

Utilisation du test Oncotype DX^{MD} aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant

Mars 2016

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Cathy Gosselin

Le contenu de la présente publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Équipe de projet

Auteur

Cathy Gosselin, M. Sc.

Direction

Michèle de Guise, MD

Coordination scientifique

Khalil Moqadem, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Avec la collaboration de Madeleine Fex

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-75272-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du test Oncotype DX^{MD} aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. Rapport rédigé par Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 81p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS – dans ce cas-ci sur l'utilisation du test Oncotype DX^{MD} aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant – afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et celle de la pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. Il offre aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. Les membres du comité consultatif sont les suivants :

D^f Jamil Asselah, oncologue médical, Hôpital général de Montréal, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal

D^f Jean-François Boileau, chirurgien oncologue, Hôpital général juif, Montréal

D^f Jean-François Boivin, professeur, Département d'épidémiologie et de biostatistiques, Université McGill, Montréal

D^f Nathaniel Bouganim, oncologue médical, Hôpital Royal Victoria (CUSM), Montréal

Caroline Diorio, Ph. D., chercheuse en épidémiologie moléculaire et clinique du cancer du sein à l'axe oncologie du Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec-Université Laval (Hôpital du Saint-Sacrement), Québec, et professeure agrégée au Département de médecine sociale et préventive et du Centre de recherche sur le cancer de la Faculté de médecine de l'Université Laval, Québec

D^{re} Catherine Doyle, hématologue et oncologue médicale, Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec), Québec

D^f Louis Gaboury, anatomopathologiste, Hôtel-Dieu de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal

D^{re} Louise Provencher, chirurgienne oncologue, Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec), Québec

D^f Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

Autres contributions

L'Institut tient à remercier le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) qui a contribué à la révision du document. Ce comité est composé des personnes suivantes :

D^f Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CISSS de Laval)

Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^f Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^f Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent, secteur Rivière-du-Loup)

Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal

Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

D^r François Vincent, radio-oncologue, CHAUR (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

L'Institut tient également à remercier les personnes suivantes pour leur contribution à la révision du document :

Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Alicia Framarin, M. Sc., professionnelle scientifique principale, Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, médecin-conseil de l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS

D^r Gilles Pineau, antérieurement responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS

Déclaration d'intérêts

L'auteure du présent rapport déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Jamil Asselah : financement ou allocation pour un voyage par la compagnie Roche (congrès de l'ASCO); financement ou versement d'honoraires par Astra, Amgen et Roche pour la participation à des comités des thérapies du cancer; rémunération pour des charges d'enseignement par l'Université McGill et l'Université de Sherbrooke; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche pour l'éducation des patients par Janssen, Novartis, Roche et Amen.

D^r Jean-François Boileau : financement ou versement d'honoraires par Genomic Health, Inc. pour la réalisation de présentations scientifiques; rémunération pour la participation au comité consultatif de Genomic Health, Inc.

D^r Jean-François Boivin : rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université McGill.

D^{re} Catherine Doyle : financement ou allocation pour un voyage par Novartis (congrès de l'ASH); financement ou versement d'honoraires pour l'organisation ou la réalisation de communications verbales ou écrites (conférence sur l'utilisation du cétuximab dans le traitement du cancer de la tête et du cou) par Bristol-Myers Squibb.

D^r Louis Gaboury : rémunération à titre de consultant ou d'expert par Genomic Health, Inc.

D^{re} Louise Provencher : rémunération à titre de consultante ou d'experte par Genomic Health, Inc.; rémunération pour des charges d'enseignement par Genomic Health, Inc.; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche (participation aux études TAILORx et MAC 15).

D^r Lucas Sidéris : financement ou allocation pour un voyage par Novartis (congrès sur les néoplasies péritonéales); financement ou versement d'honoraires par Novartis pour l'organisation ou la réalisation de communications verbales sur les tumeurs endocrines; rémunération à titre de consultant ou d'expert (comité avisé) par Genomic Health, Inc.; rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université de Montréal; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche sur le cancer du rein par Amgen.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	i
EN BREF.....	ii
RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY.....	vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xi
INTRODUCTION.....	1
1 LE TEST ONCOTYPE DX ^{MD} ET LA DÉCISION D’OFFRIR UNE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE.....	3
1.1 Test Oncotype DX ^{MD}	3
1.2 Indications d’une CT adjuvante dans le traitement du cancer du sein.....	4
1.2.1 Lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network.....	4
1.2.2 Consensus du comité d’experts de la conférence internationale St. Gallen 2015.....	5
1.3 Autres outils pronostiques dans le contexte du cancer du sein.....	6
1.3.1 Marqueur de prolifération Ki67.....	6
1.3.2 Équations Magee.....	7
1.3.3 Adjuvant! Online.....	7
1.3.4 Index pronostique de Nottingham.....	8
2 MÉTHODOLOGIE.....	9
2.1 Questions de recherche.....	9
2.2 Critères d’inclusion et d’exclusion et type d’évaluation.....	10
2.3 Recherche de la littérature.....	11
2.4 Composition du comité consultatif ad hoc.....	11
3 RÉSULTATS SUR LA VALIDITÉ ANALYTIQUE ET CLINIQUE ET SUR L’UTILITÉ CLINIQUE.....	12
3.1 Validité analytique et pré-analytique du test ODX.....	12
3.1.1 Validité préanalytique.....	12
3.1.2 Validité analytique.....	12
3.1.3 Résumé sur la validité analytique.....	13
3.2 Validité clinique du test ODX.....	13
3.2.1 Caractéristiques des études primaires retenues.....	14
3.2.2 Valeur pronostique chez les patientes qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire (stade N0).....	16
3.2.3 Valeur pronostique chez les patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+).....	19
3.2.4 Qualité de la preuve.....	20

3.2.5	Résumé sur la validité clinique.....	20
3.3	Utilité clinique du test ODX.....	21
3.3.1	Valeur prédictive de l'avantage d'une chimiothérapie.....	21
3.3.2	Incidence sur les recommandations et les décisions de traitement.....	28
3.3.3	Effet sur la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement	36
3.3.4	Effet sur la qualité de vie, sur l'anxiété et sur le conflit décisionnel des patientes.....	37
3.3.5	Résumé sur l'utilité clinique.....	39
4	RÉSULTATS SUR LE RÔLE POTENTIEL D'AUTRES OUTILS PRONOSTIQUES Y COMPRIS LES CRITÈRES CLINICOPATHOLOGIQUES USUELS.....	40
4.1	Critères clinicopathologiques usuels (CCP)	40
4.1.1	Niveau d'expression des RP et grade histologique	40
4.1.2	Niveau d'expression des RP et grade nucléaire ou indice Ki67	43
4.1.3	Niveau d'expression des RP et index mitotique	43
4.1.4	Niveau d'expression des RH et grade histologique.....	44
4.1.5	Niveau d'expression des RP et grades histologique et nucléaire	45
4.1.6	En bref sur les CCP usuels	46
4.2	Marqueur de prolifération Ki67	46
4.2.1	En bref sur le marqueur Ki67	47
4.3	Équations Magee.....	47
4.3.1	En bref sur les équations Magee.....	48
4.4	Outil Adjuvant! Online.....	50
4.4.1	Conclusions des études de synthèse.....	50
4.4.2	En bref	50
4.5	Index pronostique de Nottingham	51
4.6	Conclusions d'autres études de synthèse sur le rôle potentiel d'autres outils pronostiques ...	51
4.7	Résumé sur le rôle potentiel d'autres outils pronostiques	52
5	ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS EN COURS	53
6	ÉTUDES ÉCONOMIQUES.....	55
7	RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DU TEST ODX ET CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ.....	58
7.1	Lignes directrices et consensus d'experts	58
7.2	Critères d'admissibilité du test ODX au Canada.....	58
8	RÉSULTATS DE LA CONSULTATION DES EXPERTS.....	60
8.1	La prescription du test ODX au Québec : par qui et à quel moment?	60
8.2	Le test ODX est-il devenu un test de routine dans les cas de cancer du sein hormonodépendant?	60

8.3 Pourrait-on restreindre davantage les critères de remboursement sans nuire aux patientes?	61
8.4 Le cas particulier des patientes atteintes d'un cancer de stade N+.....	63
8.5 L'utilité du marqueur Ki67 pour raffiner les critères de remboursement	63
DISCUSSION	65
CONCLUSIONS.....	71
PROPOSITION DE FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DU TEST ONCOTYPE DX ^{MD}	73
RÉFÉRENCES.....	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des gènes du test d'expression génique Oncotype DX ^{MD} et poids dans le calcul du score de récurrence.....	3
Tableau 2	Classification des cancers du sein axée sur le traitement proposée lors de la 14 ^e conférence internationale de St. Gallen [Coates <i>et al.</i> , 2015]	5
Tableau 3	Aperçu de la littérature disponible concernant la valeur pronostique du test ODX et caractéristiques des patientes.....	15
Tableau 4	Valeur pronostique du test ODX concernant la récurrence à distance chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 traitées par HT.....	17
Tableau 5	Aperçu de la littérature disponible sur la valeur prédictive du test ODX concernant l'avantage de l'ajout d'une CT et caractéristiques des patientes.....	23
Tableau 6	Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CMF ou MF) concernant la récurrence à distance à 10 ans chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 et de statut RE+ traitées par tamoxifène	24
Tableau 7	Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CMF ou MF) concernant la survie globale à 10 ans chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 et de statut RE+ traitées par tamoxifène	25
Tableau 8	Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CAF) concernant la survie sans maladie à 10 ans chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade N+ et de statut RE+ traitées par tamoxifène	26
Tableau 9	Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CAF) concernant la survie globale à 10 ans chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade N+ et de statut RE+ traitées par tamoxifène	27
Tableau 10	Caractéristiques des populations étudiées concernant l'incidence du test ODX sur les recommandations et les décisions de traitement.....	30
Tableau 11	Réduction nette de la recommandation de recourir à une CT à la suite du test ODX	32
Tableau 12	Proportion des patientes dont les résultats au test ODX ont entraîné une modification (ajout ou retrait d'une CT) de la recommandation initiale de traitement	33
Tableau 13	Proportion des patientes qui ont choisi de ne pas suivre la recommandation finale (post-test ODX) du clinicien concernant la CT.....	34
Tableau 14	Réduction nette potentielle du recours à la CT à la suite du test ODX comparée à celle de la recommandation de recourir à la CT	35
Tableau 15	Changement relatif à la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement après avoir pris connaissance des résultats au test ODX	37
Tableau 16	Incidence du test ODX sur le conflit décisionnel des patientes.....	38
Tableau 17	Incidence du test ODX sur l'anxiété et la qualité de vie des patientes	39
Tableau 18	Proportions des patientes selon le score de récurrence obtenu lors du test ODX dans des sous-groupes formés selon le grade histologique et l'expression des RP dans la cohorte initiale de l'étude d'Allison et ses collègues [2012]	41
Tableau 19	Proportions des patientes selon leur score de récurrence au test ODX dans des sous-groupes formés selon le grade histologique et l'expression des RP dans les études de Mattes et ses collègues [2013] et d'Allison et ses collègues [2012] combinées	42

Tableau 20	Proportion des patientes ayant obtenu un score de récurrence (SR) élevé dans des sous-groupes formés selon le niveau d'expression des RP et l'indice Ki67 ou le grade nucléaire	43
Tableau 21	Association entre l'index mitotique et le score de récurrence (SR) au test ODX selon le statut des RP [Auerbach <i>et al.</i> , 2010]	44
Tableau 22	Distribution du résultat (SR) au test ODX parmi des sous-groupes de patientes formés selon le grade histologique et l'expression des RH des tumeurs, d'après Gage et ses collègues [2015].....	44
Tableau 23	Données non publiées concernant une cohorte de patientes traitées au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia du CHU de Québec	45
Tableau 24	Résultats combinés de cinq études ayant rapporté le score de récurrence (SR) au test ODX de patientes ayant un indice Ki67 < 10 %.....	46
Tableau 25	Concordance entre les catégories de scores de récurrence des équations Magee modifiées et celles du test ODX.....	49
Tableau 26	Fréquence des catégories de score de récurrence au test ODX selon les catégories pronostiques du NPI	51
Tableau 27	Aperçu des ECR en cours	53
Tableau 28	Ratio coût-efficacité différentiel (RCED) obtenu dans les études canadiennes récentes (en \$ CA).....	56
Tableau 29	Situations cliniques qui justifient actuellement le remboursement du test ODX mais où le test n'est pas requis, d'après un consensus des membres du comité consultatif	62

FIGURE

Figure 1	Algorithme décisionnel relatif à l'utilisation du test ODX proposé par Allison et ses collègues [2012].....	42
----------	---	----

PRÉFACE

Au Québec, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, soit environ 6 000 nouveaux cas par année. La majorité des cancers sont hormonodépendants et sont traités par une hormonothérapie (HT), un traitement efficace pour réduire le risque de récurrence. Dans le cas de cancers infiltrants de stade précoce, l'ajout d'une chimiothérapie (CT) adjuvante est associé à des effets indésirables parfois graves et n'apporte pas toujours d'avantage clinique additionnel.

La décision de prescrire ou non une CT adjuvante aux patientes atteintes de cancer infiltrant de stade précoce est parfois difficile; elle repose sur l'évaluation des avantages et des risques associés. Cette décision est aujourd'hui facilitée par le test d'expression génique Oncotype DX^{MD}, (test ODX), qui mesure, à partir de l'échantillon tumoral, l'expression de 21 gènes, dont 16 sont associés au cancer. Le résultat exprime le risque que la patiente présente une récurrence à distance dans les dix ans suivant la chirurgie et guide la décision du clinicien de recommander ou non une CT adjuvante.

Ce test est effectué aux États-Unis au coût unitaire d'environ 4 240 \$ CA. Il est remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) dans certaines conditions définies dans le cadre de référence de la Direction générale de cancérologie (DGC). Aujourd'hui, le total des dépenses annuelles (environ 4 millions \$ CA) associées à ce test compte pour une large part du budget alloué à toutes les demandes d'analyses de biologie médicale hors Québec.

Après la publication du cadre de référence sur l'utilisation du test ODX, certaines organisations à l'échelle internationale ont mis en doute l'utilité clinique ou la valeur ajoutée de ce test ou en ont limité l'accès à certaines patientes. Dans ce contexte et compte tenu du coût élevé du test, la DGC a demandé à l'INESSS d'évaluer l'utilité clinique du test ainsi que sa valeur ajoutée, puis de mettre à jour le cadre de référence sur son utilisation.

Luc Boileau, M.D., M. Sc. Adm. S., FRCPC
président-directeur général

EN BREF

Le test Oncotype DX^{MD} (ODX) est un test d'expression génique utilisé pour faciliter la décision de prescrire ou non la chimiothérapie (CT) adjuvante à certaines patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant hormonodépendant. Il s'agit d'un test coûteux, effectué exclusivement dans un laboratoire désigné par le fabricant aux États-Unis. Il est remboursé au Québec depuis 2012 dans certaines conditions. À la demande de la Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'INESSS a, avec l'aide d'experts du domaine clinique, évalué l'utilité clinique et la valeur ajoutée du test ODX et a mis à jour les critères d'admissibilité.

Ce test pronostique et prédictif de l'avantage de l'ajout d'une CT entraîne des modifications dans les recommandations de traitement (retrait ou ajout d'une CT) chez environ 30 % des patientes atteintes d'un cancer sans envahissement ganglionnaire chez lesquelles il est prescrit. Ainsi, le test réduirait d'environ 11 % la recommandation de recourir à une CT chez ces patientes. Toutefois, aucune preuve directe n'indique que les modifications de traitement induites par l'obtention du résultat du test ODX améliorent les résultats à long terme des patientes. De plus, comme la preuve actuelle sur la valeur prédictive du test demeure faible, du moins en attendant les résultats potentiellement plus robustes d'études en cours, l'INESSS estime que les décisions cliniques ne devraient pas reposer uniquement sur les résultats de ce test. En effet, l'utilisation du test ODX devrait se limiter aux situations cliniques où la décision de prescrire la CT est difficile à prendre à partir des critères clinicopathologiques (CCP) usuels. Afin de favoriser une utilisation judicieuse du test ODX, l'INESSS propose donc des modifications aux critères d'admissibilité du test ainsi que des changements dans les processus de prescription du test et d'approbation des demandes.

D'abord, l'INESSS considère que le test ODX ne devrait être prescrit qu'à la suite d'une évaluation rigoureuse des avantages et des risques de la CT pour la patiente concernée. Il propose donc que la prescription du test soit toujours faite par le clinicien qui prendra la décision de prescrire ou non une CT adjuvante à la patiente et que cette dernière soit préalablement consultée sur son consentement à recevoir un tel traitement.

Concernant les critères d'admissibilité, l'INESSS suggère d'apporter certaines modifications, notamment un léger resserrement des critères relatifs à certaines patientes dont le pronostic est bon et concernant lesquelles le test est peu susceptible de modifier une recommandation de traitement. Il en va de même pour certaines patientes sélectionnées, dont le pronostic est jugé mauvais.

De plus, l'INESSS propose de faire un suivi de l'utilisation du test à l'échelle provinciale, la mise en place d'un mécanisme de surveillance du respect des critères d'admissibilité ainsi que l'élaboration d'un formulaire uniformisé de requête permettant de recueillir les données clinicopathologiques des patientes pour lesquelles le test est demandé. Ces données et les résultats de ces tests permettraient d'en mesurer la valeur ajoutée dans le contexte clinique québécois.

Finalement, l'INESSS suggère la mise sur pied d'une évaluation prospective de la faisabilité d'utiliser un test immunohistochimique standardisé du marqueur de prolifération Ki67 afin de faciliter la sélection des cas candidats au test ODX. Ce marqueur est utilisé dans certains établissements au Québec et ailleurs pour faciliter la distinction entre les différents sous-types tumoraux du cancer du sein (luminal A et B) guidant ainsi les décisions thérapeutiques.

RÉSUMÉ

Introduction

Environ 6 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année au Québec, dont la majorité sont hormonodépendants. Pour traiter ces types de cancer, une hormonothérapie (HT) est généralement prescrite après la chirurgie afin de réduire le risque de récurrence puis, parfois, une chimiothérapie (CT) adjuvante, lorsque l'on juge que cet ajout apportera un avantage supérieur aux risques encourus. Le test d'expression génique Oncotype DX^{MD} (test ODX), commercialisé en 2004, est venu s'ajouter aux outils disponibles pour aider le clinicien dans cette prise de décision thérapeutique. Ce test, effectué sur l'échantillon tumoral, mesure l'expression de 21 gènes et le résultat, exprimé sous la forme d'un score de récurrence (SR, en anglais Recurrence Score^{MD} ou RS) de 0 à 100, indique le risque individuel de la patiente, c'est-à-dire la probabilité pour elle de présenter une récurrence à distance au cours des dix années suivant la chirurgie.

Le test ODX, effectué exclusivement dans le laboratoire du fabricant aux États-Unis, est remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) dans certaines conditions définies dans un cadre de référence produit en 2012 par la Direction générale de cancérologie (DGC). Compte tenu du coût élevé de ce test et d'un doute soulevé dans la littérature concernant sa valeur ajoutée, la DGC a demandé à l'INESSS d'évaluer l'utilité clinique du test ainsi que sa valeur ajoutée, puis de mettre à jour le cadre de référence sur son utilisation.

Méthodes

Le présent rapport résulte d'une revue exhaustive de la littérature sur la validité et l'utilité cliniques du test ODX dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant de stade précoce, ainsi que sur sa valeur ajoutée par rapport à d'autres outils pronostiques tels que les critères clinicopathologiques (CCP) usuels, le marqueur ki67, les équations Magee, l'Adjuvant! Online (AOL) et l'index pronostique de Nottingham (en anglais Nottingham Prognostic Index ou NPI). De plus, sa validité analytique a été examinée. La littérature scientifique publiée jusqu'à la fin juin 2015 a été considérée. Une veille documentaire a toutefois été réalisée jusqu'au début de décembre 2015. Un seul évaluateur a procédé à la sélection et à l'extraction des données scientifiques. Un comité consultatif ad hoc, composé d'oncologues médicaux, de chirurgiens oncologues, d'épidémiologistes et d'un anatomopathologiste, a été réuni afin d'évaluer les données probantes et de formuler des suggestions en vue de la mise à jour du cadre de référence sur l'utilisation du test ODX.

Résultats

Validité analytique

La preuve de la validité analytique du test ODX est fondée sur un petit nombre d'études réalisées par le fabricant sur un petit nombre d'échantillons. Ces études montrent une fiabilité (répétabilité et reproductibilité intralaboratoire) du test (écart-type ≤ 3 unités de SR). La reproductibilité interlaboratoires n'a toutefois pas été estimée étant donné que le test ne pouvait être effectué dans aucun autre laboratoire que celui désigné par le fabricant. Aucun contrôle de la qualité externe n'a été présenté.

Validité clinique

À l'heure actuelle, deux études rétrospectives menées sur des échantillons archivés dans le contexte d'essais cliniques randomisés (ECR) qui n'étaient pas spécifiquement destinés à l'étude du test (NSABP B-14 et ATAC) ont rapporté que le test ODX a une valeur pronostique significative chez les patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant de stade précoce exprimant les récepteurs d'estrogènes (RE+) et sans envahissement ganglionnaire. La majorité de ces patientes étaient traitées par tamoxifène. Dans l'une des deux études, certaines patientes ménopausées étaient traitées par anastrozole.

De plus, deux études rétrospectives menées sur des échantillons archivés dans le cadre d'ECR qui n'étaient spécifiquement destinés à l'étude du test (SWOG-8814 et ATAC) ont montré qu'un test ODX a une valeur pronostique significative chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein infiltrant de statut RE+ avec envahissement ganglionnaire. Cependant, cette capacité pronostique pourrait se limiter aux cinq premières années du suivi.

Globalement, le niveau de preuve accordé à la validité clinique du test ODX est faible en raison des plans d'étude rétrospectifs, mais des ECR de grande envergure sont présentement en cours et pourront, si les résultats sont concluants, accroître le niveau de la preuve.

Utilité clinique

Aucune étude mesurant l'effet direct de l'utilisation du test ODX sur les résultats cliniques à long terme des patientes (amélioration de la survie, diminution des complications, etc.) n'a été répertoriée. On trouve cependant des preuves indirectes et de qualité moyenne de l'utilité clinique du test ODX. Celui-ci permettrait de repérer des patientes auxquelles la CT apportera un avantage significatif et d'autres auxquelles elle n'apportera aucun avantage. Il permettrait également de modifier les recommandations de traitement et de réduire d'environ 11 % la recommandation de recourir à une CT chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 (résultats très variables concernant les patientes atteintes d'un cancer de stade N1). De plus, il est probable que le test puisse permettre d'améliorer la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement et de diminuer le conflit décisionnel que vivent certaines patientes.

Rôle potentiel d'autres outils pronostiques

Selon des données disponibles, aucun des autres outils pronostiques évalués (marqueur Ki67, équations Magee, AOL, NPI), lorsqu'il est utilisé seul, n'est entièrement équivalent au test ODX, c'est-à-dire qu'il y a toujours une certaine discordance entre les catégories de risque attribuées par les deux outils. Cependant, il arrive que le SR au test ODX soit relativement facile à prévoir par la combinaison de plusieurs CCP usuels, soit le grade histologique, le grade nucléaire, l'index mitotique et le niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RH). Notamment, il semble plutôt rare que le test ODX effectué sur une tumeur ayant, en apparence, un bon pronostic (grade histologique faible et RH fortement exprimés ou indice de prolifération faible) selon les CCP usuels révèle un SR élevé. Il est possible que des outils pronostiques tels que le marqueur Ki67 et les équations Magee puissent aider à mieux sélectionner les patientes nécessitant un test ODX, par exemple en excluant la possibilité qu'une patiente obtienne un SR faible ou élevé susceptible de renverser une décision initiale de traitement. Une validation locale de ces outils, effectuée dans le contexte d'une étude prospective, serait toutefois nécessaire.

Études économiques

Les études économiques canadiennes concluent à un bon rapport coût- efficacité (sur le plan des années de vie gagnées ajustées selon la qualité ou AVAQ) du test ODX, dont les ratios coût- efficacité différentiels (RCED) varient selon les différentes analyses. Les résultats des analyses de sensibilité montrent une probabilité très variable (de 54 % à 100 % selon le modèle) d'obtenir un rapport coût-efficacité en deçà du seuil de 50 000 \$ CA ou 100 000 \$ CA.

Conclusions

Le test ODX est un outil pronostique et prédictif de l'avantage d'ajouter une CT adjuvante au traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, HER2-, RE+ traitées par HT. Le niveau de preuve associé à la valeur prédictive du test demeure toutefois faible en raison des limites méthodologiques des études disponibles. Néanmoins, il semble que l'outil facilite la prise de décision quant à la nécessité de recommander une CT adjuvante aux patientes qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire, en modifiant la recommandation de traitement dans environ 30 % des cas et en réduisant d'environ 11 % la recommandation de recourir à une CT. Toutefois, une meilleure évaluation histopathologique du sous-type tumoral pourrait diminuer cet effet du test ODX. De plus, aucune preuve n'indique actuellement que les changements de décisions de traitement (retrait ou ajout d'une CT) induits par l'obtention du résultat du test ODX améliorent les résultats à long terme des patientes, notamment la survie sans récurrence.

Compte tenu de l'absence d'une autre option, équivalente en tous points au test ODX, l'INESSS est d'avis que ce test a une valeur ajoutée dans certaines circonstances où la prise de décision clinique est difficile. Cependant, le résultat d'un test ODX doit toujours être considéré conjointement avec tous les autres CCP usuels et ne jamais se substituer au jugement du clinicien, notamment en raison de la faiblesse de la preuve sur sa valeur prédictive. De ce fait, il importe que le test soit prescrit uniquement lorsque toute la réflexion sur la pertinence et la faisabilité d'un traitement de CT est faite par un clinicien qui a une bonne compréhension des sous-types moléculaires du cancer du sein. De plus, il est nécessaire que la patiente prenne part à la réflexion menant à la prescription du test afin de favoriser une utilisation judicieuse de ce dernier.

Bien que l'INESSS soit d'avis que le test ODX a une place en tant qu'outil d'aide à la prise de décision clinique dans certains cas de cancer du sein, il estime que son utilisation (prescription et processus d'approbation) nécessite un suivi, notamment en raison de son coût élevé et d'une valeur ajoutée probablement limitée dans certaines circonstances cliniques. Par conséquent, l'INESSS propose un formulaire uniformisé de requête de test ODX, auquel devrait être joint, à titre de référence, le rapport d'anatomopathologie. Les données recueillies sur les caractéristiques de l'ensemble des patientes pour lesquelles le test est demandé et les résultats de ces tests pourront ensuite faire l'objet d'une analyse, au terme de laquelle la révision des critères d'admissibilité ou un guide d'usage optimal pourrait être proposé, si nécessaire.

Critères d'utilisation suggérés:

Concernant l'actualisation du cadre de référence sur l'utilisation du test ODX, l'INESSS, après consultation d'un comité d'experts, conseille à la Direction générale de cancérologie (DGC) :

- de maintenir le remboursement du test ODX accordé aux patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué, de statut RE+ et HER2- sans envahissement

ganglionnaire ou avec microenvahissement (stade N1mi) qui présentent ou dont la tumeur présente l'une des caractéristiques suivantes :

- stade pT1b (> 0,5 cm à 1,0 cm) et soit :
 - grade histologique 2 et RH faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
 - grade histologique 2 et jeune âge (\leq 40 ans),
 - grade nucléaire ou histologique 3, ou
 - indice de prolifération élevé;
- stade pT1c (> 1,0 à 2,0 cm) et soit :
 - grade 1 et RH faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
 - grade 1 et jeune âge (\leq 40 ans),
 - grade 1 et indice de prolifération élevé, ou
 - grade histologique 2 ou 3;
- stade pT2 (> 2,0 cm à 5,0 cm) et soit :
 - grade histologique 1 ou 2, ou
 - grade histologique 3 et RP \geq 20 %;
- de rendre non admissibles au test :
 - les femmes ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique sans facteurs défavorables,
 - les patientes atteintes de carcinome tubulaire ou adénoïde kystique,
 - les patientes âgées de plus de 80 ans, et
 - les patientes qui ne recevront pas d'HT adjuvante (tamoxifène ou IA).

L'INESSS suggère également :

- la mise sur pied d'un suivi de l'utilisation du test ODX et des résultats associés ainsi que d'un mécanisme de surveillance du respect des critères d'admissibilité;
- la création d'un formulaire uniformisé de requête de test ODX (voir à la fin du document);
- l'imposition de la directive selon laquelle le test doit obligatoirement être prescrit par le clinicien qui prendra la décision d'entreprendre ou non une CT;
- le renforcement de la directive selon laquelle la patiente doit être consulté sur l'option de recourir à une CT adjuvante avant la prescription du test ODX.

SUMMARY

Use of the Oncotype DX[®] test for therapeutic decision-making in the context of treating invasive breast cancer

Introduction

Approximately 6 000 new cases of breast cancer are diagnosed in Québec each year, most of which are hormone-dependent. To treat this type of cancer, hormonal therapy (HT) is generally prescribed after surgery to reduce the risk of recurrence, sometimes with adjuvant chemotherapy (CT) when the benefit of adding it is considered to outweigh the risks involved. The Oncotype DX[®] (ODX) gene expression test, which came on the market in 2004, joined the available tools for helping clinicians in this therapeutic decision-making. The test, which is performed on a tumour sample, measures the expression of 21 genes, and the result, expressed as a Recurrence Score[®] (RS) between 0 and 100, indicates the patient's individual risk, that is, the probability that she will experience a distant recurrence during the 10 years following surgery.

The ODX test, which is performed only in the manufacturer's laboratory in the United States, is covered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) in certain conditions defined in terms of reference drafted by the Direction générale de cancérologie (DGC). Given the high cost of this test and questions raised about its value-added in the literature, the DGC asked INESSS to assess the test's clinical utility and value-added and to then update the terms of reference for its use.

Methods

This report stems from an exhaustive review of the literature on the clinical validity and utility of the ODX test in the context of treating early-stage invasive breast cancer and on its value-added in relation to other prognostic tools, such as the standard clinicopathological parameters (CPPs), the Ki67 marker, Magee equations, Adjuvant! Online (AOL) and the Nottingham Prognostic Index (NPI). Its analytical validity was examined as well. The scientific literature published up to the end of June 2015 was considered, although a literature watch was conducted up to early December 2015. A single evaluator selected and mined the scientific data. An ad hoc advisory committee consisting of medical and surgical oncologists, epidemiologists and an anatomical pathologist was formed to evaluate the evidence and develop suggestion for updating the terms of reference for the use of the ODX test.

Results

Analytical validity

The analytical validity evidence for the ODX test is based on a small number of studies conducted by the manufacturer on a small number of samples. These studies found the test to be reliable (intra-laboratory repeatability and reproducibility) (standard deviation $3 \leq RS$ units). Inter-laboratory reproducibility was, on the other hand, not assessed, given that the test could not be performed in any laboratory other than that designated by the manufacturer. No external quality control was presented.

Clinical validity

To date, two retrospective studies involving samples archived in randomized clinical trials (RCTs) and that were not specifically intended for the purpose of studying the ODX test (NSABP-B-14 and ATAC) reported that it has significant prognostic value in patients with early-stage, node-negative, estrogen receptor-positive (ER+) invasive breast cancer. Most of these patients were treated with tamoxifen. In one of the studies, certain postmenopausal patients were treated with anastrozole.

Furthermore, two retrospective studies involving samples archived in RCTs and that were not specifically intended for the purpose of studying the ODX test (SWOG-8814 and ATAC) showed that it has significant prognostic value in postmenopausal patients with node-positive, ER+ invasive breast cancer. However, this prognostic ability might be limited to the first five years of follow-up.

Overall, the assigned level of evidence for the clinical validity of the ODX test is low because of the retrospective study designs, but large RCTs are presently underway and may, if the results are conclusive, increase the level of evidence.

Clinical utility

No study measuring the direct impact of using the ODX test on patient's long-term clinical outcomes (improvement in survival, decrease in complications, etc.) was identified. There is, however, average-quality indirect evidence of the test's clinical utility. It seems to be able to identify patients in whom CT will confer a significant benefit and others in whom it will not confer any benefit, and to modify treatment recommendations and reduce by approximately 11 % the recommendation to use CT in patients with stage N0 breast cancer (the results concerning patients with stage N1 are highly variable). In addition, the test can probably improve the clinician's confidence in his/her treatment recommendation and reduce the decisional conflict experienced by some patients.

Potential role of other prognostic tools

According to the available data, when used alone, none of the other prognostic tools evaluated (the Ki67 marker, Magee equations, AOL or NPI) is fully equivalent to the ODX test. In other words, there is always certain discordance between the risk categories defined by the two tools. However, the ODX test score can be predicted relatively easily by combining several standard CPPs, namely, the histological grade, the nuclear grade, the mitotic index and the level of hormone receptor (HR) expression. In fact, it seems fairly rare for an ODX test performed on a tumour with a seemingly good prognosis based on standard CPPs (a low histological grade and strong HR expression or a low proliferation index) to show a high RS. Prognostic tools such as the Ki67 marker and Magee equations may help better select patients requiring an ODX test, for example, by ruling out the possibility that a patient will obtain a low or high RS that could result in the reversal of an initial treatment decision. Local validation of these tools in the context of a prospective study would, however, be necessary.

Economic studies

The Canadian economic studies conclude that the ODX test has a good cost-effectiveness ratio (in terms of quality-adjusted life-years, or QALY), its differential cost-effectiveness ratios (ICERs) varying according to the different analyses. The results of the sensitivity analyses show a very highly variable probability (54 to 100 %, depending on the model) of obtaining a cost-effectiveness ratio below the cutoff point of CAD\$50,000 or CAD\$100,000.

Conclusions

The ODX test is a prognostic and predictive tool of the benefit of adding adjuvant CT to treatment in patients with early-stage, HER2-/ER+ breast cancer treated with HT. The level of evidence for the test's predictive value is, however, low because of the methodological limitations of the available studies. Nonetheless, it seems that this tool facilitates decision-making regarding the need to recommend adjuvant CT in node-negative patients by modifying the treatment recommendation in about 30 % of the cases and reducing by about 11 % the recommendation to use CT. However, a better histopathological evaluation of the tumour subtype could diminish this effect of the ODX test. Furthermore, there is presently no evidence indicating that treatment decision changes (withdrawing or adding CT) based on the result of the ODX test improves patient's long-term outcomes, in particular, recurrence-free survival.

Since there is no alternative that is fully equivalent to the ODX test, INESSS considers that this test has value-added in certain circumstances where clinical decision-making is difficult. However, the result of an ODX test should always be considered together with all the other standard CPPs and never replace the clinician's judgment, especially because of the weakness of the evidence for its predictive value. Consequently, it is important that the test be ordered only after the appropriateness and feasibility of CT have been thought through by a clinician who has a good understanding of the molecular subtypes of breast cancer. Furthermore, to promote the judicious use of the test, the patient should participate in this deliberation that leads to the test being ordered.

Although INESSS considers that the ODX test has a role to play as a clinical decision-making tool in certain breast cancer cases, it feels that its use (ordering and the approval process) needs to be monitored, especially because of its high cost and because its value-added is probably limited in certain clinical circumstances. Consequently, INESSS proposes a standardized ODX test requisition form, to which the anatomical pathology report should be attached for perusal. The data gathered on the characteristics of all the patients in whom the test is ordered and the results of these tests could then be analyzed, after which a review of the eligibility criteria or an optimal usage guide could be proposed, if necessary.

Regarding the updating of the terms of reference for the use of the ODX test, INESSS, after consulting an expert panel, advice that the Direction générale de cancérologie (DGC):

- maintain the coverage of the ODX test granted to patients with newly diagnosed HER2-/ER+ invasive breast cancer with no lymph node involvement or with micrometastases only (stage N1mi) who present with or whose tumour presents with one of the following characteristics:
 - Stage pT1b (> 0.5 cm to 1.0 cm) and:
 - A histological grade of 2 and weak HR expression (ERs < 80% or PRs < 20%),
 - A histological grade of 2 and young age (\leq 40 years),
 - A nuclear or histological grade of 3, or
 - A high proliferation index;
 - Stage pT1c (> 1.0 to 2.0 cm) and:
 - Grade 1 and weak HR expression (ERs < 80% or PRs < 20%),
 - Grade 1 and young age (\leq 40 years),
 - Grade 1 and a high proliferation index, or
 - A histological grade of 2 or 3;

- Stage pT2 (> 2.0 cm to 5.0 cm) and:
 - A histological grade of 1 or 2, or
 - A histological grade of 3 and PRs \geq 20%;
- make the following ineligible for the test:
 - Postmenopausal women with classical lobular carcinoma with no unfavourable factors,
 - Patients with adenoid cystic or tubular carcinoma,
 - Patients over the age of 80 years, and
 - Patients who will not receive adjuvant HT (tamoxifen or AIs).

INESSS also suggest:

- Monitoring the use of the ODX test and ODX test results and creating a mechanism for monitoring adherence to the eligibility criteria;
- Creating a standardized ODX test requisition form (see the end of this notice);
- Issuing a directive stating that the test must be ordered by the clinician who will make the decision to initiate or not initiate CT;
- Strengthening the directive stating that the patient must be consulted about the option of using adjuvant CT before the ODX test is ordered.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AC+T	doxorubicine (Adriamycine) et cyclophosphamide, suivi de paclitaxel (Taxol)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis)
AOL	Adjuvant! Online
ARN	acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
AVAQ	années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité
\$ CA	dollar canadien
CAF	cyclophosphamide, doxorubicine (Adriamycine) et fluorouracile
CCO	Cancer Care Ontario
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHAUR	Centre hospitalier affilié universitaire régional
CHU	centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal
CISSS	centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
cm	centimètre
CMF	cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile
CT	chimiothérapie
CT+HT	chimiothérapie plus hormonothérapie
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DGC	Direction générale de cancérologie
DQC	Direction québécoise de cancérologie
ECR	essai clinique randomisé
EGAPP	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	évaluation des technologies de la santé
EWG	EGAPP Working Group (États-Unis)
FACT	<i>functional assessment of cancer therapy</i>

FEC+D	fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide, suivi de docétaxel
GEOQ	Groupe d'étude en oncologie du Québec
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i> (en français, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)
HER2+	HER2 positif
HER2-	HER2 négatif
HT	hormonothérapie
IC	intervalle de confiance
IHC	immunohistochimie
IHC4	immunohistochimie de 4 marqueurs (RE, RP, HER2 et Ki67)
IMPAKT	IMProving care And Knowledge through Translational research
INCa	Institut national du cancer (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MAS	Medical Advisory Secretariat (Ontario, Canada)
MF	méthotrexate et fluorouracile
mm	millimètre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
N+	présence d'envahissement ganglionnaire
N0	absence d'envahissement ganglionnaire
N1	envahissement de 1 à 3 ganglions
N1mi	présence de micrométastases
N2	envahissement de ≥ 4 ganglions
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
NPI	Nottingham Prognostic Index (en français, index pronostique de Nottingham)
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (États-Unis)
ODX	Oncotype DX ^{MD}
p	valeur de p
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
pN0	absence d'envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie
pN1	envahissement de 1 à 3 ganglions à l'anatomopathologie
pT1b	tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 0,5 cm, sans excéder 1 cm à l'anatomopathologie

pT1c	tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 1 cm, sans excéder 2 cm à l'anatomopathologie
pT2	tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm à l'anatomopathologie
R.-U.	Royaume-Uni
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCED	ratio coût-efficacité différentiel
RE	récepteurs d'estrogènes
RE+	récepteurs d'estrogènes positifs
RE-	récepteurs d'estrogènes négatifs
RH	récepteurs hormonaux
RH+	récepteurs hormonaux positifs
RH-	récepteurs hormonaux négatifs
RP	récepteurs de la progestérone
RP+	récepteurs de la progestérone positifs
RP-	récepteurs de la progestérone négatifs
RRI	rapport des risques instantanés
RS	Recurrence Score ^{MD}
RT-PCR	réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse
SR	score de récidence
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
SWOG	Southwest Oncology Group
T1	tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins
T2	tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm
T3	tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 5 cm
T4	tumeur de n'importe quel diamètre envahissant directement la paroi thoracique, la peau (ulcérations ou nodules cutanés) ou les deux
TAILORx	Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx)
TC	Taxotere et cyclophosphamide
TNM	Tumor (T), Nodes (N) et Metastasis (M)
TransATAC	Cohorte de recherche translationnelle de l'essai ATAC
UPMC	University of Pittsburgh Medical Center

INTRODUCTION

Au Québec, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, soit environ 6 000 nouveaux cas par année. La majorité de ces cancers sont hormonodépendants, c'est-à-dire que leur croissance est favorisée par les hormones. Ces tumeurs, qui expriment des récepteurs hormonaux (RH) à la surface de leurs cellules (récepteurs nucléaires), sont généralement traitées par hormonothérapie (HT) adjuvante, une thérapie qui améliore la survie et diminue les récives. La chimiothérapie (CT) adjuvante a également montré une efficacité, mais elle n'est pas offerte de routine parce qu'elle ne permet d'apporter un avantage clinique additionnel qu'à certaines patientes atteintes d'un cancer infiltrant de stade précoce, sans envahissement ganglionnaire, exprimant les récepteurs d'estrogènes (RE). La CT est donc offerte seulement à la suite d'une analyse des risques et des avantages, afin d'éviter d'exposer inutilement des patientes à des effets indésirables.

Le défi que pose le traitement d'un cancer infiltrant du sein RH+ de stade peu avancé réside donc dans la sélection des patientes pour lesquelles une CT adjuvante est indiquée ou non. Antérieurement, seuls les critères clinicopathologiques (CCP) usuels (âge, taille tumorale, type et grade histologiques, statut RH, statut HER2, etc.) permettaient de guider cette décision. Aujourd'hui, plusieurs tests d'expression génique, aussi appelés tests multigènes, ont été élaborés pour assister le clinicien dans ce processus décisionnel parfois difficile.

L'Oncotype DX^{MD} Breast Cancer Assay (test ODX), mis au point par Genomic Health, Inc. aux États-Unis, est le test d'expression génique (aussi appelée « signature moléculaire ») le plus utilisé dans le contexte du traitement du cancer du sein. Ce test permet de quantifier, à partir du tissu tumoral, le niveau d'expression de 21 gènes¹. Le résultat, exprimé sous la forme d'un score de récive (SR, en anglais Recurrence Score^{MD} ou RS), indique le risque que la patiente présente une récive à distance dans les dix ans suivant la chirurgie. Ce score serait également prédictif de l'avantage à tirer de l'ajout d'une CT adjuvante et permettrait ainsi d'aider la prise de décision relative à ce traitement.

Le test ODX est effectué exclusivement dans le laboratoire de référence du fabricant, en Californie, au coût d'environ 4 240 \$ CA. Les cliniciens québécois qui désirent prescrire ce test à leurs patientes doivent souscrire à un mécanisme d'autorisation de remboursement auprès d'un établissement désigné. Pour être acceptée, leur demande doit satisfaire à des critères bien définis dans un cadre de référence.

En effet, en 2012, la Direction québécoise de cancérologie (DQC) a établi, en collaboration avec des experts du domaine, des conditions générales permettant d'encadrer l'utilisation du test ODX. Ce cadre de référence, fondé sur la littérature scientifique et l'expérience clinique, était appelé à évoluer en fonction des nouvelles données disponibles. Or, depuis son élaboration, certaines grandes organisations ont mis en doute l'utilité clinique ou la valeur ajoutée de ce test coûteux ou en ont limité l'accès à certaines patientes. Devant ce constat et compte tenu du fait que le test ODX représente près du tiers du budget provincial des demandes d'analyses de biologie médicale hors Québec, la DQC² a demandé à l'INESSS de revoir la littérature récente sur

¹ La technique utilisée est une RT-PCR (réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) en temps réel. L'échantillon est le tissu tumoral fixé et inclus en paraffine; 16 des 21 gènes sont associés au cancer du sein et 5 sont des gènes de référence.

² Devenue Direction générale de cancérologie (DGC) le 7 décembre 2015.

l'utilité clinique du test ODX et de proposer les éléments structurant lui permettant la mise à jour de son cadre de référence.

Le présent document expose donc les résultats d'une revue exhaustive de la littérature sur la validité et l'utilité cliniques du test ODX dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant et sur les solutions de rechange ou les options complémentaires facilement accessibles par les cliniciens. Des suggestions en vue de la mise à jour du cadre de référence sur l'utilisation du test y sont également formulées.

1 LE TEST ONCOTYPE DX^{MD} ET LA DÉCISION D'OFFRIR UNE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

1.1 Test Oncotype DX^{MD}

Le test Oncotype DX^{MD} Breast Cancer Assay (appelé « test ODX » dans le reste du document) est un test d'expression génique qui a été mis au point et commercialisé en 2004 par la compagnie Genomic Health, Inc., située à Redwood City en Californie (États-Unis). Ce test consiste en une réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) qui quantifie, à partir d'un tissu tumoral fixé et inclus en paraffine, l'acide ribonucléique messager (ARNm) de 21 gènes (16 gènes spécifiques au cancer et 5 gènes de référence, voir le tableau 1). Ces 21 gènes ont été sélectionnés parmi 250 gènes « candidats », après l'analyse des résultats préliminaires de 3 études indépendantes regroupant 447 patientes [Cobleigh *et al.*, 2003; Esteban *et al.*, 2003; Paik *et al.*, 2003]. Les gènes de prolifération (y compris *Ki67*) constituent le groupe de gènes qui a le plus de poids dans l'algorithme qui constitue le test.

Tableau 1 Liste des gènes du test d'expression génique Oncotype DX^{MD} et poids dans le calcul du score de récurrence

CATÉGORIE DE GÈNES	GROUPE DE GÈNES	LISTE DES GÈNES	POIDS*
SPÉCIFIQUES AU CANCER	Prolifération	<i>Survivin; KI67; MYBL2; CCNB1; STK15</i>	+ 1,04
	Envahissement	<i>MMP11; CTSL2</i>	+ 0,10
	HER2	<i>GRB7; HER2</i>	+ 0,47
	Estrogène	<i>ER; PGR; BCL2; SCUBE2</i>	- 0,34
	Autres	<i>GSTM1</i> <i>CD68</i> <i>BAG1</i>	- 0,08 + 0,05 - 0,07
RÉFÉRENCE	Référence	<i>ACTB; GAPDH; GUS; RPLPO; TFRC</i>	s. o.

Abréviations : HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; s. o. : sans objet

D'après Paik et ses collègues [2004]

Note : Les gènes de référence servent à vérifier l'intégrité de l'ARN et à normaliser les niveaux d'expression.

* Poids des gènes dans le calcul du SR [Habel *et al.*, 2006]; un (+) indique qu'une augmentation de l'expression du gène ou du groupe de gènes est associée à une augmentation du SR, et un (-) indique qu'une diminution de l'expression est associée à une diminution du SR.

Le résultat du test est exprimé sous la forme d'un score de récurrence (SR) de 0 à 100 qui reflète le risque individuel d'une patiente de présenter une récurrence de cancer à distance dans les dix années suivant la chirurgie. Une patiente est considérée à **risque faible (SR < 18)**, **intermédiaire (SR de 18 à 30)** ou **élevé (SR ≥ 31)** selon le résultat obtenu. Les seuils de ces catégories ont été déterminés à partir des résultats de l'essai NSABP B-20 [Paik *et al.*, 2004]. Le SR ainsi obtenu peut guider le clinicien dans la décision de recommander ou non une CT adjuvante.

Un échantillon tumoral est envoyé au laboratoire de référence du fabricant aux États-Unis. L'obtention du résultat du test nécessite environ 10 jours ouvrables. En plus du SR, le rapport du test (voir l'exemple donné dans l'annexe A) fournit des résultats quantitatifs (scores) relatifs aux

trois marqueurs suivants : les récepteurs d'estrogènes (RE), les récepteurs de la progestérone (RP) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

Le test a été initialement élaboré en fonction des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant exprimant les RE et sans atteinte ganglionnaire. Le fabricant a maintenant validé et étendu l'indication du test à certaines patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+). En pratique, le test est surtout utilisé chez les patientes atteintes d'une tumeur RE+, HER2-, de stade N0 (absence d'envahissement ganglionnaire) ou N1mi (présence de micrométastases³), soit dans les cas où l'indication d'une CT est plus incertaine.

Au Canada, le test est remboursé dans six provinces selon des critères qui diffèrent d'une province à une autre (voir la section 7.2). Au Québec, il est actuellement remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) lorsque l'ensemble des conditions suivantes sont réunies : 1) cancer du sein infiltrant; 2) stade pT1b⁴ et caractéristiques défavorables (grade histologique 2 ou 3, grade nucléaire élevé, envahissement vasculaire), pT1c ou pT2; 3) statut RH positif; 4) statut HER2 négatif; et 5) stade pN0. Le cadre de référence publié en 2012 mentionne également que le test ne doit pas servir à orienter une décision concernant un traitement néoadjuvant et qu'il ne sera pas remboursé dans les cas où la CT adjuvante n'est pas considérée ou si la patiente refuse ce traitement [DQC, 2012].

1.2 Indications d'une CT adjuvante dans le traitement du cancer du sein

1.2.1 Lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network

Selon les lignes directrices du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la CT adjuvante n'est pas recommandée pour traiter les petites tumeurs infiltrantes sans envahissement ganglionnaire mesurant jusqu'à 0,5 cm [NCCN, 2015]. En présence d'une tumeur mesurant plus de 0,5 cm, caractérisée par l'absence d'un envahissement ganglionnaire, un statut RH+ et un statut HER2-, on recommande une HT et l'option d'une CT. On reconnaît toutefois que l'avantage d'ajouter une CT peut être relativement faible pour les patientes qui sont atteintes de ce type de tumeur. Le NCCN considère le test ODX comme une option qui peut aider à estimer le risque de récurrence et à prédire l'avantage de l'ajout d'une CT. Cependant, il souligne que le résultat du test ODX devrait servir à la prise de décision uniquement dans le contexte où d'autres éléments de stratification du risque individuel d'une patiente sont présents. Les CCP défavorables incluent l'envahissement lymphovasculaire et un grade nucléaire ou histologique élevé.

Les patientes présentant un envahissement ganglionnaire (stade N+) sont le plus souvent des candidates pour la CT et, si la tumeur est hormonodépendante (statut RH+), pour l'ajout d'une HT. Le NCCN considère depuis peu le test ODX comme une option servant à guider la décision d'ajouter une CT à une HT chez les patientes qui présentent de un à trois ganglions lymphatiques positifs (stade N1).

³ Métastases dont le diamètre est supérieur à 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais inférieur ou égal à 2,0 mm

⁴ La classification TNM du cancer du sein (7^e classification) est fournie dans l'annexe B.

1.2.2 Consensus du comité d'experts de la conférence internationale St. Gallen 2015

Le consensus du comité d'experts de la 14^e St. Gallen International Breast Cancer Conference propose de classer les cancers du sein parmi de grands groupes « cliniquement utiles », c'est-à-dire qui permettent d'établir une distinction entre les patientes qui recevront des traitements particuliers (HT, CT, thérapie anti-HER2) et celles qui n'en recevront pas [Coates *et al.*, 2015]. Ces groupes sont établis à partir des tests immunohistochimiques et d'hybridation in situ.

Tableau 2 Classification des cancers du sein axée sur le traitement proposée lors de la 14^e conférence internationale de St. Gallen [Coates *et al.*, 2015]

CLASSIFICATION DES CANCERS AXÉE SUR LE TRAITEMENT			THÉRAPIES SYSTÉMIQUES RECOMMANDÉES
RH+*et HER2-	Sous-type luminal A (valeur élevée des RH, faible prolifération, faible charge tumorale)	<ul style="list-style-type: none"> • Pronostic favorable à un test moléculaire multigènes (si disponible) • Valeur élevée des RE et RP et Ki67 clairement faible[†] • Stade N0 ou N1 (0 à 3 ganglions positifs) • Stade T1 ou T2 	HT seule; considérer la CT si ≥ 4 ganglions positifs (stade N2)
	Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Pronostic « intermédiaire » à un test moléculaire multigènes (si disponible)[‡] 	L'incertitude persiste au sujet du degré de risque et de la sensibilité aux thérapies cytotoxiques et hormonales.
	Sous-type luminal B (RH faiblement positifs, prolifération élevée, grande charge tumorale)	<ul style="list-style-type: none"> • Pronostic défavorable à un test moléculaire multigènes (si disponible) • RE et RP faiblement exprimés et Ki67 élevé[†] • Stade ≥ N2 • Grade histologique 3 • Envahissement lymphovasculaire important • Stade T3 	HT et CT cytotoxiques dans de nombreux cas; les facteurs appuyant l'omission de la CT : bon résultat à un test moléculaire multigènes
RH+ et HER2+			CT + anti-HER2 + HT
RH- et HER2+			CT + anti-HER2
Résultat « triple négatif » (RE-, RP- et HER2-)			CT cytotoxique

Abréviations : CT : chimiothérapie; HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; HT : hormonothérapie; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; N2 : envahissement de 4 ganglions ou plus; RE : récepteurs d'estrogènes; RH : récepteurs hormonaux; RP : récepteurs de la progestérone; T1 : tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins; T2 : tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm; T3 : tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 5 cm

Note : Concernant la définition des différents stades, le lecteur peut consulter le tableau B-1 de l'annexe B.

* Niveau d'expression des RE et/ou des RP ≥ 1 %; des valeurs de RE de 1 % à 9 % sont considérées comme équivoques. Ainsi, une HT seule ne peut être recommandée uniquement en raison du fait que les patientes présentent ces valeurs.

† L'indice Ki67 doit être interprété à la lumière des valeurs de laboratoire locales: par exemple, si un laboratoire a une médiane d'indice Ki67 de 20 % chez les patients RE+, des valeurs ≥ 30 % pourraient être considérées comme étant clairement élevées et celles de ≤ 10 %, comme étant clairement faibles.

‡ Les tests moléculaires multigènes ne signalent pas tous un score intermédiaire.

Concernant les cancers RH+ et HER2+, les cancers RH- et HER2+ et les cancers « triples négatifs » (RE-, RP- et HER2-), le traitement est rarement controversé et la CT est indiquée (voir le tableau 2). L'incertitude concernant le traitement optimal se pose le plus souvent dans le cas des patientes atteintes d'un cancer luminal de type RH+ HER2- (voir la partie ombragée dans le tableau 2), parce que la réponse de ces cancers aux thérapies hormonales et cytotoxiques n'est pas homogène. Parmi ce groupe, on distingue les cancers de sous-type luminal A (en anglais *luminal A-like*) (fortement hormonosensible, faible prolifération et bon pronostic) et les cancers de sous-type luminal B (en anglais *luminal B-like*) (moins hormonosensible, prolifération élevée, moins bon pronostic). Cette distinction peut se faire par des tests immunohistochimiques qui évaluent les marqueurs RE, RP et Ki67, bien que l'utilisation du marqueur Ki67 exige la connaissance des valeurs de référence du laboratoire local^{5, 6}. Elle peut aussi se faire par des tests moléculaires multigènes tels que le test ODX, mais une forte majorité d'experts croit que les tests moléculaires ne sont pas absolument nécessaires [Coates *et al.*, 2015].

Le consensus d'experts indique que les cancers de sous-type luminal A répondraient moins bien à la CT et que l'HT suffirait généralement. La majorité des experts n'ajouterait pas de CT chez ces patientes uniquement en raison d'un stade T, d'un envahissement lymphovasculaire ou d'un envahissement de un à trois ganglions lymphatiques. En revanche, les cancers de sous-type luminal B requièrent souvent l'ajout d'une CT, mais pas toujours [Coates *et al.*, 2015]. La majorité des experts omettrait la CT si une patiente atteinte d'une tumeur de sous-type luminal B présentait un risque faible à un test d'expression génique tel que le test ODX. Par contre, les patientes qui présentent des caractéristiques défavorables, dont la présence d'un stade T4, un indice Ki67 élevé, une faible expression des RH ou l'envahissement d'au moins quatre ganglions lymphatiques, même si les résultats d'un test moléculaire multigènes sont favorables, pourraient courir un risque suffisamment élevé pour justifier une CT [Coates *et al.*, 2015].

1.3 Autres outils pronostiques dans le contexte du cancer du sein

Outre les CCP et le test ODX, des outils peu coûteux ou gratuits peuvent aider à évaluer le pronostic d'une patiente atteinte d'un cancer du sein. Parmi ceux-ci, le marqueur de prolifération Ki67, les équations Magee, l'Adjuvant! Online (AOL) et l'index pronostique de Nottingham (NPI) seront décrits dans les sections suivantes.

1.3.1 Marqueur de prolifération Ki67

Ki67 est une protéine nucléaire qui est exprimée au cours de la mitose (division cellulaire) et qui n'est pas exprimée lorsque la cellule est quiescente (en phase de non-division). On l'utilise comme marqueur de prolifération. Celui-ci fait d'ailleurs partie des gènes évalués dans le test ODX. Le test immunohistochimique du marqueur Ki67 (marquage du tissu tumoral à l'aide d'un anticorps monoclonal MIB-1) permet d'évaluer la proportion de cellules en mitose. Cette fraction, rapportée en pourcentage, est l'indice Ki67 [Baxter *et al.*, 2015].

Une méta-analyse rapporte que l'indice Ki67 est un marqueur de la survie sans maladie et de la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade peu avancé, avec ou sans

⁵ Par exemple, si un laboratoire a une médiane d'indice Ki67 de 20 % chez les patientes de statut RE+, des valeurs ≥ 30 % pourraient être considérées comme étant clairement élevées et celles de ≤ 10 %, comme étant clairement faibles. Une majorité d'experts étaient prêts à accepter une valeur de seuil de Ki67 dans l'intervalle de 20 % à 29 % pour distinguer les cancers de sous-type luminal B [Coates *et al.*, 2015].

⁶ On reconnaît toutefois que les tests immunohistochimiques ne mesurent pas exactement les vrais sous-types moléculaires intrinsèques [Coates *et al.*, 2015].

envahissement ganglionnaire [De Azambuja *et al.*, 2007]. De plus, la capacité significative à prédire l'avantage d'une CT cytotoxique chez des patientes atteintes d'une tumeur de sous-type luminal B HER2- a été rapportée [Criscitello *et al.*, 2014].

La mesure du Ki67 par immunohistochimie (IHC) a été adoptée par de nombreux groupes de cliniciens [Dowsett *et al.*, 2011], particulièrement en Europe. Au Québec, le test du marqueur Ki67 ne compte pas parmi ceux utilisés de routine dans les laboratoires à des fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein, comme le sont les marqueurs RE, RP et HER2.

Malgré la bonne reproductibilité interobservateurs du test Ki67, une variabilité interlaboratoires a été rapportée [Polley *et al.*, 2013; Mengel *et al.*, 2002]. En 2011, l'International Ki67 in Breast Cancer Working Group a proposé des recommandations concernant l'analyse, le rapport des résultats et l'utilisation du marqueur Ki67 qui devraient permettre de réduire la variabilité interlaboratoires et améliorer la comparabilité des résultats entre les études [Dowsett *et al.*, 2011].

1.3.2 Équations Magee

Les équations Magee sont des algorithmes (modèles) spécialement élaborés en vue d'estimer le SR au test ODX à partir de données histopathologiques et immunohistochimiques. Une première équation (originale⁷) a été conçue par Flanagan et ses collègues [2008] du Magee-Womens Hospital du University of Pittsburgh Medical Center (UPMC) aux États-Unis. Par la suite, 3 autres équations Magee (n° 1, n° 2, n° 3) ont été élaborées à partir d'une banque de données de plus de 800 patientes du même hôpital qui ont obtenu un test ODX (de 2004 à 2009) à la demande d'oncologues. Ces trois dernières équations reposent sur différentes combinaisons de variables histopathologiques et le choix de l'équation est fait en fonction de la disponibilité des données, à savoir :

- **équation n° 1** : score de Nottingham (3 à 9), indice ki67 (0 à 100), taille tumorale (en cm), RE (score H: 0 à 300), RP (score H: 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif)
- **équation n° 2** : score de Nottingham (3 à 9), taille tumorale (en cm), RE (score H: 0 à 300), RP (score H: 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif)
- **équation n° 3** : indice ki67 (0 à 100), RE (score H: 0 à 300), RP (score H: 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif).

Ces trois équations Magee sont accessibles gratuitement sur le site Web⁸ du Département d'anatomopathologie du UPMC. Il suffit de saisir les variables demandées et les scores sont automatiquement calculés. Le résultat est exprimé sous la forme d'un score sur une échelle de 0 à 100, comme le SR du test ODX.

1.3.3 Adjuvant! Online

Le logiciel gratuit Adjuvant! Online (AOL)⁹ version 8.0 permet d'estimer le risque de récurrence et de décès à dix ans des patientes atteintes du cancer du sein et l'effet d'un traitement systémique

⁷ Équation Magee originale : score de récurrence = 13,424 + 5,420 (grade nucléaire) + 5,538 (index mitotique) – 0,045 (RE score H) – 0,030 (RP score H) + 9,486 (0 dans le cas d'un statut HER2 négatif ou équivoque et 1 dans le cas d'un statut positif).

⁸ University of Pittsburgh Medical Center (UPMC). Estimating Oncotype DX® Recurrence Score (Magee Equations) [site Web]. Disponible à : <http://path.upmc.edu/onlineTools/MageeEquations.html>.

⁹ Logiciel Adjuvant! Online accessible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.adjuvantonline.com/>.

adjuvant (CT et/ou HT) sur son pronostic [INCa, 2012; Ravdin *et al.*, 2001]. Le clinicien doit indiquer l'âge de la patiente, la présence d'affections concomitantes, la taille tumorale, le grade tumoral, le statut des RE ainsi que le nombre de ganglions axillaires envahis. La version 8.0 de l'outil ne tient pas compte du statut HER2 ni du niveau d'expression des RH. L'usage est réservé aux cliniciens qui traitent des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant unicentrique, unilatéral, sans métastase et sans maladie résiduelle après le traitement locorégional. Compte tenu des limites de l'outil et de la disponibilité du test ODX, l'utilisation de ce dernier est occasionnelle dans la pratique au Québec.

Avant la finalisation du présent document, le logiciel AOL n'était plus accessible¹⁰ à partir du site Web Adjuvant! Online, où la page d'accueil indique qu'une mise à jour de l'interface et de l'algorithme sont en cours, que de nouveaux renseignements importants sur l'efficacité des options de traitement adjuvant sont nécessaires et que ceux-ci seront intégrés à l'algorithme.

1.3.4 Index pronostique de Nottingham

L'index pronostique de Nottingham (NPI, sigle de la désignation en anglais Nottingham Prognostic Index qui sera utilisé dans le reste du document) est un autre outil pronostique d'aide à la décision dans le contexte du cancer du sein. Le calcul du NPI repose sur les trois CCP suivants : la taille tumorale, le grade tumoral et le nombre de ganglions envahis. Le calcul de l'indice se fait simplement en additionnant le grade (1, 2 ou 3), le score relatif à l'envahissement ganglionnaire (négatif = 1; 1 à 3 ganglions envahis = 2; > 3 ganglions envahis = 3) et 0,2 fois la taille tumorale exprimée en centimètres (cm). Il permet au clinicien de classer les patientes dans 3 grands groupes selon leur pronostic de survie à 10 ans : bon pronostic (NPI < 3,4), pronostic modéré (3,4 < NPI < 5,4) et mauvais pronostic (NPI > 5,4) [Ward *et al.*, 2013]. Plus récemment, une classification en 6 catégories plus distinctives a été proposée : excellent (NPI de 2,08 à 2,4), bon (NPI de 2,42 à 3,4), modéré 1 (NPI de 3,42 à 4,4) modéré 2 (NPI de 4,42 à 5,4), mauvais (NPI de 5,42 à 6,4) et très mauvais pronostic (NPI de 6,5 à 6,8) [INCa, 2012; Blamey *et al.*, 2007]. Cet outil a été élaboré en 1982 au Royaume-Uni à partir d'une étude rétrospective menée sur 387 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable et validé sur plusieurs populations indépendantes [INCa, 2012; Galea *et al.*, 1992].

Les lignes directrices fondées sur le NPI sont utilisées, notamment dans certaines parties du Royaume-Uni, pour éclairer les décisions sur la CT adjuvante [Ward *et al.*, 2013]. D'ailleurs le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni fonde la recommandation nationale sur l'utilisation du test ODX en partie sur cet outil qui permet de repérer, parmi les patientes atteintes d'un cancer de stade NO et de statuts RE+ et HER2-, celles qui sont à risque intermédiaire de récurrence à distance (NPI > 3,4) et donc admissibles au test [NICE, 2013]. Au Québec, cet outil semble peu, voire aucunement utilisé.

¹⁰ Access to Adjuvant! Online is temporarily disabled while we update the tools to reflect the most recent information. Adjuvant! Online, disponible à : <https://www.adjuvantonline.com/> (consulté le 24 octobre 2015 et le 10 mars 2016)

2 MÉTHODOLOGIE

La revue de littérature réalisée aux fins du présent rapport vise principalement à déterminer l'efficacité (validité et utilité) du test ODX en tant qu'outil d'aide à la décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. Il vise également à déterminer si d'autres outils accessibles aux cliniciens et peu coûteux pourraient être équivalents ou complémentaires, par exemple pour mieux sélectionner les cas nécessitant un test ODX. Il s'agit d'une revue exhaustive de la littérature, non systématique. Un seul évaluateur a procédé à la sélection des études et à l'extraction des données. Un comité consultatif ad hoc a également été créé afin de réviser les conclusions proposées et de formuler une mise à jour du cadre de référence sur l'utilisation d'ODX.

L'efficacité du test est rapportée suivant les mesures de résultat telles que les ont définies Ward et ses collègues [2013], soit la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique. La validité analytique est la capacité du test à mesurer, avec précision et de manière fiable, l'expression de l'ARNm par des cellules tumorales (répétabilité¹¹ et reproductibilité¹² du test). La validité clinique désigne la valeur pronostique du test, c'est-à-dire sa capacité à prédire un résultat clinique (le risque de récurrence à distance dans le cas présent) et de distinguer les patientes qui obtiennent des résultats différents. La mesure directe de l'utilité clinique concerne l'amélioration des résultats cliniques des patientes, par exemple la survie globale ou la survie sans récurrence à distance à long terme. Les mesures indirectes de l'utilité clinique du test sont la capacité à prédire l'avantage de l'ajout d'une CT adjuvante, la reclassification par le test du risque de récurrence des patientes, l'effet du test sur les recommandations, sur la décision de traitement et sur la qualité de vie des patientes (directement par la diminution de leur anxiété ou indirectement par le recours à la CT).

2.1 Questions de recherche

Le présent rapport vise à répondre aux neuf questions suivantes :

1. La validité analytique du test ODX est-elle reconnue?
2. La validité clinique du test ODX est-elle reconnue (valeur pronostique)?
3. Quelle est l'incidence de l'utilisation du test ODX sur les résultats cliniques à long terme des patientes (utilité directe)?
4. La valeur prédictive, soit la capacité du test à prédire l'avantage d'une CT, est-elle reconnue (utilité indirecte)?
5. Quelle est l'incidence du résultat du test ODX sur les recommandations et sur les décisions de traitement adjuvant et sur la confiance du clinicien (utilité indirecte)?
6. Quelle est l'incidence du test ODX sur le conflit décisionnel, l'anxiété et la qualité de vie de la patiente (utilité indirecte)?

¹¹ La répétabilité est l'écart de l'accord, à un niveau donné, dans la zone quantifiable de la méthode d'analyse, entre les résultats individuels obtenus sur le même échantillon soumis à l'analyse dans le même laboratoire et dans les conditions suivantes : même analyste, même instrument, même jour [Marchand, 2013].

¹² La reproductibilité est l'écart de l'accord, à un niveau donné, dans la zone quantifiable de la méthode d'analyse, entre les résultats individuels obtenus sur le même échantillon soumis à l'analyse dans le même laboratoire et dont au moins un des éléments suivants est différent : l'analyste, l'instrument, le jour [Marchand, 2013].

7. D'autres outils pronostiques permettraient-ils de mieux sélectionner les patientes qui nécessitent un test ODX (par exemple, Adjuvant! Online, équations Magee, index pronostique de Nottingham, marqueur Ki67, combinaisons de plusieurs CCP usuels)?
8. Que montrent les évaluations économiques réalisées au Canada sur le rapport coût-efficacité du test ODX sur le plan des années de vie gagnées ajustées selon la qualité (AVAQ)?
9. Que disent les recommandations cliniques d'organismes reconnus sur le test ODX?

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion et type d'évaluation

Concernant l'efficacité du test ODX, les critères d'inclusion et d'exclusion qui ont été considérés sont présentés dans le tableau C-1 de l'annexe C selon le modèle PICO. Brièvement, la population visée inclut les patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant de stade précoce, avec ou sans envahissement ganglionnaire et hormonodépendant (statut RH+). Le contexte clinique est postchirurgical et l'utilité du test ODX à prédire le besoin d'un traitement néoadjuvant n'est pas considérée.

Concernant l'évaluation de la valeur pronostique du test ODX, la question concerne les patientes ayant reçu une HT adjuvante uniquement; celles qui ont reçu une CT sont exclues de même que celles qui n'ont pas reçu d'HT. Afin d'évaluer la valeur prédictive du test, un groupe de patientes ayant reçu une HT seule est comparé à un groupe de patientes ayant reçu une CT et une HT. Aucun plan d'étude n'a été exclu de l'évaluation des valeurs pronostique et prédictive.

Aucune taille d'échantillon minimale n'a été établie pour qu'une étude soit considérée, sauf en ce qui concerne la question de l'effet du test sur les recommandations et sur les décisions de traitement. Comme la littérature était plus abondante, la limite a été fixée à 30 patientes sélectionnées de manière consécutive. De plus, concernant cette partie de l'évaluation spécifiquement, seules les études prospectives ont été considérées afin de diminuer le risque de biais. Aussi, les résultats devaient être disponibles par stade N. De même, concernant l'effet du test sur le conflit décisionnel, l'anxiété et la qualité de vie des patientes, seules les études prospectives ont été considérées.

Un examen des études de synthèse disponibles (rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), revues systématiques et méta-analyses) a permis de constater que les études primaires incluses dans chacune de même que le niveau de preuve établi différaient sur une même question (voir l'annexe D). Une sélection des études primaires a été faite en utilisant les critères mentionnés plus haut. Les études exclues et les motifs d'exclusion sont présentés dans l'annexe D. Les résultats de chacune ont été décrits de façon narrative.

Concernant l'évaluation économique, seules les études canadiennes publiées au cours des cinq dernières années ont été retenues. Les résultats sont présentés très brièvement sous la forme d'une revue narrative.

Concernant la qualité des études primaires retenues, les résultats de l'évaluation faite dans les études de synthèse de bonne qualité ont été rapportés (voir l'annexe D). La qualité des études retenues portant sur les valeurs pronostique et prédictive du test est décrite de façon narrative dans les sections concernées. Les résumés de conférence, les affiches, les études de cas et les revues narratives ont été exclus relativement à toutes les questions d'évaluation. Enfin, seules les études rédigées en anglais ou en français ont été retenues.

2.3 Recherche de la littérature

La recherche des études de synthèse et des études primaires a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par PubMed) et Embase. Les stratégies de recherche sont présentées dans l'annexe E. La recherche de nouvelles publications à inclure dans la revue effectuée aux fins du présent rapport a pris fin le 30 juin 2015. Toutefois, des recherches additionnelles ont été réalisées jusqu'au début décembre en vue de repérer des études pertinentes qui pourraient être considérées.

Concernant la recherche de rapports d'évaluation des technologies, de guides de pratique clinique ou de lignes directrices, les sites suivants ont été consultés : Centre for Reviews and Dissemination, Guidelines International Network (G-I-N), National Guideline Clearinghouse et Toward Optimized Practice (TOP). Les documents jugés pertinents, publiés depuis 2010, ont été considérés.

2.4 Composition du comité consultatif ad hoc

Un comité consultatif composé des 9 experts des domaines suivants a été constitué comme suit : hématologie-oncologie (3 experts), chirurgie oncologique (3 experts), anatomopathologie (1 expert) et épidémiologie (2 experts). Le comité s'est réuni une première fois le 4 avril 2015 afin de discuter des données probantes et des expériences cliniques de chacun. Un hématologue-oncologue additionnel a agi à titre d'animateur lors de cette rencontre. Les déclarations d'intérêt de chacun ont été consignées et sont présentées dans les pages liminaires.

Une consultation élargie, auprès d'autres experts du domaine, a également eu lieu afin d'obtenir une meilleure vue d'ensemble de la pratique au Québec, notamment lors de la journée consensus pour le traitement du cancer du sein organisée par le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Cette journée, tenue le 25 avril 2015 à Montréal, a réuni 55 cliniciens de diverses disciplines (hématologie-oncologie, chirurgie, radio-oncologie, génétique, anatomopathologie, médecine nucléaire et radiologie). Tous les médecins spécialistes membres du comité consultatif sauf un oncologue médical étaient présents lors de cette journée consensus.

Le comité consultatif s'est réuni une dernière fois le 2 décembre 2015 pour s'assurer que les propositions formulées fassent consensus, lesquelles ont ensuite été présentées au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'INESSS lors de la réunion du 11 décembre 2015 à des fins de lecture et de commentaires.

3 RÉSULTATS SUR LA VALIDITÉ ANALYTIQUE ET CLINIQUE ET SUR L'UTILITÉ CLINIQUE

3.1 Validité analytique et pré-analytique du test ODX

Plusieurs études de synthèse ont porté sur la question de la validité analytique (ou préanalytique) du test ODX, soit celle de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) aux États-Unis [Meleth *et al.*, 2014], celle de l'Institut national du cancer (INCa) [INCa, 2013] en France, celle de Ward et ses collègues [2013], mandatée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), au Royaume-Uni et celle du Medical Advisory Secretariat [MAS, 2010] du ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. Les conclusions de chacune de ces études sont présentées dans le tableau F-1 de l'annexe F et les résultats sont repris dans les sections qui suivent.

3.1.1 Validité préanalytique

Le rapport de l'INCa est le seul à contenir une évaluation de la validité préanalytique du test ODX. Il conclut que la phase préanalytique (qualité de la collecte, durée et qualité de la fixation, conservation et acheminement des échantillons ayant une incidence sur la qualité des ARNm extraits) n'est pas uniforme et que la validité préanalytique du test ODX n'est toujours pas démontrée [INCa, 2013].

3.1.2 Validité analytique

Selon l'étude de synthèse menée par le MAS [2010], trois études primaires ont rapporté des données sur la fiabilité (répétabilité et reproductibilité) du test ODX [Cronin *et al.*, 2007; Habel *et al.*, 2006; Paik *et al.*, 2004]. L'étude de Cronin et ses collègues [2007] est une étude de validité technique du fabricant, l'étude de Paik et ses collègues [2004] est l'étude de validation de l'algorithme ODX financée par le fabricant alors que Habel et ses collègues [2006] décrivent les résultats de deux études non publiées et réalisées sur des échantillons de petite taille dont on ne connaît pas l'origine. Aucune nouvelle étude primaire n'a été repérée par les auteurs des autres études de synthèse plus récentes (voir le tableau D-1 de l'annexe D) ou dans la présente revue de la littérature.

3.1.2.1 Fiabilité du test ODX (répétabilité et reproductibilité)

Une seule étude [Paik *et al.*, 2004] a évalué la répétabilité du test ODX, soit le degré avec lequel le test offre le même résultat, soit le score de récurrence (SR) lorsqu'il est répété sur un même bloc tumoral dans des conditions identiques. Les trois études ont rapporté des données sur la reproductibilité du test ODX, c'est-à-dire le degré avec lequel le test fournit le même résultat chaque fois qu'il est effectué sur un échantillon donné, dans des conditions changeantes (blocs différents, moments différents, instruments et/ou analystes différents), mais dans un même laboratoire. Aucune étude n'a évalué la reproductibilité interlaboratoires, étant donné que le test peut être effectué seulement dans l'unique laboratoire désigné par le fabricant.

Dans leur étude, Paik et ses collègues [2004] ont répété le test ODX sur 5 coupes sériées provenant de 6 blocs tumoraux appartenant à 2 patientes. L'écart-type pour un même bloc a été

de 0,72 unités de SR (IC à 95 % : de 0,55 à 1,04) et l'écart-type total pour une même patiente (coupes et blocs différents) a été de 2,2 unités de SR.

Cronin et ses collègues [2007] ont répété des analyses à des moments (jours) différents, par des analystes différents, sur des plaques PCR différentes, des appareils PCR différents et des robots de manipulation des liquides différents; 2 aliquotes d'un même échantillon d'ARN ont été utilisées pour répéter les tests. L'écart-type total et intraplaques a été de 0,792 unités de SR, alors que les écart-types interjours et interplaques ont été nuls (0 unité). Une fois toutes les sources d'imprécision considérées, l'écart-type est inférieur à 2 unités (1,53 unité) de SR.

Habel et ses collègues [2006] ont rapporté la reproductibilité interblocs tumoraux de 20 patientes (2 à 5 blocs par patiente, soit un total de 60 blocs). L'écart-type entre les différents blocs d'une même patiente a été de 3,0 unités de SR. Concernant 16 des 20 patientes, il a été de moins de 2,5 unités de SR.

3.1.2.2 Taux d'échec du test ODX

Le MAS [2010] a repéré 13 études ayant rapporté un taux d'échec concernant l'obtention d'un résultat à l'aide du test ODX, bien que ce résultat n'ait été le critère d'évaluation principal dans aucune étude. Parmi les éléments considérés comme un échec du test, on indique un échantillon de tumeur insuffisant dans le bloc de tissus, une quantité insuffisante d'ARN pour réaliser la RT-PCR, l'échec de la RT-PCR et la faiblesse du signal des gènes de référence. Le taux d'échec a été mal rapporté dans de nombreuses études, souvent parce qu'un échantillon de tumeur insuffisant dans le bloc de tissus n'était pas considéré comme un échec du test. Lorsque l'échantillon insuffisant est considéré comme un échec du test, le taux d'échec varie de 3 % à 45 % (moyenne de 20 % et médiane de 12 %). Selon les experts consultés par le MAS, l'âge avancé des échantillons archivés et utilisés dans les essais pourrait expliquer partiellement ce taux élevé d'échec. L'échantillon de tumeur insuffisant dans le bloc de tissus peut s'expliquer par le fait que les mêmes blocs ont été utilisés sur plusieurs années dans différentes études. Le taux d'échec observé serait donc vraisemblablement surestimé. L'expérience actuelle de l'Ontario montre un taux d'échec inférieur acceptable (résultats non rapportés) [MAS, 2010].

3.1.3 Résumé sur la validité analytique

- La preuve de la validité analytique du test ODX est fondée sur un très petit nombre d'études, réalisées pour le compte du fabricant à partir de tests effectués sur de petits nombres d'échantillons.
- Les résultats obtenus dans un seul laboratoire montrent une fiabilité (répétabilité et reproductibilité) du test ODX (écart-type \leq 3 unités de SR).
- La reproductibilité interlaboratoires n'a pas été estimée étant donné que le test ne peut être effectué que dans un seul laboratoire, désigné par le fabricant. Aucun contrôle de la qualité externe n'a été présenté.

3.2 Validité clinique du test ODX

La valeur pronostique du test ODX (risque de récurrence ou décès) a été évaluée dans quatre études de synthèse [Meleth *et al.*, 2014; INCa, 2013; Ward *et al.*, 2013; MAS, 2010]. Les études primaires incluses dans chacune varient considérablement (voir le tableau D-2 de l'annexe D). La seule synthèse qui inclut l'ensemble des études qui respectent les critères d'inclusion décrits

dans la méthodologie est celle du MAS [2010] de l'Ontario (voir le chapitre 2). À partir d'une preuve de faible qualité, ce rapport conclut :

- à une valeur pronostique du test ODX chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I-II nouvellement diagnostiqué, sans envahissement ganglionnaire (stade N0), hormonodépendant (statut RH+), traité par tamoxifène ou anastrozole¹³; et
- à une valeur pronostique limitée du test ODX chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, avec envahissement ganglionnaire (stade N+), hormonodépendant (statut RH+) traité par tamoxifène ou anastrozole.

Aucune nouvelle étude portant sur la valeur pronostique du test ODX n'a été repérée depuis la publication de la synthèse du MAS, à l'exception de l'étude de Tang et ses collègues [2011], qui reprenait l'analyse des mêmes patientes qu'une précédente étude [Paik *et al.*, 2004] déjà considérée dans cette synthèse.

Les autres études de synthèse incluaient des études primaires qui ne respectaient pas les critères d'inclusion de la présente évaluation. Leurs conclusions sont néanmoins présentées dans le tableau F-2 de l'annexe F.

3.2.1 Caractéristiques des études primaires retenues

La preuve de la valeur pronostique du SR du test ODX dans les cas des tumeurs de statut RH+ repose sur 7 études primaires [Tang *et al.*, 2011; Albain *et al.*, 2010; Dowsett *et al.*, 2010; Mamounas *et al.*, 2010; Toi *et al.*, 2010; Habel *et al.*, 2006; Paik *et al.*, 2004] dont 3 études [Tang *et al.*, 2011; Mamounas *et al.*, 2010; Paik *et al.*, 2004] concernent les mêmes patientes (en totalité ou en partie); 5 études sont des études rétrospectives utilisant des échantillons archivés dans le contexte d'ECR qui n'étaient pas destinés spécifiquement à l'étude du test ODX (NSABP B-14 et B-20 [É.-U.], SWOG-8814 [É.-U. et Canada] et ATAC [R.-U.]), auxquelles s'ajoutent 1 étude de cas témoins dont les patientes étaient inscrites au registre Northern California Kaiser Permanente tumor registry [Habel *et al.*, 2006] et 1 étude observationnelle rétrospective menée auprès d'une série consécutive de patientes traitées dans 8 centres japonais [Toi *et al.*, 2010]. La période de recrutement des patientes s'est échelonnée de 1982 à 2006, selon l'étude.

Par ailleurs, cinq études concernaient des cancers de stade N0 uniquement, une autre concernait des cancers de stade N+ et une troisième concernait des cancers de ces deux stades (voir le tableau 3). Parmi les patientes atteintes de cancer de stade N+, 74 % étaient atteintes de cancer de stade N1 (1 à 3 ganglions positifs) et 100 % étaient ménopausées. Dans toutes les études, sauf une où l'information n'était pas disponible [Dowsett *et al.*, 2010], l'ensemble des tumeurs exprimaient les récepteurs d'estrogènes (RE+). Le statut des récepteurs de la progestérone n'a été rapporté que dans une seule étude (80 % RP+) [Albain *et al.*, 2010]. Lorsqu'il en était fait mention, le statut HER2 était majoritairement négatif (91 %) [Albain *et al.*, 2010; Paik *et al.*, 2004]. Aucune étude n'a mentionné la valeur de l'indice Ki67. L'HT administrée aux patientes était le tamoxifène, sauf dans une étude [Dowsett *et al.*, 2010], où la moitié des patientes (50 %) ont reçu de l'anastrozole, un inhibiteur de l'aromatase; aucune patiente n'a reçu de CT.

Le résultat clinique (ou critère de jugement) principal diffère d'une étude à une autre (voir le tableau 3). Les résultats de la valeur pronostique du test ODX sont présentés selon le stade N, puis selon le résultat clinique.

¹³ Concernant les patientes traitées par anastrozole, la preuve se limite aux femmes ménopausées.

Tableau 3 Aperçu de la littérature disponible concernant la valeur pronostique du test ODX et caractéristiques des patientes

ÉTUDE	PLAN	N	STADE N	ÂGE (ANS)	TAILLE TUMORALE (CM)	GRADE HISTOLOGIQUE	STATUT RE OU RH	STATUT HER2	FEMMES MÉNO-PAUSÉES	HT	RS (ODX)	RÉSULTATS
Paik <i>et al.</i> , 2004 NSABP B-14	R	668	N0	< 50 : 29 % 50-59 : 26 % ≥ 60 : 45 %	0-1,0 : 17 % 1,1-2,0 : 45 % 2,1-4,0 : 33 % ≥ 4,1 : 5 %	1 : 34 % 2 : 44 % 3 : 22 %	RE+	négatif à 91 % (FISH)	n. r.	Tam	F : 51 % I : 22 % E : 27 %	Risque de récurrence à distance à 10 ans Intervalle sans récurrence (10 ans) Survie globale à 10 ans
Tang <i>et al.</i> , 2011												Intervalle sans récurrence à distance (10 ans) Survie globale à 10 ans Survie sans maladie à 10 ans Mortalité par cancer du sein à 10 ans
Albain <i>et al.</i> , 2010 SWOG-8814	R	94 54	N1 N2	Moyenne : 60,8 Étendue : de 45 à 79	< 2 : 31 % 2-5 : 64 % > 5 : 5 %	1 : 37 % 2 : 55 % 3 : 7 %	RE+	négatif à 91 % (IHC)	100 %	Tam	F : 37 % I : 31 % E : 32 %	Survie sans maladie* à 10 ans Survie globale à 10 ans
Dowsett <i>et al.</i> , 2010 TransATAC	R	872 243 63	N0 N1 N2	Moyenne : 64,3	≤ 2 : 67 % 2-5 : 31 % > 5 : 1,5 %	1 : 27 % 2 : 52 % 3 : 16 %	RH+	n. r.	100 %	Tam : 50 % Ana : 50 %	F : 57 % I : 27 % E : 15 %	Intervalle sans récurrence à distance (9 ans) Survie globale à 9 ans
Mamounas <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-14 et B-20	R	895	N0	< 50 : 33 % ≥ 50 : 67 %	< 2 : 63 % ≥ 2 : 37 %	1 : 31 % 2 : 43 % 3 : 25 %	RE+	n. r.	n. r.	Tam	F : 53 % I : 22 % E : 25 %	Risque de récurrence locorégionale à 10 ans
Toi <i>et al.</i> , 2010	R	200	N0	< 50 : 34 % ≥ 50 : 66 %	≤ 2 : 46 % > 2 : 54 %	n. r.	RE+	n. r.	n. r.	Tam	F : 48 % I : 20 % E : 32 %	Intervalle sans récurrence à distance (10 ans) Intervalle sans récurrence (10 ans) Survie sans récurrence à 10 ans Survie globale à 10 ans
Habel <i>et al.</i> , 2006	C-T	C : 55 T : 150	N0	< 75	n. r.	n. r.	RE+	n. r.	n. r.	Tam	F : 54 % I : 28 % E : 18 %	Mortalité par cancer du sein à 10 ans

Abréviations : Ana : anastrozole; ATAC : Arimidex, Tamoxifène, Alone or in Combination (anastrozole, tamoxifène, seul ou en combinaison) ; C : cas; C-T : cas témoins; cm : centimètre; E : élevé (≥ 31); F : faible (< 18); FISH : hybridation in situ fluorescente; HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; HT : hormonothérapie; I : intermédiaire (18 à 30); IHC : immunohistochimie; n : nombre de patientes; n. r. : non rapporté; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; N2 : envahissement de 4 ganglions ou plus; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ODX : Oncotype DX^{MD}; R : rétrospectif; RE : récepteurs d'estrogènes; RE+ : récepteurs d'estrogènes positifs; RH : récepteurs hormonaux; RH+ : récepteurs hormonaux positifs; SR : score de récurrence; SWOG : Southwest Oncology Group; T : témoins; Tam : tamoxifène; TransATAC : cohorte de recherche translationnelle de l'essai ATAC.

Note : Le gras indique qu'il s'agit du résultat clinique principal de l'étude.

3.2.2 Valeur pronostique chez les patientes qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire (stade N0)

3.2.2.1 Survenue d'une récidive à distance

L'association entre le SR au test ODX et la survenue d'une récidive à distance a été évaluée dans 3 études rétrospectives [Tang *et al.*, 2011; Dowsett *et al.*, 2010; Paik *et al.*, 2004] utilisant des échantillons archivés dans le contexte d'un ECR, dont 2 études portant sur les mêmes 668 patientes de l'essai NSABP B-14 [Tang *et al.*, 2011; Paik *et al.*, 2004] et 1 étude observationnelle rétrospective [Toi *et al.*, 2010].

L'étude de validation de Paik et ses collègues [2004] rapporte des proportions de patientes ayant une récidive à distance à 10 ans de 6,8 %, 14,3 % et 30,5 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement, et une différence statistiquement significative entre les catégories SR faible et élevé ($p < 0,001$; voir le tableau 4). La probabilité de présenter une récidive à distance augmente également de façon continue avec le SR (sur l'échelle de 0 à 100).

Toi et ses collègues [2010] montrent également que le risque de récidive à distance à 10 ans est plus faible chez les patientes ayant obtenu un SR faible que chez les patientes ayant obtenu un SR élevé (3,3 % contre 24,8 %) et rapportent un intervalle sans récidive à distance significativement différent entre ces deux groupes (test logarithmique par rang, $p < 0,001$). Aucune récidive à distance n'est survenue chez les 40 patientes ayant un SR intermédiaire.

De même, Dowsett et ses collègues [2010] ont rapporté des risques de récidive à distance à 9 ans de 4 %, 12 % et 25 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement, et un intervalle sans récidive à distance significativement différent entre les trois catégories (test logarithmique par rang, $p < 0,001$; voir le tableau 4). Par rapport à une patiente dont le SR est faible, le risque instantané d'une patiente dont le SR est élevé de présenter une récidive à distance est 5,2 fois plus élevé (RRI= 5,2 [IC à 95 % : de 2,7 à 10,1]), et celui d'une patiente dont le SR est intermédiaire est 2,5 fois plus élevé (RRI= 2,5 [IC à 95 % : de 1,3 à 4,5]), après l'ajustement en fonction des variables cliniques non explicitées (ces résultats ne sont pas présentés dans le tableau 4).

De plus, chacune de ces trois études [Dowsett *et al.*, 2010; Toi *et al.*, 2010; Paik *et al.*, 2004] ainsi que celle de Tang et ses collègues [2011] montrent que le SR considéré sur une échelle continue de 0 à 100 (SR continu) est associé à la récidive à distance, indépendamment de certains CCP, dont l'âge de la patiente, la taille tumorale et le grade tumoral. Le choix des CCP d'ajustement varie d'un modèle de Cox à un autre (voir le tableau 4).

Enfin, une étude rétrospective additionnelle [Paik *et al.*, 2006], qui avait pour objectif principal d'évaluer la valeur prédictive du test ODX concernant l'avantage de l'ajout d'une CT a fourni les risques de récidive à distance à 10 ans de 227 patientes (de l'essai NSABP B-20) traitées par tamoxifène. Les valeurs de risque (et IC à 95 %) obtenues concernant chacune des catégories de SR sont les suivantes : faible : 3,2 % (de 0,01 à 16,7 %); intermédiaire : 9,1 % (de 0,6 à 17,5 %); élevé : 39,5 % (de 25,2 à 53,8 %). Cependant, aucun test statistique n'a été effectué pour les comparer.

Tableau 4 Valeur pronostique du test ODX concernant la récurrence à distance chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 traitées par HT

ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTES (RÉCIDIVES À DISTANCE)	SUIVI MÉDIAN	RISQUE DE RÉCIDIVE À DISTANCE À 10 ANS* (IC à 95 %)			DIFFÉRENCE ENTRE LES CATÉGORIES DE SR [†]	MODÈLE DE COX (MULTIVARIÉ) POUR ASSOCIATION ENTRE SR ET RÉCIDIVE À DISTANCE	
			SR FAIBLE	SR INTERMÉDIAIRE	SR ÉLEVÉ		SR CONTINU	COVARIABLES D'AJUSTEMENT
Paik <i>et al.</i> , 2004 NSABP B-14	668 (109)	n. r.	6,8 % (4,0-9,6 %)	14,3 % (8,3-20,3 %)	30,5 % (23,6-37,4 %)	$p < 0,001$ (F contre E)	$p < 0,001$	âge (< 50, ≥ 50 ans), taille tumorale (≤ 2, > 2 cm)
Tang <i>et al.</i> , 2011	n. r.	14,3 ans	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	$p < 0,001$	âge (> 50, ≤ 50 ans), taille tumorale (cm), grade tumoral (1, 2, 3)
Dowsett <i>et al.</i> , 2010 TransATAC	872 (72)	8,5 ans [‡]	4 %* (3-7 %)	12 %* (8-18 %)	25 %* (17-34 %)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	âge (< 65, ≥ 65 ans), taille tumorale (> 2, ≤ 2 cm), grade tumoral (1, 2, 3)
Toi <i>et al.</i> , 2010	200 (18)	n. r.	3,3 % (1,1-10,0 %)	0 %	24,8 % (15,7-37,8 %)	$p < 0,001$ [†] (F contre E)	$p < 0,001$	âge (≥ 50, < 50 ans), taille tumorale (> 2, ≤ 2 cm)

Abréviations : cm : centimètre; E : élevé (≥ 31); F : faible (< 18); IC : intervalle de confiance; n. r. : non rapporté; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; p : valeur de p ; SR : score de récurrence; TransATAC : cohorte de recherche translationnelle de l'essai ATAC

* Risque de récurrence à distance à 9 ans dans l'étude de Dowsett et ses collègues [2010]

† Test logarithmique par rang qui compare l'intervalle sans récurrence à distance

‡ Concernant l'ensemble des patientes à l'étude, y compris celles atteintes de cancer de stade N+

3.2.2.2 Récidives

Paik et ses collègues [2004] ont rapporté que l'intervalle sans récurrence (locorégionale ou distante) diffère significativement entre les trois catégories de SR (faible, intermédiaire, élevé) sur une période de dix ans ($p < 0,001$). Toutefois, les proportions de patientes exemptes de récurrence dans chacune des catégories ne sont pas rapportées par les auteurs (voir le tableau H-1 de l'annexe H).

De plus, Toi et ses collègues [2010] ont rapporté un risque de récurrence à 10 ans de 5,5 %, 2,5 % et 24,6 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement, et une différence statistiquement significative de l'intervalle sans récurrence entre les catégories SR faible et élevé (p non précisé; voir le tableau H-1 de l'annexe H).

3.2.2.3 Récurrence locorégionale

Une étude rétrospective [Mamounas *et al.*, 2010] portant sur 895 patientes ayant participé aux essais NSABP B-20 ($n = 227$) et B-14 ($n = 688$) montre que la catégorie de SR est significativement associée à une récurrence locorégionale ($p < 0,001$). La proportion de récurrences locorégionales à 10 ans a été de 4,3 %, 7,2 % et 15,8 % chez les patientes dont le SR était faible, intermédiaire et élevé, respectivement (voir le tableau H-2 de l'annexe H). De plus, le SR continu est significativement associé au risque de récurrence locorégionale ($p = 0,007$, modèle de Cox), indépendamment de l'âge, du traitement initial (mastectomie ou tumorectomie plus irradiation du sein), de la taille tumorale et du grade histologique.

3.2.2.4 Survie sans récurrence (ou sans maladie)

Toi et ses collègues [2010] ont rapporté que la survie sans récurrence est significativement plus élevée lorsque le SR est faible que lorsqu'il est élevé (p non précisé) et les risques de récurrence ou de décès à 10 ans sont de 9,6 % et 23,4 %, respectivement (SR faible et élevé; voir le tableau H-3 de l'annexe H).

De plus, Tang et ses collègues [2011] ont rapporté une association négative significative entre le SR continu et la survie sans maladie, indépendamment de l'âge, de la taille tumorale et du grade tumoral, sans toutefois présenter les taux de survie (voir le tableau H-3 de l'annexe H).

3.2.2.5 Survie globale (ou risque de décès)

Survie globale

Paik et ses collègues [2004] mentionnent une différence significative entre les catégories de SR ($p < 0,001$) concernant la survie globale à 10 ans, sans toutefois préciser les proportions de survivantes de chacune. L'analyse des résultats des mêmes patientes par Tang et ses collègues [2011] montre que le SR continu est significativement associé à la survie globale, indépendamment de l'âge, de la taille tumorale et du grade tumoral ($p < 0,001$; voir le tableau H-4 de l'annexe H).

Dowsett et ses collègues [2010] rapportent un taux de survie globale à 9 ans de 88 %, 84 % et 73 % dans les catégories de SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement, et une différence significative entre les 3 catégories (test logarithmique par rang; $p < 0,001$).

Finalement, une étude additionnelle [Paik *et al.*, 2006] a rapporté la survie globale à 10 ans de 227 patientes (de l'essai NSABP B-20) traitées par tamoxifène concernant les catégories de SR

faible (96,3 %), intermédiaire (84,4 %) et élevé (61,7 %), sans toutefois les comparer à l'aide d'un test statistique.

Risque de décès

Dans l'étude de Toi et ses collègues [2010], le risque de décès à 10 ans était significativement plus faible chez les patientes dont le SR était faible que chez les patientes dont le SR était élevé (6,4 % contre 19,1 %; test logarithmique par rang, $p = 0,008$).

3.2.2.6 Mortalité par cancer du sein

Dans leur étude cas témoins, Habel et ses collègues [2006], rapportent que le risque de décès par cancer du sein à 10 ans chez les patientes atteintes de tumeurs de statut RE+ traitées par tamoxifène est de 2,8 %, 10,7 % et 17,5 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement. Le risque est également associé au SR continu, indépendamment de la taille tumorale et du grade tumoral ($p = 0,003$; voir le tableau H-5 de l'annexe H).

De même, Tang et ses collègues [2011] rapportent que le risque de mortalité par cancer du sein à 10 ans est associé au SR continu, indépendamment de l'âge, de la taille tumorale et du grade tumoral ($p < 0,001$). Ils ne rapportent pas le taux de mortalité par catégorie de SR.

3.2.3 Valeur pronostique chez les patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+)

3.2.3.1 Récidive à distance

Dowsett et ses collègues [2010] ont rapporté des risques de récidive à distance à 9 ans de 17 %, 28 % et 49 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement, et un intervalle sans récidive à distance significativement différent entre les 3 catégories (test logarithmique par rang, $p < 0,001$; voir le tableau H-6 de l'annexe H). Le SR continu était également significativement associé au risque de récidive à distance, indépendamment de l'âge de la patiente, de la taille tumorale et du grade tumoral ($p = 0,002$).

3.2.3.2 Survie sans maladie

Les résultats d'Albain et ses collègues [2010] indiquent que la survie sans maladie¹⁴ évolue différemment, sur une période de 10 ans, chez les patientes des catégories de SR faible, intermédiaire ou élevé au test ODX (60 %, 49 % et 43 %, respectivement; test logarithmique par rang ajusté pour le nombre de ganglions positifs, $p = 0,017$; voir le tableau H-7 de l'annexe H). Cependant, le modèle de Cox ajusté pour le nombre de ganglions lymphatiques positifs montre que le SR continu est prédictif de la survie sans maladie dans les 5 premières années du suivi ($p = 0,0002$), mais que cette valeur pronostique s'estompe dans les années qui suivent ($p = 0,80$; voir le tableau H-7 de l'annexe H)¹⁵.

3.2.3.3 Survie globale

Albain et ses collègues [2010] ont rapporté une survie globale à 10 ans des patientes de chacune des catégories de SR faible (77 %), intermédiaire (68 %) et élevé (51 %) (test logarithmique par

¹⁴ Les événements considérés sont la survenue d'une récidive (locale ou distante) du cancer du sein, d'un nouveau cancer du sein primitif ou de la mort (par toute cause), selon la première éventualité.

¹⁵ Concernant la période de suivi complète, l'hypothèse des risques proportionnels relative au modèle de Cox n'est pas respectée. On doit donc scinder la période de suivi et interpréter les résultats séparément.

rang, $p = 0,003$, analyse ajustée pour le nombre de ganglions positifs; voir le tableau H-8 de l'annexe H). Dans un modèle de Cox, le SR continu était également significativement associé à la survie globale ($p = 0,0006$), indépendamment du nombre de ganglions positifs (1 à 3 ou ≥ 4).

Dowsett et ses collègues [2010] ont rapporté une survie globale à 9 ans de 74 %, 69 % et 54 % dans les catégories SR faible, intermédiaire et élevé, respectivement (test logarithmique par rang, $p = 0,002$; voir le tableau H-8 de l'annexe H).

3.2.4 Qualité de la preuve

Parmi les quatre études de synthèse [Meleth *et al.*, 2014; INCa, 2013; Ward *et al.*, 2013; MAS, 2010] ayant évalué la valeur pronostique d'ODX, deux études ont évalué de façon systématique le risque de biais (faible, moyen, élevé) [Meleth *et al.*, 2014] ou la qualité méthodologique (faible, moyenne, élevée) [Ward *et al.*, 2013] de chaque étude primaire. Les deux autres études de synthèse [INCa, 2013; MAS, 2010] contiennent des commentaires méthodologiques descriptifs.

Concernant uniquement les études primaires retenues aux fins de la présente évaluation, l'ensemble des limites méthodologiques rapportées par les études de synthèse est présenté dans le tableau I-1 de l'annexe I. En résumé, aucun risque de biais élevé ni qualité méthodologique faible n'a été rapporté concernant ces études. Néanmoins, le MAS juge que la qualité globale de la preuve de la validité clinique du test ODX est faible d'après les critères du GRADE Working Group, et ce, en raison des plans des études disponibles (voir le tableau I-2 de l'annexe I).

Enfin, l'étude de synthèse de l'INCa [2013] mentionne que le niveau de preuve accordé à la valeur pronostique du test ODX ne peut atteindre le niveau élevé sur la grille de Simon¹⁶ [Simon *et al.*, 2009], parce qu'aucune des études rétrospectives n'a inclus une proportion jugée suffisante ($> 2/3$) de patientes ayant participé aux ECR originaux. En effet, les études de Paik et ses collègues [2004] et de Tang et ses collègues [2011] n'incluent dans leurs analyses que 48 % (668/1 404) des patientes traitées par HT de l'essai original NSABP B-14, celle de Dowsett et ses collègues [2010], seulement 28 % (1 178/4 160) des patientes traitées par monothérapie de l'essai original ATAC, et Albain et ses collègues [2010], seulement 41 % (148/361) des patientes traitées par HT seule de l'essai original SWOG-8814. De plus, rien n'indique que la sélection de ces patientes a été faite de façon aléatoire.

3.2.5 Résumé sur la validité clinique

- Selon le système GRADE, le niveau de preuve accordé à la validité clinique du test ODX est faible [MAS, 2010].
- Concernant les patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant de stade précoce de statut RE+ et sans envahissement ganglionnaire, deux études rétrospectives menées sur des échantillons archivés dans le contexte d'ECR qui n'étaient pas destinés spécifiquement à l'étude du test (NSABP B-14 et ATAC) ont rapporté que le test ODX a une valeur pronostique significative. La majorité de ces patientes étaient traitées par tamoxifène et certaines patientes ménopausées étaient traitées par anastrozole.

¹⁶ Critère de la grille de Simon [Simon *et al.*, 2009]; voir l'annexe G.

- Concernant les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein infiltrant de statut RE+ avec envahissement ganglionnaire, deux études rétrospectives menées sur des échantillons archivés dans le contexte d'ECR qui n'étaient pas destinés spécifiquement à l'étude du test (SWOG-8814 et TransATAC) ont rapporté que le test ODX a une valeur pronostique significative. Cependant, cette capacité pronostique pourrait se limiter aux cinq premières années du suivi.

3.3 Utilité clinique du test ODX

L'utilité clinique globale du test ODX a été évaluée dans deux études de synthèse [Meleth *et al.*, 2014; Ward *et al.*, 2013] dans lesquelles elle n'a pas été démontrée de façon directe (voir le tableau F-3 de l'annexe F). En effet, les auteurs de ces deux synthèses n'ont pu repérer aucune étude ayant mesuré de façon prospective l'incidence de l'utilisation des résultats du test (par exemple des changements de décision de traitement) sur les résultats cliniques à long terme (amélioration de la survie, réduction de la survenue d'effets secondaires associés à la CT, amélioration de la qualité de vie des patientes). La recherche effectuée aux fins de la présente évaluation n'a pas non plus permis de repérer de telles études. Actuellement, seules des preuves indirectes de l'utilité clinique du test sont disponibles, telles que la valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT et les modifications de décision de traitement.

3.3.1 Valeur prédictive de l'avantage d'une chimiothérapie

Plusieurs études de synthèse ont évalué la valeur prédictive du test ODX concernant l'avantage de l'ajout d'une CT. Les principales études sont celles de l'INCa [2013], de Ward et ses collègues [2013], de l'unité d'ETS de l'Université de Calgary [Tiwana *et al.*, 2013] et du MAS [2010]. La liste des études évaluées par chacune ainsi que les motifs d'exclusion des études primaires qui n'ont pas été retenues dans la présente évaluation sont présentés dans le tableau D-3 de l'annexe D. Les conclusions de chacune des études de synthèse sont présentées en détail dans le tableau F-4 de l'annexe F.

Concernant la synthèse du MAS [2010] de l'Ontario, bien qu'elle soit moins récente, elle inclut uniquement les études d'Albain et ses collègues [2010] et de Paik et ses collègues [2006], qui constituent l'essentiel de la preuve sur la valeur prédictive du test ODX et dont les résultats sont présentés dans les sections suivantes. À partir de ces deux études, le MAS conclut à une preuve très faible : 1) de la capacité du test ODX à prédire l'avantage d'ajouter une CT de type CMF ou MF au traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stade I-II) N0, RH+ traitées par tamoxifène; 2) de la capacité limitée du test ODX à prédire l'avantage d'ajouter une CT de type CAF au traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce N+ RH+ traitées par tamoxifène. Le MAS a fondé son analyse du niveau de preuve sur les critères du GRADE Working Group (voir le tableau I-3 de l'annexe I). Il rapporte notamment certaines limites dans les analyses statistiques, un biais de sélection potentiel, une crédibilité modérée des effets des analyses de sous-groupes et une imprécision des résultats.

3.3.1.1 Caractéristiques des études primaires retenues

La capacité du test ODX à prédire l'avantage d'ajouter une CT a été évalué dans 3 études rétrospectives (voir le tableau 5); 2 études [Tang *et al.*, 2011; Paik *et al.*, 2006] ont porté sur la même population, soit un sous-groupe de 651 patientes ne présentant aucun envahissement

ganglionnaire ayant participé à l'essai NSABP B-20¹⁷. Le test ODX a été effectué rétrospectivement sur les échantillons archivés, collectés de 1988 à 1993. Précisons que la majorité (71 %) des blocs tumoraux de l'essai original NSABP B-20 n'étaient cependant pas disponibles, soit parce qu'ils n'avaient jamais été obtenus par le NSABP, soit parce qu'ils avaient été entièrement utilisés dans d'autres études cliniques.

La troisième étude incluait des patientes qui présentaient un envahissement ganglionnaire (stade N1-2) [Albain *et al.*, 2010]. Elle portait sur un sous-groupe de 367 patientes (40 % de l'échantillon initial) ayant participé à l'ECR SWOG-8814¹⁸. Le test ODX a été effectué rétrospectivement sur les échantillons archivés, collectés de 1989 à 1995 (selon l'essai original). Le nombre de ganglions positifs et la taille des tumeurs étaient légèrement inférieurs dans la cohorte d'Albain et ses collègues [2010] que dans la cohorte originale (SWOG-8814) [Albain *et al.*, 2009].

Dans toutes ces études, les patientes étaient atteintes d'un cancer de statut RE+ et ont reçu du tamoxifène pendant 5 ans. Chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0, une CT de type CMF ou MF¹⁹ et une HT ont été administrées simultanément, alors que chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N+, une CT à base d'anthracycline (6 cycles de CAF²⁰) a été administrée avant l'HT. L'ensemble des patientes atteintes d'un cancer de stade N+ étaient ménopausées et 88 % avaient un cancer de statut HER2-. Le statut HER2 des patientes atteintes d'un cancer de stade N0 n'est pas connu. Les SR étaient plus faibles chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 que chez celles atteintes d'un cancer de stade N+.

Concernant les patientes atteintes d'un cancer de stade N0, le résultat principal à l'étude était la proportion de patientes sans récurrence à distance à dix ans [Tang *et al.*, 2011; Paik *et al.*, 2006], alors que chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N+, le résultat principal à l'étude était la survie sans maladie à dix ans [Albain *et al.*, 2010] (voir le tableau 5).

¹⁷ Dans l'essai original [Fisher *et al.*, 1997], 2 299 patientes étaient assignées aléatoirement à recevoir une HT seule (tamoxifène pendant 5 ans) ou une CT adjuvante (CMF ou MF) en plus de l'HT.

¹⁸ Dans l'essai original [Albain *et al.*, 2009], 1 477 patientes étaient assignées aléatoirement à recevoir une HT seule (tamoxifène pendant 5 ans), une CT adjuvante (CAF) combinée à une HT ou une CT adjuvante (CAF) suivie d'une HT.

¹⁹ C : cyclophosphamide; M : méthotrexate; F : fluorouracile

²⁰ C : cyclophosphamide; A : adriamycine (également appelée doxorubicine); F : fluorouracile

Tableau 5 Aperçu de la littérature disponible sur la valeur prédictive du test ODX concernant l'avantage de l'ajout d'une CT et caractéristiques des patientes

ÉTUDE	PLAN	N	STADE N	ÂGE (ANS)	TAILLE TUMORALE (CM)	GRADE HISTOLOGIQUE	STATUT RE	STATUT HER2	% FEMMES MÉNOPAUSÉES	HT	CT	SR AU TEST ODX	RÉSULTATS
Paik <i>et al.</i> , 2006 NSABP B-20	R	367	N0	< 40 : 10 % 40-49 : 35 % 50-59 : 25 % ≥ 60 : 30 %	0-1,0 : 13 % 1,1-2,0 : 48 % 2,1-4,0 : 35 % > 4,0 : 4 %	1 : 13 % 2 : 59 % 3 : 28 %	RE+	négatif ou positif	n. r.	Tam	CMF ou MF	F : 54 % I : 21 % E : 25 %	Proportion sans récidive à distance à 10 ans Survie globale à 10 ans Proportion sans récidive à 10 ans
Tang <i>et al.</i> , 2011													Intervalle sans récidive à distance (10 ans) Survie globale à 10 ans Survie sans maladie à 10 ans Mortalité par cancer du sein à 10 ans
Albain <i>et al.</i> , 2010 SWOG-8814	R	651	N1 : 62 % N2 : 38 %	Moyenne : 60,4 Étendue : 42-81	< 2 : 33 % 2-5 : 63 % > 5 : 5 %	1 : 36 % 2 : 53 % 3 : 11 %	RE+	négatif à 88 % (RT-PCR)	100 %	Tam	CAF (6 cycles)	F : 40 % I : 28 % E : 32 %	Survie sans maladie à 10 ans Survie globale à 10 ans

Abréviations : CAF : cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et fluorouracile; cm : centimètre; CMF : cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile; CT : chimiothérapie; E : élevé (≥ 31); F : faible (< 18); HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; HT : hormonothérapie; I : intermédiaire (18 à 30); MF : méthotrexate et fluorouracile; n : nombre de patientes; n. r. : non rapporté; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; N2 : envahissement de 4 ganglions ou plus; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ODX : Oncotype DX^{MD}; R : rétrospectif; RE : récepteurs d'estrogènes; RE+ : récepteurs d'estrogènes positifs; RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse; SR : score de récidive; SWOG : Southwest Oncology Group; Tam : tamoxifène

3.3.1.2 Valeur prédictive chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0

Les résultats de Paik et ses collègues [2006] montrent que l'écart de proportion de patientes sans récurrence à distance à dix ans entre le groupe de patientes ayant reçu une HT seule et celui des patientes ayant reçu une CT et une HT de façon concomitante est associé au SR (interaction; $p = 0,038$; voir le tableau 6). L'importance de l'avantage que procure la CT augmente graduellement au fur et à mesure que le SR augmente. Cependant, un seuil de SR à partir duquel aucun avantage apporté par la CT n'est observé n'a pas pu être établi précisément.

Tableau 6 Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CMF ou MF) concernant la récurrence à distance à 10 ans chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 et de statut RE+ traitées par tamoxifène

ÉTUDE	SR AU TEST ODX	NOMBRE DE PATIENTES (RÉCIDIVES À DISTANCE)	PROPORTION SANS RÉCIDIVE À DISTANCE À 10 ANS (IC À 95 %)		COMPARAISON DES GROUPES CT ET SANS CT		INTERACTION ENTRE SR CONTINU ET TRAITEMENT [‡]
			CT	SANS CT	COURBES DE K-M*	RR (IC À 95 %) [†]	
Paik <i>et al.</i> , 2006 NSABP B-20	Faible	353 (15)	95,6 % (92,7-98,6)	96,8 % (93,7-99,9)	$p = 0,61$	1,31 (0,46-3,78)	$p = 0,038$
	Intermédiaire	134 (16)	89,1 % (82,4-95,9)	90,9 % (82,5-99,4)	$p = 0,39$	0,61 (0,24-1,59)	
	Élevé	164 (31)	88,1 % (82,0-94,2)	60,5 % (46,2-74,8)	$p < 0,001$	0,26 (0,13-0,53)	

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; K-M : Kaplan-Meier; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ODX : Oncotype DX^{MD}; p : valeur de p ; RR : risque relatif; SR : score de récurrence

Note : La durée médiane de suivi est de 10,6 ans.

* Le test logarithmique par rang compare les deux courbes de Kaplan-Meier qui illustrent le délai de survenue d'une récurrence à distance.

† Un RRI < 1 et dont l'IC exclut la valeur 1 indique que le risque instantané de maladie diminue avec l'ajout d'une CT.

‡ Dans un modèle de Cox, une interaction significative indique que l'importance de l'avantage de la CT est associée au SR.

Néanmoins, on constate que dans le groupe de patientes dont le SR est élevé, l'ajout d'une CT résulte en une augmentation de la proportion de patientes exemptes de récurrence à distance à 10 ans, laquelle passe de 60 % à 88 % (test logarithmique par rang, $p < 0,001$) (voir le tableau 6). Chez les patientes dont le SR est faible ou intermédiaire, on ne peut pas conclure que la CT apporte un avantage. Les auteurs soutiennent toutefois qu'une incertitude plane sur l'estimation de l'effet de la CT et que la présence d'un avantage dont l'importance est cliniquement significative ne peut être exclue dans la catégorie SR intermédiaire²¹.

L'étude de Paik et ses collègues [2006] et celle de Tang et ses collègues [2011] rapportent des tendances similaires concernant la survie globale à dix ans (voir le tableau 7), la proportion de patientes exemptes de récurrence à dix ans, la survie sans récurrence à dix ans et la mortalité par cancer du sein à dix ans (voir le tableau H-9 de l'annexe H) et une interaction significative entre le SR et le traitement relativement à la survie globale ($p = 0,011$) et à la mortalité par cancer du sein ($p = 0,025$). Selon Paik et ses collègues [2006], les tendances étaient également similaires relativement aux deux types de CT (CMF ou MF; données non disponibles). Enfin, ces auteurs

²¹ Un ECR (TAILORx) est présentement en cours afin de déterminer si une CT apporte un avantage aux patientes ayant un SR intermédiaire (redéfini comme étant de 11 à 25, plutôt que 18 à 30).

soutiennent que les données semblent indiquer une meilleure prédiction de l'avantage d'ajouter une CT par le SR que par certains CCP (âge, taille tumorale, RE, RP, grade histologique). Ces derniers ont toutefois été considérés individuellement.

Tableau 7 Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CMF ou MF) concernant la survie globale à 10 ans chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 et de statut RE+ traitées par tamoxifène

ÉTUDE	SR AU TEST ODX	NOMBRE DE PATIENTES (DÉCÈS)	COMPARAISON DES GROUPES CT ET SANS CT		INTERACTION ENTRE SR CONTINU ET TRAITEMENT [‡]
			COURBES DE K-M* [Paik <i>et al.</i> , 2006]	RRI (IC À 95 %) [†] [Tang <i>et al.</i> , 2011]	
Tang <i>et al.</i> , 2011; Paik <i>et al.</i> , 2006 NSABP B-20	Faible	353 (26)	$p = 0,441$	1,37 (0,63-3,01)	$p = 0,011$ Tang <i>et al.</i> , 2011
	Intermédiaire	134 (22)	$p = 0,826$	0,94 (0,40-2,25)	
	Élevé	164 (34)	$p < 0,001$	0,31 (0,16-0,60)	

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; K-M : Kaplan-Meier; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ODX : Oncotype DX^{MD}; p : valeur de p ; RRI : rapport des risques instantanés; SR : score de récidence

Note : La durée médiane de suivi est de 10,6 ans. La survie globale à 10 ans de chacun des groupes (CT ou sans CT) n'a pas été rapportée.

* Le test logarithmique par rang compare les deux courbes de Kaplan-Meier qui illustrent le délai de survenue d'un décès (par toute cause).

† Un RRI < 1 et dont l'IC exclut la valeur 1 indique que le risque instantané de décès diminue avec l'ajout d'une CT.

‡ Dans un modèle de Cox, une interaction significative indique que l'importance de l'avantage de la CT est associée au SR.

Limites méthodologiques de l'étude de Paik et ses collègues [2006] soulevées dans la littérature

Plusieurs auteurs ont formulé des critiques concernant la qualité méthodologique de l'étude de Paik et ses collègues [2006] (voir le tableau I-4 de l'annexe I). Parmi ces critiques, on indique la possibilité d'un biais de sélection, étant donné que la sous-population ne représente que 28 % des patientes incluses dans l'ECR original (NSABP B-20). Plusieurs auteurs soulignent le fait qu'une partie de la population du groupe de patientes assignées à l'HT seule avait fait partie de la cohorte [Paik *et al.*, 2003] ayant servi à élaborer l'algorithme du test ODX [Ward *et al.*, 2013; MAS, 2010; INCa, 2009; Marchionni *et al.*, 2008]. Ainsi, il n'est pas impossible que la sélection d'un sous-ensemble de la population examinée par Paik et ses collègues [2003] ait été biaisée vers l'optimisation de la prédiction de la récidence. Cela pourrait se traduire par une surestimation de l'avantage de la CT par le test [MAS, 2010].

De plus, le MAS [2010] souligne le petit nombre d'événements (récidence à distance) dans chacune des catégories de SR, en particulier les groupes à risque faible (15) et intermédiaire (16), ce qui augmente l'incertitude dans l'estimation de l'effet de la CT. Enfin, à cela s'ajoute le fait que l'on ne connaît ni l'effet sur la valeur prédictive du test ODX de l'ajout de plusieurs covariables à la fois dans le modèle de Cox, ni l'effet de l'ajout du statut HER2. Bien que Paik et ses collègues [2006] soutiennent que la force de l'interaction entre le SR et le traitement persiste lorsque l'on ajuste le modèle en fonction de l'âge de la patiente, de la taille tumorale, du grade tumoral, du niveau d'expression des RE et de celui des RP, ces variables (dichotomisées) ont été introduites individuellement dans le modèle et l'étendue des valeurs de p rapportées dépasse le seuil de signification de 0,05 (p variant de 0,035 à 0,068; RRI non rapportés).

Par ailleurs, Ward et ses collègues [2013] font également remarquer que plus de 44 % des patientes à l'étude étaient âgées de moins de 50 ans. Or, l'avantage de la CT (réduction de la récidence à distance) serait plus grand dans cette population que chez les patientes âgées de

50 ans et plus. Une analyse stratifiée par groupe d'âge aurait permis de déterminer si la valeur prédictive du test est la même dans les différents groupes d'âge, mais une telle analyse aurait probablement été compromise par la taille de l'échantillon. De plus, des CT plus efficaces que celles utilisées dans l'étude de Paik et ses collègues [2006] sont actuellement utilisés (FEC+D, TC, AC+T)²².

Finalement, le fait que l'étude ait été financée par le fabricant, Genomic Health, Inc., et que plusieurs investigateurs aient déclaré des liens d'intérêt avec la compagnie constitue une limite additionnelle de l'étude.

3.3.1.3 Valeur prédictive chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N+

Dans leur étude rétrospective, Albain et ses collègues [2010] ont évalué si le test ODX permettait de prédire l'avantage de la CT relativement à la survie sans maladie²³ à 10 ans chez 367 patientes ayant participé à l'essai SWOG-8814. Les résultats montrent que le SR a une valeur prédictive, mais que celle-ci n'est pas constante dans le temps. Au cours des 5 premières années, l'importance de l'avantage d'ajouter la CT est associée au SR (interaction, $p = 0,029$; voir le tableau 8), mais cette valeur prédictive perd de sa signification statistique après 5 ans ($p = 0,58$).

Tableau 8 Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CAF) concernant la survie sans maladie à 10 ans chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade N+ et de statut RE+ traitées par tamoxifène

ÉTUDE	SR AU TEST ODX	NOMBRE DE PATIENTES (ÉVÉNEMENTS)	SURVIE SANS MALADIE À 10 ANS		COMPARAISON DES GROUPES CT ET SANS CT			
			CT	SANS CT	COURBES DE K-M*†	RRI (IC À 95 %) ^{‡§}		
						PÉRIODE COMPLÈTE DE SUIVI	0 À 5 ANS	APRÈS 5 ANS
Albain <i>et al.</i> , 2010 SWOG-8814	Faible	146 (41)	64 %	60 %	$p = 0,97$	1,02 [¶] (0,54-1,93)	1,34 (0,47-3,82)	0,88 (0,38-1,92)
	Inter-médiaire	103 (42)	n. r.	49 %	$p = 0,48$	0,72 [¶] (0,39-1,31)	0,95 (0,43-2,14)	0,52 (0,21-1,27)
	Élevé	118 (54)	55 %	43 %	$p = 0,033$	0,59 (0,35-1,01)	0,59 (0,32-1,11)	0,60 (0,22-1,62)
	INTERACTION ENTRE SR CONTINU ET TRAITEMENT^{‡§}						$p = 0,053$	$p = 0,029$

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; K-M : Kaplan-Meier; n. r. : non rapporté; ODX : Oncotype DX^{MD}; p = valeur de p ; RRI : rapport des risques instantanés; SR : score de récurrence; SWOG : Southwest Oncology Group

Note : La durée moyenne de suivi est de 9 ans; les événements sont la récurrence, un nouveau cancer primitif du sein ou le décès.

* Le test logarithmique par rang compare les deux courbes de Kaplan-Meier.

† Ajusté en fonction du nombre de ganglions lymphatiques positifs (1 à 3 contre ≥ 4)

‡ Un RRI < 1 et dont l'IC exclut la valeur 1 indique que le risque instantané de maladie ou de décès diminue avec l'ajout d'une CT.

§ Dans un modèle de Cox, une interaction significative indique que l'importance de l'avantage d'ajouter une CT est associée au SR.

¶ Hypothèse des risques proportionnels non respectée; estimation théoriquement non valable

²² Un hémato-oncologue a soulevé le fait que la CT de type CMF n'est plus utilisée dans le traitement adjuvant.

²³ Survie sans récurrence (locale ou distante) du cancer du sein et sans nouveau cancer primitif du sein

Les patientes ayant un SR élevé affichent de meilleurs résultats concernant la survie sans maladie à 10 ans lorsqu'elles reçoivent une CT plutôt qu'une HT seule (55 % contre 43 %; test logarithmique par rang, $p = 0,033$; voir le tableau 8). Le risque instantané de maladie diminue d'environ 41 % avec l'ajout d'une CT (RRI = 0,59; IC à 95 % : de 0,35 à 1,01) chez ces patientes. De plus, cet effet est constant dans le temps.

Par contre, chez les patientes ayant obtenu un SR faible ou intermédiaire, l'effet du SR n'est pas constant dans le temps. Dans les cas de SR faible, les patientes ne semblent pas tirer un avantage de la CT ($p = 0,97$) ou du moins, pas dans les 5 premières années du suivi (RRI = 1,34; IC à 95 % : de 0,47 à 3,82). Chez les patientes ayant obtenu un SR intermédiaire, il pourrait y avoir un léger avantage global de la CT, mais probablement pas dans les 5 premières années (RRI = 0,95; IC à 95 % : de 0,43 à 2,14). Précisons toutefois que les IC des RRI sont très larges en raison du petit nombre d'événements tardifs (voir la figure H-1 de l'annexe H). Des résultats semblables ont été obtenus concernant la survie globale (voir le tableau 9).

Tableau 9 Valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT (CAF) concernant la survie globale à 10 ans chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade N+ et de statut RE+ traitées par tamoxifène

ÉTUDE	SR AU TEST ODX	NOMBRE DE PATIENTES (DÉCÈS)	SURVIE GLOBALE À 10 ANS		COMPARAISON DES GROUPES CT ET SANS CT		INTERACTION ENTRE SR CONTINU ET TRAITEMENT ^{‡§}
			CT	SANS CT	COURBES DE K-M* [†]	RRI (IC À 95 %) ^{**}	
Albain <i>et al.</i> , 2010 SWOG-8814	Faible	146 (27)	n. r.	77 %	$p = 0,63$	1,18 (0,55-2,54) $p = 0,68$	<u>Période complète de suivi</u> $p = 0,026$ <u>5 premières années</u> $p = 0,016$ <u>Après 5 ans</u> $p = 0,87$
	Intermédiaire	103 (25)	n. r.	68 %	$p = 0,85$	0,84 (0,40-1,78) $p = 0,65$	
	Élevé	118 (42)	68 %	51 %	$p = 0,027$	0,56 (0,31-1,02) $p = 0,057$	

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; K-M : Kaplan-Meier; n. r. : non rapporté; ODX : Oncotype DX^{MD}; p : valeur de p ; RRI : rapport des risques instantanés; SR : score de récurrence; SWOG : Southwest Oncology Group

* Test logarithmique par rang comparant les deux courbes de Kaplan-Meier (CT contre sans CT)

† Ajusté en fonction du nombre de ganglions lymphatiques positifs (1 à 3 contre ≥ 4)

‡ Un RRI < 1 et dont l'IC exclut la valeur 1 indique que le risque instantané de décès diminue avec l'ajout d'une CT.

§ Dans un modèle de Cox, une interaction significative indique que l'importance de l'avantage d'ajouter une CT est associée au SR.

Les auteurs de l'étude soutiennent également que l'interaction entre le SR et le traitement demeure significative après l'ajustement du modèle selon l'âge, l'origine ethnique, la taille de la tumeur, le statut RP, le grade histologique, le statut du gène p53 et le statut HER2 (par IHC avec l'anticorps TAB250), mais les résultats ne sont pas présentés dans la publication.

Limites méthodologiques de l'étude d'Albain et ses collègues [2010] soulevées dans la littérature

Albain et ses collègues [2010] rapportent certaines limites relatives à leur étude. D'abord, ils soutiennent que, comme les résultats ont été obtenus chez des femmes ménopausées, on ne sait pas si les résultats peuvent s'appliquer à une population de femmes qui ne sont pas encore ménopausées. De plus, les auteurs mentionnent que leurs résultats obtenus à la suite d'une CT à

base d'anthracycline (CAF) sont fondés sur d'anciennes normes de CT et donc que la valeur prédictive du SR pourrait différer dans la pratique courante lorsque d'autres types de CT sont utilisés. Enfin, ils soutiennent que, compte tenu du petit nombre d'événements, notamment dans le groupe SR faible, les IC sont larges. Par conséquent, l'avantage prédit de la CT à des valeurs spécifiques de SR devrait être interprété avec prudence. Bien qu'il n'y ait aucun avantage apparent de la CT chez les patientes dont le SR est faible, la possibilité d'un avantage ne peut pas être complètement écartée.

Finalement, dans un certain nombre d'études de synthèse, on rapporte également des critiques concernant la qualité méthodologique de l'étude d'Albain et ses collègues [2010] (voir le tableau I-4 de l'annexe I), notamment concernant la nature rétrospective de l'étude, la taille moyenne de l'échantillon, l'ajustement des analyses selon le nombre de ganglions lymphatiques positifs uniquement, les liens d'intérêts déclarés par les investigateurs et le financement de l'étude par le fabricant.

3.3.1.4 En bref

- Selon le système GRADE, le niveau de preuve attribuable à la capacité du test ODX à prédire l'avantage d'une CT est très faible [MAS, 2010].
- Une étude rétrospective menée sur des échantillons archivés dans le contexte d'un ECR qui n'était pas destiné spécifiquement à l'étude du test ODX (NSABP B-20) rapporte que, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de **stade N0** et de statut RE+ traitées au tamoxifène, le test ODX permet de prédire l'avantage d'ajouter une CT de type CMF ou MF²⁴. Les patientes qui obtiennent un SR élevé tirent un avantage important de la CT, alors que les patientes qui obtiennent un SR faible n'en tirent aucun avantage significatif. Toutefois, l'avantage que procure une CT aux patientes ayant obtenu un SR intermédiaire demeure incertain. Concernant le SR, un seuil à partir duquel aucun avantage apporté par la CT n'est observé n'a pu être déterminé.
- Une étude rétrospective menée sur des échantillons archivés dans le contexte d'un ECR qui n'était pas destiné spécifiquement à l'étude du test (SWOG-8814) rapporte que, chez les patientes **ménopausées** atteintes d'un cancer du sein de **stade N+** et de statut RE+ traitées au tamoxifène, le test ODX permettrait de prédire l'avantage d'ajouter une CT de type CAF²⁵ dans les cinq premières années du suivi. La capacité prédictive du test s'estomperait ensuite.

3.3.2 Incidence sur les recommandations et les décisions de traitement

Toutes les études de synthèse disponibles ayant évalué la question de l'incidence du test ODX sur les recommandations ou la décision de traitement ont inclus certaines études rétrospectives ou de mauvaise qualité méthodologique (voir le tableau D-4 de l'annexe D). C'est la raison pour laquelle les conclusions ne sont pas rapportées dans la présente évaluation, où seules les études prospectives portant sur au moins 30 patientes sélectionnées de manière consécutive ont été retenues. Les résultats devaient également être répartis par stade N (N0 et N+).

²⁴ Relativement à la proportion sans récurrence à distance et de survie globale à dix ans

²⁵ Relativement à la survie sans maladie et la survie globale à dix ans

3.3.2.1 Caractéristiques des études retenues

Concernant l'évaluation de l'incidence du test ODX sur les recommandations ou la décision de traitement, 8 études observationnelles prospectives ont été retenues [Bargallo *et al.*, 2015; Yamauchi *et al.*, 2014; Davidson *et al.*, 2013; De Boer *et al.*, 2013; Eiermann *et al.*, 2013; Albanell *et al.*, 2012; Lo *et al.*, 2010], dont 7 études sont multicentriques (de 2 à 15 centres; voir le tableau 10). Elles ont été menées dans 8 pays différents, dont une au Canada (en Colombie-Britannique). Ces études ont porté sur des patientes ayant obtenu un test ODX au cours de la période de décembre 2005 à mars 2012. La taille d'échantillon varie de 89 à 625 patientes. Concernant le financement, 6 des 8 études ont été financées en totalité ou en partie par Genomic Health, Inc.; la source de financement des 2 autres [Bargallo *et al.*, 2015; Yamauchi *et al.*, 2014] n'a pas été déclarée. Dans chacune de ces études, plusieurs auteurs ont déclaré un conflit d'intérêts potentiel; 4 études ont été jugées par l'AHRQ à risque modéré de biais et 3 études, à risque faible de biais. Toutes les patientes invitées à participer étaient atteintes d'une tumeur de statut RE+ et HER2- et leur état de santé leur permettait de recevoir une CT. De plus, 5 des 8 études ont inclus des patientes qui présentaient un envahissement ganglionnaire (stade N1 ou N1mi). Les caractéristiques des patientes, réparties par stade N, sont présentées dans le tableau H-10 de l'annexe H.

Les recommandations de traitement ont été émises par des oncologues médicaux, des chirurgiens ou des équipes multidisciplinaires, en considérant les CCP usuels ou les lignes directrices en vigueur; deux études ont fait mention d'une discussion avec les patientes préalable à l'émission des recommandations [Bargallo *et al.*, 2015; Davidson *et al.*, 2013].

Tableau 10 Caractéristiques des populations étudiées concernant l'incidence du test ODX sur les recommandations et les décisions de traitement

ÉTUDE PAYS (NOMBRE DE CENTRES)	N	STADE N	ÂGE MOYEN (ANS)	TAILLE TUMORALE (CM)	GRADE HISTOLO- GIQUE	STATUT RE	STATUT HER2	FEMMES MÉNO- PAUSÉES	SR AU TEST ODX	RECOMMANDATIONS ÉMISES PAR ...; FONDÉES SUR ...	RISQUE DE BIAS SELON L'AHQ
Bargallo <i>et al.</i> , 2015 Mexique (1)	96	N0 et N1	< 50 : 30 % ≥ 50 : 70 %	≤ 2 : 55 % > 2 : 45 %	1 : 25 % 2 : 49 % 3 : 26 %	RE+	négatif	n. r.	F : 48 % I : 31 % E : 21 %	Équipe multidisciplinaire; CCP usuels et préférence de la patiente	modéré
Gligorov <i>et al.</i> , 2015 France (7)	95	N0 et N1mi	< 50 : 27 % ≥ 50 : 73 %	≤ 2 : 80 % > 2 : 19 %	1 : 9 % 2 : 79 % 3 : 12 %	RE+	négatif	n. r.	F : 55 % I : 40 % E : 5 %	Comité multidisciplinaire des tumeurs de chaque centre; CCP et lignes directrices	s. o.
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014 Japon (2)	124	N0 et N1	51,4	≤ 2 : 61 % > 2 : 39 %	1 : 36 % 2 : 28 % 3 : 36 %	RE+	négatif	N0 : 40 % N1 : 100 %	F : 50 % I : 35 % E : 15 %	17 oncologues médicaux et chirurgiens; guides japonais en vigueur et NCCN	modéré
Davidson <i>et al.</i> , 2013 Canada (2)	150	N0	53 (étendue 23- 78)	≤ 2 : 65 % > 2 : 35 %	1 : 22 % 2 : 55 % 3 : 22 %	RE+	négatif	46 %	F : 46 % I : 34 % E : 20 %	Oncologues médicaux, après discussion avec la patiente	modéré
De Boer <i>et al.</i> , 2013 Australie (3)	151	N0 et N1	56,2	< 2 : 68 % ≥ 2 : 32 %	1 : 19 % 2 : 56 % 3 : 25 %	RE+ à 99 %	négatif	n. r.	F : 48 % I : 39 % E : 13 %	Équipes multidisciplinaires	modéré
Eiermann <i>et al.</i> , 2013 Allemagne (15)	366	N0 et N1	56	≤ 2 : 55 % > 2 : 45 %	1 : 14 % 2 : 77 % 3 : 9 %	RE+	négatif	n. r.	F : 54 % I : 38 % E : 8 %	Comités multidisciplinaires des tumeurs de chaque centre; CCP selon les algorithmes de traitement respectifs des centres	faible
Albanell <i>et al.</i> , 2012 Espagne (6)	107	N0	< 50 : 37 % ≥ 50 : 63 %	≤ 2 : 85 % > 2 - 5 : 15 %	1 : 35 % 2 : 43 % 3 : 19 %	RE+	négatif	n. r.	F : 58 % I : 33 % E : 9 %	19 oncologues médicaux spécialisés dans le cancer du sein; CCP	faible
Lo <i>et al.</i> , 2010 États-Unis (4)	89	N0	55 (étendue 35 à 77)	Moyenne : 1,7 Étendue : 0,6 à 3,5	1 : 21 % 2 : 65 % 3 : 14 %	RE+	négatif à 93 %	n. r.	F : 43 % I : 47 % E : 10 %	17 oncologues médicaux dont 14 venant de 3 centres universitaires	faible

Abréviations : AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality; CCP : critères clinicopathologiques; cm : centimètre; E : élevé (≥ 31); F : faible (< 18); HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; I : intermédiaire (18 à 30); n : nombre de patientes; n. r. : non rapporté; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; N1mi : présence de micrométastases; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; ODX : Oncotype DX^{MD}; RE : récepteurs d'estrogène; RE+ : récepteurs d'estrogènes positifs; s. o. : sans objet ; SR : score de récidive

3.3.2.2 Recommandation initiale (prétest ODX) comparée à la recommandation finale (post-test ODX)

Les modifications aux recommandations initiales de traitement

Globalement, le test ODX induit un changement dans les recommandations de traitement de 30 % (IC à 95 % : de 27 à 33 %) des patientes atteintes d'un cancer de **stade N0** (7 études; voir le tableau H-11 de l'annexe H). Le changement le plus fréquent consiste à passer d'une recommandation de chimiothérapie plus hormonothérapie (CT+HT) à une recommandation d'HT seule; il compte pour 65 % de toutes les modifications et concerne 19 % des patientes atteintes d'un cancer de stade N0 ayant obtenu un test ODX (voir le tableau H-11 de l'annexe H). Le remplacement de l'HT seule par la CT plus l'HT constitue le deuxième changement le plus fréquent (32 % des modifications) et concerne 10 % des patientes. D'autres changements ont également été rapportés dans la littérature évaluée. Il s'agit, dans certains cas, de changements apportés au traitement de patientes qui ont obtenu un résultat « triple négatif »²⁶ au test ODX (HT→CT, CT+HT→CT). Dans d'autres cas, une recommandation en faveur de l'HT seule ou de la CT plus l'HT évolue vers l'incertitude absolue (équivalence thérapeutique), c'est-à-dire que l'option de la CT plus l'HT serait aussi valable que celle de l'HT seule.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de **stade N1**, la proportion de recommandations modifiées à la suite de l'obtention des résultats au test ODX varie d'une étude à une autre, allant de 26 % à 65 % (médiane de 40 %; 4 études; voir le tableau H-11 de l'annexe H). Le changement le plus fréquent est le renoncement à une CT. Dans l'étude de Yamauchi et ses collègues [2014], où 65 % (13/20) des recommandations de traitement ont été modifiées, on remarque que les participantes étaient toutes ménopausées²⁷. Les cliniciens auraient ainsi été plus susceptibles de ne plus recommander la CT. En outre, parce que les patientes devaient payer elles-mêmes le test, l'étude pourrait avoir sélectionné des patientes qui étaient généralement plus favorables ou plus confiantes à renoncer à la CT dès le départ. Dans les trois autres études, où les résultats sont plus uniformes, le renoncement à la CT (CT+HT→HT) concerne 28 % des patientes atteintes d'un cancer de stade N1. Dans l'ensemble des 4 études, y compris celle de Yamauchi et ses collègues [2014], 6 % des patientes sont passées d'une recommandation d'HT seule à une recommandation de CT plus HT.

Effet sur la recommandation de recourir à une CT

Avant que le test ODX ne soit effectué, une CT était recommandée à 43 % des patientes atteintes d'un cancer de **stade N0**. Après le test, elle n'était recommandée qu'à 32 % des patientes (voir le tableau 11). Cela se traduit par une réduction nette de la recommandation de recourir à une CT d'environ 11 % (voir le tableau 11). Cependant, ce dernier résultat doit être interprété avec prudence, parce que les résultats des différentes études (étendue de 0 % à 24 %; médiane de 10 %) montrent une grande hétérogénéité.

Concernant les patientes atteintes d'un cancer de **stade N1**, avant que le test ODX ne soit effectué, environ 72 % devaient recevoir une CT. On constate également une grande hétérogénéité des résultats concernant la réduction nette de la recommandation de recourir à une CT (étendue de 18 % à 65 %). Les deux études qui ont rapporté une plus grande diminution nette sont l'étude de Yamauchi et ses collègues [2014], qui a inclus uniquement des patientes

²⁶ Statut négatif des trois marqueurs suivants : RE-, RP- et HER2-

²⁷ Conformément à l'étude de validation du test ODX chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N+ [Albain *et al.*, 2010]

ménopausées qui ont payé le test elles-mêmes, et l'étude de Gligorov et ses collègues [2015], qui n'a pas inclus de patientes ayant des métastases ganglionnaires de plus de 2,0 mm.

Tableau 11 Réduction nette de la recommandation de recourir à une CT à la suite du test ODX

ÉTUDE	% DES PATIENTES AUXQUELLES UNE CT EST RECOMMANDÉE (NOMBRES RÉELS)		RÉDUCTION NETTE (%) DE LA RECOMMANDATION
	AVANT LE TEST ODX	APRÈS LE TEST ODX	
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N0			
Bargallo <i>et al.</i> , 2015	42 (26/62)	35 (22/62)	6 (4/62)
Gligorov <i>et al.</i> , 2015	49 (41/83)	25 (21/83)	24 (20/83)
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014	46 (48/104)	27 (28/104)	19 (20/104)
Davidson <i>et al.</i> , 2013	41 (62/150)	31 (47/150)	10 (15/150)
De Boer <i>et al.</i> , 2013	30 (30/101)	30 (30/101)	0 (0/101)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	48 (117/244)	41 (100/244)	7 (17/244)
Albanell <i>et al.</i> , 2012	36 (39/107)	27 (29/107)	9 (10/107)
Lo <i>et al.</i> , 2010	47 (42/89)	26 (23/89)	21 (19/89)
Moyenne pondérée [IC à 95 %]	43,1 [39,9-46,3]*	31,9 [28,9-35,0]*	11,2 [9,2-13,4]*
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N1			
Bargallo <i>et al.</i> , 2015	59 (20/34)	32 (11/34)	26 (9/34)
Gligorov <i>et al.</i> , 2012 [†]	67 (8/12) [†]	25 (3/12) [†]	42 (5/12)
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014	75 (15/20)	10 (2/20)	65 (13/20)
De Boer <i>et al.</i> , 2013	74 (37/50)	52 (26/50)	22 (11/50)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	75 (92/122)	57 (70/122)	18 (22/122)
Moyenne pondérée [IC à 95 %]	72,3 [66,1-79,9]	47,1 [40,6-53,6]*	25,2 [19,8-31,2]*

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; ODX : Oncotype DX^{MD}

* Hétérogénéité importante dans les résultats des différentes études

† Présence de micrométastases uniquement (stade N1mi)

Les modifications selon le traitement initialement recommandé

Parmi les patientes atteintes d'un cancer de **stade N0** auxquelles une HT seule avait initialement été recommandée, le résultat du test a mené à l'ajout d'une CT dans 17 % (IC à 95 % : de 14 à 20 %) des cas (voir le tableau 12). La recommandation initiale est demeurée inchangée dans 83 % des cas. En contrepartie, parmi les patientes auxquelles l'option d'une CT plus une HT avait initialement été recommandée, le résultat du test a mené à retirer la recommandation d'une CT dans 46 % (IC à 95 % : de 41 à 51 %) des cas.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de **stade N1**, les résultats sont très hétérogènes d'une étude à une autre (voir le tableau 12). Toutefois, le test a une incidence plus grande chez les

patientes auxquelles une CT et une HT avaient initialement été recommandées que chez les patientes auxquelles on avait recommandé une HT seule.

Tableau 12 Proportion des patientes dont les résultats au test ODX ont entraîné une modification (ajout ou retrait d'une CT) de la recommandation initiale de traitement

ÉTUDE	TRAITEMENT INITIAL			
	HORMONOTHÉRAPIE		CHIMIOTHÉRAPIE SUIVIE D'UNE HORMONOTHÉRAPIE	
	AJOUT D'UNE CT (% et nombres réels)		RETRAIT DE LA CT (% et nombres réels)	
	STADE N0	STADE N1	STADE N0	STADE N1
Bargallo <i>et al.</i> , 2015	17 (6/36)	14 (2/14)	38 (10/26)	60 (12/20)
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014	12 (7/56)	0 (0/5)	56 (27/48)	87 (13/15)
Davidson <i>et al.</i> , 2013	17 (15/88)	s. o.	48 (30/62)	s. o.
De Boer <i>et al.</i> , 2013	17 (12/71)	8 (1/13)	40 (12/30)	32 (12/37)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	22 (28/127)	39 (11/28)	39 (45/116)	37 (34/92)
Albanell <i>et al.</i> , 2012	18 (12/68)	s. o.	56 (22/39)	s. o.
Lo <i>et al.</i> , 2010	7 (3/46)	s. o.	48 (20/42)	s. o.
Moyenne pondérée [IC à 95 %]	16,9 [13,7-20,5]	23,3 [13,4-36,0][†]	45,7 [40,5-51,0]	42,7 [35,0-50,6][†]

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; s. o. : sans objet

* Patientes qui ont obtenu un résultat « triple négatif » (RE-, RP-, HER2-) au test ODX

† Hétérogénéité importante dans les résultats des différentes études

Des modifications de recommandation dans chacune des catégories de SR

Une modification de recommandation est rapportée concernant 29 %, 32 % et 24 % des patientes atteintes d'un cancer de **stade N0** dont le SR est faible, intermédiaire et élevé, respectivement (voir le tableau H-12 de l'annexe H). Comme il était prévu, chez les patientes dont le SR est faible, le retrait d'une CT compte pour la presque totalité (98 %; voir le tableau H-13 de l'annexe H) des modifications de recommandation. Chez les patientes dont le SR est élevé, la totalité des modifications de recommandation concerne l'ajout d'une CT. Chez les patientes dont le SR est intermédiaire, les résultats sont très variables d'une étude à une autre (voir les tableaux H-12 et H-13 de l'annexe H).

Chez les patientes atteintes d'un cancer de **stade N1**, un changement de recommandation est rapporté concernant 46 % des patientes dont le SR est faible : retrait ou ajout d'une CT chez 43 % et 2 % des patientes, respectivement (voir le tableau H-14 de l'annexe H). Parmi les patientes dont le SR est élevé, 12 % ont vu leur recommandation modifiée par l'ajout d'une CT. Quant à la proportion de patientes dont le SR est intermédiaire et dont la recommandation a été modifiée, elle varie énormément d'une étude à une autre (de 16 % à 60 %; médiane de 44 %). Il semble que la majorité des modifications consiste au retrait de la CT (voir le tableau H-14 de l'annexe H).

3.3.2.3 Recommandation finale (post-test ODX) et traitement reçu

Des choix finaux parfois contraires à la recommandation finale (post-test ODX) du clinicien

Les patientes ne choisissent pas toutes de suivre la recommandation finale de traitement (post-test ODX) de leur clinicien. Il s'agit principalement de patientes auxquelles une CT a été recommandée d'après les résultats au test ODX. Dans 4 études, environ 17 % (IC à 95 % : de 12 à 23 %) des patientes atteintes d'un cancer de **stade N0** auxquelles une CT a été recommandée (post-test ODX) l'ont refusée. En revanche, seulement 2 % (IC à 95 % : de 0,8 à 4,0 %) des patientes auxquelles une CT n'a pas été recommandée (post-test ODX) choisissent d'en recevoir une (voir le tableau 13).

Tableau 13 Proportion des patientes qui ont choisi de ne pas suivre la recommandation finale (post-test ODX) du clinicien concernant la CT

ÉTUDE	RECOMMANDATIONS POST-TEST ODX (% ET NOMBRES RÉELS)		TOTAL
	PAS DE CT	CT	
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N0			
De Boer <i>et al.</i> , 2013	6 (4/71)	20 (6/30)	10 (10/101)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	1 (2/144)	19 (19/100)	9 (21/244)
Albanell <i>et al.</i> , 2012	0 (0/78)	3 (1/29)	1 (1/107)
Lo <i>et al.</i> , 2010	2 (1/60)	22 (5/23)	7 (6/83)
Moyenne pondérée [IC à 95 %]	2,0 [0,8-4,0]	17,0 [11,9-23,3]	7,1 [5,1-9,6]*
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N1			
De Boer <i>et al.</i> , 2013	8 (2/24)	12 (3/26)	10 (5/50)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	10 (5/52)	26 (18/70)	19 (23/122)
Moyenne pondérée [IC à 95 %]	9,3 [3,8-18,3]	21,9 [14,1-31,5]	16,4 [11,2-22,8]

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; ODX : Oncotype DX^{MD}

Note : Les proportions présentées dans le tableau ci-dessus ne tiennent pas compte des refus qui concernaient l'hormonothérapie. Les patientes auxquelles l'équivalence thérapeutique a été recommandée à la suite du test ODX sont exclues de cette analyse.

* Hétérogénéité importante dans les résultats des différentes études

Par ailleurs, dans 2 études [De Boer *et al.*, 2013; Eiermann *et al.*, 2013], 22 % (IC à 95 % : de 14 à 31 %) des patientes auxquelles une CT a été recommandée (post-test ODX) la refusent, malgré la présence d'un envahissement ganglionnaire (**stade N1**). Enfin, 9 % (IC à 95 % : de 4 à 18 %) des patientes auxquelles une CT n'a pas été recommandée (post-test ODX) choisissent d'en recevoir une (voir le tableau 13).

Une seule étude a rapporté la concordance entre la recommandation du clinicien et le traitement effectivement reçu, par catégorie de SR [Eiermann *et al.*, 2013]. Toutes les patientes de la catégorie SR élevé (stade N0 ou N1) ont accepté la recommandation finale (post-test ODX) du clinicien. Cependant, 19 % (26/139) des patientes de la catégorie SR intermédiaire (stade N0 :

16 %; stade N1 : 25 %) ainsi que 9 % (18/198) des patientes de la catégorie SR faible (stade N0 : 5 %; stade N1 : 18 %) l'ont refusée.

3.3.2.4 Recommandation initiale (prétest ODX) et traitement reçu

Dans deux études, la recommandation initiale (prétest ODX) a été comparée au traitement effectivement reçu par la patiente (choix final). On constate une réduction nette potentielle du recours à la CT de 6 % à 14 % chez les patientes de **stade N0** et de 29 % chez les patientes de **stade N1** (voir le tableau 14). Les résultats des deux études montrent que la réduction potentielle du recours à la CT est principalement due au refus des patientes. Précisons que dans ces deux études, les recommandations initiale (prétest ODX) et finale (post-test ODX) du clinicien concernant la CT ont été prises lors de réunion multidisciplinaire, sans qu'il soit fait mention d'une consultation préalable des patientes.

Tableau 14 Réduction nette potentielle du recours à la CT à la suite du test ODX comparée à celle de la recommandation de recourir à la CT

ÉTUDE	% PATIENTES AUXQUELLES LA CT A ÉTÉ RECOMMANDÉE (NOMBRES RÉELS)		% PATIENTES QUI ONT REÇU UNE CT	RÉDUCTION NETTE (% ET NOMBRES RÉELS)	
	AVANT LE TEST ODX	APRÈS LE TEST ODX		DE LA RECOMMANDATION DE RECOURIR À UNE CT	POTENTIELLE DU RECOURS À LA CT [†]
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N0					
De Boer <i>et al.</i> , 2013	30 (30/101)	30 (30/101)	24 (24/101)	0 (0/101)	6 (6/101)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	48 (117/244)	41 (100/244)	34 (83/244)	7 (17/244)	14 (34/244)
PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE STADE N1					
De Boer <i>et al.</i> , 2013	74 (37/50)	52 (26/50)	46 (23/50)	22 (11/50)	28 (14/50)
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	75 (92/122)	57 (70/122)	47 (57/122)	18 (22/122)	29 (35/122)

Abréviations: CT : chimiothérapie; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; ODX : Oncotype DX^{MD}

* Hétérogénéité importante des résultats des différentes études

† En supposant que la patiente aurait accepté la recommandation de traitement initiale (prétest ODX).

3.3.2.5 Influence du test ODX sur les préférences de traitement des patientes

L'étude de Lo et ses collègues [2010], décrite précédemment, a également réalisé une évaluation prospective de l'influence des résultats au test ODX sur les préférences (choix final) de traitement de 89 patientes. Après avoir discuté des options de traitement avec leur clinicien, les patientes ont d'abord fait état de leur préférence de traitement, et ce, sans connaître le résultat du test ODX. Puis, après avoir reçu le résultat, elles ont discuté une seconde fois des options de traitement avec leur clinicien et fait un choix final. Dans cette étude, 27 % des patientes ont modifié leur choix de traitement à la suite de l'obtention de leur résultat au test ODX. Parmi les patientes qui avaient initialement choisi l'HT seule, 11 % (7/62) ont finalement choisi la CT plus l'HT. Parmi les patientes qui avaient initialement choisi la CT plus l'HT, 45 % (9/20) ont finalement choisi l'HT seule. Aussi, 1 patiente sur 2 qui avait initialement choisi l'observation a finalement choisi de recevoir une HT. Enfin, parmi 5 patientes indécises, le test ODX a permis à

4 patientes (80 %) de prendre une décision. Cependant, au final, un même nombre de patientes (20) qu'au départ ont fait le choix de la CT.

3.3.2.6 En bref

- Selon les **études prospectives** qui concernent les patientes atteintes d'un cancer de **stade N0** :
 - le résultat du test ODX conduirait à modifier la recommandation de traitement dans 30 % (IC à 95 % : de 27 à 33 %) des cas;
 - le résultat du test ODX entraînerait une réduction nette d'environ 11 % de la recommandation de recourir à une CT;
 - l'incidence du test ODX sur les recommandations de traitement serait presque 3 fois plus importante lorsqu'une CT plus une HT sont initialement recommandées (prétest ODX) que lorsqu'une HT seule est initialement recommandée (modification dans 46 % des cas contre 17 %);
 - dans les cas où la recommandation finale de traitement (post-test ODX) inclurait une CT, une proportion significative de patientes (17,0 %; IC à 95 % : de 11,9 à 23,3 %) la refuserait;
 - le test ODX entraînerait une modification de traitement dans les 3 catégories de SR (faible : 29 %; intermédiaire : 32 %; élevé : 24 %). Dans la catégorie intermédiaire, cette modification de traitement peut aller dans les deux sens : retrait ou ajout d'une CT.
- Selon les **études prospectives** qui concernent les patientes atteintes d'un cancer de **stade N1** :
 - la proportion de recommandations modifiées à la suite du test ODX est très variable d'une étude à une autre (de 26 % à 65 %; 4 études) et il en va de même de la réduction nette de la recommandation de recourir à une CT (de 18 % à 65 %; 5 études);
 - dans 2 études (172 patientes), globalement, 16 % des patientes ont refusé la recommandation finale (post-test ODX) du clinicien concernant le recours à la CT (22 % des patientes auxquelles le clinicien recommandait une CT et 9 % des patientes auxquelles le clinicien n'en recommandait pas).
- Aucune de ces études prospectives n'a rapporté les effets de ces changements sur la santé des patientes à long terme.

3.3.3 Effet sur la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement

Concernant l'effet du test ODX sur la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement, sept études prospectives ayant évalué cette question ont été repérées, dont deux n'ont pas été retenues parce que les cliniciens n'avaient pas évalué le niveau de confiance dans leur recommandation au moment où le résultat du test ODX était encore inconnu [Bargallo *et al.*, 2015; Yamauchi *et al.*, 2014]. Dans les cinq études retenues [Gligorov *et al.*, 2015; Davidson *et al.*, 2013; Eiermann *et al.*, 2013; Albanell *et al.*, 2012; Lo *et al.*, 2010] (voir le tableau 15), on a demandé aux cliniciens d'évaluer la confiance dans leur recommandation au moment où ils ne connaissaient pas le résultat du test ODX, puis de l'évaluer de nouveau une fois que ce résultat était connu.

Dans l'étude de Gligorov et ses collègues [2015], les cliniciens devaient indiquer leur niveau d'accord (sur échelle de Likert) avec l'affirmation selon laquelle ils ont confiance dans leur recommandation de traitement. Quant à Eiermann et ses collègues [2013] et Albanell et ses

collègues [2012], ils ont demandé aux cliniciens d'attribuer un score à leur confiance sur une échelle à cinq et quatre niveaux, respectivement. La méthodologie des deux autres études [Davidson *et al.*, 2013; Lo *et al.*, 2010] n'a pas été rapportée clairement. Dans ces 5 études, la confiance du clinicien s'est améliorée dans une proportion variant de 36 % à 76 %. Dans 4 études, la confiance a diminué dans une proportion allant de 6 % à 14 % (voir le tableau 15). Dans l'étude de Eiermann et ses collègues [2013], les résultats des deux groupes de patientes (stade N0 et stade N1) étaient semblables.

Tableau 15 Changement relatif à la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement après avoir pris connaissance des résultats au test ODX

ÉTUDE	N	ÉCHELLE D'ÉVALUATION DU NIVEAU DE CONFIANCE	NIVEAU DE CONFIANCE		
			AMÉLIORÉ	INCHANGÉ	DIMINUÉ
Gligorov <i>et al.</i> , 2015	94	Likert (5 niveaux)*	36 %	50 %	14 %
Eiermann <i>et al.</i> , 2013	366	minimale, faible, moyenne, élevée, absolue	45 %	45 %	9 %
Davidson <i>et al.</i> , 2013	150	n. r.	59 %	35 %	6 %
Albanell <i>et al.</i> , 2012	103	faible, moyenne, élevée, complète	60 %	33 %	7 %
Lo <i>et al.</i> , 2010	89	n. r.	76 %	n. r.	n. r.

Abréviations : N : nombre de patientes; n. r. : non rapporté

* Cinq niveaux d'accord ou de désaccord avec l'affirmation selon laquelle le clinicien a confiance dans sa recommandation de traitement : pas du tout d'accord, pas d'accord, ni en désaccord ni en accord, d'accord, tout à fait d'accord

Les auteurs de l'étude française SWITCH [Gligorov *et al.*, 2015] mentionnent que le test ODX n'est pas fréquemment utilisé en France et que les cliniciens ayant participé à l'étude avaient une expérience limitée, voire nulle de ce test. Les différences entre les résultats des études pourraient refléter des différences culturelles. Précisons que l'étude menée aux États-Unis [Lo *et al.*, 2010] est celle qui a rapporté la plus importante amélioration de la confiance du clinicien dans sa recommandation.

3.3.4 Effet sur la qualité de vie, sur l'anxiété et sur le conflit décisionnel des patientes

L'étude de synthèse du MAS [2010] ainsi que celle de Ward et ses collègues [2013] ont évalué l'incidence du test ODX sur la qualité de vie et sur l'anxiété des patientes. La seule étude repérée dans ces deux revues est celle de Lo et ses collègues [2010]. Cette dernière rapporte que l'anxiété et le conflit décisionnel des patientes diminue significativement avec les résultats au test ODX, mais que leur qualité de vie demeure stable. Ward et ses collègues [2013] concluaient que la petite taille de l'échantillon disponible limitait la généralisation des résultats de cette étude et que davantage de recherches étaient nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions définitives sur l'incidence du test ODX relativement à l'amélioration de la qualité de vie et à la diminution de l'anxiété des patientes.

Une revue systématique relativement récente [Leggett *et al.*, 2014] n'a pas fourni de nouvelles données pertinentes. De même, aucune nouvelle étude primaire n'a été repérée concernant l'incidence du test ODX sur l'anxiété et la qualité de vie des patientes. En revanche, quelques études additionnelles ont rapporté des résultats concernant l'effet du test sur le conflit

décisionnel des patientes. Les résultats des nouvelles études ainsi que ceux de Lo et ses collègues [2010] sont présentés en détail dans les sections suivantes. Concernant les caractéristiques des patientes ayant pris part à ces études, elles ont été présentées précédemment dans le tableau 10.

3.3.4.1 Conflit décisionnel de la patiente

Le conflit décisionnel des patientes, évalué à l'aide de l'échelle DCS (*Decisional Conflict Scale*), a été évalué dans quatre études [Yamauchi *et al.*, 2014; Davidson *et al.*, 2013; Eiermann *et al.*, 2013; Lo *et al.*, 2010]. Cette échelle validée permet d'évaluer les perceptions d'incertitude personnelle à prendre des décisions au sujet des options de traitement de soins de santé et la satisfaction concernant la prise de décision (échelle de Likert en 5 points). Son questionnaire comprend 16 énoncés répartis entre 5 catégories de réponse ou échelons²⁸. Plus le score obtenu est élevé, plus le conflit décisionnel est grand. Les résultats des quatre études montrent que le fait de connaître le résultat au test ODX diminue significativement le conflit décisionnel des patientes (voir le tableau 16). Dans l'étude de Eiermann et ses collègues [2013], les patientes auxquelles on avait initialement recommandé une HT uniquement sont les seules chez lesquelles une diminution significative du conflit décisionnel a été constatée ($p = 0,048$). Le conflit décisionnel des patientes auxquelles l'option d'une CT plus une HT avait initialement été recommandée n'a pas diminué ($p = 0,275$). Cela pourrait expliquer en partie les différences constatées entre les études concernant l'amélioration relative au conflit décisionnel.

Tableau 16 Incidence du test ODX sur le conflit décisionnel des patientes

ÉTUDE	N*	SCORE MOYEN SUR L'ÉCHELLE DU CONFLIT DÉCISIONNEL (DE 0 À 100)		COMPARAISON PRÉTEST ODX ET POST-TEST ODX	AMÉLIORATION RELATIVE AU CONFLIT DÉCISIONNEL
		PRÉTEST ODX	POST-TEST ODX		
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014	116	28,9	21,4	$p < 0,001$	26 %
Davidson <i>et al.</i> , 2013	147	n. r.	n. r.	$p < 0,001$	n. r.
Eiermann <i>et al.</i> , 2013 [†]	325	18	15,25	$p = 0,028$	15 %
Lo <i>et al.</i> , 2010 [†]	n. r.	24,75	17,25	$p < 0,001$	30 %

Abréviations : N : nombre de patientes; n. r. : non rapporté; p : valeur de p

* Nombre de patientes dont le score prétest et le score post-test sont disponibles

† Les résultats de l'étude étaient initialement présentés sur une échelle de 1 à 5, mais ils ont été convertis sur une échelle de 0 à 100 en soustrayant 1 au score, puis en multipliant par 25, tel qu'il est mentionné dans le manuel du DCS

3.3.4.2 Anxiété et qualité de vie

Dans l'étude de Lo et ses collègues [2010], le questionnaire STAI (State-Trait Anxiety Inventory) permettant d'évaluer l'anxiété de la patiente a été rempli avant que celle-ci obtienne son résultat au test ODX, immédiatement après et 12 mois plus tard. Le score moyen au STAI a diminué significativement avec le temps ($p = 0,007$; voir le tableau 17), ce qui reflète une

²⁸ L'incertitude lors du choix d'une option (échelon d'incertitude, en anglais *uncertainty subscale*), l'impression d'être bien renseigné (échelon d'information, en anglais *informed subscale*), l'impression d'avoir pris une décision éclairée fondée sur ses valeurs (échelon de la clarté des valeurs, en anglais *values clarity subscale*), l'impression de s'être senti soutenu dans la prise de décision (échelon du soutien, en anglais *support subscale*) et l'impression d'avoir fait un choix qui pourra fort probablement se concrétiser (échelon de la décision effective, en anglais *effective decision subscale*).

diminution de l'anxiété de la patiente en général. L'anxiété en tant que trait de personnalité n'a pas changé significativement dans le temps ($p = 0,27$).

Par ailleurs, dans cette même étude, Lo et ses collègues [2010] ne rapportent aucune différence concernant la qualité de vie des patientes entre le moment où le résultat du test ODX n'était pas connu et 12 mois après qu'il ait été connu, autant selon les réponses au questionnaire FACT-B ($p = 0,55$) que selon les réponses au questionnaire FACT-G ($p = 0,49$; voir le tableau 17).

Tableau 17 Incidence du test ODX sur l'anxiété et la qualité de vie des patientes

ÉTUDE	N	RÉSULTAT	QUESTIONNAIRE	SCORE MOYEN (ÉCART-TYPE)			VALEUR DE P
				PRÉTEST ODX	POST-TEST ODX	12 MOIS APRÈS	
Lo <i>et al.</i> , 2010	89*	Anxiété	STAI	39,6 (14,5)	36 (12,6)	34,0 (11,5)	0,007
			STAI – Trait de personnalité	32,2 (14,5)	31,7 (13,3)	33,2 (11,0)	0,27
			STAI – État émotionnel	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
		Qualité de vie	FACT-B	112,2 (17,4)	s. o.	114,3 (18,6)	0,55
			FACT-G	88,7 (12,3)	s. o.	87,6 (14,9)	0,49

Abréviations: FACT : Functional Assessment of Cancer Therapy; N : nombre de patientes; n. r. : non rapporté; s. o. : sans objet; STAI: State-Trait Anxiety Inventory

* Le nombre de patientes ayant participé à l'étude et rempli chacun des questionnaires n'est pas mentionné dans la publication.

3.3.5 Résumé sur l'utilité clinique

- Aucune étude n'a mesuré l'effet direct de l'utilisation du test ODX sur les résultats cliniques à long terme des patientes (amélioration de la survie, diminution des complications, etc.)
- Des preuves indirectes et de qualité moyenne de l'utilité clinique du test ODX ont été rapportées. Selon ces preuves, le test ODX permettrait :
 - de repérer certaines patientes auxquelles la CT apporterait un avantage significatif et d'autres auxquelles elle n'apporterait aucun avantage;
 - de modifier les recommandations initiales de traitement et de réduire d'environ 11 % la recommandation de recourir à une CT faite aux patientes atteintes d'un cancer de stade N0;
 - probablement d'améliorer la confiance du clinicien dans sa recommandation de traitement et de diminuer le conflit décisionnel des patientes.

Toutefois, aucun de ces résultats ne constituait un objectif principal d'étude et la méthodologie employée demeure faible ou ambiguë la plupart du temps.

4 RÉSULTATS SUR LE RÔLE POTENTIEL D'AUTRES OUTILS PRONOSTIQUES Y COMPRIS LES CRITÈRES CLINICOPATHOLOGIQUES USUELS

Le présent chapitre vise à déterminer si d'autres outils pronostiques généralement accessibles aux cliniciens permettent de prédire le résultat du test ODX ou de mieux sélectionner les patientes pour lesquelles un test ODX serait utile. Cela permettra d'évaluer si le test ODX a une valeur ajoutée par rapport aux outils déjà disponibles. Bien que cette question de la valeur ajoutée du test ODX soit traitée dans un chapitre distinct, elle permet de déterminer l'utilité clinique du test.

Aucun autre test d'expression génique n'a été considéré dans ce chapitre, parce que la comparaison du test ODX avec les autres profils d'expressions géniques ou signatures moléculaires (par exemple, MammaPrint^{MD} ou PAM50 ROR^{MD}, EndoPredict^{MD}) ne constituait pas un objectif du présent rapport. Les outils pronostiques considérés ont été les marqueurs usuels, le ki67 en combinaison avec les marqueurs usuels, les équations Magee, l'Adjuvant! Online (AOL) et l'index pronostique de Nottingham (NPI).

4.1 Critères clinicopathologiques usuels (CCP)

Dans la présente section, on évalue la manière dont les CCP usuels peuvent être combinés pour prédire le résultat au test ODX. La combinaison d'au moins deux CCP et le résultat au test ODX sont comparés. La combinaison du grade histologique (ou l'une de ces trois composantes : score architectural, grade nucléaire ou index mitotique²⁹) et l'expression de l'un des deux RH a été considérée.

Ainsi, six études ont été repérées, dont une étude québécoise qui n'a pas été publiée; cinq études ont rapporté la distribution des résultats (SR) au test ODX dans des catégories formées de la combinaison du niveau d'expression des RP et d'un autre critère, soit le grade histologique [Mattes *et al.*, 2013; Allison *et al.*, 2012], le grade nucléaire [Onoda *et al.*, 2015], l'indice Ki67 [Onoda *et al.*, 2015], l'index mitotique [Auerbach *et al.*, 2010] ou les grades nucléaire et histologique (données du CHU de Québec). Une dernière étude propose un algorithme d'utilisation du test qui tient compte du grade histologique, du statut RP et du niveau d'expression des RE [Gage *et al.*, 2015].

4.1.1 Niveau d'expression des RP et grade histologique

Allison et ses collègues [2012] ont mené une étude observationnelle rétrospective visant à détecter des sous-groupes de patientes atteintes d'un cancer de statut RE+ et HER2- dont le SR obtenu à l'aide du test ODX est hautement prévisible. Plusieurs CCP ont été évalués, notamment l'âge, la taille tumorale, le type et le grade histologiques, le niveau d'expression des RH et l'indice

²⁹ Le **grade histologique** (ou tumoral) est déterminé à partir de trois caractéristiques différentes des cellules de la tumeur : le pourcentage de la tumeur qui est formé de structures tubulaires (score architectural), le degré de changement de la taille et de la forme du noyau des cellules tumorales (grade nucléaire) et la fréquence des mitoses (index mitotique). On assigne à chacune de ces caractéristiques un score de 1 à 3, dont le total constitue le score de Nottingham (3 à 9). Un **score de Nottingham** de 3 à 5 correspond à un grade histologique 1, un score de Nottingham de 6 à 7 correspond à un grade histologique 2 et un score de Nottingham de 8 à 9, à un grade histologique 3.

Ki67. Les 173 patientes à l'étude avaient une tumeur de statut N0 ou N1mi. Il s'agissait d'une série consécutive de patientes auxquelles un test ODX avait été prescrit, de 2005 à 2010, dans un centre des États-Unis.

Les résultats montrent que le grade histologique, l'indice Ki67 ainsi que le niveau d'expression des RP et des RE sont des variables associées de façon statistiquement significative au résultat (SR) du test ODX. Bien qu'aucun CCP n'était à lui seul hautement prédictif de la catégorie SR, lorsque les données sur le niveau d'expression du RP et sur le grade histologique étaient combinées, celles-ci devenaient de puissants prédicteurs de cette catégorie ($p = 0,000014$), et l'indice Ki67 avait une valeur ajoutée en tant que test de confirmation.

Dans une première cohorte initiale de 104 patientes, les auteurs rapportent qu'aucune patiente atteinte d'une tumeur de grade histologique 1 exprimant fortement les RP n'a obtenu un SR élevé au test ODX (0/26; voir le tableau 18). De plus, celles-ci avaient toutes obtenu un indice Ki67 $\leq 10\%$. Aussi, aucune patiente ayant une tumeur de grade histologique 3 et des RP négatifs ou faiblement positifs n'a obtenu un SR faible au test ODX et 80 % ont obtenu un SR élevé; toutes avaient également obtenu un indice Ki67 $> 10\%$. Des résultats similaires ont été obtenus dans une cohorte de validation de 69 patientes (voir le tableau H-15 de l'annexe H).

Tableau 18 Proportions des patientes selon le score de récurrence obtenu lors du test ODX dans des sous-groupes formés selon le grade histologique et l'expression des RP dans la cohorte initiale de l'étude d'Allison et ses collègues [2012]

GRADE HISTOLOGIQUE	NIVEAU D'EXPRESSION DES RP (SCORE D'ALLRED)	n = 102	SCORE DE RÉCIDIVE SELON LE TEST ODX		
			FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ
1	fortement positif (≥ 5)*	26	73 %	27 % [†]	0 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	16	19 %	75 %	6 %
2	fortement positif (≥ 5)	36	47 %	47 %	6 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	9	22 %	67 %	11 %
3	fortement positif (≥ 5)*	10	20 %	50 %	30 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	5	0 %	20 %	80 %

Abréviations : n : nombre de patientes; ODX : Oncotype DX^{MD}; RP: récepteurs de la progestérone

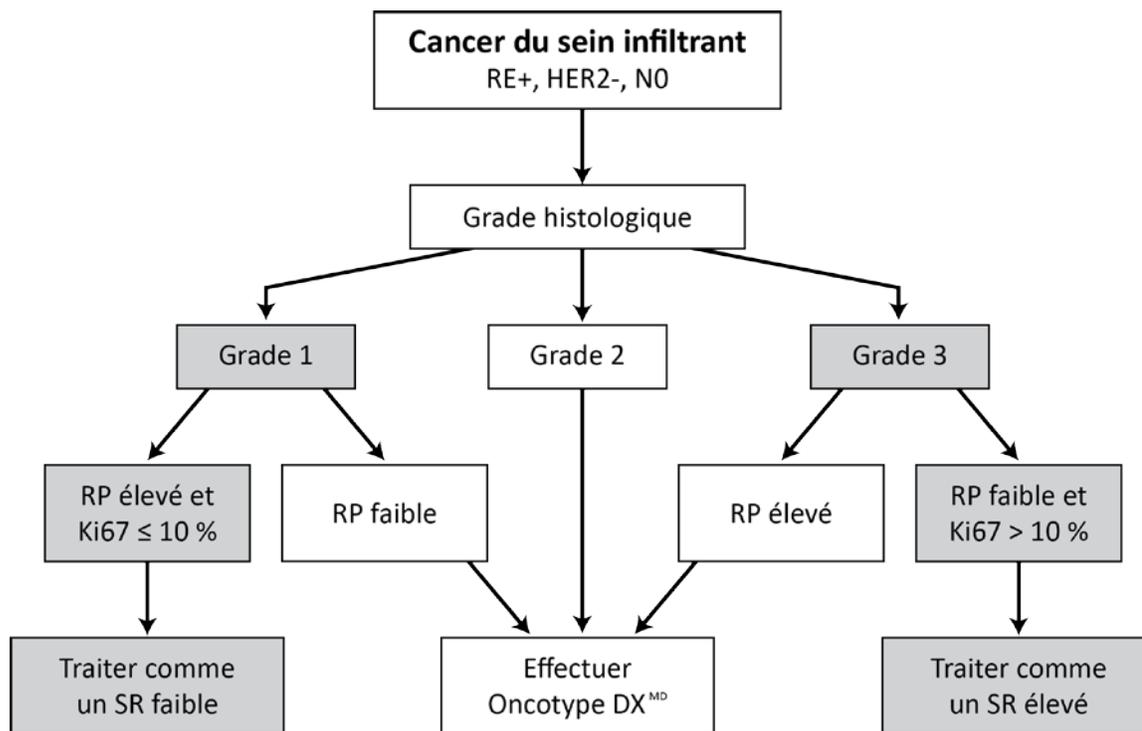
* Toutes les patientes dont le résultat de l'indice ki67 était disponible avaient obtenu un ki67 $\leq 10\%$.

† Dans les 7 cas, le SR variait de 18 à 24 (moyenne de 21).

‡ Toutes les patientes dont le résultat de l'indice ki67 était disponible avaient obtenu un ki67 $> 10\%$.

Allison et ses collègues [2012] ont ensuite proposé un algorithme décisionnel relatif à l'utilisation du test ODX (voir la figure 1) chez les patientes atteintes d'un carcinome infiltrant (peu importe la taille), RE+, HER2- et de stade N0. Si la tumeur est de grade histologique 1, exprime fortement le RP et présente un indice Ki67 $\leq 10\%$, la probabilité d'obtenir un SR faible au test ODX est forte. Si la tumeur est de grade histologique 3, exprime faiblement le RP et présente un indice Ki67 $> 10\%$, la probabilité d'obtenir un SR élevé au test ODX est forte. Dans les deux cas, le test pourrait être omis. Toutes les autres patientes pourraient tirer profit de l'information fournie par le test ODX. Les auteurs soutiennent que l'algorithme proposé aurait permis d'éviter 32 % des tests ODX effectués dans la cohorte de validation.

Figure 1 Algorithme décisionnel relatif à l'utilisation du test ODX proposé par Allison et ses collègues [2012]



Par la suite, Mattes et ses collègues [2013] ont comparé rétrospectivement le résultat d'ODX avec les CCP usuels des 72 patientes pour lesquelles un test ODX a été demandé dans un centre des États-Unis, de février 2008 à 2012. Le score de Nottingham et le statut des RP étaient les deux critères les plus prédictifs du SR³⁰. Aucune patiente atteinte d'un cancer de grade 1 n'a obtenu un SR élevé et seulement 9 % des patientes ayant des RP fortement exprimés ont obtenu un SR élevé.

Tableau 19 Proportions des patientes selon leur score de récidence au test ODX dans des sous-groupes formés selon le grade histologique et l'expression des RP dans les études de Mattes et ses collègues [2013] et d'Allison et ses collègues [2012] combinées

GRADE HISTOLOGIQUE (SCORE DE NOTTIGHAM)	NIVEAU D'EXPRESSION DES RP (SCORE D'ALLRED)	n = 174	SCORE DE RÉCIDIVE AU TEST ODX		
			FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ
Grade 1 (score 3 à 5)	fortement positif (≥ 5)	45	78 %	22 %	0 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	19	26 %	68 %	5 %
Grade 2 (score 6 à 7)	fortement positif (≥ 5)	63	49 %	41 %	10 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	20	15 %	65 %	20 %
Grade 3 (score 8 à 9)	fortement positif (≥ 5)	16	19 %	56 %	25 %
	négatif ou faiblement positif (< 5)	11	18 %	18 %	64 %

Abréviations : n : nombre de patientes; ODX : Oncotype DX^{MD}; RP : récepteurs de la progestérone

³⁰ Parmi l'âge de la patiente, la taille tumorale, le score de Nottingham, le statut ganglionnaire et le statut des RH

Leurs résultats ont ensuite été combinés à ceux d'Allison et ses collègues [2012] rapportés précédemment. Ces résultats combinés sont présentés au tableau 19. L'obtention d'un SR élevé est peu probable dans les cas de cancer de grade 1 (2 %) ou les cas de cancer qui exprime fortement les RP (8 %), et est encore moins probable (0 %) dans les cas de cancer de grade 1 qui exprime fortement les RP.

4.1.2 Niveau d'expression des RP et grade nucléaire ou indice Ki67

L'étude d'Onoda et ses collègues [2015] avait pour objectif, entre autres, d'évaluer la relation entre le SR et certains facteurs histopathologiques, dont le marqueur Ki67 et le grade nucléaire, de façon à vérifier s'il est possible de repérer les patientes ayant un SR élevé sans l'aide du test ODX. L'étude a porté sur 139 patientes atteintes d'une tumeur de statut RH+, avec ou sans envahissement ganglionnaire, et pour lesquelles un test ODX a été demandé, d'octobre 2007 à octobre 2012, dans un centre japonais.

Aucune des patientes (0/79) dont la tumeur exprimait fortement les RP (3+), aucune (0/60) de celles dont la tumeur était de grade nucléaire 1 et seulement 2 % (1/51) de celles qui avaient un indice Ki67 < 20 % ont obtenu un SR élevé (voir le tableau 20). De plus, parmi les patientes ayant une tumeur de grade nucléaire 3 n'exprimant pas les RP, 83 % (5/6) avaient obtenu un SR élevé, de même que 70 % (7/10) de celles dont la tumeur révélait un indice Ki67 ≥ 20 % et n'exprimant pas les RP.

Les auteurs concluent que les combinaisons des CCP (grade nucléaire et RP) peuvent aider à détecter des patientes pour lesquelles il n'est pas nécessaire de recourir au test ODX.

Tableau 20 Proportion des patientes ayant obtenu un score de récurrence (SR) élevé dans des sous-groupes formés selon le niveau d'expression des RP et l'indice Ki67 ou le grade nucléaire

NIVEAU D'EXPRESSION DES RP (SCORE D'ALLRED)		N	PROPORTION DES PATIENTES AYANT OBTENU UN SR ÉLEVÉ PARMIS :				
			KI67 < 20 %	KI67 ≥ 20 %	GRADE NUCLÉAIRE 1	GRADE NUCLÉAIRE 2	GRADE NUCLÉAIRE 3
0	négatif (0 ou 2)	14	25 % (1/4)	70 % (7/10)	0 % (0/4)	75 % (3/4)	83 % (5/6)
1+	faible (3 à 4)	14	0 % (0/2)	58 % (7/12)	0 % (0/2)	25 % (1/4)	75 % (6/8)
2+	intermédiaire (5 à 6)	32	0 % (0/13)	21 % (4/19)	0 % (0/15)	9 % (1/11)	50 % (3/6)
3+	fort (7 à 8)	79	0 % (0/32)	0 % (0/47)	0 % (0/39)	0 % (0/25)	0 % (0/15)

Abréviations : N : nombre de patientes; RP : récepteurs de la progestérone; SR : score de récurrence

Note : Les nombres réels qui correspondent aux proportions en pourcentage sont indiqués entre parenthèses.

4.1.3 Niveau d'expression des RP et index mitotique

Auerbach et ses collègues [2010] ont évalué la capacité des CCP usuels à prédire le résultat du test ODX. Les dossiers de 135 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant de stade I-II, N0 et de statut RE+ ont été revus rétrospectivement (échantillon de commodité probable). Toutes les patientes ayant une tumeur de statut RP négatif (< 10 %) et un index mitotique de 3 avaient un SR élevé (6/6) et toutes les patientes (12/12) ayant une tumeur de statut RP négatif (< 10 %) et un index mitotique > 1 avaient un SR intermédiaire ou élevé (voir le tableau 21). Aussi, on constate que lorsque le statut RP est positif (≥ 10 %) et l'index mitotique est 1, le SR n'est jamais élevé.

Tableau 21 Association entre l'index mitotique et le score de récidence (SR) au test ODX selon le statut des RP [Auerbach *et al.*, 2010]

STATUT DES RP	INDEX MITOTIQUE	n = 132	SCORE DE RÉCIDIVE AU TEST ODX			VALEUR DE P
			FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ	
RP négatif (< 10 %)	1	18	22 % (4/18)	72 % (13/18)	6 % (1/18)	< 0,001
	2	6	0 % (0/6)	50 % (3/6)	50 % (3/6)	
	3	6	0 % (0/6)	0 % (0/6)	100 % (6/6)	
RP positif (≥ 10 %)	1	77	81 % (62/77)	19 % (15/77)	0 % (0/77)	< 0,001
	2	15	67 % (10/15)	33 % (5/15)	0 % (0/15)	
	3	10	10 % (1/10)	60 % (6/10)	30 % (3/10)	

Abréviations : n : nombre de patientes; ODX : Oncotype DX^{MD}; RP : récepteurs de la progestérone

4.1.4 Niveau d'expression des RH et grade histologique

Gage et ses collègues [2015] ont élaboré un modèle permettant de repérer des patientes qui n'étaient pas susceptibles de tirer un avantage d'un test ODX à partir des CCP d'une première cohorte de 221 patientes atteintes d'un cancer du sein de statut RE+ et HER2- pour qui un test ODX a été demandé dans un centre des États-Unis, de 2006 à juillet 2013, (cohorte initiale). Ce modèle a ensuite été validé chez 319 patientes d'un autre centre américain (cohorte de validation). Aucune patiente (0/73) de la cohorte initiale et seulement 3 % (1/38) des patientes de la cohorte de validation dont la tumeur était à la fois de grade histologique 1 et de statut RP positif n'a obtenu un SR ≥ 26, soit le seuil à partir duquel les patientes recrutées dans l'essai TAILORx reçoivent systématiquement une CT³¹ (voir le tableau 22). De plus, aucune patiente (0/37) et seulement 2 % (1/49) des patientes de la cohorte de validation dont la tumeur était à la fois de grade histologique 3 et des RE < 20 % n'a obtenu un SR < 11, soit le seuil en deçà duquel les patientes recrutées dans l'essai TAILORx ne reçoivent pas de CT. Les résultats détaillés des deux cohortes (initiale et validation) sont présentés dans le tableau H-16 de l'annexe H.

Tableau 22 Distribution du résultat (SR) au test ODX parmi des sous-groupes de patientes formés selon le grade histologique et l'expression des RH des tumeurs, d'après Gage et ses collègues [2015]

CARACTÉRISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES DES TUMEURS	NOMBRE ET PROPORTION DES PATIENTES DANS LA COHORTE INITIALE (DANS LA COHORTE DE VALIDATION)				
	n	SR < 11*	SR 11 À 17	SR 18 À 25	SR ≥ 26*
Grade histologique 1 + RP positif	73 (38)	37 % (29 %)	45 % (45 %)	18 % (24 %)	0 % (3 %)
Grade histologique 3 + RE < 20 %	37 (49)	0 % (2 %)	5 % (20 %)	11 % (27 %)	84 % (51 %)

Abréviations : n : nombre de patientes; RE : récepteurs d'estrogènes; RP : récepteurs de la progestérone; SR : score de récidence

* Dans l'essai clinique TAILORx en cours, les patientes ayant un SR ≥ 26 reçoivent systématiquement une CT alors que celles ayant un SR < 11 n'en reçoivent pas; les cliniciens québécois ont aussi tendance à prescrire une CT à partir d'un SR de 26.

³¹ Dans l'essai clinique TAILORx en cours, les patientes ayant un SR < 11 reçoivent une HT seule, celles ayant un SR > 25 reçoivent une CT suivie d'une HT et celles ayant un SR de 11 à 25 sont assignées aléatoirement à recevoir une HT seule ou une CT suivie d'une HT (voir le chapitre 5).

Selon ces auteurs [Gage *et al.*, 2015], dans les cas de tumeurs de grade histologique 3 et 1, un SR intermédiaire n'est pas susceptible de fournir une information clinique additionnelle concernant l'avantage potentiel de la CT, étant donné que le grade est lui-même pronostique, et ce, indépendamment du SR [Paik *et al.*, 2004]. Finalement, ils proposent un algorithme décisionnel d'utilisation du test ODX qui, selon eux, permettrait d'éviter des coûts importants dans un contexte de ressources limitées (voir la figure H-2 de l'annexe H).

4.1.5 Niveau d'expression des RP et grades histologique et nucléaire

Une étude québécoise rétrospective dont les résultats ne sont pas publiés³² avait pour objectif d'élaborer un algorithme pouvant prédire le SR obtenu au test ODX en utilisant des marqueurs cliniques et pronostiques du cancer du sein. Les résultats au test ODX ainsi que les données clinicopathologiques de 218 patientes âgées de 33 à 76 ans, traitées au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia du CHU de Québec, de 2008 à 2012, pour un cancer du sein de statut RE+ ont été révisés. L'étude rapporte que 80 % de ces patientes ne présentaient aucun envahissement ganglionnaire alors que 20 % avaient de 1 à 3 ganglions positifs (stade N1). Les variables cliniques considérées dans cette étude sont l'âge de la patiente, le type histologique, la taille tumorale, le grade histologique et ses composantes (score architectural, grade nucléaire, index mitotique), l'envahissement lymphovasculaire, l'envahissement ganglionnaire et l'expression des RE et des RP.

L'association individuelle entre chaque variable et le SR a été évaluée. Seuls le niveau des RP, le grade histologique et le grade nucléaire étaient prédictifs d'un SR ≥ 18 (soit intermédiaire ou élevé). Chez les patientes atteintes de tumeurs ayant à la fois un grade histologique 3, un grade nucléaire 3 et un niveau des RP $< 10\%$, la probabilité d'obtenir un SR intermédiaire ou élevé est très forte, soit 92 % (12/13) (tableau 23). En modifiant le seuil des RP à $< 1\%$ ³³, la probabilité passait de 92 % à 100 % (5/5). En revanche, chez les patientes dont les tumeurs ne présentent aucune de ces 3 caractéristiques, la probabilité d'obtenir un SR élevé (SR ≥ 31) est très faible (1 %; 1/115).

Tableau 23 Données non publiées concernant une cohorte de patientes traitées au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia du CHU de Québec

CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR : GRADE HISTOLOGIQUE 3, GRADE NUCLEAIRE 3 ET RP $< 10\%$	n	NOMBRE ET PROPORTION DES PATIENTES SELON LE SCORE DE RÉCIDIVE AU TEST ODX		
		FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ
Aucune de ces caractéristiques	115	84 (73 %)	30 (26 %)	1 (1 %)
Certaines de ces caractéristiques	90	34 (38 %)	45 (50 %)	11 (12 %)
Toutes ces caractéristiques	13	1 (8 %)	3 (23 %)	9 (69 %)

Abréviations : n : nombre de patientes; ODX : Oncotype DX^{MD}; RP : récepteurs de la progestérone

Sur le plan de la pratique clinique, ces résultats laissent supposer qu'il n'est pas toujours nécessaire prescrire le test ODX à des patientes dont la tumeur présente les trois caractéristiques (grade histologique 3, grade nucléaire 3 et RP $< 10\%$) et qui, d'emblée, souhaitent recevoir une CT. De même, il s'avérerait inutile, dans la plupart des cas, de demander un test ODX pour des

³² Caroline Diorio, Ph. D., chercheuse à l'axe oncologie du Centre de recherche du CHU de Québec, communication personnelle, janvier 2015

³³ Le statut des RP est considéré comme négatif lorsque le niveau d'expression est $< 1\%$ et positif lorsqu'il est $\geq 1\%$.

patientes dont la tumeur ne présente aucune des trois caractéristiques et qui ne désirent pas recevoir de CT.

4.1.6 En bref sur les CCP usuels

- Quelques études rétrospectives (6) de petite et très petite taille d'échantillon ayant revu les CCP de patientes auxquelles un test ODX a été prescrit indiquent que, dans certains cas, le test ODX n'apporte aucune information additionnelle et pourrait être omis.
- Selon quelques études de petite taille d'échantillon, il y aurait une probabilité très faible, voire nulle d'obtenir un SR élevé chez les patientes dont la tumeur présente les caractéristiques suivantes :
 - grade histologique 1 et RP fortement positifs (3 études)
 - grade nucléaire 1, peu importe le niveau des RP (1 étude)
 - index mitotique 1 et RP positifs (1 étude)
- Des données québécoises indiquent que la probabilité d'obtenir un SR élevé est très faible chez les patientes dont la tumeur ne présente aucune des trois caractéristiques suivantes : grade histologique 3, grade nucléaire 3 et RP < 10 %.
- Selon quelques études de très petite taille d'échantillon, il y aurait une forte probabilité d'obtenir un SR élevé chez les patientes dont la tumeur présente les caractéristiques suivantes :
 - grade histologique 3 et RP négatifs ou faiblement exprimés (1 étude)
 - grade nucléaire 3 et RP négatifs (1 étude)
 - index mitotique 3 et RP < 10 % (1 étude)

4.2 Marqueur de prolifération Ki67

Dans la présente section, on évalue dans quelle mesure le marqueur Ki67 permet de prédire le SR obtenu à l'aide du test ODX. À cette fin, 8 études observationnelles rétrospectives ont été retenues [Lee *et al.*, 2015; Onoda *et al.*, 2015; Turner *et al.*, 2015; Siegelmann-Danieli *et al.*, 2013; Allison *et al.*, 2012; Sahebjam *et al.*, 2011; Williams *et al.*, 2011; Gwin *et al.*, 2009]. Le seuil utilisé pour former les catégories de l'indice Ki67 (faible, intermédiaire et élevé) variait d'une étude à une autre (voir le tableau H-17 de l'annexe H); dans 5 études, un seuil inférieur à 10 % a servi à définir un indice Ki67 faible. Dans l'ensemble, la très grande majorité (> 98 %) des patientes ayant obtenu un indice Ki67 < 10 % ont obtenu un SR faible ou intermédiaire au test ODX (voir le tableau 24).

Tableau 24 Résultats combinés de cinq études ayant rapporté le score de récurrence (SR) au test ODX de patientes ayant un indice Ki67 < 10 %

INDICE KI67	NOMBRE DE PATIENTES	PROPORTION DES PATIENTES SELON LE SR AU TEST ODX		
		FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ
< 10 %	235	63 %	35 %	2 %

Note : Les études concernées sont les suivantes : Turner *et al.*, 2015; Allison *et al.*, 2012; Sahebjam *et al.*, 2011; Williams *et al.*, 2011; Gwin *et al.*, 2009. Les résultats détaillés de ces études sont présentés dans le tableau H-17 de l'annexe H.

En revanche, le seuil choisi pour définir un indice Ki67 élevé varie selon les études (voir le tableau H-17 de l'annexe H). Seulement 2 des études retenues ont utilisé le seuil $\geq 20\%$ proposé dans les précédentes lignes directrices du comité d'experts de St. Gallen [Goldhirsch *et al.*, 2013] pour définir un indice Ki67 élevé. Dans ces deux études [Onoda *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2011], seulement 20 % (18/88) et 29 % (10/34) des patientes ayant un indice Ki67 $\geq 20\%$ ont obtenu un SR élevé, respectivement.

Par ailleurs, parmi les 8 études retenues, 1 étude a été menée à l'Hôpital général juif de Montréal par Sahebjam et ses collègues [2011]. Elle montre que la grande majorité des patientes (94 %; 15/16) ayant obtenu un indice Ki67 $\geq 25\%$ ont obtenu un SR élevé ou intermédiaire au test ODX (voir le tableau H-17 de l'annexe H). Les auteurs rapportent également une corrélation assez forte entre l'indice Ki67 et le SR ($r = 0,73$; $p < 0,001$). Précisons que les patientes de cette dernière étude avaient été choisies aléatoirement parmi une cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein de stade T1-2 N0 et de statut RE+ et HER2-.

4.2.1 En bref sur le marqueur Ki67

- Le seuil de l'indice ki67 servant à différencier les tumeurs de bon et de mauvais pronostic diffère d'une étude à une autre.
- L'indice Ki67 ne peut à lui seul prédire la catégorie de SR (faible, intermédiaire, élevé) au test ODX. Néanmoins, 5 études rétrospectives totalisant 235 patientes indiquent que lorsque l'indice Ki67 est $< 10\%$, la probabilité qu'une patiente obtienne un SR élevé au test ODX est très faible ($< 2\%$).

4.3 Équations Magee

Les équations Magee ont été décrites dans la section 1.3.2. Rappelons qu'elles ont été spécialement élaborées pour prédire le SR au test ODX. Les scores obtenus à l'aide des équations prennent les mêmes valeurs que le SR au test ODX (échelle de 0 à 100) et des catégories de risque peuvent être formées en utilisant les mêmes seuils. La présente section vise à évaluer la concordance entre les catégories de risque (faible, intermédiaire, élevé) des deux outils (équations Magee et test ODX). À cette fin, deux études rétrospectives ont été repérées [Turner *et al.*, 2015; Klein *et al.*, 2013].

Une première étude pilote [Klein *et al.*, 2013] menée auprès de 255 patientes atteintes d'un cancer du sein ayant obtenu un résultat au test ODX (SR) disponible dans un centre des États-Unis (Magee-Womens Hospital, University of Pittsburgh Medical Center) a comparé ce SR au score obtenu à l'aide des quatre équations Magee (originale, n° 1, n° 2 et n° 3). La concordance globale entre les catégories de risque obtenues à l'aide des quatre équations Magee et du test ODX variait de 54 % à 59 % (voir le tableau H-18 de l'annexe H). Les coefficients de corrélation de Pearson ont varié de 0,59 à 0,61. Les auteurs soutiennent que si le SR estimé par l'équation Magee choisie est nettement élevé ou faible, les oncologues ne devraient pas s'attendre à un résultat très différent de celui du test ODX et que ce dernier ne serait pas nécessaire.

Ensuite, Turner et ses collègues [2015] ont modifié les équations Magee n° 1, n° 2 et n° 3 en simplifiant la façon de calculer le niveau d'expression des RE et des RP (estimation du score H initialement utilisé). Puis, ils ont validé ces nouvelles équations modifiées chez 283 patientes repérées rétrospectivement (2009-2013) dans les dossiers d'histopathologie de l'URMC (University of Rochester Medical Center). La concordance entre les scores obtenus à l'aide des

équations Magee modifiées et le SR obtenu à l'aide du test ODX allait de 68 % à 70 % (voir le tableau 25). Aucune patiente ayant obtenu un score faible à l'une des équations Magee modifiées n'a obtenu un SR élevé au test ODX et aucune patiente ayant obtenu un score élevé à l'une des trois équations Magee modifiées n'a obtenu un SR faible au test ODX (voir le tableau 25).

Ces mêmes auteurs ont proposé un algorithme décisionnel d'utilisation du test ODX (voir la figure H-3 de l'annexe H). Ils ont également évalué qu'en utilisant l'approche la plus prudente et l'approche la moins prudente pour éliminer les cas à risque faible et élevé de récurrence, ils auraient pu éviter respectivement de 5 % à 23 % des tests ODX qui ont été effectués [Turner *et al.*, 2015].

4.3.1 En bref sur les équations Magee

- Des différences entre les catégories de risque assignées par les équations Magee et par le test ODX ont été rapportées dans deux études rétrospectives regroupant plus de 530 patientes. Toutefois, lorsque les scores des équations Magee sont faibles, le SR au test ODX n'est jamais élevé et lorsque les scores des équations Magee sont élevés, le SR au test ODX n'est jamais faible.
- Les équations Magee pourraient aider à détecter certaines patientes pour lesquelles un test ODX ne serait pas nécessaire. Un algorithme décisionnel a été proposé dans la littérature, mais il nécessiterait une validation prospective locale.

Tableau 25 Concordance entre les catégories de scores de récurrence des équations Magee modifiées et celles du test ODX

ÉTUDE Turner <i>et al.</i> , 2015		SCORE DE RÉCURRENCE AU TEST ODX			CONCORDANCE	DISCORDANCE D'UNE CATÉGORIE	DISCORDANCE DE DEUX CATÉGORIES	COEFFICIENT DE CORRÉLATION DE PEARSON
		Faible	Intermédiaire	Élevé				
Score à l'équation Magee modifiée n° 1	faible (0 à 17)	101	36	0	68 % (164/241)	32 % (77/241)	0 % (0/241)	n. r.
	intermédiaire (18 à 30)	34	55	6				
	élevé (31 à 100)	0	1	8				
Score à l'équation Magee modifiée n° 2	faible (0 à 17)	125	45	0	68 % (193/283)	32 % (90/283)	0 % (0/283)	n. r.
	intermédiaire (18 à 30)	36	60	8				
	élevé (31 à 100)	0	1	8				
Score à l'équation Magee modifiée n° 3	faible (0 à 17)	108	38	0	70 % (168/241)	30 % (73/241)	0 % (0/241)	n. r.
	intermédiaire (18 à 30)	27	54	8				
	élevé (31 à 100)	0	0	6				
Score moyen aux équations Magee modifiées	faible (0 à 17)	129	44	0	70 % (199/283)	30 % (84/283)	0 % (0/283)	0,6644 $p < 0,0001$
	intermédiaire (18 à 30)	32	62	8				
	élevé (31 à 100)	0	0	8				

Abréviations : n. r. : non rapporté; ODX : Oncotype DX^{MD}; p : valeur de p

Note : L'**équation modifiée n° 1** tient compte des critères suivants : score de Nottingham (3 à 9), indice ki67 (0 à 100), taille tumorale (en cm), RE (score H : 0 à 300), RP (score H : 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif); l'**équation modifiée n° 2** tient compte des critères suivants : score de Nottingham (3 à 9), taille tumorale (en cm), RE (score H : 0 à 300), RP (score H : 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif); l'**équation modifiée n° 3** tient compte des critères suivants : indice ki67 (0 à 100), RE (score H : 0 à 300), RP (score-H : 0 à 300), statut HER2 (négatif, équivoque ou positif).

4.4 Outil Adjuvant! Online

L'outil Adjuvant! Online (AOL) version 8.0 a été décrit précédemment dans la section 1.3.3. Brièvement, il s'agit d'un outil qui permet d'estimer le risque de récurrence et de décès à dix ans des patientes atteintes d'un cancer du sein et l'effet d'un traitement systématique adjuvant sur le pronostic du cancer. Peu de temps avant la finalisation du présent document, l'outil était en cours de révision. Comme aucun résultat n'était alors disponible sur la nouvelle version du logiciel, un simple résumé des conclusions des autres études de synthèse est présenté ici, sans fournir les résultats détaillés des études primaires. On peut considérer que ces conclusions reposent sur des résultats prudents.

4.4.1 Conclusions des études de synthèse

Cancer Care Ontario (CCO)

En 2013, CCO a évalué la valeur informative des catégories pronostiques d'AOL par rapport à celles du test ODX en ce qui concerne le risque tumoral et les décisions thérapeutiques [Chang *et al.*, 2013]. CCO concluait que ces outils pronostiques ne devaient pas être considérés comme des options équivalentes relativement à la stratification du risque d'une patiente et qu'un test ODX prédirait mieux qu'AOL l'avantage à tirer d'une CT³⁴. CCO considère toutefois qu'AOL pourrait être utile dans les cas où il est difficile de savoir si le test ODX est indiqué, mais qu'il ne devrait pas servir de test de remplacement lorsque celui-ci est indiqué. Cependant, aucun algorithme d'utilisation des deux outils n'a été proposé par CCO.

Institut national du cancer (INCa) en France

L'INCa [2013], qui a évalué, en 2013, la valeur ajoutée du test ODX par rapport aux CCP usuels concluait que, lorsque le risque obtenu à l'aide de l'outil AOL (qui tient compte de l'âge, de la taille tumorale, du grade histologique, de l'envahissement ganglionnaire, du statut RE, des affections concomitantes, etc.) est comparé au SR obtenu à l'aide du test ODX dans une population RH+, les deux outils produisent des données pronostiques indépendantes et qu'il n'y a pas de corrélation entre les deux outils. L'INCa mentionnait également un précédent rapport d'évaluation [INCa, 2012] sur l'outil AOL qui concluait que, compte tenu des limites de cet outil, celui-ci doit être utilisé avec prudence et qu'il n'était pas recommandé de décider d'un traitement adjuvant uniquement à partir des résultats obtenus à l'aide de cet outil.

4.4.2 En bref

À partir des résultats de deux rapports d'ETS publiés en 2013, il est possible de conclure :

- que la précédente version 8.0 de l'outil AOL ne peut pas être considérée comme étant équivalente au test ODX (discordance et faible corrélation entre les risques estimés); et
- que le test ODX prédirait mieux l'avantage de l'ajout d'une CT que l'outil AOL.

L'outil AOL est en cours de révision et aucune donnée sur le nouvel outil n'est actuellement disponible.

³⁴ Comparaison directe entre le SR au test ODX et l'indice de risque (Risk Index ou RI) élaboré à partir d'un intégrateur dérivé d'AOL standard [Tang *et al.*, 2011].

4.5 Index pronostique de Nottingham

L'index pronostique de Nottingham (ou NPI, sigle de la désignation en anglais Nottingham Prognostic Index) a été décrit précédemment dans la section 1.3.4. Rappelons qu'il s'agit d'un outil simple qui classe le pronostic des patientes en fonction de la taille tumorale, du grade histologique et du nombre de ganglions envahis. Précisons qu'au Royaume-Uni, le NICE utilise cet outil pour présélectionner les patientes admissibles à un test ODX. Ainsi, pour être admissibles à un remboursement, les patients doivent obligatoirement présenter un risque intermédiaire (NPI > 3,4).

Une seule étude rapportant le NPI des patientes dans un contexte d'utilisation du test ODX a été repérée [Ademuyiwa *et al.*, 2011]. Cette étude rétrospective porte sur une série consécutive (2005-2009) de 276 patientes de statut RE+ et de stade N0 de 2 centres des États-Unis. Les résultats montrent que les catégories pronostiques des deux outils sont significativement associées (khi carré de Pearson; $p < 0,001$), mais qu'il y a des cas discordants (voir le tableau 26). Néanmoins, lorsque le NPI indique un excellent ou un bon pronostic (non défini dans la publication), le SR au test ODX est rarement élevé (5 %; 11/220).

Tableau 26 Fréquence des catégories de score de récurrence au test ODX selon les catégories pronostiques du NPI

ÉTUDE	n	NPI	SCORE DE RÉCIDIVE AU TEST ODX		
			FAIBLE	INTERMÉDIAIRE	ÉLEVÉ
Ademuyiwa <i>et al.</i> , 2011	276	Excellent ou bon	123 (56 %)	86 (39 %)	11 (5 %)
		Modéré	19 (34 %)	24 (43 %)	13 (23 %)

Abréviations : n = nombre de patientes; NPI : index pronostique de Nottingham; ODX : Oncotype DX^{MD}

4.6 Conclusions d'autres études de synthèse sur le rôle potentiel d'autres outils pronostiques

L'INCa [2013], qui a évalué la valeur ajoutée pronostique du test ODX par rapport aux CCP usuels conclut que les données indiquent une redondance de l'information apportée par le SR au test ODX par rapport aux marqueurs usuels, puisque la corrélation entre le SR et le grade nucléaire, l'index mitotique, les niveaux d'expression des RH et l'indice Ki67 semble significative (voir le tableau F-5 de l'annexe F).

D'autre part, CCO [Chang *et al.*, 2013] a cherché à savoir si d'autres tests moins coûteux que le test ODX pouvaient permettre de classer les patientes dans les mêmes catégories de risque ou même le remplacer. Il conclut que les preuves de la comparaison directe du test ODX à d'autres tests sont limitées. Ces tests, qui ont été comparés directement au test ODX, ne sont pas tout à fait équivalents à l'égard de la stratification du risque et des données générées. Sans coût additionnel, AOL peut aider à décider si le test ODX est indiqué dans des cas individuels. Le rôle des autres essais à faible coût (Ki67, IHC4³⁵) est moins clair, étant donné que les méthodes utilisées par les différents centres ne sont pas nécessairement uniformes (voir le tableau F-5 de l'annexe F).

³⁵ Score IHC4 issu de 4 marqueurs (RE, RP, HER2 et Ki67) mesurés par immunohistochimie

4.7 Résumé sur le rôle potentiel d'autres outils pronostiques

- Il arrive que le SR au test ODX soit relativement facile à prédire par la combinaison de plusieurs CCP usuels (grade histologique, grade nucléaire, index mitotique, niveau d'expression des RH). Notamment, il semble plutôt rare qu'une tumeur en apparence de bon pronostic selon les CCP usuels se révèle à risque élevé de récurrence par le test ODX.
- Aucun des autres outils pronostiques évalués (marqueur Ki67, équations Magee, AOL, NPI), lorsqu'il est utilisé seul, n'est entièrement équivalent au test ODX, c'est-à-dire qu'il y a toujours une discordance dans les catégories de risque attribuées par les deux outils comparés. Cependant, cela n'indique pas nécessairement que le test ODX est un outil dont l'efficacité est supérieure.
- Le marqueur Ki67, utilisé en complément des CCP usuels, pourrait probablement permettre d'éviter un certain nombre de tests ODX. Un algorithme décisionnel d'utilisation du test ODX incorporant le Ki67 a été publié, mais une validation locale prospective de cet outil ainsi qu'une standardisation du test immunohistochimique seraient nécessaires.
- Les équations Magee pourraient probablement permettre d'éviter un certain nombre de tests ODX. Un algorithme d'utilisation du test ODX impliquant les équations Magee modifiées a été publié, mais nécessiterait une validation additionnelle, locale et prospective.

5 ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS EN COURS

Présentement, deux essais cliniques randomisés (ECR) de grande envergure financés par le National Cancer Institute aux États-Unis sont en cours afin de déterminer si l'effet de la CT est associé au SR du test ODX chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de statut RH+ HER2- (voir le tableau 27). Un ECR est mené auprès de patientes qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire (TAILORx) et l'autre, auprès de patientes qui présentent un envahissement de un à trois ganglions (stade N1; RxPONDER).

Tableau 27 Aperçu des ECR en cours

DÉTAILS	ECR	
	TAILORx	RxPONDER
Début de l'étude et fin de la collecte des données prévue	Avril 2006 à décembre 2017 Recrutement terminé	Janvier 2011 à février 2022 Recrutement terminé
Nombre de patientes	11 248	5 000
Patientes	<ul style="list-style-type: none"> • 18 à 75 ans (ayant une espérance de vie \geq 10 ans) • carcinome infiltrant • stade pN0 • statuts RH+ et HER2- • taille tumorale : de 1,1 à 5,0 cm ou 0,5 à 1,0 cm et caractéristiques défavorables 	<ul style="list-style-type: none"> • 18 ans et plus • carcinome infiltrant ou CCIS • stade pN1* • statuts RH+ et HER2- • SR au test ODX \leq 25
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • SR au test ODX de 11 à 25 (groupe principal) : HT adjuvante ou CT adjuvante suivie d'une HT selon le résultat de la répartition aléatoire • SR au test ODX \leq 10 : HT adjuvante • SR au test ODX \geq 26 : CT adjuvante suivie d'une HT 	Selon le résultat de la répartition aléatoire : <ul style="list-style-type: none"> • HT adjuvante • CT adjuvante suivie d'une HT
Objectif et résultats principaux	Déterminer si l'HT adjuvante n'est pas inférieure à la CT suivie de l'HT dans le groupe d'étude principal (SR au test ODX de 11 à 25). La survie sans maladie à 10 ans sera comparée à l'aide du test logarithmique par rang.	Déterminer l'effet de la CT en comparant la survie sans maladie à 15 ans des patientes traitées et de celles non traitées par CT (test d'interaction entre le SR continu et le traitement). Si l'importance de l'avantage que procure la CT dépend du SR, on déterminera le seuil optimal pour recommander la CT.

Abréviations : CCIS : carcinome canalaire in situ; cm : centimètre; CT : chimiothérapie; ECR : essai clinique randomisé; HER2- : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif; HT : hormonothérapie; ODX : Oncotype DX^{MD}; pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie; pN1 : envahissement de 1 à 3 ganglions à l'anatomopathologie; RH+ : récepteurs hormonaux positifs; SR : score de récurrence; TAILORx : Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx)

* Le protocole a été modifié en cours d'étude pour exclure les patientes atteintes d'un cancer de stade N1mi.

Dans l'essai TAILORx, des patientes de stade N0 ayant obtenu un SR de 11 à 25 au test ODX sont réparties aléatoirement entre 2 groupes, soit un premier groupe qui reçoit seulement de l'HT et un autre qui reçoit de la CT suivie d'une HT. Les patientes ayant obtenu un SR inférieur à 11 reçoivent systématiquement une HT seule et celles ayant obtenu un SR supérieur à 25, une CT suivie d'une HT. Dans cette étude, les catégories de SR ont été modifiées par rapport à ce qui est proposé par le fabricant (SR faible : < 18; SR intermédiaire : 18 à 30; SR élevé : ≥ 31). Au total, 11 248 patientes prennent part à cette étude. Dans l'essai RxPONDER (ou SWOG-S1007), 5 000 patientes atteintes d'un cancer de stade N1 ayant obtenu un SR ≤ 25 sont aussi réparties aléatoirement entre 2 groupes de traitement : HT ou CT+HT. Les objectifs secondaires de chacun de ces essais sont présentés dans le tableau J-1 de l'annexe J.

Les auteurs de l'essai TAILORx, dont la période de recrutement est terminée mais qui est toujours en cours, ont récemment publié des résultats préliminaires concernant les patientes ayant obtenu un SR ≤ 10 et qui ont reçu une HT seule. Dans cette population (n = 1 626), après 5 ans, la survie sans maladie a été de 93,8 % (IC à 95 % : de 92,4 à 94,9 %), la proportion de patientes sans récurrence à distance a été de 99,3 % (IC à 95 % : de 98,7 à 99,6 %), la proportion de patientes sans récurrence a été de 98,7 % (IC à 95 % : de 97,9 à 99,2 %) et la survie globale a été de 98,0 % (IC à 95 % : de 97,1 à 98,6 %) [Sparano *et al.*, 2015]. Les résultats principaux (après 10 ans) ne sont pas attendus avant décembre 2017. Quant à l'essai RxPONDER, il faudra attendre 2022 pour que la collecte des résultats principaux soit terminée.

6 ÉTUDES ÉCONOMIQUES

Parmi les évaluations économiques publiées au cours des cinq dernières années, les sept études réalisées au Canada seront considérées dans la présente revue de littérature. Les auteurs qui ont révisé l'ensemble des études mentionnent l'hétérogénéité des modèles utilisés et la difficulté de généraliser les résultats obtenus en vue de les appliquer dans des contextes différents. Les caractéristiques et principaux résultats des études canadiennes, réalisées avec une perspective de système publique de santé, sont présentés dans le tableau 28.

Ces évaluations reposent sur des modèles de Markov élaborés en fonction de cohortes de femmes, ménopausées ou non, atteintes d'un cancer du sein de statut RH+, NO ou N1, HER2- (lorsqu'il est disponible), et à un stade précoce. Elles ont comparé l'utilisation du test ODX à la pratique clinique courante ou à l'utilisation préalable d'un autre outil disponible gratuitement, l'AOL, afin de catégoriser le risque et de guider ainsi la prescription du test ODX. Les résultats des études concluent à un bon rapport coût-efficacité (sur le plan des années de vie gagnées ajustées selon la qualité ou AVAQ) du test ODX et à des ratios coût-efficacité différentiels (RCED) variables selon les différentes analyses (voir le tableau 28). Les résultats des analyses de sensibilité montrent une probabilité variable (de 54 % à 100 % selon le modèle) d'obtenir un résultat coût-efficace, en deçà du seuil de 50 000 \$ CA ou 100 000 \$ CA. Le coût unitaire du test ODX varie de 4 100 \$ CA à 4 700 \$ CA (en dollars de 2015).

Les différences concernant les résultats obtenus dans ces études sont probablement dues à l'incertitude qui résulte des limites de la littérature sur l'efficacité du test ODX et des études économiques proprement dites. Mentionnons, d'une part, le manque d'études prospectives sur l'utilité clinique à long terme de ces outils diagnostiques, l'incertitude concernant l'indication de la chimiothérapie chez les patientes considérées à risque intermédiaire de récurrence et la diversité des protocoles de chimiothérapie disponibles dont les coûts, les résultats cliniques et les effets indésirables sont différents. D'autre part, les études économiques reposent sur des modèles qui combinent les données des différentes sources et des estimations réalisées à partir d'études cliniques dont les limites ont été mentionnées. Finalement, le coût du test ODX varie d'une étude à une autre.

Au Québec, en 2012-2013, 838 tests ODX ont été remboursés à un coût unitaire de 4 195 \$ CA. On observe une augmentation de volume de 9,6 % en 2013-2014 (919 tests) à un coût unitaire de 4 241 \$ CA (données fournies par la Direction de biologie médicale de l'INESSS). Le coût total est passé de 3,5 millions de dollars à 3,9 millions de dollars entre ces deux périodes, soit une augmentation de presque 11 %. Les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien entre les tests réalisés et les caractéristiques cliniques des femmes à qui ils ont été prescrits.

Tableau 28 Ratio coût-efficacité différentiel (RCED) obtenu dans les études canadiennes récentes (en \$ CA)

ÉTUDE	MÉTHODE*	COÛTS INCLUS [SOURCES]	POPULATION	COMPARAISON	AVAQ/PATIENTE	RCED/AVAQ (\$ CA)	PROBABILITÉ CE [†] (%)
MAS, 2010 Ontario	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2010 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Selon la méthode standardisée utilisée par le Medical Advisory Secretariat (MAS). La majorité des coûts ont été adaptés de Tsoi et ses collègues [2010] [Fabricant, un établissement ontarien, littérature]	RE+ HER2- NO 50 ans	Aucun test ODX si AOL indique un risque élevé ODX si AOL indique un risque intermédiaire ou élevé ODX pour toutes les patientes	Référence 0,7 1,08 1,3	Référence 518 795 23 983	99,8 et 65,8 respec- tivement
Paulden <i>et al.</i> , 2013 Ontario	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2012 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Test, CT (médicaments, tests de laboratoire, ressources humaines, effets indésirables), HT, suivi si aucune récurrence, suivi et traitement des récurrences à distance, soins de fin de vie les 3 derniers mois de vie [Fabricant, un établissement ontarien, Ontario Case Costing Initiative, littérature]	RH+ HER2- NO 50 ans	Aucun test ODX si AOL indique un risque élevé ODX si AOL indique un risque intermédiaire ou élevé ODX si AOL indique un risque faible ODX pour toutes les patientes	Référence 0,213 0,344 0,084 0,429	Référence 1 111 2 526 Dominée [†] 22 440	99,8 99,4 (intermédiaire) 78,5
Tsoi <i>et al.</i> , 2010 Ontario	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2008 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Test, CT (médicaments, tests de laboratoire, ressources humaines, effets indésirables), HT (5 ans), suivi si aucune récurrence (12 mois), suivi et traitement des récurrences à distance (21 mois), soins médicaux les 3 derniers mois de vie [Fabricant, un établissement ontarien, Ontario Case Costing Initiative, littérature]	RH+ HER2- NO	AOL ODX post-AOL	Référence 0,065	Référence 63 064	n. d.
Hannouf <i>et al.</i> , 2012 Manitoba	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2010 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Test, chirurgie, radiothérapie, CT (professionnels, frais généraux, effets indésirables), HT, récurrences (hospitalisation, professionnels, médicaments), suivi, surveillance. [Manitoba Cancer Registry, Hospital Discharge Database, Physician Claims Database, Drug Program Information Network, autres bases de données provinciales]	RH+ HER2 : n. d. NO	Pratique clinique courante ODX chez les femmes : < 50 ans ≥ 50 ans	Référence 0,05 0,062	Référence Dominante [§] 60 000	54 62

ÉTUDE	MÉTHODE*	COÛTS INCLUS [SOURCES]	POPULATION	COMPARAISON	AVAQ/PATIENTE	RCED/AVAQ (\$ CA)	PROBABILITÉ CE [†] (%)
Lamond <i>et al.</i> , 2012 Nouvelle-Écosse	Horizon temporel : 25 ans Dollars de 2011 Actualisation coûts et résultats : 3 %	Test, CT (médicaments, tests de laboratoire, utilisation des ressources), effets indésirables, suivi sans récurrence, suivi et traitement des récurrences [1 établissement en Nouvelle-Écosse, littérature]	RH+ HER2 : n. d.	Pratique clinique courante ODX chez les femmes avec statut ganglionnaire : N0 N1	Référence 0,27 0,06	Référence 9 591 14 844	100
Davidson <i>et al.</i> , 2013 Colombie-Britannique	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2010 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Test, CT (médicaments, tests de laboratoire, frais généraux), effets indésirables majeurs ou mortels, HT, suivi sans récurrence, suivi et traitement des récurrences, soins de fin de vie [Fabricant, BCCA Systemic Therapy Program, littérature]	RE+ HER2- N0 stade I-II 50 ans	Pratique clinique courante ODX	Référence 0,33	Référence 6 630	94
Hannouf <i>et al.</i> , 2014 Manitoba	Horizon temporel : durée de vie Dollars de 2012 Actualisation coûts et résultats : 5 %	Voir Hannouf et ses collègues [2012]	RH+ HER2- : n. d. N1 post-ménopause	Pratique clinique courante ODX	Référence 0,08	Référence 464	72

Abréviations : AOL : Adjuvant! Online; AVAQ : années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité; BCCA : BC Cancer Agency; CE : coût-efficacité; CT : chimiothérapie; HER2- : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif; HT : hormonothérapie; MAS : Medical Advisory Secretariat; N0 : absence d'envahissement ganglionnaire; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions; n. d. : non disponible; ODX : Oncotype DX^{MD}; RCED : ratio coût-efficacité différentiel; RE+ : récepteurs d'estrogènes positifs; RH+ : récepteurs hormonaux positifs

* Modèle de Markov, perspective du système public de santé

† Probabilité d'obtenir un résultat coût-efficacité selon un seuil de 50 000 \$ CA [Davidson *et al.*, 2013; Paulden *et al.*, 2013; Lamond *et al.*, 2012; Tsoi *et al.*, 2010], 75 000 \$ CA [MAS, 2010] ou 100 000 \$ CA [Hannouf *et al.*, 2014; 2012], simulation de Monte Carlo, 10 000 itérations

‡ Stratégie dominée : plus coûteuse et moins efficace qu'au moins une des autres stratégies

§ Stratégie dominante : économie de coûts par rapport à la pratique médicale courante

7 RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DU TEST ODX ET CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ

7.1 Lignes directrices et consensus d'experts

Dans les dernières années, plusieurs organisations ont produit des recommandations, des lignes directrices et des déclarations de consensus concernant l'utilisation du test ODX (voir le tableau H-19 de l'annexe H), notamment le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [NCCN, 2015], le comité d'experts de la conférence internationale St. Gallen [Coates *et al.*, 2015], le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [NICE, 2013], l'ESMO (European Society for Medical Oncology) [Senkus *et al.*, 2015] et l'EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) Working Group (EWG) [EWG, 2015]. L'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a publié des recommandations en 2007 et aucune mise à jour n'a été faite depuis [Harris *et al.*, 2007].

La déclaration de consensus [Coates *et al.*, 2015] du comité d'experts de la 14^e conférence St. Gallen International Breast Cancer Conference mentionne que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de statut RH+ et HER2-, on observe une variation du degré de risque et de sensibilité aux CT cytotoxiques. Certains tests moléculaires, y compris le test ODX, semblent pouvoir contribuer à la détection d'un groupe de patientes dans lequel le pronostic est si favorable que même si la CT est efficace, les avantages du traitement sont si faibles qu'ils ne l'emportent pas sur les risques.

Par ailleurs, le NCCN indique que le test ODX constitue une option pour déterminer le risque de récurrence et l'avantage d'une CT chez les patientes atteintes d'une tumeur RH+, HER2- de plus de 0,5 cm et qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire ou de stade N1 (1 à 3 ganglions envahis [NCCN, 2015]. Le NICE recommande le test comme une option pour orienter les décisions de recommander une CT adjuvante aux patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, N0 et de statuts RE+ et HER2-, uniquement lorsqu'elles obtiennent un résultat de risque intermédiaire à l'aide de l'index pronostique de Nottingham (NPI > 3,4; voir la section 1.3.4) [NICE, 2013]. L'ESMO mentionne que, dans certains cas où la décision de prescrire une CT est difficile, par exemple dans les cas de cancer de statut RE+, de sous-type luminal B HER2- de stade N0, on peut utiliser le test ODX, conjointement avec tous les CCP, pour faciliter cette décision. Selon les recommandations du IMPAKT 2012 Working Group, présentées lors de la conférence IMPAKT Breast Cancer Conference tenue en Belgique en 2012, la décision de ne pas ou de ne plus recommander une CT aux patientes atteintes d'un cancer du sein de statut RE+, uniquement à partir d'un SR faible au test ODX n'est pas justifiée [Azim *et al.*, 2013]. Enfin, l'EGAPP Working Group (États-Unis) juge que la preuve est insuffisante pour recommander ou déconseiller l'utilisation du test ODX [EWG, 2015] (voir le tableau H-19 de l'annexe H).

7.2 Critères d'admissibilité du test ODX au Canada

Au Canada, six provinces (Québec, Ontario, Saskatchewan, Terre-Neuve-et-Labrador, Alberta et Colombie-Britannique) remboursent le test ODX dans leur régime public de santé respectif. Les critères d'admissibilité varient d'une province à une autre (voir le tableau K-1 de l'annexe K), mais elles requièrent toutes un statut HER2-. Concernant le statut des RH, l'Ontario exige un

statut RE+ tandis que les autres provinces exigent un statut RH+ (c'est-à-dire RE+ et/ou RP+). Concernant l'envahissement ganglionnaire, aucune des provinces ne rembourse le test aux patientes atteintes d'un cancer de stade N1, sauf l'Ontario, qui accepte les cas de micrométastases (stade N1mi), et le Québec, qui fait certaines exceptions (stade N1mi par exemple lorsque le traitement de CT pourrait être risqué compte tenu de l'état de santé de la patiente, lorsque celle-ci présente un bon pronostic (tumeur de sous-type luminal A) et qu'on envisage de lui épargner une CT).

Concernant le critère de la taille tumorale, le Québec fixe la limite maximale à 5 cm (stade < T3) alors que l'Ontario, de même que Terre-Neuve-et-Labrador et la Saskatchewan, mentionne simplement le critère de stade précoce. Au Québec, la taille tumorale minimale requise est > 1,0 cm (et > 0,5 cm dans le cas des tumeurs ayant des caractéristiques défavorables, c'est-à-dire grade 2 ou 3, grade nucléaire 3 ou envahissement vasculaire). En Colombie-Britannique, la taille minimale est > 1,0 cm dans le cas des tumeurs de grade 2 (sauf si la patiente est âgée de 40 ans et moins) et aucune limite ne s'applique aux tumeurs de grade 3.

Les données expérientielles de la Colombie-Britannique, la dernière province à avoir autorisé le remboursement du test ODX, indiquent également que le test ODX fournit très rarement une information de nature à renverser une décision de traitement lorsque le grade ou l'index mitotique est faible [Baxter *et al.*, 2015]. Elle ne rembourse donc pas le test aux patientes de grade 1, sauf à celles âgées de 40 ans et moins. La Colombie-Britannique est également la seule province à avoir imposé un âge maximal, soit 80 ans.

Il est possible que des modifications aient été apportées aux critères de remboursement des provinces depuis la rédaction du présent rapport.

8 RÉSULTATS DE LA CONSULTATION DES EXPERTS

8.1 La prescription du test ODX au Québec : par qui et à quel moment?

Au Québec, le ministère de la santé et des Services sociaux (MSSS) a désigné sept centres approbateurs relativement aux analyses de biologie médicale effectuées hors Québec. Un clinicien qui veut prescrire le test ODX doit d'abord soumettre une requête à l'un de ces centres. Dans 95 % des cas, un anatomopathologiste est chargé d'approuver ou non la demande; dans d'autres cas, il s'agit d'un généticien. Chaque établissement utilise un formulaire maison qui doit accompagner la demande soumise au médecin approbateur. Le contenu du formulaire change d'un établissement à un autre. Chaque formulaire comprend, au minimum, des données nécessaires à l'approbation de la demande, soit : le statut HER2, le statut RH, le grade histologique, la taille de la tumeur et la présence d'envahissement ganglionnaire. En de rares occasions, des cas d'exception peuvent être acceptés, selon la justification du prescripteur.

Les discussions avec les cliniciens ont également permis de constater que les pratiques varient d'un établissement à un autre quant au processus de prescription du test ODX. Dans certains établissements, il a été convenu que seuls les hémato-oncologues et les chirurgiens oncologues qui prescrivent de la CT demandent le test ODX. Ainsi, un chirurgien qui ne prescrit pas de CT et qui a un doute concernant la nécessité d'une thérapie cytotoxique oriente la patiente en hémato-oncologie où elle obtient une consultation rapidement (en moins d'une semaine). Dans d'autres centres, un chirurgien qui ne prescrit pas de CT mais qui se sent à l'aise de discuter des risques et des avantages potentiels de la CT avec la patiente peut prescrire le test ODX et l'hémato-oncologue rencontre la patiente seulement lorsqu'il a obtenu le résultat du test ODX. Le délai d'environ 10 jours ouvrables pour obtenir le résultat du test est invoqué pour justifier cette façon de faire. Par ailleurs, dans certains centres, il semble que le test est parfois prescrit plus rapidement, sans que la pertinence ou la faisabilité d'une CT ait nécessairement été évaluée entièrement ou sans que le prescripteur ait préalablement discuté de CT avec la patiente.

Ainsi, certaines patientes rencontrent le prescripteur pour discuter de CT uniquement lorsque le résultat du test ODX est disponible. La directive de la Direction québécoise de cancérologie [DQC, 2012], selon laquelle le test ne doit être prescrit que si la patiente accepte de recevoir une CT, ne semble pas avoir été respectée uniformément par les prescripteurs. Les cliniciens soutiennent qu'il est très rare qu'une patiente refuse la CT lorsque le test indique clairement (SR élevé) que celle-ci lui apportera un avantage. Par ailleurs, au CUSM, où le rendez-vous du premier traitement de CT est demandé au moment même où le test ODX est prescrit, on constate des désistements de la part des patientes, la prise du rendez-vous de CT rendant la chose plus réelle. Toutefois, on ne peut pas savoir si ces patientes qui refusent la CT d'emblée changeraient d'avis si le SR au test ODX s'avérait élevé.

8.2 Le test ODX est-il devenu un test de routine dans les cas de cancer du sein hormonodépendant?

D'abord, concernant les critères de remboursement actuels, les experts consultés sont assez d'accord pour dire que ces critères couvrent un grand nombre de patientes. D'un côté, on

s'assure ainsi de couvrir toutes les situations possibles où la décision de prescrire une CT adjuvante pourrait être difficile; de l'autre, des patientes pour qui le test ne serait pas nécessairement utile pourraient également être admissibles à un remboursement. Cela serait d'autant plus vrai si des prescripteurs décidaient d'offrir le test systématiquement à toutes les patientes qui respectent les exigences minimales de remboursement, soit celles qui présentent les CCP nécessaires à l'approbation (voir l'annexe K). Cette façon de faire pourrait être motivée par le besoin de confirmer leurs décisions de traitement ou par des considérations d'ordre médical et juridique. En effet, comme il s'agirait du seul outil dont la valeur prédictive de l'avantage d'une CT a été « démontrée », ne pas prescrire le test pourrait être perçu par certains comme une mauvaise pratique. Il faut rappeler que dans ce contexte clinique, la crainte de se tromper entraîne une pression énorme. Traiter une patiente avec des agents cytotoxiques lorsque cela est inutile, ou négliger de le faire lorsque ce traitement est nécessaire, n'est pas sans conséquence.

À l'heure actuelle, aucune information solide selon laquelle certains prescripteurs utiliseraient le test ODX librement comme un test de routine n'est disponible. Certains cliniciens ont tout de même admis que la disponibilité du test pouvait les avoir amenés à prendre moins le temps d'analyser l'ensemble des CCP connus et à prescrire rapidement le test ODX, celui-ci offrant un résultat quantitatif beaucoup plus clair sur le plan de l'interprétation, donnant l'impression d'une plus grande précision.

Néanmoins, certains des cliniciens consultés disent utiliser le test surtout lorsque des aberrations entre différents éléments du rapport d'anatomopathologie (par exemple, un grade 3 avec des RH fortement exprimés) sont observées ou lorsque des éléments du rapport d'anatomopathologie ne concordent pas avec l'évolution clinique de la maladie (par exemple, une tumeur de grade 1 qui progresse rapidement).

8.3 Pourrait-on restreindre davantage les critères de remboursement sans nuire aux patientes?

Lors de nos consultations, les cliniciens ont tenté d'indiquer des situations cliniques où le SR au test ODX est assez prévisible et où l'utilisation du test serait très peu susceptible de modifier une recommandation de traitement. Ces situations cliniques sont présentées dans le tableau 29.

Dans le cas des petites tumeurs dont la taille est inférieure ou égale à 1,0 cm, on ne recommande généralement pas de CT [Goldhirsch *et al.*, 2013] et le fait que la tumeur soit de grade histologique 2 ne suffirait pas à justifier l'ajout d'une CT, particulièrement si les RH sont fortement exprimés.

Dans les cas de tumeurs de grade histologique 1 où les RH sont fortement exprimés, une CT n'est généralement pas envisagée et il est fort peu probable que le résultat du test ODX incite un clinicien à modifier cette décision de traitement. Cependant, une tumeur de grande taille et un jeune âge lors du diagnostic pourraient laisser suspecter une tumeur plus agressive que prévue et inciter un clinicien à vouloir investiguer davantage la biologie tumorale. Par ailleurs, un des hémato-oncologues consultés croit fermement que le test ODX n'est d'aucune utilité dans les cas de grade histologique 1, une opinion qui ne faisait pas consensus. Rappelons toutefois que la Colombie-Britannique ne rembourse pas le test ODX dans les cas de tumeur de grade 1 chez les patientes de plus de 40 ans.

Tableau 29 Situations cliniques qui justifient actuellement le remboursement du test ODX mais où le test n'est pas requis, d'après un consensus des membres du comité consultatif

TEST ODX NON REQUIS	CAS D'EXCEPTION
Stade pT1b (> 0,5 cm jusqu'à 1,0 cm) et grade 2 et RH fortement positifs (RE ≥ 80 % + RP ≥ 20 %)	Grade nucléaire 3
Stade pT1c (> 1,0 cm jusqu'à 2,0 cm) et grade 1 et RH fortement positifs (RE ≥ 80 % + RP ≥ 20 %)	< 40 ans ou indice de prolifération élevé
Stade pT2 (> 2,0 cm jusqu'à 5,0 cm) et grade 3 et RP < 20 %	s. o.
Carcinome lobulaire classique	Femmes non ménopausées
Carcinome tubulaire et carcinome adénoïde kystique	s. o.
Patientes âgées de 80 ans et plus*	s. o.

Abréviations : cm : centimètre; ODX : Oncotype DX^{MD}; RE : récepteurs d'estrogènes; RH : récepteurs hormonaux; RP : récepteurs de la progestérone; s. o. : sans objet

Note : Voir la description des stades dans l'annexe B.

* Patientes sous-représentées ou non admises dans les essais cliniques, pour qui la CT n'est généralement pas envisagée.

Lors des consultations, deux autres situations ont été mentionnées. Selon un des hématologues consultés, il n'y aurait pas d'intérêt à prescrire de CT adjuvante et donc aucun intérêt à prescrire le test ODX à des patientes ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique de même qu'à des patientes non ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique de grade 1, et ce, en raison de leur bon pronostic³⁶. En effet, une étude observationnelle rétrospective menée aux Pays-Bas chez des patientes âgées de 50 à 70 ans atteintes d'un cancer lobulaire classique (n = 3 426) ou mixte (n = 1 296) indique que la CT adjuvante n'apporte pas d'avantage additionnel à l'HT adjuvante³⁷ [Truin *et al.*, 2012]. De plus, une étude rétrospective de petite taille d'échantillon [Conlon *et al.*, 2015] a évalué le rôle du test ODX dans les cas de carcinomes lobulaires, dont 80 % étaient des carcinomes lobulaires classiques. Parmi ces patientes (n = 108), 68 % ont obtenu un SR faible, 32 %, un SR intermédiaire et aucune n'a obtenu un SR élevé. S'ajoutent à celle-ci les études rétrospectives de Kelly et ses collègues [2010] et de Bomeisl et ses collègues [2015], qui rapportent qu'aucune des 40 patientes (dans la première étude) ni aucune des 30 patientes (dans la deuxième étude) atteintes d'un cancer lobulaire n'a obtenu un SR élevé. Néanmoins, la majorité des membres du comité consultatif ont appuyé uniquement le retrait des patientes ménopausées atteintes d'un cancer lobulaire classique des critères d'admissibilité du test ODX. D'autres types histologiques de très bon pronostic se sont également ajoutés à la liste, soit les carcinomes tubulaire et adénoïde kystique.

Chez les patientes âgées (> 80 ans), les experts sont d'avis que le test ODX n'est pas nécessaire pour éviter une CT. Celle-ci est rarement envisagée parce que l'on estime que l'avantage est moindre que les risques encourus. De plus, lorsqu'elle est envisagée, par exemple dans le cas d'une patiente dont la forme physique est exceptionnelle, la décision est fondée sur la présence de facteurs clinicopathologiques suffisamment défavorables pour laisser croire à un avantage significatif de la CT supérieur aux risques. En pareil cas, le test ODX n'est pas requis.

³⁶ La majorité (> 80 %) des carcinomes infiltrants lobulaires sont des cancers de sous-type luminal A [Brouckaert *et al.*, 2013].

³⁷ Concernant les cancers lobulaires (classiques ou mixtes), la survie globale à 10 ans a été de 68,0 % après l'HT seule et de 66,3 % après la CT plus l'HT (p = 0,45) et le RRI relatif à la mortalité (CT+HT contre HT) a été de 1,00 (IC à 95 % : de 0,82 à 1,21; p = 0,97).

Concernant les situations cliniques où il est unanimement admis que la CT est nécessaire et que le test ODX est par conséquent inutile, les experts ont rapporté le cas des patientes atteintes d'une tumeur de stade pT2 de grade 3 dont les RP étaient faiblement exprimés ou négatifs.

8.4 Le cas particulier des patientes atteintes d'un cancer de stade N+

Les cliniciens du comité consultatif se sont prononcés à l'unanimité afin que les critères de remboursement ne couvrent pas les patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+). Les cliniciens estiment qu'en ce qui concerne ce type de cas particulier, on devrait attendre les résultats de l'ECR indépendant en cours (RxPONDER). Cet ECR est bien construit et pourrait indiquer la manière d'interpréter le résultat du test ODX de ces patientes (voir le chapitre 5).

Concernant le cas particulier des patientes atteintes d'un cancer de stade N1mi, soit celles qui présentent uniquement des micrométastases, les avis étaient partagés. Dans le cadre de référence actuel, ces patientes ne sont pas admissibles, mais un remboursement peut être accordé dans certains cas d'exception où l'on souhaite éviter une CT à des patientes qui ont une tumeur de sous-type luminal A³⁸. Par contre, on mentionne que dans la pratique, la directive de ne réserver le remboursement du test ODX qu'à ces cas très précis de cancer de stade N1mi n'est pas très bien respectée. Ainsi, la prescription du test est étendue à d'autres cas de cancer de stade N1mi, conformément aux critères définis concernant les patientes atteintes d'un cancer de stade N0.

Par ailleurs, on constate un certain laxisme de la part des prescripteurs qui demandent de plus en plus souvent des tests ODX pour des patientes censées être atteintes de micrométastases (> 0,2 mm jusqu'à 2,0 mm) qui sont en réalité des macrométastases (> 2 mm). Le formulaire maison rempli par le prescripteur n'exige pas d'y inscrire la taille de la métastase, ce qui oblige le médecin approuvateur à être vigilant.

8.5 L'utilité du marqueur Ki67 pour raffiner les critères de remboursement

Les cliniciens du comité consultatif ont désigné le marqueur de prolifération Ki67 comme étant le critère additionnel aux CCP usuels le plus susceptible de conforter les cliniciens dans leur décision de ne pas prescrire le test ODX. Dans certains milieux, les cliniciens le font d'emblée avant chaque demande d'ODX, ce qui n'est pas le cas dans tous les milieux. Les cliniciens qui ont accès à ce test se disent satisfaits d'avoir cette information et affirment qu'elle les aide dans leurs décisions de recommander ou non une CT. Plusieurs cliniciens consultés qui n'ont pas accès à cette information parce que le laboratoire d'anatomopathologie de leur établissement n'offre pas le test aimeraient y avoir accès. Les raisons invoquées pour ne pas offrir le test sont le manque de reproductibilité et les difficultés de standardisation du test, le fait qu'il ne soit pas recommandé par le NCCN [2015] ni par l'ASCO [Harris *et al.*, 2007], le temps nécessaire pour faire le décompte de plusieurs centaines de cellules et l'absence de consensus clair concernant l'interprétation du résultat. En effet, le seuil permettant de considérer un indice Ki67 élevé a été plusieurs fois modifié au cours des dernières années, ce qui ne rassure en rien les cliniciens les plus réticents. Ce seuil est passé de 14 % à 20 % à l'issue des conférences internationales de St.

³⁸ Le cadre de référence de la DQC [2012] sur l'utilisation du test ODX définit une tumeur de sous-type luminal A comme une tumeur de grade 1, bien différenciée et dont les récepteurs hormonaux sont fortement positifs.

Gallen de 2011 et de 2013 [Goldhirsch *et al.*, 2013; 2011]. Puis, dans son dernier consensus à l'issue de la conférence de 2015, le comité d'experts a convenu qu'un seuil allant de 20 % à 29 %, selon les valeurs locales du laboratoire³⁹, puisse être utilisé pour distinguer une tumeur de sous-type luminal B [Coates *et al.*, 2015]. Malgré une certaine variabilité interlaboratoires, les milieux hospitaliers québécois qui offrent le test soutiennent qu'il est facile pour un anatomopathologiste de fournir un résultat approximatif (< 10 % = clairement faible; > 30 % = clairement élevé) qui soit utile au clinicien. D'autres utilisent un appareil de lecture automatisée des lames qui fournit un résultat quantitatif (exprimé en pourcentage).

En somme, le comité consultatif de l'INESSS estime qu'il n'est pas encore justifié, au Québec, d'exiger le recours systématique au test du marqueur Ki67 pour décider de la pertinence de prescrire le test ODX, mais il estime que ce test pourrait permettre de mieux sélectionner les patientes nécessitant un test ODX. Les cliniciens ont manifesté le souhait qu'un projet pilote soit mis en place afin de faire la démonstration que ce marqueur, en combinaison avec les autres CCP, peut servir de test de confirmation et permettre d'éviter un certain nombre de tests ODX, sans compromettre la sécurité des patientes. D'autres cliniciens ont manifesté le même intérêt pour les équations Magee.

³⁹ L'indice Ki67 devrait être interprété à la lumière des valeurs de laboratoire locales. Par exemple, si un laboratoire a une médiane d'indice Ki67 de 20 % chez les patients RE+, des valeurs ≥ 30 % pourraient être considérées comme étant clairement élevées et celles de ≤ 10 %, comme étant clairement faibles.

DISCUSSION

Le présent rapport est le résultat d'une revue exhaustive, non systématique, de la littérature scientifique sur l'efficacité clinique du test Oncotype DX^{MD} (test ODX) et sur sa valeur ajoutée par rapport aux autres outils disponibles (notamment les CCP usuels, le marqueur Ki67 (dans certains milieux seulement), l'Adjuvant! Online et les équations Magee). Après un bref survol de la validité analytique du test, la validité clinique et l'utilité clinique y sont examinées.

Validité analytique

En tout premier lieu, comme le test ODX est effectué uniquement dans le laboratoire désigné par le fabricant, la compagnie Genomic Health, Inc., les données sur la validité analytique du test sont peu abondantes (3 études au total). Ces données proviennent du fabricant et les études ont été menées à partir de petits nombres d'échantillons. Cependant, elles indiquent que le test serait fiable et reproductible dans un même laboratoire. D'autres organismes en évaluation des technologies de la santé (ETS) appuient cette conclusion [Meleth *et al.*, 2014; Ward *et al.*, 2013; MAS, 2010]. Le fait que le test soit toujours effectué au même endroit peut constituer à la fois un avantage et un désavantage. Enfin, certains experts québécois sont préoccupés par le fait que le test soit effectué dans un seul laboratoire externe, sans possibilité d'appliquer une procédure d'assurance qualité externe, et préféreraient la possibilité d'appliquer une procédure locale où un contrôle de qualité pourrait être effectué.

Un test à la fois pronostique et prédictif, mais concernant quelles catégories de patientes?

Le test ODX a d'abord été validé, en tant qu'outil pronostique, auprès de patientes atteintes d'un cancer de stade I et II et de statut RE+, qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire (NO), traitées pendant cinq ans par tamoxifène [Paik *et al.*, 2004]. Ensuite, sa capacité à prédire l'avantage d'ajouter une CT a été rapportée [Paik *et al.*, 2006]. Les patientes qui obtiennent un SR faible (< 18) ne tireraient aucun avantage de l'ajout d'une CT, alors que les patientes dont le SR est élevé (≥ 31) en tireraient un avantage important. L'avantage pour les patientes qui obtiennent un SR intermédiaire (18 à 30) demeure incertain aux yeux des cliniciens, bien que la littérature n'ait pu démontrer clairement un avantage. La majorité des cliniciens font d'ailleurs preuve de prudence concernant cette catégorie de risque et choisissent de recommander une CT lorsque le SR est supérieur à 25. Le fait que dans l'essai clinique TAILORx, la CT ait été prescrite systématiquement à toutes les patientes dont le SR était supérieur à 25 incite probablement les cliniciens à demeurer plus prudents dans leurs décisions de traitement que ne l'indiquent les résultats de l'étude de Paik et ses collègues [2006].

Indications concernant les patientes qui seront traitées par un inhibiteur de l'aromatase

En 2010, une autre étude [Dowsett *et al.*, 2010] a montré que le test ODX avait une valeur pronostique chez les patientes ménopausées traitées par anastrozole, un inhibiteur de l'aromatase. Toutefois, aucune étude n'a évalué la valeur prédictive du test ODX chez ces dernières. Le fait que les inhibiteurs de l'aromatase soient plus efficaces que le tamoxifène pour traiter les patientes ménopausées pourrait modifier l'interprétation du SR, tant sur le plan du pronostic que sur le plan de l'avantage à tirer d'une CT. D'ailleurs, le fabricant soutient clairement dans le rapport du test (voir l'annexe A) qu'il ignore si le résultat s'applique aux

patientes autres que celles en fonction desquelles le test a été initialement validé, soit les patientes atteintes d'un cancer de stade I ou II, N0, RE+, traitées pendant cinq ans par tamoxifène. Néanmoins, aucune ligne directrice ni aucune province canadienne n'a restreint l'accès au test aux patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase. Dans l'attente des résultats de l'essai TAILORx, le SR devrait tout de même, dans ces cas, être interprété avec prudence.

Par ailleurs, le fabricant propose, sur son site Web, un calculateur de traitement hormonal et du score de récurrence (Recurrence Score® & Hormonal Treatment Calculator) destiné à améliorer la compréhension du SR des patientes dont le traitement hormonal adjuvant prévu est un inhibiteur de l'aromatase. Il fournit un risque de récurrence à distance à dix ans ajusté⁴⁰ avec un IC à 95 %. Par contre, le fabricant précise que son calculateur n'a pas été validé pour déterminer le pronostic de ces patientes ni l'importance de l'avantage d'ajouter une CT. Il indique que le test ne doit être utilisé qu'à des fins éducatives, ce qui amène certainement une ambiguïté autour de la validité du SR chez les patientes ménopausées traitées par un inhibiteur de l'aromatase.

Indications concernant les patientes atteintes d'un cancer de statut RE- et RP+

L'algorithme du test ODX a été conçu en fonction des patientes atteintes d'un cancer de statut RE+ et le fabricant mentionne clairement que son test vise spécifiquement ces patientes. D'ailleurs, les lignes directrices du NICE [2013], de l'ESMO [Senkus *et al.*, 2015] et les critères d'admissibilité au test de l'Ontario vont dans ce sens en réservant l'indication du test exclusivement aux patientes de statut RE+. Par contre, d'autres groupes d'experts (voir le chapitre 7) recommandent de prescrire le test à toutes les patientes atteintes d'un cancer de statut RH+, y compris celles atteintes d'un cancer de statut RE- et RP+. Les essais cliniques TAILORx et RxPONDER les incluent également, mais les résultats ne sont pas encore disponibles. Ces patientes sont traitées par HT, comme les patientes atteintes d'un cancer de statut RE+. Par contre, aucune étude portant sur la valeur prédictive du test ODX n'a inclus cette catégorie de patientes et une seule étude portant sur sa valeur pronostique [Dowsett *et al.*, 2010] aurait inclus cette catégorie de patientes, sans toutefois en indiquer le nombre. Précisons également que l'existence même du statut RE- et RP+ est mise en doute⁴¹. En effet, des études récentes, qui documentent la faible incidence (de 1 % à 4 %) et l'instabilité (manque de reproductibilité) du sous-type RE- et RP+ [Hefti *et al.*, 2013] et la diminution du rapport des résultats de ce sous-type à l'aide de meilleures techniques [Davies *et al.*, 2011] indiquent qu'il peut représenter un résultat faux négatif [BCBSA, 2014]. Le comité consultatif estime néanmoins que le test ne devrait être indiqué qu'aux patientes atteintes d'un cancer de statut RE+.

Les cas de patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N1)

Parallèlement, deux études ont rapporté une valeur pronostique significative [Dowsett *et al.*, 2010] ou une valeur prédictive significative du test ODX [Albain *et al.*, 2010] prescrit à des patientes ménopausées qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+). À partir des résultats de cette dernière étude [Albain *et al.*, 2010], le fabricant a étendu son indication aux patientes atteintes d'un cancer de stade N1 (1 à 3 ganglions positifs). L'avantage que ces patientes peuvent tirer d'une CT varie dans le temps et il est difficile de conclure concernant les patientes ayant obtenu un SR faible ou intermédiaire. Par contre, dans l'attente des résultats de l'essai RxPONDER, la très grande majorité des organismes internationaux demeurent prudents

⁴⁰ L'ajustement du risque est fondé sur les résultats d'une méta-analyse comparant le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement des patientes ménopausées ayant obtenu un diagnostic récent de cancer de sein de stade N0 et de statut RE+.

⁴¹ Dr Louis Gaboury, anatomopathologiste, communication personnelle, avril 2015.

quant à ces résultats, qui montrent une capacité prédictive limitée dans le temps. Le comité consultatif a également choisi la prudence.

Le cas particulier des patientes qui présentent un microenvahissement ganglionnaire (stade N1mi)

Dans la littérature scientifique consultée, 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 pronostique et prédictive du test ODX concernant les patientes qui ont des micrométastases. 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.

Outre l'Ontario, aucune autre province canadienne n'autorise officiellement le remboursement du test aux patientes qui ont des micrométastases (stade N1mi). À l'heure actuelle, au Québec, concernant les demandes de remboursement des patientes qui ont des micrométastases, seules certaines patientes sélectionnées devraient en principe être considérées comme des cas d'exception. Certains membres du comité consultatif sont toujours d'avis que cette mesure paraît raisonnable, en attendant les résultats de l'étude RxPONDER. Toutefois, comme dans les faits, cette exception semble devenue la règle et que les patientes atteintes d'un cancer de stade N1mi sont généralement considérées comme les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 relativement au traitement de CT, la majorité des membres du comité consultatif sont d'avis que l'on devrait rendre ces patientes admissibles au test ODX conformément aux critères définis concernant les patientes atteintes d'un cancer de stade N0. De plus, comme l'étude RxPONDER a été amendée en cours d'étude afin d'exclure les patientes présentant uniquement des micrométastases (stade N1mi), il devient moins pertinent d'attendre les résultats de celle-ci pour rendre ces patientes admissibles au test ODX⁴².

L'absence d'un niveau de preuve élevé concernant la valeur prédictive du test ODX

La valeur prédictive du test ODX représente l'argument principal justifiant l'enthousiasme pour le test ODX; on utilise le test ODX plus que tout autre test d'expression génique pour cette raison, les autres outils n'ayant pas encore fait la preuve de leur valeur prédictive de l'avantage de l'ajout d'une CT. Toutefois, la capacité prédictive du test a largement été critiquée dans la littérature. D'ailleurs, en 2010, le MAS de l'Ontario avait qualifié la preuve de très faible [MAS, 2010], et aucune nouvelle publication importante n'a été repérée depuis.

Rappelons d'abord que seulement deux études rétrospectives (une portant sur des patientes atteintes d'un cancer de stade N0 et l'autre, sur des patientes atteintes d'un cancer de stade N+) ont montré la capacité prédictive du test et que ces études, financées par le fabricant, comportaient des biais méthodologiques susceptibles d'avoir fait pencher les résultats en faveur du test.

D'abord, des patientes de la cohorte à partir de laquelle l'algorithme du test ODX a été élaboré ont été incluses dans l'étude qui a servi à montrer la valeur prédictive du test chez les patientes atteintes d'un cancer de stade N0 [Paik *et al.*, 2006] et les patientes de cette dernière étude ne représentent qu'une faible proportion (28 %) de celles qui étaient incluses dans l'essai original NSABP B-20, plusieurs échantillons tumoraux n'étant plus disponibles dans la banque du NSABP.

⁴² Selon un des experts du comité consultatif, l'étude aurait été amendée parce que le pronostic de ces patientes était très bon et le petit nombre d'événements (récidives) risquait de mener à une étude qui manque de puissance.

D'autre part, le test a été validé dans des cohortes qui incluaient certaines patientes dont le mauvais pronostic était connu, notamment des patientes atteintes d'un cancer de statut HER2+, alors que le test n'est pas susceptible d'être utilisé chez ces patientes. Si on avait éliminé ces patientes à risque élevé de récurrence, qui n'ont d'ailleurs reçu aucune thérapie anti-HER2 (par trastuzumab), le test ODX se serait-il révélé prédictif? Voilà la question que plusieurs se posent. Certains pensent que la capacité prédictive du test aurait été moindre [Milburn *et al.*, 2013; Rosman *et al.*, 2010]. D'ailleurs, Sun et ses collègues [2015] ont récemment soulevé l'hypothèse selon laquelle la contamination possible de ces populations (NSABP B-20 et SWOG-8814) par des tumeurs non lumineales⁴³ (de mauvais pronostic) pourrait avoir rehaussé la valeur prédictive du test ODX, sans toutefois l'avoir entièrement expliquée.

En somme, la nécessité que des études additionnelles indépendantes puissent confirmer la valeur prédictive du test ODX se fait grandement sentir. Voilà pourquoi les résultats des deux ECR en cours (TAILORx et RxPONDER) sont très attendus.

Les essais TAILORx et RxPONDER apporteront-ils une réponse aux principales questions?

L'ECR TAILORx (voir le chapitre 5) vise à déterminer si l'HT seule est une option de traitement non inférieure à la CT suivie de l'HT chez les patientes de stade N0, RH+, HER2- dont le SR variait de 11 à 25 (groupe principal de l'étude). Cette fourchette inclut une partie des patientes initialement classées dans la catégorie à risque faible par le fabricant (soit un SR de 0 à 18) et ne couvre pas l'ensemble des patientes initialement classées dans la catégorie à risque intermédiaire (soit un SR de 18 à 30). Cet essai n'apportera donc aucune réponse quant à l'avantage d'ajouter une CT au traitement des patientes classées dans la catégorie intermédiaire dont le SR va de 25 à 30, parce que ces dernières auront toutes reçu une CT.

En ce qui concerne les patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire (stade N+), la question du traitement à considérer en cas de SR faible ou intermédiaire n'a pas encore été totalement élucidée, ce qui limite l'utilité du test. L'ECR RxPONDER, dont la période de recrutement est terminée mais qui est toujours en cours, permettra de déterminer si les patientes atteintes d'un cancer de stade N1, RH+ et HER2-, qui ont obtenu un SR \leq 25 au test ODX, tirent un avantage de l'ajout d'une CT. Il s'agit d'un essai bien construit, qui permettra de confirmer la valeur prédictive du test ODX dans cette population, mais les résultats sont attendus seulement en 2022. D'ici, là, les cliniciens québécois consultés recommandent la prudence, soit de ne pas étendre l'admissibilité du test aux patientes atteintes d'un cancer de stade N+. Ils mentionnent qu'il serait plus sage d'attendre les résultats de l'étude indépendante en cours (RxPONDER).

Au-delà de la valeur prédictive du test ODX, quelle est sa valeur ajoutée par rapport à ce que l'on connaît déjà?

On peut se demander dans quelle mesure le test ODX apporte des informations additionnelles aux CCP usuels. Sur le site Web du fabricant, on mentionne qu'aucun de ces CCP, soit le grade histologique, la taille tumorale, l'âge de la patiente et l'indice Ki67, ni même la combinaison de l'âge et de la taille tumorale, celle de l'âge et du grade histologique ou celle de la taille et du grade, ne permet de prédire le SR au test ODX. Cependant, lorsque le clinicien évalue le risque de récurrence d'une patiente, il ne tient pas compte uniquement d'un ou deux de ces critères, mais

⁴³ Dans l'essai NSABP B-20 et dans un sous-groupe de patientes de l'essai SWOG-8814, le statut RE n'a pas été déterminé par les méthodes immunohistochimiques courantes, mais plutôt par dosage par fixation de ligands.

plutôt de l'ensemble de ces CCP en plus d'autres critères très importants, notamment le niveau d'expression des RH (RE et RP), le grade nucléaire et l'index mitotique, de même que le type histologique et le statut ménopausique. Combinés, ces critères peuvent, dans plusieurs cas, donner une assez bonne idée du pronostic de la patiente. En effet, de plus en plus de nouvelles preuves indiquent que, dans un certain nombre de cas, le SR au test ODX est prévisible, notamment chez les patientes atteintes de tumeurs de grade histologique 1 et qui présentent des RH fortement positifs ou un indice Ki67 faible ($\leq 10\%$) et les patientes atteintes de carcinomes lobulaires classiques, dont le SR élevé (≥ 31) peut facilement être exclu. Néanmoins, il reste toujours des cas où il y a un dilemme clinique important et où le test a une valeur ajoutée. On estime que ces cas justifient que le test demeure accessible.

Le test ODX guide-t-il réellement le clinicien dans le processus décisionnel et quel est l'incidence directe du test ODX sur les patientes?

Les preuves qui ressortent des études prospectives indiquent que, globalement, le test ODX modifie les recommandations de traitement (retrait ou ajout d'une CT) d'environ 30 % (IC à 95 % : de 27 à 33 %) des patientes atteintes d'un cancer infiltrant de stade N0 qui ont recours au test, ce qui réduit la recommandation de CT d'environ 11 %. Une méta-analyse récente confirme ces résultats [Augustovski *et al.*, 2015]. Par contre, des experts consultés ont fait remarquer que l'incidence du test ODX sur les recommandations de traitement est appelé à diminuer avec les années en raison d'une meilleure évaluation histopathologique du sous-type tumoral établi à partir du niveau d'expression des RE, du grade et de l'indice Ki67 standardisé.

Par ailleurs, pour que les modifications de recommandation se traduisent par une réduction véritable du recours à la CT, il faut supposer que les patientes acceptent les recommandations du clinicien. Or, les quelques études qui comparent les recommandations initiales (prétest ODX), finales (post-test ODX) et le traitement effectivement reçu par les patientes montrent que le refus des patientes de recourir à la CT joue un certain rôle dans la réduction du recours à la CT. Discuter de la CT avec la patiente avant de prescrire le test ODX s'avère essentiel.

Enfin, on ne trouve, dans la littérature, aucune indication selon laquelle les changements de décision induits par le SR obtenu au test ODX mènent à de meilleurs résultats à long terme pour les patientes (meilleure survie, récurrences moins fréquentes, diminution des complications associées à la CT, etc.). On ne peut donc pas affirmer hors de tout doute qu'une patiente qui présente un risque élevé d'après les CCP usuels et qui ne reçoit pas de CT en raison d'un SR faible ou intermédiaire au test ODX n'en aurait pas tiré avantage et qu'une patiente qui présente un risque faible d'après les CCP et qui reçoit une CT en raison d'un SR intermédiaire ou élevé au test ODX en tirerait avantage.

En revanche, quelques études prospectives de petite taille d'échantillon disponibles semblent indiquer que le test ODX améliore généralement la confiance du clinicien dans sa recommandation et qu'il aide et rassure les patientes dans leur décision finale d'opter ou non pour une CT en diminuant le conflit décisionnel. Les cliniciens consultés mentionnent également que le rapport qui accompagne le résultat du test ODX (voir l'annexe A) offre un support visuel intéressant (graphique en couleurs) qui facilite la discussion entre le clinicien et sa patiente, discussion nécessaire à une décision partagée.

Vers une révision de nos critères de remboursement du test ODX?

Vu le nombre de CCP à considérer, il est difficile de prévoir toutes les situations où l'indication d'une CT pourrait être l'objet d'un dilemme clinique. Chaque cas est unique. En prenant en

considération un assez large éventail d'états cliniques, les critères de remboursement actuels du test [DQC, 2012] assurent d'inclure toutes les situations problématiques et de laisser beaucoup de place au jugement du clinicien. En revanche, cette façon de procéder risque de faire en sorte que le test soit utilisé de façon routinière, ce qui diminue de beaucoup sa valeur ajoutée. En effet, prescrire le test dans tous les cas qui respecteraient les exigences d'admissibilité à un remboursement relatives aux CCP ou dans tous les cas de tumeurs de stade NO, RH+, HER2-mesurant plus de 0,5 cm (mesure suggérée par le NCCN) se traduirait en une utilisation sous-optimale. Cependant, comme l'utilisation du test ne fait pas l'objet d'un suivi prospectif, il est impossible de conclure à une utilisation judicieuse ou non judicieuse du test ODX au Québec.

Selon les données tirées de la littérature plus récente, une meilleure compréhension des sous-types moléculaires et l'expérience clinique acquise depuis les débuts du programme de remboursement du test au Québec, il semble judicieux de raffiner les critères de remboursement en fonction du grade tumoral et du niveau d'expression des récepteurs hormonaux, critères qui, contrairement à la taille tumorale, donnent une idée du sous-type tumoral et de la sensibilité aux thérapies systémiques adjuvantes. D'autres auteurs [Mattes *et al.*, 2013] partagent cet avis. D'ailleurs, les cliniciens du comité consultatif se sont prononcés sur des cas cliniques précis dans lesquels la nécessité d'un test ODX pour décider de l'indication d'une CT serait discutable. Ces cas types sont présentés dans le tableau 29 (voir la section 8.3).

Un suivi prospectif de l'utilisation du test est nécessaire

Comme le Québec dépense plusieurs millions de dollars par année pour le test ODX et que le nombre de tests prescrits va en augmentant, il y aurait certainement lieu de collecter les données et d'analyser les résultats afin de prendre la mesure exacte de la valeur ajoutée de celui-ci. Ce n'est qu'en collectant de manière prospective les données relatives aux caractéristiques des patientes pour qui le test ODX est demandé au Québec et en analysant les résultats associés que l'on pourra espérer maximiser l'effet de ce test, en déterminant les situations où le résultat du test ODX est hautement prévisible. À cet exercice pourrait s'ajouter un projet pilote visant à déterminer si la connaissance de l'indice Ki67 et les équations Magee pourraient être utiles et permettre de mieux sélectionner les patientes auxquelles on prescrit le test ODX, sans toutefois le remplacer et sans compromettre la sécurité de ces patientes. Cette collecte devrait toutefois s'inscrire dans un protocole de recherche impliquant des chercheurs du domaine.

CONCLUSIONS

Le test Oncotype DX^{MD} (test ODX) est un outil pronostique et prédictif de l'avantage d'ajouter une chimiothérapie (CT) adjuvante au traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, HER2-, RE+ traitées par hormonothérapie (HT). Le niveau de preuve associé à la valeur prédictive du test demeure toutefois faible en raison des limites méthodologiques des études disponibles. Néanmoins, il semble que l'outil facilite la prise de décision quant à la nécessité de recommander une CT adjuvante aux patientes qui ne présentent aucun envahissement ganglionnaire, en modifiant la recommandation de traitement dans environ 30 % des cas et en réduisant d'environ 11 % la recommandation de recourir à une CT. Toutefois, une meilleure évaluation histopathologique du sous-type tumoral pourrait diminuer cet effet du test ODX. De plus, aucune preuve n'indique actuellement que les changements de décisions de traitement (retrait ou ajout d'une CT) induits par l'obtention du résultat du test ODX améliorent les résultats à long terme des patientes, notamment la survie sans récurrence.

Compte tenu de l'absence d'une autre option, équivalente en tous points au test ODX, l'INESSS est d'avis que ce test a une valeur ajoutée dans certaines circonstances où la prise de décision clinique est difficile. Cependant, le résultat d'un test ODX doit toujours être considéré conjointement avec tous les autres CCP usuels et ne jamais se substituer au jugement du clinicien, notamment en raison de la faiblesse de la preuve sur sa valeur prédictive. De ce fait, il importe que le test soit prescrit uniquement lorsque toute la réflexion sur la pertinence et la faisabilité d'un traitement de CT est faite par un clinicien qui a une bonne compréhension des sous-types moléculaires du cancer du sein. De plus, il est nécessaire que la patiente prenne part à la réflexion menant à la prescription du test afin de favoriser une utilisation judicieuse de ce dernier.

Bien que l'INESSS soit d'avis que le test ODX a une place en tant qu'outil d'aide à la prise de décision clinique dans certains cas de cancer du sein, il estime que son utilisation (prescription et processus d'approbation) nécessite un suivi, notamment en raison de son coût élevé et d'une valeur ajoutée probablement limitée dans certaines circonstances cliniques. Par conséquent, l'INESSS propose un formulaire uniformisé de requête de test ODX, auquel devrait être joint, à titre de référence, le rapport d'anatomopathologie. Les données recueillies sur les caractéristiques de l'ensemble des patientes pour lesquelles le test est demandé et les résultats de ces tests pourront ensuite faire l'objet d'une analyse, au terme de laquelle la révision des critères d'admissibilité ou un guide d'usage optimal pourrait être proposé, si nécessaire.

Concernant l'actualisation du cadre de référence sur l'utilisation du test ODX, l'INESSS, après consultation d'un comité d'experts, conseille à la Direction générale de cancérologie (DGC) :

- de maintenir le remboursement du test ODX accordé aux patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué, de statut RE+ et HER2- sans envahissement ganglionnaire ou avec microenvahissement (stade N1mi) qui présentent ou dont la tumeur présente l'une des caractéristiques suivantes :
 - stade pT1b (> 0,5 cm à 1,0 cm) et soit :
 - grade histologique 2 et RH faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
 - grade histologique 2 et jeune âge (≤ 40 ans),
 - grade nucléaire ou histologique 3, ou

- indice de prolifération élevé;
- stade pT1c (> 1,0 à 2,0 cm) et soit :
 - grade 1 et RH faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
 - grade 1 et jeune âge (\leq 40 ans),
 - grade 1 et indice de prolifération élevé, ou
 - grade histologique 2 ou 3;
- stade pT2 (> 2,0 cm à 5,0 cm) et soit :
 - grade histologique 1 ou 2, ou
 - grade histologique 3 et RP \geq 20 %;
- de rendre non admissibles au test :
 - les femmes ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique sans facteurs défavorables,
 - les patientes atteintes de carcinome tubulaire ou adénoïde kystique,
 - les patientes âgées de plus de 80 ans, et
 - les patientes qui ne recevront pas d'HT adjuvante (tamoxifène ou IA).

L'INESSS suggère également :

- la mise sur pied d'un suivi de l'utilisation du test ODX et des résultats associés ainsi que d'un mécanisme de surveillance (audit) du respect des critères d'admissibilité;
- la création d'un formulaire uniformisé de requête de test ODX (voir la page suivante);
- l'imposition de la directive selon laquelle le test doit obligatoirement être prescrit par le clinicien qui prendra la décision d'entreprendre ou non une CT;
- le renforcement de la directive selon laquelle la patiente doit être consultée sur l'option de recourir à une CT adjuvante avant la prescription du test ODX.

PROPOSITION DE FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DU TEST ONCOTYPE DX^{MD}

Nom de la patiente : _____

Sexe : _____

Numéro d'assurance maladie : _____

Âge : _____

Nom du centre hospitalier : _____

Cancer nouvellement diagnostiqué	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON*	
Statut ménopausique	<input type="checkbox"/> Non ménopausée	<input type="checkbox"/> Ménopausée	
Diamètre maximal de la tumeur et stade pT (tumeur ≤ 5 mm ou > 50 mm non admissible)	_____ millimètres Ne pas arrondir au cm près	pT1b <input type="checkbox"/> (> 5 mm, ≤ 10 mm) pT1c <input type="checkbox"/> (> 10 mm, ≤ 20 mm) pT2 <input type="checkbox"/> (> 20 mm, ≤ 50 mm)	
Type histologique prédominant du carcinome	<input type="checkbox"/> canalaire infiltrant <input type="checkbox"/> lobulaire infiltrant [†] <input type="checkbox"/> Autre [‡] _____		
Présence de métastases axillaires à l'histopathologie	pN1mi <input type="checkbox"/> (> 0,2 mm - 2,0 mm) pN1-2 <input type="checkbox"/> (> 2,0 mm)*	<input type="checkbox"/> NON	
Envahissement lymphovasculaire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Expression des récepteurs d'estrogènes	_____ %	<input type="checkbox"/> < 1 % (négatif)	
Expression des récepteurs de la progestérone	_____ %	<input type="checkbox"/> < 1 % (négatif)	
Statut HER2	<input type="checkbox"/> POSITIF*	<input type="checkbox"/> NÉGATIF	
Grade histologique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
• score architectural	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
• score (grade) nucléaire	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
• score (index) mitotique	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Indice Ki67 (si disponible seulement) Lecture : <input type="checkbox"/> MANUELLE <input type="checkbox"/> AUTOMATISÉE	_____ %		
Autres données jugées pertinentes			

* Patiente non admissible

† Certaines restrictions s'appliquent aux carcinomes lobulaires classiques.

‡ Les carcinomes tubulaire ou adénoïde kystique ainsi que les carcinomes in situ ne sont pas admissibles.

Uniquement à partir des données clinicopathologiques disponibles, quel est, à votre avis, le risque de récurrence à distance de cette patiente?

FAIBLE INTERMÉDIAIRE ÉLEVÉ

Si le test Oncotype DX^{MD} n'était pas disponible, recommanderiez-vous une chimiothérapie adjuvante à cette patiente?

OUI NON

DEMANDE DE CAS D'EXCEPTION

Précisez les critères qui justifient que le cas de cette patiente est un cas d'exception.

Le cas de cette patiente a fait l'objet d'une discussion au comité du diagnostic et du traitement du cancer

OUI NON

J'ai discuté des risques et des avantages potentiels de la chimiothérapie adjuvante avec la patiente.

OUI NON

La patiente consent à recevoir une chimiothérapie adjuvante si le score de récurrence (SR) obtenu au test Oncotype DX^{MD} est élevé et refuse de la recevoir si le SR est faible.

OUI NON

Nom du prescripteur : _____ Numéro de permis : _____
(LETTRES MOULÉES)

Signature du prescripteur : _____ MD Date : _____ / _____ / _____
Année Mois Jour

RÉFÉRENCES

- Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, Edge SB, Thorat MA, Sledge GW, et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):797-802.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, 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* 2010;11(1):55-65.
- Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9707):2055-63.
- Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M, Alba E, Garcia-Saenz JA, Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(3):625-31.
- Allison KH, Kandalaf PL, Sitlani CM, Dintzis SM, Gown AM. Routine pathologic parameters can predict Oncotype DX recurrence scores in subsets of ER positive patients: Who does not always need testing? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(2):413-24.
- Auerbach J, Kim M, Fineberg S. Can features evaluated in the routine pathologic assessment of lymph node-negative estrogen receptor-positive stage I or II invasive breast cancer be used to predict the Oncotype DX recurrence score? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1697-701.
- Augustovski F, Soto N, Caporale J, Gonzalez L, Gibbons L, Ciapponi A. Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(3):611-25.
- Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delalogue S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013;24(3):647-54.
- Bargallo JE, Lara F, Shaw-Dulin R, Perez-Sanchez V, Villarreal-Garza C, Maldonado-Martinez H, et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on the use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer in a Mexican public hospital. *J Surg Oncol* 2015;111(2):203-7.
- Baxter E, Gondara L, Lohrisch C, Chia S, Gelmon K, Hayes M, et al. Using proliferative markers and Oncotype DX in therapeutic decision-making for breast cancer: The B.C. experience. *Curr Oncol* 2015;22(3):192-8.
- Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer* 2007;43(10):1548-55.
- Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA). Gene expression profiling in women with lymph node-negative breast cancer to select adjuvant chemotherapy. Chicago, IL : BCBSA; 2014. Disponible à : http://www.bcbs.com/cce/vols/29/29_3.pdf.

- Bomeisl PE, Thompson CL, Harris LN, Gilmore HL. Comparison of Oncotype DX recurrence score by histologic types of breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(12):1546-9.
- Brouckaert O, Wildiers H, Neven P. Different outcome variables yield different results! *Ann Oncol* 2013;24(2):554.
- Chang M, Ismaila N, Kamel-Reid S, Rutherford M, Hart J, Bedard P, et al. Comparison of Oncotype DX with multi-gene profiling assays, (e.g., MammaPrint, PAM50) and other tests (e.g., Adjuvant! Online, Ki-67 and IHC4) in early-stage breast cancer. Toronto, ON : Cancer Care Ontario; 2013. Disponible à : <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=291504>.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
- Cobleigh MA, Bitterman P, Baker J, Cronin M, Liu M-L, Borchik R, et al. Tumor gene expression predicts distant disease-free survival (DDFS) in breast cancer patients with 10 or more positive nodes: High throughput RT-PCR assay of paraffin-embedded tumor tissues. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:850 [abstract 3415].
- Conlon N, Ross DS, Howard J, Catalano JP, Dickler MN, Tan LK. Is there a role for Oncotype Dx testing in invasive lobular carcinoma? *Breast J* 2015;21(5):514-9.
- Criscitello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast* 2014;23(1):69-75.
- Cronin M, Sangli C, Liu ML, 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* 2007;53(6):1084-91.
- Davidson JA, Cromwell I, Ellard SL, Lohrisch C, Gelmon KA, Shenkier T, et al. A prospective clinical utility and pharmaco-economic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score(R) assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(11):2469-75.
- Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, 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* 2011;378(9793):771-84.
- De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96(10):1504-13.
- 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* 2013;199(3):205-8.
- Direction québécoise de cancérologie (DQC). Utilisation du test Oncotype DX® pour le cancer du sein : cadre de référence. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2012. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2012/12-902-09W.pdf>.

- Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1656-64.
- 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* 2010;28(11):1829-34.
- EGAPP Working Group (EWG). Recommendations from the EGAPP Working Group: Does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2015 [Epub ahead of print].
- Eiermann W, Rezai M, Kummel S, Kuhn 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* 2013;24(3):618-24.
- Esteban J, Baker J, Cronin M, Liu M-L, Llamas MG, Walker MG, et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: Multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:850 [abstract 3416].
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(22):1673-82.
- Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, Beriwal S, Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score. *Mod Pathol* 2008;21(10):1255-61.
- Gage MM, Rosman M, Mylander WC, Giblin E, Kim HS, Cope L, et al. A validated model for identifying patients unlikely to benefit from the 21-gene recurrence score assay. *Clin Breast Cancer* 2015;15(6):467-72.
- Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):207-19.
- Gligorov J, Pivot XB, Jacot W, Naman HL, Spaeth D, Misset JL, et al. Prospective clinical utility study of the use of the 21-gene assay in adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive early invasive breast cancer: Results from the SWITCH study. *Oncologist* 2015;20(8):873-9.
- Gligorov J, Pivot XB, Naman HL, Jacot W, Spaeth D, Misset J-L, et al. Prospective study of the impact of using the 21-gene recurrence score assay on clinical decision making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer in France. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):abstract 568.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47.

- Gwin K, Pinto M, Tavassoli FA. Complementary value of the Ki-67 proliferation index to the Oncotype DX recurrence score. *Int J Surg Pathol* 2009;17(4):303-10.
- Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):R25.
- Hannouf MB, Xie B, Brackstone M, Zaric GS. Cost effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in post-menopausal women with early-stage estrogen or progesterone-receptor-positive, axillary lymph-node positive breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2014;32(2):135-47.
- Hannouf MB, Xie B, Brackstone M, Zaric GS. Cost-effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in women with early-stage estrogen- or progesterone-receptor-positive, axillary lymph-node negative breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:447.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
- Hefti MM, Hu R, Knoblauch NW, Collins LC, Haibe-Kains B, Tamimi RM, Beck AH. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. *Breast Cancer Res* 2013;15(4):R68.
- Institut national du cancer (INCa). uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2013. Disponible à : http://www.e-cancer.fr/content/download/63523/571493/file/Reco_UPA-PAI-1_ONCOTYPE-DXtm_MAMMAPRINT_Valeurs_pronostique%20predictive_cancer_sein%20Rapport_integral_2013_V2.pdf.
- Institut national du cancer (INCa). Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Rapport intégral. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2012. Disponible à : http://www.oncopaca.org/upload/Recommandations%20INCa/reco_cancersein_infilt_inca_07_12.pdf.
- Institut national du cancer (INCa). Rapport 2009 sur l'état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2009. Disponible à : http://www.oncopaca.org/upload/Recommandations%20INCa/rapp_sein-biomarqueurs_inca_1109.pdf.
- Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Pusztai L. Utility of Oncotype DX risk estimates in clinically intermediate risk hormone receptor-positive, HER2-normal, grade II, lymph node-negative breast cancers. *Cancer* 2010;116(22):5161-7.
- Klein ME, Dabbs DJ, Shuai Y, Brufsky AM, Jankowitz R, Puhalla SL, Bhargava R. Prediction of the Oncotype DX recurrence score: Use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Mod Pathol* 2013;26(5):658-64.
- Lamond NW, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):1115-23.

- Lee MH, Han W, Lee JE, Kim KS, Park H, Kim J, et al. The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2015;47(2):208-14.
- Leggett LE, Lorenzetti DL, Noseworthy T, Tiwana S, Mackean G, Clement F. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):457-65.
- Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1671-6.
- 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* 2010;28(10):1677-83.
- Marchand M. Comparaison des limites de détection déterminées par répétabilité et par reproductibilité. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2013. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1674_CompLimDetecDetermRepetReprod.pdf.
- Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB, Goodman SN. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 160. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2008. Disponible à : <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/brcancergene/brcangene.pdf>.
- Mattes MD, Mann JM, Ashamalla H, Tejwani A. Routine histopathologic characteristics can predict Oncotype DX™ recurrence score in subsets of breast cancer patients. *Cancer Invest* 2013;31(9):604-6.
- Medical Advisory Secretariat (MAS). Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: An evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10(23):1-57.
- Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R, et al. Technology assessment of molecular pathology testing for the estimation of prognosis for common cancers. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014. Disponible à : <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/Downloads/id94TA.pdf>.
- Mengel M, von Wasielewski R, Wiese B, Rudiger T, Muller-Hermelink HK, Kreipe H. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol* 2002;198(3):292-9.
- Milburn M, Rosman M, Mylander C, Tafra L. Is Oncotype DX recurrence score (RS) of prognostic value once HER2-positive and low-ER expression patients are removed? *Breast J* 2013;19(4):357-64.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.3.2015: Breast cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2015. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast

cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. NICE diagnostics guidance 10. Londres, Angleterre : NICE; 2013. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>.

- Onoda T, Yamauchi H, Yagata H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, et al. The value of progesterone receptor expression in predicting the Recurrence Score for hormone-receptor positive invasive breast cancer patients. *Breast Cancer* 2015;22(4):406-12.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients—NSABP studies B-20 and B-14. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(Suppl):S10-S11 [abstract 16].
- Paulden M, Franek J, Pham B, Bedard PL, Trudeau M, Krahn M. Cost-effectiveness of the 21-gene assay for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Value Health* 2013;16(5):729-39.
- Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(24):1897-906.
- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
- Rosman M, Mylander WC, Tafra L. What is the value of the 21 gene recurrence score in HER2-negative patients? *J Clin Oncol* 2010;28(31):e647; author reply e648.
- Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D, Brisson ML, Ferrario C, Bouganim N, et al. Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype Dx recurrence score. *Br J Cancer* 2011;105(9):1342-5.
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v8-v30.
- Siegelmann-Danieli N, Silverman B, Zick A, Beit-Or A, Katzir I, Porath A. The impact of the Oncotype DX Recurrence Score on treatment decisions and clinical outcomes in patients with early breast cancer: The Maccabi Healthcare Services experience with a unified testing policy. *E Cancer Med Sci* 2013;7:380.
- Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446-52.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14.
- Sun Z, Prat A, Cheang MC, Gelber RD, Perou CM. Chemotherapy benefit for 'ER-positive' breast cancer and contamination of nonluminal subtypes—waiting for TAILORx and RxPONDER. *Ann Oncol* 2015;26(1):70-4.

- Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):133-42.
- Tiwana SK, Smith A, Leggett L, MacKean G, Lorenzetti D, Clement F. Use of Oncotype DX for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early stage invasive breast cancer patients in Alberta. Calgary, AB : Health Technology Assessment Unit, University of Calgary; 2013. Disponible à : <http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-ODX-Usage-2013.pdf>.
- Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010;116(13):3112-8.
- Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Roumen RM. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(11):2859-65.
- Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010;15(5):457-65.
- Turner BM, Skinner KA, Tang P, Jackson MC, Soukiazian N, Shayne M, et al. Use of modified Magee equations and histologic criteria to predict the Oncotype DX recurrence score. *Mod Pathol* 2015;1(10):50.
- Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P, Wyld L. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17(44):1-302.
- Williams DJ, Cohen C, Darrow M, Page AJ, Chastain B, Adams AL. Proliferation (Ki-67 and phosphohistone H3) and Oncotype DX recurrence score in estrogen receptor-positive breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19(5):431-6.
- Yamauchi H, Nakagawa C, Takei H, Chao C, Yoshizawa C, Yagata H, et al. Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014;14(3):191-7.