risque représente l'estimation du risque de récurrence à distance à 10ans :
 - <10% de risque de récurrence à distance à 10ans
 - >10% de risque de récurrence à distance à 10ans

Ce test a ensuite une implication thérapeutique majeure : si le risque est donné faible, la patiente se verra proposer un traitement adjuvant médical par hormonothérapie seule (Tamoxifène ou anti-aromatase en fonction du statut ménopausique). Cependant, si le test retrouve un risque élevé de récurrence à 10 ans, alors la patiente se verra proposer un traitement adjuvant médical par chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une hormonothérapie.

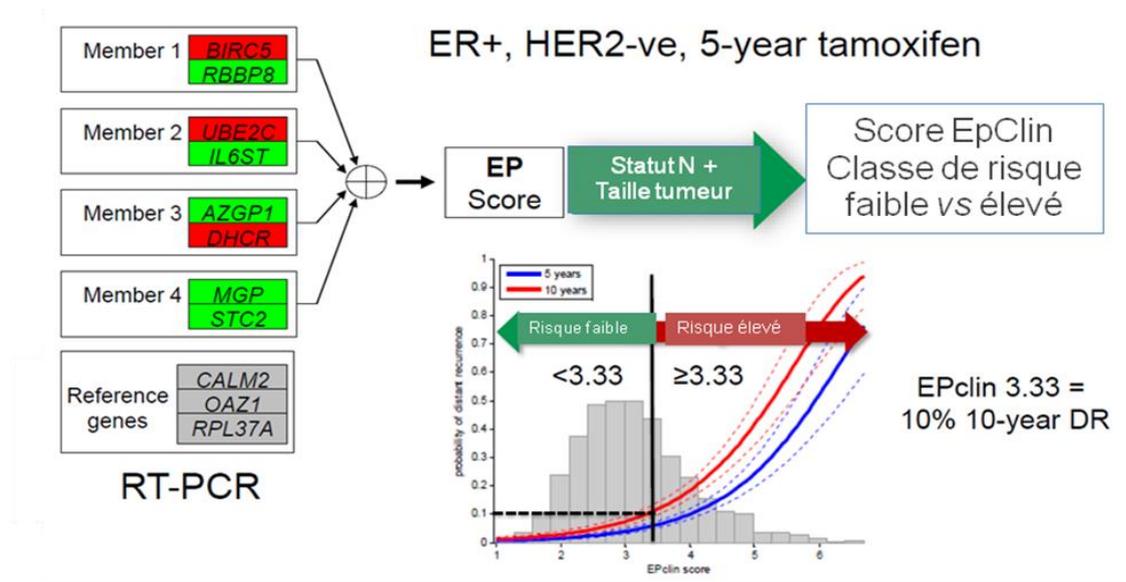


FIGURE 4 : PRINCIPE DU TEST EPCLIN

b) Validation du test

L'étude princeps publiée par Filipits en 2011, (62) a recherché la validation de l'EndoPredict® dans l'estimation du risque de récurrence à distance chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ et HER-2 négatives traitées par hormonothérapie adjuvante.

Le test consiste en une RT PCR à partir d'ARN extrait de tissu tumoral inclus en paraffine avec étude de 8 gènes spécifiques et 3 gènes de référence permettant de réaliser l'EndoPredict®. Puis, l'association de l'EndoPredict® à 2 critères anatomo-cliniques (taille tumorale et envahissement ganglionnaire) définit l'EPclin. Cette étude avait aussi pour but de déterminer les seuils des groupes à bas risque et à haut risque. La population de l'étude était issue de deux grandes cohortes de phase III autrichiennes ABCSG-6 (Tamoxifène seul 5 ans versus Tamoxifène en association avec l'aminoglutéthimide chez patientes ménopausées) et ABCSG-8 (Tamoxifène 5 ans versus Tamoxifène 2 ans puis Anastrozole 3 ans).

Afin d'élaborer ce score de risque, la population était constituée de 964 tumeurs RE+/HER2- de patientes traitées par Tamoxifène seul.

Les résultats étaient les suivants (tableaux 5,6) :

- Dans ces deux cohortes, l'EndoPredict® permettait de prédire de manière indépendante et significative le risque de récurrence à distance (Figure 5), avec $p < 0.01$.

	<u>EP faible</u>	<u>EP élevé</u>
<u>Taux de récurrence à distance</u> <u>à 10 ans ABCSG6</u>	<u>8% [3-13]</u>	<u>22% [15-29]</u>
<u>Taux de récurrence à distance</u> <u>à 10 ans, ABCSG8</u>	<u>6% [2-9]</u>	<u>15% [11-20]</u>

TABLEAU 5 : RISQUE DE RECIDIVE A DISTANCE A 10 ANS EN FONCTION DU TEST EP (62)

- Les mêmes résultats ont été retrouvés pour l'EPclin, avec $p < 0.01$:

	<u>EPclin faible</u>	<u>EPclin élevé</u>
<u>Taux de récurrence à distance</u> <u>à 10 ans ABCSG6</u>	<u>4% [1-8]</u>	<u>28% [20-36]</u>
<u>Taux de récurrence à distance</u> <u>à 10 ans, ABCSG8</u>	<u>4% [2-5]</u>	<u>22% [15-29]</u>

TABLEAU 6 : RISQUE DE RECIDIVE A DISTANCE A 10 ANS EN FONCTION DU SCORE EPCLIN (62)

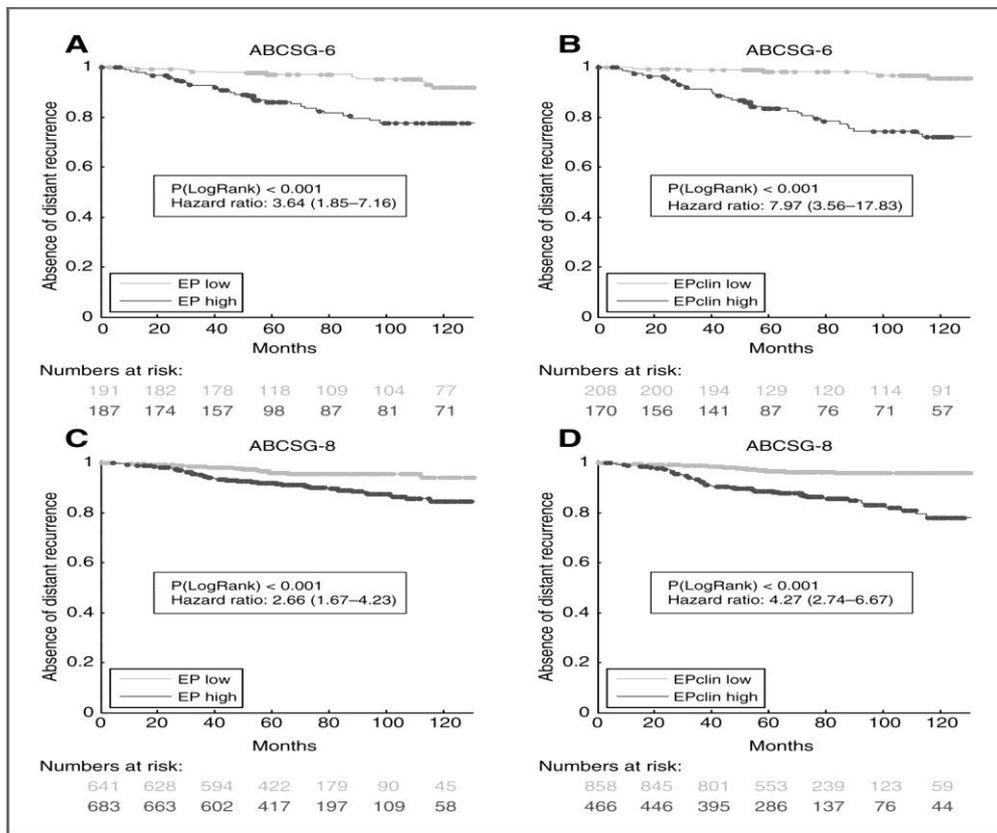


FIGURE 5 : COURBE DE KAPLAN MAYER SUR LA SURVIE SANS RECIDIVE EN FONCTION DU SCORE EP OU EPCLIN (20)

- Les analyses en sous-groupes ne retrouvaient pas de biais de confusion lié au traitement des 2 cohortes ou lié aux cofacteurs étudiés.
- La comparaison de l'EPclin avec Adjuvant !Online (Outil informatique accessible permettant d'aider la décision thérapeutique en évaluant le risque de rechute reposant notamment sur l'âge de la patiente, le statut ménopausique, la présence de RE, l'atteinte ganglionnaire) combiné au statut RE, au Ki67 et au traitement (84,85) , retrouvait un pouvoir pronostique significativement supérieur aux facteurs clinico-pathologiques seuls. Pour évaluer la contribution de différentes variables clinico-pathologiques et moléculaires à la prédiction de récurrence lointaine, ils avaient calculé un indice c en les combinant (envahissement ganglionnaire, taille de la tumeur, âge, grade, la présence de RE par IHC, le taux du Ki67 et le traitement pour ABCSG-8 seulement). On observait que l'indice c de l'EPclin était supérieur à toutes les associations de facteur pronostique (tableau 7, figure 6).

	ABCSG-6	ABCSG-8
Indice c	0.705	0.700
Indice c avec adjonction EP	0.727	0.728
Indice c avec Adjuvant !Online	0.749	0.690
Indice c avec Adjuvant !Online+EP	0.785	0.733
Indice c avec Adjuvant !Online +ki67+RE	0.750	0.701
Indice c avec Adjuvant !Online +ki67+RE +EP	0.764 P=0.024	0.726 P=0.003
EPclin	0.788	0.732

TABLEAU 7 : INDICE C DANS LES COHORTES ABCSG6 ET ABCSG8 (20)

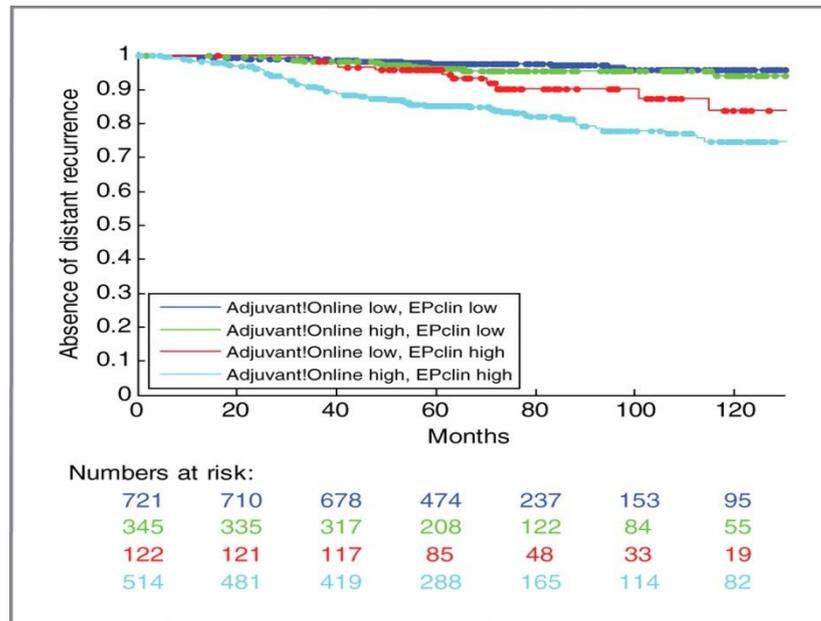


FIGURE 6 : SURVIE SANS RECIDIVE EN FONCTION DE L'EPCLIN ET DE L'ADJUVANT !ONLINE (62)

L'EPclin a donc été validé dans les indications suivantes :

- Caractéristiques moléculaires :

Récepteurs aux œstrogènes RE positifs ($\geq 10\%$ en IHC)

Récepteurs progestérone RP positifs ($\geq 10\%$ en IHC) ou négatifs ($<10\%$ en IHC)

HER2 (non surexprimé ou non amplifié (0 ou 1+ en IHC ; non amplifié en technique moléculaire).

- Caractéristiques anatomopathologiques : pTNM

pT1a/b/c, pT2

pN0 - pN1mic, pN1 (1 à 3 ganglions)

En dehors de ces indications, il est nécessaire de valider la prescription de l'EPclin en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

c) Intérêts de l'EPclin : Validité clinique

L'étude publiée par Dubsy en 2013, (74) sur la même population d'étude que celle de Filipits publiée précédemment en 2011 cherchait à déterminer si l'EP pouvait fournir des indices sur le risque de récurrence tardive de cancer du sein chez 998 patientes RH+/HER2- traitées par hormonothérapie adjuvante seule pendant 5 ans (figure 7).

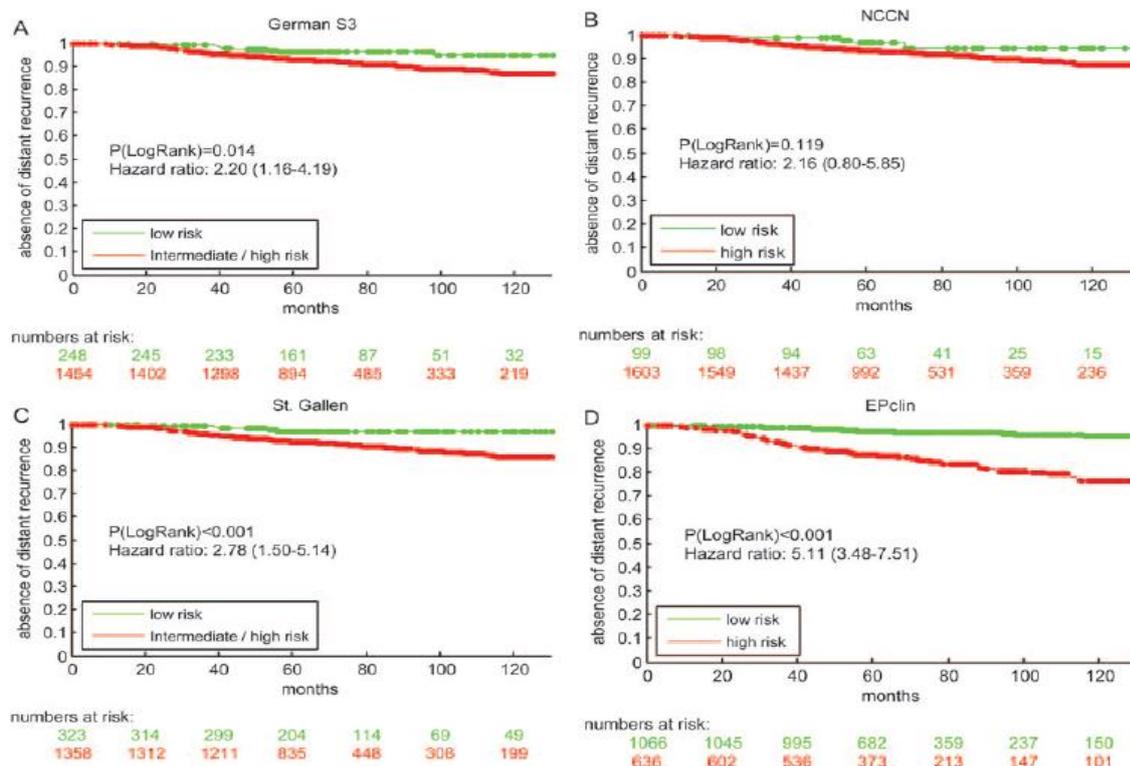


Figure 1. Kaplan–Meier plot of distant metastasis-free survival (MFS) by (A) German S3, (B) National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) (C) St Gallen guidelines and (D) EPclin risk groups. 95% confidence intervals (CI) of hazard ratios (HR) are indicated.

FIGURE 7 : SURVIE SANS RECIDIVE A DISTANCE SELON GERMAN S3, NCCN, ST GALLEN, EPCLIN ANNALS OF ONCOLOGY 2013 (30)

Les valeurs seuils pour EP et EPclin afin de définir le groupe à faible risque et le groupe à haut risque ont été calquées sur l'étude princeps de Filipits (62). Avec 7 ans de médiane de suivi, les résultats montrent que :

- Le test EP est un test pronostique indépendant pour les rechutes précoces (inférieures ou égales à 5 ans, avec $p < 0.001$) et tardives (> 5 ans, $p = 0.002$) (Figure 8). 49% des patientes étaient classées à faible risque, avec une SSR de 96.3%. Le principal facteur de risque retrouvé était l'existence d'un envahissement ganglionnaire.

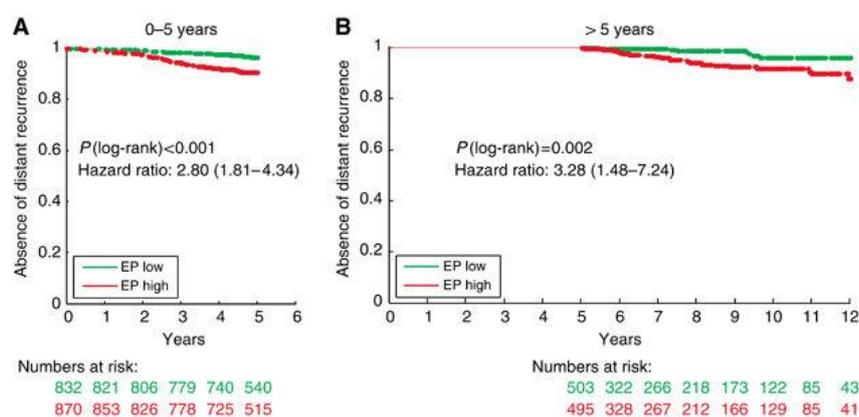


FIGURE 8 : COURBE DE KAPLAN-MEYER DE LA SURVIE SANS RECIDIVE (PRECOCE/TARDIVE) ET SCORE EP (74)

- Le tableau 8 reprend les résultats qui ont été retrouvés sur les facteurs de risque ou au contraire protecteurs de récurrence à distance précoce et tardive. Les niveaux d'expression de BIRC5, UBE2C et DHCR7 ont été utilisés comme marqueur de substitution de la prolifération cellulaire. Tandis que ceux de RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP et STC2 ont été utilisés comme marqueur de substitution de la différenciation cellulaire. On remarque donc que le statut ganglionnaire est un facteur de risque indépendant de récurrence à distance précoce et tardive. De même, la surexpression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire est un facteur de risque de récurrence à distance précoce mais pas tardive.

Variable	<=5ans	p	>5ans	p
Gènes de Prolifération	1.60 (1.33-1.92)	<0.001	1.19 (0.85-1.67)	0.298
Gènes de Différenciation	0.89 (0.75-1.06)	0.204	0.61 (0.46-0.81)	<0.001
Age	1.03 (1.00-1.06)	0.040	0.98 (0.93-1.02)	0.356
Statut ganglionnaire	2.20 (1.71-2.83)	<0.001	2.50 (1.60-3.90)	<0.001
Taille tumorale	1.26 (0.94-1.70)	0.123	1.15 (0.69-1.93)	0.585
Ki67	1.00 (0.98-1.03)	0.728	1.01 (0.97-1.06)	0.502
Grade	1.23 (0.78-1.93)	0.364	0.69 (0.35-1.36)	0.286
Traitement	0.92 (0.59-1.43)	0.712	0.89 (0.39-2.05)	0.784

TABLEAU 8 : ANALYSE MULTIVARIEE RECHERCHANT LES FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVES A DISTANCE PRECOCES ET/OU TARDIVES (74)

- Des résultats similaires à l'étude de Filipits ont été retrouvés sur l'amélioration de détection pronostique par rapport à l'utilisation de critères clinico-biologiques seuls, à celui de l'utilisation de l'Adjuvant !Online, ou de leur association.

- L'EPclin montrait la meilleure performance dans la prédiction des événements de rechute tardive avec un c-index à 0,786. Dans le test EPclin, le score EP (test de signature génomique) apportait des informations pronostiques significatives avec $p < 0.001$ par rapport aux informations anatomo-cliniques (statut ganglionnaire et taille histologique). Curieusement, l'indice c passe de 0.666 à 0.771 en additionnant le score EP aux critères anatomo-cliniques. Mais cet indice c est toujours inférieur à celui de l'EPclin : 0.786.
- Après 10 ans de suivi, la survie sans récurrence à distance était de 98,2% pour les patients classés à faible risque et de 87,7% pour les patients classés à haut risque.

d) Utilisation de l'EndoPredict®

En 2012, l'équipe de Muller a publié une étude (60) qui comparait la performance de l'EndoPredict® sur des biopsies par rapport à des échantillons chirurgicaux de 40 cancers du sein RH+/HER2-, et, a analysé l'influence des lésions tissulaires induites par biopsie sur le résultat du test. Le rendement en ARN était plus faible dans les biopsies par rapport aux pièces de tumorectomie, mais suffisant pour réaliser l'EndoPredict®. Les résultats étaient comparables entre les biopsies et les pièces de tumorectomies appariées avec un indice de Pearson à 0.92, ainsi qu'une excellente concordance (95%) dans la classification de risque. Donc l'EndoPredict® peut être réalisé sur des biopsies au trocart avec une bonne reproductibilité.

e) Reproductibilité du test

Les tests de signature génomique sont des tests qui ont obtenu une validité analytique et clinique. Cependant, les tests tels qu'OncotypeDX®, ou Mammaprint® sont centralisés. C'est-à-dire que les échantillons sont inclus puis fixés et enfin, envoyés dans le laboratoire de référence afin d'être scorés.

Une étude publiée en 2012 par Kronenwett (61) retrouvait une bonne reproductibilité de l'EndoPredict® et, une variabilité négligeable inter-observateur. La même année, l'équipe de Denkert et al (59), a cherché à déterminer la reproductibilité, et donc l'accessibilité du test EndoPredict®. Pour cela, il a réalisé une étude multi-centrique internationale européenne dans 7 laboratoires. Dix tumeurs incluses en paraffine puis fixées au formol ont été testées dans ces 7 laboratoires en utilisant les valeurs de références de Filipits. Les scores EP mesurés par les anatomopathologistes montraient une excellente corrélation avec les valeurs de référence, avec des coefficients de corrélation de Pearson qui allaient de 0,987 à 0,999. La comparaison du coefficient de corrélation de Pearson global par rapport à la valeur de référence était de 0,994.

De plus, il n'y avait pas d'écart supérieur à 1 entre les échantillons et les référentiels. Tous les échantillons étaient attribués au bon groupe de risque EP avec une sensibilité à 100% et une spécificité à 100%. En 2018, l'équipe de Lehmann-Che [\(86\)](#) à Saint-Louis a retrouvé les mêmes résultats.

Ainsi, l'EndoPredict®, et donc l'EPclin est un test reproductible et accessible car réalisable de manière décentralisée.

f) Intérêt économique en santé publique

En 2015, une étude [\(87\)](#) publiée par Patricia Blank a évalué l'impact économique sur le système de soins et la rentabilité de la stratification du risque par l'EPclin en association avec les guidelines dans la décision de chimiothérapie. En diminuant les indications de chimiothérapie, l'EPclin a-t-il eu un intérêt économique dans le coût de prise en charge d'une patiente ?

Par ailleurs l'étude a évalué l'impact sur la qualité de vie en cas d'absence de chimiothérapie adjuvante. L'information sur la survie globale et sans métastases provient des essais ABCCS 6 et ABCCS 8. L'efficacité a été évaluée en années-vie ajustées en fonction de la qualité de vie (QALY). Les coûts (2010) ont été évalués du point de vue d'un tiers payeur allemand.

Les résultats sont les suivants : Les coûts relatifs à la prise en charge globale par patient allaient d'environ 28 268 € (St.Gallen et EPclin) à 33 756€ (NCCN). Comparé à German-S3, l'ajout d'EPclin a permis d'économiser 3 388 € et de gagner 0,002 QALY par patient.

g) Comparaison EPclin-PAM50

Dans l'étude publiée par Martins en 2016 [\(88\)](#) , les deux signatures génomiques EndoPredict® et PAM50 ont été étudiées chez 566 tumeurs N+, HER2-, RH+ traitées par chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie issues de l'étude GEICAM [\(89,90\)](#) ; et ont été comparées entre elles et en association avec des critères anatomo-cliniques (taille tumorale et/ou statut ganglionnaire).

Les résultats montraient que les deux signatures amélioraient les informations pronostiques par rapport aux critères cliniques standards.

Par ailleurs, le groupe à faible risque EPclin était plus petit comparativement aux autres groupes à faible risque, mais avait un meilleur score de prédiction de la survie sans métastase à 10 ans avec $p=0.04$ pour le ROR-T (ROR+ taille tumorale) mais pas le ROR-PT (ROR+ taille tumorale + prolifération) avec $p = 0,09$. De plus, la stratification du risque basée sur l'EPclin permettait d'obtenir la meilleure prédiction sur la survie sans métastase (Figure 9). Cependant,

tous les tests moléculaires évalués ont montré des performances pronostiques similaires. L'ajout de paramètres cliniques, tels que la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire, dans la détermination du score de risque améliorerait la capacité pronostique de ces tests.

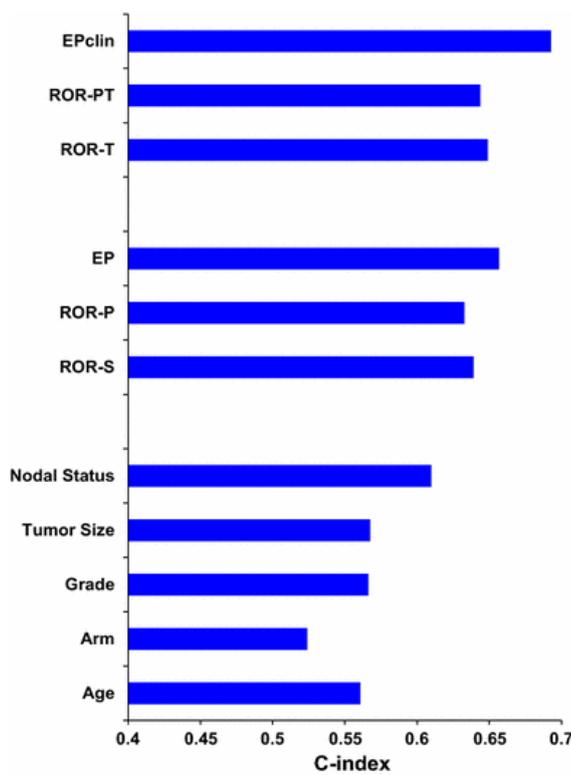


FIGURE 9 : INDICE C EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUE, MARTIN ET AL (88)

h) Performance de l'EndoPredict® et de l'EPclin en pratique clinique

L'équipe de Müller a publié une étude allemande en 2013 (91) sur l'impact de l'EndoPredict® et de l'EPclin dans les décisions thérapeutiques. De manière rétrospective, ils ont analysé 167 décisions thérapeutiques en fonction de l'EndoPredict® et de l'EPclin. Selon EndoPredict®, 56 patientes étaient classées à faible risque (33,5%) et 111 patientes étaient classées à haut risque (66,5%). Le calcul de l'EPclin a lui dichotomisé 77 patientes (46,4%) à faible risque et 89 patientes (53,6%) à haut risque (Figure 10). Le risque médian estimé pour le groupe EPclin à faible risque était de 7%, tandis qu'il était à 19% pour le groupe à haut risque. Le risque estimé de métastases à 10 ans chez les patientes traitées par hormonothérapie seule était de 11%. La durée médiane de réalisation du test était de trois jours, 59,3% des tests pouvaient être effectués en moins de 4 jours.

Grade histopronostique	Grade 1	Grade 2	Grade 3
EPclin médian	4,5	5,9	8,1

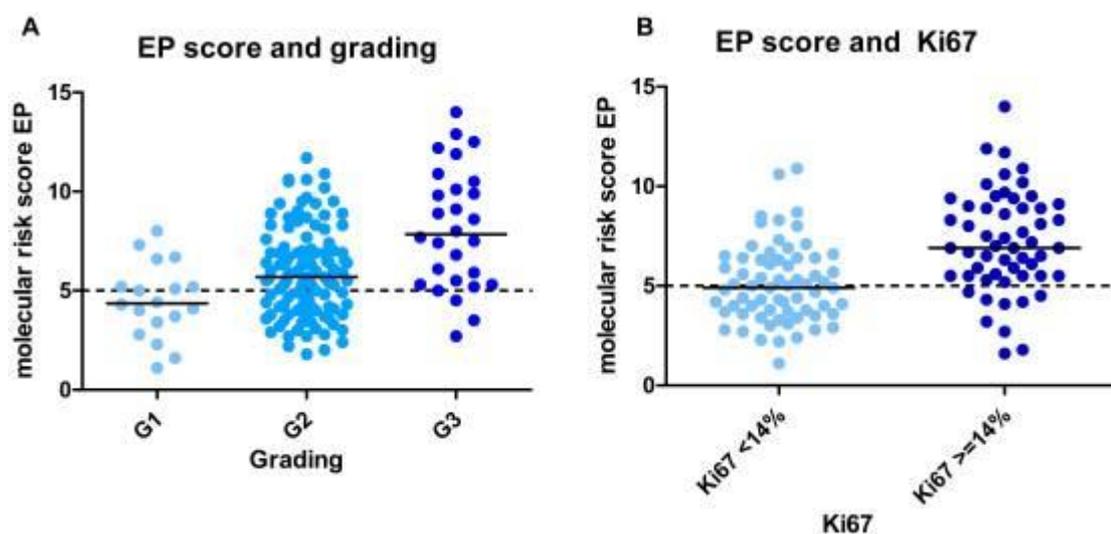


FIGURE 10 : REPARTITION DES SCORE EP EN FONCTION DU GRADE ET DU KI67 (91)

La comparaison des décisions thérapeutiques pré- et post-test montrait un changement de traitement chez 37,7% des patientes (Figures 11, 12) :

- 16 patientes (12,3%) ont eu un changement vers un traitement plus lourd par l'ajout d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie qui avait été décidée seule par l'équipe médicale.
- 33 patientes (25,4%) ont eu un changement vers une hormonothérapie seule alors que l'équipe médicale avait décidé de l'association de chimiothérapie et d'hormonothérapie.
- Chez 73 patients (56,2%), aucun changement de traitement n'a été observé.
- Chez 8 patientes (6,1%), les patientes n'ont pas suivi le traitement recommandé.

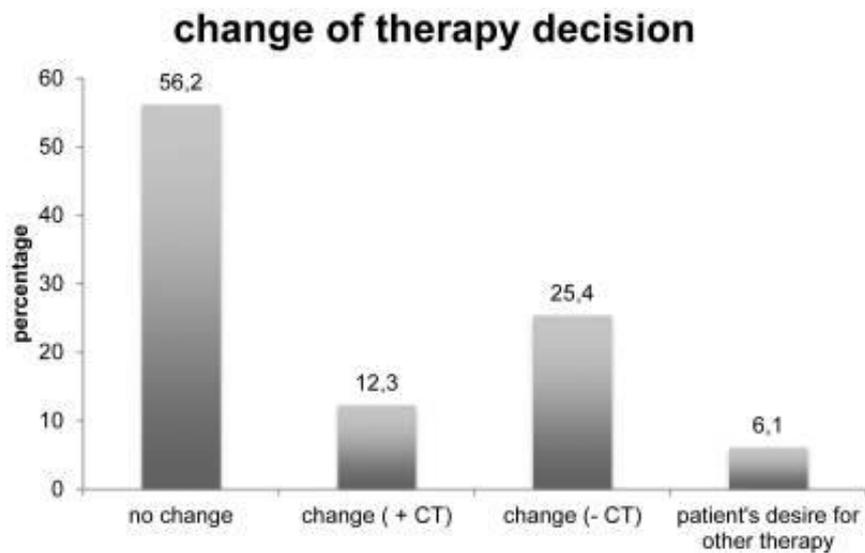


FIGURE 11 : PERFORMANCE DE L'ENDOPREDICT® ET IMPLICATION THERAPEUTIQUE (91)

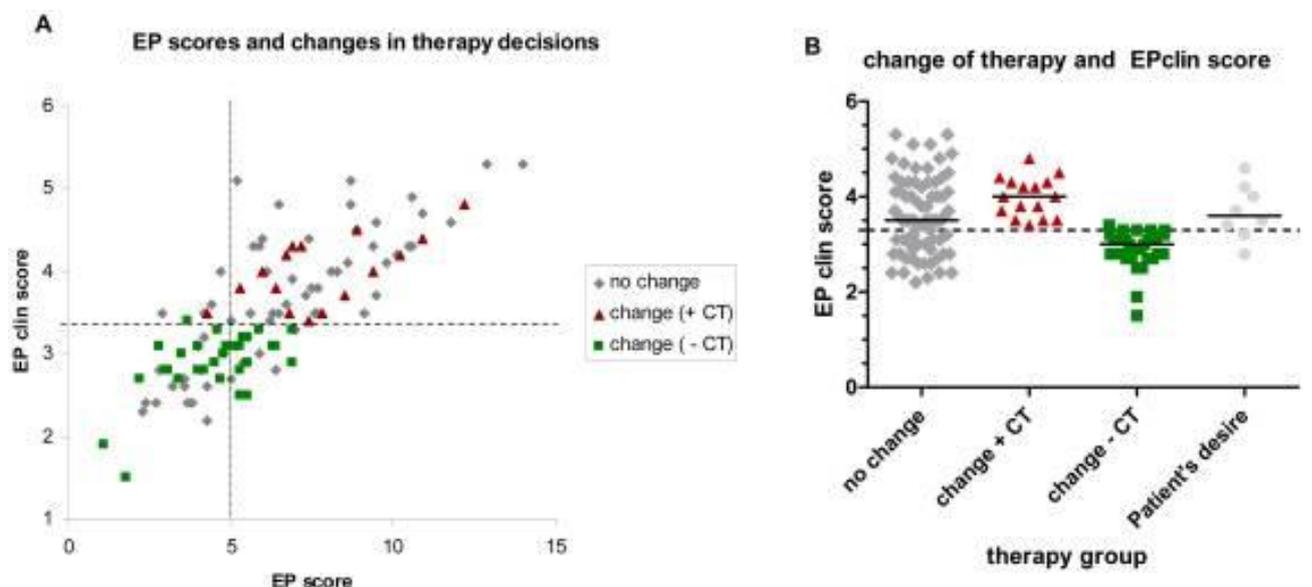


FIGURE 12 : PERFORMANCE DE L'ENDOPREDICT® ET IMPLICATION THERAPEUTIQUE (91)

Ainsi, l'EPclin peut être effectué de façon routinière dans des laboratoires de pathologie moléculaire :

- Sur des biopsies au trocart ou sur une pièce de tumorectomie
- De manière décentralisée avec une bonne reproductibilité inter et intra-biologiste
- Et, les résultats peuvent changer de manière significative les décisions de traitement, permettant de mieux sélectionner les patientes à risque de métastase à 10 ans nécessitant un traitement adjuvant par une chimiothérapie à base d'anthracyclines puis d'une hormonothérapie adaptée au statut ménopausique. Il peut aussi permettre de mieux sélectionner les patientes à bas risque de métastase à 10 ans qui peuvent surseoir à cette

chimiothérapie adjuvante sans augmenter leur risque individuel.

i) Réponse à la chimiothérapie et chimiosensibilité

Comme décrit par Bertucci et al en 2014 (92), les patientes présentant un cancer du sein classé à haut risque de rechute selon l'EndoPredict® répondent mieux à la chimiothérapie néoadjuvante.

La classification EP était associée à un taux de pCR de 7% dans le groupe à faible risque et de 17% dans le groupe à haut risque ($p < 0,001$), (Figure 13).

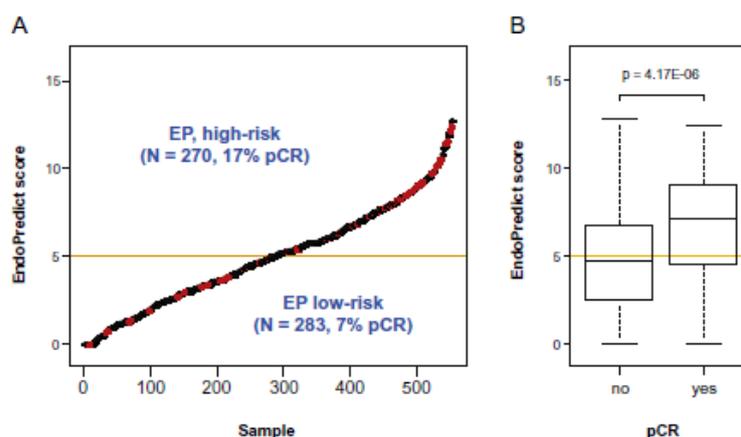


FIGURE 13 : REPONSE COMPLETE HISTOLOGIQUE ET SCORE EPCLIN (41)

De nombreux gènes surexprimés dans les tumeurs à haut risque étaient impliqués dans la prolifération cellulaire, tandis que de nombreux gènes surexprimés dans les tumeurs à faible risque étaient impliqués dans la signalisation des récepteurs aux œstrogènes et le stroma. Des résultats comparables ont été retrouvés pour les tests MammaPrint® (42), et OncotypeDX® (43). Une étude plus récente a été publiée en 2019 par l'équipe de Sestak (93). Elle retrouvait que les patientes avec un EPclin de risque élevé ayant reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie avaient statistiquement moins de récurrence à distance que les patientes avec un EPclin de risque élevé qui n'ont pas reçu de chimiothérapie. Ces résultats suggèrent que l'EPclin est capable de prédire une chimiosensibilité chez les patientes avec un cancer RH+, HER2-.

j) Comparaison des tests multi-génomiques

Une étude très récente publiée en 2018 par l'équipe de Sestak (94), a comparé rétrospectivement plusieurs tests de signatures génomiques de 774 patientes RH+, HER2- sur une

durée de 5 ans. Ces patientes sont issues de l'étude TransATAC (Anastrozole ou Tamoxifene seul ou combiné). Les tests signatures testés étaient : Oncotype DX®, PAM50®, BCI®, l'EPclin, un score clinique (CTS : statut ganglionnaire, le grade, la taille de la tumeur, l'âge et le type d'hormonothérapie) et l'IHC4 qui combine 4 marqueurs : RE, RP, Ki67 et HER2.

Comme vu précédemment, chacune de ces signatures a permis de réaliser un score de risque permettant d'estimer de manière significative le risque de récurrence à distance, notamment chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire, mais avec une valeur pronostique variable sur le risque de récurrence tardive (> 5 ans après le diagnostic initial). Il s'agit d'une réelle problématique et l'objet de discussions concernant la question de la prolongation de l'hormonothérapie. En effet, les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant ont un risque continu de récurrence. L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'impact pronostique de chacun de ces tests en association avec des critères cliniques (statut ganglionnaire, taille tumorale, grade tumoral, âge, traitement hormonal) sur la récurrence à distance dans les 10 premières années après le diagnostic.

Sur 591 patientes N-, 58 (9,8%) ont récidivé dont 34 plus de 5 ans après le diagnostic initial. Les 183 patientes N+ (1 à 3N) étaient significativement plus âgées, avec des tumeurs plus grandes. 40 rechutes à distance ont été enregistrées au cours de 10 années de suivi, dont 21 survenues 5 ans après le diagnostic.

- Au sujet de la performance pronostique chez les patientes N-, on observait que malgré la bonne valeur pronostique des 6 tests, le ROR (HR, 2,56), BCI (HR, 2,46) et EPclin (HR, 2,14) sont plus performants que les autres signatures dans cette population de patients.
- Même si on observe que les différentes signatures génomiques permettaient d'identifier un groupe de patientes qui présentent un faible risque de récurrence à distance à 10 ans, l'EPclin présente l'avantage de n'avoir que 2 groupes de risque (faible et élevé) par rapport aux autres tests qui en présentent 3 (faible, intermédiaire et élevé).
- Dans le groupe à faible risque de l'EPclin, sur 429 femmes sans atteinte ganglionnaire, 27 ont récidivé soit 6,6% [4.5-9.7]. Sur le risque de récurrence à distance sur 10 ans, les résultats pour les 4 tests de signature génomiques sont les suivants (Tableau 9)

Test Signature	N- : RR		N+ : RR	
	0-10	5-10	0-10	5-10
RS				
Faible	5.9 [3.8-9.1]	4.8 [2.9-7.9]	19.4 [12.5-29.5]	17.9 [11.5-27.3]
Intermédiaire	16.7 [11.5-24]	9.6 [5.6-16.3]	29.1 [18.9-43.1]	19.5 [10.9-33.5]
Elevé	27.2 [17.3-41.2]	16.1 [8-30.8]	38 [20-61-4.1]	27.5 [11.2-57.9]
ROR				
Faible	3 [1.6—5.8]	1.4 [0.5-3.8]		
Intermédiaire	14.1 [9.4-20.8]	10 [6-16.5]	20.7 [12-34.4]	13 [6.1-26.7]
Elevé	32.4 [23.4-43.8]	23.2 [14.9-35.2]	30.7 [22.2-41.3]	25 [17.5-35]
EPclin				
Faible	6.6 [4.5-9.7]	4.3 [2.6-7.1]	5.6 [1.4-20.9]	3.3 [0.5-21.4]
Elevé	22.1 [16.2-29.8]	14.6 [9.6-22]	30.3 [23-39.3]	23.6 [17-32.1]

TABLEAU 9 : RISQUE DE RECIDIVE A DISTANCE DES TESTS SIGNATURES DANS LES 10 PREMIERES ANNEES SUIVANT LE DIAGNOSTIC EN FONCTION DU STATUT GANGLIONNAIRE (94)

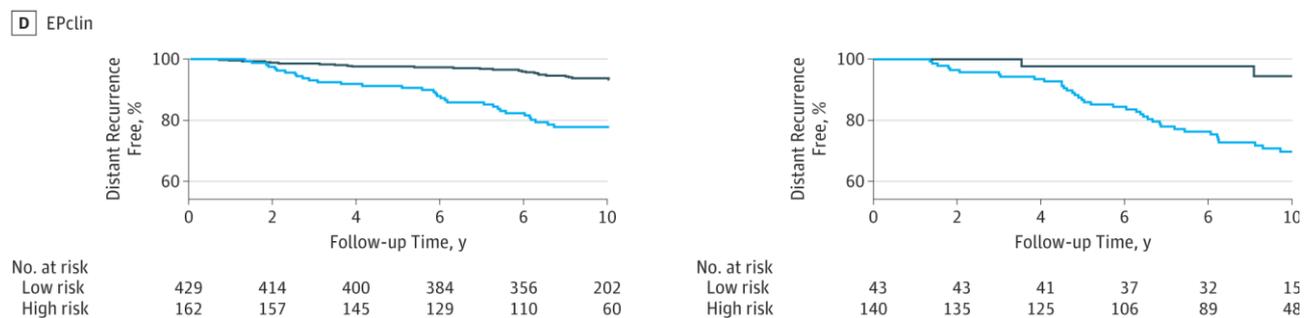


FIGURE 14 : KAPLAN MEYER DE LA SURVIE SANS RECIDIVE A DISTANCE CHEZ LES PATIENTES N-/N+ EN FONCTION DU GROUPE DE RISQUE EPCLIN (94)

- Pour l'estimation des récurrences tardives (> 5ans), sur 535 patientes N- sans récurrence précoce, la performance pronostique était statistiquement significative pour les différentes signatures génomiques, avec pour EPclin un HR à 2,19 [1,62-2,97] et sensiblement plus que le CTS seul (HR à 1,95 [1,43-2,65])
- L'IHC4 et le RS n'ajoutaient pas de valeur pronostique significative pour la récurrence à

distance tardive lorsqu'ils étaient associés au CTS

- L'EPclin classait 142 patientes (26,5%) dans le groupe à haut risque, avec un RR de récurrence à distance de 10 ans de 14,6% [9,6-22]. Le ROR a identifié 78 femmes (14,6%) dans le groupe à haut risque, avec un RR de récurrence tardive plus élevé à 23.2 (Tableau 9). Il faut cependant prendre en considération la catégorie de patiente à risque intermédiaire, qui présentait un RR à 10 (Figures 14,15).
- Au sujet de la récurrence tardive chez 154 patientes N+ sans récurrence précoce, une bonne stratification du risque a été retrouvée pour l'EPclin, le BCI et le ROR : l'EPclin classait une plus grande proportion de femmes à faible risque, 40 patientes soit 26%, dont une seule a présenté une récurrence à distance à 10 ans. C'est l'EPclin qui donnait la meilleure performance pronostique avec un HR à 1,87. Chez les patientes N+, les mêmes résultats ont été retrouvés que chez patientes N- pour le RS et l'IHC4.

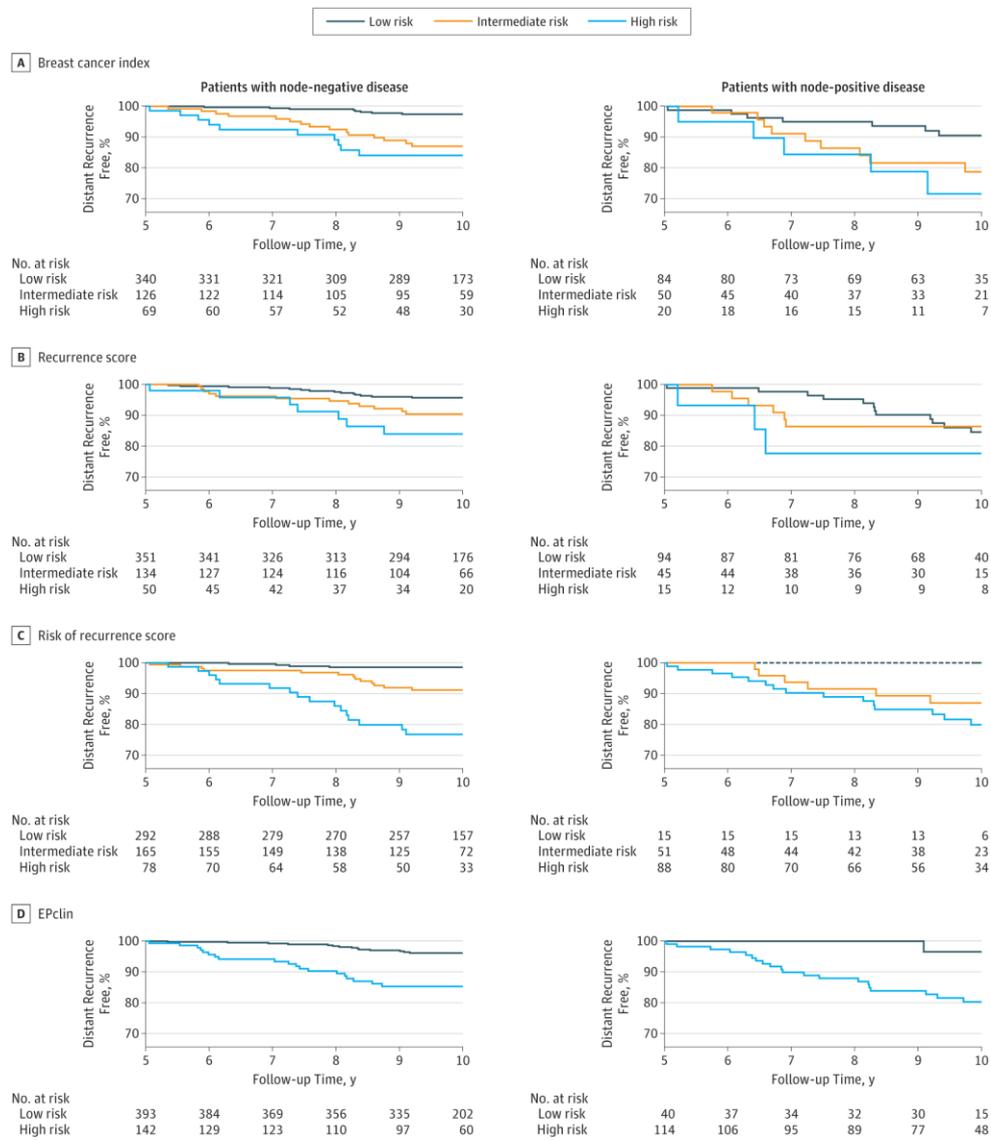


FIGURE 15 : KAPLAN MEYER DE LA SURVIE SANS RECIDIVE TARDIVE CHEZ LES PATIENTES N-/N+ EN FONCTION DU GROUPE A RISQUE PAR SIGNATURE (94)

Il est à signaler qu'aucune des signatures n'a été spécifiquement développée pour estimer les récurrences tardives. Néanmoins, cette étude a permis de mettre en évidence que les différences pronostiques entre les différentes signatures sur 10 ans de suivi sont grandement attribuables à leur capacité différentielle intrinsèque à estimer la récurrence tardive. Toutes les signatures étudiées avaient un impact pronostique similaire pour le risque de récurrence précoce (0-5 ans), mais l'EPclin, le BCI et le ROR avaient une meilleure valeur pronostique pour les événements tardifs (5-10 ans) et, ce, de manière statistiquement significative. Ces résultats suggèrent que ces 3 signatures ont des composants moléculaires dans leurs signatures plus spécifiquement pronostiques pour une récurrence tardive, contrairement à l'IHC4 et au RS.

L'association de critères génomiques et cliniques renforce ces performances pronostiques, ce qui fait de l'EPclin et du ROR des tests de choix. De plus, ces 2 tests ont identifié une population avec 1 à 3 ganglions positifs qui présentaient un très faible risque de récurrence à distance à 10 ans (risque moyen <6%), suggérant que la chimiothérapie serait d'un bénéfice très limité chez ces femmes.

III. Conclusion de la première partie et objectifs de l'étude

En conclusion de cette première partie, nous pouvons dire que l'évolution des pratiques vers la personnalisation des traitements, et, notamment la désescalade thérapeutique, a permis le développement des signatures génomiques. Leur but : mieux cibler les patientes bénéficiant réellement d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce de risque intermédiaire. Parmi elles, l'EPclin apporte les avantages suivants :

- C'est un test mixte reposant à la fois sur un test signature « EndoPredict® » et sur des critères cliniques.
- Le test est décentralisé, réalisable en pratique courante au sein du groupe hospitalier.
- Il sépare les groupes en 2 : risque faible ou risque élevé, permettant de s'affranchir du groupe à risque intermédiaire pour lequel une décision en RCP est nécessaire.

La question que l'on peut se poser : l'utilisation de ce test modifie-t-elle réellement les décisions thérapeutiques en pratique clinique ? C'est pourquoi nous avons recueilli les décisions thérapeutiques avant, et après utilisation du test afin d'observer d'éventuelles différences. Nous avons également voulu comparer le profil des patientes en fonction des résultats de l'EPclin.

Partie 2 :

Expérience au Centre hospitalo universitaire Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal

I. Patientes et méthodes

Cette étude est une analyse prospective monocentrique réalisée à partir de l'ensemble des patientes du centre hospitalo-universitaire Saint Louis-Lariboisière-Fernand Widal, au sein du centre expert du Sénopole, ayant pu bénéficier de la signature génomique EPclin comme aide décisionnelle au traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer du sein au stade précoce.

1) Patientes et méthodes

- Patientes incluses

Les patientes incluses dans la cohorte était l'ensemble des patientes ayant pu bénéficier de la signature génomique EPclin comme aide décisionnelle au traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer du sein au stade précoce entre Juillet 2016 et Mai 2019 au sein du centre hospitalo-universitaire public regroupant les hôpitaux Saint-Louis et Lariboisière. Le recrutement était monocentrique. Les patientes incluses l'étaient après discussion au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du centre expert, lorsque l'indication d'un test de signature génomique était jugée utile dans la prise en charge. Les critères d'inclusions étaient :

- Prise en charge pour un cancer du sein localisé,
- Avec positivité des récepteurs hormonaux et absence de surexpression de HER 2,
- Avec ou sans atteinte ganglionnaire

Les patientes étaient informées de la réalisation du test EPclin. Ce test décentralisé était réalisé au sein du laboratoire d'oncologie moléculaire de l'Hôpital Saint Louis. La technique

utilisée afin d'établir le score appelé EndoPredict® (EP) était la mesure de l'expression de 8 gènes liés à l'expression tumorale : les 5 gènes RBB8, IL6ST, AZGP1, MGP, STC2 qui sont des gènes de régulation des récepteurs hormonaux. Les 3 gènes BIRC5, UBE2C, DHCR sont des gènes de prolifération et d'apoptose et, 3 gènes de référence, les gènes CALM2, OAZ1, RPL37A (les témoins positifs et négatifs qui assurent la validité du test) par qRT-PCR sur des échantillons de tumeurs fixés et inclus en paraffine. Il permet d'obtenir un score entre 0 et 15. Ce score EndoPredict® était associé à 2 critères anatomocliniques : la taille tumorale (pT) et le statut ganglionnaire (pN), afin de réaliser le score mixte EPclin permettant le calcul de risque suivant :

- <3,33 : risque faible
- >3,33 : risque élevé

- Patientes exclues

Etaient exclues de l'analyse, les patientes pour lesquelles nous n'avions pas les données suivantes :

- Absence de résultat de l'EPclin
- Absence de données sur les décisions prises en RCP 1 : en l'absence du résultat du score EPclin

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés du centre hospitalo-universitaire.

Etaient recueillies les données suivantes :

▪ Les caractéristiques des patients :

- L'âge des patients au diagnostic
- Le genre féminin
- Statut ménopausique : non ménopausée ; péri-ménopause < 5ans, ménopause 6-10ans, 11-15ans, >15ans
- L'âge de la ménopause
- L'éventuelle prise d'une contraception oestroprogestative, et/ ou progestative et la durée de prise
- L'éventuelle prise d'un traitement hormonal de la ménopause et sa durée
- L'existence d'une intoxication tabagique actuelle ou passée
- L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire
- Le nombre de grossesse et la durée de l'allaitement s'il y en a eu

- Les caractéristiques de la tumeur
 - Le type histologique : canalaire, lobulaire, mixte, autre
 - Le grade histologique : G1, G2, ou G3
 - La taille tumorale <1cm, 1-2cm, 2-5cm, >5cm
 - L'expression des RE : 0, +, ++, +++
 - L'expression des RP : 0, +, ++, +++
 - L'expression de HER 2 : 0, 1x, 2x, 3x
 - Le Ki 67 : <10%, 10-20%, 20-30%, >30%
 - La présence d'embolies : présence ou absence
 - La présence d'une composante In Situ
 - La caractérisation des marges : saines, au contact ou envahies
 - Le statut ganglionnaire
 - Le résultat de l'EndoPredict®
 - Le résultat de l'EPclin : <3.33 ou >3.33
 - La proposition de traitement en RCP avant le résultat de l'EPclin :
hormonothérapie ou association chimiothérapie puis hormonothérapie,
autre
 - La proposition de traitement en RCP après le résultat de l'EPclin :
hormonothérapie ou association chimiothérapie puis hormonothérapie,
autre
 - Le traitement reçu après décision finale par la patiente
 - La survenue d'effets indésirables du au traitement

Les différentes études menées étaient les suivantes :

- Etude de l'impact décisionnel de l'EPclin.

L'impact décisionnel a été décrit et comparé. Pour chaque patiente était indiquée la décision de traitement prise lors d'une première RCP, avant résultat de l'EPclin, puis la décision de traitement prise lors d'une deuxième RCP après avoir obtenu le résultat du test.

Les décisions de traitement entre la première et la deuxième RCP ont été comparées. Le suivi ou non de cette deuxième proposition a également été rapporté. L'objectif était de savoir si l'utilisation de l'EPclin modifiait les décisions médicales en pratique clinique.

- Etude de la corrélation entre les indications d'EPclin dans le centre expert et les recommandations de bonne pratique.

Les caractéristiques des patientes incluses au sein du centre expert ont été relevées et comparées aux recommandations d'attribution du test. Pour chaque divergence, les caractéristiques clinicopathologiques de la patiente ont été étudiées.

- Etude de la corrélation entre l'Endopredict® et l'EPclin

Nous avons étudié la corrélation entre l'EndoPredict® et l'EPclin afin de déterminer si les critères cliniques du test permettaient une modification du score de risque.

- Etude des caractéristiques des patients en fonction du résultat de l'EPclin.

Les caractéristiques cliniques et histologiques des patientes incluses ont été décrites et comparées en fonction du résultat de l'EPclin. L'objectif était de savoir si les caractéristiques cliniques de mauvais pronostics étaient présentes de manière significative chez les patientes avec un EPclin élevé.

- Etude de la corrélation des différentes caractéristiques clinico-pathologiques avec le résultat de l'EPclin.

Nous avons étudié la corrélation entre les différentes caractéristiques clinico-pathologique et le résultat de l'EPclin afin de déterminer si les critères de mauvais pronostics : le grade histologique SBR3, la présence d'embolies, une expression faible des RP, et un Ki >15 %, étaient corrélés à un EPclin élevé.

- Etude de l'impact médico-économique du test EPclin

Pour évaluer l'impact économique du test EPclin a été réalisée une évaluation de type minimisation des coûts. L'objectif était de comparer les deux stratégies et les coûts liés à chacune des stratégies, où chaque patient était considéré comme son propre témoin :

La première stratégie était la stratégie sans utilisation de l'EPclin. L'indication de chimiothérapie était basée sur la décision prise en RCP 1.

La deuxième stratégie était la stratégie, en fonction du résultat de l'EPclin : nous nous sommes référés pour cela à la conclusion de la 2^{ème} RCP.

Le coût de l'EPclin était de 1849.50 euros. Les coûts du traitement de chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH +, HER 2- étaient estimés entre 10 000 et 14 412 euros par patiente selon deux études françaises (95–97). Ce coût incluait : les produits de chimiothérapie, les coûts liés à leur administration, les traitements préventifs des effets secondaires, les coûts des transports ainsi que les coûts liés à la perte de productivité et aux arrêts de travail.

2) Analyse statistique

Les comparaisons de médianes ont été réalisées par le test de Wilcoxon, les proportions par les tests du Chi² ou de Fisher pour les petits échantillons. Les corrélations ont été étudiées par la méthode de Pearson. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Ces analyses ont été faites sur le logiciel RStudio Version 1.2.1335.

II. Résultats

L'étude a été conduite de Juillet 2016 et Mai 2019 au sein du groupe hospitalo-universitaire regroupant les hôpitaux Saint-Louis, Lariboisière et Fernand Widal. Cent trente-six patientes avaient pu bénéficier de l'EPclin. Pour une patiente la décision prise en RCP 1 était manquante. Pour deux patientes il s'agissait de la décision prise en RCP 2 qui était manquante. Et, pour une patiente le test EndoPredict® n'a pu être effectué pour des raisons techniques. Ces quatre patientes n'ont pas été incluses dans les analyses de cette étude. L'analyse a donc porté sur les 132 patientes pour lesquelles les décisions prises en RCP 1 et en RCP 2 pour le critère de jugement principal étaient disponibles.

1) Caractéristiques cliniques, pathologiques des patientes incluses dans l'étude

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux déterminants de la prescription d'un test EPclin. (Tableau 10). Les patientes dont le bénéfice à l'adjonction de la chimiothérapie paraissait incertain ou une hormonothérapie sans chimiothérapie possiblement insuffisante étaient 132 femmes dont 103 (78%) avaient plus de 50 ans (et, 29 (22%) moins de 50 ans). Dans notre cohorte, 31.8% des patientes n'étaient pas ménopausées. L'âge moyen de survenue de la ménopause était de 50 ans. Parmi les 91 patientes ménopausées, 30 ont reçu un traitement

hormonal de la ménopause. Au sujet des facteurs d'hyperoestrogénie relative (Tableau 11), la médiane de survenue des ménarches était de 13 ans, 28% des patientes n'avaient pas eu de contraception oestro-progestative et, 18.2% pour une durée > 15 ans. L'âge médian de survenue de la première grossesse était de 29 ans. Le nombre moyen de grossesses menées à terme était de 1 ; 28.7% était nullipare, 23.2% avaient eu 1 à 2 enfants, 38.7 % avaient eu 2 à 4 enfants. Au sujet de l'intoxication tabagique, parmi les 115 patientes pour lesquelles l'information était disponible, 68 (51.5%) n'avaient jamais fumé, 19 (14.4%) avaient arrêté et 28 (21.2%) fumaient toujours au diagnostic. L'information pour l'intoxication éthylique était disponible pour 57 patientes seulement. Soixante-trois patientes (47%) avaient au moins un antécédent familial de cancer du sein, 13 patientes (9.8%) un antécédent personnel de cancer du sein, et 26.5% avaient un antécédent personnel de pathologie bénigne du sein. Sur le plan clinique, 50 patientes (37.8%) avaient une tumeur non palpable, 19 (14.4%) une tumeur de taille ≤ 10 mm, 31 (23.5%) entre 10 et 20 mm, 28 (21.2%) entre 20 et 50 mm, et, une patiente avait une tumeur de plus de 50 mm. Concernant l'atteinte ganglionnaire clinique, 122 patientes (93.1%) n'en n'avaient pas, et 6 (4.6%) avait une atteinte axillaire N1. Pour soixante-huit patientes (51.5%) le diagnostic de cancer du sein a été fait suite au dépistage organisé. A la mammographie, pour 109 (83.2%) des patientes il s'agissait d'une masse, et pour 10 (8.4%) de microcalcifications.

Sur le plan de la prise en charge (tableau 12), 94% des patientes ont pu bénéficier d'une tumorectomie et 8.3% d'une mastectomie. Pour la prise en charge axillaire, 98.5% des patientes ont pu bénéficier de la technique du ganglion sentinelle, 2 patientes ont eu un curage axillaire d'emblée, et 7 patientes ont eu un curage axillaire complémentaire. Au niveau histologique, dans 78.8% des cas il s'agissait de carcinome canalaire infiltrant, et de carcinome lobulaire infiltrant dans 14.4% des cas. Chez 103 patientes (78%) la taille tumorale était > 10 mm. Il y avait un envahissement ganglionnaire chez 14.4% des patientes. L'expression moyenne de RO était de 95 % et celle des RP était de 80%, le ki 67 était >14% dans 79.5% des cas. Aucune des patientes n'avait de surexpression de HER-2.

2) Caractéristiques cliniques, pathologiques des patientes incluses en fonction du score EPclin

Ensuite, nous avons comparé les caractéristiques des patientes incluses dans notre cohorte en fonction du résultat de l'EPclin. Sur les 132 patientes incluses, toutes étaient des femmes, 90 patientes (68.2%) avaient un EPclin bas, 42 patientes (31.8%) avaient un EPclin haut. Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

Parmi les patientes ayant eu un EPclin bas, l'âge moyen au diagnostic était de 58 ans, 16 patientes avaient 50 ans ou moins, soit 17.8% de cette population, et une patiente avait moins de 40 ans. Soixante-six patientes (73.3%) avaient plus de 50 ans, 30% avaient entre 50 et 60 ans, 30% avaient entre 60 et 70 ans, et 14.4% avaient 70 ans ou plus. Concernant le statut ménopausique, 34.4% n'étaient pas ménopausées, 63.3% étaient ménopausées. L'âge moyen de survenue de la ménopause était à 51 ans.

Parmi les patientes ayant eu un EPclin haut, l'âge moyen au diagnostic était de 58.8 ans, 13 patientes avaient 50 ans ou moins, soit 30.9%, et une patiente avait 40 ans. 29 (69%) des patientes avaient plus de 50 ans, 21.4% avaient entre 50 et 60 ans, 28.6% avaient entre 60 et 70 ans, et 19% avaient plus de 70 ans. Concernant le statut ménopausique, 26.2% n'étaient pas ménopausées, et 71.4% étaient ménopausées. L'âge moyen de survenue de la ménopause était de 50 ans. Il n'y avait pas de différence notable sur la catégorie socioprofessionnelle dans les différents groupes.

Sur le plan de l'exposition hormonale, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes : les résultats sont résumés dans le tableau 11. Parmi les patientes ayant eu un EPclin bas, 19% des patientes avaient un IMC > 30, la moyenne de survenue de la ménarche était de 13 ans, une seule patiente avait eu une puberté précoce. 26,6% des patientes n'avaient jamais eu recours à une contraception oestro-progestatives, et 17.7% en avaient eu recours pour une durée >16 ans, 5.5% des patientes étaient sous contraception oestro-progestatives au moment du diagnostic. Pour les patientes classées à haut risque par l'EPclin, on observe que 27.3% des patientes avaient un IMC > 30, la moyenne de survenue de la ménarche était de 13 ans. 30.9% des patientes n'avaient pas eu recours à une contraception oestro-progestative, et, 19% y avaient eu recours pour une durée > 16 ans (NS). 4.8% des patientes étaient sous contraception oestroprogestative au moment du diagnostic. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la médiane de l'âge de la première grossesse, ni pour le nombre de grossesses menées à terme, ni pour la durée moyenne d'allaitement, ni pour l'âge de la ménopause. Pour l'exposition éventuelle à un traitement hormonal de la ménopause (THM), dans le groupe EPclin bas risque, 46.7% des patientes n'avaient jamais reçu ce traitement, 8.9% pour une durée inférieure ou égale à 5 ans, 4.4% pour une durée > 10ans, et 37.7% pour une durée supérieure ou égale à 16 ans. Comparativement, dans le groupe EPclin haut risque, 52.4% n'avait jamais eu de THM, 4.8% pour une durée inférieure ou égale à 5 ans, 9.5% pour une durée supérieure à 10 ans, et 26.2% pour une durée supérieure ou égale à 16 ans. Les résultats n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Concernant les caractéristiques tumorales, la taille clinique moyenne était comparable entre les deux groupes à 15 mm. Il y avait plus de patientes avec une tumeur non palpable (T0) dans le groupe EPclin- risque faible avec 38 patientes (42.2%) vs 12 patientes (28.6%) dans le groupe EPclin- risque élevé, sans que cela soit significatif. Il n'y avait pas de différence significative pour les tumeurs de 5 à 20 mm entre les deux groupes ni pour les tumeurs de 20 à 50 mm. On notait la présence d'une tumeur > 50 mm dans le groupe à haut risque. Il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire clinique pour 96.7% des patientes du groupe bas risque, et 85.4% des patientes du groupe haut risque (NS), 3 patientes dans chaque groupe avaient une atteinte N1 (< 3 ganglions axillaires), 3.3% dans le groupe à risque faible et 7.3% dans le groupe à risque élevé.

Sur le plan de la prise en charge (tableau 12), on observait une tendance à plus de mastectomie dans le groupe à risque élevé, 14.3% contre 5.5% dans le groupe à risque faible. De la même manière il y avait plus de curage axillaire dans le groupe à risque élevé (14.3%) comparativement au groupe à risque faible (3.3%) sans que cela soit statistiquement significatif.

Sur le plan histologique et immunohistochimique, la proportion de carcinome canalaire infiltrant était comparable entre les deux groupes, mais on notait une plus grande proportion de carcinome lobulaire infiltrant dans le groupe à risque élevé (19% vs 12.2% dans le groupe à risque faible). Au sujet de la composante in situ, on notait que dans 27.8 % des cas, il n'y avait pas de composante in situ dans le groupe à bas risque, alors que c'était le cas chez 4.8% des patientes à haut risque, avec un $p=0.0004$. A l'inverse, chez 21.4% des patientes du groupe à risque élevé il y avait plus de 20% de composante in-situ alors qu'on en retrouvait que chez 4.4% des patientes à bas risque (NS). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les embolies. Concernant les marges d'exérèse, dans le groupe à risque faible, 76.7% avaient des marges > 1mm, 21.1 % < 1 mm et 1.1% avaient des marges envahies. Dans le groupe à risque élevé, 59.5% avaient des marges > 1mm (NS), 35.7% < 1mm (NS) et, 4.8% avaient des marges envahies (NS). Le grade tumoral était principalement de grade 2 dans les 2 groupes, 83.3% dans le groupe à risque faible, 90% dans le groupe à risque élevé.

Concernant la taille tumorale histologique, dans les deux groupes il y avait une plus grande majorité de tumeurs de 1 à 2 cm (62.2 % dans le groupe à bas risque vs 61.9 dans le groupe à haut risque). On observait qu'il y avait plus de tumeurs de 0.5 à 1cm dans le groupe à risque faible (22.2% vs 11.9%), et plus de tumeurs de 2 à 5 cm dans le groupe à risque élevé (21.4% vs 12.2%).

L'expression moyenne des RO était de 95% dans les 2 groupes, et celle des RP de 82.5% dans le groupe à risque faible et 80% dans le groupe à risque élevé, malgré une distribution qui semblait différente entre les groupes, les résultats n'étaient pas significatifs (figure 15).

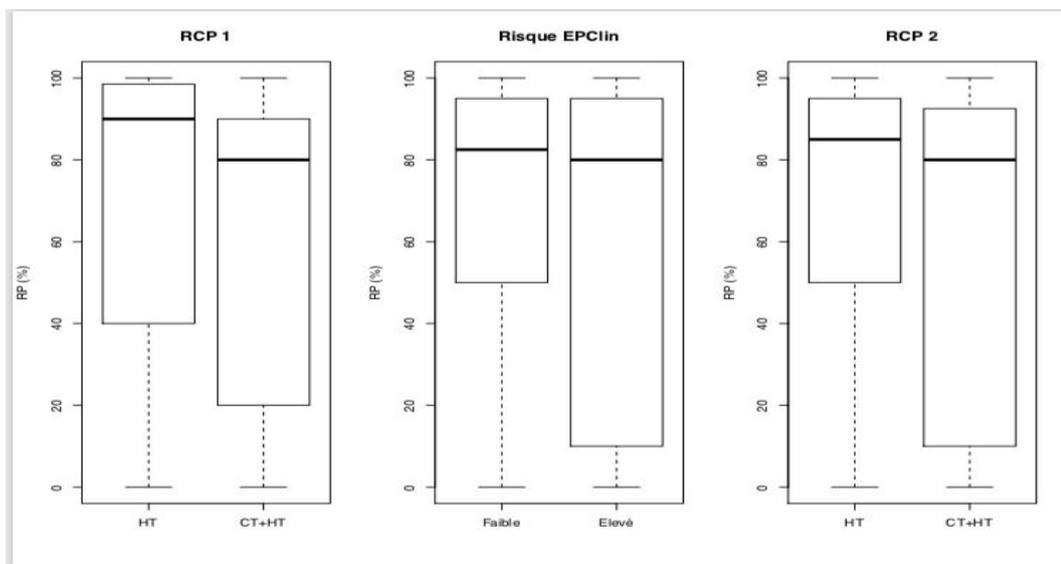


FIGURE 16 : BOXPLOT DE DISTRIBUTION DE L'EXPRESSION DES RP EN FONCTION DES DECISIONS PRISES EN RCP ET DU SCORE EPCLIN

Pour l'expression du ki67, on observait une tendance à une plus faible expression du ki67 dans le groupe à risque faible : 5.5% < 10% (vs 2.4% dans le groupe à haut risque), 31.1% (vs 26.6%), et au contraire plus de surexpression modérée du ki 67 (20 à 30%), dans le groupe à risque élevé, 45.2% vs 37.8%, sans que les résultats soient significatifs.

	Tous n=132 (%)	EPclin Bas n= 90 (%)	EPclin Haut n= 42 (%)	p
AGE <50	29 (22)	21 (23,3)	8 (19)	NS
AGE >50	103 (78)	69 (76,6)	34 (80,9)	NS
AGE MENOPAUSE, médiane	50 [38,9-57,1]	51 [38,9-56,7]	50 [38,5-55]	NS
Non ménopausée	42 (31,8)	31 (34,4)	11 (26,2)	NS
Ménopausée <5ans	17 (12,9)	12 (13,3)	5 (11,9)	NS
Ménopausée 6 à10 ans	23 (17,4)	15 (16,6)	8 (19)	NS
Ménopausée >11 ans	16 (12,1)	14 (15,5)	2 (4,8)	NS
Ménopausée >16 ans	31 (23,5)	16 (17,8)	15 (35,7)	NS
JAMAIS DE TABAGISME	68 (51,5)	45 (50)	23 (54,8)	NS
TABAGISME SEVRE	19 (14,4)	12 (13,3)	7 (16,7)	NS
TABAGISME ACTIF	28 (21,2)	22 (24,4)	6 (14,3)	NS
IMC <19,5	7 (6,3)	5 (6,4)	2 (6,1)	NS
IMC 19,5-25	49 (44,1)	37 (47,4)	12 (36,4)	NS
IMC 25-30	31 (27,9)	21 (26,9)	10 (30,3)	NS
IMC >30	24 (21,6)	15 (19,2)	9 (27,3)	NS
ATCD DE FA	12 (9,1)	8 (8,9)	4 (9,5)	NS
ATCD DE MFK	11 (8,3)	8 (8,9)	3 (7,1)	NS
ATCD d'HA	6 (4,5)	4 (4,4)	2 (4,8)	NS
ATCD KYSTES	9 (6,8)	5 (5,5)	4 (9,5)	NS
Pas d'antécédent familial	69 (52,3)	45 (50)	24 (57,1)	NS
<2 Antécédent	36 (27,3)	24 (26,6)	12 (28,6)	NS
A partir de 2 ATCD	27 (20,4)	21 (23,3)	6 (14,3)	NS
DECOUVERTE SUR DEPISTAGE	68 (51,5)	44 (48,9)	24 (57,1)	
TAILLE TUMORALE		15 [4,5-28,8]	15 [4-44,7]	NS
T0	50 (37,9)	38 (42,2)	12 (28,6)	NS
T1a <=5mm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
T1b 5 à 10 mm inclus	19 (14,4)	12 (13,3)	7 (16,7)	NS
T1c 10 à 20 mm inclus	31 (23,5)	21 (23,3)	10 (23,8)	NS
T2 20 à 50 mm	28 (21,2)	18 (20)	10 (23,8)	NS
T3 >50mm	1 (0,75)	0 (0)	1 (2,38)	NS
PEV 0	125 (95,4)	85 (94,4)	40 (97,6)	NS
PEV 1	6 (4,6)	5 (5,5)	1 (2,4)	NS
N0	122 (93,1)	87 (96,7)	35 (85,4)	NS
N1	6 (4,6)	3 (3,3)	3 (7,3)	NS
METASTASES	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
MASSE MAMMO	109 (83,2)	72 (80)	37 (90,2)	NS
MICROCAL MAMMO	10 (8,4)	4 (4,5)	6 (15)	NS
T0 echo	3 (2,3)	2 (2,2)	1 (2,4)	NS
<5mm echo	7 (5,3)	6 (6,7)	1 (2,4)	NS
5 à 10mm echo	48 (36,4)	35 (38,9)	13 (30,9)	NS
10 à20mm echo	46 (34,8)	31 (34,4)	16 (69)	NS
20 à50mm echo	9 (6,8)	4 (4,4)	5 (11,9)	NS

TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLIQUES DE LA POPULATION, ET EN FONCTION DU STATUT EPCLIN

HA : hyperplasie atypique, FA : fibroadénome, MFK : mastopathie fibrokystique, T : score tumoral, N : statut ganglionnaire, PEV : score inflammation cutanée,

	Toutes n=132(%)	EPclin bas n=90 (%)	EPclin Haut n=42 (%)	p
MENARCHE, médiane	13 [10,6-18]		13 [10,5-18]	NS
Précoce ≤ 9ans	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0)	
11ans à 15ans	98 (88,3)	77 (92,8)	31 (81,6)	
≥16ans	12 (10,8)	5 (6)	7 (18,4)	
Pas de COP	37 (28)	24 (26,6)	13 (30,9)	NS
COP ≤5	23 (17,4)	17 (18,9)	6 (14,3)	NS
COP 6 à 15 ans	30 (22,7)	18 (20)	12 (28,6)	NS
COP ≥16	24 (18,2)	16 (17,7)	8 (19)	NS
COP EN COURS	6 (4,5)	5 (5,5)	1 (2,4)	NS
ATCD PROGESTATIFS	12 (9)	10 (11,1)	2 (4,8)	NS
AGE DE LA 1ere GROSSESSE	29 [19-42]	27 [17,2-45,6]	29,5 [21-37]	NS
< 25ans	26 (19,7)	18 (20)	8 (19)	NS
25-39ans	39 (29,5)	23 (25,5)	10 (23,8)	NS
40 à 45 ans	1 (0,7)	1 (1,1)	16 (38,1)	NS
≥ 45 ans	2 (1,5)	2 (2,2)	0 (0)	NS
NOMBRE DE GROSSESSE A TERME	1 [0-4,8]	1 [0-4]	1 [0-5]	NS
Pas de Grossesse menée à terme	37 (28,7)	27 (30,7)	10 (24,4)	NS
1 à 2	30 (23,2)	19 (21,6)	11 (26,8)	NS
2 à 4	50 (38,7)	32 (36,4)	18 (43,9)	NS
≥5	12 (9,3)	10 (11,4)	2 (4,9)	NS
ALLAITEMENT, médiane	6 [1-29,7]	6 [1-36,9]	5 [1-24]	NS
THM : Non	64 (48,5)	42 (46,7)	22 (52,4)	NS
THM ≤5 ans	10 (7,6)	8 (8,9)	2 (4,8)	NS
THM 6 à 10ans	5 (3,8)	2 (2,2)	3 (7,1)	NS
THM 11 à 15 ans	8 (6,1)	4 (4,4)	4 (9,5)	NS
THM≥16ans	45 (34,1)	34 (37,7)	11 (26,2)	NS

TABEAU 11 : PRESENTATION DE L'EXPOSITION HORMONALE CHEZ LA POPULATION GENERALE, ET EN FONCTION DU STATUT EPCLIN

COP : contraception oestroprogestative, THM : traitement hormonal de la ménopause

	Tous n=132 (%)	EPclin Bas n= 90 (%)	EPclin Haut n= 42 (%)	p
TUMORECTOMIE	124 (94)	86 (95,5)	38 (90,5)	NS
MASTECTOMIE	11 (8,3)	5 (5,5)	6 (14,3)	NS
GS	130 (98,5)	89 (98,8)	41 (97,6)	NS
CA	9 (6,8)	3 (3,3)	6 (14,3)	NS
unifocale	117 (90)	80 (90,1)	37 (88,1)	NS
bifocale	7 (5,4)	6 (6,8)	1 (2,4)	NS
multifocale	6 (4,6)	2 (2,3)	4 (9,5)	NS
CCI	104 (78,8)	71 (78,9)	33 (78,5)	NS
CLI	19 (14,4)	11 (12,2)	8 (19)	NS
Mixte	5 (3,8)	5 (5,5)	0 (0)	NS
Autre type histo	4 (3)	3 (3,3)	1 (2,4)	NS
pas de CIS	27 (20,4)	25 (27,8)	2 (4,8)	0.004
CIS <5%	50 (37,9)	33 (36,7)	17 (40,5)	NS
CIS 5 à 10%	24 (18,2)	13 (14,4)	11 (26,2)	NS
CIS 10 à 20%	6 (4,5)	4 (4,4)	2 (4,8)	NS
CIS >20%	23 (17,4)	14 (15,5)	9 (21,4)	NS
EMBOLES	23 (17,7)	15 (17)	8 (19)	NS
Marge > 1mm	94 (71,2)	69 (76,7)	25 (59,5)	NS
Marge < 1mm	34 (25,7)	19 (21,1)	15 (35,7)	NS
Marge envahies	3 (2,3)	1 (1,1)	2 (4,8)	NS
Grade 1	15 (11,4)	12 (13,3)	3 (7,1)	NS
Grade 2 faible	1 (0,75)	1 (1,1)	0 (0)	NS
Grade 2 classique	109 (82,6)	72 (80)	37 (88,1)	NS
Grade 2 fort	3 (2,3)	2 (2,2)	1 (2,4)	NS
Grade 3	4 (3)	3 (3,3)	1 (2,4)	NS
pTAILLE, mm, médiane	15	15	15	NS
pT1a ≤5mm	4 (3)	3 (3,3)	1 (2,4)	NS
pT1b 5 à 10 mm	25 (18,9)	20 (22,2)	5 (11,9)	NS
pT1c > 10 à 20 mm	82 (62,1)	56 (62,2)	26 (61,9)	NS
pT2 > 20 à 50 mm	20 (15,1)	11 (12,2)	9 (21,4)	NS
pT3 > 50mm	1 (0,75)	0 (0)	1 (2,4)	NS
pN0	113 (85,6)	82 (91,1)	31 (73,8)	NS
pN1mi <2mm	11 (8,3)	5 (5,5)	6 (14,3)	NS
pN1	8 (6,1)	3 (3,3)	5 (11,9)	0.01
RO	95	95	95	NS
RO 1+	1 (0,7)	0 (0)	1 (2,6)	NS
RO 2+	32 (25,3)	25 (28,7)	7 (17,9)	NS
RO 3+	93 (73,8)	62 (71,2)	31 (79,5)	NS
RP		82,5	80	NS
RP 0	17 (13,6)	10 (11,5)	7 (18,4)	NS
RP 1+	12 (9,6)	9 (10,3)	3 (7,8)	NS
RP 2+	45 (36)	32 (36,8)	13 (34,2)	NS
RP 3+	51 (40,8)	36 (41,4)	15 (39,4)	NS

Ki67 <10%	6 (4,5)	5 (5,5)	1 (2,4)	NS
Ki67 10 à 20%	39 (29,5)	28 (31,1)	11 (26,2)	NS
Ki67 20 à 30%	53 (40,1)	34 (37,8)	19 (45,2)	NS
Ki67 >30%	34 (25,7)	23 (25,5)	11 (26,2)	NS
HER 2 =0	110 (83,3)	75 (83,3)	35 (83,8)	NS
HER 2 = 1+	13 (9,8)	9 (10)	4 (9,5)	NS
HER 2 = 2+, FISH neg	9 (6,8)	6 (6,6)	3 (7,1)	NS
recoupe	23 (17,4)	15 (16,7)	8 (19)	NS
Mastectomie reprise	5 (3,8)	4 (4,4)	1 (2,4)	NS

TABLEAU 12 : PRESENTATION DES CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES DES PATIENTES, ET EN FONCTION DU STATUT EPCLIN

GS : ganglion sentinelle, CA curage axillaire, CCI carcinome canalaire infiltrant, CLI carcinome lobulaire infiltrant, CIS : composante in situ, RP : expression du récepteur à la progestérone, RO : expression du récepteur aux oestrogènes, pT : taille histologique, pN : atteinte ganglionnaire histologique,

3) Répartition des patientes en fonction des RCP

Les résultats de la répartition des patientes en fonction des décisions médicales prises à la RCP 1 et à la RCP 2 sont reportées dans le tableau 13.

a) Caractéristiques des patientes en fonction de la décision prise en RCP 1

Lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire réalisée avant utilisation du test EPclin®, cinquante-cinq patientes (41.7%) avaient une indication d'hormonothérapie seule, et soixante-dix-sept (58.3%) avaient une indication de chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge de la patiente. On observait qu'il y avait une tendance à plus de curage axillaire dans le groupe à risque élevé, 5 patientes dont quatre reprises pour curage axillaire complémentaire alors qu'il y avait qu'une seule patiente dans le groupe hormonothérapie.

Sur le plan histologique, il n'y avait pas de différence de répartition en fonction du type canalaire ou lobulaire, ni du grade histologique. Il y avait plus de patientes (23.6% vs 18.2%, NS) sans composante in situ dans le groupe hormonothérapie. A l'inverse, il y avait plus de patientes avec des emboles dans le groupe chimiothérapie (20.8% vs 12.7%, NS). L'équipe médicale décidait plus souvent d'un traitement maximal lorsque les marges étaient <1mm (33.8% vs 14.5%, p=0.02) ou envahies (3.9% vs 0%, NS). Malgré une distribution différente de l'expression des RP (tableau 13) il n'y avait pas de différence significative entre les

groupes. Les patientes qui avaient un cancer qui surexprimait le ki 67 > 30% recevaient plus souvent une indication de chimiothérapie, et ce, de manière significative (38.3% vs 14.5%, $p=0.01$). Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'expression de HER 2 (négative, 1 croix ou équivoque). Il y avait plus de patientes avec un EndoPredict® élevé dans le groupe à haut risque (76.6% vs 54.5%, $p=0.01$). Les résultats allaient dans le même sens pour l'EPclin (44.2% vs 14.5% avec $p=0.0006$).

Ainsi, les critères immunohistochimiques qui pouvaient influencer l'équipe d'expert étaient : les marges d'exérèse, l'absence de composante in situ, l'expression du ki 67. L'expression des RP, la présence d'embolies, le grade histopronostique et l'atteinte ganglionnaire semblaient être différentes entre les groupes mais sans atteindre la significativité statistique.

b) Caractéristiques de la distribution des patientes en fonction de la décision prise en RCP 2

Lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire réalisée après utilisation du test EndoPredict®, 89 patientes (67.4%) avaient une indication d'hormonothérapie seule, et 77 (32.6%) avaient une indication de chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge de la patiente. On observait qu'il y avait une tendance à plus de curage axillaire dans le groupe à haut risque, 6 patientes dont 5 reprises pour curage axillaire complémentaire alors qu'il y avait qu'une seule patiente dans le groupe hormonothérapie.

Sur le plan histologique, il n'y avait pas de différence de répartition en fonction du type histologique. 28.1% des patientes avec un EPclin de risque faible n'avaient pas de composante in situ (vs 4.6%, $p=0.001$). Les patientes qui avaient une composante in situ importante > 20% avaient une tendance à avoir un EPclin de risque élevé (23.2% vs 14.6%, NS). Il n'y avait pas de différence de répartition en fonction du grade histologique, de l'expression des RO, des RP, de l'expression du Ki 67 ou de l'expression de HER 2 (négative, 1 croix, ou équivoque). Les femmes qui avaient un EPclin à risque élevé avaient une tendance à avoir des tumeurs plus grandes : 20.9% vs 12.3% pour les tumeurs pT2 sans significativité. A l'inverse les patientes avec un EPclin à risque faible, avaient une tendance à avoir une tumeur plus petite : 21.3% de pT1b vs 13.9% dans le groupe EPclin de risque élevé (NS).

Ainsi, les critères immunohistochimiques qui pouvaient accompagner un EPclin à risque faible étaient : l'absence de composante in situ, et l'absence d'atteinte ganglionnaire.

L'expression des RP basse, la présence d'emboles, semblaient être associés à un EPclin plus élevé, sans qu'il y ait de différence significative entre les groupes.

c) Comparaison des patientes à bas risque en RCP 1 et RCP 2

On a comparé les patientes pour lesquelles la RCP 1 avait opté pour une hormonothérapie seule, et les patientes pour lesquelles la RCP 2 avait conclu à une hormonothérapie. (Tableau 13). Les groupes étaient comparables sauf pour l'existence d'emboles (NS), l'expression du ki 67 (NS), et la qualité des marges (NS).

d) Comparaison des patientes à haut risque en RCP 1 et RCP 2

On a comparé les patientes pour lesquelles la RCP 1 avait opté pour une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie de 5 ans, et les patientes pour lesquelles la RCP 2 avait conclu à ce même traitement. (Tableau 13)

Les groupes étaient comparables dans l'ensemble. Il y avait une différence pour le type histologique : lors de la RCP 1, 80.5% des patientes avec un carcinome canalaire infiltrant (CCI), et 14.3% avaient un carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Tandis que la répartition lors de la RCP 2, 79.1% des patientes avaient un CCI, et 18.6% des patientes avaient un CLI (NS). On a observé qu'il y avait des différences sur la composante in situ ($p=0.04$) l'expression du ki 67, et sur l'atteinte ganglionnaire sans que cela soit significatif.

	RCP 1			RCP 2		
	Hormono n=55	Chimio- Hormono n=77	p	Hormono n= 89	Chimio- Hormono n=43	p
AGE <50ans	13 (23,6)	16 (20,8)	NS	21 (23,6)	8 (18,6)	NS
AGE >50 ans	42 (76,4)	61 (79,2)	NS	68 (76,4)	35 (81,4)	NS
AGE MENOPAUSE, médiane	50,5 [38,9 - 57,1]	50 [37,5 - 55]		50,5 [38,8 -56,7]	50 [38,5- 55]	
TUMORECTOMIE	51 (92,7)	73 (94,8)	NS	85 (95,5)	39 (90,7)	NS
MASTECTOMIE	4 (7,3)	6 (7,8)	NS	4 (4,5)	6 (13,9)	NS
GS	54 (98,2)	76 (98,7)	NS	88 (98,9)	42 (97,7)	NS
CA	1 (1,8)	5 (6,5)	NS	1 (1,1)	6 (13,9)	NS
CCI	42 (76,4)	62 (80,5)	NS	70 (78,6)	34 (79,1)	NS
CLI	8 (14,5)	11 (14,3)	NS	11 (12,3)	8 (18,6)	NS
Pas de CIS	13 (23,6)	14 (18,2)	NS	25 (28,1)	2 (4,6)	0.001
CIS <5%	21 (38,2)	29 (37,7)	NS	33 (37,1)	17 (39,5)	NS
CIS 5 à10%	8 (14,5)	16 (20,8)	NS	13 (14,6)	11 (25,6)	NS
CIS 10 à 20%	3 (5,4)	3 (3,9)	NS	4 (4,5)	2 (4,6)	NS
CIS >20%	10 (18,2)	13 (16,9)	NS	13 (14,6)	10 (23,2)	NS
EMBOLES	7 (12,7)	16 (20,8)	NS	15 (6,8)	8 (18,6)	NS
Marges > 1mm	46 (83,6)	48 (62,3)	NS	68 (76,4)	26 (60,5)	NS
Marges < 1mm	8 (14,5)	26 (33,8)	0.02	19 (21,3)	15 (34,9)	NS

Marges envahies	0 (0)	3 (3,9)	NS	1 (1,1)	2 (4,6)	NS
GRADE 1	9 (16,4)	6 (7,8)	NS	12 (13,5)	3 (7)	NS
GRADE 2						
CLASSIQUE	45 (81,8)	68 (83,3)	NS	74 (83,1)	39 (90,7)	NS
GRADE 3	1 (1,8)	3 (3,9)	NS	3 (3,3)	1 (2,3)	NS
pT1a <=5mm	1 (1,8)	3 (3,9)	NS	3 (3,4)	1 (2,3)	NS
pT1b 5 à 10 mm						
inclus	13 (23,6)	12 (15,6)	NS	19 (21,3)	6 (13,9)	NS
pT1c 10 à 20 mm						
inclus	32 (58,2)	50 (64,9)	NS	56 (62,9)	26 (60,5)	NS
pT2 20 à 50 mm	9 (16,4)	11 (14,3)	NS	11 (12,3)	9 (20,9)	NS
pT3 >50mm	0 (0)	1 (1,3)	NS	0 (0)	1 (2,3)	NS
pN0	49 (89,1)	64 (83,1)	NS	81 (91)	32 (74,4)	0.03
pN1mi <2mm	3 (5,4)	8 (10,4)	NS	5 (5,6)	6 (13,9)	NS
pN1	3 (5,4)	5 (6,5)	NS	3 (3,4)	5 (11,6)	NS
RO 1+	0 (0)	1 (1,3)	NS	0 (0)	1 (2,3)	NS
RO 2+	16 (29,6)	16 (20,8)	NS	25 (28,1)	7 (16,3)	NS
RO 3+	38 (69,1)	55 (71,4)	NS	61 (68,5)	32 (74,4)	NS
RP, médiane	90	80	0.19	85	80	NS
RP 0	6 (10,9)	11 (14,3)	NS	10 (11,2)	7 (16,3)	NS
RP 1+	2 (3,6)	10 (12,9)	NS	9 (10,1)	3 (6,9)	NS
RP 2+	20 (36,4)	25 (32,5)	NS	31 (34,9)	14 (32,5)	NS
RP 3+	25 (45,4)	26 (33,8)	NS	36 (40,4)	15 (34,8)	NS
Ki67, médiane	20	22	0.03	20	25	0.13
ki 67 <10%	4 (7,2)	2 (2,6)	NS	5 (5,6)	1 (2,3)	NS
ki 67 10 à 20%	20 (36,4)	19 (24,7)	NS	28 (31,5)	11 (25,6)	NS
ki 67 20 à 30%	23 (41,8)	30 (39)	NS	34 (38,2)	19 (44,2)	NS
ki 67 >30%	8 (14,5)	26 (33,8)	0.02	22 (24,7)	12 (27,9)	NS
HER = 0	49 (89,1)	61 (79,2)	NS	75 (84,3)	35 (81,4)	NS
HER 2 = 1+	3 (5,4)	10 (13)	NS	8 (9)	5 (11,6)	NS
HER 2						
=Equivoque	3 (5,4)	6 (7,8)	NS	6 (6,7)	3 (7)	NS
RISQUE EP Elevé	30 (54,5)	59 (76,6)	0.01	48 (53,9)	41 (95,4)	
RISQUE EP Bas	25 (45,4)	18 (23,4)	NS	41 (46,1)	2 (4,6)	
RISQUE EPclin						
Elevé	8 (14,5)	34 (44,2)	0.0006	0 (0)	42 (97,7)	NS
Risque EPclin						
Bas	47 (85,4)	43 (55,8)	NS	89 (100)	1 (2,3)	NS
RCP 1 : H	/	/		46 (51,7)	9 (20,9)	
RCP 1 : CH	/	/		43 (48,3)	34 (79)	
RCP 2 : H	46 (83,6)	43 (55,8)	NS	/	/	
RCP 2 : CH	9 (16,4)	34 (44,1)	NS	/	/	

TABEAU 13 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTES EN FONCTION DE LA DECISION MEDICALE PRISE EN RCP

4) Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'une escalade thérapeutique

Nous avons extrait les huit patientes pour lesquelles la RCP 1 a opté pour un traitement par hormonothérapie seule, adaptée au statut ménopausique en l'absence du test EndoPredict®, mais pour lesquelles cette signature a conclu à un score EPclin de risque élevé.

Il s'agissait de 8 patientes avec un âge au diagnostic à 57.5 ans, la plus jeune avait 43 ans et la plus âgée 78 ans. 5 femmes (62.5%) étaient ménopausées dont 3 avaient une exposition à un traitement hormonal de la ménopause pendant plus de 10 ans.

Cliniquement, la moitié des patientes avaient une tumeur non palpable, et aucune n'avait une tumeur de plus de 2 cm (cT1c). Il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire clinique. Deux patientes ont bénéficié d'une mastectomie associée à un ganglion sentinelle. Une patiente a eu un curage axillaire complémentaire et présentait une atteinte ganglionnaire. Toutes les patientes avaient une surexpression des récepteurs hormonaux élevée avec une moyenne > 90% pour les RO, et 68.7% pour les RP. Sur le plan moléculaire, sur les 8 patientes, 7 avaient un EndoPredict® élevé (>5.005). La patiente qui avait un EndoPredict® <5.005 avait un EPclin à la limite supérieur à la normale à 10%. Une autre patiente avait un EPclin limite à 10%. Les caractéristiques immunohistochimiques classiques sont résumées dans le tableau 14.

	Toutes	RCP 1 H mais EPclin élevé
Tum (%) / Mastectomie (%)	124 (94%) / 11 (8.3%)	6 (75%) / 2 (25%)
GS (%) / CA (%)	130 (98.5%) / 9 (6.8)	8 (100%) / 1 (12.5%)
CCI (%) / CLI (%)	104 (78.8%) / 19 (14.4%)	6 (75%) / 2 (25%)
Multifocalité	13 (10%)	3 (37.5%)
CIS	103 (79.2%)	8 (100%)
Emboles	23 (17.7%)	0 (0%)
Marges :		
- Saines	- 94 (71.2%)	- 6 (75 %)
- < 1 mm	- 34 (25.7%)	- 2 (25%)
- envahies	- 3 (2.3%)	- 0 (0%)
Grade histologique :		
- Grade 1	- 15 (11.4%)	- 1 (12.5%)
- Grade 2	- 113 (85.6%)	- 7 (87.5%)
- Grade 3	- 4 (3%)	- 0 (0%)
Taille (mm) pT	15 [4.5-30]	21.3 [10.3-32.2]
N+	19 (14.4%)	1 (12.5%)
Ki 67 :		
- < 10%	- 6 (4.5%)	- 2 (25%)
- 10-20 %	- 39 (29.5%)	- 4 (50 %)
- 20-30 %	- 53 (40.1%)	- 2 (25 %)
- > 30%	- 34 (25.7%)	- 0 (0 %)

TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUE DES PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UNE ESCALADE THERAPEUTIQUE

5) Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'une désescalade thérapeutique

Nous avons extrait les quarante-quatre patientes pour lesquelles la RCP 1 a opté pour un traitement par chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie adaptée au statut ménopausique en l'absence du test EndoPredict, mais pour lesquelles cette signature a conclu à un score EPclin de risque faible de récurrence à distance à dix ans.

Il s'agissait de 44 patientes avec un âge au diagnostic à 57.4 ans en moyenne, la plus jeune avait 39 ans et la plus âgée 77 ans. 25 femmes (56.8%) étaient ménopausées, 27 d'entre elles avaient eu une exposition à un traitement hormonal de la ménopause dont 23 pendant plus de 10 ans.

Cliniquement, 19 patientes (43.2%) avaient une tumeur non palpable, et 10 patientes (22.7%) avaient une tumeur de plus de 2 cm (>cT1c). Il y avait 2 patientes qui présentaient une atteinte ganglionnaire clinique. 2 patientes ont dû subir une mastectomie associée à un ganglion sentinelle, et une patiente a d'abord été traitée par une tumorectomie puis a bénéficié d'une mastectomie dans un second temps opératoire. Toutes les patientes ont pu bénéficier de la technique du ganglion sentinelle, et aucune n'a eu de curage axillaire. 2 patientes avaient une atteinte micro-métastatique au GS, et une patiente un ganglion avec une macrométastase. Ces 3 patientes n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire clinique. Toutes les patientes avaient une surexpression des récepteurs hormonaux élevées avec une moyenne de 94.4% pour les RO dont 70% avec une intensité à 3 croix, et 66.2% pour les RP dont 70% avec une intensité de 2 à 3 croix. Sur le plan moléculaire, sur les 44 patientes, 22 avaient un EndoPredict® élevé (>5.005). Parmi ces patientes, 2 avaient un EPclin à la limite supérieure à la normale à 10%. Les caractéristiques immuno histochimiques classiques sont résumées dans le tableau 15.

	Toutes	RCP 1 H mais EPclin élevé
Tum (%) / Mastectomie (%)	124 (94%) / 11 (8.3%)	42 (95.4%) / 3 (6.8%)
GS (%) / CA (%)	130 (98.5%) / 9 (6.8%)	44 (100%) / 0 (0%)
CCI (%) / CLI (%)	104 (78.8%) / 19 (14.4%)	36 (75%) / 5 (11.4%)
Multifocalité	13 (10%)	6 (13.6%)
CIS	103 (79.2%)	31 (70.4%) ++ < 10%
Emboles	23 (17.7%)	9 (20.5%)
Marges :		
- Saines	- 94 (71.2%)	- 30 (68.2%)
- < 1 mm	- 34 (25.7%)	- 12 (27.3%)
- envahies	- 3 (2.3%)	- 1 (2.3%)
Grade histologique :		
- Grade 1	- 15 (11.4%)	- 4 (9.1%)
- Grade 2	- 113 (85.6%)	- 38 (86.4%)
- Grade 3	- 4 (3%)	- 2 (4.5%)
Taille (mm) pT	15 [4.5-30]	14.5
N+	19 (14.4%)	3 (6.8%)
Ki 67 :		
- < 10%	- 6 (4.5%)	- 5 (11.4%)
- 10-20 %	- 39 (29.5%)	- 17 (38.6%)
- 20-30 %	- 53 (40.1%)	- 17 (38.6%)
- > 30%	- 34 (25.7%)	- 4 (9.1%)

TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UNE DESESCALADE THERAPEUTIQUE

6) Résultats sur l'impact décisionnel du score EPclin

a) Sur la population totale

La répartition des patientes en fonction des décisions des différentes RCP, des résultats du score EPclin, et du traitement reçu est représentée dans la Figure 16.

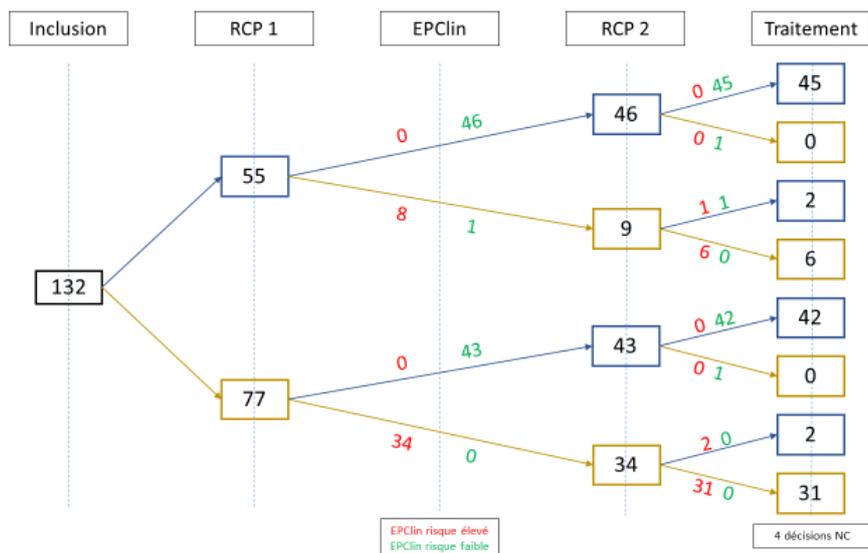


FIGURE 17 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DES DECISIONS PRISES EN RCP, DU RESULTAT DU TEST ET DU TRAITEMENT REÇU

Parmi les cent trente-deux patientes incluses dans l’analyse, lors de la RCP 1, cinquante-cinq (41.7%) étaient jugées à faible risque de récurrence et se voyaient proposer une hormonothérapie seule. Après réalisation de l’EndoPredict®, quarante-six patientes des cinquante-cinq patientes (83.6%) n’avaient pas eu de changement de décision thérapeutique, et parmi elles, une seule patiente a refusé l’homonothérapie. Neuf patientes (16.4% des 55 patientes) se sont vues proposer une escalade thérapeutique vers un traitement associant une chimiothérapie adjuvante à l’homonothérapie initialement prévue. Deux patientes ont refusé la chimiothérapie. L’une avait un EPclin élevé avec un risque de rechute à distance à 12 % et l’autre à 9 % (avec un ki67 à 50%).

Parmi les soixante-dix-sept patientes (58.3%) pour lesquelles l’équipe pluridisciplinaire avait décidé un traitement par chimiothérapie adjuvante suivie d’une hormonothérapie, trente-quatre (44.1%) ont conservé le même traitement après le test, dont deux ont refusé la chimiothérapie. En revanche, quarante-trois (55.8%) ont pu bénéficier d’une désescalade thérapeutique vers une hormonothérapie seule, une patiente a refusé l’homonothérapie adjuvante. L’impact décisionnel du score EPclin est repris dans la figure 17.

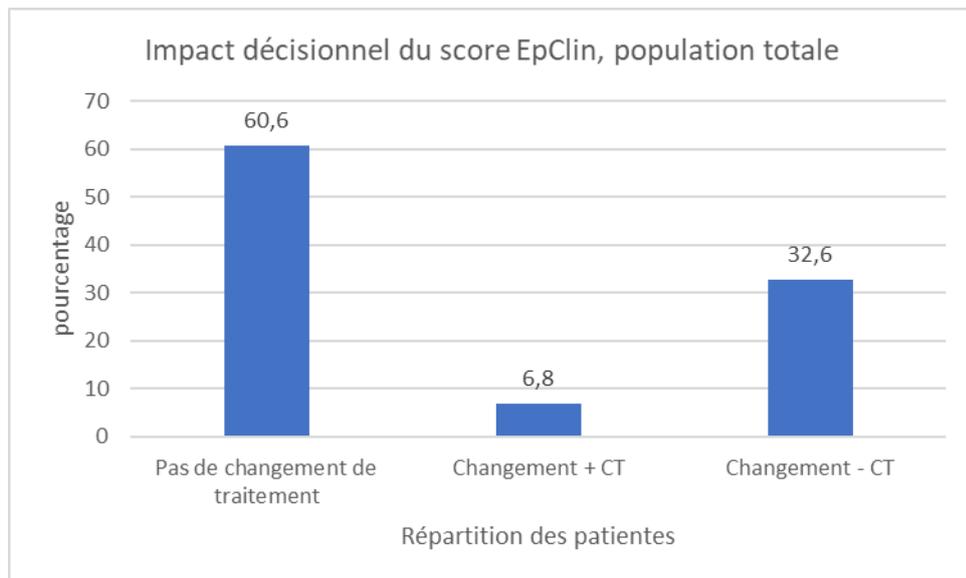


FIGURE 18 : IMPACT DECISIONNEL DU SCORE EPCLIN SUR LA PRISE EN CHARGE DANS LA POPULATION TOTALE

On a pu observer que 41.7% des patientes avaient une indication posée d'hormonothérapie après la RCP 1, et 58.3% une indication posée de chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Le test a estimé un risque élevé de récurrence à distance à 10 ans dans 31.8% des cas, et un risque faible dans 68.2% des cas. Soit un risque diminué chez 26.5% des patientes (Figure 18). On observait que les décisions prises en RCP 2 étaient superposables aux résultats du test, dans 89 cas sur 90 la décision a été d'un traitement médical adjuvant par hormonothérapie sans chimiothérapie. Toutes les patientes pour lesquelles il y avait un risque élevé estimé par le test ont vu une indication de chimiothérapie portée lors de la RCP 2. On a observé que six patientes ont refusé cette proposition thérapeutique et n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante.

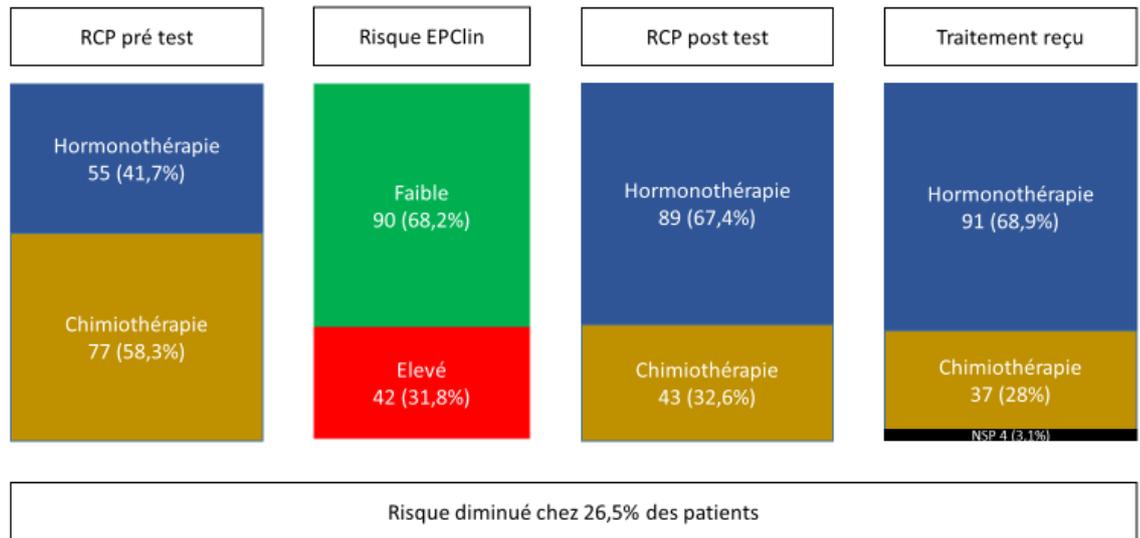


FIGURE 19 : REPARTITION DES PATIENTES A CHAQUE ETAPE DE LA DECISION THERAPEUTIQUE

b) Population sans atteinte ganglionnaire

Après avoir exclu la population de patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire (n=19), la population de l'étude qui était dépourvue d'atteinte ganglionnaire représentait une majorité de patientes de 113 patientes. Lors de la RCP 1, quarante-huit patientes se voyaient proposer une hormonothérapie et cinquante-sept patientes un traitement médical associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Lors de la RCP 2, parmi les 48 patientes, 40 ont vu la même indication de traitement, et huit patientes ont été classées à haut risque et se sont vues proposer un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Parmi elles, cinq ont accepté le traitement, deux ont refusé le traitement par chimiothérapie et ont suivi une hormonothérapie. Seulement une patiente a été perdue de vue.

Parmi les cinquante-sept patientes pour lesquelles la RCP 1 avait proposé un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie, le résultat du score EPclin a permis une désescalade thérapeutique chez trente-huit patientes, dont trente-sept ont accepté cette proposition, une patiente a été perdue de vue. L'impact décisionnel du score EPclin dans cette population est représenté dans la figure 20.

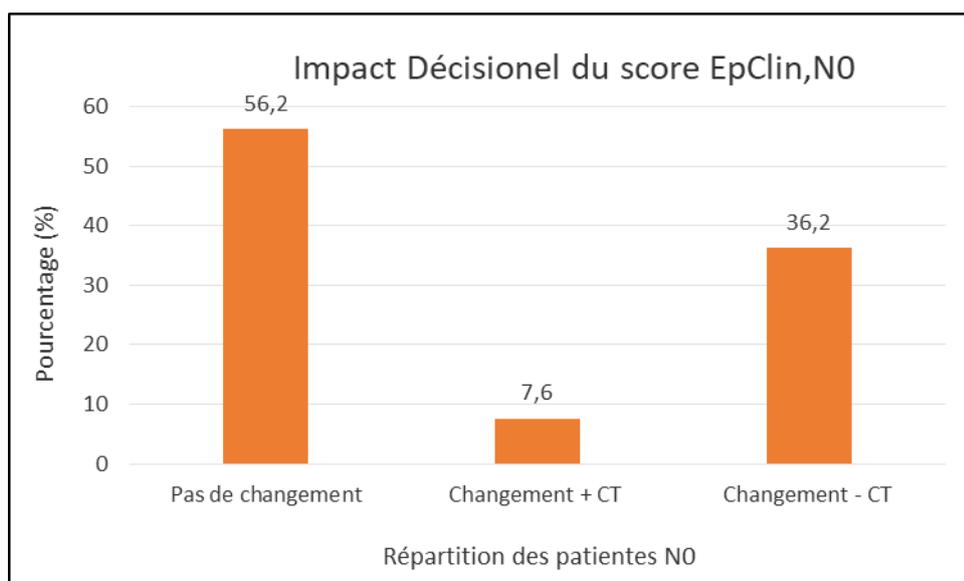


FIGURE 20 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'IMPACT DECISIONNEL DU SCORE EPCLIN DANS LA POPULATION N0

c) Population avec atteinte ganglionnaire

On a recherché ensuite l'impact décisionnel du score EPclin parmi le sous-groupe de patientes avec atteinte ganglionnaire, soit dix-neuf patientes. Lors de la RCP 1, six patientes (31.6% du sous-groupe) se sont vues proposer un traitement par hormonothérapie seule et treize patientes un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Lors de la RCP 2, parmi les 6 patientes, cinq (83.3%) ont gardé le même schéma thérapeutique, et une patiente (16.7%) a été classée à haut risque avec un EPclin au seuil de 10 %, elle a reçu le traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Parmi les treize patientes pour lesquelles la RCP 1 avait proposé un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie, le résultat du score EPclin a permis une désescalade thérapeutique chez trois d'entre-elles (23.1%), elles ont toutes suivie la décision de la RCP 2. La RCP 2 a confirmé la décision de la RCP 1 chez 76.9% des patientes, neuf d'entre-elles ont accepté la décision thérapeutique, une patiente a refusé la chimiothérapie. Les résultats sont représentés dans la figure 21.

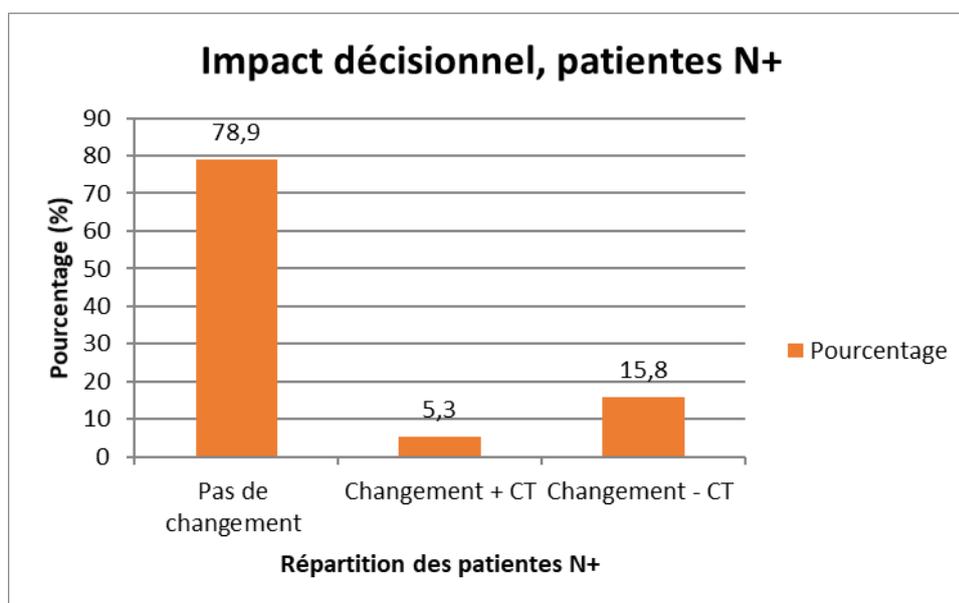


FIGURE 21 : IMPACT DECISIONNEL DU SCORE EPCLIN CHEZ LES PATIENTES N+

7) Cas particulier des âges extrêmes

Dans notre étude, il y avait 29 patientes (22%) qui avaient un âge < 50 ans, dont 5 (3%) qui avaient \leq 40 ans (femmes jeunes selon les recommandations). La taille moyenne clinique était de 15.6mm. Au niveau histologique, la taille était en moyenne de 12.7mm, aucune n'avait une taille > 3cm, 82.5% de canalaire, 4 patientes avaient des embolies, 82.7% de grade 2 classique et l'expression des RP était en moyenne à 82%. Le ki67 était en moyenne à 22%, et seulement 6 patientes avaient un Ki67 <15%. La RCP 1 proposait chez 20 patientes un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie tandis que le score EPclin avait un risque élevé chez seulement 9 d'entre elles, dont aucune des 4 patientes âgées de moins de 40 ans. Trois patientes avaient une atteinte ganglionnaire dont 2 micro-métastatiques. Pour ces patientes avec une atteinte ganglionnaire, l'EPclin retrouvait un risque élevé chez 2 d'entre elles. La cohorte des patientes âgées de 40 ans ou moins au diagnostic incluait 5 patientes. Lors de la RCP 1, pour 3 patientes il y avait une indication de chimiothérapie. Avec la réalisation de l'EPclin, une seule patiente a conservé cette indication et s'est vu proposer un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie adjuvante. Il s'agissait de la patiente de 40 ans. Nous n'avons pas recherché d'autres critères déterminants les décisions thérapeutiques, concordants ou discordants à l'EPclin devant la taille de l'échantillon.

Nous avons ensuite isolé le sous-groupe des patientes âgées de 70 ans ou plus. Vingt patientes étaient concernées, dont 5 patientes âgées de plus de 74 ans. Les résultats les concernant sont résumés dans le tableau 16. Ces patientes étaient ménopausées à un âge

comparable à celui de la cohorte. Il n'y avait pas de différence significative sur la taille tumorale clinique.

Sur le plan histologique, il y avait plus de CLI que de CCI dans ce sous- groupe (25% vs 14.4%), plus de patientes avec des emboles (25% vs 4.6%), de composante in situ (90% vs 78%), d'envahissement ganglionnaire (15% vs 8.3% pour l'atteinte micro métastatique, 15% vs 6.1% pour l'atteinte macro métastatique). Il n'y avait pas de différence évidente pour les marges d'exérèse, la taille histologique, le grade, l'expression des RO, ni le ki 67. On observait que les patientes très âgées (> 74 ans) exprimaient moins les RP que les autres groupes avec une médiane à 40% vs 80% pour la population totale, et, 87.5% pour les patientes âgées de 70 ans et plus.

Au sujet de la décision thérapeutique, on observait qu'il y avait plus d'indication de chimiothérapie lors de la RCP 1 dans le sous-groupe des patientes âgées lors de la RCP 1 (75% vs 58.3%). Ainsi que, plus de désescalade thérapeutique dans ce sous-groupe de patiente avec une décision d'hormonothérapie seule au décours de la RCP 2 dans 65% des cas (vs 67.4% dans la population générale), et dans 25% des cas suite à la RCP 1 (vs 41.7%). Soit une désescalade thérapeutique chez 40% des patientes (vs 16.7%, figure 22)

	Toutes n=132	≥ 70 ans n=20	> 74 ans n=5		Toutes n=132	≥ 70 ans n=20	> 74 ans n=5
AGE Médiane	58,3	73		AGE MENOPAUSE médiane	50	51	52
cT0	50 (37,9)	9 (45)	2	pT1a	4 (3)	1 (5)	0
cT1b	19 (14,4)	3 (10)	0	pT1b	25 (18,9)	2 (10)	0
cT1c	31 (23,5)	6 (30)	1	pT1c	82 (62,1)	12 (60)	3
cT2	28 (21,2)	3 (10)	2	pT2	20 (15,1)	4 (20)	2
cT3	1 (0,75)	0 (0)	0	pT3	1 (0,75)	1 (5)	0
CCI	104 (78,8)	15 (75)	4	pN0	113 (85,6)	14 (70)	5
CLI	19 (14,4)	5 (25)	1	pN1mi	11 (8,3)	3 (15)	0
UNIFOCAL	117 (90)	18 (90)	5	pN1	8 (6,1)	3 (15)	0
MULTIFOCAL	7 (5,4)	2 (10)	0	RO médiane	95	99	95
EMBOLES	6 (4,6)	5 (25)	1	RO 1+	1 (0,7)	1 (5)	0
CIS 0	27 (20,4)	2 (10)	1	RO 2+	32 (25,3)	4 (20)	0
CIS +	103 (78)	18 (90)	4	RO 3+	93 (73,8)	14 (70)	5
MARGES > 1mm	94 (71,2)	15 (75)	3	RP médiane	80	87,5	40
MARGES < 1mm	34 (25,7)	4 (20)	2	RP 0	17 (13,6)	1 (5)	1
MARGES ENVAHIES	3 (2,3)	1 (5)	0	RP 1+	12 (9,6)	1 (5)	2
GRADE 1	15 (11,4)	4 (20)	0	RP 2+	45 (36)	7 (35)	1
GRADE 2	113 (85,6)	15 (75)	5	RP 3+	51 (40,8)	10 (50)	1

GRADE 3	4 (3)	1 (5)	0	ki 67 < 10 %	6 (4,5)	1 (5)	0
pN0	113 (85,6)	14 (70)	5	ki 67 10-20%	39 (29,5)	6 (30)	2
pN1mi	11 (8,3)	3 (15)	0	ki 67 20-30%	53 (40,1)	9 (45)	3
pN1	8 (6,1)	3 (15)	0	ki 67 > 30%	34 (25,7)	4 (20)	0
RCP1 HT	55 (41,7)	5 (25)	1	RCP 2 HT	89 (67,4)	13 (65)	3
RCP 1 CT	77 (58,3)	15 (75)	4	RCP 2 CT	43 (32,6)	7 (35)	2
Changement ttt	56 (42,4)	10 (50)	4				

TABEAU 16 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTES AGEES DE 70 ANS OU PLUS

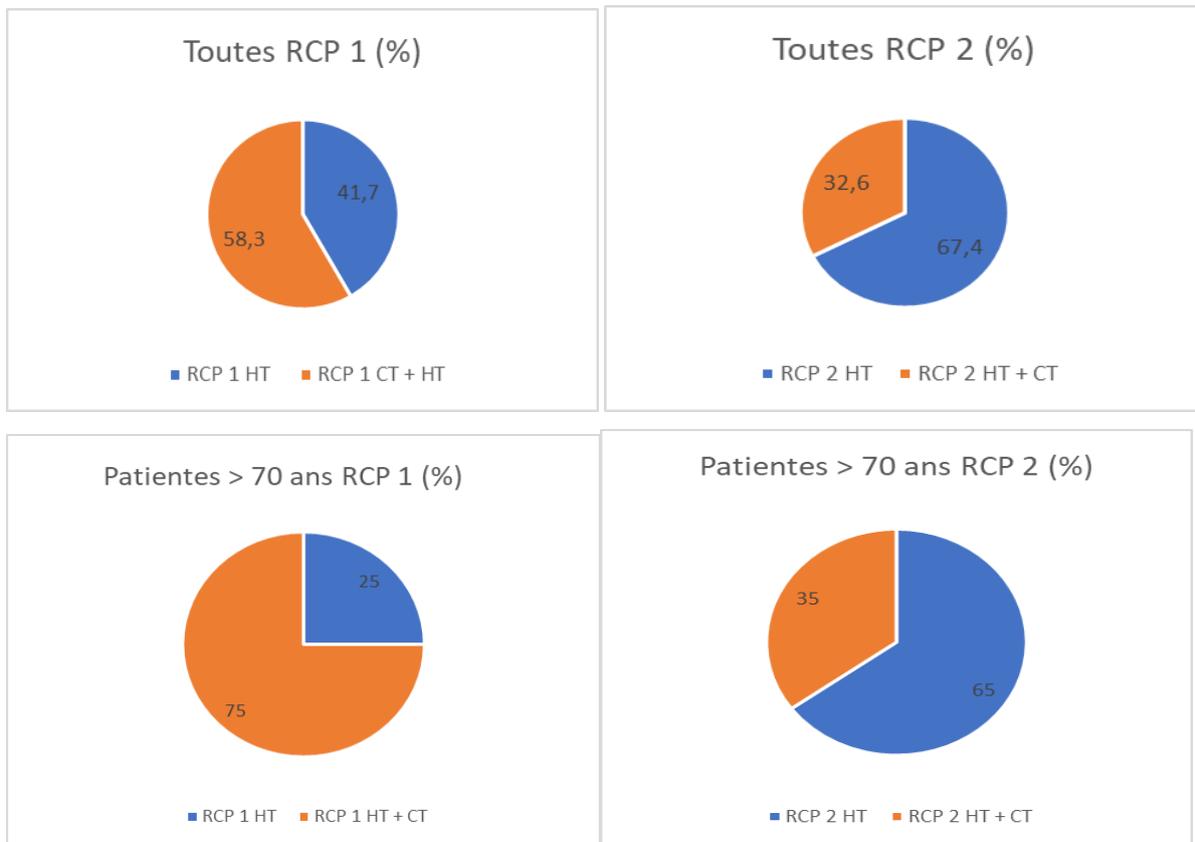


FIGURE 22 : REPARTITION DES DECISIONS PRISES EN RCP CHEZ LES PATIENTES AGEES >70 ANS

8) Résultats sur la corrélation entre l'EndoPredict® et l'EPclin

Nous avons observé les concordances et discordances éventuelles entre les résultats de l'EndoPredict® et de l'EPclin en fonction des décisions prises en RCP. Les résultats sont résumés dans les figures 23, 24, et, le tableau 13.

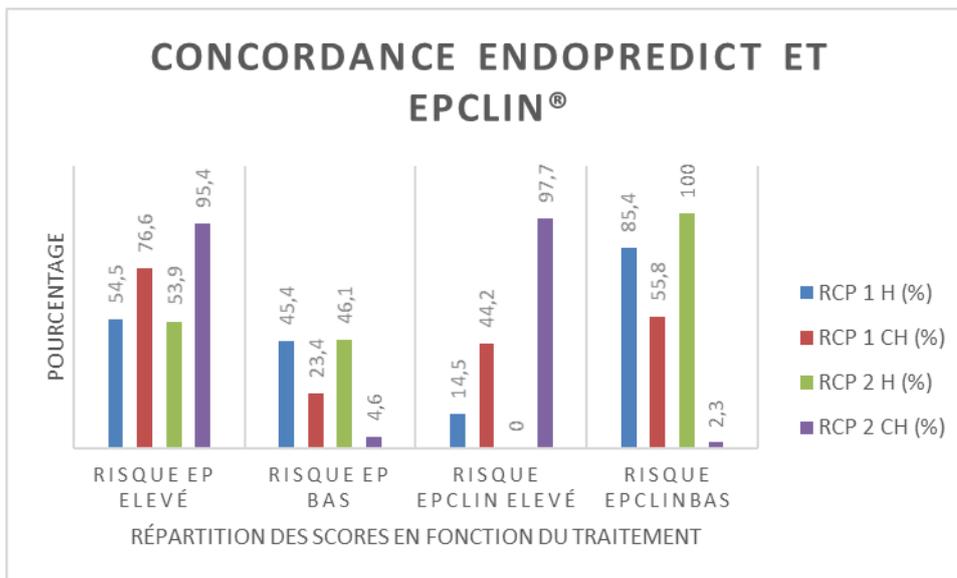


FIGURE 23 : REPARTITION DES SCORES ENDOPREDICT® ET EPCLIN EN FONCTION DES DECISIONS PRISES EN RCP

La médiane des résultats des scores EndoPredict® (EP) dans la population générale était de 5.75 [3.20 ; 8.90].

Lors de la RCP 1, lorsque l'équipe médicale optait pour une hormonothérapie seule, on a observé que l'EndoPredict® était élevé dans 54.5%, avec une médiane à 5.2 (vs 6.2 lorsque la RCP 1 décidait d'une chimiothérapie avec $p=0.001$) tandis que l'EPclin était élevé dans 14.5% des cas, avec une médiane des score EndoPredict® à 5.25 pour ces patientes (vs 7.4 pour les patientes pour lesquelles l'EPclin était élevé, avec $p<0.05$).

Lorsqu'il était décidé de réaliser une chimiothérapie associée à une hormonothérapie lors de la même RCP, dans 76.6% des cas l'EndoPredict® était élevé tandis que l'EPclin était élevé dans 44.2% (Figure 23).

Lors de la deuxième RCP, alors que l'EPclin était faible chez 100% des patientes pour lesquelles le traitement a été une hormonothérapie, l'EndoPredict® était élevé chez 53.9% des patientes avec une médiane à 5.2 (vs 7.2 pour les patientes pour lesquelles l'EPclin a été élevée avec $p<0.05$).

La figure 24 représente la corrélation entre le score EndoPredict® et le score EPclin, les deux tests sont corrélés avec un score de Pearson à 0.61, $p<0.0001$.

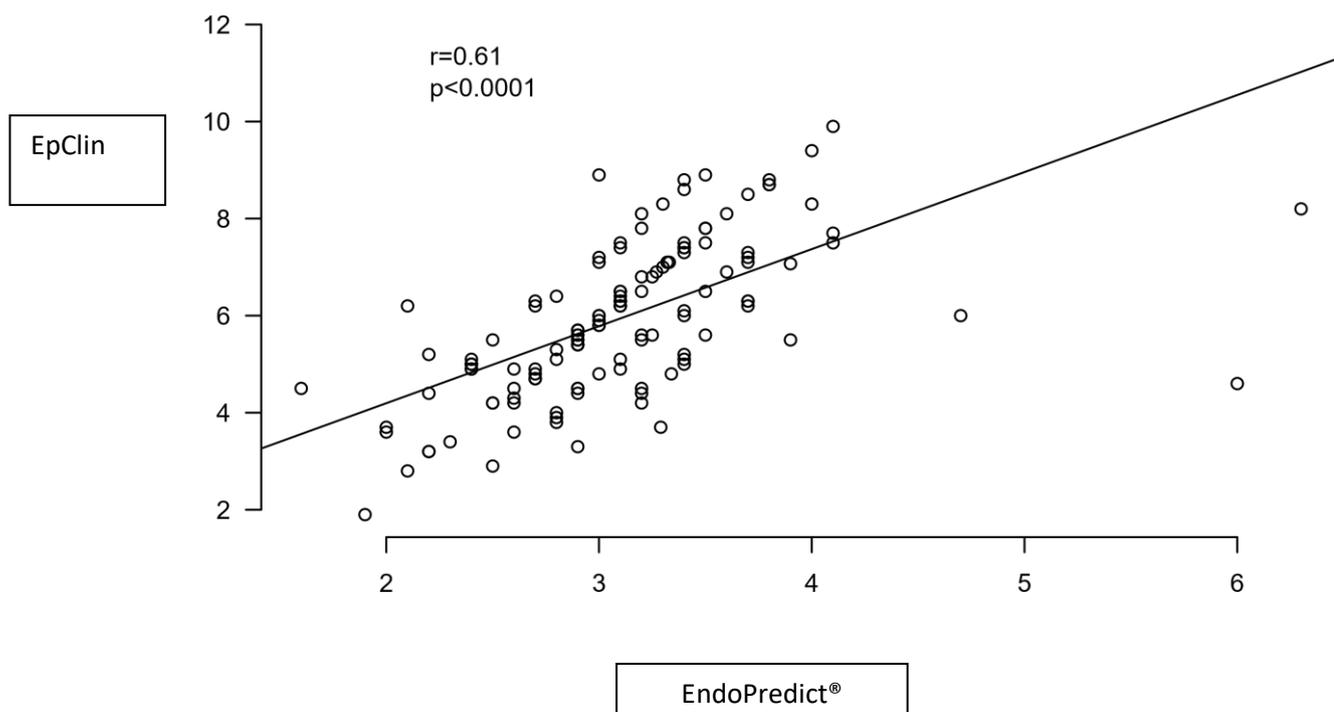


FIGURE 24 : CORRELATION ENTRE L'EPCLIN (ORDONNEE) ET L'ENDOPREDICT® (ABSCISSE)

9) Résultats en fonction de l'expression des RP

Nous avons recherché la proportion de patientes avec un EPclin élevé en fonction de l'expression des RP, et de l'existence ou non des trois autres critères de mauvais pronostics. Ces critères étaient : l'expression du ki 67 (avec un seuil à 20%), le grade histopronostique SBR (1, 2 ou 3), la présence ou l'absence d'emboles. Les résultats sont représentés dans le tableau 17. On observait qu'il n'y avait pas de patiente avec une tumeur de grade 1 et un EPclin élevé quel que soit l'expression des RP. Les résultats du score EPclin n'étaient pas significativement corrélés à la valeur du ki 67 et des emboles.

		Proportion de patientes avec un EPclin élevé						
Expression des RP	n = 125	ki ≤ 20%	ki > 20%	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Emboles +	Emboles -
0 négative	17	4/12 (33,3)	1/2 (50%)	0/1 (0)	5/18 (27,8)	0/0 (0)	1/1 (100)	4/16 (25)
1 faible	12	1/4 (25)	2/7 (28,6)	0/0 (0)	3/12 (25)	0/0 (0)	0/2 (0)	3/12 (25)
2 intermédiaire	45	4/24 (16,7)	9/21 (42,8)	0/4 (0)	11/38 (28,9)	1/3 (33,3)	4/9 (44,4)	7/36 (19,4)
3 élevé	51	7/32 (21,9)	3/19 (15,8)	0/3 (0)	13/44 (29,5)	0/1 (0)	3/11 (27,3)	12/38 (31,6)

TABEAU 17 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'EXPRESSION DES RP

10) Impact médico-économique de la réalisation du test EndoPredict®

Afin d'estimer l'impact médico-économique de la réalisation du test EndoPredict®, nous sommes partis du principe que toutes les patientes avaient une indication d'hormonothérapie. La différence en termes de santé publique serait calculée sur le coût du test au tarif RIHN de 1849,50 euros et l'indication de chimiothérapie. Comme dit précédemment, le coût global d'une chimiothérapie adjuvante est estimé entre dix mille et quatorze mille euros. Nous avons estimé alors ce coût à douze mille euros. Les résultats sont résumés dans la figure 25.

Lors de la RCP 1, soixante-dix-sept patientes avaient une indication de chimiothérapie, soit un coût pour l'assurance maladie estimé à 924 000 euros.

Lors de la RCP 2, le test a été réalisé chez cent trente-deux patientes, représentant un coût de 244 134 euros. Parmi les patientes qui avaient une indication d'hormonothérapie seule, neuf patientes ont finalement eu une indication de chimiothérapie associée. Parmi les soixante-dix-sept patientes qui avaient une indication de traitement associant chimiothérapie et hormonothérapie, quarante-trois patientes ont finalement eu une indication de traitement par hormonothérapie, donc trente-quatre patientes ont conservé un traitement par chimiothérapie. Soit quarante-trois patientes (34 + 9), soit un coût de 516 000 euros. A ce prix, il a fallu ajouter le coût du test, soit 244 134 euros. La prise en charge médicale avec utilisation du test a coûté 760 134 euros.

Finalement, après la RCP 2 le coût pour l'assurance maladie était de 760 134 euros, soit une économie réalisée de 163 866 euros pour cent trente-deux patientes. Soit une économie réalisée de 1241, 40 euros par patiente.

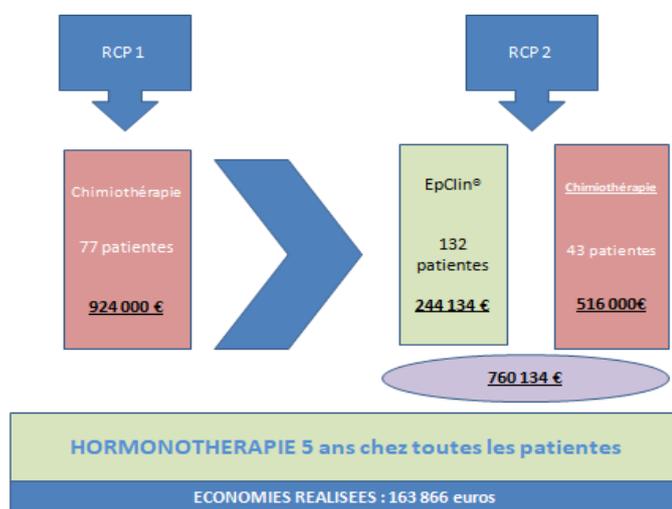


FIGURE 25 : REPRESENTATION DES ECONOMIES REALISEES AVEC L'UTILISATION DE L'ENDOPREDICT®

III. Discussion

1) Présentation des patientes

Dans la cohorte de l'étude de 132 patientes, la médiane d'âge au diagnostic était de 58.3 ans, selon les données de l'InCA (98), en France l'âge médian au diagnostic était de 67 ans en 2017, et à 62 ans aux USA en 2017 (99) probablement lié à un biais de recrutement du fait que le Sénopôle de l'hôpital Saint Louis est un centre expert en pathologies mammaires. Il accueille des patientes potentiellement plus à risque, notamment la prise en charge de patientes ayant des lésions bénignes à risque et le suivi de patientes à haut risque génétique en collaboration avec le service d'oncogénétique. Dans notre cohorte, 63 patientes (47.7%, tableau 10) avaient au moins un antécédent familial alors que dans la population générale française, la présence d'un antécédent familial se situe entre 20 et 30%. 66% des patientes étaient ménopausées, ce qui était comparable à la population générale, et aux autres études portant sur la réalisation du test EndoPredict®. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la classe socioprofessionnelle. Toutes les patientes éligibles à un test EndoPredict® quel que soit leur profession en bénéficiait, il ne semblait pas y avoir de recours plus important à ce test pour des patientes à haut niveau socioprofessionnel.

L'incidence du tabac était de 21%, comparable à la population générale. La littérature n'est pas claire au sujet du risque de cancer du sein attribuable au tabagisme, mais l'effectif de l'étude étant trop faible pour ce type de recherche nous n'avons pas réussi à le mettre en évidence. Concernant l'intoxication éthylique, il y avait trop de données manquantes pour pouvoir observer une sur-représentation, probablement lié à un biais d'information car la consommation d'alcool chez la femme est moins questionnée.

Au sujet de l'IMC, l'étude SUCCESS C Study (100) publiée en 2010 retrouvait un rôle important de l'obésité et de l'alimentation dans la carcinogénèse mammaire. Dans notre étude, on retrouvait une tendance à une sur représentation des obèses (IMC > 30 kg/m²) chez les patientes qui avaient un EPclin élevé sans que cela soit significatif probablement par manque de puissance.

Nous avons observé que 51.5% des diagnostics de cancer du sein de notre cohorte étaient consécutifs au dépistage organisé. Pour 48.5% des patientes, il l'était donc en dehors du dépistage, dont 10% suivi de pathologie bénigne du sein, 12% dans un contexte d'antécédent familial de cancer du sein.

Dans un rapport publié par l'HAS (101), les données sur l'incidence du cancer du sein retrouvaient que la distribution selon l'âge était la suivante : 22% < 50 ans, 54% entre 50 et 74 ans, 24% > 74 ans. Dans notre cohorte, 21.9% des patientes avaient < 50 ans, 74.2% entre 50 et 74 ans, et 3.9% > 74 ans. Vingt patientes étaient âgées de 70 ans ou plus, dont 4 patientes avaient plus de 74 ans. Dans ce sous-groupe, on a observé qu'il y avait plus d'indication de chimiothérapie à l'issue de la RCP 1. Ces patientes avaient une tendance à avoir plus d'embolies, plus de composante in situ. Chez les patientes très âgées (> 74 ans), l'expression des RP étaient significativement plus basse. Les indications de traitement à l'issue de la RCP 2 étaient une hormonothérapie chez 12 patientes, soit une désescalade thérapeutique dans 40 % des cas. Ces résultats sont probablement liés au fait que les équipes médicales sont plus prudentes quant aux indications de chimiothérapie chez celles-ci. L'utilisation de l'EPclin avait pour but de donner des arguments pour éviter une chimiothérapie chez ces patientes fragiles. D'ailleurs, dans le sous-groupe des patientes très âgées (> 74 ans), 4 patientes sur 5 auraient eu une indication de chimiothérapie selon les critères clinicopathologiques seuls.

Au sujet des patientes jeunes, l'effectif de notre cohorte était trop faible pour que des résultats puissent être pertinents.

Les pathologies bénignes du sein les plus fréquentes au sein de notre cohorte étaient les fibroadénomes et la mastopathie fibrokystique, qui sont les pathologies bénignes les plus fréquentes. Nous n'avons pas eu connaissance du caractère proliférant dans le cadre de la mastopathie fibrokystique. Au sujet des lésions bénignes à risque, que sont les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), hyperplasies lobulaires atypiques, métaplasies cylindriques atypiques, le risque relatif de développer un cancer invasif du sein est à 4. Dans notre cohorte, il y avait 6 femmes qui étaient suivies pour des lésions à risque (HCA) pour lesquelles cinq d'entre-elles avaient subi une tumorectomie.

Concernant les différentes expositions hormonales et les risques d'hyperoestrogénie relative, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes. Ces résultats étaient

attendus, la cohorte de 132 patientes était trop petite pour pouvoir mettre en évidence des différences significatives pour ces critères. Le nombre moyen d'enfant par femme était plus faible que celui de la moyenne nationale. En France, en 2016, le taux de fécondité était de 1.9 enfants / femme, avec un âge moyen à la première grossesse à 30.1ans selon l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Dans notre cohorte, le nombre moyen d'enfant par femme était de 1, avec un âge à la première grossesse de 29 ans. Ces résultats sont peut-être dus à un biais de sélection, l'indice conjoncturel de fécondité en île de France est de 1.56, plus bas que le taux national.

Au niveau de la prise en charge, 94 % des patientes ont eu une tumorectomie. En France, en 2014, il était estimé à 70% (30% de mastectomie), et à 58.8% aux USA en 2011. Pour la technique du ganglion sentinelle, 98.5% des patientes ont pu en bénéficier. Selon l'institut de recherche et documentation en économie de la santé, en 2012, en France 85% des patientes en bénéficiaient. Ces différences pourraient être expliquées en partie par le fait que les patientes sont suivies dans un centre expert, avec une prise en charge standardisée où la technique du ganglion sentinelle est utilisée en première indication. Pour la tumorectomie, les explications peuvent être diverses : il existe un biais de sélection par rapport aux données nationales et américaines, car, les patientes de notre cohorte ne sont pas les patientes à très mauvais pronostic local qui ont une prise en charge différente. Dans l'étude de Fitzal (102) publiée en 2015, on retrouvait un pourcentage de traitement conservateur à 82.6% qui se rapproche de celui de notre étude. Une autre explication possible, est que notre étude est monocentrique contrairement à celle de Fitzal, avec une prise en charge standardisée où l'indication de chirurgie conservatrice est plus large.

Le pourcentage de CCI était de 78.8%, celui de CLI était de 14.4%, il y avait une tendance à plus de CLI dans le groupe EPclin à haut risque (19% vs 12.2%) sans que cela soit significatif, que l'on peut attribuer à un manque de puissance. Dans d'autres études, les résultats sont contradictoires. Certaines retrouvent une proportion plus importante de CLI (26% dans l'expérience EPclin à Saint-Etienne), une autre retrouve une proportion de CLI de 6.4% dans le groupe EPclin à haut risque qui n'étaient pas menées pour évaluer l'influence du type histologique. Il faudrait réaliser une autre étude pour identifier s'il existe un sous-groupe de CLI pour lequel l'indication d'un test EndoPredict® a été posée. Cette étude ne faisait pas mention du ki 67 ni du caractère pléiomorphe.

La répartition de l'EPclin avec 68.2% de risque faible et 31.8% de risque élevé est comparable à certaines données de la littérature. L'équipe de Ettl et al, (103) (104) a retrouvé une distribution à 63.8% dans le groupe à bas risque et 36.2% dans le groupe à haut risque. A l'inverse dans la cohorte SimoSein, multicentrique française, la répartition était de 48% dans le

groupe à bas risque et 51% dans le groupe à haut risque. La répartition de patients pN0 et pN+ était différente des études équivalentes françaises (tableau 18), ce qui pourrait en partie expliquer la différence sur la désescalade thérapeutique. En effet, une étude mexicaine, retrouve une répartition similaire des 94 patientes préménopausées : 71% N0 et 29% de patientes pN+(105).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour les caractéristiques suivantes : le grade histologique, les embolies vasculaires, le ki67 et l'expression des RP. Seule l'absence de composante in situ était significativement corrélée à un score EPclin de risque faible. Pour les autres critères de mauvais pronostic, l'absence de significativité était probablement liée à un manque de puissance.

2) Impact décisionnel de l'EPclin

Au sein du Sénopôle de l'hôpital Saint Louis, avec l'utilisation du test EndoPredict®, on a observé une désescalade thérapeutique chez 32.6% des patientes pour lesquelles initialement l'équipe d'expert aurait réalisé une chimiothérapie adjuvante. Ces résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans la littérature (Tableau 18) : 30% de désescalade à l'IGR (30% de pN1-pN2 vs 19.6% dans notre étude), 57.9% de désescalade thérapeutique dans la cohorte Adendom, 25.4% de désescalade dans l'équipe de Muller, mais les résultats de RCP 1 étaient recueillis de manière rétrospective, avec un biais d'information. 21.7% de désescalade au CHU de Saint Etienne (106), avec une population sans atteinte ganglionnaire. La population de notre étude était comparable à celles de ces études. L'analyse des caractéristiques immuno-histochimiques standards de ces patientes n'a pas permis de mettre en évidence de manière significative des critères les classant dans un groupe plus à risque.

Très logiquement, on observait plus de désescalade thérapeutique dans 36.2% dans la population sans atteinte ganglionnaire vs 15.8% dans le sous-groupe avec atteinte ganglionnaire.

Au sein du Sénopôle, l'utilisation du test Endopredict® a conduit dans 19% des cas (neuf patientes) à une escalade thérapeutique. L'analyse de ce sous-groupe de patientes n'a pas permis de retrouver des critères immunohistochimiques de mauvais pronostic de manière significative hormis des patientes avec une plus grande composante in situ, et un ki67 plus élevé sans que cela soit significatif. Ce résultat est comparable avec les données de la littérature (tableau 18), 12.3% d'escalade thérapeutique dans l'étude de Muller (analyse rétrospective), 38% à l'IGR et 19% dans la cohorte Adendom. Elles n'avaient notamment pas de taille tumorale plus élevée ni plus d'atteinte ganglionnaire.

Si nous comparons nos résultats avec celles des autres signatures génomiques utilisées en pratique clinique : Avec l’Oncotype,DX®, on observe une désescalade thérapeutique dans 23% en l’absence d’envahissement ganglionnaire, et de 25% chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire (NS) (107), et dans une autre étude dans 25% des cas en l’absence d’envahissement ganglionnaire (108).

	<u>Saint Louis</u>		<u>SimoSein(109)</u>		<u>IGR(110)</u>		<u>Centre Léon Berard(111)</u>	
<u>N patientes</u>	132		302		168		54	
<u>Durée d’inclusion</u>	2 ans 10 mois		12 mois		13 mois		12 mois	
<u>Caractéristiques</u>	63.3% ménopausées 77.2 % pT1c-pT2 85.6% pN0 85.6% SBR 2-3		88 % pT1c-pT2 77% pN0 88% SBR 2-3 59% luminaux B		65% ménopausées, 90% de pT1c-pT2 70% de pN0 >90% grade 2-3 > 60% luminaux B		Age médian 58 ans Taille médiane 18 mm 66.7% de pN0 83% grade 2-3 59 % luminaux B	
<u>Résultat RCP 1</u>	55 HT	CT 77	x		HT 53	CT 46	HT	CT 43
<u>Résultats RCP 2</u>	89HT	CT 43	HT 145	CT 154	HT 35	CT 51	HT 27	CT 27
<u>Désescalade</u>	32.6% (43/77)		14 %		30 % (14/46)		44.2% (19/43)	
<u>Escalade</u>	17% (9/55)		20 %		38 % (20/53)			
<u>Refus de CT</u>	2 /43				12/51			

TABLEAU 18 : RECAPITULATIF DES DONNEES DE LA LITTERATURE SUR L'IMPACT DECISIONNEL DU SCORE EPCLIN

Après extraction de la population de patiente sans atteinte ganglionnaire, l’EPclin était à risque faible dans 72.6% des cas, comparable aux études de Filipits publiée en 2011(62) avec

78% d'EPclin à risque faible, et à l'étude TransATAC (112) publiée en 2016 avec 73% d'EPclin à risque faible.

Après extraction de la population de patiente avec atteinte ganglionnaire, l'EPclin était à risque faible dans 42.1% des cas. Ce résultat était plus important que dans les études de Filipits et TransATAC avec respectivement 30% et 19% de risque faible. Ces résultats pourraient être liés à la plus grande proportion de patiente pN1mi (57.9% des 19 patientes N+) ou à un effectif plus faible. L'étude UNIRAD (phase III multicentrique européenne) est en cours actuellement afin de confirmer le rôle pronostique de l'EPclin chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire macro métastatique (1-3 ganglions), ainsi que l'étude RESCUE (multicentrique observationnelle prospective) chez les patientes avec 0 à 3 ganglions atteints.

3) Taux d'échec du test

Au sein de notre étude, il n'y a eu qu'une patiente pour laquelle le test n'a pas fonctionné, soit 0.75%, comparable à d'autres centres. A l'IGR le taux d'échec était de 1.2% (2 patientes sur 168) et de 0.7% au sein de la cohorte SimoSein (2 patientes/ 302).

Pour les autres signatures génomiques, le taux d'échec était de 3 à 45% avec une moyenne à 20% et une médiane à 12% pour l'Oncotype® (113)(114). Le test EndoPredict semble donc plus souvent réalisable et adapté à la pratique clinique.

4) Apport des données cliniques (T, N) à l'EndoPredict®

Dans notre étude, on observait une bonne corrélation entre l'EndoPredict® et l'EPclin avec un score de Pearson à 0.61, même si la distribution des patientes semblait différente. Chez les patientes qui étaient estimées à risque faible lors de la RCP 1 : l'EndoPredict® était élevé chez 54.5%, tandis que l'EPclin l'était dans 14.5% des cas. De plus, lors de la RCP 2, les patientes à risque faible avaient un EndoPredict® élevé dans 53.9% des cas laissant supposer que l'apport de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire permettait d'affiner les informations pronostiques. La prise en compte de ces paramètres cliniques reste donc pertinente en association avec l'utilisation de signature génomique.

Une étude récente parue en juin 2019 dans le New England Journal of Medicine, publiée par l'équipe de Sparano (115), cherchait à évaluer si l'apport de données cliniques à l'Oncotype® peut ajouter des informations pronostiques. Il s'agissait d'un essai randomisé à partir de la cohorte TailorX de 9427 femmes atteintes d'un cancer du sein, RH +, Her 2 -, N-, qui

avaient pu bénéficier de l'Oncotype®. Le score clinique de récurrence était défini par la taille tumorale et le grade histologique. Il pouvait être faible ou élevé. La population d'étude était les patientes qui avaient un RS entre 11 et 25 (risque intermédiaire), randomisées ensuite entre un traitement par hormonothérapie seule ou chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. Les résultats à 9 ans retrouvaient que dans le sous-groupe des femmes jeunes < 50 ans avec score clinique élevé, RS intermédiaire qui avaient reçu un traitement par hormonothérapie seule le risque de récurrence étaient > 10% (12.3 +/- 2.4%) comparable aux femmes qui avaient un RS élevé (15.2 +/- 3.3%) qui avaient, elles, pu bénéficier d'un traitement maximal. Ces résultats suggèrent l'importance de l'adjonction du score clinique à l'Oncotype® dans l'évaluation pronostique des patientes notamment chez les femmes jeunes. Cette étude permet de souligner 2 points :

- La vigilance vis-à-vis de la désescalade thérapeutique chez les femmes jeunes qui sembleraient être une population à plus haut risque de récurrence. Dans notre étude, la population de femmes jeunes était trop faible (5 patientes ≤ 40 ans) pour pouvoir tirer quelque conclusion. Nous n'avons pas trouvé de données de la littérature comparable à ceux de TailorX pour l'Oncotype DX®.
- Une étude antérieure retrouvait qu'il n'y avait pas d'impact pronostique des critères cliniques (taille tumorale, grade histologique, atteinte ganglionnaire) (5), cette étude retrouve que l'apport des informations cliniques à l'Oncotype® a un intérêt. Une publication de Dowsett en 2019 (116) compare les résultats de TAILORx avec d'autres études. Une méta-analyse publiée par Tang (117) retrouvait que la réalisation d'un test, RSPC, associant le RS à l'âge, la taille tumorale et le type de d'hormonothérapie permettait d'affiner la valeur pronostique du RS. En effet, on observait que 55% des 385 patientes avec un RS intermédiaires étaient déclassées à risque faible avec le RSPC. Ces résultats confortent donc une approche associant des critères cliniques à une signature génomique, approche utilisée dès le départ par le test EndoPredict®

5) Concordance et discordance avec les recommandations nationales et internationales

La population de notre étude était dans son ensemble concordante avec les recommandations, dans 84.8% des cas, après exclusion des patientes avec atteinte ganglionnaire et les patientes avec une tumeur > 2-3 cm. Les discordances concernaient les patientes suivantes :

- Dans les cas avec envahissement ganglionnaire axillaire (N+) : Les recommandations sont contradictoires au sujet de l'atteinte ganglionnaire. En effet, les recommandations nationales de l'HAS contre indiquent leur utilisation en dehors d'étude clinique. Le référentiel Rémagus (Annexe 2) ne les recommande que pour les patientes avec une tumeur avec un grade histologique 1, et une tumeur pT1 ou pT2 et une atteinte ganglionnaire <pN2. Le NCCN ne les recommande que pour les atteintes micro-métastatiques en attendant les résultats d'études en cours. Dans notre étude, il y avait 19 patientes (14.4%) avec une atteinte ganglionnaire, dont 11 patientes avec une atteinte pN1 mi (57.9%). Une désescalade a été permise chez 5 patientes soit 45.4% dans ce sous-groupe. Parmi les patientes pN1, une seule patiente avait une tumeur de grade histologique 1, les autres patientes avaient une tumeur de grade 2. Mais, les recommandations actuelles sont encore incertaines au sujet des patientes pN1mi : aucune distinction n'est faite entre les patientes ayant des métastases de plus de 2,0 mm et celles ayant des micrométastases (> 0,2 mm jusqu'à 2,0 mm). Il est donc difficile de tirer des conclusions claires sur les valeurs pronostiques et prédictives de l'EPclin concernant les patientes qui ont des micrométastases. Un abstract publié en 2019 (118) cherchait à savoir si les patientes avec une atteinte micrométastatique pouvait être considérées comme N0 plutôt que N1 en calculant le score EPclin dans les deux cas. Il a été retrouvé que l'envahissement ganglionnaire ne modifie pas les résultats de l'EPclin chez 65% des patientes pN1mi. Par contre, dans les études portant sur les changements de recommandations, elles sont parfois combinées avec les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 parce qu'elles sont souvent traitées de la même manière. De plus, le score EPclin est validé dans cette indication (62). Un essai est en cours « UNIRAD » afin d'évaluer si le score EPclin pourrait aider à la décision d'escalade de l'hormonothérapie chez les patientes à haut risque (avec atteinte ganglionnaire). Dans cet essai, les patientes à risque élevé reçoivent une hormonothérapie associée à de l'Everolimus tandis que les patientes à risque faible reçoivent une hormonothérapie seule.
- Pour les patientes ayant des tumeurs mammaires de plus de 2 cm (pT2) : Les recommandations sont contradictoires chez ces patientes. Le NCCN recommande l'utilisation chez ces patientes jusqu'à 5 cm inclus, en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Selon le référentiel Remagus, les patientes dont les cancers du sein sont classés pT2N0 peuvent bénéficier des tests multigéniques. Tandis que la HAS, ne recommande pas leur utilisation chez les patientes ayant une tumeur >2-3 cm. Dans notre étude, il y avait 20 patientes (15%) avec une tumeur entre 2 et 5 cm. Parmi elles, 1 patiente avait une atteinte pN1mi, et une autre patiente avait une atteinte pN1. Ces

patientes avaient des CCI de grade 2, très hormonodépendants. L'une avait un ki 67 à 15% l'autre un ki 67 à 25%. Ces deux patientes ont été classées à haut risque à la RCP 1 comme à la RCP 2, elles ont donc reçu un traitement maximal.

- Pour les patientes ayant des tumeurs de plus de 5 cm (pT3) : Comme dit précédemment, seul le NCCN recommande l'utilisation des tests de signature génomique chez les patientes avec une atteinte pT3N0, les autres référentiels les contre-indiquent dans cette indication. Dans notre étude, une patiente avait une tumeur de 60mm, sans atteinte ganglionnaire pour laquelle elle a bénéficié d'une mastectomie et d'un curage axillaire. C'était un CLI, très hormonodépendant de grade 2 avec un ki à 20%, sans embolies. La RCP 1 comme la RCP 2 ont conclu à une indication de chimiothérapie.
- Le grade histologique : Les recommandations sont les suivantes pour le grade histologique : Contre-indication chez les grades 3 pour l'HAS ; Le référentiel du Rémagus les justifient, pour les tumeurs de grade 2, pour celles de grade 1 si la taille est supérieure à 1 cm, et celles de grade 3 si la taille est inférieure ou égale à 2 cm. Dans notre étude, il y avait 15 patientes avec une tumeur de grade 1, dont 13 avec une taille > 10mm. Parmi les 3 patientes qui ne respectaient pas ces recommandations (tumeur <pT1c), deux avaient une taille limite à 10 mm, et la dernière patiente avait une tumeur de 8 mm avec un ki 67 élevé à 40%. Parmi les quatre patientes (3%) qui avaient une tumeur de grade histologique 3, toutes respectaient les indications du Rémagus : elles avaient une taille < 20mm avec une taille < 10 mm avec un ki 67 à 40 % pour l'une d'entre elles et une taille entre 10 et 20 mm pour les autres et un ki 67 > 15 % ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire.
- Les embolies vasculaires : Le référentiel de l'HAS contre indique la réalisation des tests de signature génomique chez les patientes avec des embolies vasculaires. Les autres référentiels ne mentionnent pas les embolies comme contre-indication, le référentiel du Rémagus, préconise même l'utilisation des signatures chez les patientes avec une tumeur de moins de 2 cm, sans atteinte ganglionnaire, (<pT1cN0) avec un ki élevé ou des embolies. Parmi les 23 patientes qui présentaient des embolies, toutes avaient une tumeur de moins de 2 cm, et 5 patientes avaient une atteinte ganglionnaire micro-métastatique et aucune n'avait d'atteinte ganglionnaire macro-métastatique.
- Patientes jeunes < 35 ans : Seule l'HAS émet une réserve sur les patientes jeunes (<35-40ans). 5 patientes étaient âgées de moins de 40ans, toutes avaient une tumeur ≤2cm sans atteinte ganglionnaire très hormonodépendantes, avec un ki ≤ 20%. L'EPclin a été validé chez la femme ménopausée. Les résultats de l'étude TAILORx (115) pour l'Oncotype DX suggèrent d'être vigilant chez les femmes très jeunes, elles pourraient bénéficier

d'une chimiothérapie. Il est vrai que c'est un facteur prédictif de rechute prouvé, c'est pourquoi les femmes jeunes ont des indications de chimiothérapie adjuvante plus systématique que les patientes âgées. Elles reçoivent donc des traitements plus agressifs même lorsque les autres facteurs de risque cliniques sont faibles. C'est pourquoi une étude est en cours dont l'abstract (105) a été publié à San Antonio. Elle a pour but d'étudier l'indication de l'EPclin chez les femmes préménopausées. Les résultats préliminaires présentés montraient que 46% des patientes avaient un EPclin de risque faible, permettant une désescalade dans 17% des cas. L'EPclin était élevé chez 91% des pN+, 89% des tumeurs de grade 3. Il était faible chez 61% des pN0, 90% des tumeurs de grade 1. Il n'y avait pas d'association significative avec le Ki 67 ni les emboles. Il faut attendre les résultats définitifs et surveiller ces patientes, mais l'EPclin semble être valide chez les femmes jeunes.

6) Impact médico-économique de l'utilisation de l'EndoPredict®

Au niveau économique, notre étude retrouve comme d'autres études déjà publiées une économie réalisée lors de l'utilisation du test estimée à 1 241,40 euros par patiente (96) (95). Cette économie ne tient pas compte de l'économie de santé apportée par la non-réalisation d'une chimiothérapie adjuvante quand celle-ci n'est pas nécessaire et des éventuels bénéfices concernant la survie par une meilleure classification des patients pour le choix des traitements adjuvants. Si l'incidence du cancer du sein en France est de 55 000 patientes, on estime à 10% la population pouvant bénéficier d'un test signature, le gain en santé publique pourrait être évalué à 6 825 500 euros par an.

7) EPclin et prédiction de chimiosensibilité

Des études (119,120) ont retrouvé que toutes les tumeurs RH + HER 2- n'avaient pas la même chimiosensibilité. D'autres, (121,122) ont retrouvé que l'EPclin était associé à un bénéfice absolu de la chimiothérapie, et qu'un score de risque à 3.8 est associé à un bénéfice absolu de la chimiothérapie de 6% lorsque celle-ci est suivie d'une hormonothérapie, par comparaison à l'hormonothérapie seule. Ces résultats permettent de faciliter les décisions thérapeutiques chez ces patientes qui présentent un cancer du sein hormonodépendant sans surexpression de HER 2 de risque intermédiaire où la décision

de chimiothérapie adjuvante se révèle complexe en pratique clinique. De plus, cela permettra peut-être de favoriser l'adhésion des patientes au traitement, en donnant des arguments concrets à propos du risque de récurrence et la chimiosensibilité de leur cancer. Cela pourra permettre de rendre la balance bénéfice-risque du traitement par rapport à la récurrence plus personnalisée à chaque patiente.

8) EPclin et prolongation de l'hormonothérapie

Les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, sans surexpression de Her 2 (luminal A ou B) présentent plus de rechute tardive. La durée standard de l'hormonothérapie est de 5 ans. Plusieurs études, dont les études Ma 17 (123) et Ma 17R (124), avaient étudié le bénéfice de la prolongation de l'hormonothérapie chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. Ces études retrouvaient un bénéfice sur la survie sans récurrence mais pas sur la survie globale. D'autres études retrouvaient que la tolérance moyenne des anti-aromatases provoquait un arrêt prématuré du traitement, et plusieurs se sont révélées négatives. Les études Atlas (125) et aTTom (126) concernaient les femmes non ménopausées sous Tamoxifène. Le bénéfice existait en survie globale et en survie sans récurrence, avec, cependant, plus de mortalité non spécifique. Devant ces résultats, l'attitude des médecins était de recommander une prolongation de l'hormonothérapie chez les patientes à haut risque. Les analyses rétrospectives suggèrent que les patientes les plus à risque de rechute tardive sont celles avec des cancers de grande taille ou avec une atteinte ganglionnaire(127). Ces deux caractéristiques faisant partie du score clinico-génomique EPclin, l'équipe de Filipits (128) a suivi 1 702 patientes ménopausées des cohortes ABCSG 6 et ABCSG 8 afin de déterminer si l'EPclin pouvait avoir un rôle dans la décision de prolonger ou non l'hormonothérapie. Les résultats préliminaires après 16 ans de suivi montrent que les patientes avec un EPclin < 3.33 présentent moins de récurrence tardive quel que soit l'atteinte ganglionnaire, et ce, de manière significative. Ces patientes pourraient sursoir à la prolongation de l'hormonothérapie.

9) Forces de l'étude

Les forces de notre étude sont les suivantes : L'étude est prospective, dans un centre expert en pathologie mammaire, où le test EndoPredict est réalisé sur place, dans le premier laboratoire certifié en France. Des contrôles ont été effectués assurant une très faible variabilité inter et intra examinateur.

Nous avons inclus l'ensemble des patientes qui ont bénéficié du test, et avons une population de 132 patientes, dont des patientes présentant une atteinte ganglionnaire. L'utilisation du test n'est pas recommandée en pratique chez cette population de patiente mais le test est validé pour les patientes N+.

10) Faiblesses de l'étude

La faiblesse principale de notre étude est que nous n'avons pas assez de recul sur l'utilisation du test et de son efficacité pronostique en pratique. Il nous apparaît nécessaire de surveiller ces patientes, et de vérifier dans dix ans l'efficacité pronostique du test. De plus, nous avons observé que les résultats manquaient de puissance, car l'effectif n'était pas assez important. Pourtant, nous avons inclus de manière systématique toutes les patientes du centre d'expert qui ont pu bénéficier de l'EndoPredict®.

IV. Conclusion et Perspectives

Une cohorte de 132 femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, sans surexpression de HER 2 à risque intermédiaire a été suivie au Sénopôle de l'hôpital Saint-Louis. L'équipe d'expert avait initialement prévu un traitement associant une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie de 5 ans adaptée au statut ménopausique chez 58.3% des patientes. L'utilisation de l'EPclin a permis une désescalade thérapeutique chez 32.6% des patientes. A l'inverse, son utilisation a entraîné une escalade thérapeutique chez 19% des patientes.

Au total, sur l'ensemble de la cohorte, l'utilisation de l'EPclin a retrouvé un risque diminué pour 26.5% des patientes.

Devant ces résultats et l'utilisation récente des signatures génomiques, il semble nécessaire de collecter de manière prospective les données relatives aux caractéristiques des patientes pour lesquelles le test EndoPredict® a été demandé. Cela permettra ainsi d'analyser les résultats obtenus afin de tirer le meilleur profit du test notamment en ciblant mieux les patientes pour lesquelles il s'avère le plus intéressant. Des données d'études complémentaires dans des populations à plus haut risque (femmes jeunes, atteintes ganglionnaire, présence d'embolies vasculaires, taille tumorale > 2 cm) sont en attente.

Parmi les questions soulevées par l'utilisation de ce test est celle des descentes simultanées (129–131). Plusieurs études montrent qu'il faut favoriser la tumorectomie et la technique du ganglion sentinelle, en limitant les curages axillaires complémentaires chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire < 3N, les indications de curage axillaire diminuant progressivement. De même, s'agissant de la radiothérapie, plusieurs schémas de descente sont recommandés actuellement chez les patientes sans atteinte ganglionnaire : le schéma hypofractionné (132,133) chez les patientes > 50 ans, la possibilité de réaliser une radiothérapie per opératoire pour les patientes > 60 ans (134). Cette descente sur plusieurs volets de la prise en charge soulève plusieurs problématiques. En pratique clinique, on observe que lors des réunions de concertation pluridisciplinaires, les stratégies thérapeutiques dans les différentes modalités proposées comportent des descentes thérapeutiques simultanées sans que celles-ci n'aient fait l'objet d'étude. De plus quelle descente bénéficiera à quelle patiente ? Peuvent-elles être réalisées de manière simultanée sans avoir de conséquence préjudiciable pour une patiente donnée ?

Dans une optique de médecine personnalisée, des études retrouvent d'autres utilisations potentielles au test EndoPredict®. Il pourrait prédire d'une chimiosensibilité tumorale (93,121,122). Une autre étude publiée en 2018, retrouvait qu'un score d'EPclin modifié élevé (avec taille et envahissement ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante) était prédictif de rechute. Une autre indication potentielle du test Endopredict® serait de permettre d'identifier des patientes à risque élevé de rechute pour lesquelles une prolongation de l'hormonothérapie ou prochainement une majoration de l'hormonothérapie en combinaison avec des thérapies ciblées à venir (i.e. évérolimus, inhibiteurs de CDK4/6) serait nécessaire. Les résultats de l'étude UNIRAD, qui teste l'ajout de l'évérolimus à l'hormonothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute en partie identifiées selon le test EndoPredict®, permettront d'avancer.

Annexe 1

Classification TNM clinique du sein, 8 ème édition

Annexe 1: Classification TNM clinique du cancer du sein, 8e édition 2017

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" ou « ypTNM » en cas de traitement néoadjuvant.
La classification ci-dessous est la classification clinique.

Les classifications histopathologiques sont insérées dans le paragraphe anatomopathologie.

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
 - Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
 - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
 - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux N

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

· Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

· M0 : absence de métastases à distance

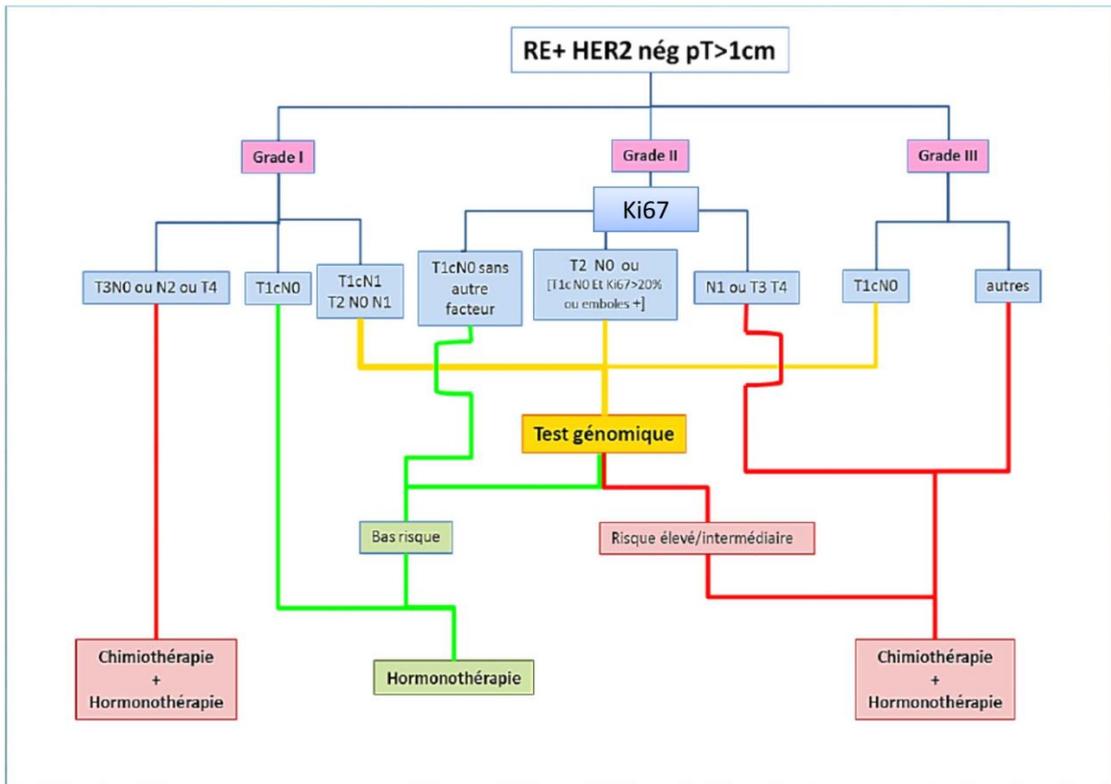
· M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis	N0	M0
IA	T1(y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0,T1,T2 T3	N2 N1,N2	M0 M0
IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe 2

Référentiel de Rémagus



Référentiel REMAGUS Gustave Roussy – Institut Curie 2016-2017

BIBLIOGRAPHIE

1. 20-Breast-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7-30.
3. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
4. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.1992.10.5.696>
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials - *The Lancet* [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66544-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66544-0/fulltext)
6. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thürlimann B, Senn H-J. First—select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol.* 1 déc 2006;17(12):1772-6.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* nov 1991;19(5):403-10.
8. 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.
9. 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.* 20 avr 2009;27(17):2809-15.
10. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504686>
11. 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):1973-9.
12. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC545947/>

13. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394967/>
14. 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*. 1 sept 2013;24(9):2206-23.
15. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1134-50.
16. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149-54.
17. Sørli 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.
18. Sabatier R, Gonçalves A, Bertucci F. Personalized medicine: present and future of breast cancer management. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2014;91(3):223-33.
19. Castel M, Despas F, Modesto A, Gales C, Honton B, Galinier M, et al. Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. *Presse Médicale*. 1 janv 2013;42(1):26-39.
20. Andrieu-Abadie N. La cardiotoxicité des anthracyclines : mécanismes et cibles pharmacologiques de prévention. *Therapies*. 1 janv 2004;59(1):121-6.
21. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. *BMC Cancer*. 21 juin 2011;11:260.
22. Rosenstock AS, Niu J, Giordano SH, Zhao H, Wolff AC, Chavez-MacGregor M. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: A population-based study among older breast cancer patients. *Cancer*. 01 2018;124(5):899-906.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 27 2011;378(9793):771-84.
24. Mook S, K Schmidt M, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, Glas AM, Bogaerts J, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ, Rutgers ET, van 't Veer LJ The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 116: 295-302. *Breast Cancer Res Treat*. 1 juill 2009;116:295-302.
25. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2005;11(16):5678-85.
26. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 12 nov 2011;378(9804):1707-16.

27. Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. avr 2014 [cité 4 févr 2019];16(2). Disponible sur: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3636>
28. Namer M. La chimiothérapie adjuvante des cancers du sein: perspectives. *Oncologie*. 1 août 2005;7(5):383-6.
29. 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.
30. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
31. 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*. août 2017;28(8):1700-12.
32. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2019;14(2):103-10.
33. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273723/>
34. Bachelot T, Bouzid K, Delozier T, Lortholary A, Petit T. État des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants. *Oncologie*. 1 oct 2011;13(10):698-702.
35. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398846>
36. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mai 2018;16(5S):605-10.
37. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 mai 2019;17(5.5):552-5.
38. Gnant M, Steger GG. Fighting overtreatment in adjuvant breast cancer therapy. *The Lancet*. 19 déc 2009;374(9707):2029-30.
39. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. janv 2010;11(1):55-65.
40. Mustafa RA, Wiercioch W, Santesso N, Cheung A, Prediger B, Baldeh T, et al. Decision-Making about Healthcare Related Tests and Diagnostic Strategies: User Testing of GRADE Evidence Tables. *PLOS ONE*. 16 oct 2015;10(10):e0134553.
41. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: The NSABP experience - Mamounas - 2014 - Journal of Surgical Oncology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.23609>

42. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. nov 2015;24 Suppl 2:S149-153.
43. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging - Amin - 2017 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388>
44. Massagué J. Sorting Out Breast-Cancer Gene Signatures. *N Engl J Med*. 18 janv 2007;356(3):294-7.
45. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 sept 2003;100(18):10393-8.
46. Bossuyt PM, Parvin T. Evaluating Biomarkers for Guiding Treatment Decisions. *EJIFCC*. 27 janv 2015;26(1):63-70.
47. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888816>
48. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med*. 18 janv 2007;356(3):217-26.
49. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, et al. The Prognostic Role of a Gene Signature from Tumorigenic Breast-Cancer Cells [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063994>. 2009 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa063994?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
50. Fan C, Prat A, Parker JS, Liu Y, Carey LA, Troester MA, et al. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. *BMC Med Genomics*. 9 janv 2011;4:3.
51. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9).
52. Cobain EF, Hayes DF. Indications for Prognostic Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 1 mai 2015;16(5):23.
53. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001216.
54. Ach RA, Floore A, Curry B, Lazar V, Glas AM, Pover R, et al. Robust interlaboratory reproducibility of a gene expression signature measurement consistent with the needs of a new generation of diagnostic tools. *BMC Genomics*. 7 juin 2007;8:148.
55. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, Witteveen AT, Pover RC, Bakx N, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 30 oct 2006;7:278.
56. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*. 13 mars 2014;14:177.

57. Cronin M, Sangli C, Liu M-L, Pho M, Dutta D, Nguyen A, et al. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Clin Chem*. 1 juin 2007;53(6):1084-91.
58. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2008;26(25):4063-71.
59. Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2– breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch*. 1 mars 2012;460(3):251-9.
60. Müller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol*. 1 juill 2012;65(7):660-2.
61. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer*. 5 oct 2012;12:456.
62. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2011;17(18):6012-20.
63. Cardoso Fatima, Piccart-Gebhart Martine, Veer Laura Van't, Rutgers Emiel. The MINDACT trial: The first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol*. 22 oct 2007;1(3):246-51.
64. Interpretation of the Results of the MINDACT Study and Consequent Recommendations in the Updated ASCO Clinical Practice Guideline: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 36, No 4 [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.9506>
65. Final assessment report on MammaPrint® – Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer – EUnetHTA [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/final-assessment-report-on-mammaprint-added-value-of-using-the-gene-expression-signature-test-mammaprint-for-adjuvant-chemotherapy-decision-making-in-early-breast-cancer/>
66. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):721-8.
67. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. janv 2002;415(6871):530-6.
68. 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*. 6 sept 2006;98(17):1183-92.
69. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-Gene Intrinsic Subtype Classifier for Prognosis and Prediction of Benefit from Adjuvant Tamoxifen. *Clin Cancer Res*. 15 août 2012;18(16):4465-72.
70. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Onco *type* DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. août 2013;31(22):2783-90.

71. 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.
72. 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.
73. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2010;28(10):1677-83.
74. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer.* 10 déc 2013;109(12):2959-64.
75. 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.
76. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, 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. *J Clin Oncol.* 1 avr 2016;34(10):1134-50.
77. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early br... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28491135>
78. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15–18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *ecancermedicallscience* [Internet]. 7 avr 2017 [cité 18 févr 2019];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406222/>
79. Fekih M, Petit T, Zarca D, Guinebretière J-M, André F, Pierga J-Y, et al. Utilisation de référentiels et hétérogénéité décisionnelle des indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, HER2-négatifs: résultats d'un sondage national en France**Les résultats de cette enquête ont été présentés oralement lors du cours supérieur sur le cancer du sein de Saint-Paul-de-Vence 2013. *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2014;101(10):918-24.
80. Haute Autorité de Santé - Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/evaluation-des-signatures-d-expression-multigenique-sem-guidant-l-indication-d-une-chimiotherapie-adjuvante-dans-le-cancer-precoce-du-sein-outils-d-aide-a-la-decision-du-prescripteur-feuille-de-route
81. A trial looking at a test to predict who might benefit from chemotherapy for breast cancer (OPTIMA) [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-predict-when-chemotherapy-needed-breast-cancer-optima>
82. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response

- prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials*. 19 août 2013;14:261.
83. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. mars 2013;24(3):640-7.
84. Paridaens RJ, Gelber S, Cole BF, Gelber RD, Thürlimann B, Price KN, et al. Adjuvant!© Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. août 2010;123(1):303-10.
85. Cancer (UK) NCC for. Adjuvant! Online: review of evidence concerning its validity, and other considerations relating to its use in the NHS [Internet]. National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11639/>
86. Lehmann-Che J, Miquel C, Wong J, Callens C, Rouleau E, Quillien V, et al. First French Pilot Quality Assessment of the EndoPredict Test for Early Luminal Breast Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(5):2909-14.
87. Blank PR, Filipits M, Dubsy P, Gutzwiller F, Lux MP, Brase JC, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prognostic Gene Expression Signature-Based Stratification of Early Breast Cancer Patients. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:179-90.
88. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, et al. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2016;156(1):81-9.
89. Bastien RRL, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MTW, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 4 oct 2012;5:44.
90. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res BCR*. 12 avr 2014;16(2):R38.
91. Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer K-J, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLoS ONE* [Internet]. 27 juin 2013 [cité 11 avr 2018];8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694878/>
92. Bertucci F, Finetti P, Viens P, Birnbaum D. EndoPredict predicts for the response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Cancer Lett*. 1 déc 2014;355(1):70-5.
93. Sestak I, Martín M, Dubsy P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2019;176(2):377-86.
94. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 avr 2018;4(4):545-53.
95. Katz G, Romano O, Foa C, Vataire A-L, Chantelard J-V, Hervé R, et al. Economic Impact of Gene Expression Profiling in Patients with Early-Stage Breast Cancer in France. *PLoS ONE* [Internet]. 18 juin

2015 [cité 24 juin 2019];10(6). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472722/>

96. Laas E, Vataire A-L, Aballéa S, Valentine W, Gligorov J, Chereau E, et al. Evaluation of the costs and resource use associated with adjuvant chemotherapy for breast cancer in France. *J Med Econ*. 1 août 2012;15.

97. Bonastre J. L'accès aux soins en cancérologie : évolution de l'offre et recours aux soins entre 2005 et 2012. 2005;8.

98. Ecaner.fr. Les_cancers_en_France_en_2017-Lessentiel des faits et des chiffres. Rapport de l'InCA [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsmid=501605>

99. Street W. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. :44.

100. Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, Salmen J, Hepp P, Sommer H, et al. The German SUCCESS C Study - The First European Lifestyle Study on Breast Cancer. *Breast Care Basel Switz*. 2010;5(6):395-400.

101. Dépistage et Prévention du cancer du sein en France, Rapport de l'HAS [Internet]. 2015 févr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

102. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867274>

103. Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C, et al. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS ONE* [Internet]. 6 sept 2017 [cité 14 août 2019];12(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587293/>

104. Ettl J. First prospective outcome data for the clinico-molecular test EndoPredict® in hormone receptor positive, HER2-negative early breast cancer in clinical routine. [Internet]. 2018 déc. Disponible sur: <http://sabcs18.posterview.com/nosl/i/P4-08-11>

105. Villarreal-Garza C et al. Change in therapeutic management after EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients [Internet]. Congress; 2018 déc [cité 14 août 2019]; SABCD, San Antonio. Disponible sur: <http://sabcs18.posterview.com/nosl/i/P2-08-54>

106. LIMA S. Rapport d'utilisation de l'EpClin au CHU de Saint Etienne, Biennale de Monaco, [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: https://myriadgenetics.eu/wp-content/uploads/edopredict/Monaco_Dr%20Suzanne%20Lima.pdf

107. de Boer RH, Baker C, Speakman D, Chao CY, Yoshizawa C, Mann GB. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust*. 5 août 2013;199(3):205-8.

108. Eiermann W, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol*. mars 2013;24(3):618-24.

109. Miquel DC, Lehmann-Che DJ. Signature Endopredict, 1 an d'expérience à l'hôpital St Louis. :37.

110. Lacroix-Triki DM, Roussy G. EndoPredict : 18 mois d'expérience clinique à Gustave Roussy. :14.
111. Tredan O. Experience EpClin au Centre Léon Berard-UNI CANCER R&D [Internet]. 2017 sept. Disponible sur: http://myriadgenetics.eu/wp-content/uploads/edopredict/PRES_3_EndoPredict_JSFSMP_2017.pdf
112. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst.* nov 2016;108(11).
113. Gosselin C, Moqadem K, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Utilisation du test Oncotype DXMD aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant [Internet]. 2016 [cité 14 août 2019]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2565046>
114. Gene Expression Profiling for Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Women with Early Breast Cancer [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382301/>
115. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 20 juin 2019;380(25):2395-405.
116. Estimating Risk of Recurrence for Early Breast Cancer: Integrating Clinical and Genomic Risk | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01412>
117. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 nov 2011;29(33):4365-72.
118. LaCroix-Triki M, Arnould L, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Haudebourg J, Tas P, et al. Abstract P4-08-23: EndoPredict prognostic signature in pN1mi, estrogen receptor-positive breast cancer: analysis of the French national registry for molecular signatures. *Cancer Res.* 15 févr 2019;79(4 Supplement):P4-08-23-P4-08-23.
119. He D-X, Wu X-L, Lu C-X, Gu X-T, Zhang G-Y, Ma X, et al. Genome-wide analysis of the three-way interplay among gene expression, estrogen receptor expression and chemotherapeutic sensitivity in breast cancer. *Oncol Rep.* déc 2017;38(6):3392-402.
120. Piccart-Gebhart MJ. New developments in hormone receptor-positive disease. *The Oncologist.* 2010;15 Suppl 5:18-28.
121. Soliman H, Flake DD, Magliocco A, Robson M, Schwartzberg L, Sharma P, et al. Predicting Expected Absolute Chemotherapy Treatment Benefit in Women With Early-Stage Breast Cancer Using EndoPredict, an Integrated 12-Gene Clinicomolecular Assay. *JCO Precis Oncol.* 1 août 2019;(3):1-10.
122. Kronenwett R. EndoPredict: Development, Evidence for Use and Clinical Update from SABCS. 2018;27.
123. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17 [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001224/>
124. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 21 juill 2016;375(3):209-19.

125. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 9 mars 2013;381(9869):805-16.
126. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5
127. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1836-46.
128. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res* [Internet]. 7 mai 2019 [cité 17 août 2019]; Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2019/06/17/1078-0432.CCR-19-0376>
129. Netgen. Cancer du sein de stade précoce : la désescalade thérapeutique sélective [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-563/Cancer-du-sein-de-stade-precoce-la-desescalade-therapeutique-selective>
130. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):1303-10.
131. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275/>
132. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 11 févr 2010;362(6):513-20.
133. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323709/>
134. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. avr 2017;7(2):73-9.
135. UNIRAD: Multicenter, double-blind, phase III study of everolimus plus ongoing adjuvant therapy in ER+, HER2- breast cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.tps653

RESUME

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, et la première cause de mortalité. La prise en charge du cancer du sein consiste en l'association de chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée en fonction des caractéristiques clinicopathologiques. Certaines signatures moléculaires sont de plus en plus utilisées dans la décision de chimiothérapie adjuvante des cancers RH+, HER2-. L'impact décisionnel de celles-ci est encore incertain.

Au sein du groupe hospitalier Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal, nous avons comparé les décisions thérapeutiques prises en RCP avant et après utilisation de l'EPclin®. Nous avons également comparé les caractéristiques clinicopathologiques des patientes en fonction des résultats du test.

52 patientes soit 39.4 % des patientes ont changé de traitement. 43 patientes (32.6%) ont pu bénéficier d'une désescalade thérapeutique par hormonothérapie seule. 9 patientes (19%) ont au contraire eu une escalade thérapeutique par l'association de chimiothérapie et d'hormonothérapie. 4 patientes n'ont pas reçu le traitement. On a pu observer qu'il y avait une bonne corrélation entre l'EndoPredict® et l'EPclin (indice de Pearson à 0.61, p=0.01). Les patientes avec un EPclin élevé avaient une tendance à avoir une tumeur plus grande et une atteinte ganglionnaire avec p = 0.001. Il n'y avait pas de différence significative retrouvée sur l'âge, grade, le ki 67, les embolies, ni l'expression des RH.

L'impact décisionnel de l'EPclin était important en pratique clinique, témoignant de l'apport des signatures moléculaires dans la prise en charge thérapeutique des patientes avec un cancer du sein RH+, HER 2- à risque intermédiaire.

Mots-Clés : Cancer du sein – signature moléculaire – EPclin – EndoPredict® – chimiothérapie adjuvante – hormonothérapie adjuvante – impact décisionnel

**Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'école de médecine
75006 Paris**