

Instructions d'utilisation – microréseau MammaPrint FFPE

Introduction

Le test MammaPrint est un profil d'expression génique qui prédit les résultats cliniques de patientes atteintes d'un cancer du sein. Il a été développé en s'appuyant sur le principe que l'histoire naturelle d'une tumeur est déterminée par ses voies de gènes régulateurs sous-jacentes. Par conséquent, ses profils d'expression génique peuvent être utilisés parallèlement à la pathologie clinique standard pour prédire de manière plus précise le pronostic et la réponse au traitement.

La signature génique du test MammaPrint a été déterminée de manière objective en effectuant une analyse pangénomique de 25 000 gènes dans des échantillons de tumeurs mammaires primitives non traitées et en comparant les profils d'activité génique des patientes qui n'avaient pas de métastases à distance dans les cinq ans avec celles qui en avaient. Cela a permis d'établir un profil de 70 gènes qui pourrait différencier les patientes qui présentent un risque élevé de développer des métastases de celles dont le risque de métastases à distance sur le long terme est suffisamment bas pour qu'elles ne tirent aucun ou que peu d'avantages cliniques de la chimiothérapie. ^(1,2)

Risque de récurrence - Le test MammaPrint analyse l'expression de 70 gènes spécifiques dans un échantillon de tissu en fixant de l'ARN isolé d'échantillons de tumeur mammaire sur des lames en verre pour microréseaux. Le profil d'expression est ensuite traité par un algorithme exclusif pour classer formellement la patiente dans l'une des deux catégories : haut risque ou faible risque de récurrence du cancer du sein.

Utilisation prévue

MammaPrint® FFPE est un test qualitatif non automatisé de diagnostic in vitro, réalisé au sein du Diagnostic Service Laboratory d'Agendia, sur le profil d'expression génique obtenu à partir d'échantillons de tissu cancéreux du sein fixé au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFIP) pour évaluer le risque de métastase à distance à cinq ans des patientes.

Le test est réalisé sur des patientes atteintes d'un cancer du sein de niveau I ou II, avec des ganglions lymphatiques négatifs ou avec trois ganglions lymphatiques positifs maximum, dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm, et sur des patientes atteintes d'un cancer du sein de niveau III. Le résultat du test MammaPrint® FFPE peut uniquement être utilisé par les médecins en tant que marqueur pronostique, parallèlement à d'autres facteurs clinicopathologiques.

Utilisateurs prévus

Le microréseau MammaPrint FFPE doit être demandé par un prestataire de soins de santé de la patiente atteinte d'un cancer du sein. Par le biais de la commande du test de microréseau MammaPrint FFPE, le prestataire de soins de santé demande à Agendia d'exécuter le test sur son échantillon au sein du Diagnostic Service Laboratory d'Agendia.

Principe du test

L'analyse est basée sur plusieurs processus non automatisés : l'isolation de l'ARN à partir de sections de tissu cancéreux du sein FFIP, la transcription inverse de l'ARN en ADNc, l'amplification et le marquage de l'ADNc, l'hybridation de l'ADNc amplifié et marqué sur le microréseau de diagnostic, le lavage et la numérisation du microréseau de diagnostic, l'acquisition des données (extraction des caractéristiques), le calcul et la détermination du risque de récurrence (MammaPrint).

L'analyse MammaPrint est conçue pour déterminer l'activité génique de gènes spécifiques dans un échantillon de tissu. Cela permet d'obtenir un profil d'expression (ou empreinte) de l'échantillon. Ce profil d'expression permet de calculer l'indice MammaPrint et de déterminer le profil pronostique moléculaire de l'échantillon (faible risque ou haut risque).

Avertissements et précautions

L'identification de la patiente sur le formulaire de demande doit correspondre à l'identification de l'échantillon dans le système de gestion de l'information du laboratoire (LIMS), qui crée un identifiant interne qui doit être correctement associé à l'échantillon lors du traitement en laboratoire.

Remplissez le formulaire de demande de test avec les informations adaptées.

L'échantillon sélectionné pour le test MammaPrint doit être conforme aux caractéristiques de la population pour laquelle l'utilisation est prévue, telles que, sans s'y limiter, des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce et avec un pourcentage de cellules tumorales d'au moins 30 %.

Les résultats du test MammaPrint peuvent être utilisés par les médecins en tant que marqueur pronostique, parallèlement à des facteurs clinicopathologiques standard. Le test n'est pas conçu pour déterminer l'issue de la maladie, ni pour prédire ou déduire la réponse de chaque patiente au traitement.

Un résultat « Faible risque » au test MammaPrint ne garantit pas l'absence de récurrence à distance dans les cinq ans. De même, un résultat « Haut risque » ne garantit pas la survenue d'une récurrence à distance. Les résultats du test doivent être utilisés en association avec des facteurs clinicopathologiques.

Procédure a) Sélection des patientes

Les patientes éligibles sont des femmes à qui un cancer du sein de niveau I, II ou III a été diagnostiqué avec des ganglions lymphatiques négatifs ou avec des ganglions lymphatiques positifs (maximum de trois ganglions positifs), dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm, indépendamment du statut des récepteurs d'œstrogènes (ER+/-).

b) Prélèvement, enregistrement et expédition de l'échantillon

Les conditions de prélèvement, de manipulation et de préparation de l'échantillon sont communiquées au client via les instructions d'utilisation M-ROW067. Le kit est constitué des éléments suivants :

- 10 lames microscopiques,
- deux supports de cinq lames,
- un petit sac et un grand sac hermétiques en plastique,
- des instructions pour le prélèvement de l'échantillon,
- le formulaire de demande de test,
- une feuille avec des étiquettes munies d'un code à barres,

- des matériaux d'expédition.

L'enregistrement de l'échantillon est initié par la notification du prestataire de soins de santé à l'origine de la commande. Cette notification (formulaire de demande de test) peut être effectuée via le portail client en ligne ou un autre canal de communication par le biais duquel Agendia enregistre toutes les informations relatives à l'échantillon et au patient. Le formulaire de demande de test n'est destiné qu'à un seul patient. L'échantillon est envoyé directement au Diagnostic Service Laboratory d'Agendia par le prestataire de soins de santé à l'origine de la commande, à température ambiante, avec les matériaux de transport par coursier fournis.

c) Analyse de l'échantillon au sein des locaux d'Agendia

Des sections de tissu FFIP, fournies par le client sur des lames en verre ou préparées à partir du bloc tumoral FFIP à l'aide d'un microtome standard, sont utilisées. L'ARN total est extrait des sections de tissu à l'aide d'un kit d'isolation standard disponible dans le commerce. L'échantillon d'ARN est purifié, amplifié et marqué à l'aide d'un colorant fluorescent à base de cyanine-CTP/dUTP.

L'échantillon d'ARN/ADNc fait l'objet d'une hybridation sur un microréseau de diagnostic spécialement conçu (groupe de 8, Agilent Technologies). Un scanner de microréseau Agilent est utilisé pour numériser le microréseau de diagnostic et obtenir un fichier de numérisation (TIFF). Ce fichier est utilisé par le logiciel d'extraction de caractéristiques Agilent. Le logiciel d'extraction de caractéristiques analyse le fichier de numérisation (TIFF) en déterminant les intensités fluorescentes relatives des caractéristiques individuelles en fonction du fichier de conception de la puce à microréseau de diagnostic utilisé comme modèle afin d'identifier les caractéristiques de contrôle, les caractéristiques de normalisation et les caractéristiques de gènes rapporteurs. Les intensités fluorescentes des caractéristiques permettent de mesurer l'expression de gènes spécifiques.

d) Analyse des données

L'analyse des données est effectuée conformément à l'algorithme MammaPrint, qui calcule l'indice MammaPrint et détermine le profil pronostique moléculaire de l'échantillon (faible risque ou haut risque). Les échantillons dont l'indice MammaPrint est supérieur à zéro sont classés comme étant à faible risque et ceux dont la valeur est inférieure ou égale à zéro sont classés comme étant à haut risque.

L'indice MammaPrint d'un échantillon peut être une valeur incluse dans une zone prédéfinie autour du seuil de classification (IMP compris entre -0,05 et 0,05), auquel cas le résultat du test MammaPrint présente une précision de classification inférieure à 90 % mais supérieure à 50 % (échantillon limite).

Des contrôles qualité poussés (>25) sont mis en place afin de garantir un résultat analytique correct. Les contrôles qualité, ainsi que les résultats sont vérifiés et approuvés en interne par le directeur du laboratoire.

e) Création d'un rapport

Le prestataire de soins de santé à l'origine de la commande reçoit un rapport sur la patiente, ainsi qu'une synthèse des résultats pour chaque test de microréseau MammaPrint FFPE commandé. Concernant les données personnelles des patientes, veuillez vous reporter à nos conditions de traitement des données dans la politique de confidentialité d'Agendia.

Limitations de la procédure

Le test MammaPrint a uniquement été validé pour l'utilisation sur du tissu tumoral du cancer du sein de femmes. Le test d'autres types d'échantillons peut renvoyer des résultats incorrects ou ne renvoyer aucun résultat. La fiabilité des résultats dépend du respect des procédures de prélèvement et de transport des échantillons.

Le test MammaPrint a été spécifiquement validé pour les tumeurs qui sont des carcinomes canaux ou lobulaires invasifs. Le test d'autres types d'échantillons (ganglions lymphatiques, par exemple) n'a pas été évalué.

Valeurs attendues

Les résultats du test MammaPrint sont fournis sous forme de résultats binaires et sont classés comme présentant un faible risque ou un haut risque de récurrence. Le profil pronostique d'un échantillon est déterminé en calculant l'indice MammaPrint (IMP) sur une échelle de -1 000 à +1 000.

Tout comme les autres tests, notre test dispose d'un seuil de classification établi. Pour le test MammaPrint, le seuil pour le faible risque et le haut risque a été réglé sur zéro de manière à atteindre la sensibilité la plus élevée possible, les valeurs supérieures à zéro sont classées à faible risque et les valeurs inférieures ou égales à zéro, à haut risque. La précision IMP moyenne est de 98,5 %, avec des scores inférieurs à 0,1685 ou supérieurs à 0,1685 présentant une précision supérieure à 99 %.

Valeurs IMP limites

La précision technique du test MammaPrint est extrêmement élevée, les échantillons avec une valeur IMP très proche du seuil de zéro ont un pourcentage de précision légèrement plus faible que les échantillons plus éloignés du seuil. Plus particulièrement, la précision du test est inférieure à 90 % autour du seuil de zéro (IMP compris entre -0,05 et 0,05), également appelé région limite. Par exemple, à un IMP de 0,04, la probabilité que le résultat du test se trouve dans la plage positive (faible risque) est de 86 % et celle qu'il se trouve dans la plage négative (haut risque) est de 14 %. Il est important de noter que les échantillons dont les valeurs IMP ne sont pas comprises dans la région limite ont une précision moyenne supérieure à 99 %.

Caractéristiques de performances

Les caractéristiques de performances qui ont fait l'objet d'études pour le test MammaPrint sont les suivantes : précision, reproductibilité, seuil, sensibilité, spécificité et limite de détection.

MammaPrint

Performances analytiques

La précision et la répétabilité du test MammaPrint ont été évaluées lors d'une étude indépendante entre laboratoires au sein de deux laboratoires d'Agendia certifiés conformes aux normes Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) et basés aux Pays-Bas et aux États-Unis. ⁽³⁾

Selon les performances analytiques du test MammaPrint, la précision de classification à haut risque ou à faible risque d'un échantillon est de 97,3 %, avec une répétabilité de la mesure de 97,8 %. ⁽³⁾ La reproductibilité a été mesurée sur plus de 300 échantillons de contrôle et s'est révélée de 99 %. ⁽⁴⁾ Les caractéristiques de performances sont basées sur les études et rapports répertoriés ci-dessous.

Validation clinique

Les résultats sont basés sur des données précédemment publiées pour le profil pronostique moléculaire de 70 gènes⁽¹⁾ des tumeurs mammaires. Les patientes ayant de bons résultats sont considérées comme à faible risque (pas de métastases à distance dans les cinq ans minimum). Les patientes ayant de moins bons résultats sont considérées comme à haut risque (probabilité plus élevée de métastases à distance dans les cinq ans). La valeur numérique de l'indice MammaPrint est fournie.

Le test MammaPrint a été développé en faisant appel à des patientes européennes essentiellement, sans atteinte ganglionnaire et sans traitement adjuvant, de manière à capturer la biologie de la tumeur primitive dans un profil d'expression génique.^(1,2) Les résultats à cinq ans de l'étude d'observation RASTER prospective ont été publiés en janvier 2013⁽⁴⁾. Cette étude d'impact était un essai centré sur les biomarqueurs pionnier en son genre au cours duquel le test MammaPrint Fresh a été effectué sur 427 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, âgées de 18 à 61 ans, pT1 et pT2, sans atteinte ganglionnaire, ER+/-, HER 2 +/-, avant que le médecin et la patiente n'optent pour un traitement adjuvant. Les patientes ont été traitées conformément aux lignes directrices de pratique standard, en prenant en compte tous les facteurs clinicopathologiques pertinents et les résultats de la signature du test MammaPrint.

Le test MammaPrint a également été effectué sur le tissu FFIP de patientes RASTER. Les résultats du test MammaPrint ont été comparés en utilisant 345 échantillons RASTER FFIP et frais associés avec des données de résultats à cinq ans. Sans prendre en compte des covariables autres que le résultat de la patiente au test MammaPrint, les patientes classées à faible risque par le test MammaPrint FFPE (71 avec un traitement adjuvant et 108 sans traitement adjuvant) présentent 1,3 % (IC à 95 % 0 – 3,1) de risque de récurrence du cancer dans les cinq ans⁽⁵⁾.

Les patientes classées à haut risque par le test MammaPrint FFPE (145 avec un traitement adjuvant et 21 sans traitement adjuvant) présentent 11,7 % (IC à 95 % 6,6 – 16,8) de risque de récurrence du cancer dans les cinq ans⁽⁵⁾.

Le test MammaPrint a été validé de manière indépendante lors d'études menées sur plus de 75 000 patientes atteintes d'un cancer du sein, avec des résultats publiés dans des revues scientifiques et médicales majeures du monde entier, évaluées par les pairs et qui fournissent des informations indépendantes de l'évaluation des risques clinicopathologiques^(5,6).

Commande du test

Un kit de prélèvement d'échantillon vous sera fourni par votre contact chez Agendia. À l'aide du kit, ajoutez l'échantillon de la tumeur aux lames conformément aux instructions ou préparez un bloc FFIP. Passez votre commande sur notre portail en ligne ou en remplissant le formulaire de demande de test fourni avec le kit de prélèvement d'échantillon. Des détails sont disponibles dans les instructions d'utilisation du kit.

Si vous avez besoin d'aide ou d'informations, veuillez nous contacter via le site Customerservice@agendia.com ou en composant le +31 (0)20 462 1510.

Références

1. van 't Veer et al. Nature 2002, 415(31) : 530-536
2. van de Vijver et al. New Engl J Med 2002, 347(25) : 1999-2009
3. Sapino et al. J Mol Diagnostics 2014, 16 : 190-197
4. Beumer et al. Breast Cancer Res Treat 2016, DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
5. Drukker et al. Int J Cancer 2013, 133(4) : 929-936
6. Piccart et al. Lancet Oncol. 2021, 22(4) : 476-488

Avis de sécurité :

Signalez tout incident grave en lien avec le test MammaPrint FFPE au fabricant et à l'autorité compétente de l'état membre. Le fabricant signalera l'incident à l'autorité compétente de l'état membre où l'utilisateur/le patient est basé.

Normes Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

Certificats d'accréditation : Agendia, Inc. :
05D1089250

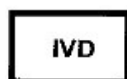
Détails de fabrication



Agendia NV
Radarweg 60
1043 NT Amsterdam, Pays-Bas
Téléphone : +31 (0)20 462 1510
Adresse électronique :
customerservice@agendia.com

Adresse du Diagnostic Service Laboratory
d'Agendia Agendia, Inc. :
22 Morgan,
Irvine, CA 92618, États-Unis
Téléphone : +1 888 321 2732 Fax :
+1 866 756 7548 www.agendia.com

IUD-ID de base : 0850024841MammaprintK9



M-ROW-387-V1

Date de publication : 3 novembre 2022

Modifications par rapport à la version précédente

Version initiale – xx-xxx-2021