

Impact clinico-pathologique et pronostique du statut mutationnel du gène de la E-cadhérine (CDH1) dans le carcinome lobulaire infiltrant

A08

Lounes Djerroudi¹, Amel Bendali¹, Laetitia Fuhrmann¹, Camille Benoist², Julien Masliah-Planchon³, Gaëlle Pierron³, Matthieu Carton⁴, Jean-Christophe Tille¹, Yann Kieffer⁵, Martial Caly¹, Victor Renault², François Clement Bidard⁶, Fatima Mechta-Grigoriou⁵, Anne Vincent-Salomon¹

1. Service de Pathologie, Institut Curie, Institut des Cancers des Femmes, Université Paris Sciences Lettres, Paris; 2. Service de Bioinformatique Clinique, Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, Paris; 3. Service de Génétique, Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, Paris; 4. Service de biométrie, Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, Paris; 5. Laboratoire stress et cancer, INSERM U830, Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, Paris 6. Service d'oncologie médicale, Institut Curie, Université Versailles Saint Quentin, Saint-Cloud



CONTEXTE

- Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) sont caractérisés par une perte d'expression de la E-cadhérine secondaires à une inactivation du gène CDH1 (1).
- La reproductibilité diagnostique de type tumoral est actuellement sous-optimale (2) et pourrait être améliorée par une meilleure compréhension de son hétérogénéité histomoléculaire et clinique

OBJECTIF

Etudier les relations entre la présence, le type ou la position des mutations *CDH1*, l'expression de la E-cadhérine et les caractéristiques clinico-pathologiques (y compris la survie) dans une série rétrospective de 251 CLI non métastatiques avec un long suivi clinique.

METHODES

- Nous avons constitué une série rétrospective de 251 CLI opérés (chirurgie première) à l'institut Curie entre 2005 et 2008.
- Les caractéristiques histopathologiques de cette série ont entièrement été relus par trois pathologistes experts. Le suivi median était de 9.5 années. (Tableau 1)

Tableau 1.

Characteristic	No.	%	Characteristic	No.	%	Characteristic	No.	%
Age (years)			Nodal status			Lymphovascular invasion		
<50	53	21.1%	pN0	175	69.7%	No	224	89.2%
50-64	104	41.4%	pN1	51	20.3%	Yes	27	10.8%
≥65	94	37.5%	pN2	18	7.2%	Tumor cellularity		
Menopausal status			pN3	7	2.8%	<50%	146	58.2%
Premenopausal	72	28.7%	Grade			≥50%	105	41.8%
Postmenopausal	171	68.1%	1	7	2.8%	Histo/radiological Size Ratio >1.5		
Histological subtype			2	207	82.5%	No	144	64.6%
Classic	4	1.6%	3	37	14.7%	Yes	79	35.4%
Alveolar	10	4.0%	Estrogen receptor			Missing	28	
Pleomorphic	1	0.4%	<10%	9	3.6%	Tumor infiltrating lymphocytes		
Solid	1	0.4%	≥10%	242	96.4%	<5%	182	72.5%
Mixed	66	26.3%	Progesterone receptor			≥5%	69	27.5%
pT(m)			<10%	63	25.1%	Metastatic relapse		
Unifocal	195	77.7%	≥10%	188	74.9%	No	212	84.5%
Multifocal	56	22.3%	HER2 status			Yes	39	15.5%
Tumor Size			HER2-zero	159	63.3%	Death from breast cancer		
pT1a	2	0.8%	HER2-low	84	33.5%	No	230	91.6%
pT1b	38	15.1%	HER2-positive	8	3.2%	Yes	21	8.4%
pT1c	114	45.4%	Histomolecular class			Survival		
pT2	76	30.3%	Luminal A	171	68.1%	Alive	212	84.5%
pT3	21	8.4%	Luminal B	63	25.1%	Deceased	39	15.5%
			Luminal B/HER2	8	3.2%			
			Triple negative	9	3.6%			

- Le statut mutationnel du gène de la E-cadhérine (*CDH1*) a été déterminé par séquençage ARN à partir d'échantillons de tumeurs congelées.
- L'immunohistochimie (IHC) de la E-cadhérine a été réalisée avec des anticorps dirigés contre le domaine intracellulaire (clone 4A2C7) et le domaine extracellulaire (clone NCH38). L'expression IHC de la p120 et de la β-caténine a également été évaluée dans les cas de positivité diffuse de la E-cadhérine.

REFERENCES

- Christgen, M., Cserni, G., Floris, G. et al. (2021). Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers (Basel)* 13, 3695.
- Metzger, O., Cardoso, F., Poncet, C. et al. (2020). Clinical utility of MammaPrint testing in Invasive Lobular Carcinoma: Results from the MINDACT phase III trial. *European Journal of Cancer* 138, S5-S6.

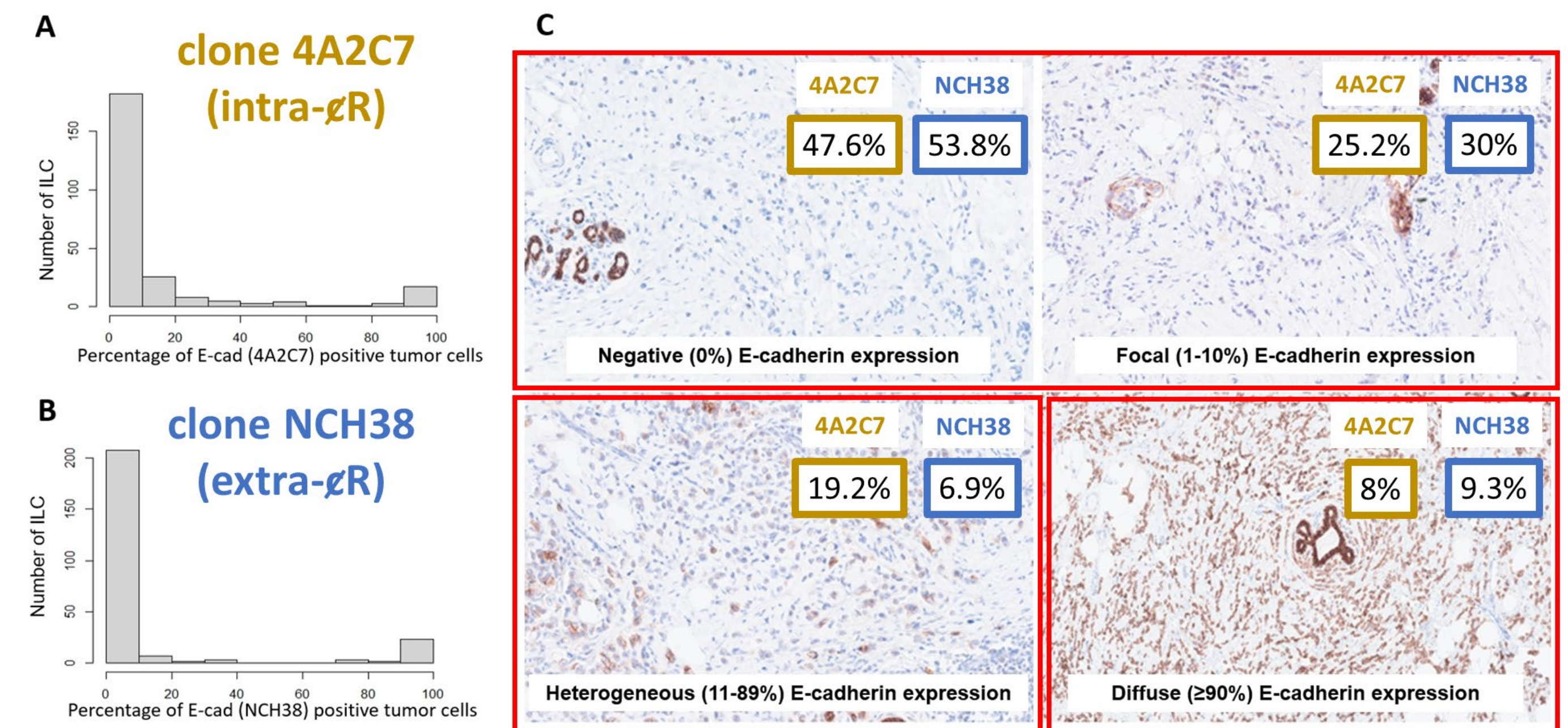
Dr L DJERROUDI
lounes.djerroudi@curie.fr

CONTACT

Prof. A VINCENT-SALOMON
anne.salomon@curie.fr

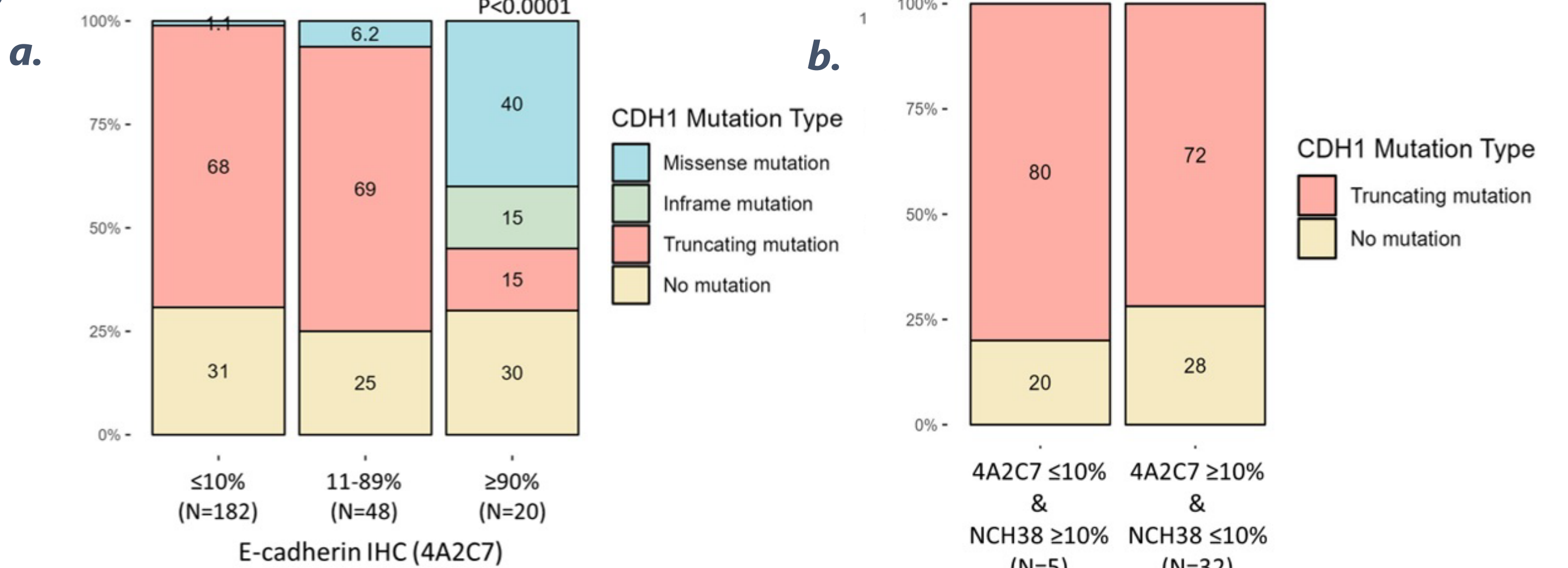
RESULTATS

Figure 1.



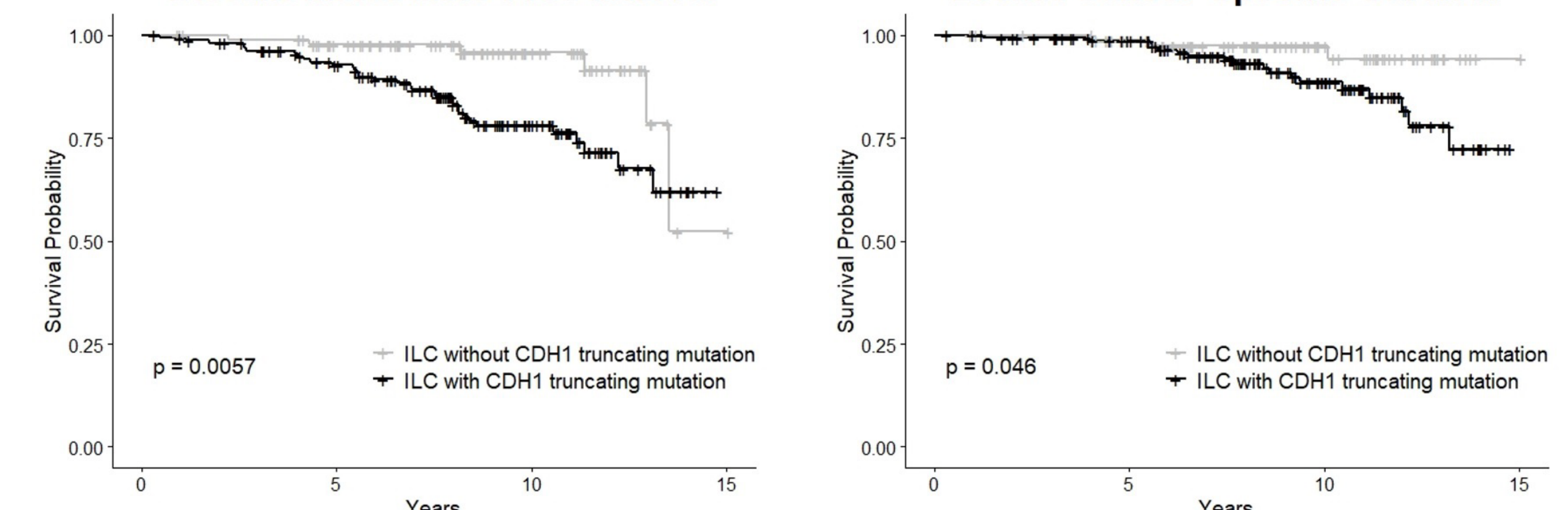
- Trois principaux patterns d'expression membranaire de la E-cadhérine ont été identifiés par IHC, avec une bonne concordance entre les deux clones (concordance globale : 83,8%, Kappa 0,67) : expression nulle/focale ($\leq 10\%$) (72. 8% des cas pour 4A2C7, 83,8% pour NCH38), expression hétérogène (11-89%) (19,2% des cas pour 4A2C7, 6,9% pour NCH38) et expression diffuse ($\geq 90\%$) (8% des cas pour 4A2C7, 9,3% pour NCH38). (Figure 1)

Figure 2.



- L'expression membranaire de la E-cadhérine, lorsqu'elle était présente, était anormale (marquage incomplet et/ou d'intensité réduite). Les CLI avec une expression diffuse de la E-cadhérine présentaient un marquage anormal de la β-caténine ou de la p120-caténine dans 21% des cas. De manière intéressante, ces cas avec expression diffuse de la E-cadhérine avaient un taux de mutation *CDH1* aussi élevé que les cas E-cadhérine nulle/focale (~70%), mais étaient enrichis en mutations non tronquantes (Figure 2a). Concernant la localisation des mutations *CDH1*, les mutations du domaine intracytoplasmique étaient corrélées à un phénotype IHC de E-cadhérine divergeant entre les deux clones (4A2C7 $\leq 10\%$ / NCH38 $\geq 10\%$) (Figure 2b).
- Les analyses de corrélation clinico-pathologique ont révélé que la quantité de stroma (inversement corrélée à la cellularité de la tumeur) et les TILs étaient moins abondants dans les CLI avec E-cadhérine nulle/focale. En outre, les mutations tronquantes de *CDH1* étaient associées à une discordance de taille radio-histologique.

Figure 3. Distant Metastasis-Free Interval



- Les CLI avec mutation tronquante de *CDH1* avaient un risque accru de survenue de métastase et de mortalité lié au cancer du sein (Figure 3). En analyse multivariée, cette valeur pronostique du statut *CDH1* était indépendante des autres critères clinico-pathologiques (y compris l'IHC E-cadhérine, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade, l'expression des récepteurs à la progestérone, et les TILs).

CONCLUSION

- Notre étude souligne l'importance du statut mutationnel précis de *CDH1* dans l'expression clinique, radiologique, histologique et phénotypique des CLI.
- La recherche de mutation de *CDH1* pourrait avoir une utilité diagnostique, notamment pour les cas suspects de CLI dont l'immunohistochimie (E-cadhérine, p120-caténine et B-caténine) reste subnormale (~70% de mutation *CDH1* ont été retrouvés pour ces cas, majoritairement non tronquantes)
- La détermination du statut mutationnel de *CDH1* pourrait également avoir une utilité pronostique : les mutations tronquantes étant associées à un risque accru de survenue de métastase et de mortalité lié au cancer du sein dans notre série. Ce résultat devra faire l'objet d'une validation dans d'autres cohortes.