



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 59 - FEVRIER 2024

Le chiffre du mois

12

C'est le nombre de projets transversaux et collaboratifs du PE 2023-2027 du Centre Oscar Lambret.

Le [projet d'Etablissement](#) répond à trois objectifs stratégiques :

- pour une **excellence** encore rehaussée
- pour mettre l'**innovation** au cœur des pratiques
- au service de la **Région**.

Douze personnes (praticiens, cadres de soins, responsables administratifs...) ont été retenues pour porter ces projets.

Ces **porteurs** seront soutenus et assistés par douze sponsors issus du Centre (Chefs de Pôles, praticiens, Direction, PCME..) ou particulièrement impliqués dans la vie du Centre (Comité Patient, Commission des Usagers).

Ce **modèle original** est en lui-même une innovation, mais il s'appuie d'abord sur l'engagement des équipes médicales, paramédicales et administratives, qui se sont toutes mobilisées au cours de la constitution de ce PE 2023-2027.

« **Partager notre énergie** » n'est pas seulement un slogan : cela sera la preuve de l'ouverture et de la mobilisation de l'Etablissement au service des patients et de la Région en tant que **Centre de Lutte contre le Cancer des Hauts-de-France**.

Rédacteurs : Pr Eric Lartigau, Dr Eric Dansin

Dans l'actualité



LES SIGNATURES GENOMIQUES ET LEUR UTILITE EN SENOLOGIE

Le cancer du sein est le **cancer féminin le plus fréquent** avec un taux d'incidence qui a presque doublé entre 1990 et 2018, passant de 29 970 à 58 400 cas annuels, soit + 1,1 % par an en moyenne (1). Il représente également la première cause de décès par cancer chez la femme, responsable de 14 % des décès par cancer en 2018. Cependant, la survie à 5 ans s'améliore au cours du temps ; ceci s'explique en partie par une prise en charge de plus en plus adaptée au niveau de risque de chaque patiente.

Le cancer du sein **hormono-dépendant**, défini par la positivité des récepteurs aux œstrogènes +/- à la progestérone sans surexpression de HER2, représente approximativement 80 % des tumeurs du sein. Sa prise en charge au stade précoce repose principalement sur la chirurgie +/- radiothérapie et l'hormonothérapie.

La place de la chimiothérapie a longtemps été débattue. En effet, une vaste majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein **RH+/HER2-** au stade précoce ne tire aucun bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante (2). Le bénéfice de cette chimiothérapie dans cette population a été extrapolé sur la gravité potentielle de la maladie basée sur des critères purement pronostiques tels que : l'âge, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le grade.

Il y a eu donc un besoin urgent de faire évoluer la classification et de rechercher des **marqueurs prédictifs** du bénéfice de la chimiothérapie, ce traitement étant responsable d'effets indésirables, tant à court qu'à long terme, impactant la santé actuelle et future, la qualité de vie, la vie familiale et la vie professionnelle (3-4). Il fallait absolument **éviter le sur-traitement** et tenter d'identifier la minorité de patientes qui en tirent réellement bénéfice, d'où l'émergence des classifications moléculaires d'abord (luminal A, luminal B, basal like et HER2 enrichi) et des signatures génomiques ensuite.

Une **signature génomique** (SG) quantifie l'expression moléculaire d'un panel de gènes sélectionnés dont le résultat est rendu sous forme d'un score génomique. Les SG ont été développées pour les malades présentant un cancer du sein RH+/HER2- au stade précoce pour identifier précisément les patientes qui tireront un bénéfice de la chimiothérapie, définir l'ampleur du bénéfice de la chimiothérapie et en faire un traitement personnalisé.

Il existe plusieurs signatures génomiques : les SG de **1ère génération** (Oncotype DX° et MammaPrint°) et des signatures de **2ème génération**, telles que Prosigna° et EndoPredict°.

Ces signatures utilisent un panel de gènes différents et des voies différentes avec peu de gènes en commun, mais il existe une redondance de certaines fonctions, telles que la prolifération. Certaines incluent les critères cliniques (Prosigna°), d'autres non (Oncotype DX°) ; les techniques d'analyse sont également différentes (qRT-PCR, microarray ..). Leurs mises au point et validations ont été réalisées sur des populations différentes (femmes pré/post ménopausées, avec ou sans envahissement ganglionnaires), ce qui fait que **ces signatures ne sont pas interchangeables** : suite à une étude comparative, le taux de discordance entre les résultats d'Oncotype DX° et les autres tests pouvait atteindre plus de 40 % (5).

Etudes	Effectifs	Pourcentages			
		BCI°	Prosigna°	EP/EP clin°	MammaPrint°
TransATAC (Sestak, 2016)	665	42			
OPTIMA (Barlett, 2016)	302		50		
Marin General Hospital (Alvarado, 2015)	52		46		
TransATAC (Dowsett, 2013)	1007		43		
Etude suisse (Varga, 2013)	34			47/50	
Etude française (Cough, 2013)	67				57
US Oncology/UCSF (Denduluri, 2011)	53				58
McGill University (Maroun, 2015)	86				53
Etude Floride (Shivers, 2013)	148				44

Tableau 1 : Discordance globale entre les résultats du test d'Oncotype DX° breast recurrence score et les autres tests, d'après (6) (BCI : Breast Cancer Index, EP : EndoPredict°).

La valeur pronostique des signatures génomiques, ainsi que leur utilité clinique, ont largement été étudiés et prouvés, que ce soit grâce à des analyses rétrospectives d'échantillons tumoraux de patientes incluses dans des essais randomisés, tels que l'ABCS SG8 pour Prosigna° (7) où les auteurs ont observé une corrélation significative entre le score ROR (Risk Of Recurrence) de Prosigna° et le risque de récurrence à distance chez les patientes en post ménopause, ou grâce à des essais randomisés pour Oncotype DX°, tel que l'essai pivot TAILORx (8), qui a montré la non infériorité de l'hormonothérapie par rapport à l'association hormonothérapie et chimiothérapie chez les patientes ménopausées sans atteinte ganglionnaire et avec un RS (Recurrence score) entre 0-25 et mis en évidence un bénéfice potentiel de la chimiothérapie chez les patientes non ménopausées avec un RS 16-25, ou RxPONDER (9), qui a démontré que la chimiothérapie pouvait être évitée chez les patientes ménopausées avec envahissement ganglionnaire (entre 1 et 3 ganglions envahis) dont le RS est compris entre 0-25 mais que, par contre, la désescalade occasionnait une perte de chance pour les patientes pré-ménopausées avec envahissement ganglionnaire, mettant ainsi en évidence **deux populations de pronostic différent** : les patientes ménopausées et les patientes non ménopausées.

Suite à ces différentes publications, les recommandations internationales ont inclus les signatures génomiques comme **outil d'aide à la décision thérapeutique** pour les patientes avec un cancer du sein localisé RH+/HER2-, ce qui a poussé les Autorités de santé à rediscuter de leur utilité clinique pour un éventuel remboursement.

En **2019**, la **HAS** (10) a reconnu l'intérêt des signatures comme outil complémentaire d'aide à la décision d'administrer une chimiothérapie adjuvante chez les femmes atteintes d'un cancer du sein dont les critères clinico-pathologiques habituellement utilisés dans la prise de décision laissent une incertitude quant à leur risque de récurrence. En d'autres termes aux patientes à risque clinique intermédiaire défini comme des patientes quelle que soit leur âge avec un cancer du sein localisé RH+/HER2- avec une tumeur mesurant entre 1 et 5 cm (pT1c-pT2) de grade 2 sans envahissement ganglionnaire (N0) ou avec un micro-envahissement (N1mic) ; mais les données ont été jugées insuffisantes pour statuer sur un remboursement.

Suite aux nouvelles données publiées (la publication de l'étude **TAILORx** avec réactualisation des résultats à 12 ans confirmant la non infériorité de l'hormonothérapie vs chimiothérapie et hormonothérapie pour la majorité des patientes avec un RS entre 0-25 avec un taux de rechute très faible moins de 1 % /an) (11) ainsi que la publication de l'étude **RxPONDER**, la **HAS** a émis un nouveau rapport en novembre **2023** (12) afin de redéfinir la population éligible aux signatures génomiques en introduisant la distinction selon le statut ménopausique ou l'âge des patientes :

1. chez les patientes ménopausées ou âgées de plus de 50 ans, il convient :

. d'élargir le recours aux quatre signatures génomiques (Oncotype DX°, MammaPrint°, Prosigna° et EndoPredict°) à des patientes présentant des tumeurs avec un envahissement ganglionnaire plus prononcé qu'un micro-envahissement, en allant désormais jusqu'à au niveau N1 (1 à 3 ganglions envahis).

. de restreindre le recours aux quatre signatures génomiques aux patientes de moins de 70 ans. Il n'y a en effet pas de données spécifiques en faveur de l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes de plus de 70 ans, pour lesquelles la prescription d'une chimiothérapie adjuvante reste optionnelle, peu fréquente, au cas par cas, et avec un bénéfice marginal ou incertain.

2. chez les patientes non ménopausées, l'indication des signatures génomiques est restreinte aux :

. patientes présentant une tumeur de taille PT2 (comprise en 2 et 5 cm) et sans envahissement ganglionnaire (NO). Pour ces patientes, en cas de tumeur présentant une taille supérieure à 3 cm, le recours à la signature génomique devra être considéré après discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

. pour les patientes avec une tumeur de taille pT1c (1-2cm) et sans envahissement ganglionnaire (NO), avant toute prescription de la signature génomique. Il convient aux prescripteurs de s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est bien supérieur à 2 %, et ce afin d'éviter une prescription à tort de chimiothérapie.

La HAS n'a toujours pas pu statuer sur le remboursement des SG par l'Assurance Maladie dans le cadre du droit commun considérant un service attendu insuffisant par manque de données probantes pour les SG de 1^{ère} génération (Oncotype DX° et MammaPrint°) et leur absence pour les SG de 2^{ème} génération (Prosigna° et EndoPredict°). Donc les SG sont toujours financées en France de manière dérogatoire, par le **Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)**.

Au **Centre Oscar Lambret**, les signatures génomiques ont intégré les pratiques depuis 2017 avec l'arrivée de Prosigna°, SG de 2^{ème} génération réalisée directement au Centre par nos collègues anatomo-pathologistes pour les patientes avec un cancer du sein localisé à risque intermédiaire clinique (sans envahissement ganglionnaire NO ou avec micro invasion N1mic) donc en indécision thérapeutique, afin de guider le praticien dans le choix du traitement adjuvant. Les décisions de recours à cette signature sont prises lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire.

Le test Prosigna° fournit alors au praticien **trois informations capitales** pour la prise de décision : le sous-type moléculaire de la tumeur, le résultat du score ROR et le risque individuel de récurrence à 10 ans. Donc une idée plus précise sur le pronostic de la maladie, ce qui permet d'extrapoler un bénéfice potentielle d'une chimiothérapie adjuvante.

Suite aux nouvelles données, le **Comité de sénologie** du Centre Oscar Lambret a proposé une réactualisation des pratiques afin d'être conforme aux recommandations internationales (13). Ainsi, l'indication du test Prosigna° a été limitée aux patientes ménopausées à risque intermédiaire clinique sans envahissement ganglionnaire ou avec envahissement micro-métastatique, et, depuis mars 2023, le test Oncotype DX° a été proposé aux patientes ménopausées avec envahissement ganglionnaire (entre 1-3N+) et les patientes non ménopausées à risque intermédiaire clinique sans envahissement ganglionnaire. Le recours à l'algorithme PREDICT NHS (logiciel en ligne proposé sur accord d'experts qui permet de documenter le bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale à 10 %) avant indication du test a également été proposé. Ces propositions sont actuellement conformes aux recommandations de la HAS émises en novembre 2023 (12).

Concernant le test **Prosigna°**, les demandes sont réalisées en interne avec nécessité d'un consentement oral de la patiente ; le rendu de résultat est obtenu sous environ 6 jours.

Quant au test **Oncotype DX°**, il s'agit d'un test à plateforme centralisée située à Redwood (Etats-

Unis). Un circuit d'envoi clair et rapide a été mis en place, avec nécessité de recueil du consentement écrit de la patiente lors d'une consultation d'oncologie médicale dédiée, afin d'éviter les retards de prise en charge, avec actuellement un rendu de résultat obtenu sous environ 10 jours.

Les Figures 1 et 2 détaillent les résultats du 1^{er} retour d'expérience réalisé de mars à octobre 2023 sur 28 tests Prosigna° et 30 tests Oncotype DX°.

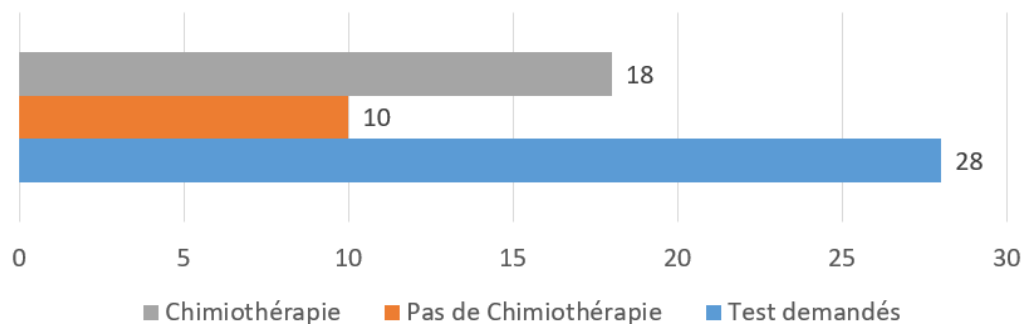


Figure 1 : Résultats du test Prosigna°

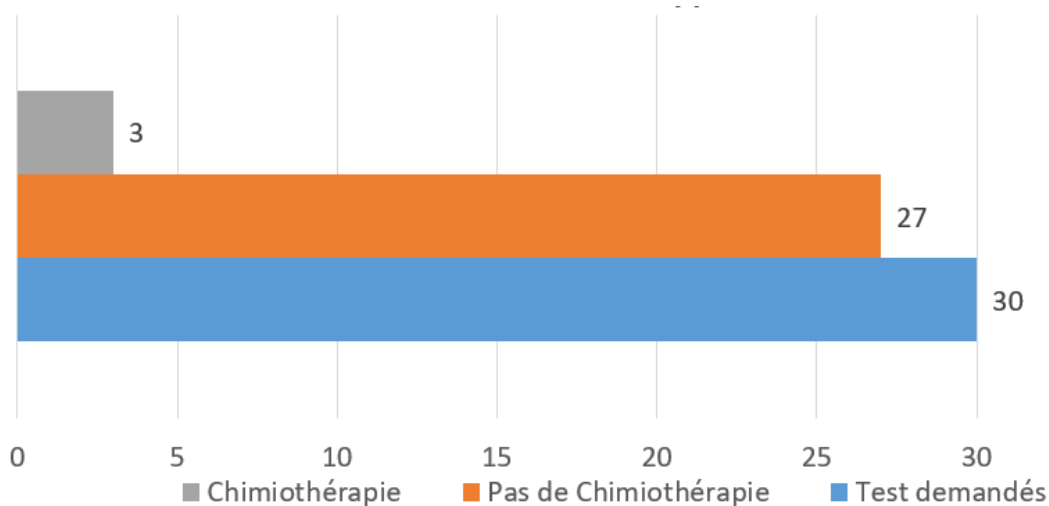


Figure 2 : Résultats du test Oncotype DX°

Une **désescalade thérapeutique** a pu être réalisée chez la majorité des patientes qui ont bénéficié du test Oncotype DX° et approximativement la moitié des patientes ayant bénéficié du test Prosigna°. Ces résultats sont conformes à ceux observés dans la littérature.

En conclusion

La place des SG est **de plus en plus démontrée** dans la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2-localisés. Des **essais randomisés** complémentaires sont actuellement en cours, par exemple OPTIMA, étude randomisée avec décision thérapeutique guidée par le test Prosigna° afin de démontrer la non infériorité de l'hormonothérapie.

Le but des SG étant principalement la désescalade thérapeutique en toute sécurité pour les patientes, mais également l'identification de la minorité qui tire un réel bénéfice de la chimiothérapie, les critères cliniques seuls étant clairement insuffisants (73 % des patientes avec un risque clinique élevé avait un risque génomique bas et 43 % avec risque clinique faible avait un risque génomique élevé selon le résultat de TAILORx) le recours à ces signatures, surtout dans le cas d'indécision thérapeutique, est devenu **primordial pour les patientes**.

Concernant l'impact économique, des études à petites échelles, notamment des retours d'expériences françaises ont été réalisées, montrant un impact positif en faveur de l'utilisation de ces tests. Une **étude médico-économique à grande échelle** paraît nécessaire afin de confirmer ce résultat et obtenir le remboursement de ces tests.

Rédacteur : Dr Sarra Lakhdar

Références

- (1) Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Volume 1 : Tumeurs solides
- (2) Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. [J Clin Oncol, 2006, 24, 3726-34.](#)
- (3) Partridge A H, Burstein H J, Winer E P et al. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. [J Natl Cancer Inst Monogr. 2001, 30, 135-42.](#)
- (4) Groenvold M. Health-related quality of life in early breast cancer. Methodological and clinical studies. [Dan Med Bull. 2010, 57, B4184.](#)
- (5) Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D et al. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer : Do all genomic tests provide the same information? [Eur J Surg Oncol 2017, 43, 5, 909-20.](#)
- (6) <https://www.oncotypeiq.com/fr-fr/cancer-du-sein/professionnels-de-sante/oncotype-dx-breast-recurrence-score/predictif-ou-pronostique>
- (7) Gnant M, Filipits M, Greil R et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk : using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. [Ann Oncol 2014, 25, 339-45.](#)
- (8) Sparano JA, Gray RJ, Makover DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. [N Engl J Med 2018, 379, 111-21.](#)
- (9) Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. [N Engl J Med 2021, 385, 2336-47.](#)
- (10) HAS Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. 2019, 63 p.
- (11) Sparano J, Gray RJ, Makower D et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) : An Update Including 12-Year Event Rates. [SABCS 2022, Abst. GS1-05, 59-63.](#)
- (12) HAS Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce. 2023, 71 p.
- (13) Andre F, Ismaila N, Allison KH et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. [J Clin Oncol 2022, 40, 1816-37.](#)

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)*