

Instabilité microsatellitaire dans le cancer de l'endomètre : expérience caennaise à l'heure du criblage universel, du syndrome de Lynch, de la médecine personnalisée et de l'assurance qualité.

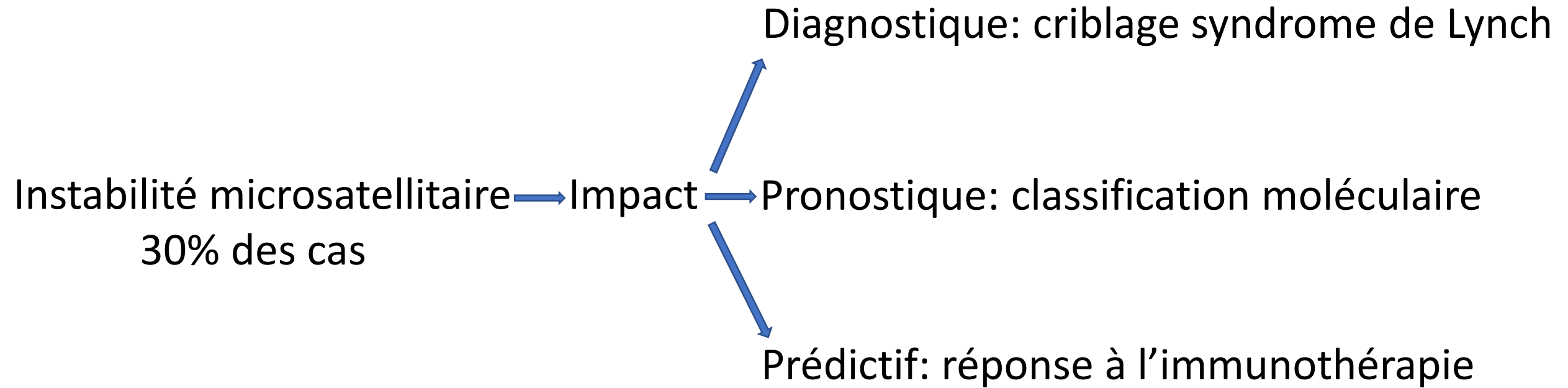
C.LINARD¹, M.ROSSATO¹, C.BLANC-FOURNIER², C.JEANNE², D.VAUR³, F. BIBEAU¹

¹ Service d'anatomie pathologique, Centre Universitaire de Caen, Avenue de la côte de nacre, 14000 Caen

² Service d'anatomie pathologique, Centre François Baclesse, 3, Avenue du Général Harris, 14000 Caen

³ Service de biologie moléculaire, Centre François Baclesse, 3, Avenue du Général Harris, 14000 Caen

Communication orale – Gynécopathologie – Carrefour Pathologie – 21 octobre 2021



Biomarqueur essentiel nécessitant: assurance qualité, adhésion à certaines recommandations

Introduction

But du
travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

Rapporter l'expérience caennaise issue
des services d'Anatomie Pathologique



Introduction

But du
travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

Sélection de 101 patientes avec cancer de l'endomètre 2018-2021

17 patientes exclues



n= 50

Carcinomes:

- endométrioïde (91,7%)
- mixte (séreux de haut grade + endométrioïde) (4,7%)
- séreux de haut grade (1,2%)
- à cellules claires (1,2%)
- indifférencié (1,2%)



n= 34

Introduction

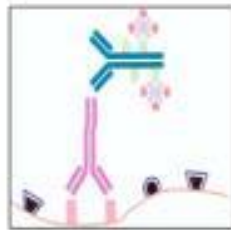
But du travail

Matériel et Méthodes

Résultats

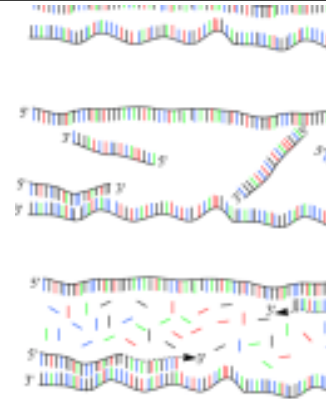
Conclusion

Immunohistochimie (IHC)



4 Anticorps: MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6

Biologie moléculaire



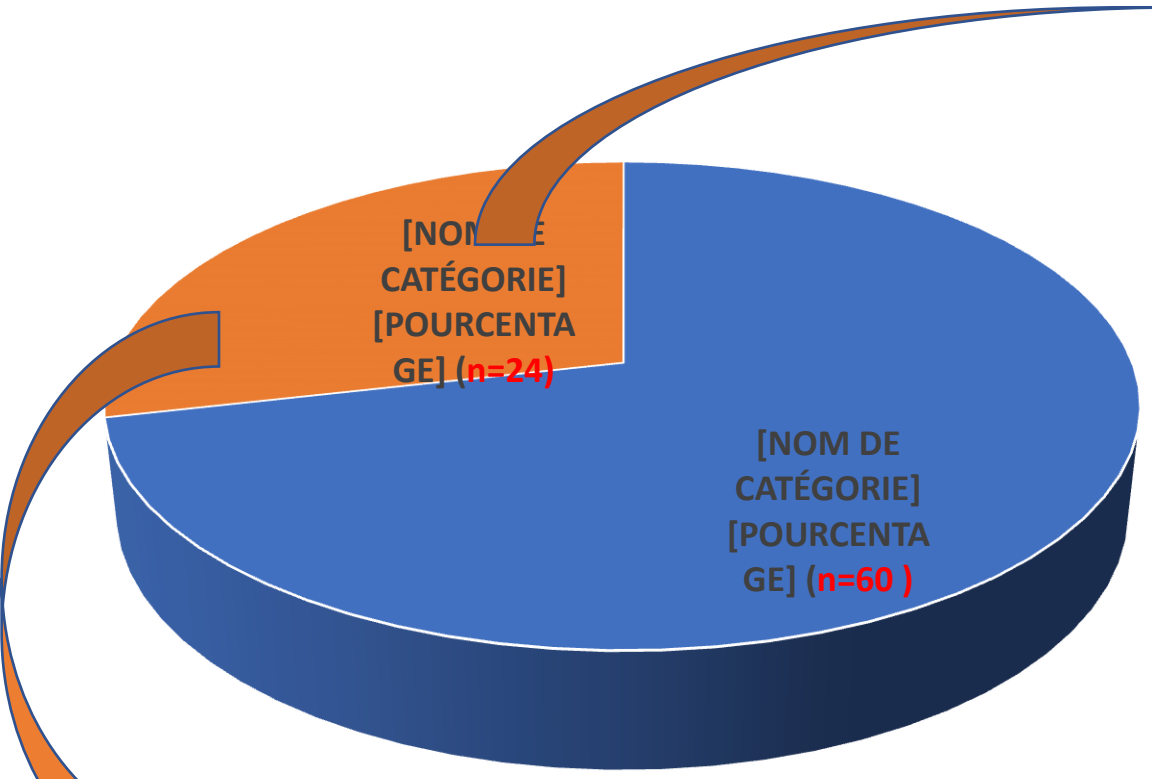
Méthode de référence

PCR Pentaplex

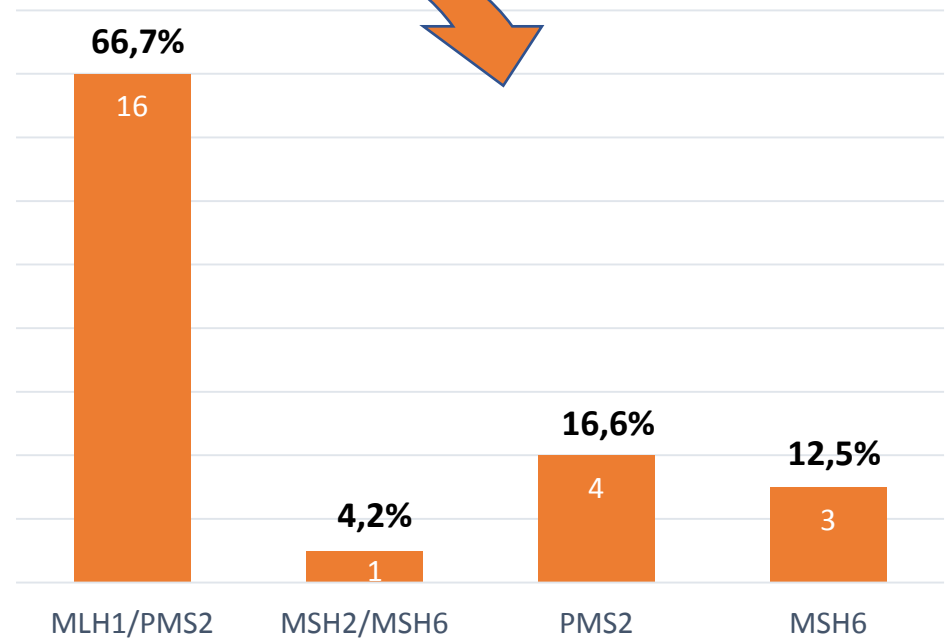
BAT 25, 26, NR21, NR22, NR24 *

Matériel utilisé

- Hystérectomie avec annexectomie bilatérale (83%)
- Curetage de l'endomètre (8,3%)
- Biopsie endométriale (8,3%)



23 carcinomes endométrioides
 1 carcinome mixte (séreux et endométrioidé)



Profil de pertes d'expression IHC

Introduction

But du
travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

Concordance IHC-Biologie moléculaire : Excellente

1ère lecture :
95,8% (23/24)

2ème lecture :
100% (24/24)

1 cas initialement pMMR-IHC/MSI :

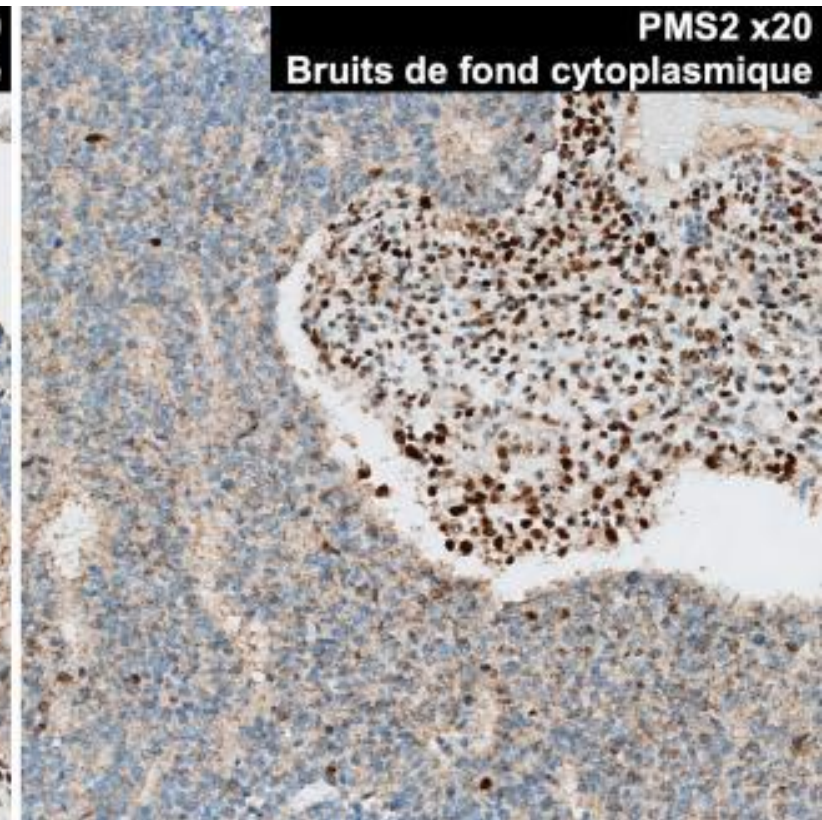
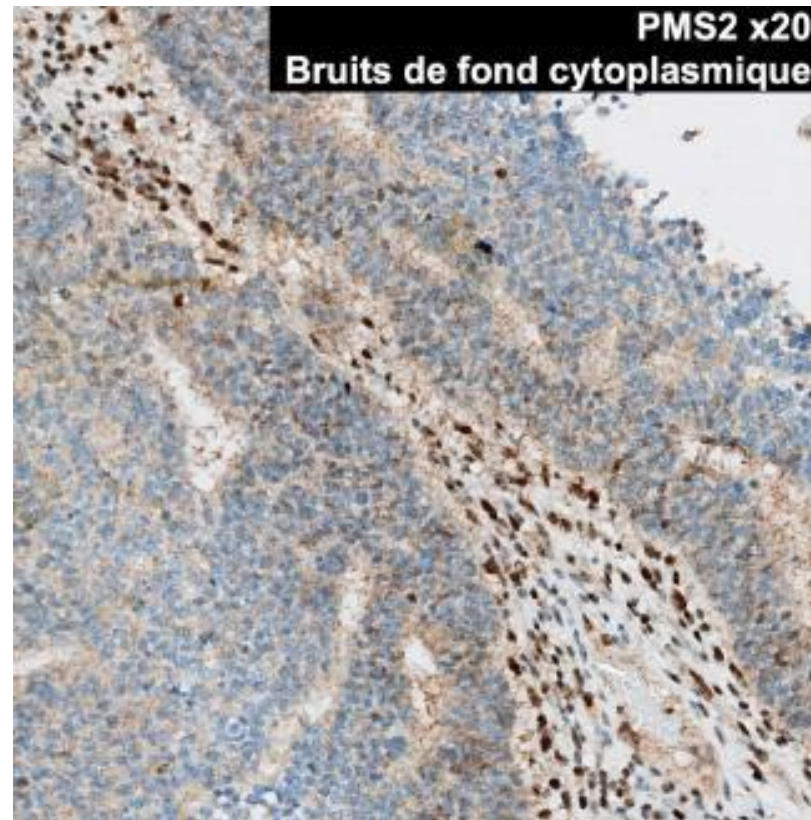
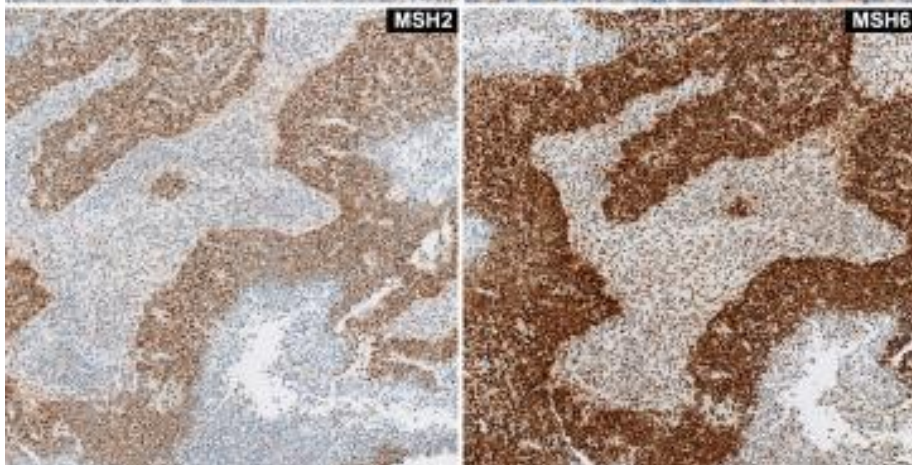
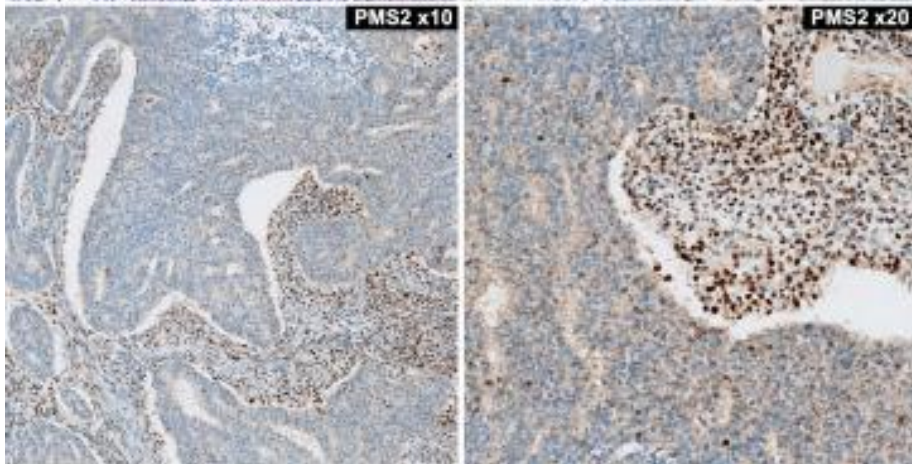
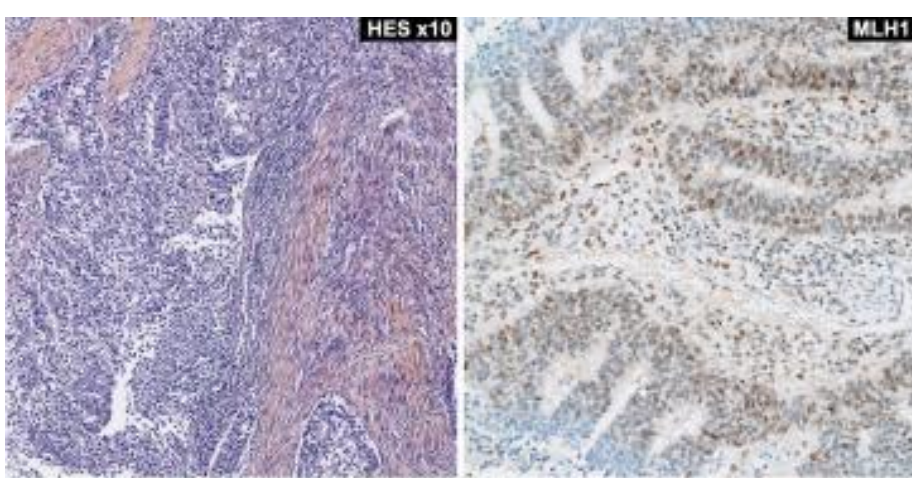
- Erreur d'analyse en première lecture due à un bruit de fond cytoplasmique de PMS2
- Reclassé dMMR/MSI

Bruits de fond cytoplasmique

Histologie : Adénocarcinome endométrioïde de bas grade

IHC : 1^{ère} lecture MLH1 + PMS2 + MSH2 + MSH6 +
2^{ème} lecture MLH1 + PMS2 – MSH2 + MSH6 +

PCR : Instabilité microsatellitaire



Introduction

But du
travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

Aucune différence significative



Age
Type de prélèvement
Type histologique
Grade FIGO
Stade FIGO
Statut MMR tumoral (IHC/BM)
Profil dMMR-IHC
Concordance IHC/BM
% Syndrome de Lynch



Introduction

But du travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

	Statut pMMR -IHC (n=60)	Statut dMMR-IHC (n=24)	P
Âge (ans)	38-90 (65,2)	47-87 (68,3)	0,101
Histoire personnelle ou familiale faisant évoquer un syndrome de Lynch	0	3	0,021
Histologie	Carcinome endométriôïde : 53 Carcinome séreux de haut grade : 1 Carcinome à cellules claires : 1 Carcinome mixte : 4 Carcinome indifférencié : 1	Carcinome endométriôïde : 23 Carcinome séreux de haut grade : 0 Carcinome à cellules claires : 0 Carcinome mixte : 1 Carcinome indifférencié : 0	0,429
Grade FIGO	Bas grade : 50 Haut grade : 10	Bas grade : 19 Haut grade : 5	0,754
Emboles lymphatico-vasculaires	8	7	0,116
Nécrose	7 (11,7%)	8 (33,3%)	0,028
Envahissement du myomètre *2	< 50 % : 32 > 50 % : 18	< 50 % : 8 > 50 % : 9	0,146
Stade FIGO*2	Stade Ia : 30 Stade Ib : 12 Stade II : 4 Stade III à IV : 4	Stade Ia : 7 Stade Ib : 5 Stade II : 3 Stade III à IV : 2	0,094
Métastases à distance	5	6	0,069
Décès précoce (< 2 mois après le diagnostic)	0	2	0,079

Introduction

But du travail

Matériel et Méthodes

Résultats

Conclusion

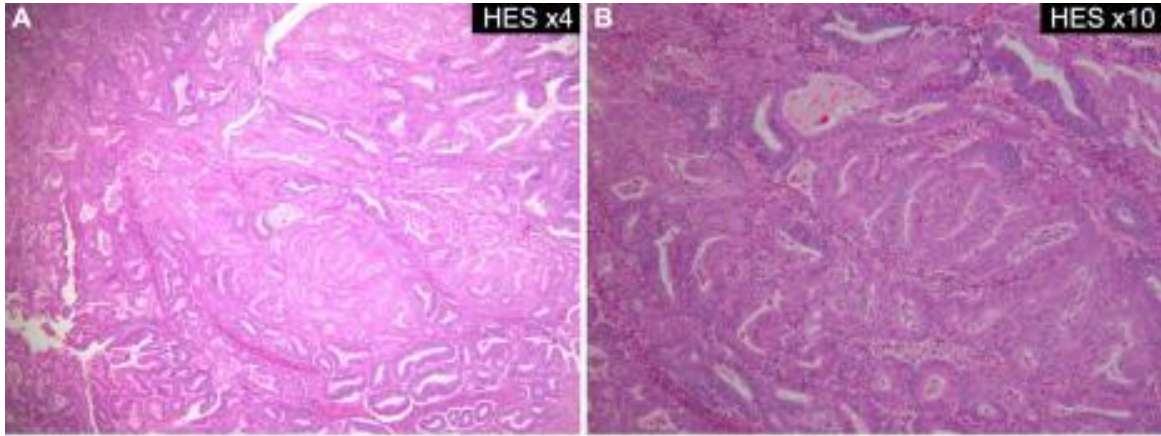
Profil d'expression « complexe » en IHC (patients dMMR-MSI)

	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
Marquage <u>ponctué</u>	4	-	-	-
<u>Perte clonale</u> (perte d'expression dans plus de 10% de la surface tumorale)	4	-	-	-
Témoin interne faible		1	-	-
Bruits de fond cytoplasmique	-	1	-	-

10/24 = 42 % des cas dMMR-MSI

10/84 = 12% de l'ensemble des cas de notre série (dMMR/MSI + pMMR/MSS)

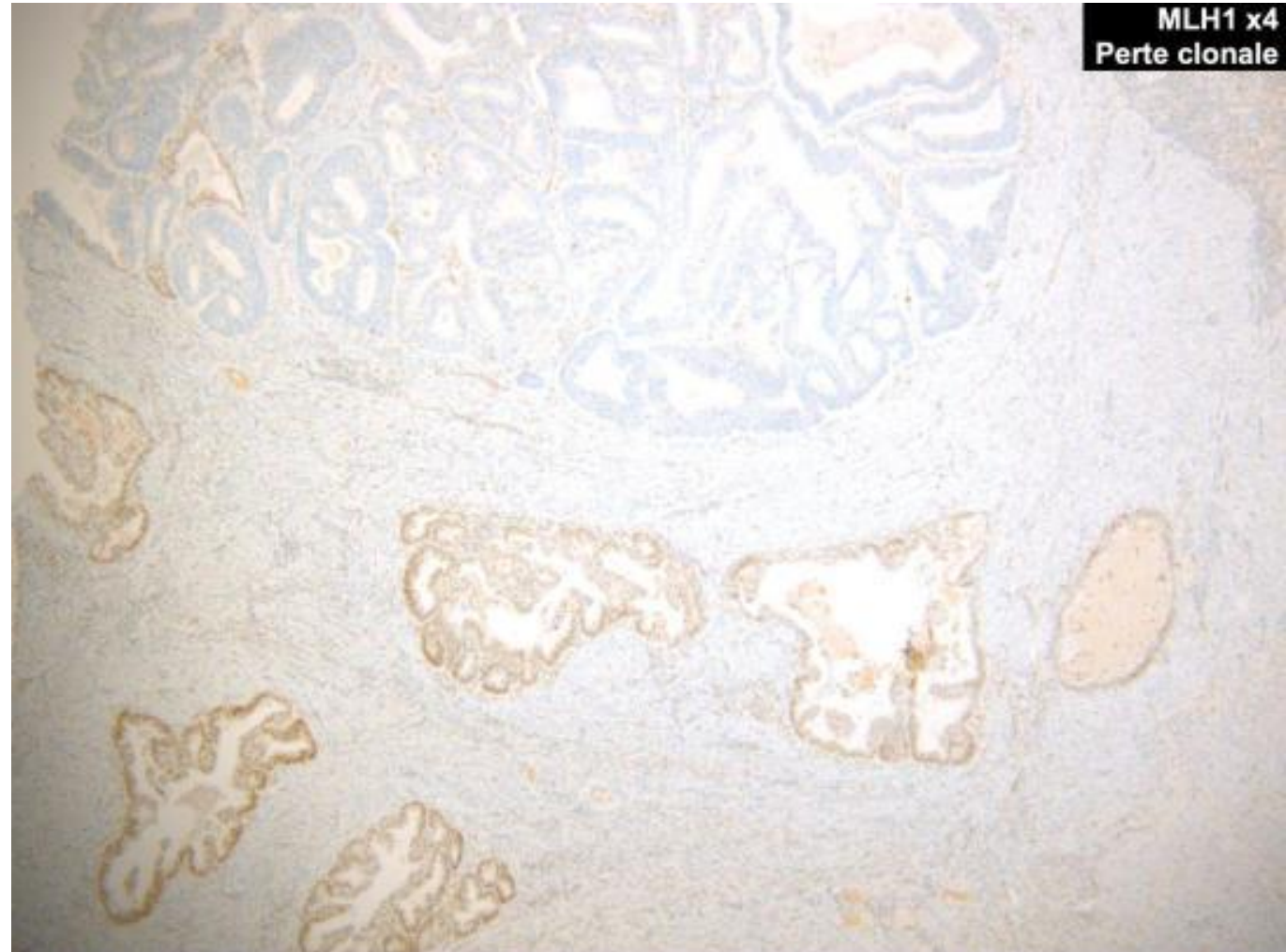
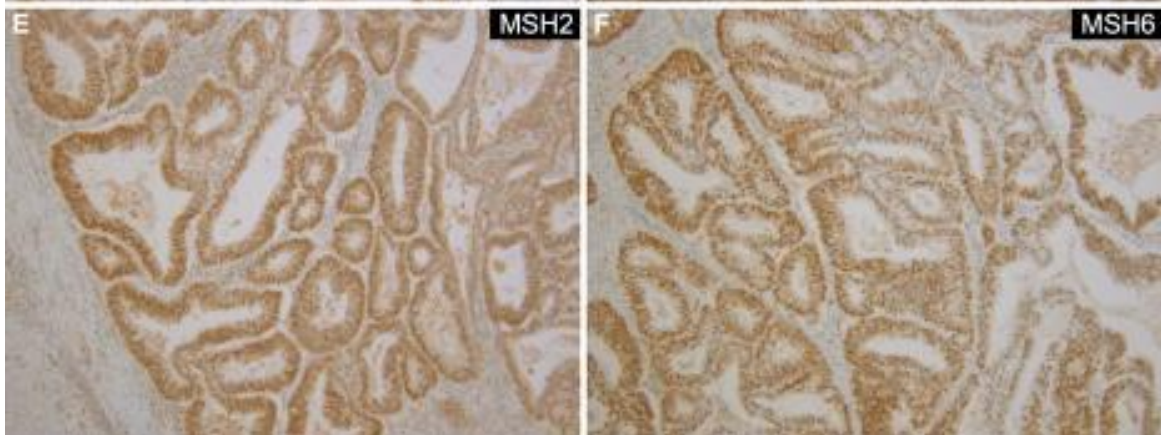
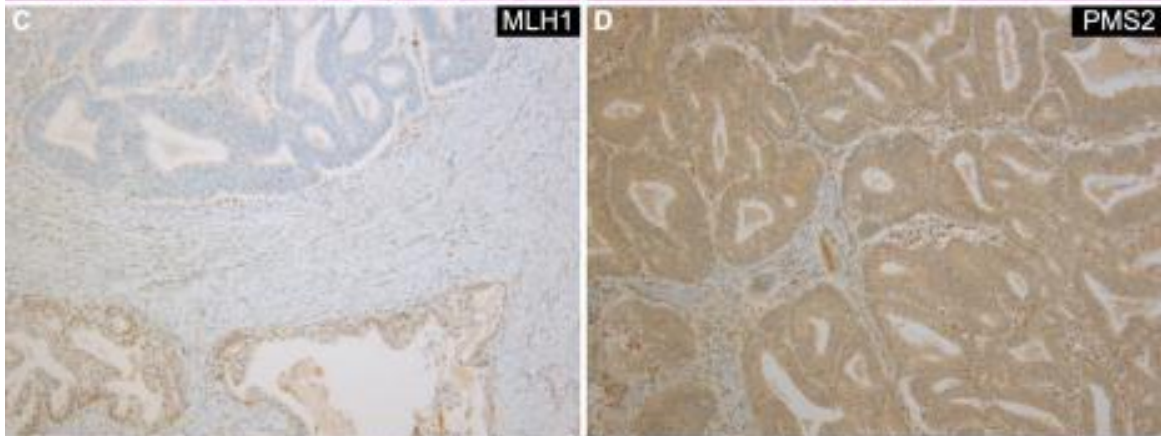
Perte d'expression clonale



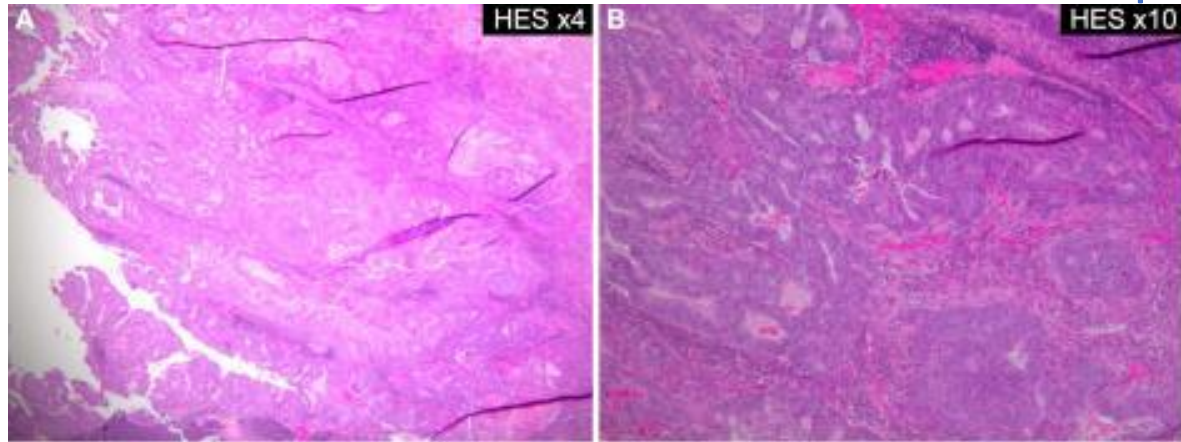
Histologie : Adénocarcinome endométriode de bas grade

IHC : MLH1 – (perte clonale) PMS2 – (bruits de fond cytoplasmique) MSH2 + MSH6 +

PCR : Instabilité microsatellitaire



Marquage ponctué

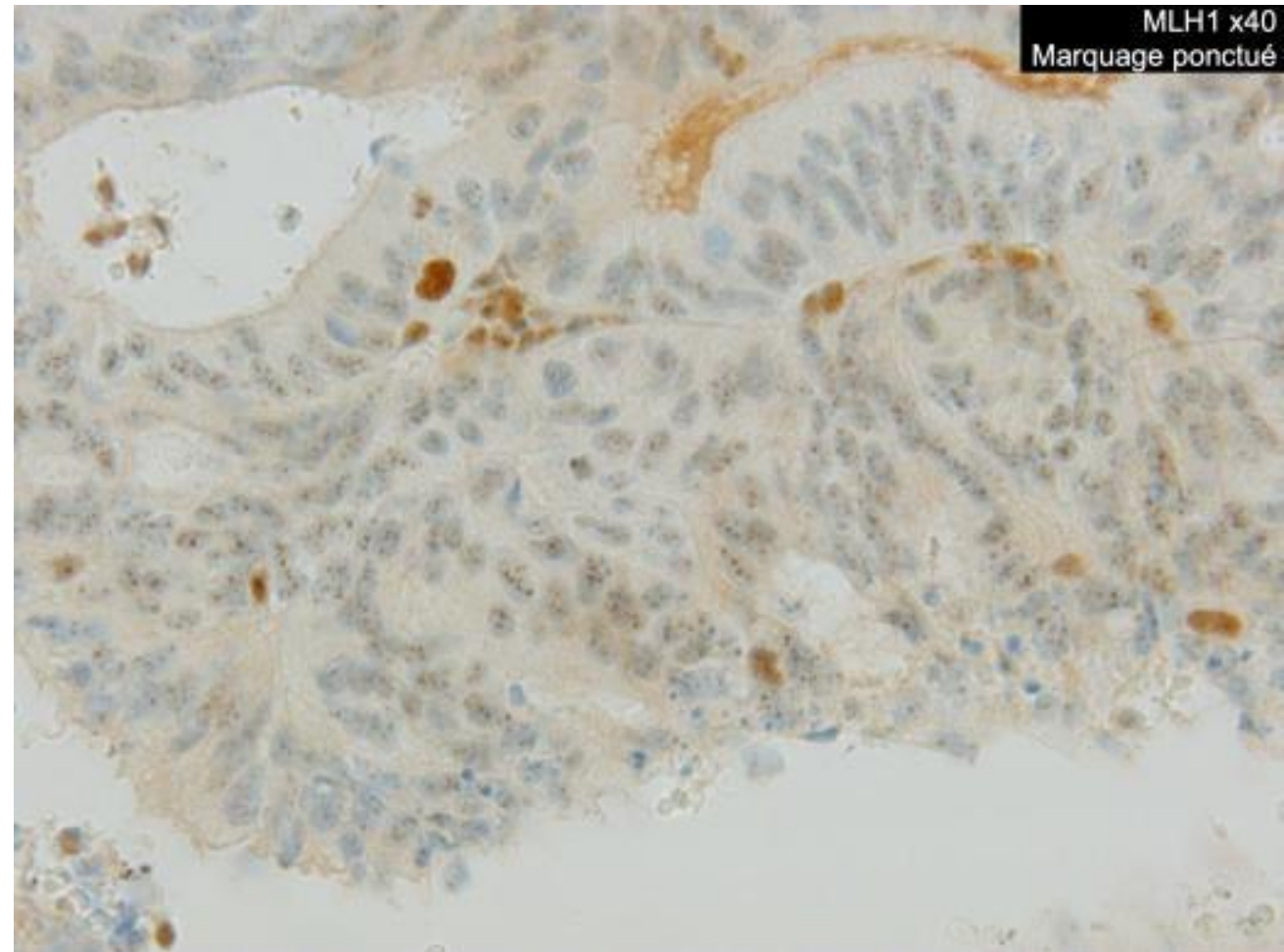
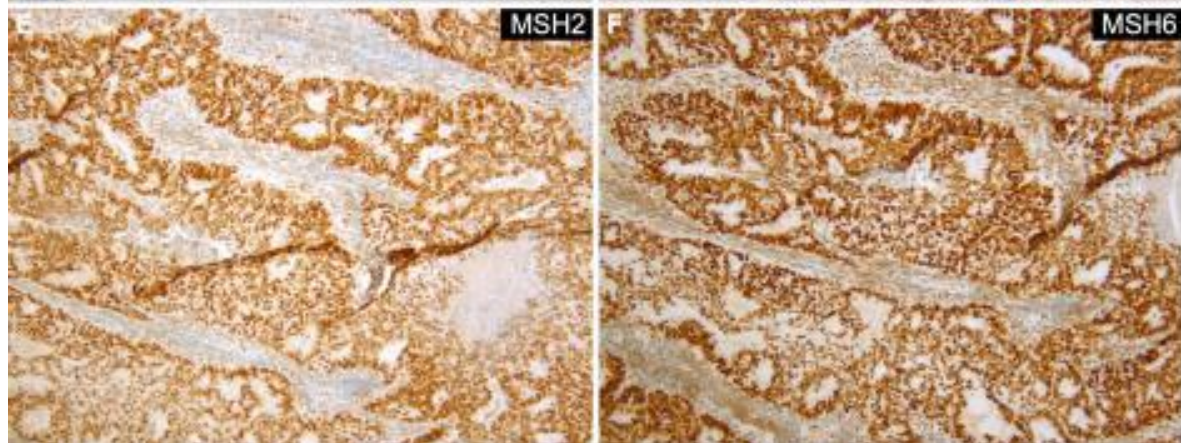
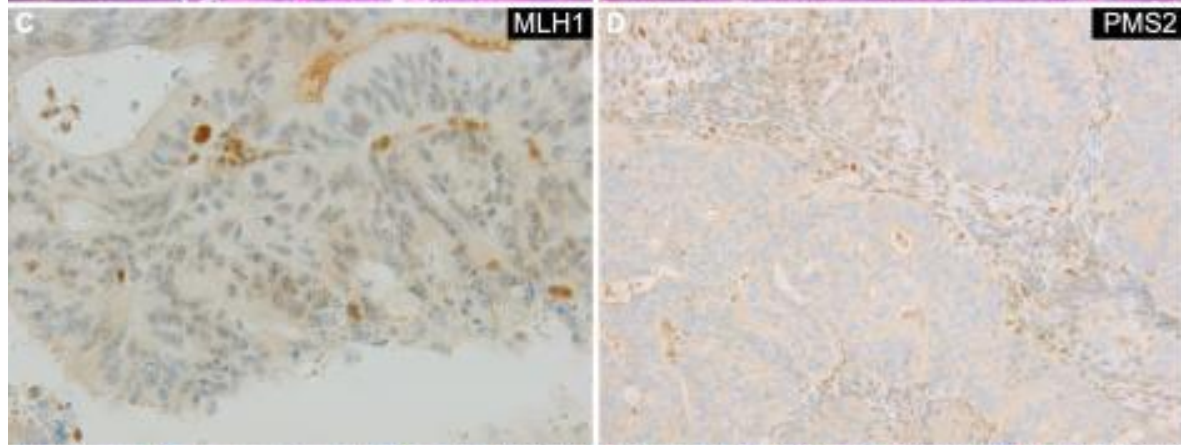


Histologie : Adénocarcinome endométrioïde de bas grade

IHC : MLH1 : marquage nucléaire ponctué

PMS2 - MSH2 + MSH6 +

PCR : Instabilité microsatellitaire





Orientation vers une consultation d'oncogénétique selon le profil dMMR-IHC

	MHL1/PMS2 (n=16)	MSH2/MSH6 (n=1)	PMS2 (n=4)	MSH6 (n=3)
Oui	7	-	1	2
Non	9	1	3	1

→ **58% des patientes dMMR-IHC/MSI sans consultation d'oncogénétique**

Introduction

But du travail

Matériel et Méthodes

Résultats

Conclusion

Devenir des patientes sans consultation d'oncogénétique initiale (n=14)

	MLH1/PMS2 (n=9)	MSH2/MSH6 (n=1)	PMS2 (n=3)	MSH6 (n=1)
Décès précoce	1	-	1	-
Refus de la patiente	1	-	1	1
Nouveau contact + /- Bio Mol	7	1	1	-

Recherche d'hyperméthylation en cours

Introduction

But du travail

Matériel et Méthodes

Résultats

Conclusion

Orientation vers une consultation d'oncogénétique selon le profil de perte de perte d'expression des protéines MMR des patientes MSI/dMMR

	MHL1/PMS2 (n=16)	MSH2/MSH6 (n=1)	PMS2 (n=4)	MSH6 (n=3)
Orientation vers une consultation d'oncogénétique	7	-	1	2
Recherche d'hyperméthylation du promoteur de MLH1	Présence de 7 hyperméthylation du promoteur de MLH1	-	-	-
Mutations germinales	-	-	Pas de mutation objectivée	2 mutations germinales de MSH6 : Sd de Lynch

- Parmi l'effectif total : 2,5 % (2/84)
- Parmi les patientes MSI/dMMR : 8,3 % (2/24)

Introduction

But du
travail

Matériel et
Méthodes

Résultats

Conclusion

Statut MMR tumoral de notre série

- Données anatomo-cliniques idem littérature
- Excellente concordance IHC/BM
- Expression IHC « complexe » fréquente !
 - 12 % cas
 - 42% cas dMMR/MSI
- Orientation oncogénétique à optimiser !
- Recommandations INCa à suivre
 - Publications en décembre 2021
 - Session Flash Carrefour Pathologie vendredi 20/10 à 14h