



Les signatures génomiques dans les cancers du sein

Mardi 06 février 2024

Limoges

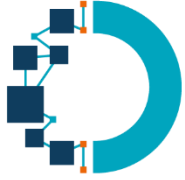
Dr Véronique FERMEAUX

Où en est on en 2024 ?



Liens d'intérêts

- Aucun



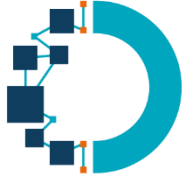
Les signatures moléculaires

- Une signature moléculaire est un ensemble de gènes qui caractérise le profil génomique d'une tumeur (*agressivité intrinsèque biologique de la prolifération*)
- Analyse basée sur le niveau d'expression de ces gènes
- Elle permet d'évaluer le risque de récurrence du cancer *et le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante*
- Il existe plusieurs types de signatures génomiques
 - 4 principales sont utilisées en France
 - Oncotype DX®
 - MammaPrint®
 - Prosigna®
 - EndoPredict®
- Elles ont été conçues avec des panels de gènes différents, des techniques différentes
- Validation clinique sur des populations différentes N+/ N- ; pré/postménopausée ; durée HT différente TAM /IA
- Évaluation pronostique à 5 ou 10 ans
- Ces signatures génomiques sont utilisées comme outils complémentaires d'aide à la décision chez les femmes atteintes de cancer du sein localisé de profil Luminal A ou Luminal B RH+, HER2 neg dans un objectif de désescalade thérapeutique sécurisée



Les signatures moléculaires

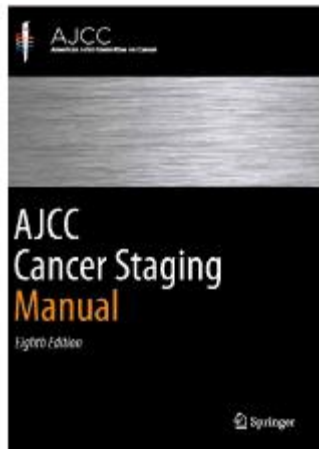
- Malgré la présence de peu de gènes en commun, toutes les signatures comportent de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire
- MammaPrint® et Oncotype DX® présentent une concordance significative dans leurs résultats en terme de pronostic ,signatures de 1^{ère} génération essentiellement conçues autour des gènes de prolifération et du risque de récurrence à 5 ans
- Toutefois, elles sont difficilement comparables entre elles et non totalement interchangeables avec des discordances dans certaines conditions d'où la nécessité de définir leur champ d'application : âge extrême, stade clinique, évaluation clinicopathologique préalable du risque afin de limiter les écarts d'évaluation préjudiciables
- Elles ne se substituent pas aux facteurs clinicopathologiques classiques qui restent un socle solide mais apportent des informations complémentaires comme outil d'aide à la décision de traitement adjuvant en situation d'incertitude décisionnelle



Les signatures moléculaires

- POUR QUI ?
 - Patientes avec CANCER DU SEIN LOCALISE RH+ HER2 neg
- POURQUOI ?
 - Identifier les patientes qui peuvent se passer d'une chimiothérapie adjuvante ; désescalade thérapeutique sécurisée
 - Qui tire réellement bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante ? Valeur prédictive des signatures ?
 - A qui proposer une hormonothérapie au-delà de 5 ans ? Pour qui diminuer la durée d'hormonothérapie ?

Pathologic Prognostic Staging ou PPS ajouté à la dernière classification AJCC 8^{ème} ed

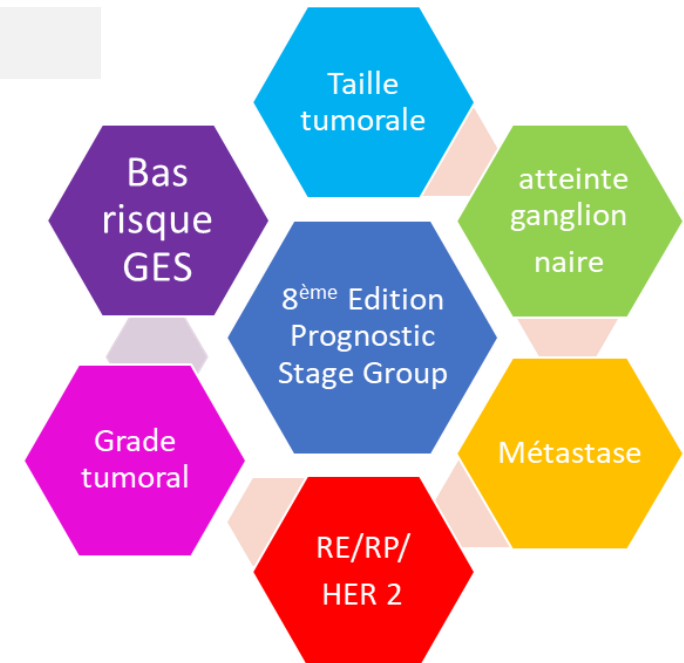


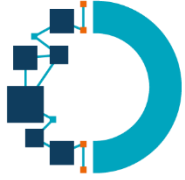
- **Les tests moléculaires* peuvent être utilisés pour les patients RH+ HER2 neg N0**
- Une tumeur mesurant jusqu'à 5cm T2 N0 M0, RH+ HER2neg **avec un risque moléculaire faible**, quel que soit son grade histologique, est dans la même catégorie pronostique qu'une tumeur classée **pT1a/b N0 M0**

Down staging pronostic de stade IIA à stade

I

**Oncotype Dx® pour RS < 11, Mammaprint® bas risque*





Evaluer le risque

Nécessaire pour adapter le traitement adjuvant

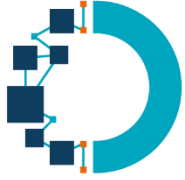
Chimiothérapie ? Durée d'hormonothérapie ? Anti CDK 4/6 ?

	ELEVE	INTERMEDIAIRE	BAS
CLINIQUE	pT3 pN1+ pré-ménopausée pN2+ post-ménopausée Grade III <i>Au moins un critère</i>	Autres situations	pT1 pN0/i+/mi Grade I RE+ et RP+ \geq à 10% Ki67 < 15-20% Pas d'emboles <i>Tous les critères réunis</i>
PREDICT UK	Prédiction du bénéfice d'une CT en survie globale > 5% à 10 ans	2 % < bénéfice d'une CT en survie globale < 5% à 10 ans	Prédiction du bénéfice d'une CT en survie globale < 2 % à 10 ans

Un risque de récurrence $\geq 10\%$ à 10 ans est considéré comme un risque élevé pouvant justifier d'une chimiothérapie adjuvante

Signature génomique
pT1c-pT2, grade 2,
N0 ou N1 post menop

Evaluation clinique, complétée par algorithme en ligne predict UK cernent le risque d'une partie des situations
Reste une zone d'incertitude décisionnelle pour laquelle besoin d'outil complémentaire : place des signatures moléculaires



Les signatures moléculaires

Facteurs cliniques et histo-pronostiques

Âge
Taille tumorale
Statut N
Grade
Ki67
RH
HER2

Tests Moléculaires de 1^{ère} Génération Niveau de preuve (IA) (2002/2004)

MammaPrint[®]
Oncotype DX[®]



TAILORx
RxPONDER
MINDACT

Tests Moléculaires de 2^{ème} Génération Niveau de preuve (IB) (2011/2013)

EndoPredict[®]
Prosigna[®]
(+ critères cliniques T et N)

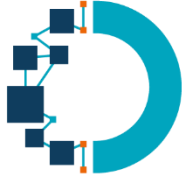


*RESCUE (EndoPredict[®])
*OPTIMA (Prosigna[®])

Prosigna[®] = PAM50 + T/N ; type intrinsèque
Endopredict[®] = EP clin avec T/N

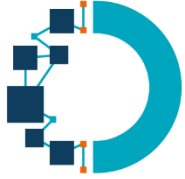
VALEUR PRONOSTIQUE PROUVEE
RE+ / HER2 neg
(N0 > N+)

*Essais prospectifs en cours



Signatures moléculaires en France

	MammaPrint™ (Agendia)	Oncotype DX® (Exact Sciences)	Prosigna® (Nanostring)	Endopredict® (Myriad)
Technique	DNA Microarray	qRT-PCR	Nanostring ncounter (ARN)	qRT-PCR
Lieu du test	Centralisé Pays bas /USA	Centralisé USA	Décentralisé France	Décentralisé France
valeur pronostique/prédictive	oui LOE IA / oui	oui LOE IA / oui	oui LOE IB / non déterminé	oui LOE IB / non déterminé
Score génomique	Score génomique de -1 à +1 + sous-type moléculaire (Blue Print)	Recurrence Score RS de 0 à 100 Haut risque >25 / bas risque seuil variable	Risk Of Recurrence ROR de 0 à 100 + sous-type moléculaire	Score de risque (EP) : 0 à 15 Score de risque clinique (Epclin) : de 1 à 6
Catégorie de risque	Bas risque / Haut risque	Bas risque RS <10 Acc / RS <15 Risque intermédiaire 15 < RS <25 Haut risque RS > 25	Bas / Intermédiaire / Haut risque ≤ 40 / 41 à 60 / ≥ 61 ROR	Bas / Haut risque < 3,33 / >3,33 EP Clin
Nombre de gènes	70	21	50 PAM 50	12



21 gènes liés à la voie des récepteurs hormonaux, la voie HER2, la prolifération et l'invasion

La majorité sont des gènes qui régulent la prolifération

Fournit plutôt des informations sur le risque de récurrence précoce

RH+ / HER2-, T1-3, N-/N+

tissu fixé, inclus en paraffine

qRT-PCR

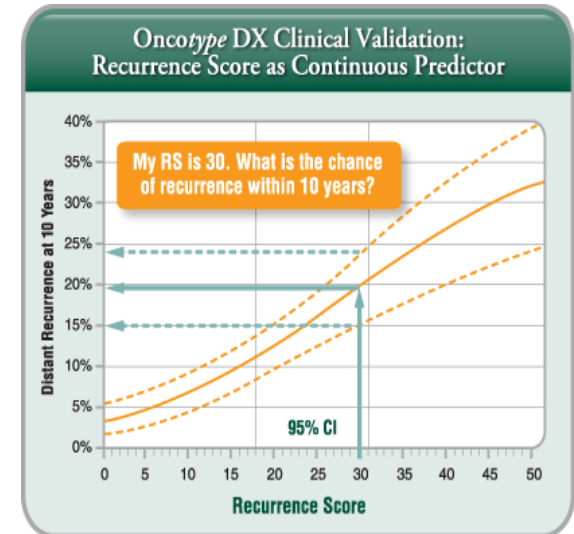
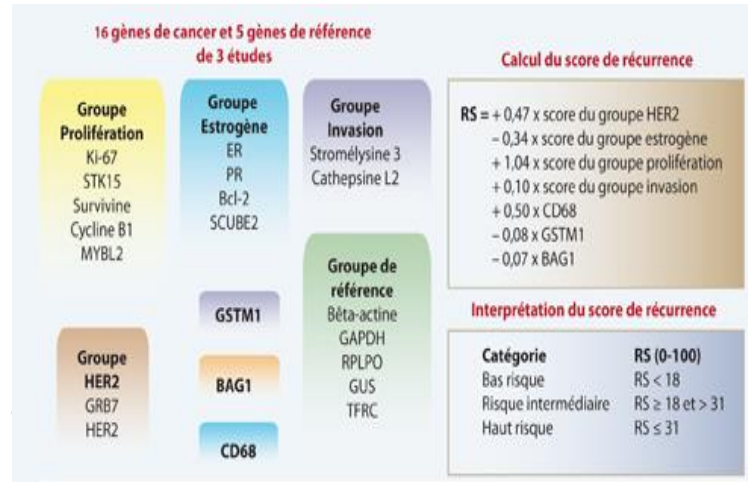
21 GÈNES SELECTIONNÉS

PROLIFÉRATION, OESTROGÈNE,
HER2, INVASION (16 GÈNES) + REFS (5 GÈNES)

TEST « CENTRALISÉ »

« poids » de gènes (calcul de score) RS
RECHUTES (à 5 ans, 10 ans)
BENEFICE DU TRAITEMENT ADJ

BAS RISQUE RS <15 :
RISQUE INTERMÉDIAIRE :
HAUT RISQUE RS > 25 :



- 1ère génération
- Recul clinique important
- Pas d'intégration des données cliniques T et N
- Essai prospectif N0 TAILOR X
- Essai prospectif N1 RX ponder

MammaPrint™ (Agendia, NL)



RH+ ET RH - / HER2- , T < 5cm, N ≤ 3

Tissu fixé en paraffine

puces ADN

70 GENES SELECTIONNÉS

CYCLE CELLULAIRE / PROLIFÉRATION

TRADUCTION DE SIGNAUX

INVASION, MÉTASTASE, ANGIOGÉNÈSE

TEST « CENTRALISÉ »

groupes de gènes (« signatures »)

RECHUTE PRÉCOCE (Dg + 5 ans)

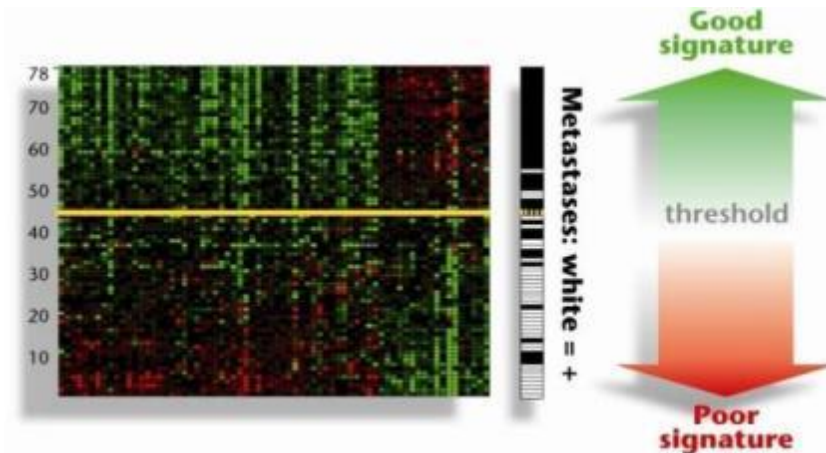
SIGNATURE positive :

RISQUE BAS

SIGNATURE négative :

RISQUE HAUT

- 1^{ère} génération
- Recul clinique important
- Pas d'intégration des données cliniques T et N
- Essai prospectif N0 et N1 MINDACT randomisé sur le risque clinique et le risque génomique pour les cas discordants entre le risque clinique et le risque génomique C High/G low et C low /G High



Score Positif
Score de 0 à +1

Score négatif
Score de 0 à -1

Prosigna (PAM50) Nanostring technology



RECONNAISSANCE DES
SOUS-TYPES « MOLÉCULAIRES »
(LumA, LumB, HER2-enrichi, Basal)

tissu fixé, inclus en paraffine
puce ADN avec le signal numérique
(1 gène = 1 code bar)

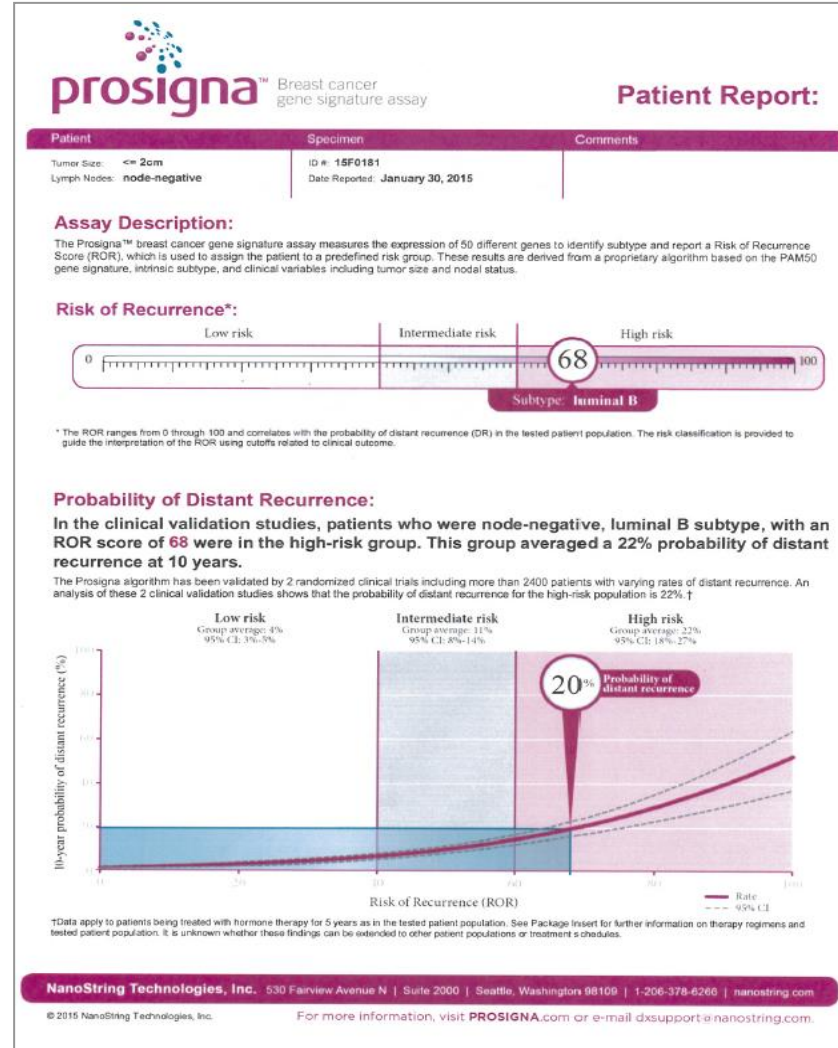
50 GÈNES SÉLECTIONNÉS

TEST « LOCAL »
(l'analyse se fait dans les laboratoires
avec équipements spécifique)

SIGNATURE
- RECHUTE TARDIVE
(à 10 ans)

- BAS RISQUE ROR <40
- RISQUE INTERMEDIAIRE
40 < ROR < 60
- HAUT RISQUE ROR > 60

- 2^{ème} génération
- Intègre les données cliniques T et N
- Fournit le sous type moléculaire intrinsèque



Score ROR de à à 100
Catégorie de risque
Sous type moléculaire

Risque de récidence à 10 ans

Intérêt de 3 groupes pour
1 variable continue
zone intermédiaire
Pour un 40 < score ROR <60

Outil de discussion avec la
patiente

EndoPredict® (Myriad genetics)

RH+ / HER2- , T1-2, N0

tissu fixé, inclus en
paraffine

qRT-PCR

12 GÈNES

PROLIFERATION, OESTROGENE

TEST « LOCAL »

(l'analyse peut se faire dans tout labo
équipé
avec matériel spécifique)

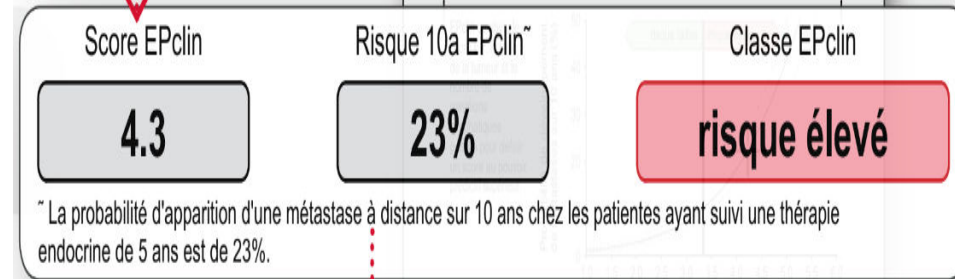
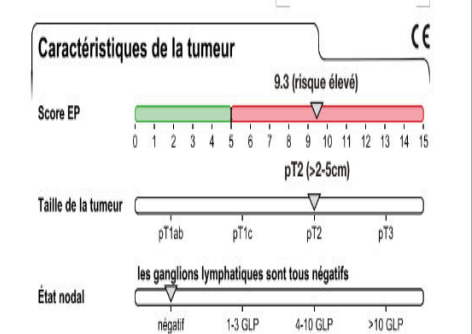
« poids » de gènes (calcul de score EP)
**RECHUTE PRÉCOCE ET
TARDIVE**
(à 5 et 10 ans)

BAS RISQUE : EP clin <3,33
HAUT RISQUE : EP clin >3,33

- 2ème génération
- Intègre les données cliniques T et N
- Centrée sur des gènes qui régulent les récepteurs hormonaux , plus informatif sur le risque de récurrence tardive à 10 et 15 ans .
- Information pertinente pour les tumeurs lumineales qui ont un potentiel de récurrence tardive

score génomique EndoPredict
purement moléculaire de 0 à 15
(< 5 bas) EP > 9

La valeur de 3,33 est associée à un
risque de récurrence du cancer du sein à
10 ans de 10 %. Une valeur supérieure
ou égale à 3,33 est considérée comme
représentant un risque élevé.



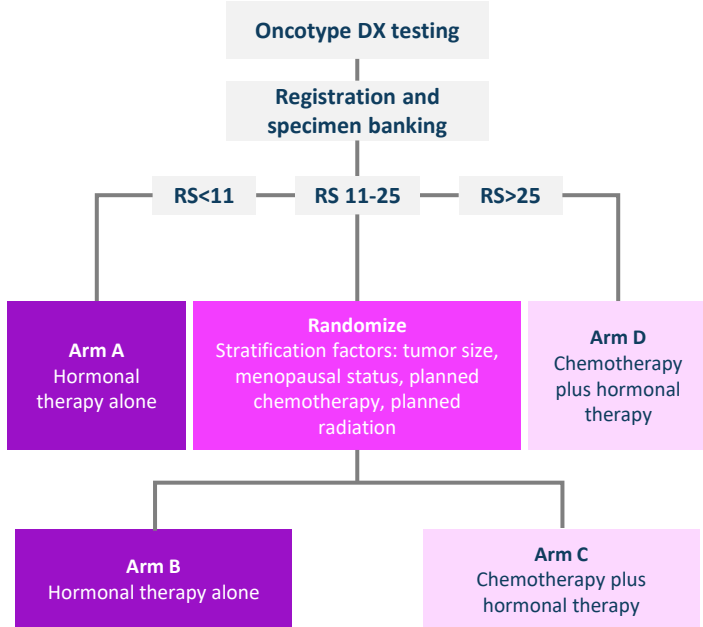
puis fournit un score EP clin variant de 1 à 6
qui intègre la taille tumorale et le statut ganglionnaire

Score EP clin à 3,3 correspond à un risque de récurrence à 10 ans de 10 %

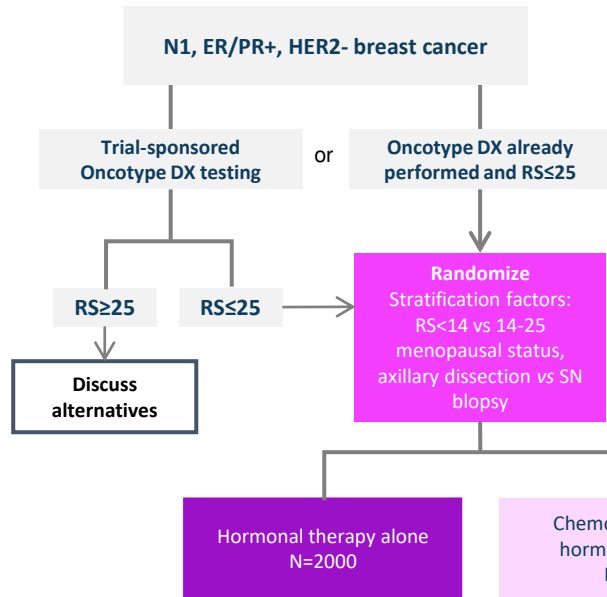


Validation prospective des signatures génomiques

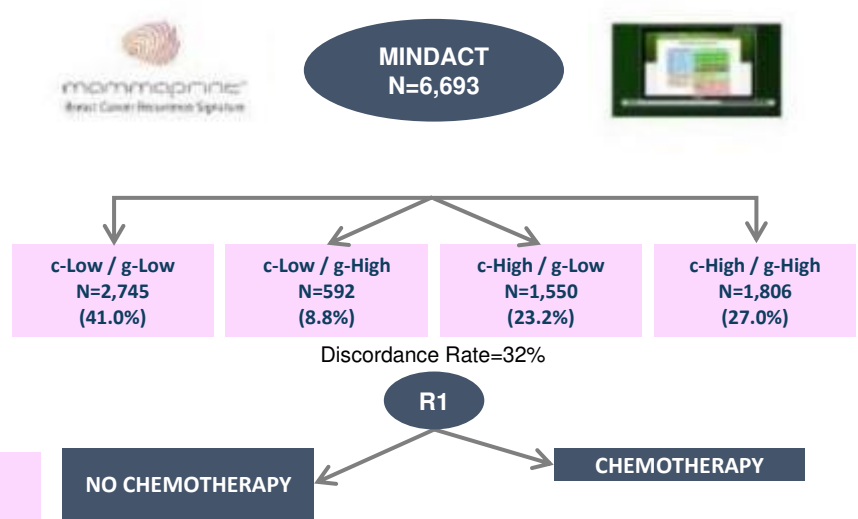
TAILORx
Node negative
All ER+/HER2-
N=9719

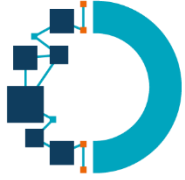


RxPONDER
Node positive (1-3 N+)
All ER+/HER2-
N=5083



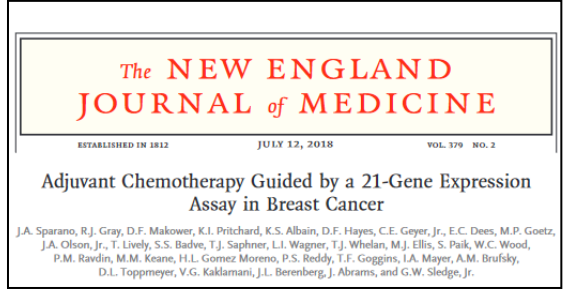
MINDACT
Node negative/positive
(1-3 N+ 21%)
81% ER+/HER2-
N=6693



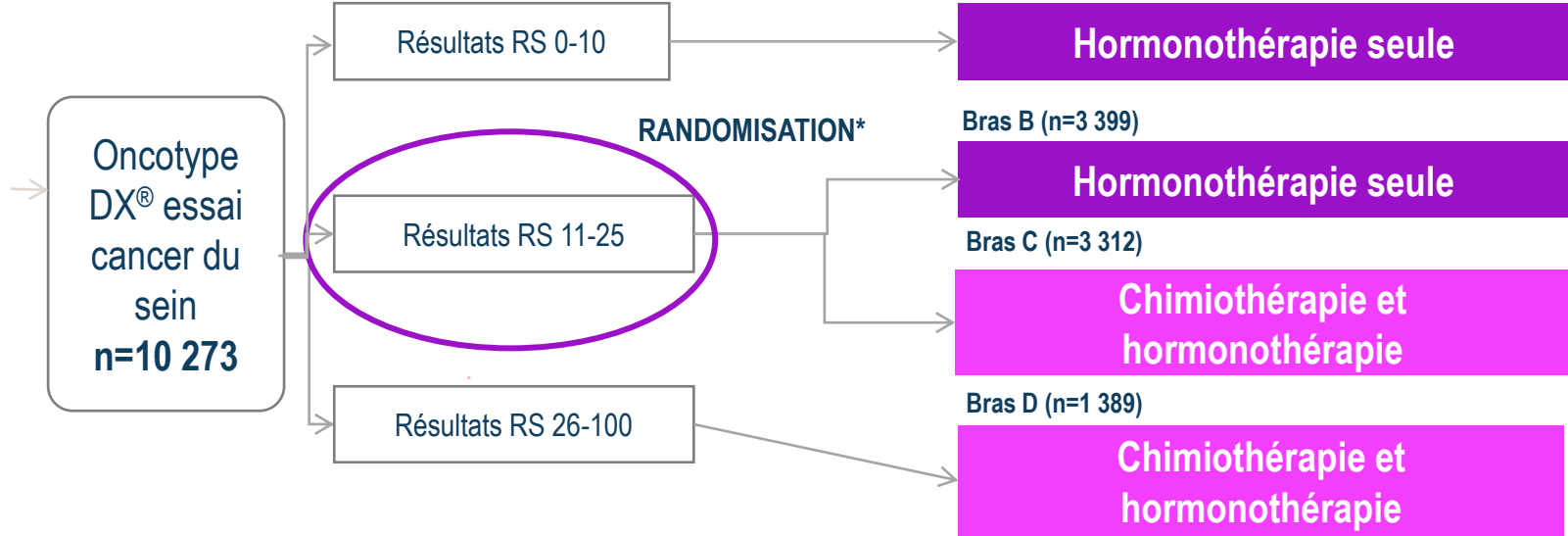


TAILORx (ONCOTYPE DX®)

Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx)



Cancer du sein invasif
 18-75 ans
 HR+, HER2-,
Pas d'atteinte ganglionnaire,
 Taille tumorale: 1.1-5.0cm
 (ou 0.5-1.0 cm et grade int-haut ou emboles)



Non-infériorité des résultats du groupe Recurrence Score® 11-25 randomisé entre hormonothérapie vs hormonothérapie + chimiothérapie

***Facteurs de stratification :**

- Statut ménopausique
- Chimiothérapie prévue
- Radiothérapie prévue
- Taille de la tumeur (≤2 cm vs >2 cm)
- Résultats du RS 11-15, 16-20, 21-25<

Critère d'évaluation principal :

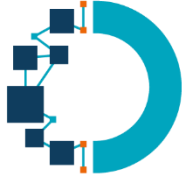
- Survie sans récurrence de maladie invasive (iDFS)

Critères d'évaluation secondaires :

- Intervalle sans récurrence à distance (DRFI)
- Intervalle sans récurrence (RFI)

Analyses exploratoires

- La chimiothérapie apporte un bénéfice dans des sous-groupes par résultats RS, taille tumorale, grade, risqué Clinique, statut ménopausal et âge



RxPONDER – SABCS® 2020

- 5018 patientes, RE+/HER2-, 1 à 3 N+
- Test Oncotype Dx® avec RS ≤ 25
- Randomisation chimiothérapie vs hormonothérapie

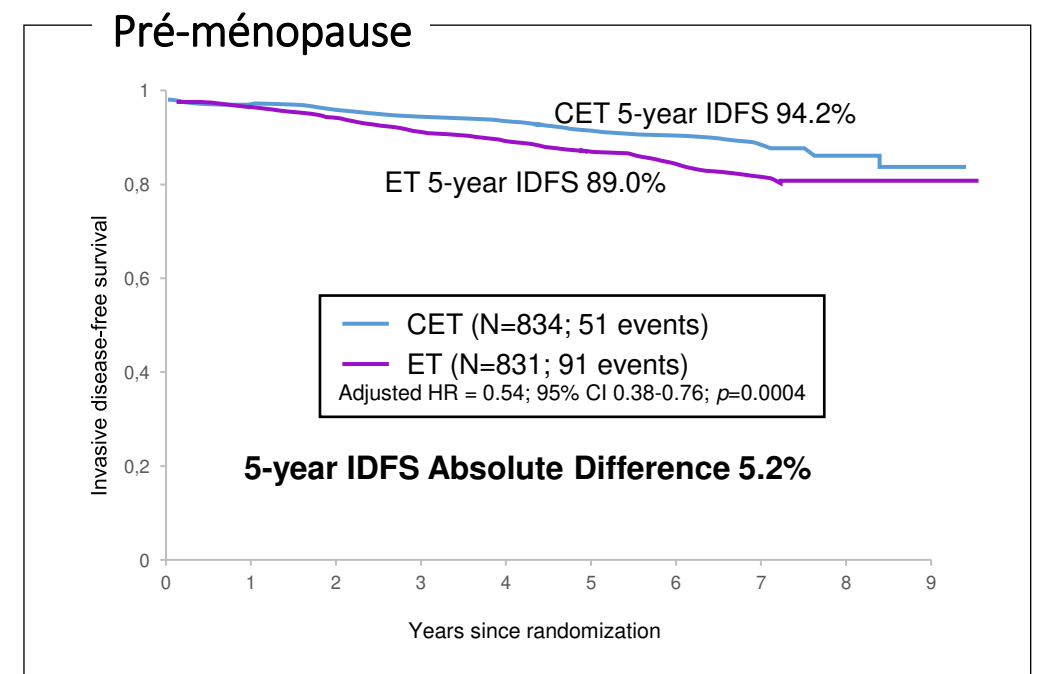
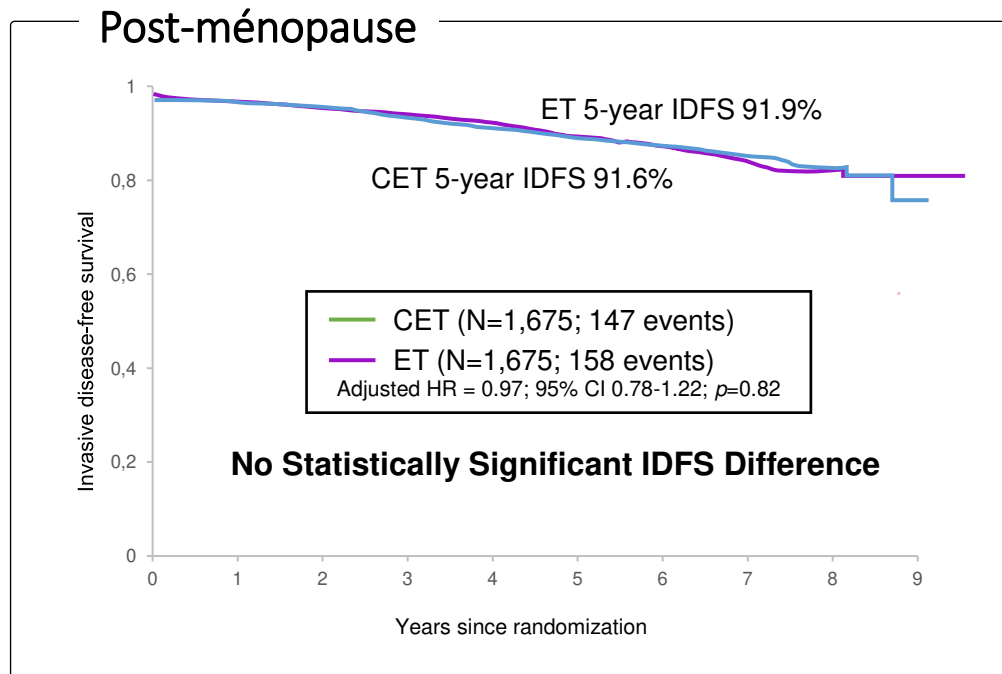


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

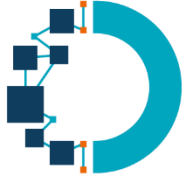
ORIGINAL ARTICLE

21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer

Korin Kalinsky, M.D., William E. Barlow, M.D., Julie R. Galloway, M.D., Fonda Morik-Borstein, M.D., Kathy S. Albain, M.D., David F. Hayes, M.D., Nancy U. Lin, M.D., Edith A. Hwang, M.D., Leo J. Emiliades, M.D., Stephen C. Chao, M.D., Suehlerder Christensen, M.D., Prayo Kung'u, M.D., et al.



- Pas de bénéfice à 5 ans de la CT adjuvante chez la femme ménopausée, ayant un cancer du sein RE+/HER2-, 1 à 3N+, et un RS ≤ 25 (bas et intermédiaire)
- Femmes en pré-ménopause N1 : bénéfice de la chimiothérapie dans tous les sous-groupes



Oncotype DX® seuil RS pour désescalade de chimiothérapie adjuvante

	Résultats RS® 0-10	Résultats RS® 11-15	Résultats RS® 16-20	Résultats RS® 21-25	Résultats RS® 26-100
> 50 ans /ménopausées N0 /N1	Aucun bénéfice de la CT	Aucun bénéfice de la CT	Aucun bénéfice de la CT	Aucun bénéfice de la CT	Bénéfice substantiel de la CT
≤ 50 ans N0	Aucun bénéfice de la CT	Aucun bénéfice de la CT	≈ 1,6 % Bénéfice de la CT	≈ 6,5 % Bénéfice de la CT	Bénéfice substantiel de la CT
Pré-ménopausées N1	RS® 0-13 ≈ 2,3 % Bénéfice de la CT		RS® 14-25 ≈ 2,8 % Bénéfice de la CT		Bénéfice substantiel de la CT

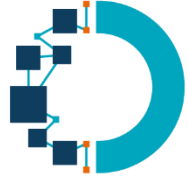
Synthèse TailorX et RX ponder

- Attention seuils multiples selon âge, statut ménopausé et ganglionnaire
- Pas de désescalade sécurisée pour les préménopausées N1
- Seuils différents pour < 50 ans RS faible : $RS \leq 15 \rightarrow$ pas de bénéfice de la chimio
- > 50 ans, post ménop RS faible et intermédiaire $< 25 \rightarrow$ pas de bénéfice de la chimio

MINDACT

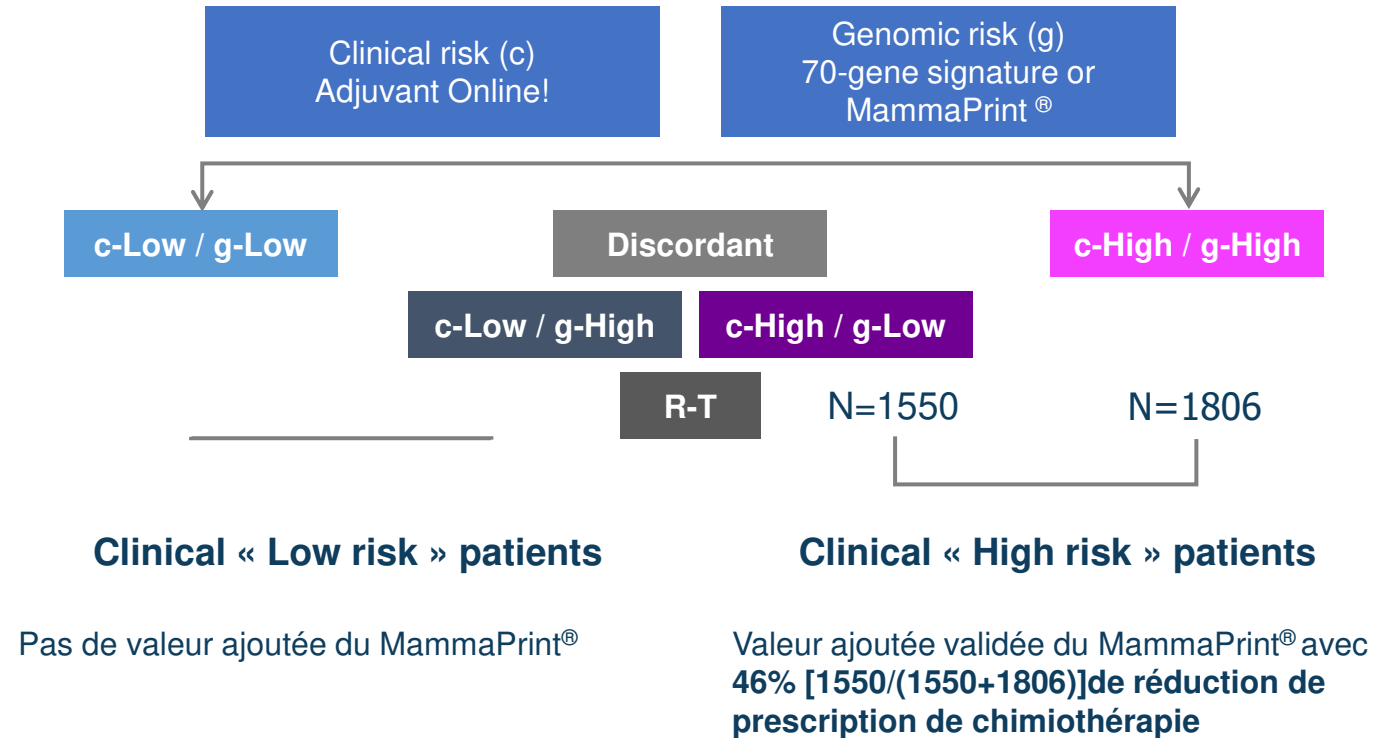
« **Microarray for node negative [1-3 node +] disease may avoid chemotherapy** »

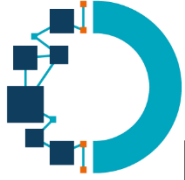
Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study:
A prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint®) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes



MINDACT (MAMMAPRINT®)

- Niveau de preuve IA de l'utilité clinique de MammaPrint® dans le groupe c-High
- c-High/g-Low (dont 48% N+) ont une survie à 5 ans (DMFS) >94% (avec ou sans CT)
- Dans la population entière : 14% réduction prescription CT
- Dans la population c-High : 46% réduction CT
- Attention pour la population < 50 ans un bénéfice de la chimiothérapie est observé dans une analyse exploratoire





Perspective des signatures dans les extrêmes

Received: 24 April 2021 | Revised: 16 November 2021 | Accepted: 16 November 2021
DOI: 10.1002/gcc.23014

RESEARCH ARTICLE

WILEY

MammaPrint and Blueprint comprehensively capture the cancer hallmarks in early-stage breast cancer patients

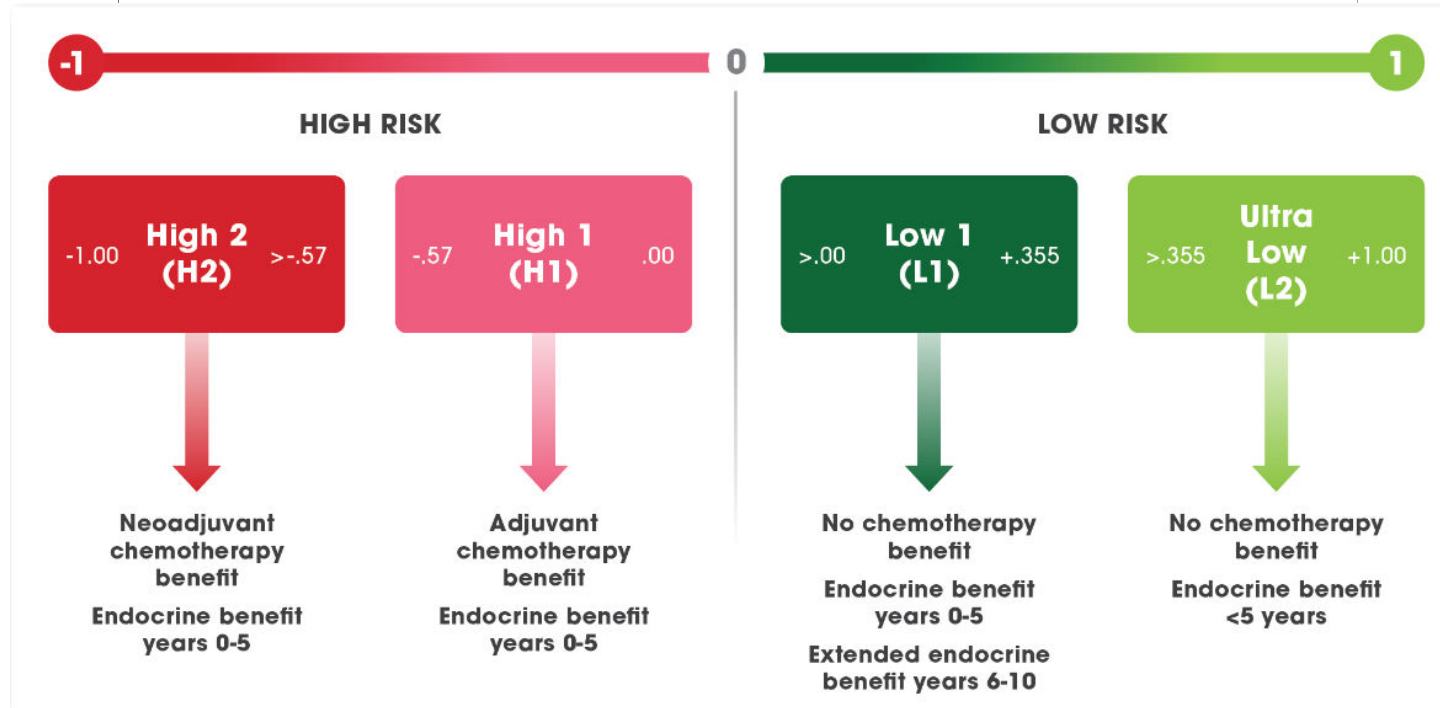
Josien C. Haan¹ | Rajith Bhaskaran¹ | Architha Ellappalayam¹ | Yannick Bijl¹ |
Christian J. Griffioen¹ | Ersan Lujinovic² | William M. Audeh³ |
Frédérique Penault-Llorca^{4,5} | Lorenza Mittempergher¹ | Annuska M. Glas¹

MammaPrint
haut risquede -1 / +1 bas risque

Etude LESS :
Diminution de la durée d'hormonothérapie
à 2 ans pour les profils ultra low

Ultra low L2 : Score > + 0,355
luminal A surtout +++

Ultra High H2 : Score au dela de - 0,57
basal, HER2, luminal B
Intérêt d'une chimio néoadjuvante

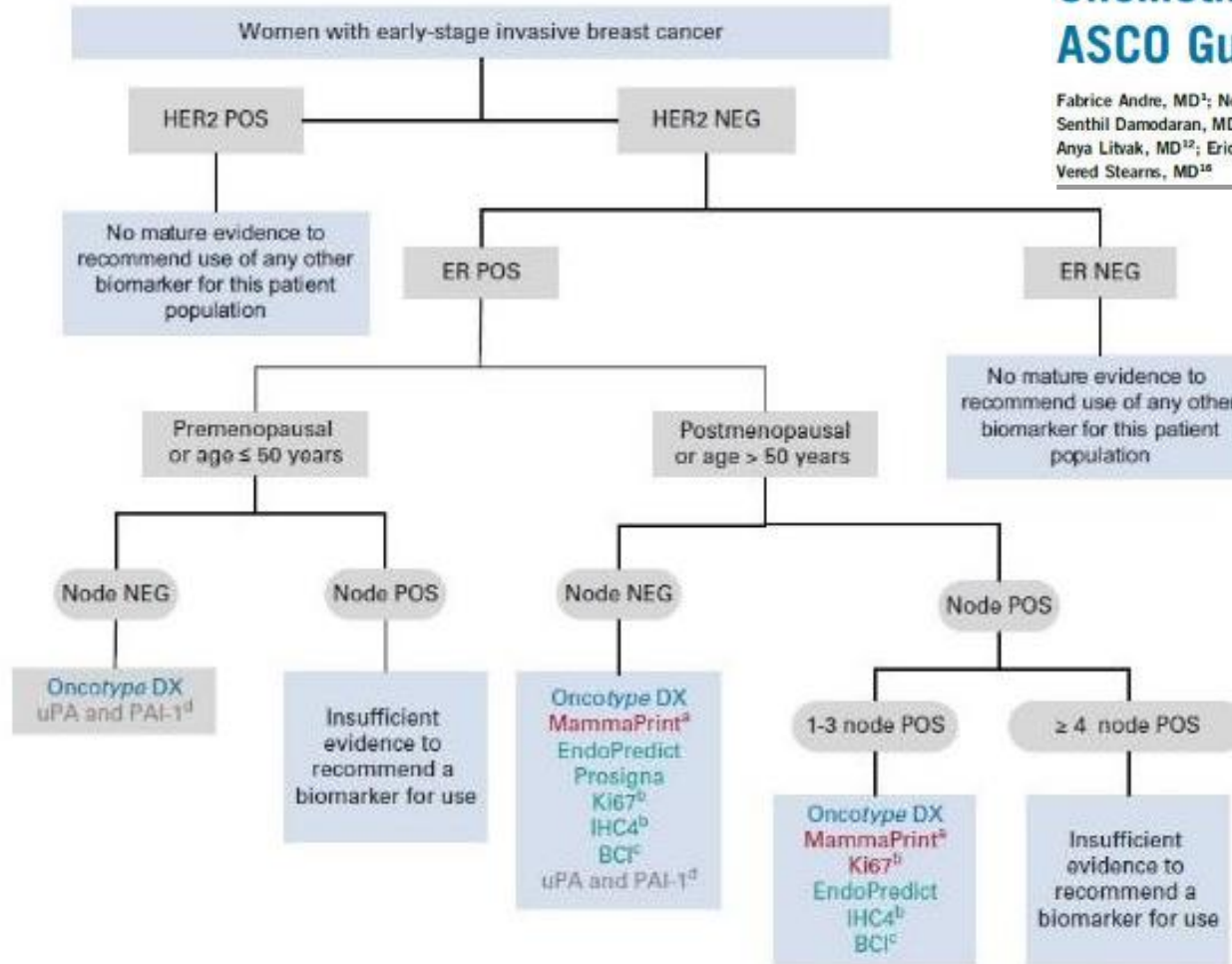


Recommendations ASCO®

2022

Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Fabrice Andre, MD¹; Nofisat Ismaila, MD, MSc²; Kimberly H. Allison, PhD³; William E. Barlow, PhD⁴; Deborah E. Collyar, BSc⁵; Senthil Damodaran, MD, PhD⁶; N. Lynn Henry, MD, PhD⁷; Komal Jhaveri, MD^{8,9}; Kevin Kalinsky, MD, MS¹⁰; Nicole M. Kuderer, MD¹¹; Anya Litvak, MD¹²; Erica L. Mayer, MD, MPH¹³; Lajos Pusztai, MD¹⁴; Rachel Raab, MD¹⁵; Antonio C. Wolff, MD¹⁶; and Vered Stearns, MD¹⁸



➤ Attention au statut ménopausal et à l'âge

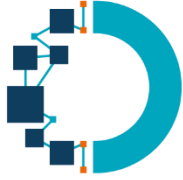
➤ Seul oncoType Dx validé en préménopause N0 RS <15

➤ Pas de signatures validées en préménopause N1

Niveau de preuve élevé pour les 4 signatures en post ménopause ou > 50 ans

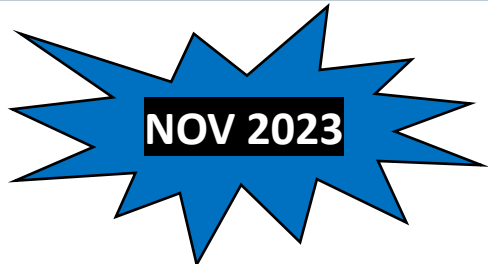
- Oncotype DX et mammamprint validation prospective publiée LOE IA
- Endopredict et Prosigna validation prospective en cours LOE IB

■ High quality of evidence/strong strength of recommendation
■ Intermediate quality of evidence/strong strength of recommendation
■ Intermediate quality of evidence/moderate strength of recommendation



**Actualisation 2023 :
utilité clinique des
signatures
génomiques dans le
cancer du sein
RH+/HER2- de
stade précoce**

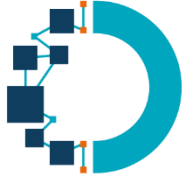
Validé par le Collège le 19 octobre 2023



L'objectif de l'utilisation des signatures génomiques est la diminution du nombre de prescriptions de CTA pour améliorer la qualité de vie des patientes et la tolérance aux traitements à la condition de ne pas impacter défavorablement le risque de récurrence à plus long terme.

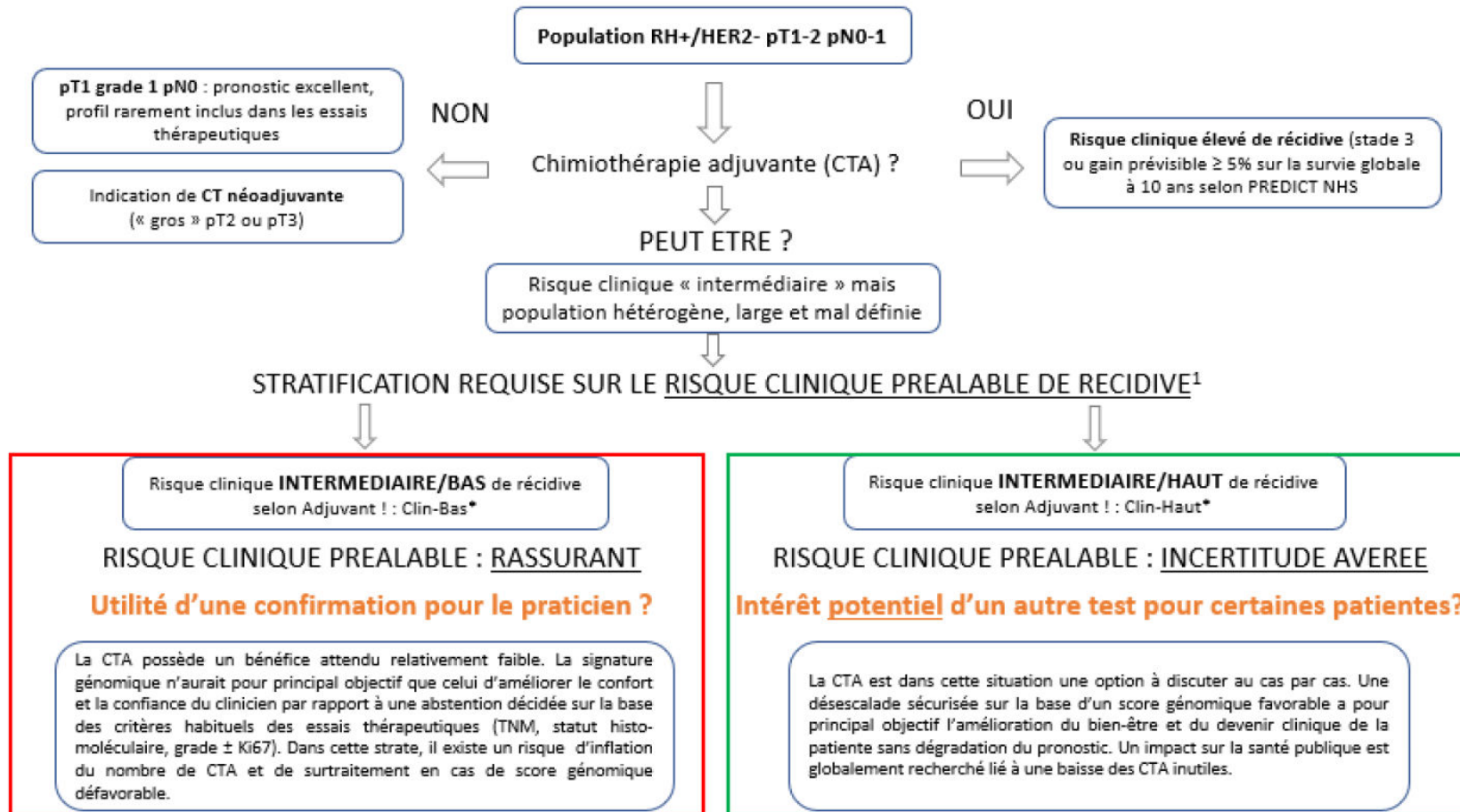
Questions soulevées par les signatures, données de sécurité et leur impact sur les recommandations actuelles :

- Vigilance dans le développement des signatures génomiques en oncologie. Méthodologie d'évaluation +++
- Vers une restriction générale d'utilisation des signatures en préménopause ?
- Un mécanisme d'échappement encore mal compris en préménopause ; bénéfice observé de la CTA provient de sa cytotoxicité propre ou de son effet inducteur de la suppression de la fonction ovarienne ?
- Spécificité d'âge et pertinence d'utilisation des signatures dans le cancer du sein RH+/HER2 neg au delà de 70 ans



Actualisation HAS 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans les cancers du sein

Stade précoce RH+/ HER2 neg



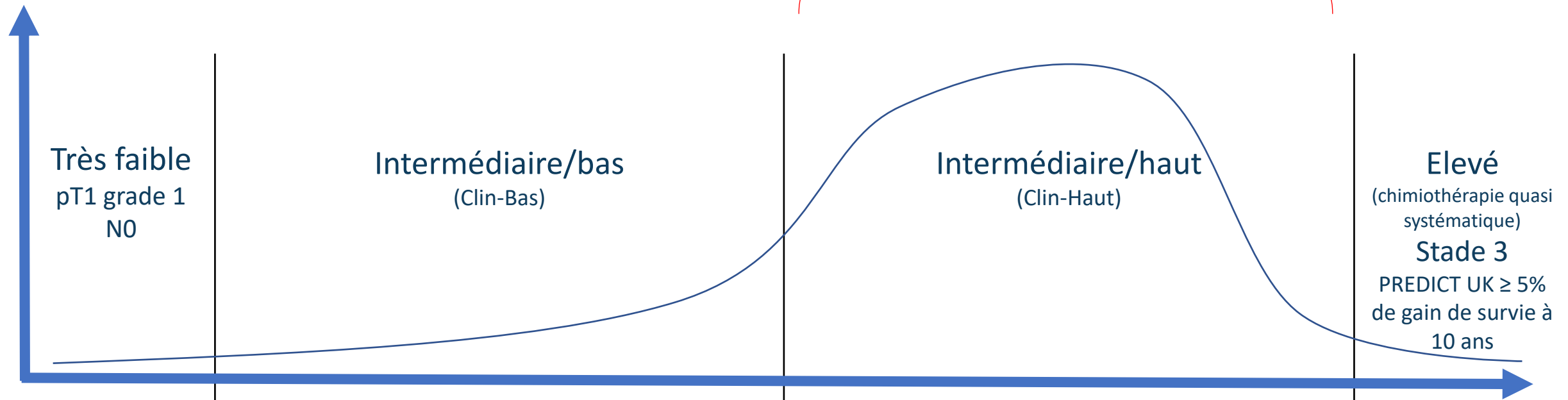
¹ Risque clinico-pathologique basé sur le TNM, le statut histomoléculaire, et le grade histopronostique

* cf. Clin-Bas (si $> 92\%$ à 10 ans) et Clin-Haut (si $< 92\%$ à 10 ans) sur la survie spécifique sous hormonothérapie seule

Intérêt potentiel des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2 neg

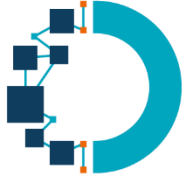
L'indication d'une signature génomique devrait se faire après l'estimation préalable du risque clinique de récurrence des patientes RH+, HER2 neg, en incertitude décisionnelle avérée pour la CT
CT envisageable mais non formelle, risque intermédiaire Haut

Zone en incertitude décisionnelle
Les préférences de la patiente et son âge physiologique sont des éléments à prendre en compte dans la décision



Niveau de risque clinique préalable de récurrence à 10 ans précisé sur adjuvant on line !
V8 ou PREDICT UK

2 % < bénéfice additionnel d'une CT < 5 % à 10 ans après 5 ans d'HT



Conditions préalables ayant été nécessaires pour identifier la population cible du RIHN en 2023

ChimioT : option réellement considérée : oui

Risque clinique préalable de récurrence intermédiaire / Haut

→ Incertitude décisionnelle avérée

- CTA 3^{ème} génération taxane, anthracyclines
- CTA acceptée par la patiente et acceptable pour les professionnels

Garantie de sécurité oncologique : oui

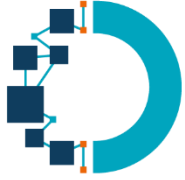
- Pas de stade 3
- Pas de grade 3
- Pas de pT3
- Gain prévisible de la CTA < 5 % sur la survie globale à 10 ans selon UK predict

Critères limitant le risque de mésusage : oui

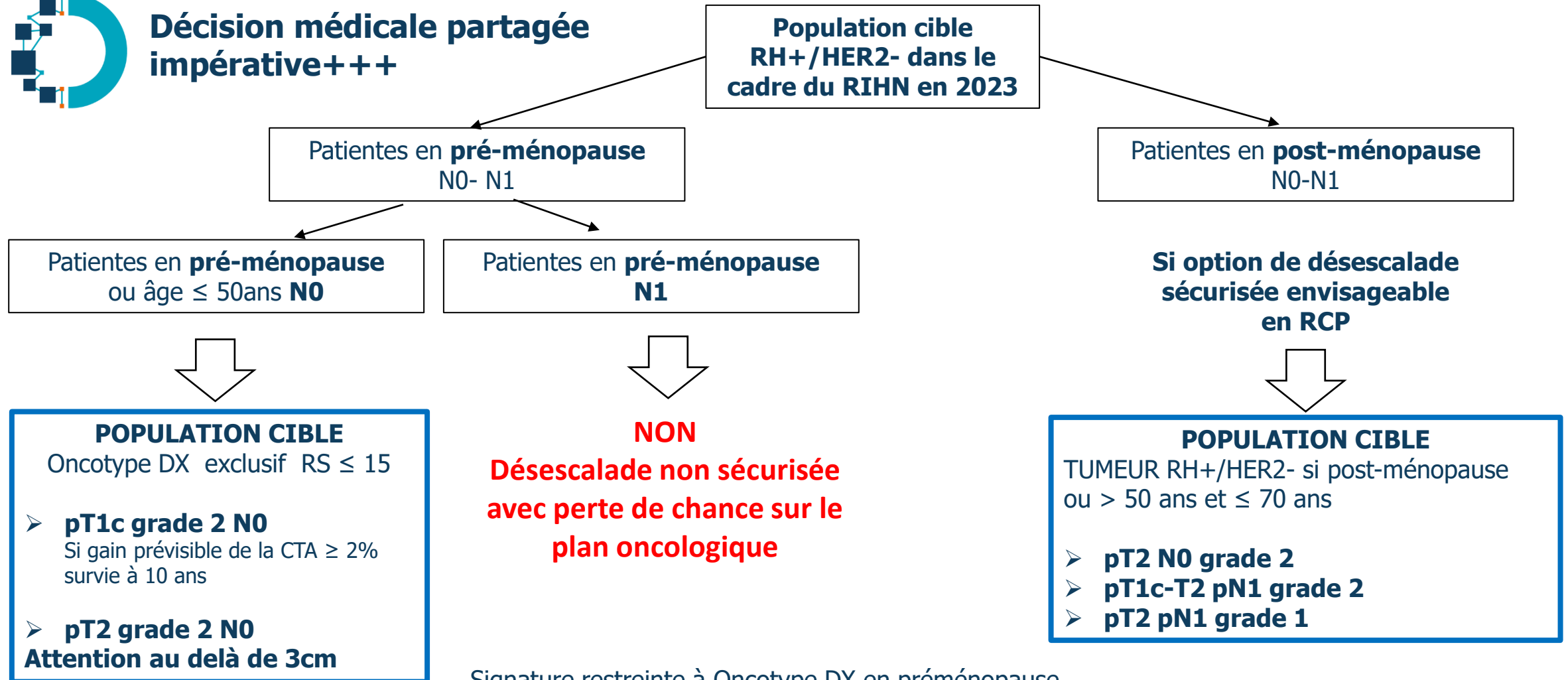
- Genre féminin
- Age > 70 ans
- Absence d'indication de chimio Neoadjuvante
- RE ≥ 10 %
- Histologie : carcinome invasif NST ou lobulaire +/- micropapillaire ou mucineux

Tableau 1 : Algorithme de stratification du risque correspondant à un risque clinique élevé (Clin-Haut) dans les études randomisées selon Adjuvant ! v8 avec HER2 ; N : envahissement ganglionnaire ; T : taille tumorale

	GRADE	GANGLIONS	TUMEUR (cm)	Adjuvant ! v8.0 avec HER2
RH+/HER2- stade 1-2	Grade 1	N0	T>3 cm (T2)	« Risque intermédiaire/haut de récurrence » (Clin-Haut : haut risque clinique)
		N1	T>2 cm (T2)	
	Grade 2	N0	T>2 cm (T2)	
		N1	Tout T	
	Grade 3	N0	T>1 cm (T1c/T2)	
		N1	Tout T	



Décision médicale partagée impérative+++

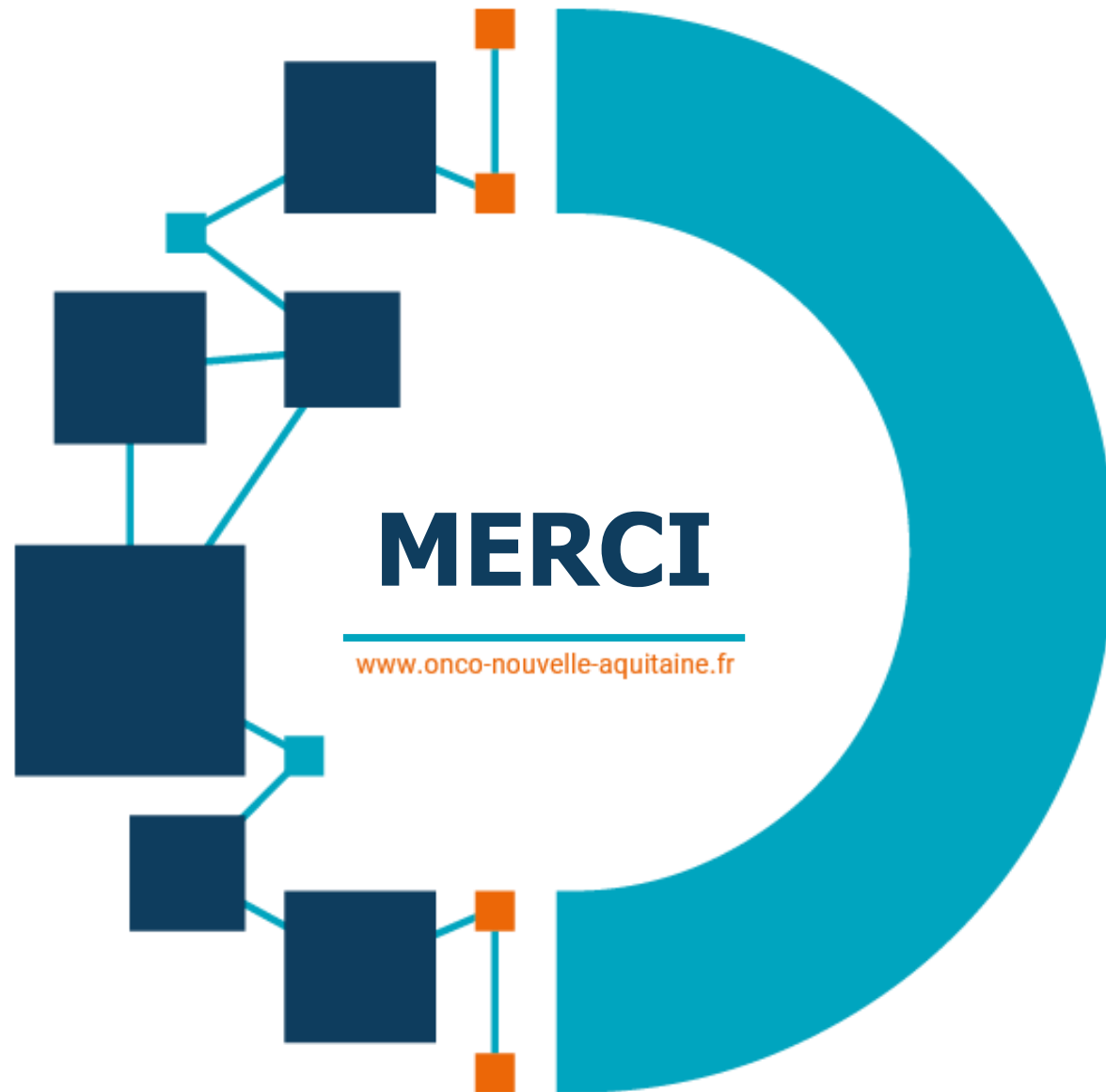


Signature restreinte à Oncotype DX en préménopause
Pas d'indication de signatures en pré-ménopause si N+
Pas d'indication de signatures après 70 ans
Pas d'indication de signatures au-delà de T2 ou grade 2 quel que soit l'âge



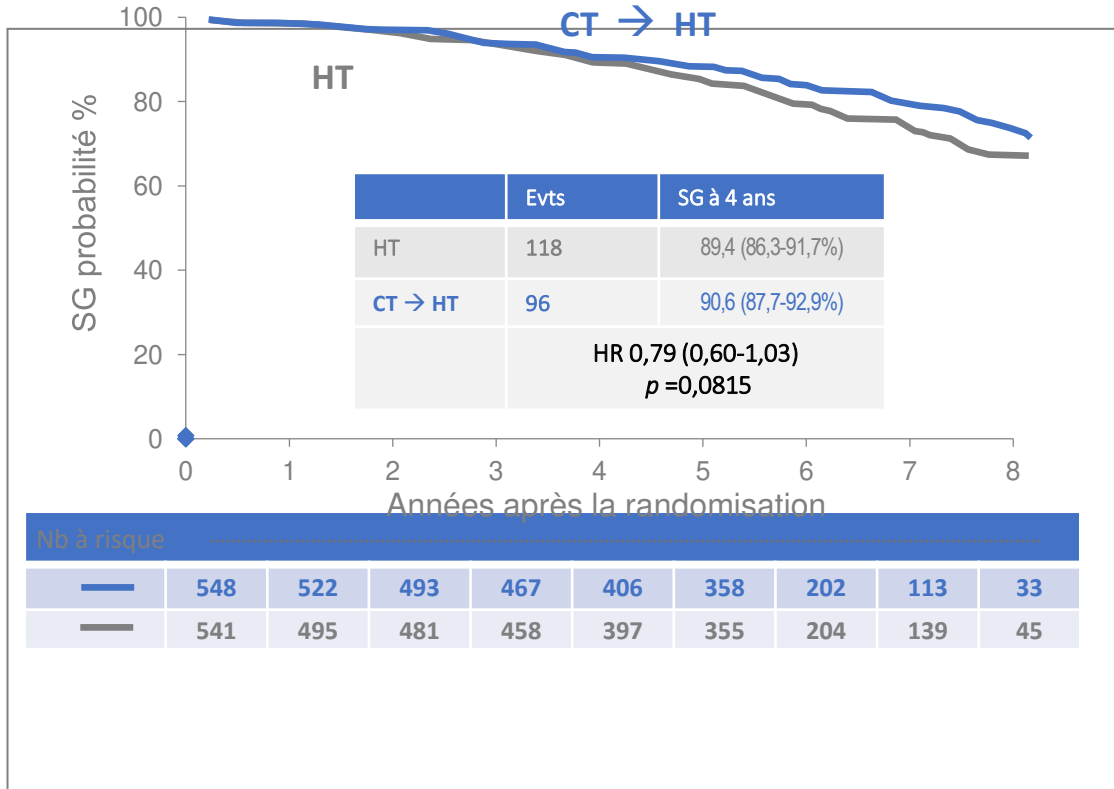
En résumé

- Stratégie d'évaluation du risque en 2 étapes :
 - Risque clinico pathologique préalable (adjuvant ! UK predict)
 - Indication de signatures si ce risque est en zone d'incertitude décisionnelle intermédiaire/haut
 - Permet une désescalade sécurisée, outil supplémentaire mais ne se substitue pas à la RCP
 - Population cible plus précise donc plus restreinte
 - Extension d'indication aux patientes ménopausées / >50 ans N1
 - Utilisation des 4 signatures entre 50 et 70 ans sont possibles avec un très bon niveau de sécurité. Elles ne sont toutefois pas interchangeables et ont leur spécificité.
 - Financement RIHN reconduit
- Signature restreinte à Oncotype DX en préménopause
 - Pas d'indication de signatures en pré-ménopause si N+
 - Pas d'indication après 70 ans
 - Pas d'indication au-delà de T2 ou grade 2 quel que soit l'âge

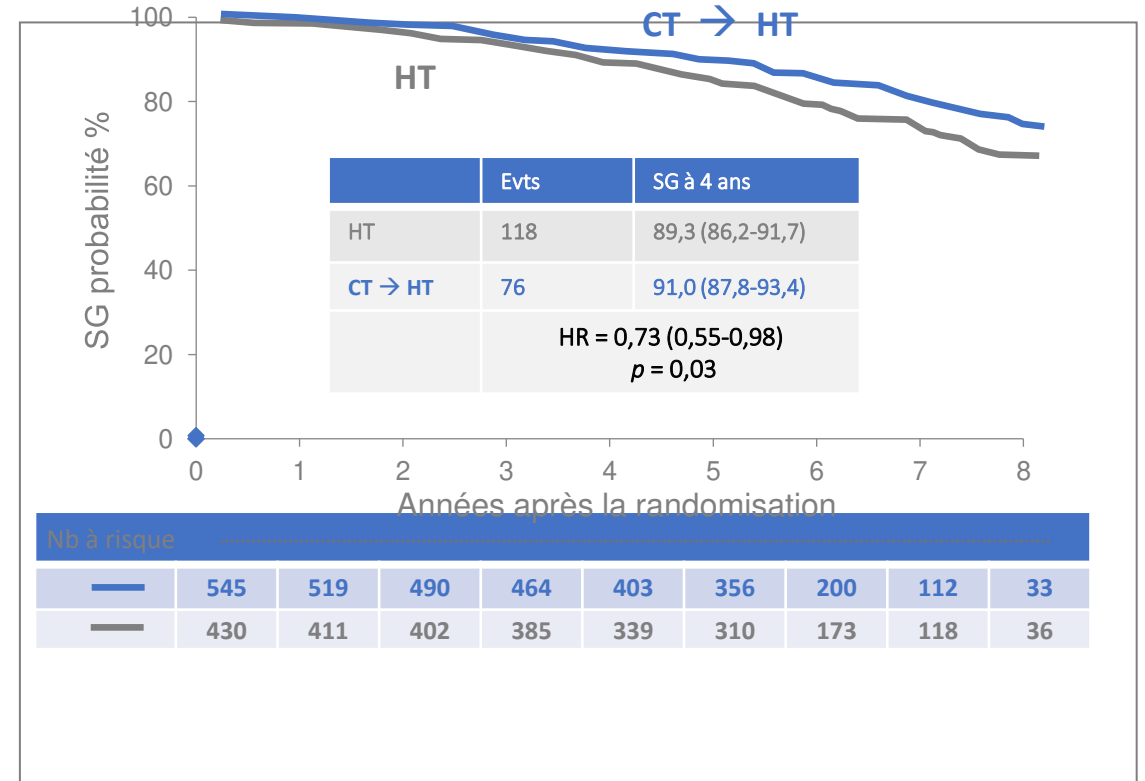


Patientes âgées : GERICO11/ASTER 70s : survie globale

SG : HT vs CT → HT (en ITT)



SG : HT vs CT → HT – (per protocol)



Résultats : absence de bénéfice statistiquement significatif en SG de l'adjonction d'une chimiothérapie

Patientes âgées : GERICO11/ASTER 70s

Conclusion

- ▶ Cette étude ne condamne PAS la chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur RH + > 70 ans
- ▶ Elle ne proscrit pas non plus l'utilisation d'une signature moléculaire
- ▶ Mais elle incite à la désescalade le plus souvent possible
- ▶ Le screening gériatrique et l'estimation de l'espérance de vie sont cruciaux
- ▶ Toujours discuter en RCP sur la base des prédicteurs cliniques (Predict Breast UK) et si besoin d'une signature d'expression génique