

REVIEW ARTICLE



Interest in first-generation genomic signatures Oncotype DX and MammaPrint in early-stage breast cancer

Soraya SAMI, Esma KERBOUA

Service d'Oncologie Médicale. Centre Pierre et Marie Curie, Alger - Algérie.

ABSTRACT

In certain situations of therapeutic uncertainty, clinico-pathological criteria are not sufficient to determine the risk of recurrence in patients with infiltrative breast cancer with positive hormone receptors and HER2 negative. The use of genomic signatures provides additional assistance. The MammaPrint® and Oncotype DX® genomic signatures highlight the expression of genes involved in the development and proliferation of a tumor. Validated by prospective studies, they are now an integral part of the routine care of these patients and must be carried out to better guide treatment.

ARTICLE HISTORY

Received 09 Oct 2024

Accepted 16 Nov 2024

KEYWORDS

luminal breast cancer, adjuvant treatment, oncotype, mammaPrint

CORRESPONDING AUTHOR

Soraya Sami
samisoraya@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

La prise de décision clinique concernant l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante a toujours été basée sur des facteurs clinicopathologiques, notamment le stade de la maladie, la biologie de la tumeur et le patient. Ces facteurs permettent de définir les patients présentant un risque élevé de récurrence de la maladie. Cependant, la décision thérapeutique reste difficile, en particulier chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2 négatif (HER2-) qui pourraient mieux répondre à l'hormonothérapie qu'à la chimiothérapie. Le choix du type de traitement adjuvant a été pendant longtemps fait à partir des résultats d'essais cliniques menés sur des populations données et qui ne sont pas nécessairement révélateurs du bénéfice clinique au niveau d'un patient individuel (1,2). Ceci a entraîné une utilisation excessive de la chimiothérapie adjuvante chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein, avec une exposition inutile aux effets secondaires et à la toxicité potentielle de cette dernière(3).

De ce fait, plusieurs tests moléculaires ont été développés et validés pour classer les tumeurs en catégories de risque faible, intermédiaire ou élevé pour le risque de récurrence de la maladie.

En plus d'être pronostiques, certains peuvent également être prédictifs du bénéfice potentiel du traitement systémique en termes de récurrence à distance et de survie sans maladie invasive à distance (IDFS) (4). Ils sont, aujourd'hui, utilisés dans la pratique clinique pour guider la prise de décision concernant l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein invasifs RH positifs et HER2 négatif. Cette revue des études ayant évalué les signatures génomiques Oncotype et MammaPrint, dans le cancer du sein luminal au stade précoce, permet de montrer l'intérêt de leur utilisation.

2. LES SIGNATURES GÉNOMIQUES ONCOTYPE DX ET MAMMAPRINT

Les signatures génomiques évaluent, grâce à un dosage d'ARNm intra-tumoral, l'expression de gènes impliqués notamment dans la prolifération de la tumeur, qui reflètent son profil d'agressivité biologique intrinsèque (5-6).

Le résultat est exprimé comme un score génomique calculé à partir d'un algorithme complexe. Ce score est interprété en fonction d'un seuil de décision prédéfini, influençant ainsi les

décisions cliniques pour la patiente, de façon similaire à la façon dont un seuil de positivité est utilisé dans un test diagnostique (7). Elles sont utilisées en complément des critères clinico-pathologiques, en cas d'incertitude décisionnelle. En effet, elles évaluent le risque de récurrence du cancer et le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante.

L'objectif de l'utilisation de ces signatures est de réduire le nombre de prescriptions de chimiothérapies adjuvantes afin d'améliorer la qualité de vie des patientes, sans augmenter le risque de récurrence.

Il existe aujourd'hui plusieurs signatures moléculaires de première et de deuxième génération qui ont été conçues avec des panels de gènes différents et des techniques différentes.

Toutes ces signatures sont utilisées comme outils complémentaires d'aide à la décision chez les femmes atteintes de cancer du sein localisé de profil Luminal (RH+ et HER2 -) dans un but de désescalade thérapeutique sécurisée (8-9). Les tests MammaPrint et Oncotype Dx sont dits de première génération car ils ont été conçus et validés dès 2002/2004, en se basant uniquement sur l'analyse génomique des tumeurs, dans le but d'orienter les décisions thérapeutiques.

-Oncotype Dx : Ce test génomique utilise la technique RT-PCR (Real Time, Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain-Reaction) pour analyser 16 gènes d'intérêt (Ki67, STK15, SURVIVIN, CCNB1, MYBL2, MMP11, CTSL2, HER2, GRB7, GSTM1, CD68, BAG1, ER, PGR, BCL2, SCUBE2 et 5 gènes « témoins » de référence, ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC). Ces gènes ont été classés en cinq groupes distincts : ceux impliqués dans la prolifération cellulaire, l'invasion, ainsi que dans l'expression des récepteurs aux œstrogènes ou à l'HER2 (9).

Pour chaque patiente, en fonction du niveau d'expression de ces gènes, un score de récurrence RS (recurrence score) est calculé. Le RS est scindé en 3 risques, élevé, intermédiaire et faible. Il évalue le taux de rechute à 5 et 10 ans, ainsi que le bénéfice du traitement adjuvant.

La validation clinique de ce test a porté sur des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique pré et post-ménopausées avec RH positifs et HER2 non surexprimé sans atteinte ganglionnaire dans deux essais. L'essai (NSABP-34) comparant la prise de tamoxifène versus un placebo et NSABP-20 comparant la prise de tamoxifène versus tamoxifène plus chimiothérapie (9-10).

Ce test est réalisé sur du tissu tumoral fixé dans un bloc de paraffine. La lecture est centralisée à Redwood aux États-Unis.

En pratique, Le score de récurrence RS basé sur le test oncotype Dx varie de 0 à 100 et est prédictif du bénéfice de la chimiothérapie lorsqu'il est élevé (supérieur ou égal à 31 (10-11) ou 26 ou plus (11-12); lorsque le score de récurrence est faible entre 0 et 10, le taux de récurrence à distance à 10 ans est très faible (2 %), et la chimiothérapie n'est pas indiquée (11-12).

-MammaPrint : C'est un test qui fait appel aux puces à ADNc. Il mesure l'expression de 70 gènes liés au cycle cellulaire, la prolifération, la traduction de signaux, l'invasion, les métastases et l'angiogenèse. Il s'agit de gènes "dédiés" et de gènes "d'intérêt".

MINDACT est une étude prospective qui a validé cliniquement ce test chez des patientes pré et post-ménopausées ayant subi une intervention pour un cancer du sein infiltrant, avec des récepteurs hormonaux positifs et sans surexpression de HER2, et ayant de 0 à 3 ganglions positifs. Elle a permis de catégoriser les patientes en fonction de leur risque de récurrence, en confrontant les critères clinicopathologiques d'Adjuvant Online avec les résultats du test génomique (13).

Il s'agit d'une signature pronostique qui évalue le risque de métastases à distance à 5 ans. L'analyse est centralisée à Amsterdam et se fait sur du tissu frais congelé.

3. LES ESSAIS CLINIQUES

Trois grands essais ont permis la validation prospective des signatures génomiques :

-MINDACT (Microarray in Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy) : c'est une étude conçue pour évaluer l'utilité clinique de la signature génomique MammaPrint® dans la sélection des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce, pour lesquelles l'ajout de la chimiothérapie adjuvante à l'hormonothérapie ne procure pas de bénéfice par rapport à un traitement hormonal seul.

Dans cet essai prospectif ouvert de phase 3, près de 6 700 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce dont les tumeurs étaient <5 cm et avec au maximum 3 ganglions lymphatiques positifs ont été incluses. Le statut RE (récepteurs aux œstrogènes) et HER2 n'a pas été pris en considération pour décider de l'inclusion des femmes dans l'étude.

L'objectif principal de l'essai était de déterminer en toute sécurité s'il était possible d'éviter la chimiothérapie chez les patientes présentant un risque clinique élevé mais un risque génomique faible, sans compromettre leur survie sans métastases (DMFS - Distant Metastasis Free Survival). Les objectifs secondaires incluaient la survie globale à 5 ans et la survie sans progression de la maladie (PFS - Progression-Free Survival).

Selon les critères MINDACT, deux tiers de ces patientes étaient classées comme présentant un faible risque clinique, défini par des critères tels que le grade 1 et une tumeur de moins de 3 cm, grade 2 et une tumeur de moins de 2 cm, ou grade 3 et une tumeur de moins de 1 cm.

L'étude s'est principalement concentrée sur les sous-groupes de patientes présentant des discordances entre les deux types de risques : le sous-groupe avec un risque clinique élevé (selon l'évaluation clinique) mais un risque génomique faible (selon le

MammaPrint®) et le sous-groupe avec un risque clinique faible (selon l'évaluation clinique) mais un risque génomique élevé (selon le MammaPrint®). Dans ces deux groupes discordants, les patientes ont été randomisées pour recevoir ou non une chimiothérapie adjuvante.

En revanche, dans les groupes concordants, toutes les patientes présentant un risque élevé tant clinique que génomique ont reçu une chimiothérapie, tandis que celles présentant un risque faible tant clinique que génomique n'en ont pas reçu.

Avec un suivi médian de 8,7 ans, l'objectif principal de l'étude a été confirmé. En effet, parmi les patientes présentant initialement des caractéristiques clinico-biologiques indiquant un risque clinique élevé de récurrence (classification C-haut), et donc candidates à une chimiothérapie, mais dont la signature génomique indiquait un risque faible (classification G-bas) ont atteint une survie sans métastase à distance de 95 % à 5 ans sans nécessité de chimiothérapie (13).

Cependant, avec un suivi prolongé, la survie sans métastase à distance à 8 ans pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie était de 89,4 % (IC95% 86,8 - 91,5 %), tandis que celles ayant reçu une chimiothérapie présentaient un taux de 92 % (IC95% 89,6 - 93,8 %). Ce bénéfice de 2,6 % à 8 ans pourrait être considéré comme modeste et doit être évalué par rapport aux effets secondaires potentiels de la chimiothérapie (14).

En analysant les résultats selon l'âge (inférieur ou supérieur à 50 ans), il est clairement établi qu'il n'y a aucun bénéfice à ajouter une chimiothérapie adjuvante pour les patientes âgées de plus de 50 ans. En revanche, pour les patientes âgées de moins de 50 ans, une différence de près de 5 % est observée en termes de survie sans métastase à distance (SSM) à 8 ans : 88,6 % (IC95 : 83,5-92,3) sans chimiothérapie contre 93,6 % (IC95 : 89,3-96,3) avec chimiothérapie.

L'effet de la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées pourrait être expliqué par l'induction d'une suppression ovarienne, bien que cela reste une hypothèse (15).

-TAILORx (The Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx)) : Il s'agit d'un essai clinique de phase III visant à démontrer la non-infériorité de l'hormonothérapie seule par rapport à l'association hormonothérapie et chimiothérapie. L'étude a inclus 9 671 patientes opérées d'un cancer du sein au stade précoce, RH positifs et HER2 négatif et sans ganglions axillaires atteints. Toutes les patientes ont été soumises à un test Oncotype. Il est important de souligner que les seuils du score intermédiaire ont été modifiés pour cette étude, passant de 18-31 à 11-25, ce qui a modifié les références initiales du test standard. Parmi toutes les patientes, 6 711 (69 %) avaient un score de récurrence situé entre 11 et 25, 1 619 (17 %) affichaient un score de 10 ou moins, et 1 389 (14 %) avaient un score de récurrence supérieur ou égal à 26.

L'objectif était d'évaluer le bénéfice à la chimiothérapie pour ce groupe de patientes à risque intermédiaire. Dans cette cohorte de patients présentant un score de récurrence compris entre 11 et 25, 3399 patientes ont reçu une hormonothérapie seule, et 3312 ont reçu une chimiothérapie associée. Les caractéristiques des patientes étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 55 ans. 64% des patientes étaient ménopausées et 36% en pré-ménopause. La taille médiane de la tumeur était de 15 mm, et le risque clinique était élevé chez environ 26% des patientes.

La durée médiane du traitement hormonal était de 5,4 ans. La plupart des femmes ménopausées ont un inhibiteur de l'aromatase (91 %) ; alors que chez les femmes préménopausées, les traitements comprenaient le plus souvent soit du tamoxifène seul, soit du tamoxifène suivi d'un inhibiteur de l'aromatase (78 %), et la suppression de la fonction ovarienne a été utilisée chez 13 % d'entre elles. Les protocoles de chimiothérapie les plus courants parmi les patients randomisés et traités par chimiothérapie étaient le docétaxel-cyclophosphamide (56 %) et les traitements à base d'anthracyclines (36 %).

La durée médiane de suivi était de 90 mois pour la survie sans maladie invasive et de 96 mois pour la survie globale.

Le critère d'évaluation principal était la Survie sans récurrence de maladie invasive (iDFS). Les critères d'évaluation secondaires étaient l'Intervalle sans récurrence à distance (DRFI) et l'Intervalle sans récurrence (RFI).

Après un suivi médian de 7,5 ans, dans ce groupe intermédiaire, l'hormonothérapie seule n'était pas inférieure à l'association chimiothérapie plus hormonothérapie en terme de survie sans maladie invasive (rapport de risque de récurrence de la maladie invasive, de deuxième cancer primitif ou de décès [hormonothérapie vs chimio-hormonothérapie], 1,08 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,94 à 1,24 ; P = 0,26). En effet, à 9 ans, les deux groupes de traitement présentaient des taux similaires de survie sans maladie invasive (83,3 % dans le groupe hormonothérapie et 84,3 % dans le groupe chimiohormonothérapie), d'absence de récurrence de la maladie sur un site distant (94,5 % et 95,0 %) ou sur un site distant ou locorégional (92,2 % et 92,9 %). Les taux de survie globale étaient également identiques (93,9 % et 93,8 %).

Le bénéfice de la chimiothérapie pour la survie sans maladie invasive variait en fonction de la combinaison du score de récurrence et de l'âge (P = 0,004), avec un certain bénéfice de la chimiothérapie constaté chez les femmes de 50 ans ou moins avec un score de récurrence compris entre 16 et 25 avec une différence de 6 % en terme de survie sans récurrence.

L'étude TAILOR X suggère que la chimiothérapie pourrait être évitée chez 85 % des patientes sans atteinte ganglionnaire ménopausées avec un RS entre 0 et 25, et chez 40% des patientes non ménopausées avec un RS entre 0 et 15.

Cette étude a confirmé que le groupe de patientes avec un score Recurrence Score < 10 a une très faible incidence de récurrence. La survie estimée était à 98 % à 5 ans, ce qui indique que la chimiothérapie n'était pas nécessaire. En revanche, les patientes avec un RS de 26 ou plus, doivent recevoir une chimiothérapie puisque le taux de rechute à distance était élevé (13%) (16).

Les résultats ont été actualisés après un recul de plus de 10 ans. La survie sans maladie métastatique à 12 ans était identique dans les deux bras de traitement du groupe à risque intermédiaire avec un RS entre 11 et 25 (92,6 % et 92,8 %). Le groupe de patientes avec un RS compris entre 0 et 10 et traité par hormonothérapie seule ont un excellent pronostic avec taux de survie sans maladie métastatique 93,2%. En revanche, les patientes avec un RS de 26 ou plus, le taux est de 84,4 % malgré la chimiothérapie.

Comme dans l'étude exploratoire initiale, chez les patientes âgées de 50 ans ou moins ayant un score de récurrence (RS) compris entre 16 et 25, l'administration de chimiothérapie présente un avantage (avec une différence de 7,8 % dans la survie sans métastase à distance). Ce bénéfice semble plus important pour les patientes avec un RS > 20 (17).

-RxPONDER (Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer) : est un essai de phase III randomisé, ouvert, international, multicentrique. L'étude comparait l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante standard en combinaison avec une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie adjuvante seule chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2 négatif, avec une atteinte ganglionnaire limitée (1-3 ganglions positifs) et un score de récurrence Oncotype DX de 25 ou moins. Un total de 9383 femmes a participé à cet essai.

L'objectif principal de l'étude RxPONDER était de déterminer l'effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la survie sans maladie invasive (iDFS) chez les patientes avec 1-3 ganglions atteints et un RS < 25. L'étude visait également à déterminer si cet effet dépendait du score de récurrence initial.

Dans l'analyse de la population globale, il n'y a pas de bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie, avec une iDFS à 5 ans de 92,2% pour le groupe chimio-hormonothérapie versus 91% pour le groupe hormonothérapie seule.

Après un suivi médian de 5,1 ans, pour les patientes ménopausées (N=3350, 67%), l'ajout de la chimiothérapie n'a pas démontré de bénéfice significatif en termes de survie sans maladie invasive (HR=0,97, p=0,82, intervalle de confiance à 95% 0,78-1,22 ; survie sans maladie à 5 ans de 91,6% contre 91,9%). En revanche, chez les patientes non ménopausées (N=1665, 33 %), la survie sans maladie invasive est nettement supérieure pour celles ayant été randomisées dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,54 ; p=0,0004, 95 % CI 0,38-0,76 ; iDFS à 5 ans de 94,2 % contre 89,0 %), ce qui indique un bénéfice pour ce groupe. Les données montrent également que la chimiothérapie adjuvante a

un impact positif sur la survie globale dans cette sous-population. (HR=0,47 ; p=0,032, 95% CI 0,24-0,94) (18).

Après un suivi médian plus long de 6,1an, l'analyse de l'intervalle sans récurrence à distance (défini comme le temps jusqu'à la récurrence à distance ou le décès par cancer du sein), chez les femmes préménopausées, montre un bénéfice absolu modeste de 2,3 % à 5 ans lorsque le Recurrence Score est de 0 à 13. Le bénéfice est de 2,8 % chez les patients avec un Recurrence Score compris entre 14 et 25.

Les femmes ménopausées avec un Recurrence Score de 0 à 25 continuent de ne pas tirer bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (19).

4. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Les recommandations des sociétés savantes placent les test Oncotype DX® et mammaprint en tête des choix recommandés pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH positifs, HER2 négatif à un stade précoce.

En effet, après la mise à jour des études cliniques TAILORx , RxPONDER et MINDACT, les recommandations de saint gallen 2023 (20) indiquent que les tests génomiques sont désormais couramment utilisés pour évaluer si les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, RH+ et HER2 négatif, nécessitent une chimiothérapie adjuvante en complément d'un traitement hormonal, chez les patientes ménopausées et non ménopausées.

L'ASCO 2022 (American Society of Clinical Oncology) recommande le test Oncotype DX® pour les patientes ménopausées ou de plus de 50 ans ayant un envahissement ganglionnaire d'un à trois ganglions, ou en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Pour les patientes non ménopausées ou de moins de 50 ans, sans envahissement ganglionnaire et avec des récepteurs hormonaux positifs et HER2 non surexprimé, Oncotype DX® est le seul test utilisé pour évaluer le risque de rechute et déterminer la nécessité d'une chimiothérapie (21).

Le tableau 1 résume les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de 2024 (22).

5. CONCLUSION

Les signatures génomiques ne se substituent pas aux facteurs clinicopathologiques classiques qui restent un socle solide, mais elles apportent des informations complémentaires comme outil d'aide à la décision de traitement adjuvant en situation d'incertitude décisionnelle, chez les femmes atteintes de cancer du sein localisé de profil Luminal A ou Luminal B RH positifs, HER2 négatif dans un objectif de désescalade thérapeutique sécurisée.

Ainsi, les signatures génomiques sont, en pratique, indiquées en situation adjuvante, chez toutes les patientes indépendamment

du statut ménopausique avec une incertitude décisionnelle, présentant un cancer du sein avec une tumeur mesurant entre 1 et 5 cm (PT1c-PT2), hormonosensible et Her2 négatif, de grade 2 et sans envahissement ganglionnaire (N0) ou avec un micro-envahissement (N1mic). En revanche, en cas d'atteinte ganglionnaire pN1(1-3N+), les signatures génomiques sont indiquées uniquement chez les femmes ménopausées.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365, 1687–1717.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012, 379, 432–444. [CrossRef]
3. Katz, S.J.; Jagsi, R.; Morrow, M. Reducing Overtreatment of Cancer With Precision Medicine: Just What the Doctor Ordered. *JAMA* 2018, 319, 1091–1092. [CrossRef] [PubMed]
4. Kittaneh, M.; Badve, S.; Caldera, H.; Coleman, R.; Goetz, M.P.; Mahtani, R.; Mamounas, E.; Kalinsky, K.; Lower, E.; Pegram, M.; et al. Case-Based Review and Clinical Guidance on the Use of Genomic Assays for Early-Stage Breast Cancer: Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG). *Clin. Breast Cancer* 2020, 20, 183–193. [CrossRef]
5. Gleiss A, Zeillinger R, Braicu EI, Trillsch F, Vergote I, Schemper M. Statistical controversies in clinical research: the importance of importance. *Ann Oncol* 2016;27(7):1185-9.
6. American Society of Clinical Oncology, Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
7. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2012;9(5):e1001216.
8. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
9. 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.
10. 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;24:3726–34.
11. Albain KS, Barlow WE, Shak S, 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;11:55-65.
12. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-728..
13. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717-29.
14. Fatima Cardoso et al., MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 38, 506-506(2020). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.506
15. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JM, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3).
16. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
17. J.sparano, M. Crager, R.J. Gray, G.Tang, J.Hoag, FL. Baehner, S. Shak and al. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid* 2024;3(8). DOI: 10.1056/EVIDoa2300267.
18. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
19. Kalinsky KM, Barlow WE, Gralow JR, et al: Distant-disease free interval in participants with 1-3 positive lymph nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence score ≤ 25 randomized to endocrine therapy +/- chemotherapy: SWOG S1007 (RxPONDER). 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS2-07. Presented December 8, 2021.
- 20- G. Curigliano and al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*, volume 34, Issue11. 2023.
21. F. Andre and al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* .Volume 40, Number 16.
- 22-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 2.2024 — March 11, 2024.NCCN.org.

