

Evaluation de l'hétérogénéité intra-tumorale, de la reproductibilité et leur impact dans les échantillons de cancer du sein évalués par Prosigna™ : résultats d'une étude prospective d'impact de la décision et une étude cas-témoins,



Rouzier Roman¹, Claire Bonneau¹, Anne Cayre², Delphine Hequet¹, David Gentien¹, Amandine Bonhomme², Marie-Ange Mouret-Reynier², Coraline Dubot¹, Paul Cottu¹, Aurélie Roulot¹, Pascale Morel³, Anne Salomon¹, Celine Callens¹, Jean-Marc Guinebretière¹, Frédérique Penault-Llorca²

1 Institut Curie, Saint-Cloud et Paris, France
 2 Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, France
 3 Nanostring, Seattle, USA

CONTEXTE

Les technologies récentes de biologie moléculaire révèle un certain degré d'hétérogénéité intra-tumorale, mais la quantification et l'impact sur la reproductibilité des tests ne sont pas bien connus.

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude était d'évaluer la mesure dans laquelle l'hétérogénéité intra-tumorale peut affecter l'évaluation du pronostic des patients dont la tumeur est évaluée par le test Prosigna™ (PAM50) par rapport à la reproductibilité du test.

METHODES

La reproductibilité (étude reproductibilité) a été mesurée à partir de 186 blocs FFPE de tumeur du sein analysés sur 2 sites (Institut Curie, Centre Jean Perrin). Les lames consécutives provenaient de blocs de patientes incluses dans l'étude prospective Decision Impact qui a examiné si le test Prosigna™ influence la décision de traitement adjuvant (Clinical trial information : NCT02395575). Pour évaluer l'hétérogénéité et son impact en termes de résultats (étude hétérogénéité), nous avons choisi parmi les patientes T1N0 traitées à l'Institut Curie entre 2003 et 2008, 32 patientes qui ont récidivé et un groupe témoin de 28 patientes appariées qui n'ont pas récidivé (2 'contrôles' ont récidivé lors de l'étude). Les analyses ont été effectuées sur deux parties distinctes de chaque tumeur. Les informations fournies par le Prosigna™ de NanoString (risque de récurrence (ROR score), probabilité de récurrence à distance à 10 ans, catégorie de risque et sous-type intrinsèque (Luminal A / B, HER2-enrichi, basal-like)) ont été mesurées et comparées pour évaluer l'hétérogénéité (définis comme différence en termes de sous-type et / ou catégorie de risque entre les deux zones) et de reproductibilité. La corrélation entre l'hétérogénéité et l'issue a été effectuée. L'impact décisionnel a été évalué dans le cadre d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire.

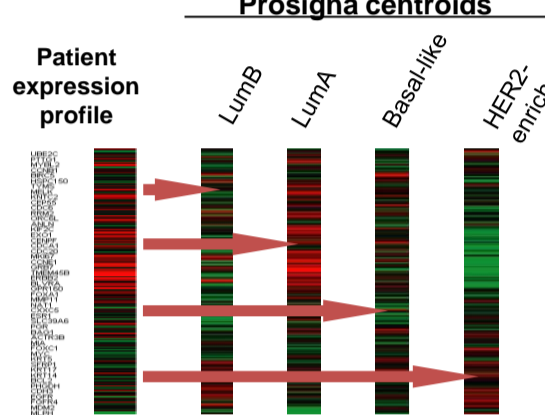
RESULTATS

Les coefficients de corrélation de Pearson pour le score de ROR et la probabilité de récurrence à distance prédite étaient 0,95 et 0,97, respectivement dans l'étude de la reproductibilité et de 0,82 et 0,86, dans l'étude hétérogénéité. L'écart-type mesuré était de 5,4 et 8,1 unités ROR correspondant à 1,6% et 2,8% en termes de risque de métastases à distance dans l'étude reproductibilité et l'étude hétérogénéité, respectivement. Les coefficients Kappa pour le sous-type et la catégorie de risque intrinsèque étaient 0,88 et 0,87 dans l'étude reproductibilité, et 0,67 et 0,58 dans l'étude hétérogénéité.

TECHNOLOGIE NANOSTRING – PROSIGNA®



Détermination du sous-groupe intrinsèque par corrélation de Pearson aux Centroides Prosigna



Calcul du Risk of Recurrence (ROR) Score

$$ROR = a R_{LumA+} + b R_{LumB+} + c R_{Her2e+} + d R_{Basal+}$$

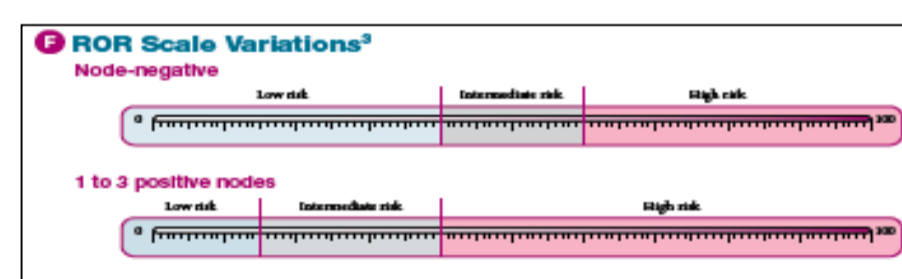
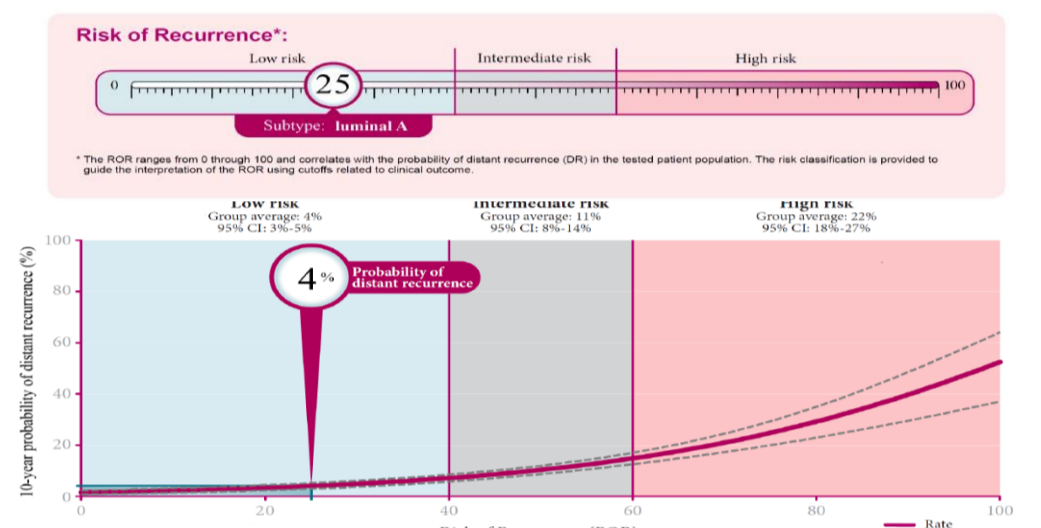
Pearson's correlation to centroids

$$eP+ + fT$$

Proliferation score
Gross tumor size $\geq 2cm$

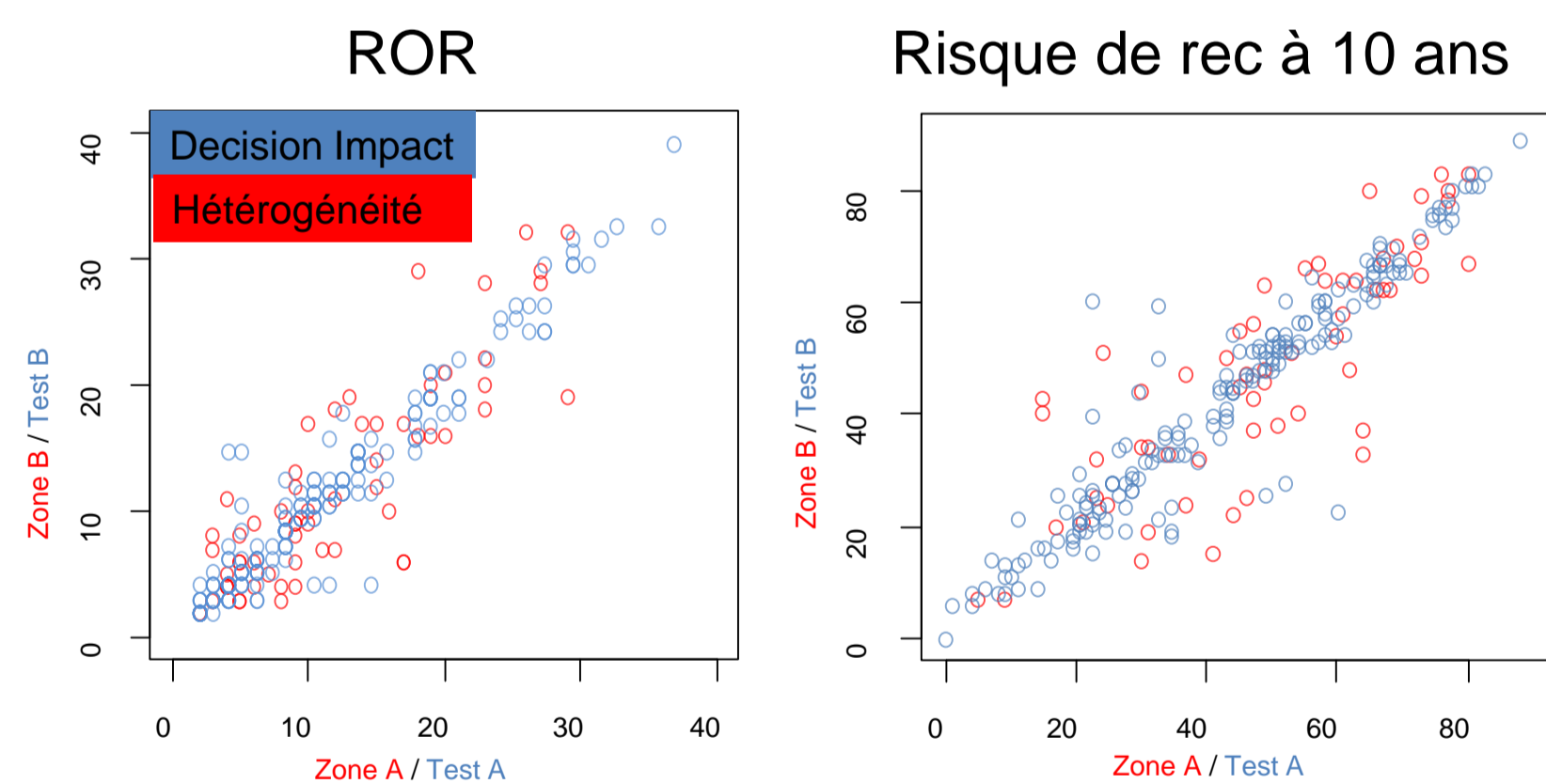
Prosigna™ Report

ROR : Risk Of Recurrence
 % rec à 10 ans
 Catégorie de risque
 Classe moléculaire



Nodal status	ROR range	Risk categorization
Node-negative	0-40	Low
	41-60	Intermediate
	61-100	High
Node-positive (1-3 nodes)	0-15	Low
	16-40	Intermediate
	41-100	High

CORRELATIONS



IMPACT CLINIQUE

L'analyse de la réunion de concertation pluri-disciplinaire pour les cas discordants a montré que l'impact, en termes de décision de l'administration de chimiothérapie, concernait 3% des patients en raison de la reproductibilité et 8% en raison de l'hétérogénéité de la tumeur, se comparant favorablement à la discordance entre le Prosigna™ et l'immunohistochimie (27%). Les probabilités de récurrence à distance mesurées par le test Prosigna™ étaient plus élevées dans les cas (15%) par rapport aux témoins (9%) (p = 0,001) dans l'étude hétérogénéité confirmant la performance du test Prosigna™.

CONCLUSIONS

Nous avons validé dans l'étude prospective Decision Impact les performances analytiques du test Prosigna™ dans deux laboratoires indépendants. Nous avons montré dans ces deux études que l'hétérogénéité a plus d'impact que les performances de reproductibilité. L'impact clinique de l'hétérogénéité est toutefois limité, car celle-ci n'est pas corrélée à l'issue clinique, alors que le score ROR du test Prosigna™ l'est.