



A08 : Impact clinico-pathologique et pronostique du statut mutationnel du gène de la E-cadhérine (CDH1) dans le carcinome lobulaire infiltrant

Titre

Français : Impact clinico-pathologique et pronostique du statut mutationnel du gène de la E-cadhérine (CDH1) dans le carcinome lobulaire infiltrant
Anglais : E-cadherin mutational landscape and outcomes in breast invasive lobular carcinoma

Auteurs

L Djerroudi (1), A Bendali (1), L Fuhrmann (1), C Benoist (2), G Pierron (3), J Masliah-Planchon (3), Y Kieffer (4), M Carton (5), J-C Tille (1), J Cyrta (1), T Ramtohl (6), C Bonneau (7), M Caly (1), V Renault (2), F-C Bidard (8), F Mechta-Grigoriou (4), A Vincent-Salomon (1)
(1) Service de Pathologie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(2) Service de Bio-informatique Clinique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(3) Service de Génétique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(4) Equipe stress et cancer, INSERM U830, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(5) Service de Statistique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(6) Service de Radiologie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France
(7) Service de Chirurgie, Institut Curie, 35 rue Dailly, 92210, Saint-Cloud, France
(8) Service d'Oncologie médicale, Institut Curie, 35 rue Dailly, 92210, Saint-Cloud, France

Responsable de la présentation

Nom : Djerroudi
Prénom : Lounes
Adresse professionnelle : 26 rue d'Ulm
Code postal : 75005
Ville : Paris
Pays : France
Newsletter : 0
Inscription PJS : 0

Mots clés

Français : Carcinome lobulaire infiltrant, E-cadhérine, mutation CDH1, pronostic
Anglais : Invasive lobular carcinoma, E-cadherin, CDH1 mutation, prognostic

Spécialité

Principale : Anatomie et cytologie pathologiques

Texte

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. Nous avons analysé la relation entre la présence, le type ou la position des mutations CDH1, l'expression de la E-cadhérine et les caractéristiques clinicopathologiques (y compris la survie) dans une série rétrospective de 251 CLI non métastatiques avec un long suivi clinique (médiane : 9,5 ans).

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.

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). 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. 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%). 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 et ont été identifiées par analyse de survie multivariée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic en termes de risque métastatique et de mortalité liée au cancer du sein.

En conclusion, notre étude souligne l'importance du statut mutationnel précis de CDH1 dans l'expression clinique, radiologique, histologique et phénotypique des CLI. Il sera important de prendre en compte ces résultats dans les futurs projets de recherche cliniques ou biologiques dédiés au CLI, notamment ceux visant à améliorer la reproductibilité diagnostique des carcinomes lobulaires par le perfectionnement des critères et des méthodes diagnostiques.

1. 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.
2. Metzger, O., Cardoso, F., Poncet, C. et al. (2020). Clinical utility of MammaPrint testing in Invasive Lobular Carcinoma: Results from the MINDACT