

## 62

# Validation d'une signature transcriptomique (EHT Dx14) sur des échantillons de tumeurs mammaires prélevés par cytoponction à l'aiguille fine

S. Delaloge<sup>\*1</sup>, F. André<sup>1</sup>, P. Beurdeley<sup>2</sup>, O. Sol<sup>1</sup>, R. Haddad<sup>2</sup>, V. Scott<sup>1</sup>, J. Carrière<sup>2</sup>, C. Balleyguier<sup>1</sup>, C. Uzan<sup>1</sup> et P. Vielh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 94805 Villejuif – <sup>2</sup>Exonhit SA, 75013 Paris

## Sujet de l'étude

La cytoponction à l'aiguille fine est une procédure simple, rapide et peu onéreuse qui a montré son utilité dans le diagnostic du cancer mammaire [1]. Celle-ci est cependant associée à une fréquence plus élevée de résultats indéterminés ou de faux négatifs par rapport à la biopsie, ce qui limite son utilisation à des centres très expérimentés [2]. L'Institut de Cancérologie Gustave Roussy (IGR) a identifié une signature moléculaire transcriptomique (EHT Dx14), basée sur l'utilisation de la technologie de biopuces d'ExonHit SA [3], et ayant la capacité de différencier une tumeur mammaire maligne de lésions bénignes, à partir d'échantillons obtenus par cytoponction [4]. Dans cette étude, 68 des 71 échantillons ont été correctement identifiés par la signature moléculaire (96 %, 88 – 99 %) avec une sensibilité de 96 % (86 – 100 %) et une spécificité de 95 % (76 – 100 %). Les résultats de la cytologie ont également été comparés à ceux de la signature moléculaire. L'analyse cytologique n'a pas permis d'établir un diagnostic définitif de la nature maligne ou bénigne de la tumeur mammaire dans 5 des 71 échantillons analysés. Le recours à la signature moléculaire dans ces échantillons a permis une classification correcte dans 4 des 5 cas.

## Objectif

L'objectif de la présente étude était de valider la performance d'EHT Dx14 dans un groupe indépendant d'échantillons de cytoponctions conservés au Centre de Ressources Biologiques de l'IGR. L'association de cette signature moléculaire à l'analyse cytopathologique des échantillons de cytoponctions pourrait potentiellement optimiser la performance de cette dernière dans les centres. La première partie de l'étude était de confirmer, en aveugle, la sensibilité et la spécificité d'EHT Dx14 sur les échantillons de cytoponctions bénignes ou

malignes. La seconde partie est d'établir la performance de la signature dans les lésions de cytoponctions douteuses ou indéterminées. La performance globale de l'EHT Dx14 sera également établie sur les 3 populations de cytoponctions et permettra d'apprécier l'utilité clinique du test dans le processus diagnostique des tumeurs mammaires.

## Méthode

Les échantillons ont été collectés chez des patientes ayant des explorations complémentaires en raison de la découverte de lésions mammaires nodulaires suspectes classées BIRAD ACR 4 ou 5 à la mammographie et/ou l'échographie. L'ensemble des patientes avait donné leur consentement écrit pour l'utilisation de ces échantillons. L'analyse cytopathologique des échantillons était soit bénigne, cancéreuse, ou suspecte/indéterminée. Tous les échantillons des lésions mammaires étaient associés à un diagnostic clinique et pathologique de confirmation. Seuls les échantillons dont la qualité de l'ARN répondait aux critères établis ont été retenus pour l'analyse. L'analyse des ARNs a été effectuée grâce à la technologie human GenomeWideSpliceArray™ (hGWSA) d'Exonhit qui permet d'analyser quantitativement et qualitativement l'ensemble du transcriptome, et notamment les événements d'épissage de l'ARN, dans les échantillons de cytoponction. L'application de la signature moléculaire EHT Dx14 sur les différents échantillons a été réalisée en aveugle de manière à ce que le statut diagnostique final de la tumeur ne soit pas connu préalablement au résultat de l'analyse transcriptomique.

## Résultats

La première partie de l'étude a porté sur l'analyse de 94 échantillons classés bénins (n = 47) ou malins (n = 47) lors de l'analyse cytopathologique. La nature des lésions a fait l'objet d'une confirmation par des explorations complémentaires ou d'un suivi clinique. Les résultats d'EHT Dx14 ont montré respectivement une sensibilité de 97,9 % (IC95 % : [88,7 %-99,9 %]) et une spécificité de 91,5 % (IC95 % : [79,6 %-97,6 %]). Les résultats sur les échantillons indéterminés/douteux de cytoponction sont en cours d'analyse et seront présentés au congrès.

## Conclusion

L'étude a confirmé la très bonne performance de la signature transcriptomique EHT Dx14 dans l'identification des lésions mammaires malignes par rapport aux tumeurs bénignes. L'EHT Dx14 pourrait également s'avérer une

alternative moléculaire intéressante en l'absence de possibilité d'une évaluation morphologique des lésions mammaires.

## Références

1. Lieske B, Ravichandran D, Wright D (2006) Role of fine needle aspiration and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast cancer. *Br J Cancer* 95: 62-6
2. Uzan C, Andre F, Scott V et al. (2009) Fine-needle aspiration for nucleic acid-based molecular analyses in breast cancer. *Cancer* 117: 32-9
3. Fehlbaum P, Guihal C, Bracco L, Cochet O (2005) A microarray configuration to quantify expression levels and relative abundance of splice variants. *Nucleic Acids Res* 33: e47
4. André F, Michiels S, Dessen P, Scott V et al. (2009) Exonic expression profiling of breast cancer and benign lesions: a retrospective analysis. *Lancet Oncology* 10: 381-90