

# Évaluation 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 Roman<sup>1</sup>, Claire Bonneau<sup>1</sup>, Anne Cayre<sup>2</sup>, Delphine Hequet<sup>1</sup>, David  
Gentien<sup>1</sup>, Amandine Bonhomme<sup>2</sup>, Marie-Ange Mouret-Reynier<sup>2</sup>, Coraline  
Dubot<sup>1</sup>, Paul Cottu<sup>1</sup>, Aurélie Roulot<sup>1</sup>, Pascale Morel<sup>3</sup>, Anne Salomon<sup>1</sup>, Celine  
Callens<sup>1</sup>, Jean-Marc Guinebrettière<sup>1</sup>, Frédérique Penault-Llorca<sup>2</sup>

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 intratumorale 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 (1)

## REPRODUCTIBILITE

- 186 blocs FFPE de tumeur du sein analysés sur 2 sites (Institut Curie, Centre Jean Perrin).
- Lames consécutives provenant de blocs de patientes incluses dans l'étude prospective Decision Impact
- Influence du test Prosigna <sup>TM</sup> sur la décision de traitement adjuvant (Clinical trial information : NCT02395575).

## HETEROGENEITE

- T1N0 traitées à l'Institut Curie entre 2003 et 2008
- 50 patientes qui ont récidivé et un groupe témoin de 49 patientes appariées qui n'ont pas récidivé
- Les analyses ont été effectuées sur deux parties distinctes de chaque tumeur.
- PAIR hétérogénéité

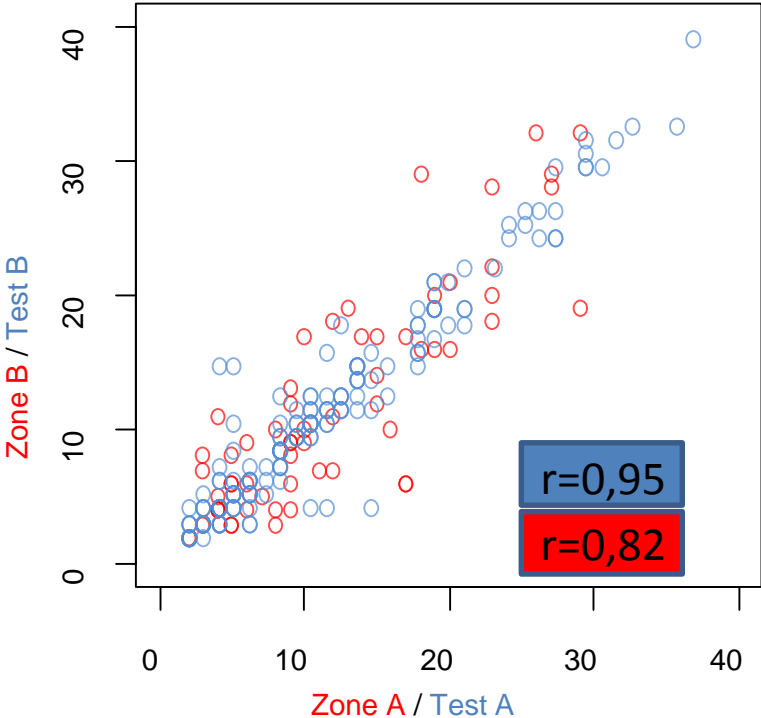
# METHODES (2)

- Informations fournies par le Prosigna <sup>TM</sup> de NanoString
  - risque de récurrence (ROR score)
  - probabilité de récurrence à distance à 10 ans
  - catégorie de risque
  - sous-type intrinsèque (Luminal A / B, HER2-enrichi, basal-like)
- Mesures et comparaisons 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.

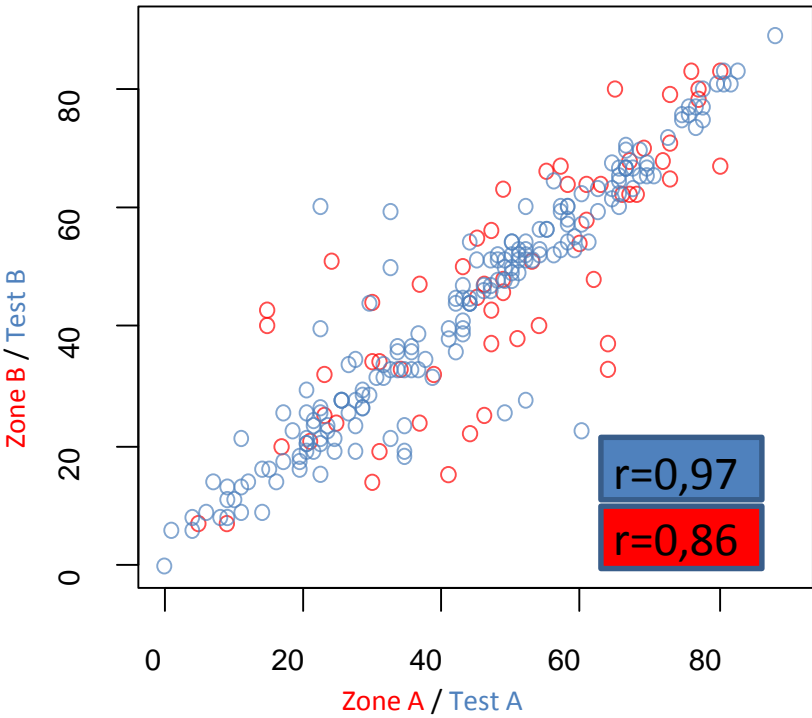
# RESULTATS -CORRELATION

Reproductibilitat  
Heterogeneitat

### ROR



### Risque de recidive à 10 ans

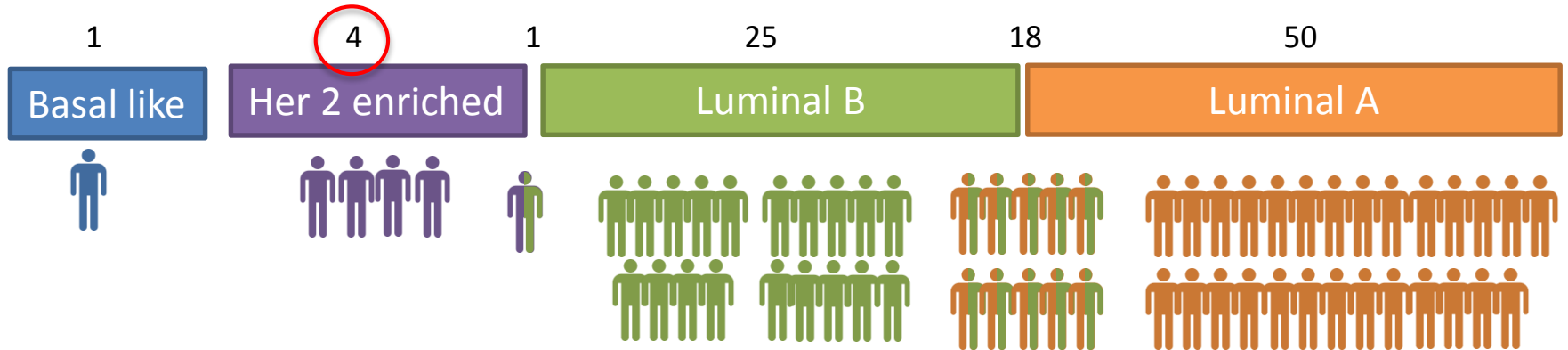


# RESULTATS – REPRODUCTIBILITE

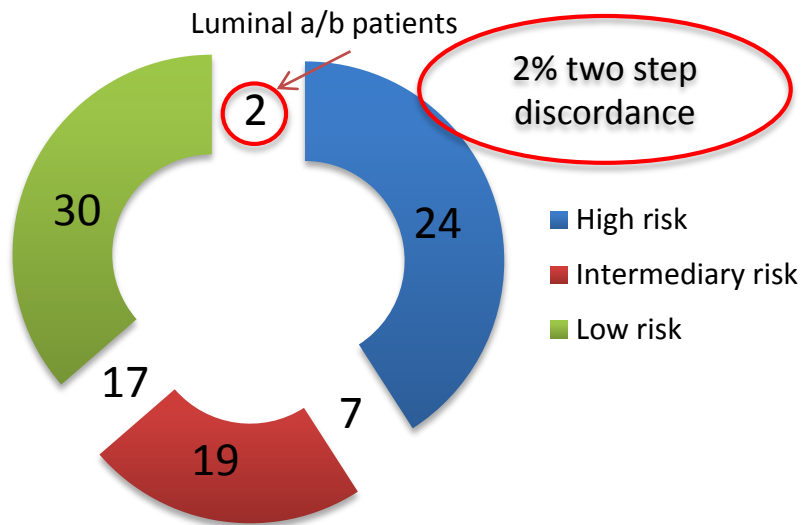
	Basal-like	HER2	Luminal A	Luminal B
Basal-like	2			
HER2		1		
Luminal A			104	4
Luminal B			7	68

# HÉTÉROGÉNÉITÉ

81% of concordance between tumor locations for the molecular classification

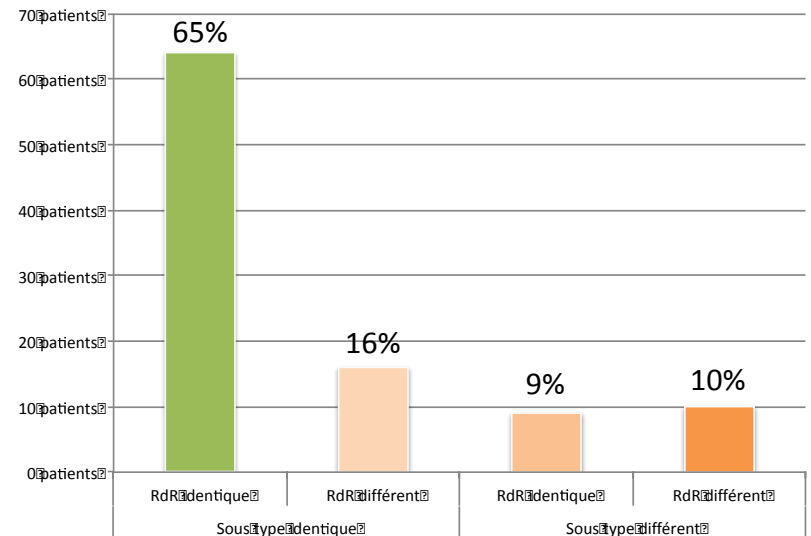


74% of concordance for the risk category



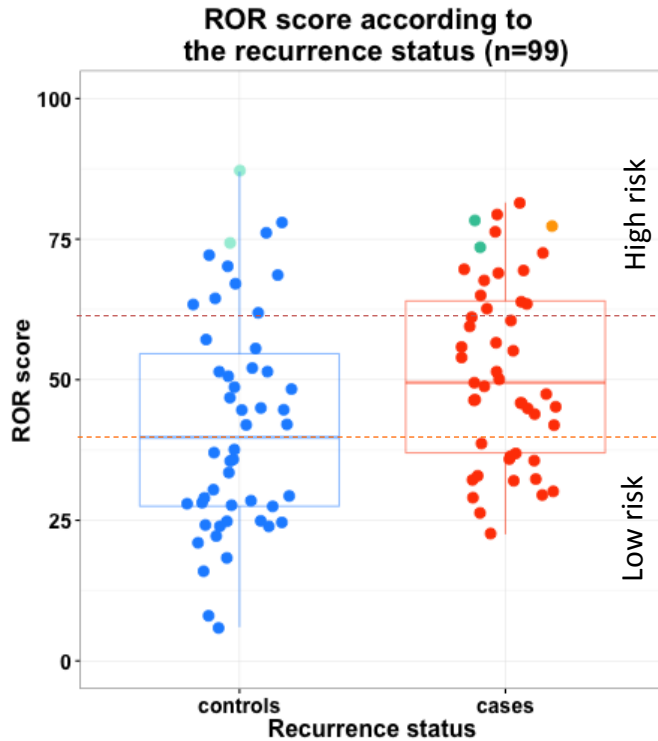
N = 100 patients (200 samples)

65% of concordance for the risk category and molecular classification

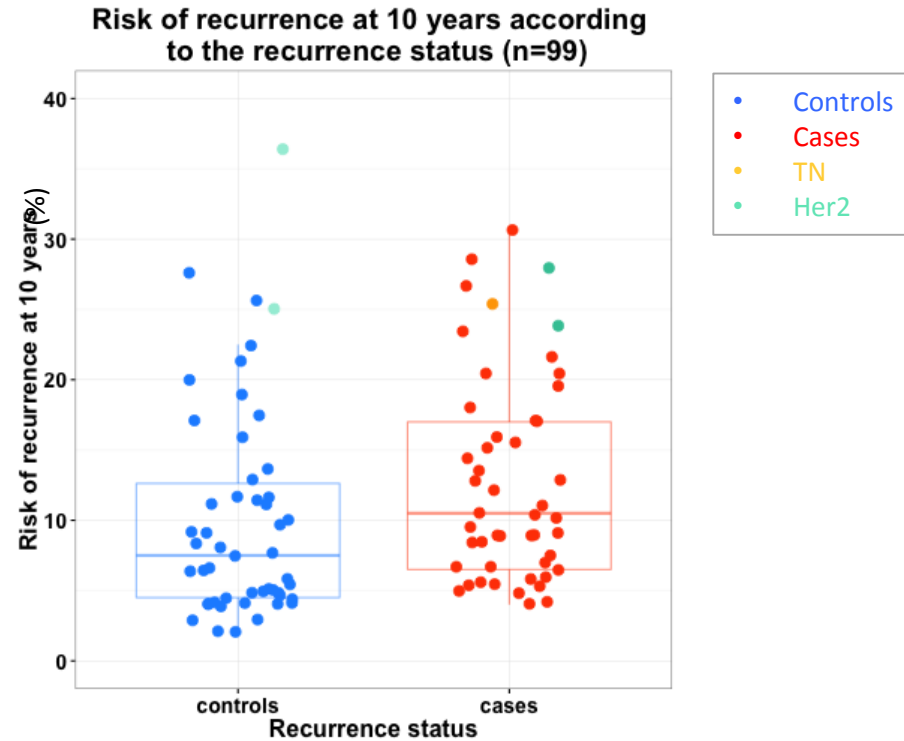




# Cases are significantly enriched in high-ROR score and PAM50 based high-risk of relapse, compared to controls



Mann Whitney test:  $p=0.007$



Mann Whitney test:  $p=0.01$

# Impact

- 12 mm grade 2 RO100% RP40% KI6715% (témoin)
  - Bloc A : LUM A – risque 9%
  - Bloc B : LUM B – risque 10%
- ⇒ Pas de changement thérapeutique

⇒ RCP virtuelle :

- ⇒ 3% de changement du fait de la reproductibilité
- ⇒ 9% du fait de l'hétérogénéité

# CONCLUSION

- Il existe des variations
- Impact limité
- Beaucoup moins que le grade ou le KI67 ou les cliniciens...