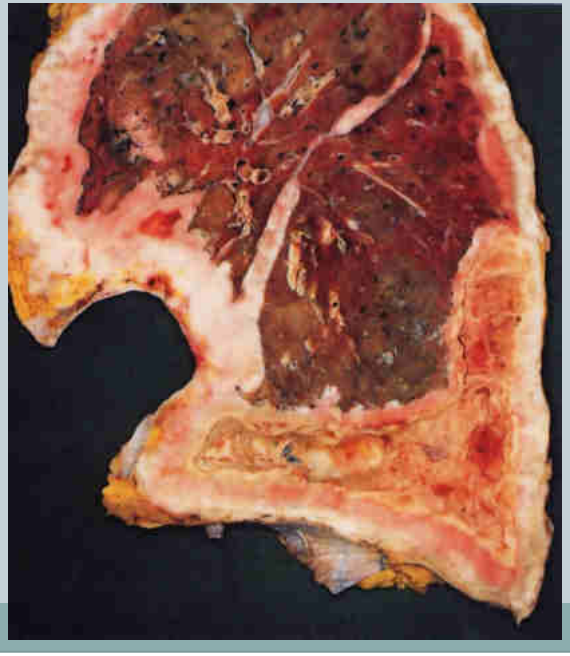
Symposium SFCC
6 novembre 2018

NOUVEAUX MARQUEURS EN PATHOLOGIE MÉSOTHÉLIALE : QUAND LES UTILISER ? COMMENT LES INTERPRÉTER ?

Professeur Marie Brevet
Institut de pathologie multisite des Hospices civils de Lyon
CHU Lyon

Carrefour Pathologie 2018
5 au 8 novembre
Palais des Congrès Paris

Les mésothéliomes malins diffus (MMD) pleuraux et péritonéaux



Contexte

- Diagnostic difficile !
  - Difficulté d'affirmer l'origine mésothéliale des cellules
  - Difficulté d'affirmer la malignité

Nouveaux biomarqueurs

- Biomarqueurs validés :
  - Immunohistochimie BAP 1
  - FISH P16

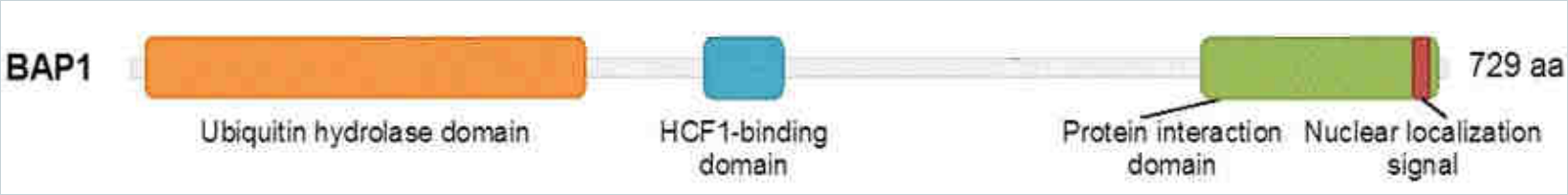
- Biomarqueurs en développement
  - Immunohistochimie GATA 3
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

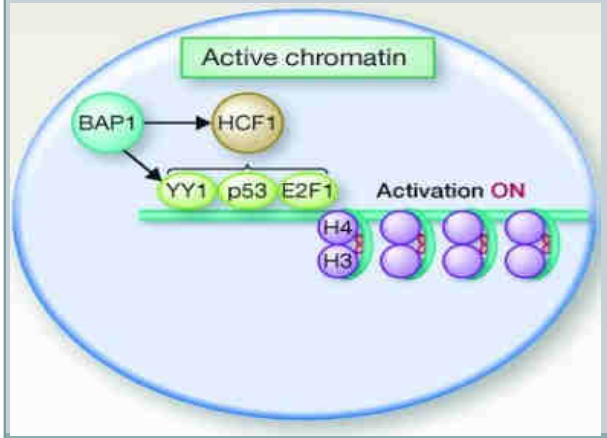
Nouveaux biomarqueurs

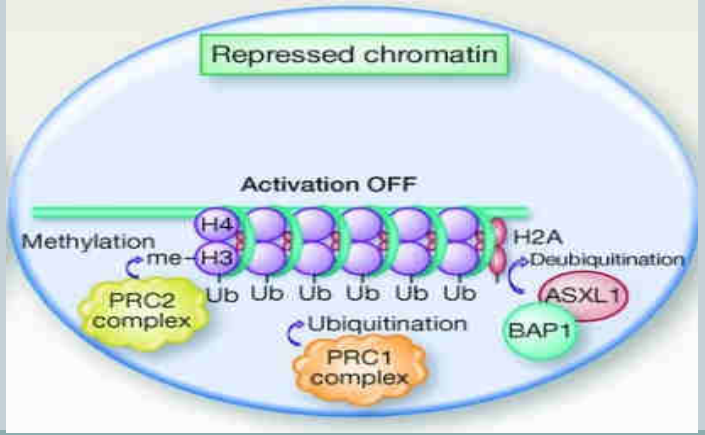
- Biomarqueurs validés :
  - Immuohistochimie BAP 1
  - FISH P16

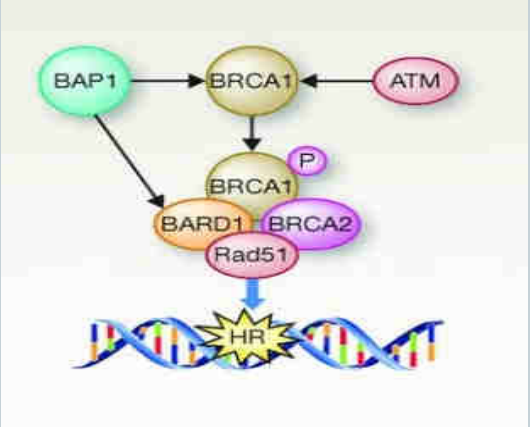
- Biomarqueurs en développement
  - Immunohistochimie GATA 3
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

Fonctions de BAP1









Ventii et al, *Cancer Res* 2008; Eletr et al, *Ladanyi M, CCR 2012 ; FEBS Lett* 2013; Yu et al, *PNAS USA* 2014

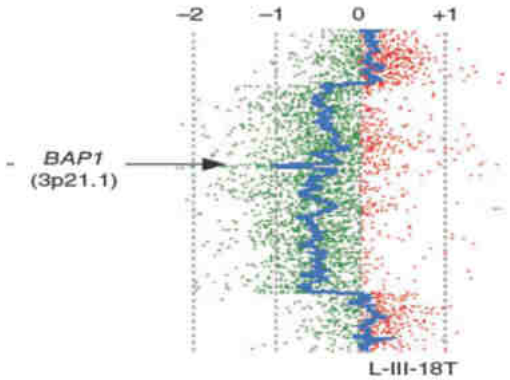
The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma

Matthe
Richar
Rongla

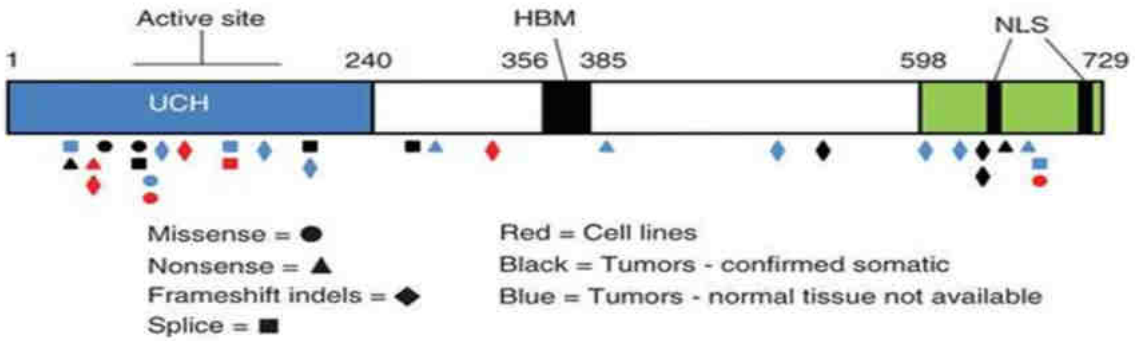
Germline *BAP1* mutations predispose to malignant mesothelioma

Joseph R. Testa[1,*], **Mitchell Cheung**[1], **Jianming Pei**[1], **Jennifer E. Below**[2], **Yinfei Tan**[1], **Eleonora Sementino**[1], **Nancy J. Cox**[2,3], **A. Umran Dogan**[4,5], **Harvey I. Pass**[6], **Sandra Trusa**[6], **Mary Hesdorffer**[7], **Masaki Nasu**[8,9], **Amy Powers**[8], **Zeyana Rivera**[8,9], **Sabahattin Comertpay**[8,9], **Mika Tanji**[8,9], **Giovanni Gaudino**[8], **Haining Yang**[8,10], and **Michele Carbone**[8,*]

Nat Genets 2011

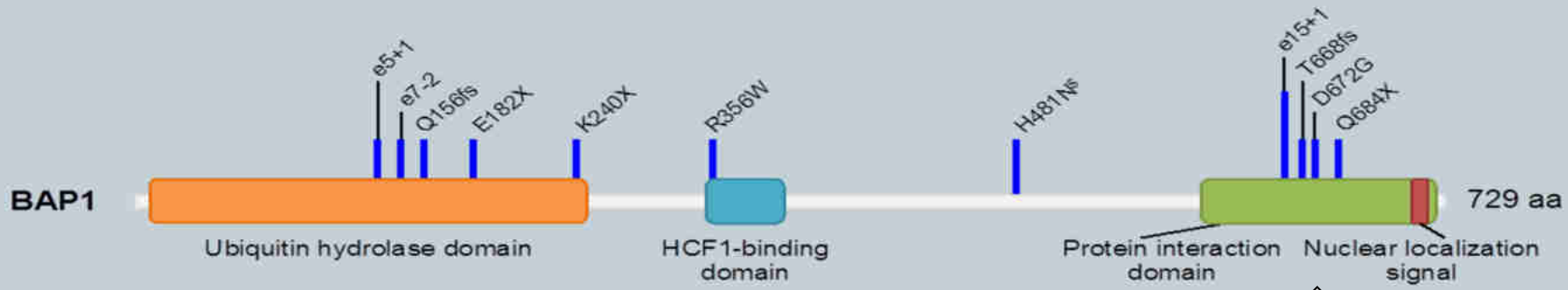


Testa et al, Nat Genetics, 2011



Bott et al, Nat Genetics, 2011

23-36% des patients ont une mutation de BAP1



Domaine catalytique

Site de localisation nucléaire (NLS)

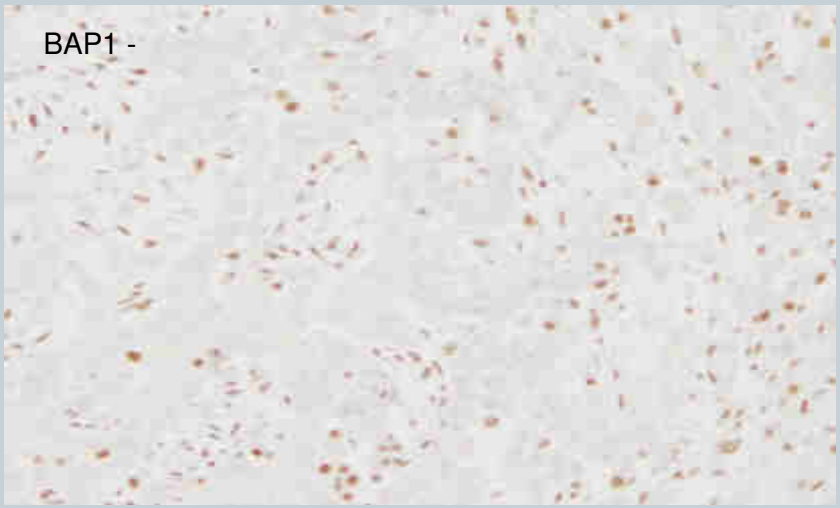
Les barres bleues sont corrélées avec la fréquence des mutations observées

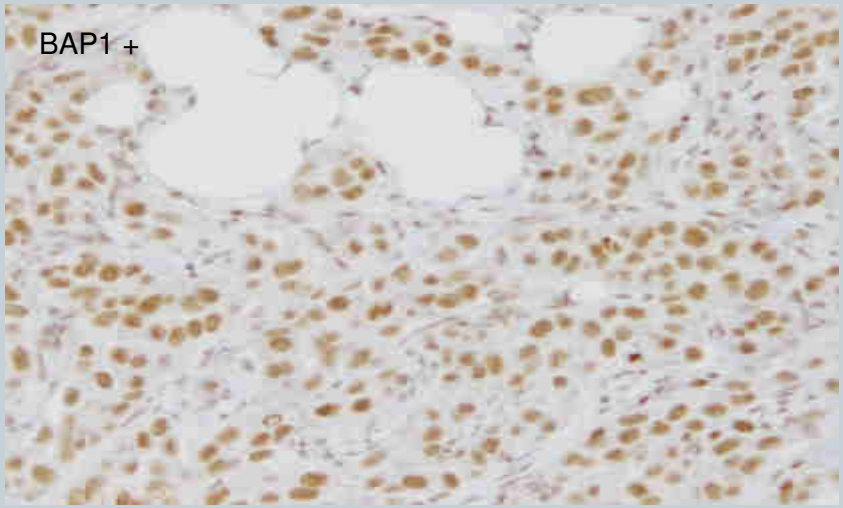
$ mutation qui ne perturbe pas la fonction de la protéine ni sa localisation basé sur SIFT et POLYPHEN

Bueno et al, *Nat Genet* 2016; Guo et al, *Cancer Res* 2015, Leblay et al, JTO 2017

57-64% des mésothéliomes ont une perte de l'expression nucléaire de BAP1

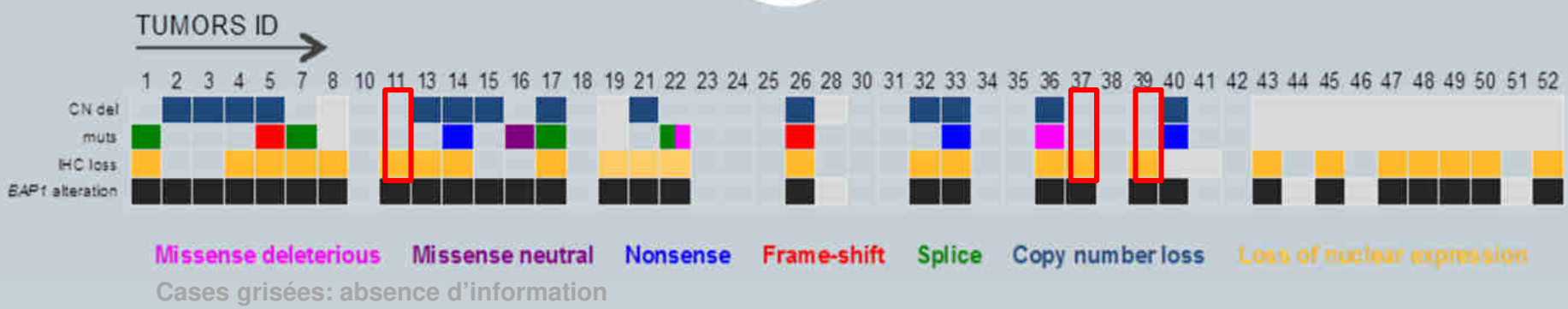
- Perte d'expression de BAP1 = perte de l'activité suppresseur de tumeur de *BAP1* chez ces patients





Nasu et al. JTO 2015, Leblay et al, JTO 2017; Jaouen et al, Ann Pathol 2016 ; Chirac et al, Human Pathol 2016 ; Leblay et al, J Thoracic Oncol 2017 ; Althakfi et al, en cours de finalisation

Perte d'expression de BAP1 expliquée par la perte de copie du gène et/ou la présence de mutations



Dans la majorité des cas, l'immunohistochimie BAP1 révèle une anomalie moléculaire du gène BAP1

Leblay et al, J Thoracic Oncol 2017

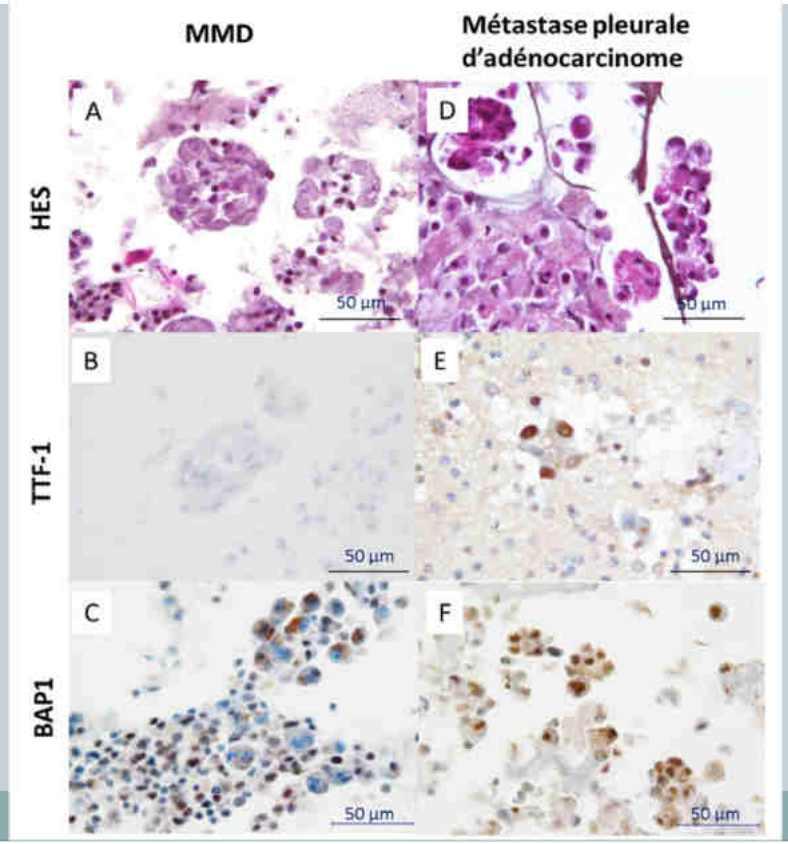
BAP1 : intérêt n°1

LA PERTE D'EXPRESSION DE BAP1 EST SPÉCIFIQUE DES MÉSOTHÉLIOMES

Sb/Sp de la perte d'expression de BAP1

- **MMD pleuraux**
  - 26 MMD : biopsie pleurale + cytologie pleurale
  - 23 adénocarcinomes du poumon: biopsie pleurale + cytologie pleurale
- **MMD péritonéaux**
  - 48 MMD: biopsie péritonéale + cytologie péritonéale
  - 71 carcinomes d'origine colique et ovarienne: biopsie péritonéale + cytologie péritonéale
  - 5 cytologies péritonéales réactionnelles

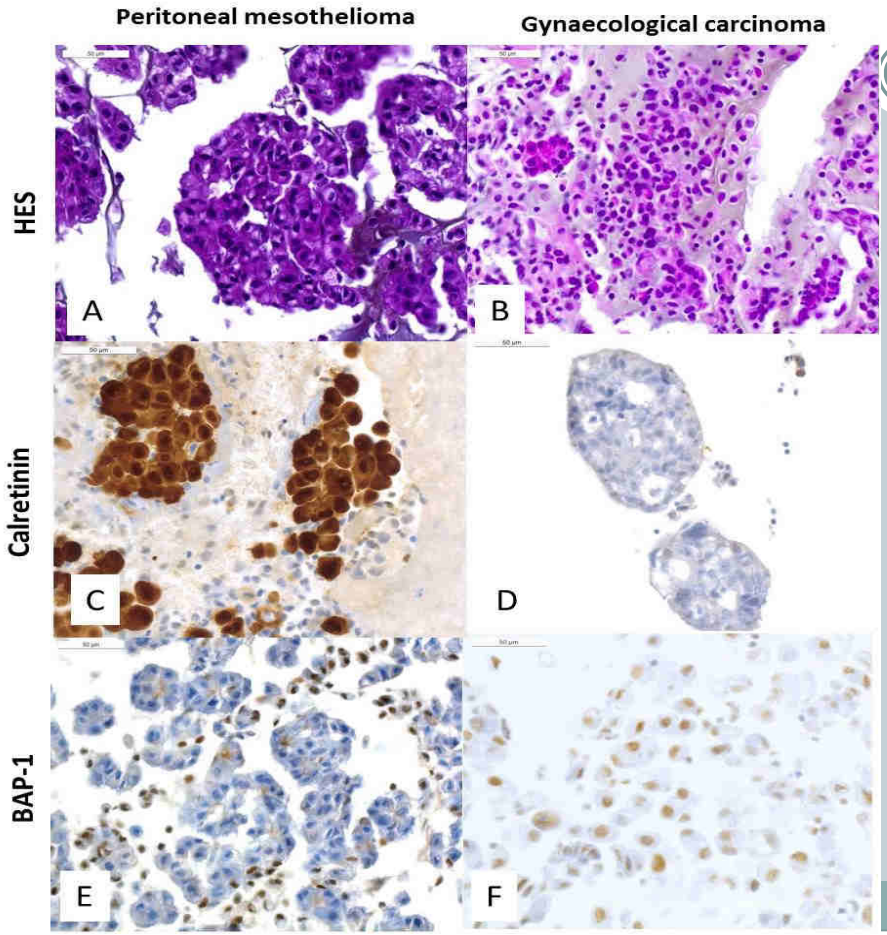
Expression de BAP1 dans les MMD pleuraux



L'expression de BAP1 doit être nucléaire
Lymphocytes = témoins positifs internes

Jaouen et al, Ann Pathol 2016

Expression de BAP1 dans les MMD péritonéaux



L'expression de BAP1 doit être nucléaire
Lymphocytes = témoins positifs internes

Althakfi W et al, en cours de finalisation

Caractéristiques de l'IHC BAP1 pour le diagnostic de MMD pleural et péritonéal versus adénocarcinome

MMD pleural	Sensibilité (diagnostic positif de mésothéliome)	Spécificité (diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome)
Immunocytochimie	53,5%	94%
Immunohistochimie	48%	95%

MMD péritonéal	Sensibilité (diagnostic positif de mésothéliome)	Spécificité (diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome)
Immunocytochimie	56,3%	100%
Immunohistochimie	56,3%	100%

- IHC BAP1:
  - Très spécifique pour affirmer le diagnostic de MMD
  - Peu sensible

Human Pathology (2018) 79, 122–126

ELSEVIER

Human PATHOLOGY

www.elsevier.com/locate/humpath

Original contribution

The diagnostic role of BAP1 in serous effusions☆,☆☆

Ben Davidson MD, PhD[a,b,*], Martin Tötsch MD[c], Jeremias Wohlschlaeger MD, PhD[d], Thomas Hager MD[d], Maurizio Pinamonti MD[e]

[a]*Department of Pathology, Oslo University Hospital, Norwegian Radium Hospital, N-0310 Oslo, Norway*
[b]*Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, N-0316 Oslo, Norway*
[c]*Institute of Cytology, Medical University of Graz, A-8036 Graz, Austria*
[d]*Department of Pathology, University Hospital Essen, Essen, Germany*
[e]*Unit of Pathology, Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Trieste 34151, Italy*

Received 20 March 2018; revised 4 May 2018; accepted 20 May 2018

Keywords:
BAP1;
Malignant mesothelioma;
Carcinoma;
Effusions;
Immunohistochemistry;
Diagnosis

Summary The aim of this study was to analyze the diagnostic role of BAP1 in effusion cytology. Effusions (n = 258), consisting of 53 malignant mesotheliomas and 205 other cancers, the majority carcinomas (62 breast, 60 ovarian, 31 lung, 51 carcinomas of other origin, 1 melanoma), were analyzed for BAP1 expression using immunohistochemistry. BAP1 was lost in 46 (87%) mesotheliomas compared with 4 (2%) of 205 other cancers ($P < .001$), resulting in sensitivity and specificity of 87% and 98%, respectively. There was no significant difference between peritoneal (n = 14) and pleural (n = 39) mesotheliomas. The 4 carcinomas with loss of BAP1 included 1 ovarian, 1 breast, 1 uterine cervical, and 1 gastric carcinoma. The present study supports the role of BAP1 as a highly sensitive and specific marker for malignant mesothelioma in serous effusions and argues for inclusion of this test in all specimens in which this diagnosis is considered.
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

BAP1 : intérêt n°2

LA PERTE D'EXPRESSION DE BAP1 EST SPÉCIFIQUE DE LA MALIGNITÉ

BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations

Marta Cigognetti[1], Silvia Lonardi[1], Simona Fisogni[1], Piera Balzarini[1], Vilma Pellegrini[1],

BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH to Separate Benign From Malignant Mesothelial Proliferations

Brandon S. Sheffield, MD, Harry C. Hwang, MD,† Anna F. Lee, MD,‡ Kim Thompson, HT, ASCP, QIHC,† Stephanie Rodriguez, HT, MB, ASCP,† Christopher H. Tse, MBBS,† Allen M. Gown, MD,† and Andrew Churg, MD**

Am J Surg Pathol • Volume 39, Number 7, July 2015 *BAP-1, p16 FISH, and Mesothelioma*

TABLE 3. Test Characteristics of BAP1 IHC or p16 FISH Compared With Other Proposed Panels*

Panel	BAP1 IHC or p16 FISH	EMA or p53 IHC	EMA and p53 IHC	IMP3 and GLUT1 IHC†	p53 and IMP3 and GLUT1 IHC‡	EMA and IMP3 and GLUT1 IHC‡
n	61	76	76	78	73	76
Benign	0/37	24/48	6/48	2/48	2/45	1/46
Malignant	14/24	18/28	7/28	13/30	10/28	6/30
Sensitivity (95% CI) (%)	58 (46-71)	64 (54-75)	25 (15-35)	43 (32-54)	36 (25-47)	20 (11-29)
Specificity (95% CI) (%)	100 (100-100)	50 (39-61)	88 (80-95)	96 (91-100)	96 (91-100)	98 (95-100)

Sheffield BS, AJSP 2015 ; Cigognetti M, Mod Pathol 2015

Caractéristiques de l'IHC BAP1 pour le diagnostic de MMD pleural et péritonéal versus hyperplasie mésothéliale réactionnelle

MMD péritonéal	Sensibilité (diagnostic positif de mésothéliome)	Spécificité (diagnostic différentiel avec une hyperplasie réactionnelle)
Immunocytochimie	22%	100%

- IHC BAP1:
  - Très spécifique pour affirmer le diagnostic de malignité
  - Peu sensible

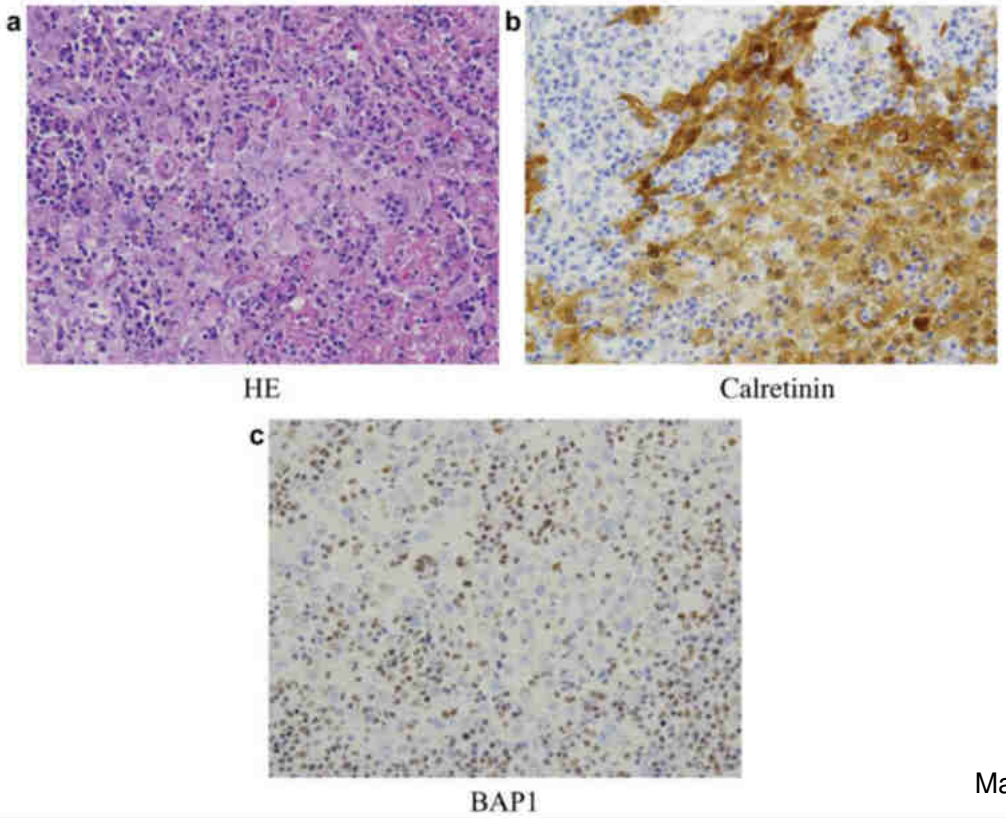
Table 3. Frequency of BAP1 Loss by Immunohistochemistry in Benign Reactions

Source, y	BAP1 Loss in Benign Reactions, No. (%)
Sheffield et al,[39] 2015 and Churg (unpublished data, June 2015)	0/53 (0)
Galateau-Salle (unpublished data, June 2015)	0/23 (0)
Cigognetti et al,[38] 2015	0/25 (0)

Abbreviation: BAP1, BRCA1-associated protein 1.

Jaouen et al, Ann Pathol 2016 ; Churg A, Arch pathol lab Med 2015 ;

Case report : Mésothéliome lymphohistiocytoïde



Matsubara T, Anticancer res 2017

BAP1 : intérêt n°3

PERTE D'EXPRESSION/MUTATION DE BAP1

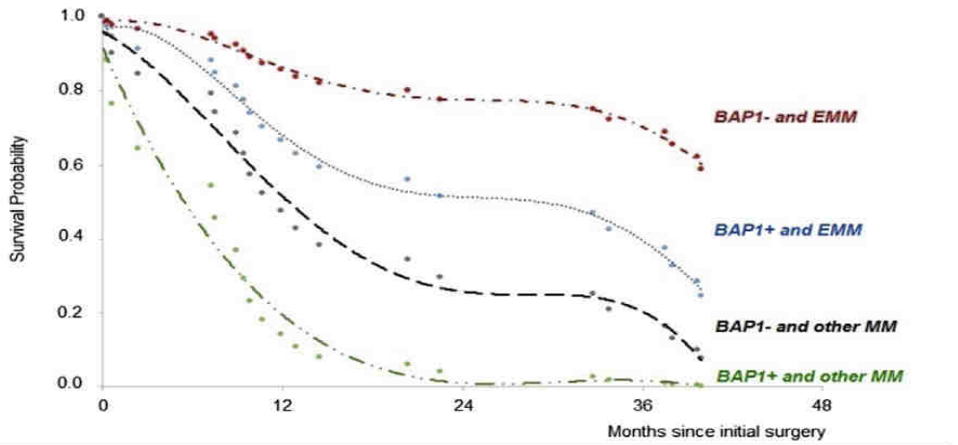
=

FACTEUR DE BON PRONOSTIQUE

La **perte de l'expression nucléaire de BAP1** et le type histologique sont des facteurs pronostiques indépendants

Analyse multivariée de la survie
Cox proportional hazard regress

Variable		p-value	HR [95% CI]
Sex		p=0.26	
	Male		1.8 [0.63; 5.30]
	Female		1
Age		p=0.96	
	<60 years		1
	≥60 years		0.98 [0.38; 2.51]
Histology		**p=0.0046**	
	Epithelioid		1
	Non epithelioid		7.7 [1.87; 31.58]
BAP1		**p=0.016**	
	Loss of expression		0.27 [0.09; 0.79]
	Expression		1



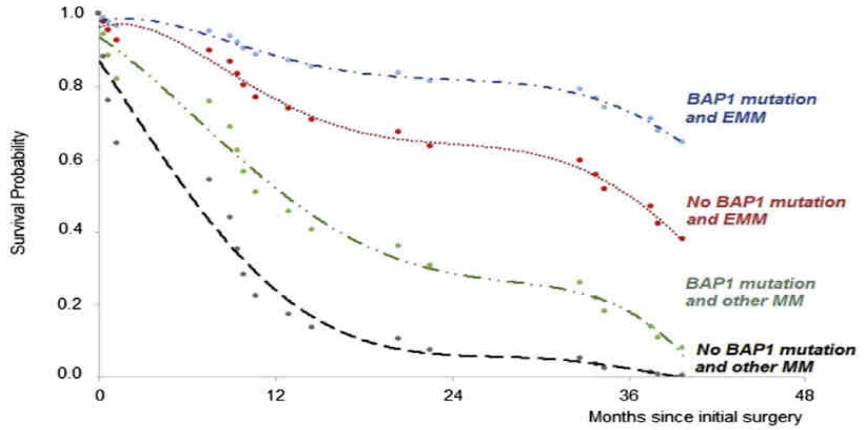
	Patients at risk	Median survival	1 yr-survival [CI95%]	2 yrs-survival [CI95%]	3 yrs-survival [CI95%]
BAP1- and EMM	21	>40 mos	86% [73%; 100%]	78% [62%; 97%]	72% [55%; 95%]
BAP1+ and EMM	21	32.7 mos	66% [47%; 92%]	51% [31%; 84%]	42% [23%; 78%]
BAP1- and other MM	21	11.9 mos	47% [15%; 100%]	29% [5%; 100%]	21% [2%; 100%]
BAP1+ and other MM	21	7.5 mos	14% [0%; 100%]	4% [0%; 100%]	2% [0%; 100%]

Leblay et al, J Thoracic Oncol 2017

La **présence de mutations de BAP1** est également un facteur pronostique indépendant

Analyse multivariée de la survie
Cox proportional hazard regress

Variable	p-value	HR [95% CI]
Sex	p=0.12	
Male		2.5 [0.80; 7.64]
Female		1
Age	p=0.81	
<60 years		1
≥60 years		1.12 [0.43; 2.90]
Histology	**p=0.0002**	
Epithelioid		1
Non epithelioid		9.54 [2.87; 31.67]
BAP1	**p=0.04**	
Mutation		0.27 [0.07; 0.96]
No mutation		1



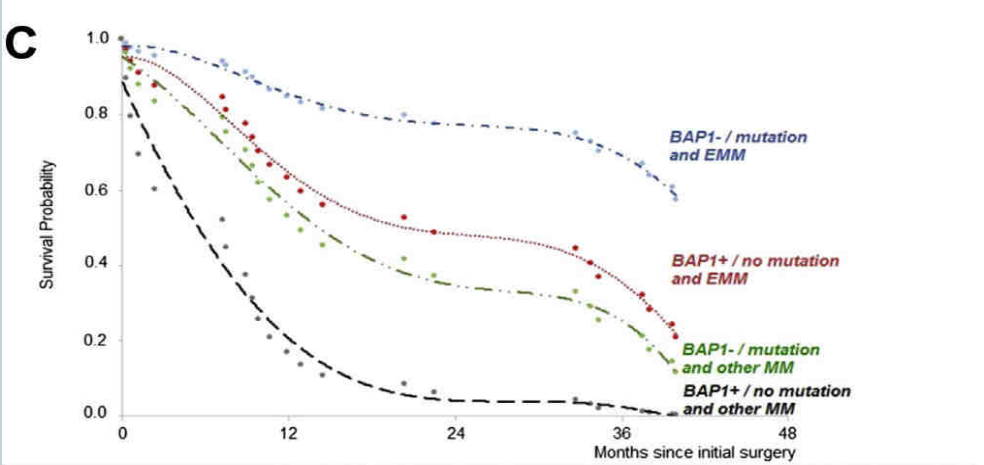
	Patients at risk	Median survival	1 yr-survival [CI95%]	2 yrs-survival [CI95%]	3 yrs-survival [CI95%]
Mutation and EMM	19	>40 mos	89% [77%; 100%]	81% [65%; 100%]	74% [55%; 100%]
No mutation and EMM	19	37.5 mos	77% [61%; 96%]	63% [45%; 89%]	52% [32%; 81%]
Mutation and other MM	19	12.9 mos	51% [22%; 100%]	31% [7%; 100%]	18% [2%; 100%]
No mutation and other MM	19	8.9 mos	22% [4%; 100%]	7% [0%; 100%]	2% [0%; 100%]

Leblay et al, J Thoracic Oncol 2017

Mutation et/ou expression de BAP1 et effet sur la survie des patients

Analyse multivariée de la survie
Cox proportional hazard regress

Variable	p-value	HR [95% CI]
Sex	p=0.22	
Male		1.86 [0.68; 5.07]
Female		1
Age	p=0.87	
<60 years		1
≥60 years		1.08 [0.44; 2.64]
Histology	**p=0.002**	
Epithelioid		1
Non epithelioid		5.61 [1.88; 16.70]
BAP1	**p=0.007**	
Mutation or loss expression		0.24 [0.08; 0.69]
No mutation and expression		1



	Patients at risk	Median survival	1 yr-survival [CI95%]	2 yrs-survival [CI95%]	3 yrs-survival [CI95%]
BAP1- / mutation; EMM	23	>40 mos	85% [73%; 98%]	77% [62%; 96%]	70% [53%; 92%]
BAP1+/ no mutation; EMM	23	22.5 mos	63% [44%; 89%]	48% [29%; 80%]	37% [18%; 73%]
BAP1- / mutation; other MM	23	12.9 mos	53% [25%; 100%]	37% [12%; 100%]	25% [5%; 100%]
BAP1+/ no mutation; other MM	23	7.5 mos	17% [3%; 95%]	6% [0%; 87%]	2% [0%; 95%]

Leblay et al, J Thoracic Oncol 2017

BAP1 : intérêt n°4

PERTE D'EXPRESSION DE BAP1

=

POSSIBLE MUTATION GERMINALE

Savoir orienter le clinicien si contexte familial de mésothéliome
Conseil génétique

Le syndrome BAP1

SHORT REPORT

Germline *BAP1* mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers

Mohamed H Abdel-Rahman,[1,2] Robert Pilarski,[2] Colleen M Cebulla,[1] James B Massengill,[1] Benjamin N Christopher,[1] Getachew Boru,[1] Peter Hovland,[3] Frederick H Davidorf[1]

J Med Genet 2011

VOLUME 30 · NUMBER 32 · NOVEMBER 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Toward an Improved Definition of the Tumor Spectrum Associated With *BAP1* Germline Mutations

phenotypic range.[10] To clarify the *BAP1*-related tumor spectrum, we

J Clin Oncol 2012

BAP1 and cancer

Michele Carbone, Haining Yang, Harvey I. Pass, Thomas Krausz, Joseph R. Testa and Giovanni Gaudino

ith US rates in the general population*

Tumour	N total	N cases	Refs	% (95% CI‡)	Age at diagnosis			US statistics	
					N age known	Range (years)	Mean (standard deviation) (years)	Incidence per 100,000 per year	Median age (years)
Malignant mesothelioma	76	22	6,10,14, 16,19	28.95 (19.96–39.96)	22	37–85	55.2 (15.5)	0.1–1	74
Uveal melanoma	76	21	6,7,10,12, 16,19	27.63 (18.84–38.37)	20	18–72	52.8 (12.8)	0.6	56
Cutaneous melanoma	76	11	10,12,16, 19	14.47 (7.79–24.84)	10	21–57	41.7 (10.0)	21.9	61
Lung cancer	76	5	12,16,19	6.58 (2.45–15.34)	4	46–57	52.0 (5.35)	64.5	70
Breast cancer	43	4	6,12,19	9.30 (3.68–21.16)	3	37–75	51.7 (20.4)	124.3	61
Ovarian cancer	43	2	6,16	4.65 (1.28–15.45)	2	59–69	64.0 (7.1)	12.7	63
Renal carcinoma	76	2	6,12	2.63 (0.72–9.09)	2	46–57	51.5 (7.8)	15.1	64
Non-melanoma skin cancer	76	2	6	2.63 (0.72–9.09)	0	NA	NA	NA	NA
Meningioma	76	1	16	NA	1	NA	59	3	NA
Cholangiocarcinoma	76	1	12	NA	1	NA	47	<1	Seventies
Leiomyosarcoma	76	1	6	NA	1	NA	33	<1	Forties
Neuroendocrine tumours	76	1	16	NA	1	NA	52	4.4–6.5	NA
Pancreatic cancer	76	1	6	NA	1	NA	72	12.3	71
Paraganglioma	76	1	19	NA	1	NA	42	0.2–0.8	Twenties to forties
Malignant fibrous histiocytoma	76	1	19	NA	1	NA	45	[illegible]	Fifties to sixties

Carbone M, Nat Rev 2013

Disponibilité de ces nouveaux biomarqueurs ?

- Immunohistochimie BAP1 :
  - Disponible dans tous les services ACP en 24h/48h
  - Spécifique pour le diagnostic de mésothéliome / la malignité d'une prolifération mésothéliale

Nouveaux biomarqueurs

- Biomarqueurs validés :
  - Immunohistochimie BAP 1
  - FISH P16

- Biomarqueurs en développement
  - Immunohistochimie GATA 3
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

FISH p16

- Le gène CDKN2A/p16

Situé en région 9p21

❑ **Rôle :**

Gène suppresseur de tumeur

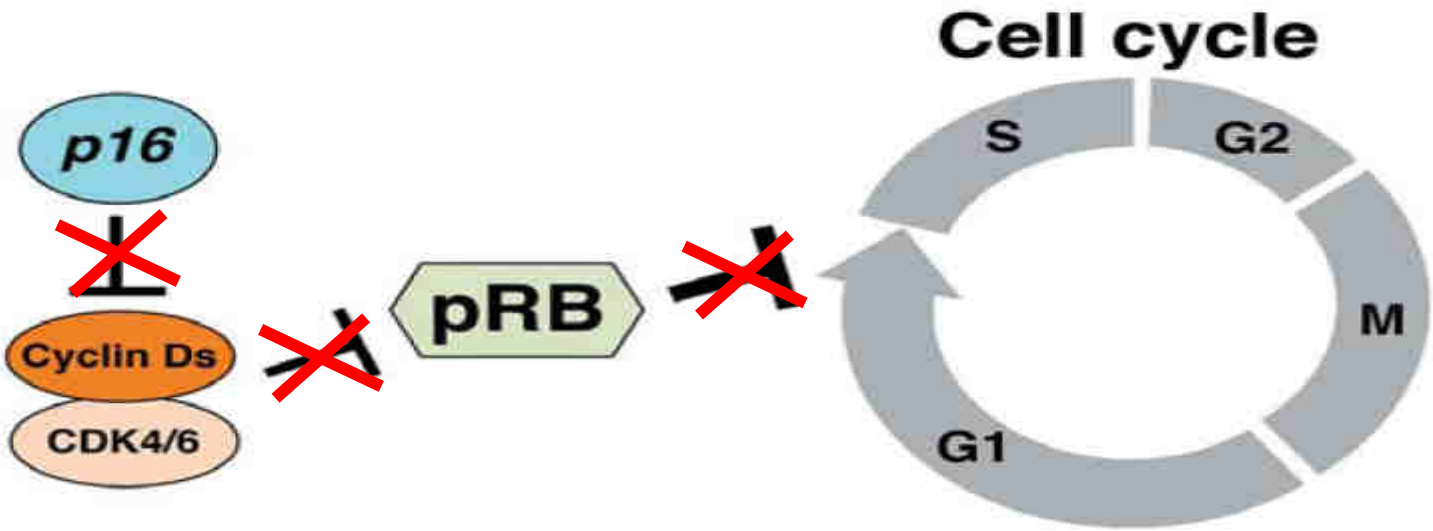
Code la protéine $p16^{INK4a}$ = inhibiteur des kinases régulant le cycle cellulaire

Inactivation du Rétinoblastome et arrêt du cycle cellulaire

❑ **Anomalies dans le mésothéliome malin :**

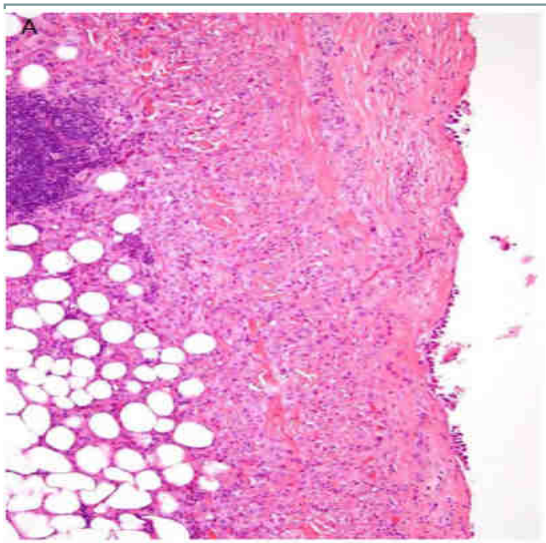
Région 9p21 délétée dans 32 à 90% des cas selon les séries

Pas de mutation de CDKN2A



Progression du cycle cellulaire

Kotake Y, Anticancer Res; 2015



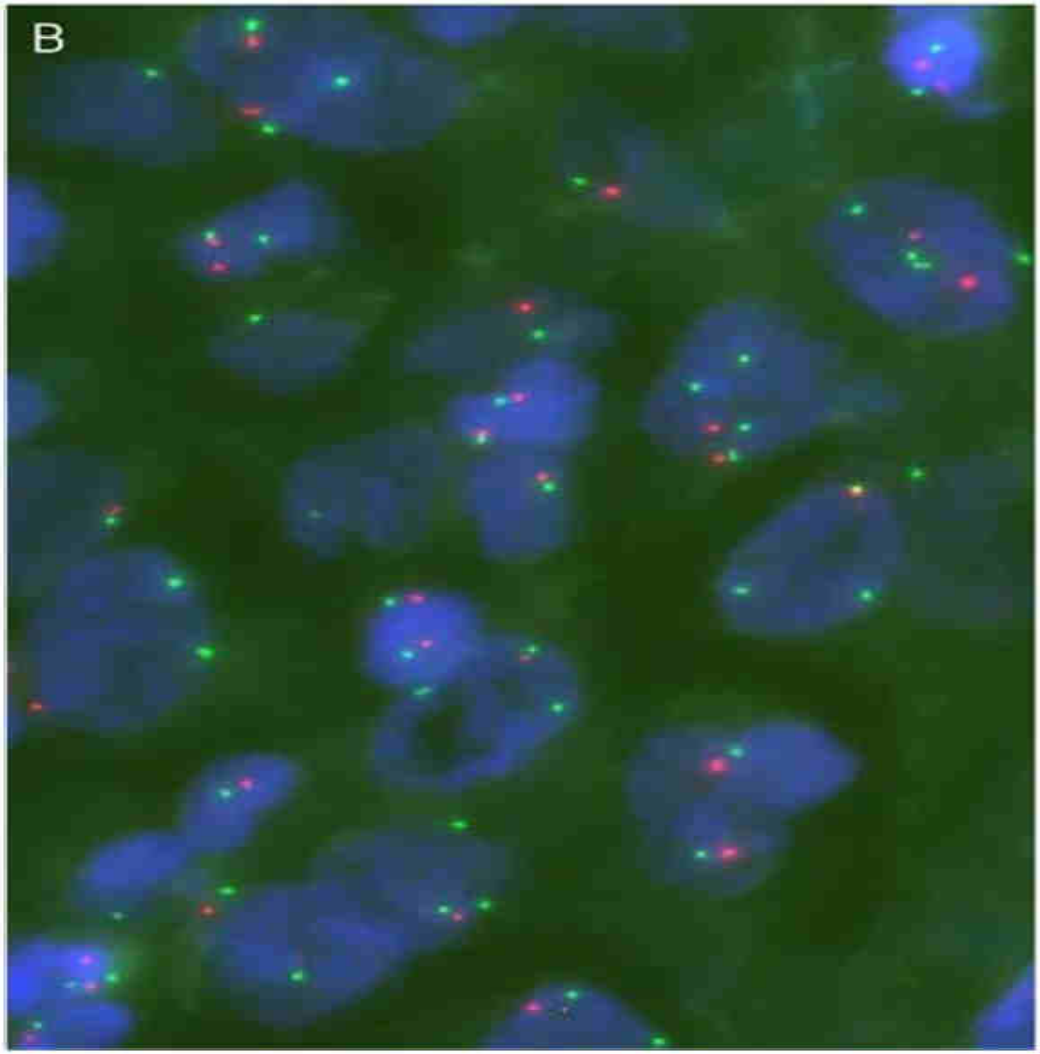
Signal normal en FISH :

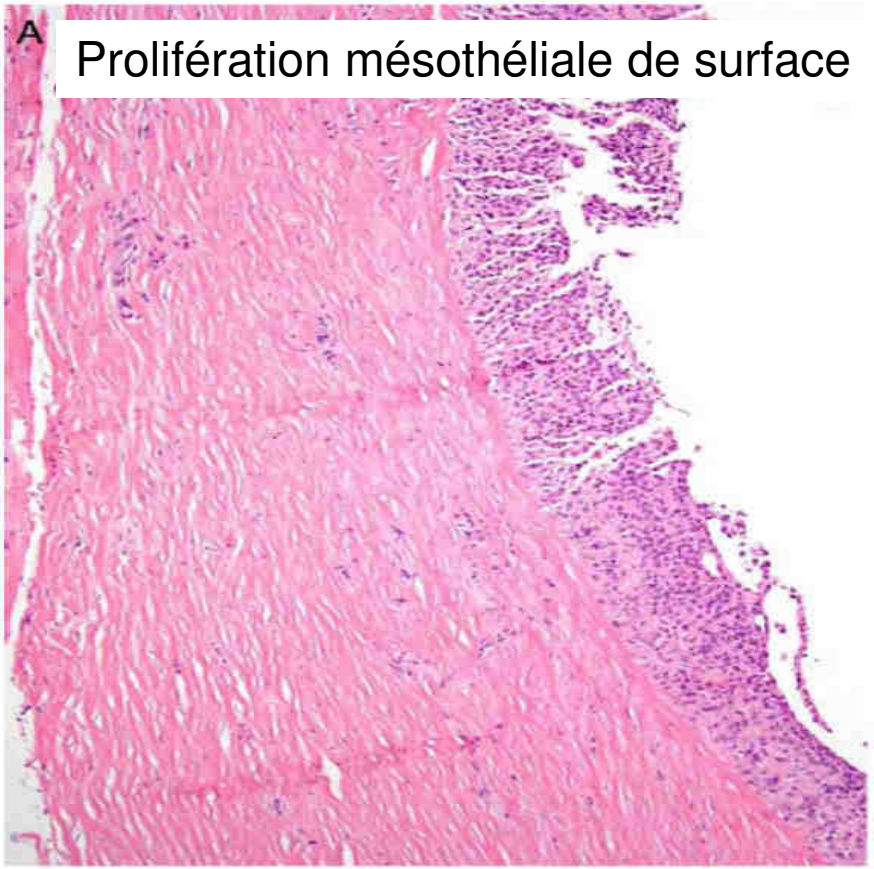
2 verts

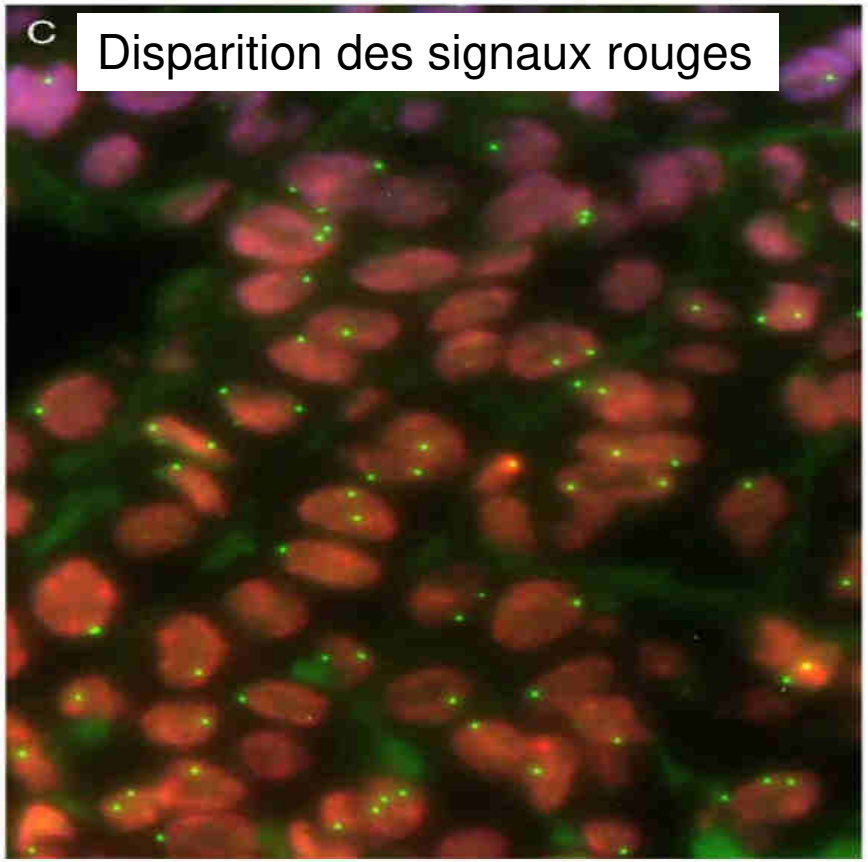
2 rouges

FISH = Fluorescent in situ hybridation

Hwang H, AJSP 2014







La perte homozygote de CDKN2A dans une prolifération mésothéliale de surface permet de s'orienter vers un mésothéliome malin

Hwang H, AJSP 2014

Revue de la littérature

- Spécificité de la perte homozygote de p16

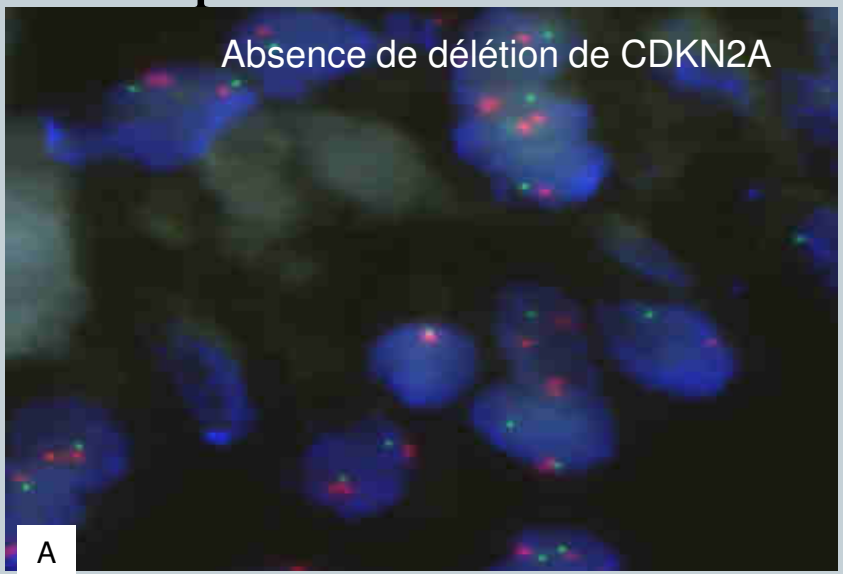
Table 1. Sensitivity of p16 Fluorescence In Situ Hybridization for Homozygous Deletions by Mesothelioma Type and Site and in Benign Reactions[a]

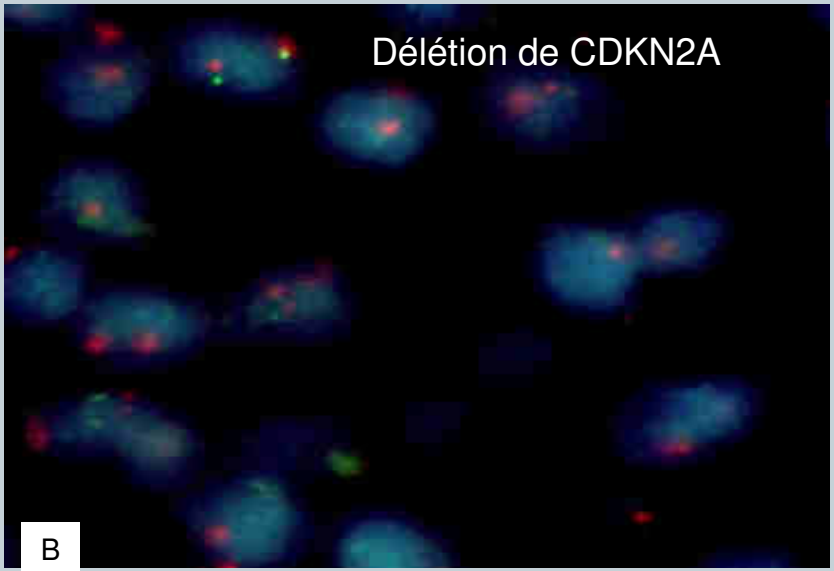
Source, y	Mesothelioma Morphology	Pleural, No. (%)	Peritoneal, No. (%)	Benign Reactions, No. (%)
Illei et al,[26] 2003[b]	Epithelial	6/7 (86% not broken done by site)		0/19 (0)
Chiosea et al,[27] 2008[c]	Epithelial	35/52 (67)	5/10 (25)	0/40 (0)
Monaco et al,[9] 2011[d]	Epithelial	19/27 (70)	21/41 (51)	0/70 (0)
Krasinskas et al,[25] 2010	Epithelial		9/25 (36)	
Chung et al,[29] 2010	Epithelial	19/42 (45)		0/11 (0)
Takeda et al,[40] 2010	Epithelial	24/28 (86)[e]		
Wu et al,[41] 2013	Epithelial	10/18 (56)		0/10 ("fibrous pleuritis," 0%)
Hwang et al,[42] 2014	Epithelial	5/11 (45)	1/7 (14)	
Sheffield et al,[39] 2015	Epithelial	7/12 (58)		0/40 (0)
Ito et al,[43] 2015	Epithelial		9/19 (48)	0/30 (0)
Chung et al,[29] 2010	Mixed/sarcomatous	4/12 (33)		
Takeda et al,[40] 2010	Mixed[e]	6/7 (86)		
	Sarcomatous	5/5 (100)		
Tochigi et al,[22] 2013	Sarcomatous	26/32 (81)		
Wu et al,[41] 2013	Sarcomatous	22/22 (100)		
Sheffield et al,[39] 2015	Sarcomatous	4/8 (50)		

Churg A, Arch pathol lab Med 2015

Sur cytologie, mésothéliome péritonéal

- La délétion du gène CDKN2A (p16) est spécifique d'un processus malin





Althakfi W et al, en cours de finalisation

Disponibilité de ces nouveaux biomarqueurs ?

- Immunohistochimie BAP1 :
  - Disponible dans tous les services ACP en 24h/48h
  - Spécifique pour le diagnostic de mésothéliome / la malignité d'une prolifération mésothéliale
- FISH p16 :
  - Cible l'anomalie moléculaire
  - Pas disponible partout
  - Délai plus important
  - Perte homozygote, spécifique d'un processus malin

IHC BAP1 ou FISH p16 ?

		DMPM	PC	RMH
	Number of patients, n	48	71	5
	Histological samples, n	48	71	/
	Cytological samples, n	16	25	5
CDKN2A	Rate of successful CDKN2A FISH on cytological samples, n/total n (%)	12/16 (75)	16/25 (64)	2/5 (40)
Cellules	CDKN2A deletion on cytological sample, n/total n (%)			
	positive	2/12 (16.7)	1/16 (6.3)	0/2 (0)
	negative	10/12 (83.3)	15/16 (93.8)	2/2 (100)
BAP1	Rate of successful BAP1 ICC on cytological sample, n/total n(%)	16/16 (100)	25/25 (100)	5/5 (100)
	BAP1 expression on cytological samples, n/total n (%)			
	positive	7/16 (43.8)	25/25 (100)	5/5 (100)
	negative	9/16 (56.3)	0/25 (0)	0/5 (0)
CDKN2A	Rate of successful CDKN2A FISH on histological samples, n/total n (%)	43/48 (89,5)	47/71 (66.2)	/
Tissu	CDKN2A deletion on histological sample, n/total n (%)			
	positive	15/43 (34.8)	1/47 (2.1)	/
	negative	28/43 (65.1)	46/47 (97.9)	/
BAP1	Rate of successful BAP1 IHC on histological samples, n/total n(%)	48/48 (100)	71/71 (100)	/
	BAP1 expression on histological samples, n/total n (%)			
	positive	21/48 (43.8)	71/71 (100)	/
	negative	27/48 (56.3)	0/71 (0)	/

Althakfi W et al, en cours de finalisation

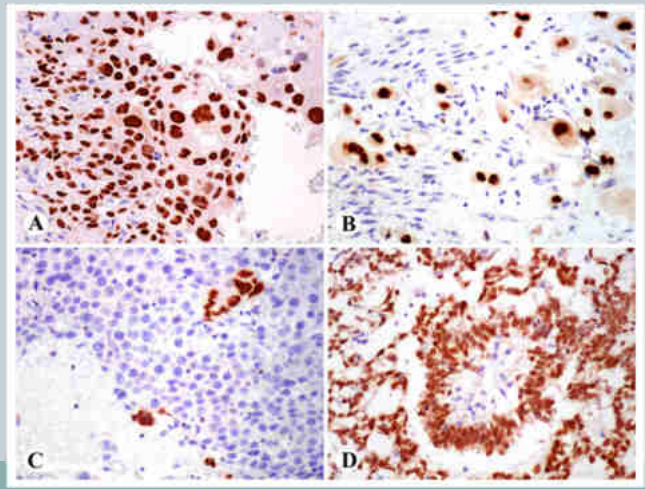
Nouveaux biomarqueurs

- Biomarqueurs validés :
  - Immuohistochimie BAP 1
  - FISH P16

- Biomarqueurs en développement
  - Immunohistochimie GATA3
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

GATA 3

- Facteur de transcription
- Expression nucléaire
- Principalement utilisé comme marqueur des cancers du sein et de la vessie



Miettinen M, AJSP 2014

Expression de GATA 3

Am J Surg Pathol. 2014 January ; 38(1): 13–22. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a0218f.

GATA 3 – A MULTISPECIFIC BUT POTENTIALLY USEFUL MARKER IN SURGICAL PATHOLOGY – A SYSTEMATIC ANALYSIS OF 2500 EPITHELIAL AND NON-EPITHELIAL TUMORS

Markku Miettinen, MD[1], Peter A. Mc. Cue, MD[2], Maarit Sarlomo-Rikala, MD[3], Janusz Rys, MD[4], Piotr Czapiewski, MD[5], Krzysztof Wazny, MD[5], Renata Langfort, MD[6], Piotr Waloszczyk, MD[7], Wojciech Biernat, MD[5], Jerzy Lasota, MD[1], and **Zengfeng Wang, PhD[1]**

Miettinen M, AJSP 2014

Expression de GATA 3

Table 1

Expression of GATA3 in 2040 epithelial neoplasms.

Tumor type	Positive/total	% positive
Adrenocortical carcinoma	3/27	(11)
Basal cell carcinoma, skin	61/62	(98)
Benign skin adnexal tumors (see text)	24/24	(100)
Breast, ductal carcinoma, primary	164/179	(92)
Breast, ductal carcinoma, metastatic	49/51	(96)
Breast, lobular carcinoma	38/38	(100)
Colon, adenocarcinoma	2/142	(1)
Endometrium, adenocarcinoma	6/89	(7)
Germ cell tumor, seminoma	0/76	
Germ cell tumor, choriocarcinoma	11/11	(100)
Germ cell tumor, endodermal sinus tumor	6/6	(100)
Germ cell tumor, pure embryonal carcinoma	0/5*	(40)
Liver, hepatocellular carcinoma	1/47	(2)
Liver, Cholangiocarcinoma	5/57	(9)
Lung, adenocarcinoma	6/71	(8)
Lung, small cell carcinoma	0/30	
Lung, carcinoid	0/11	
Small, intestine, carcinoid	0/18	
Malignant mesothelioma	37/64	(58)
Merkel cell carcinoma	0/4	

Table 3

Potential discriminatory value of GATA3 immunohistochemistry in tumor diagnosis –examples of contrasting pairs of tumors with potential morphologic mimicry.

Positive tumors	Negative tumors
Metastatic lobular carcinoma of the breast	Gastric/intestinal signet ring cell carcinoma
Metastatic ductal carcinoma	Pulmonary/gastrointestinal/ovarian carcinoma
Urothelial carcinoma	Prostate carcinoma
Squamous carcinoma of skin origin	Squamous carcinoma of pulmonary origin
Malignant mesothelioma	Pulmonary adenocarcinoma
Pancreatic adenocarcinoma	Gastrointestinal adenocarcinoma Cholangiocarcinoma
Chromophobe renal carcinoma	Clear cell renal carcinoma
Endodermal sinus tumor Choriocarcinoma	Embryonal carcinoma, Seminoma
Paraganglioma	Neuroendocrine carcinoma

Miettinen M, AJSP 2014

GATA3 et mésothéliome

The American Journal of Surgical Pathology. 41(9):1221–1225, SEP 2017
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000825, PMID: 28614203
Issn Print: 0147-5185
Publication Date: 2017/09/01

Print

GATA3 Immunohistochemistry for Distinguishing Sarcomatoid and Desmoplastic Mesothelioma From Sarcomatoid Carcinoma of the Lung

Kyra B. Berg; Andrew Churg

sarcomatoid/desmoplastic malignant mesotheliomas (N=19) : 100% d'expression diffuse et intense
sarcomatoid carcinomas of the lung (N=13) : 2/13 expression faible, hétérogène

Sensibilité = 100%, Spécificité = 85%
Une expression forte de GATA 3 permet d'orienter vers le diagnostic de mésothéliome

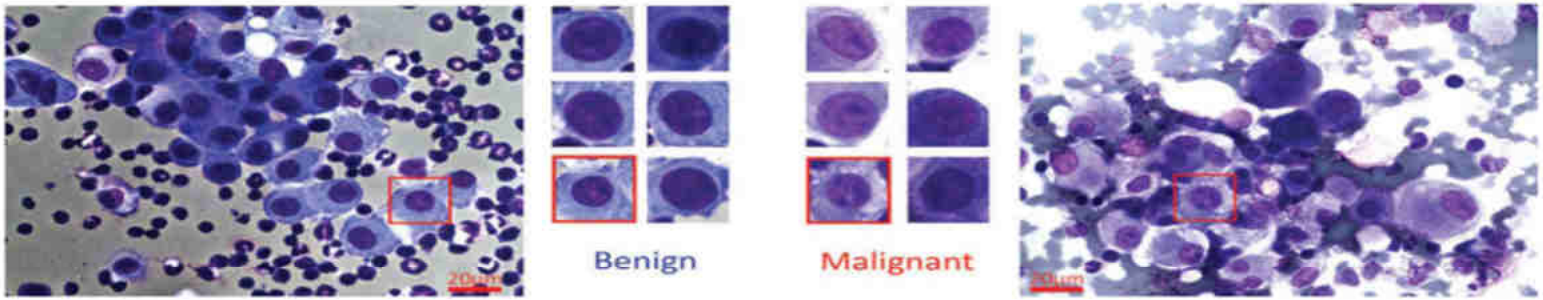
Cytologie ?

Nouveaux biomarqueurs

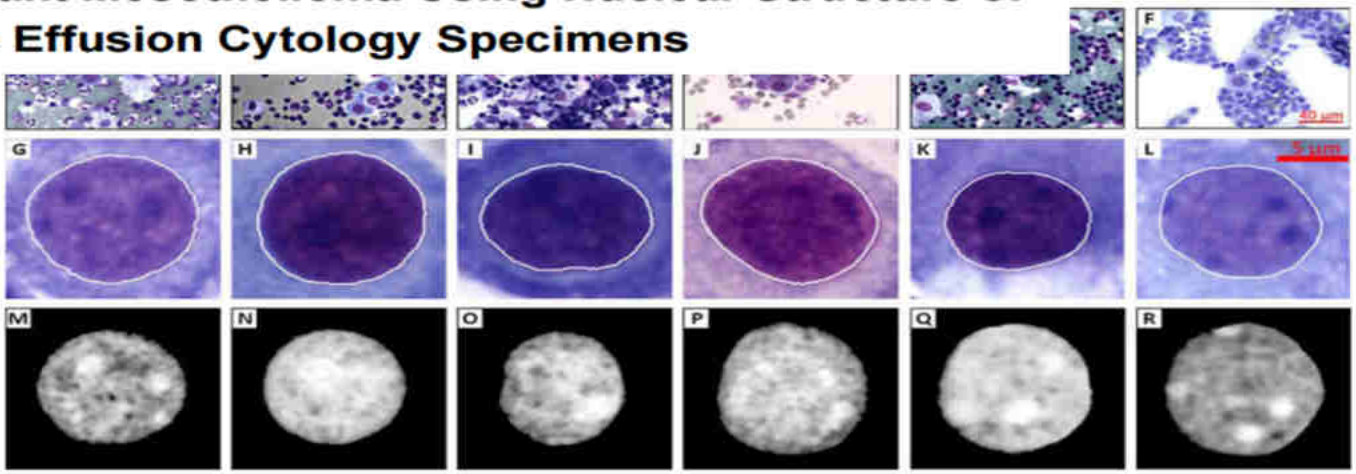
- Biomarqueurs validés :
  - Immuohistochimie BAP 1
  - FISH P16

- Biomarqueurs en développement
  - Immunohistochimie GATA3
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

Nouveaux biomarqueurs… A valider !



Detection of Malignant Mesothelioma Using Nuclear Structure of Mesothelial Cells in Effusion Cytology Specimens



Tosun et al, Cytometry 2015

Nouveaux biomarqueurs

- Biomarqueurs validés :
  - Immunohistochimie BAP 1
  - FISH P16
  - Immunohistochimie GATA3
- Biomarqueurs en développement
  - Analyse d'images
  - Panel moléculaire

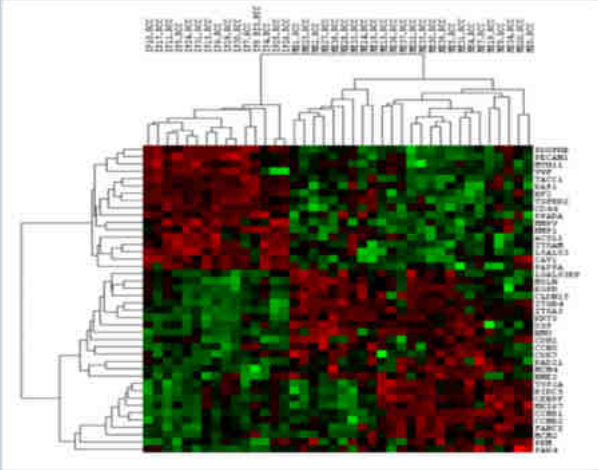
Nouveaux biomarqueurs… A valider !

- RNA expression

Panel de 117 genes dérégulés dans le mésothéliome
Technique Nanostring
MMD n=36 ; hyperplasie réactionnelle n=17, FFPE

Permet de différencier les proliférations malignes des proliférations réactionnelles bénignes

Pas disponible en routine



Bruno R et al, Oncotarget 2017

Conclusions

- ✓ **L'immunohistochimie BAP1 :**
  - ✓ Reflète l'activité protéique de BAP1
  - ✓ Est secondaire à une anomalie moléculaire de BAP1, germinale ou somatique
  - ✓ Permet de dépister les patients porteurs d'une anomalie germinale
  - ✓ Peut aider au diagnostic de MMD versus prolifération carcinomateuse
  - ✓ Peut aider au diagnostic de MMD versus prolifération mésothéliale bénigne
  - ✓ Est facilement accessible dans les laboratoires ACP

  } Si perte d'expression

- ✓ La **perte de p16 par FISH**
  - ✓ Cible une anomalie moléculaire
  - ✓ Peut aider au diagnostic de MMD versus prolifération mésothéliale bénigne
  - ✓ Nécessite de disposer d'une technique FISH + microscope à fluorescence

- ✓ **L'immunohistochimie GATA3** : probablement utile dans les formes difficiles ; validation en cours

- ✓ **Signatures moléculaires** : résultats intéressants ; à confirmer ; mise en place en routine ?

Carrefour Pathologie 2018

5 au 8 novembre
Palais des Congrès Paris

SFCC

Merci de votre attention

Lyon 1

iCHCL
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE
DES HOSPICES CIVILS DE LYON