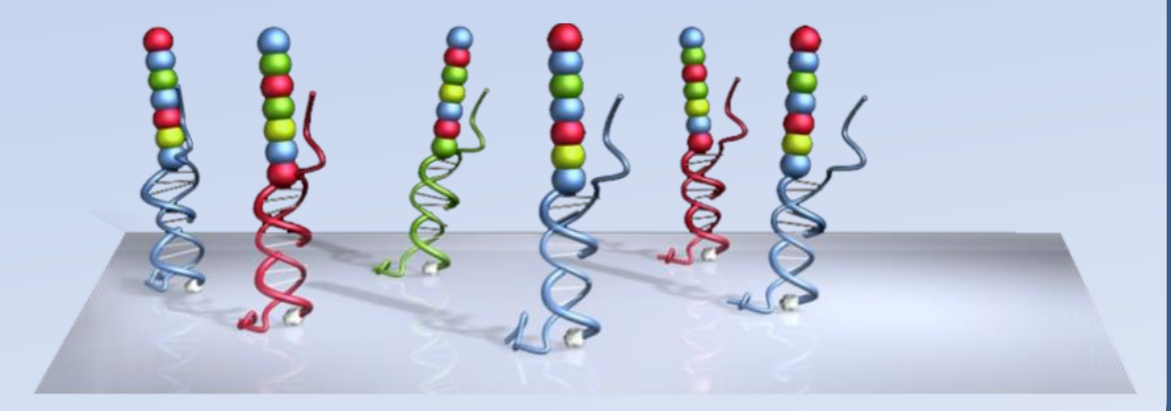


Reproductibilité de la signature moléculaire Prosigna/PAM50®: expérience de deux centres français

R. Duprez-Paumier¹, F. Penault-Llorca², H. Roché¹, F. Dalenc¹, E. Jouve¹, A. Pradines¹

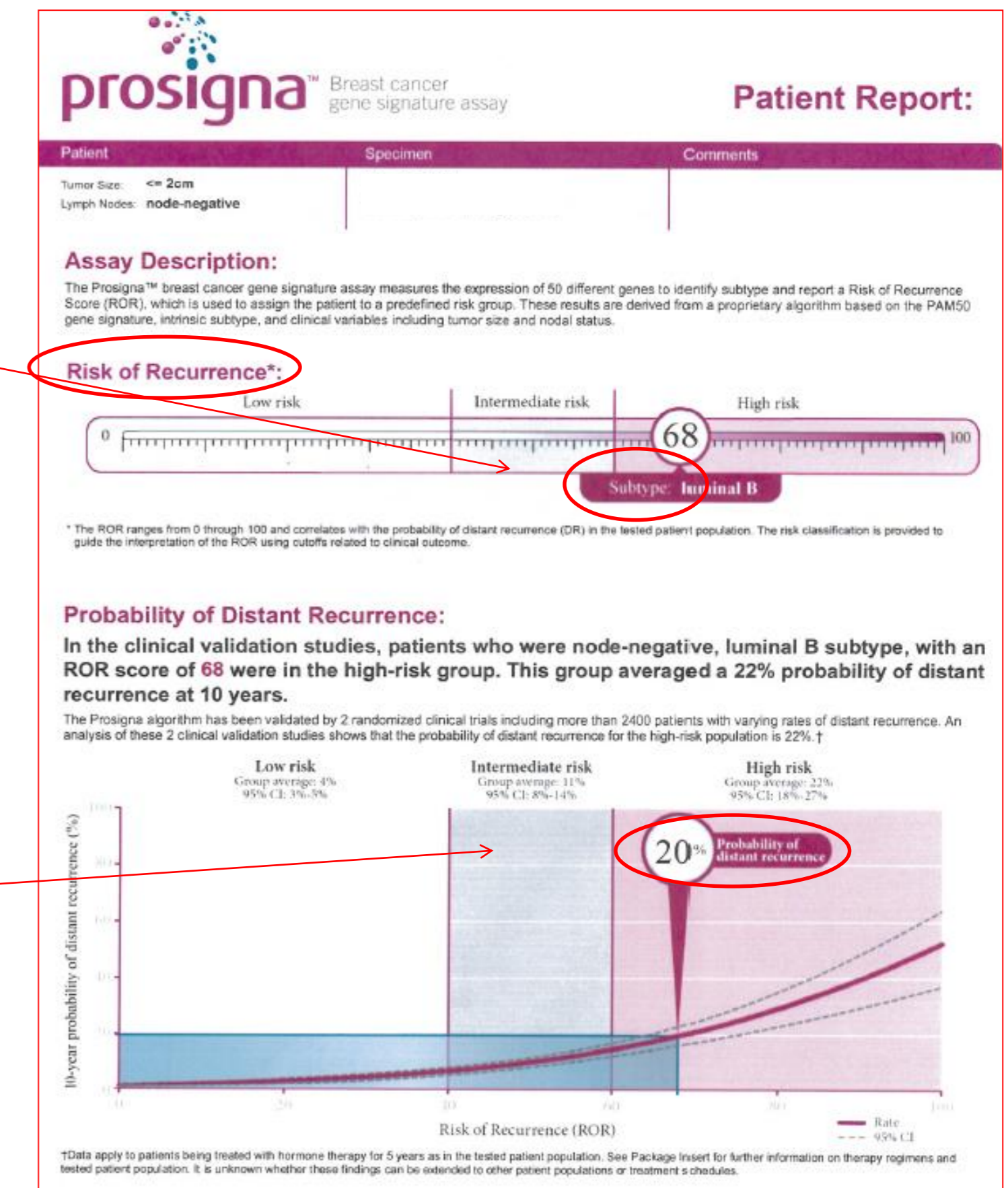
¹Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole, 31100 Toulouse

² Centre Jean Perrin, 63000 Clermont-Ferrand



Parmi les signatures multigéniques visant à mieux stratifier les patientes atteintes d'un cancer du sein selon leur pronostic et leur bénéfice potentiel à un traitement cytotoxique, le test décentralisé Prosigna/PAM50® permet:

- la classification de la tumeur en sous-types moléculaires intrinsèques (luminal A, luminal B, basal-like et HER2)
- le calcul du risque de récurrence (ROR-score) (faible, intermédiaire ou élevé) selon un algorithme combinant la signature génique, le sous-type intrinsèque, la taille tumorale, le statut ganglionnaire (N) et un score de prolifération
- l'estimation de la probabilité de risque de récurrence à distance à 10 ans.



Notre objectif a été d'étudier la reproductibilité de ce test réalisé sur le système d'analyse nCounter®Dx (Nanostring® Technologies) indépendamment entre deux laboratoires:

celui du Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand) (CJP) et celui de l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole (IUCT-Oncopole).

Matériels et Méthodes

Le test Prosigna/PAM50® a été réalisé au CJP sur 12 carcinomes mammaires pour lesquels les cliniciens hésitaient à prescrire une chimiothérapie adjuvante. Après sélection d'un bloc fixé en formol et inclus en paraffine représentatif de la tumeur et repérage de celle-ci par le pathologiste puis extraction de l'ARN, l'analyse automatisée a été réalisée sur le nCounter®Dx.

Le test a été dans un second temps réalisé à l'IUCT-Oncopole sur 10 de ces 12 tumeurs, après nouvelle extraction d'ARN à partir du même bloc tumoral. En parallèle, les 12 ARN tumoraux extraits au CJP ont également été à nouveau testés à l'IUCT-Oncopole.

Résultats

- Les 12 carcinomes mammaires testés mesuraient entre 1,6 et 6 cm; ils étaient de type non spécifique (75%), lobulaire (17%) ou micro-papillaire (8%) ; de grade II (92%) ou III (8%); RE+ (100%), RP+ (83%) et HER2- (100%); avec un Ki-67 allant de 5 à 40%; 25% étaient N+ et 75% N-. Toutes les patientes étaient ménopausées.

- Parmi les 10 tumeurs pour lesquelles a été réalisée une nouvelle extraction d'ARN à l'IUCT-Oncopole, 7 étaient classées en sous-type luminal A et 3 en sous-type luminal B, dans les deux centres. Pour 1 cas seulement (cas n°6), le ROR-score était intermédiaire dans le premier centre et bas dans le second, alors que la probabilité de risque de récurrence à 10 ans était quasiment similaire dans les deux centres (8 et 6%, respectivement).

- L'analyse des 12 tumeurs sur les deux centres à partir des mêmes échantillons d'ARN montrait une concordance à 100% à la fois pour le sous-type intrinsèque et le ROR-score et les probabilités de risque de récurrence à 10 ans étaient quasiment identiques.

n°cas	Analyse Centre Jean Perrin				Analyse IUCT-Oncopole (ARN extraits à l'IUCT)				Analyse IUCT-Oncopole (ARN extraits au CJP)			
	ROR- score	Sous-type	PRR*** à 10 ans	ROR- score	Sous-type	PRR à 10 ans	ROR- score	Sous-type	PRR à 10 ans			
1	interm*	44 lum** A	8%	interm	42 lum A	8%	interm	45 lum A	9%			
2	interm	46 lum A	9%	interm	45 lum A	9%	interm	45 lum A	9%			
3	interm	27 lum A	10%	interm	24 lum A	9%	interm	26 lum A	10%			
4	interm	54 lum B	12%	interm	53 lum B	12%	interm	53 lum B	12%			
5	haut	71 lum B	22%	haut	69 lum B	20%	haut	69 lum B	20%			
6	interm	43 lum A	8%	bas	36 lum A	6%	interm	41 lum A	8%			
7	interm	33 lum A	12%	interm	29 lum A	10%	interm	32 lum A	12%			
8	interm	45 lum A	9%	interm	41 lum A	8%	interm	43 lum A	8%			
9	interm	30 lum A	11%	interm	29 lum A	10%	interm	30 lum A	11%			
10	haut	71 lum B	22%	haut	68 lum B	20%	haut	70 lum B	21%			
11	haut	63 lum B	17%				haut	63 lum B	17%			
12	interm	30 lum A	11%				interm	29 lum A	10%			

Comparaison des résultats du test PAM50® réalisé au CJP et à l'IUCT-Oncopole *intermédiaire **luminal *** probabilité de risque de récurrence

Conclusion

Nous montrons ici la reproductibilité inter-laboratoires du test Prosigna/PAM50®. En effet, seule une discordance portant sur le ROR-score d'une des 12 tumeurs a été observée, sans conséquence pour la décision thérapeutique puisque le sous-type intrinsèque était le même et la probabilité de risque de récurrence à 10 ans quasiment identique dans les deux centres. Cette discordance peut être expliquée par i) l'hétérogénéité intra-tumorale inhérente à toute tumeur, ii) le repérage de la tumeur, pouvant varier d'un pathologiste à l'autre. Les données pré-analytiques sont donc à prendre en compte dans l'interprétation des résultats du test.

Références: Nielsen T et al, Clin Cancer Res 2010; Perou CM et al, Nature 2000; Dowsett M et al, J Clin Oncol 2013, Nielsen T et al, BMC Cancer 2014