



Diagnostic d'un gliome diffus de l'adulte: approche pratique

Karima MOKHTARI
Laboratoire de Neuropathologie Escourolle
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière APHP
Karima.mokhtari@psl.aphp.fr

Bruxelles le 25 mai 2013



- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneé
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

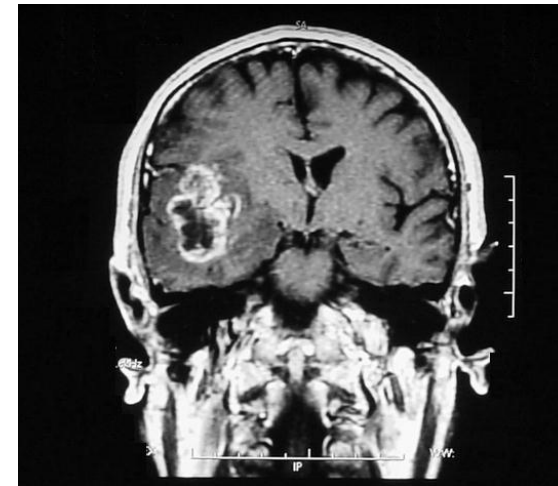
Prise en charge d'un prélèvement cérébral

Conditions idéales+++

- Données cliniques et radiologiques
 - Âge
 - Signes cliniques: sémiologie critique, détérioration clinique rapide, déficit neurologique, atteinte de nerfs crâniens
 - Topographie de la lésion
 - Imagerie=Macroscopie
- Bonne connaissance des types histologiques les plus fréquents en fonction des tranches d'âge, de la clinique et de la topographie: Manuel de Neuropathologie J POIRIER+++



Homme, 32 ans, crises partielles

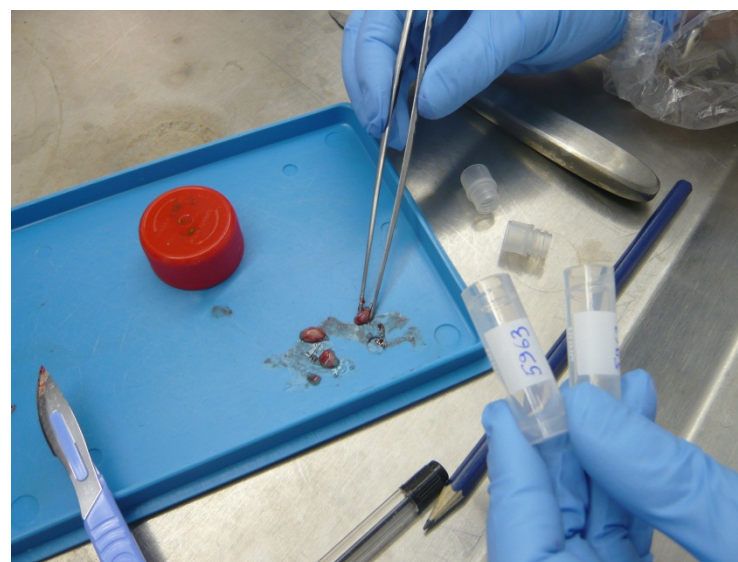


Homme, 65 ans, HIC

Prise en charge d'un prélèvement cérébral

Conditions idéales+++

- Possibilité de réceptionner le prélèvement à l'état frais, dans un flacon vide ou une coupelle, sans sérum physiologique ni compresse (grande fragilité des gliomes: consistance molle à gélatineuse, adhérence aux parois)



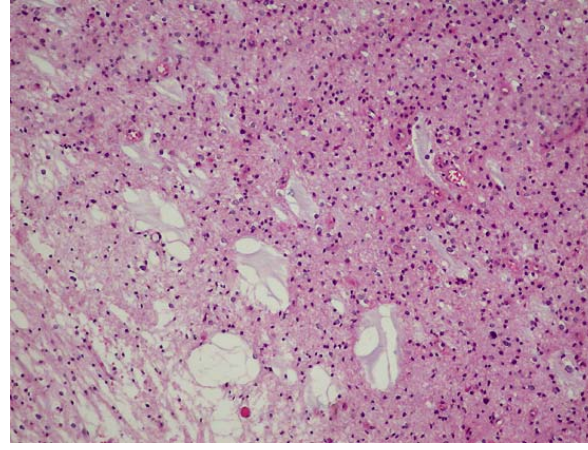
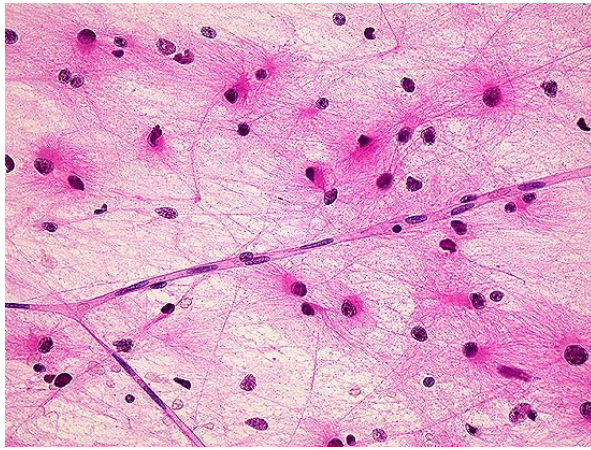
- **Prise en charge d'une tumeur cérébrale**
 - Extemporaneé
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Examen extemporané

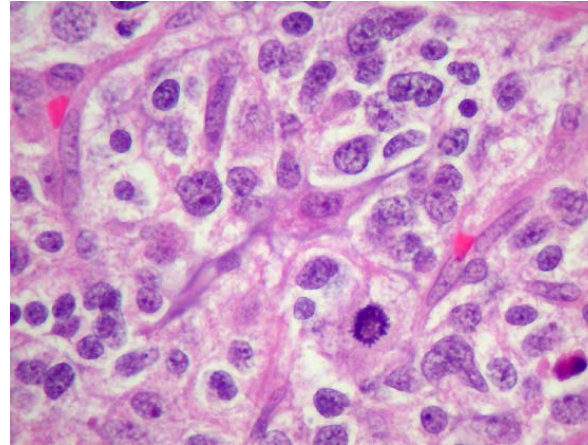
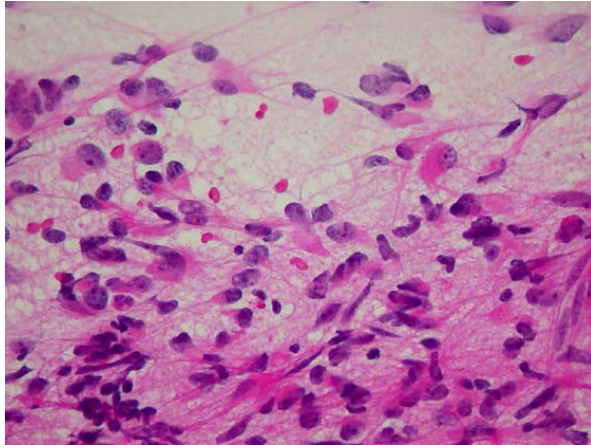
- Indications:
 - confirmer la nature tumorale du prélèvement (BST)
 - Déterminer la nature de la tumeur: primitive vs secondaire; bas grade vs haut grade pour les gliomes
 - But thérapeutique
 - Mise en route d'un bolus de corticoïdes si LM
 - Mise en place d'une chimiothérapie intersticielle (GLIADEL)
 - Requête des anesthésiques: recherche de signes d'agressivité dans les méningiomes (cell saver)

Examen extemporané

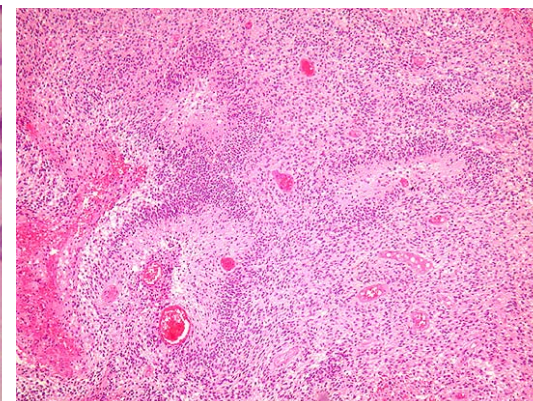
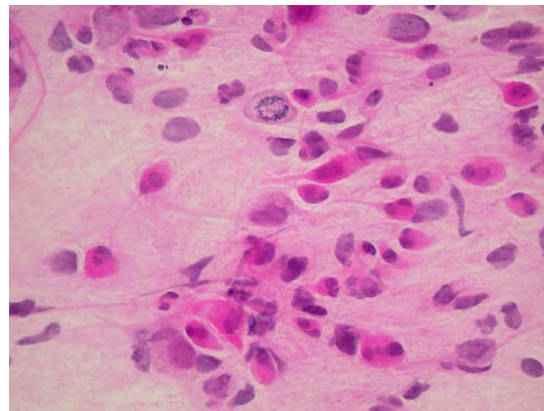
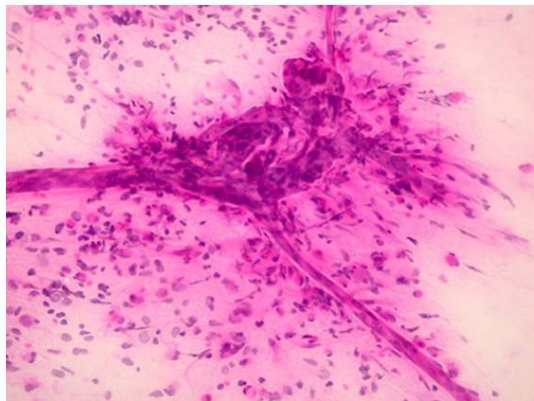
- Techniques
 - Coupe au cryostat: utile pour les tumeurs denses (méningiomes et schwannomes+++, hémangioblastomes)
 - Apposition cellulaire (métastases, LM)
 - Ecrasi ou « smear » (gliomes mais aussi tous les autres types)
- Temps coloration identiques
 - Fixation 1mn: alcool absolu
 - Rinçage eau courante
 - Hémalun: 1mn
 - Rinçage eau courante jusqu'au bleuissement de la lame
 - Passage rapide 3 à 4 sec en phloxine (éosine)
 - 3 bains d'alcool absolu
 - 3 bains xylène puis montage
- Si suspicion de LM, MGG rapide
- Résultats: fonction du degré d'entraînement et de la bonne connaissance du dossier clinique



Gliome de
bas grade

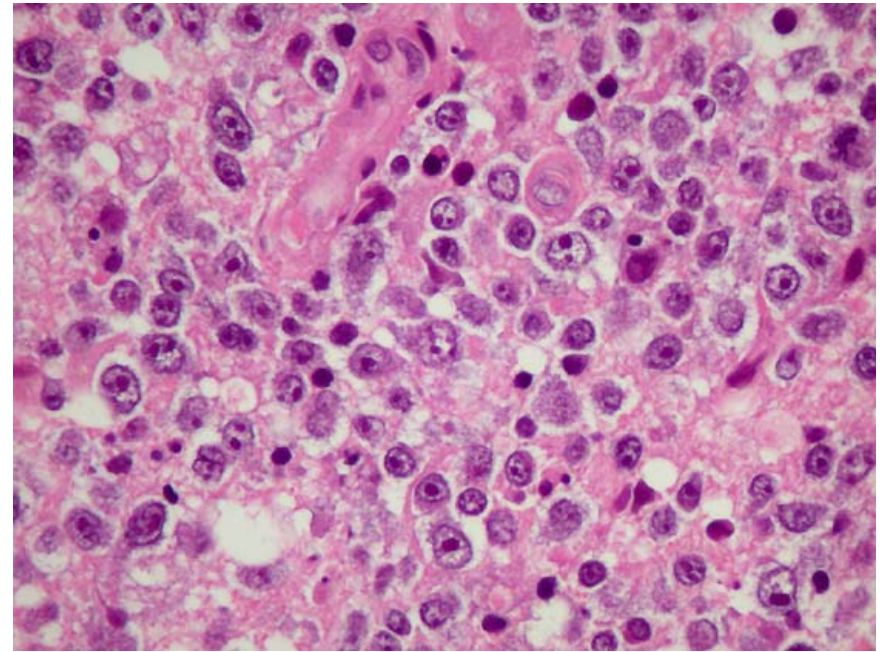
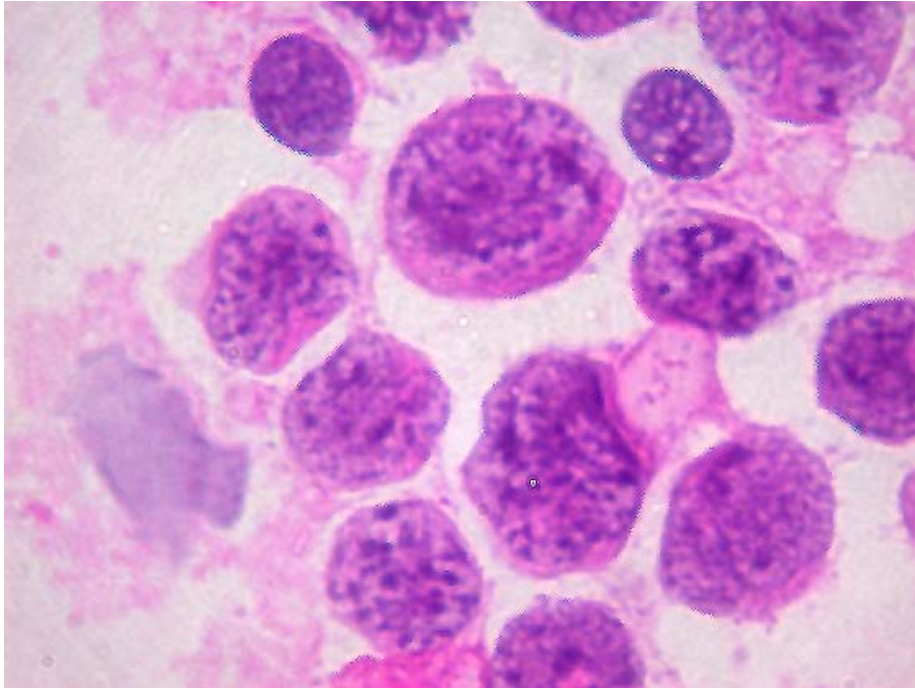


Oligo haut
grade

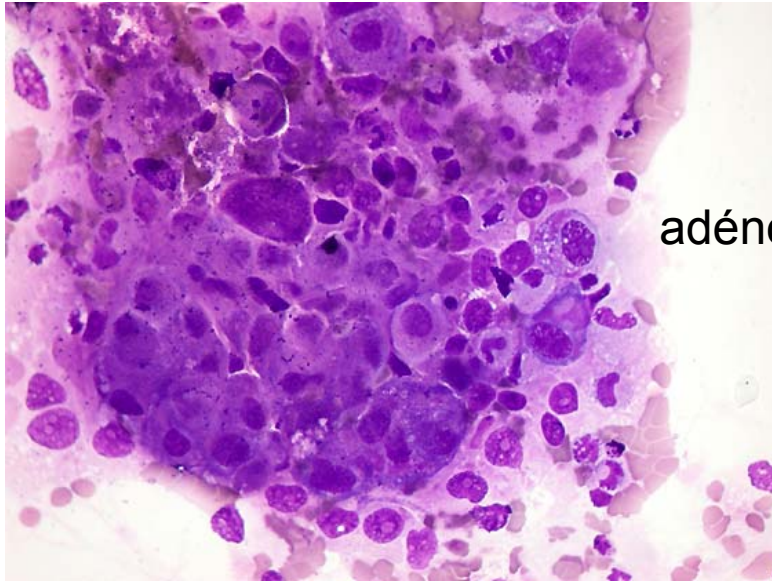


GBM

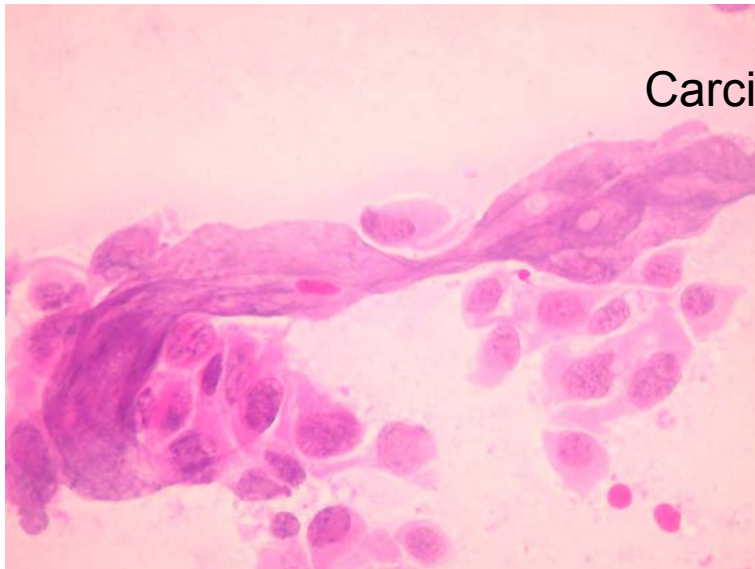
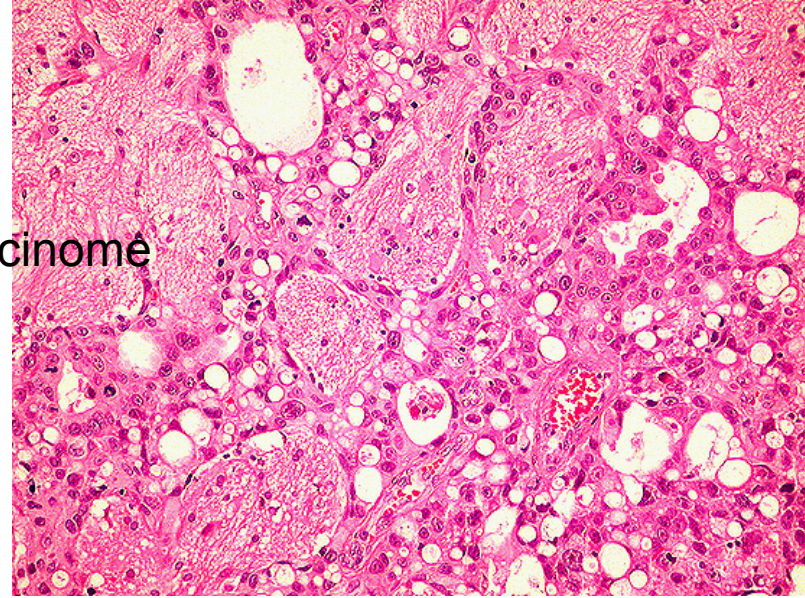
LM



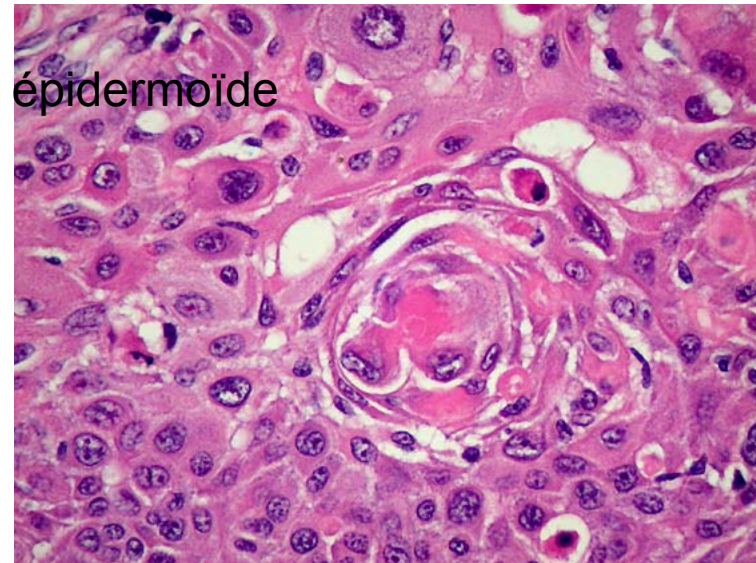
Métastases



adénocarcinome



Carcinome épidermoïde

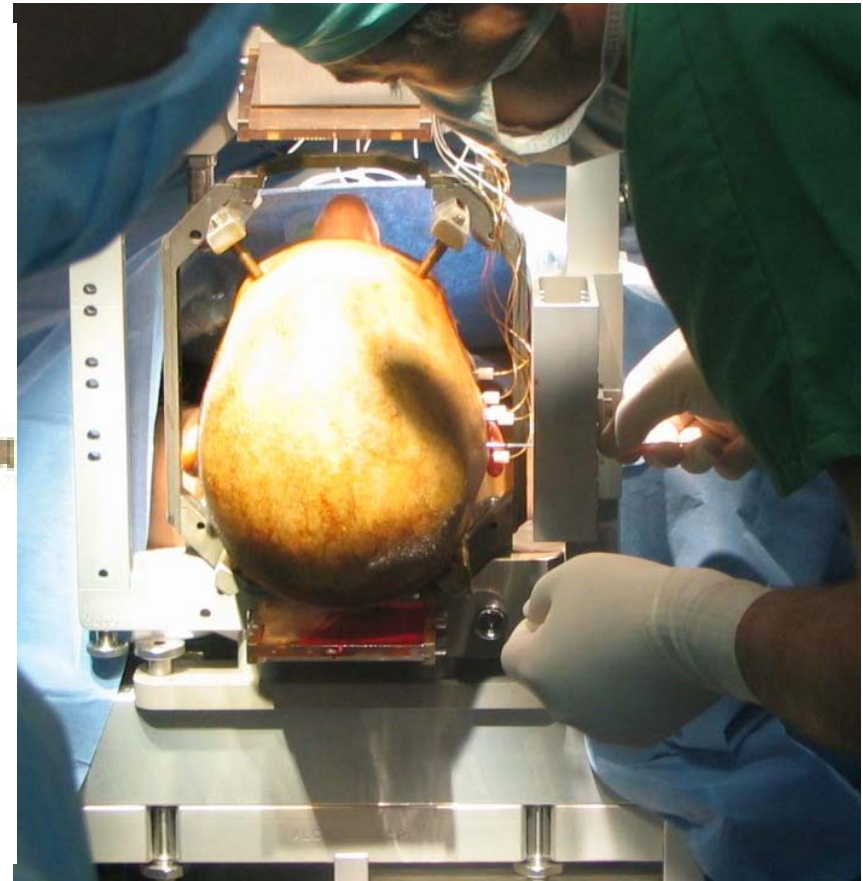


- **Prise en charge d'une tumeur cérébrale**
 - Extemporaneée
 - **Biopsie stéréotaxique**
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Biopsie stéréotaxique

- Lésions situées dans régions
 - difficilement accessibles (région pinéale, noyaux gris centraux, péri et intraventriculaire)
 - Fonctionnelles: Rolondo, langage
- Lésions multifocales ou diffuses (gliomatose, gliomes multifocaux, LEMP, vascularite)
- Métastase multiples à visée Dc, suivie radiochirurgie

Cadre de stéréotaxie sous contrôle IRM



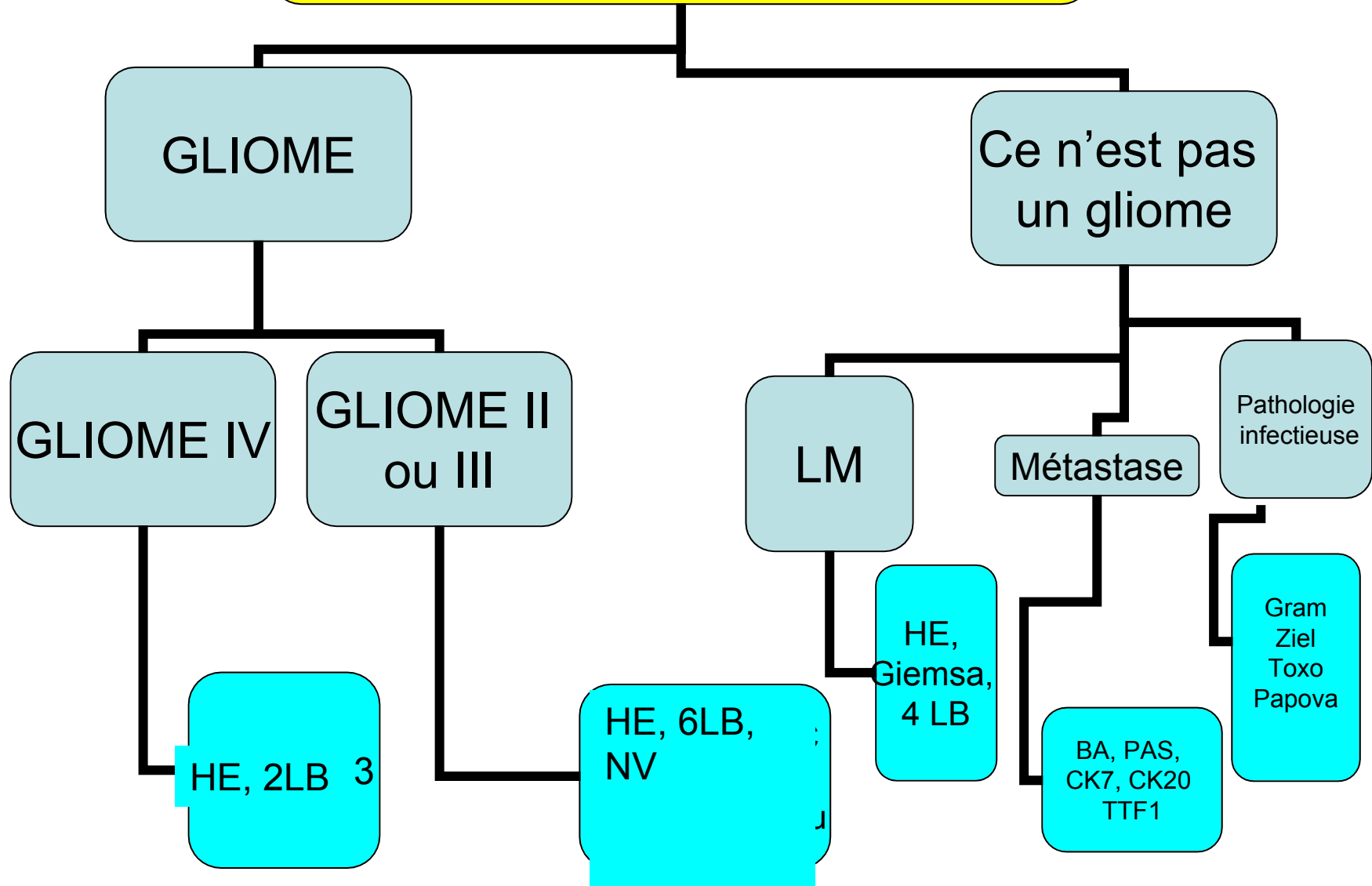
Biopsie stéréotaxique

- Carottes biopsiques de 0,5 mm à 1,5 mm de diamètre et de 5 à 10 mm de longueur selon la taille du trocart
- Compter le nombre de fragments +++ pour vérifier que tous les prélèvements sont examinés sur la lame
- $\frac{1}{4}$ de carotte: étalement cellulaire coloré comme pour l'extempo.
 - Permet de dire si le prélèvement est « dans la lésion »
 - Très utile pour la lecture « définitive » morphologie des noyaux: détails sur l'anisocaryose, type de chromatine, rapport N/C, mitoses
 - Permet de répondre très vite au neurochirurgien dans le cas de LM (nécessitant de mettre le patient sous bolus de corticoïdes)
- Cryopréservation du $\frac{1}{4}$ de carotte: soit directement dans l'azote liquide soit refroidie à l'isopentane puis congélateur à -80°C

BST: Protocole

- Fixation formolée min de 2h (formol dilué tamponé ou formol zinc)
- Inclusion en paraffine
- Nombre de lames et de niveaux dépend de l'aspect cytologique du smear
 - Si gliome grade IV, 1 HE et au minimum 2LB pour IHC (IDH1 et p53)
 - Si ce n'est pas un gliome de grade IV, HE et 6 LB puis des niveaux HE avec 1 LB par niveau
 - Penser au trichrome Masson ou rouge sirius pour visualiser la vascularisation

Biopsie en condition stéréotaxique

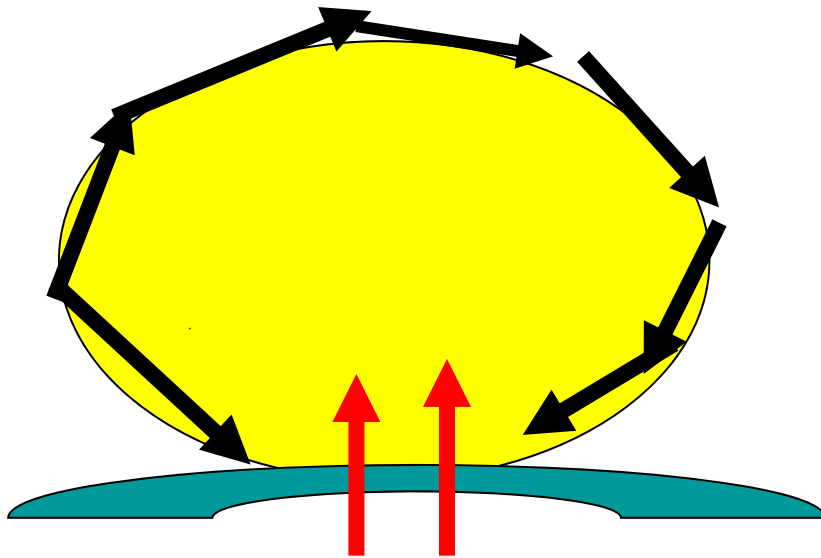


- **Prise en charge d'une tumeur cérébrale**
 - Extemporannée
 - Biopsie stéréotaxique
 - **Pièce d'exérèse**
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Pièce opératoire

- Réception à l'état frais si possible
- Smear (à visée diagnostique et contrôle de qualité pour la tumorothèque)
 - Éviter les zones nécrotiques, choix: partie charnue
- Cryopréserver la zone adjacente
- Fixation 12 à 24h
- Description macros classique, compte des fragments, mensurations et/ou pesée, existence de secteurs charnus, infiltrants, de nécrose
- Inclure en totalité chaque fois que c'est possible sinon un prélèvement par cm
- En réalité, l'examen macroscopique n'a pas le même enjeu que dans les autres organes car la véritable description macroscopique est l'imagerie

Cas particulier du méningiome: l'envahissement du cortex = grade II OMS 2007



- Si volumineux, 1 prélèvement par cm
- Peler la surface et l'inclure dans une K7 à part (envahissement du cortex)
- Prélever la dure mère

Pièce opératoire : Protocole

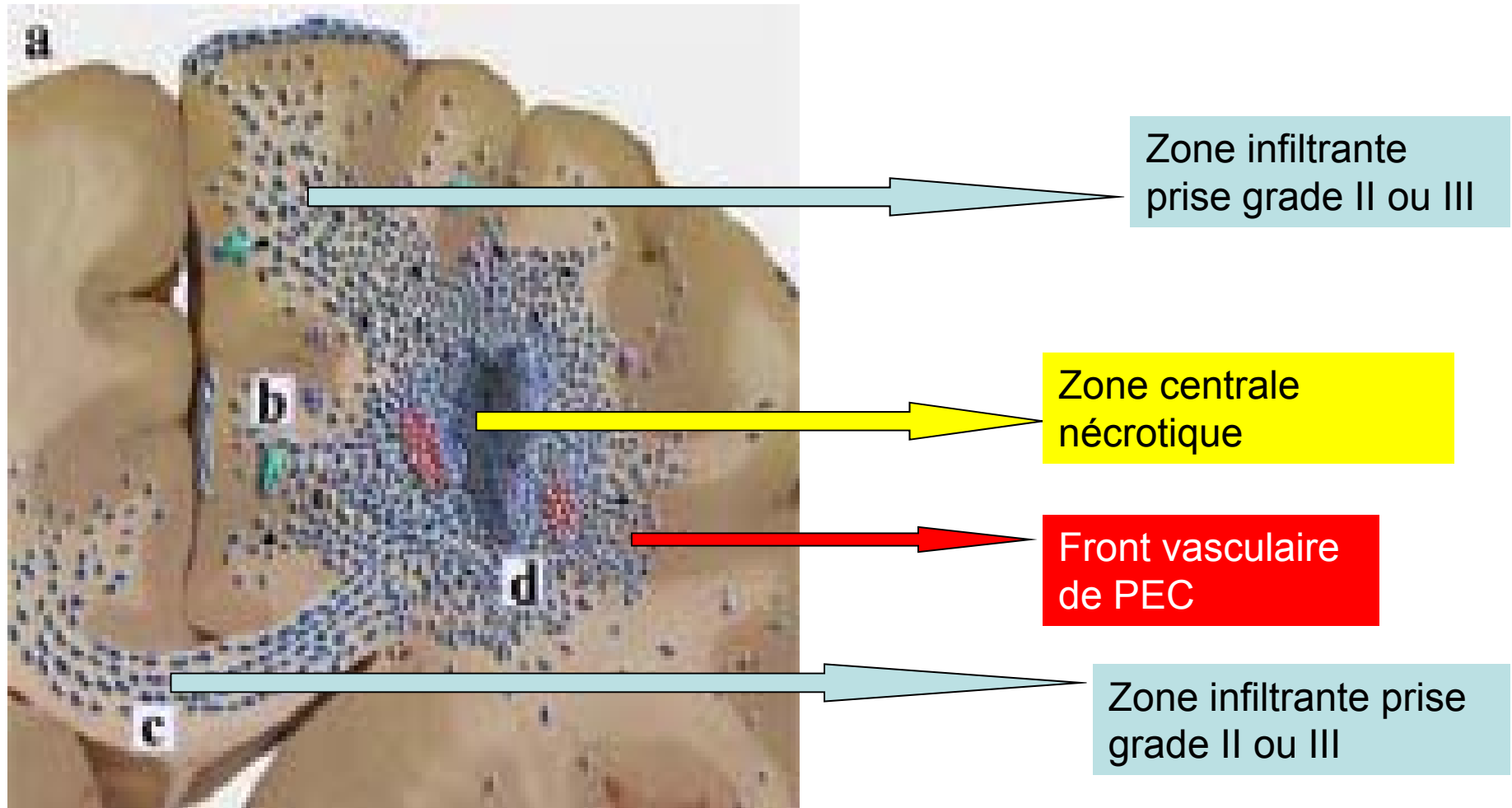
- Fonction de l'aspect du smear:
 - Si gliome grade IV, 1 HE suffit avec en optionnel 1 LB pour IHC (p53)
 - Si ce n'est pas un gliome de grade IV: gliome de grade II ou III, 1HE et 5 LB puis 5 niveaux HE
 - GFAP, , olig2Ki67, p53, internexine alpha, IDH1
 - Métastase: HE, PAS, BA et 3 LB dans un premier temps (CK7, CK20, TTF1) à compléter au besoin par d'autres AC: surfactant, mammaglobine, HMB45, melan A...
 - LM: HE, CD20, CD3, Ki67 +/- CD68
 - Autres situations: à la demande, marqueurs neuronaux (chromoA, synapto, CD34, NF)

- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneée
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- **Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013**
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

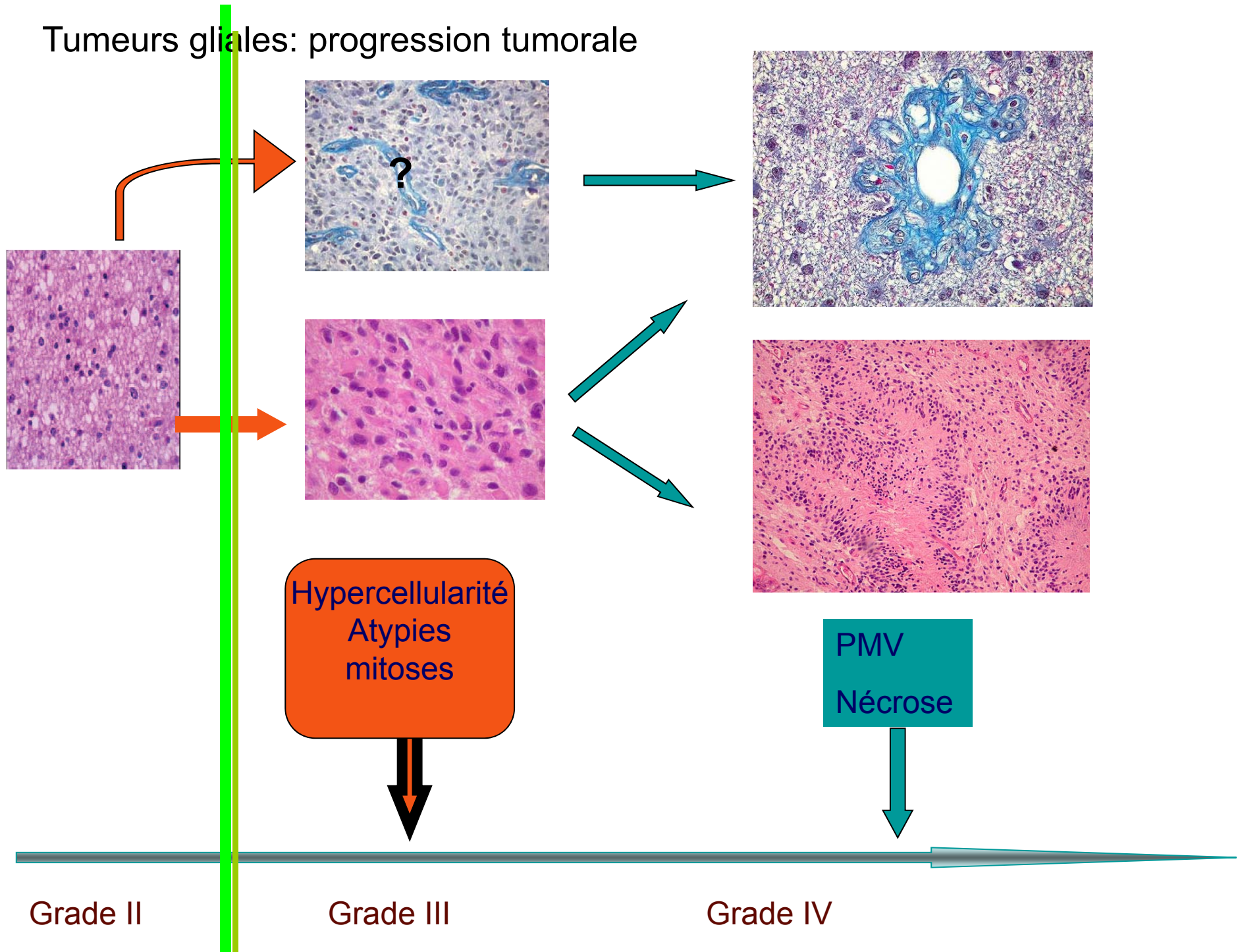
Gliomes diffus de l'adulte: quelques spécificités

- Gliomes diffus
 - Phénotype astrocytaire, oligodendroglial, intermédiaire
 - Nature de la cellule proliférante? Gènes IDH++
- grande ***hétérogénéité cytoarchitecturale*** et moléculaire,
- Progression inexorable vers la transformation anaplasique- **La frontière ?**
- Situation française: 2 systèmes de classification
 - Système de Sainte-Anne: A et B
 - Classification de l'OMS II à IV

- Particularité des gliomes infiltrants:
grande *hétérogénéité cytoarchitecturale* et
moléculaire



Tumeurs gliales: progression tumorale



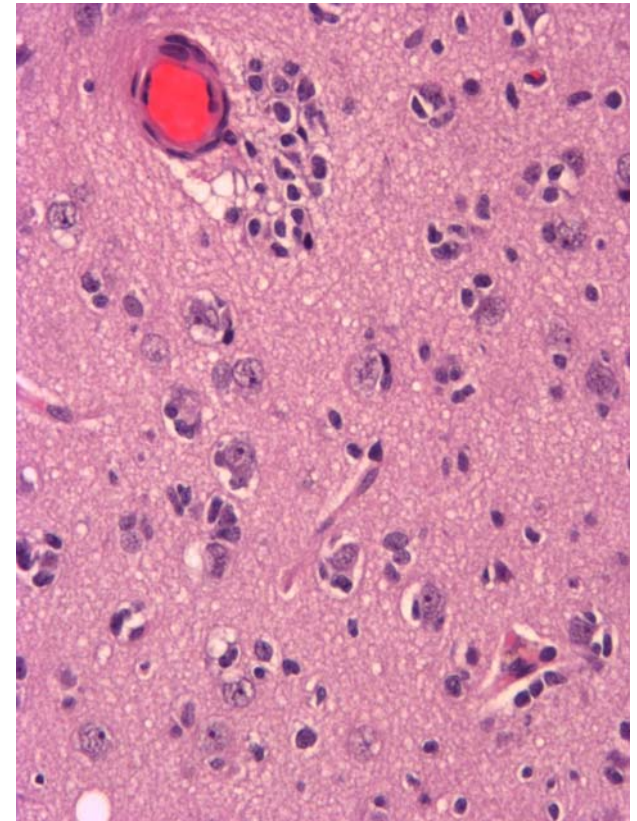
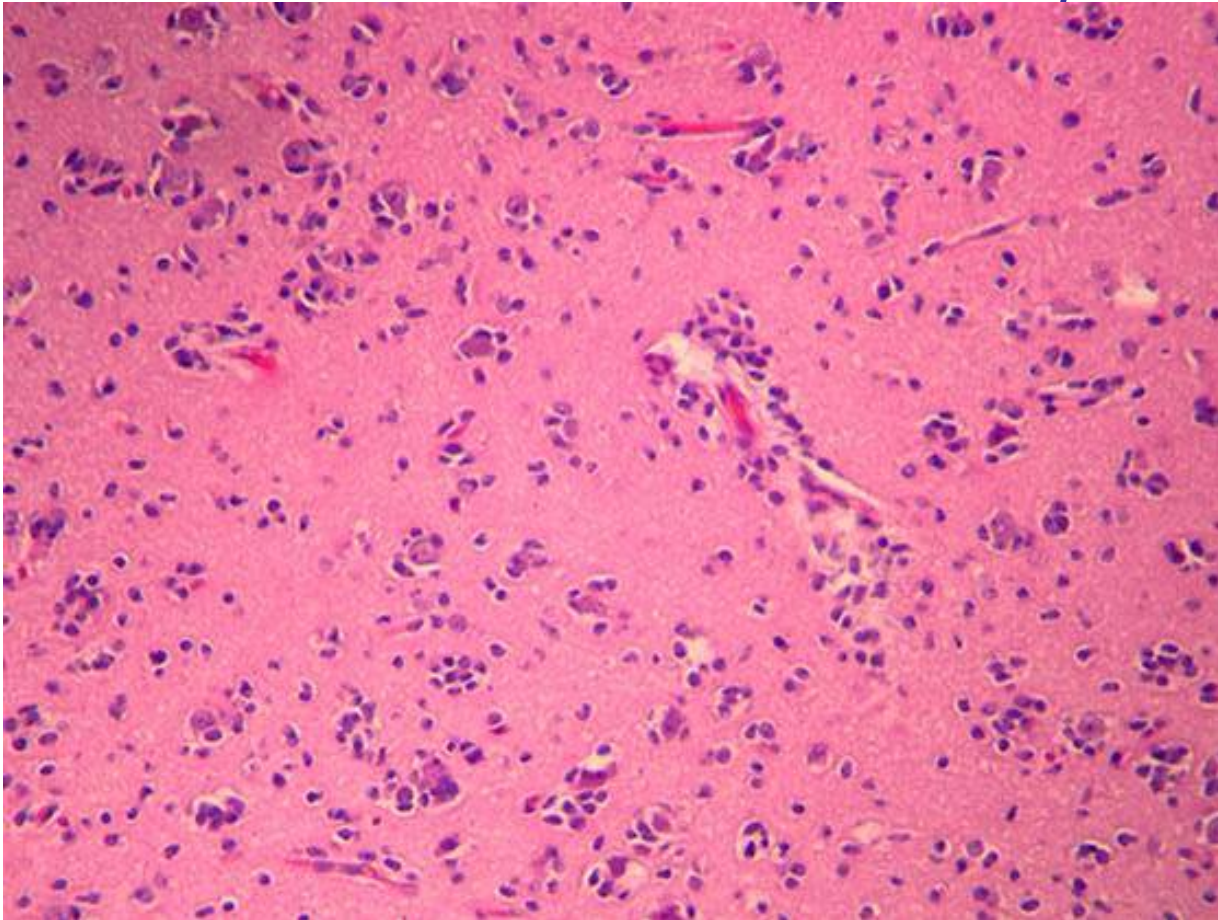
Répondre aux questions posées

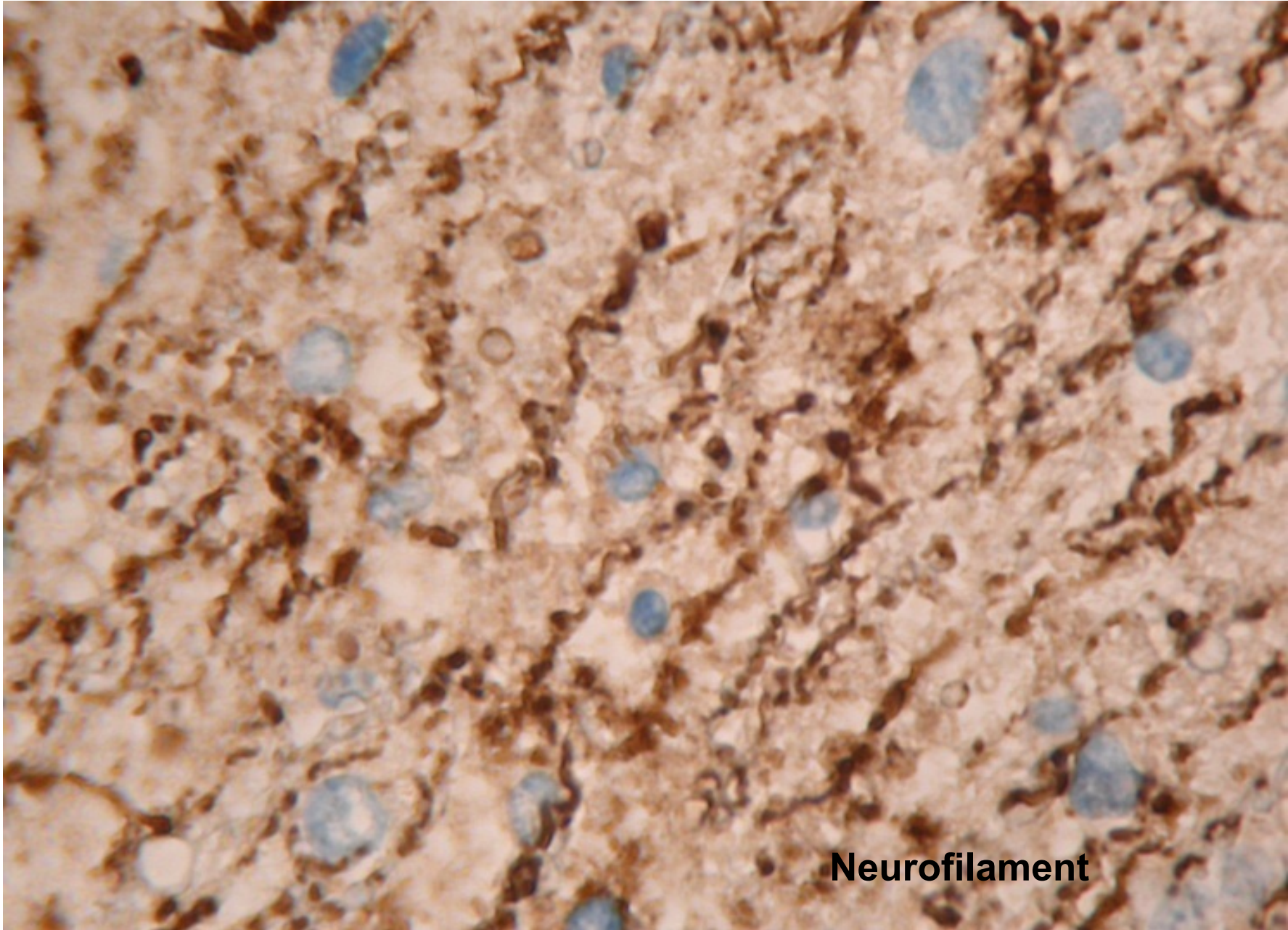
- Est-ce un gliome?
- Phénotype histologique?
 - Critères morphologiques
 - Panel IHC: GFAP - olig2
- Grade histologique
 - Grade: II, III ou IV
 - Intérêt du Ki67+++
- Pronostic
 - Panel IHC: IDH1/INa/p53

Est-ce un gliome diffus?

- Rapports de la tumeur avec le tissu résiduel: caractère infiltrant

« la tumeur est chez elle et prend ses aises »

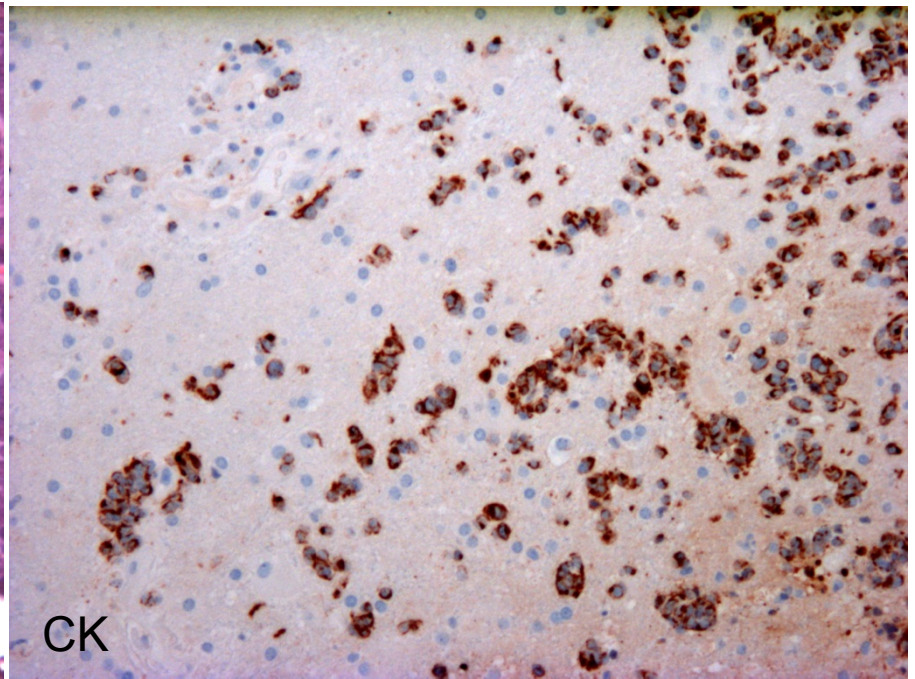
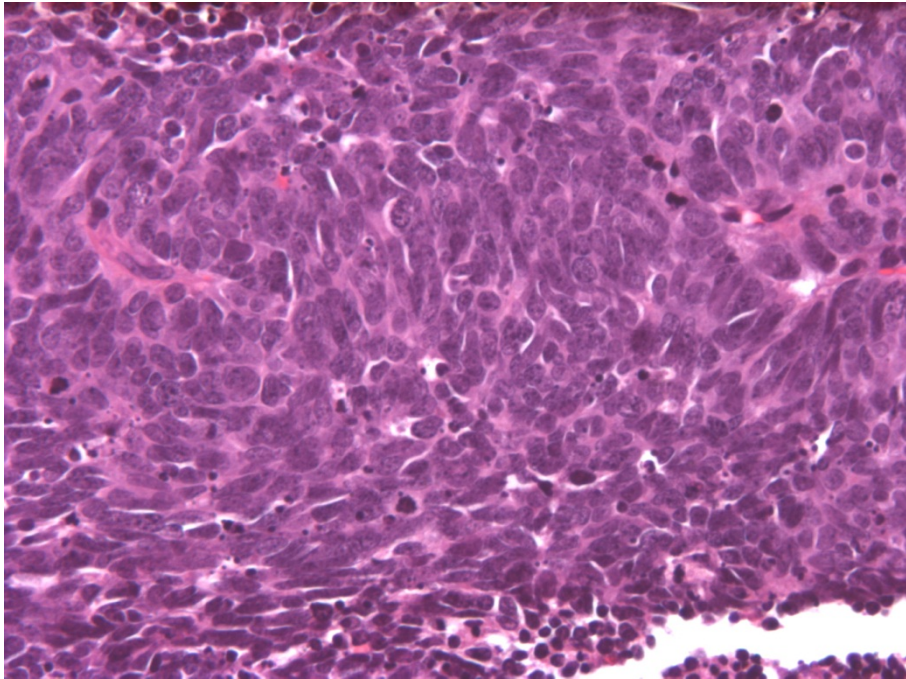




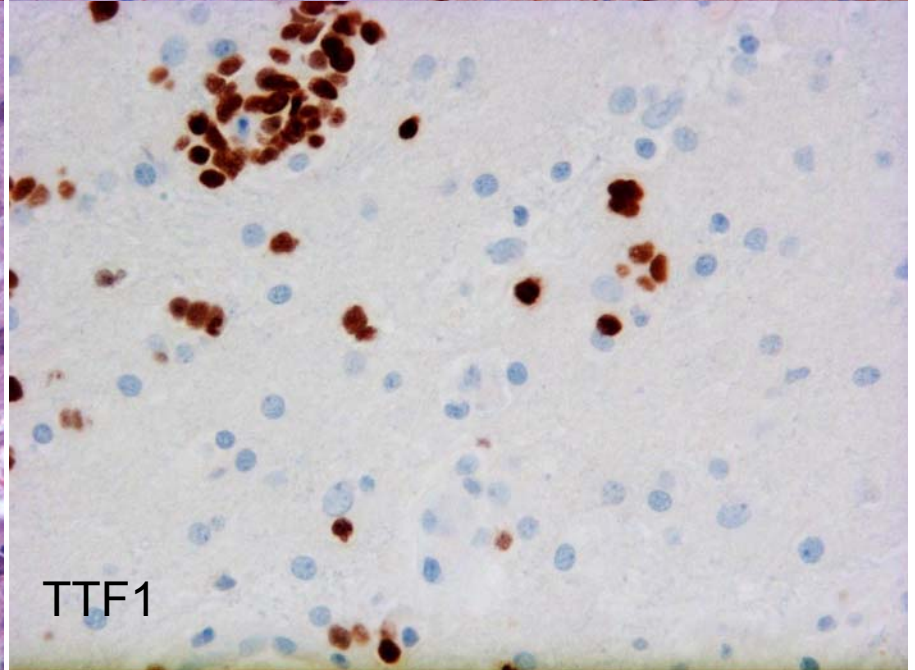
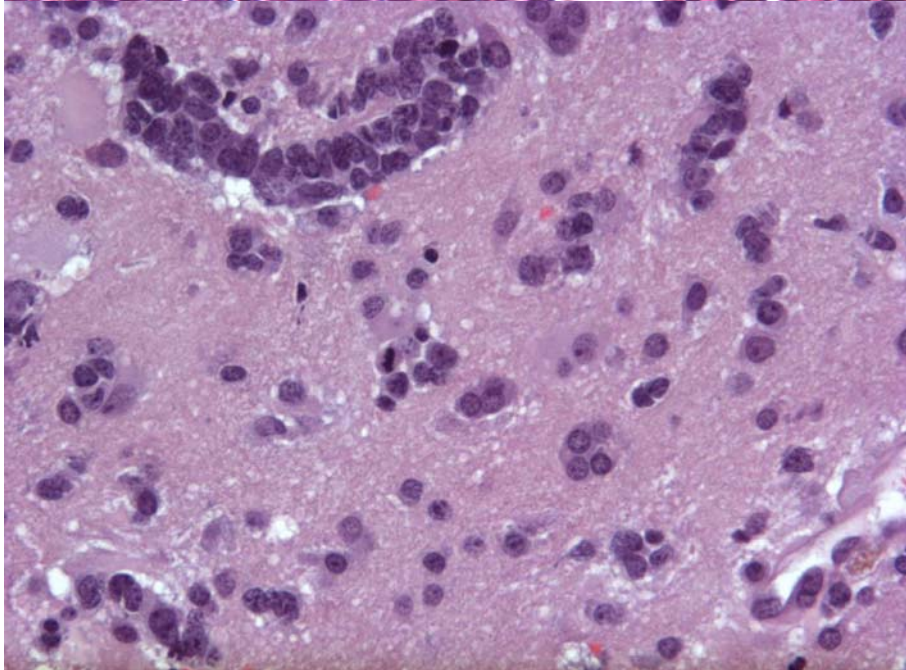
Neurofilament

Est-ce un gliome diffus?

- Rapports de la tumeur avec le tissu résiduel: caractère infiltrant
 - « *la tumeur est chez elle et prend ses aises* »
- *Il existe quelques exceptions!*
 - Métastase de carcinome neuroendocrine
 - Métastase de mélanome



CK



TTF1

- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneée
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - **Le classer et le grader**
 - Critères d'histopronostic
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Classer le gliome: pertinence clinique- OMS 2007

- phénotype cellulaire prédominant
- grade

Tumeurs astrocytaires

Astrocytome diffus

Fibrillaire

Protoplasmique

Gémistocytaire

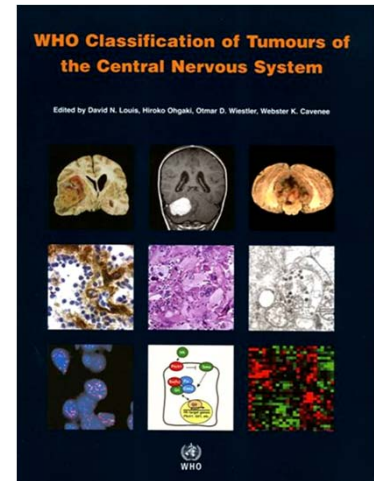
Astrocytome anaplasique

Glioblastome

Gliomatose cérébri

Astrocytome pilocytique

Xanthoastrocytome
pléomorphe



Tumeurs oligodendrogiales et mixtes

Oligodendrogliome

Oligodendrogliome
anaplasique

Oligoastrocytome

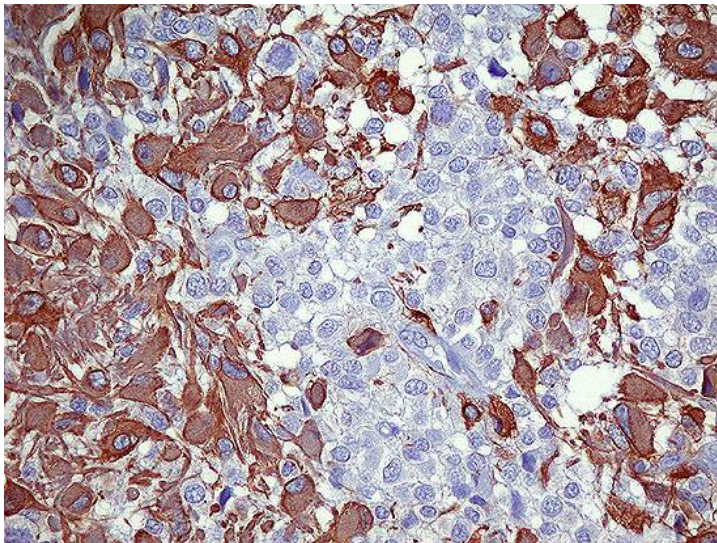
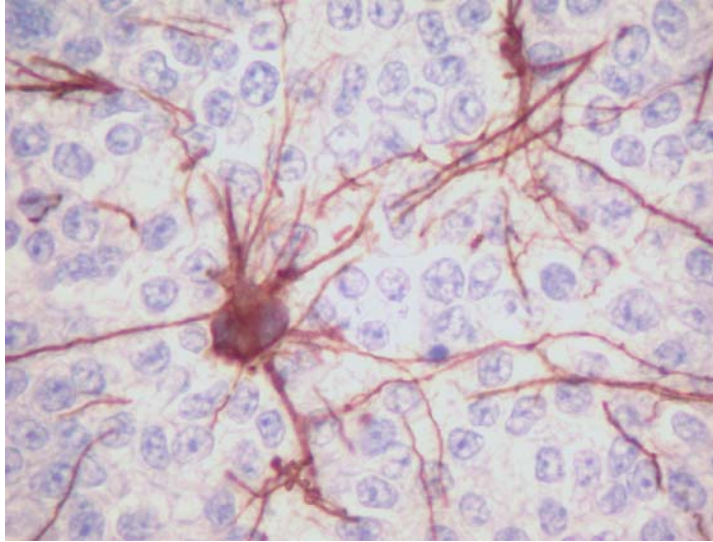
Oligoastrocytome
anaplasique

Autres gliomes mixtes

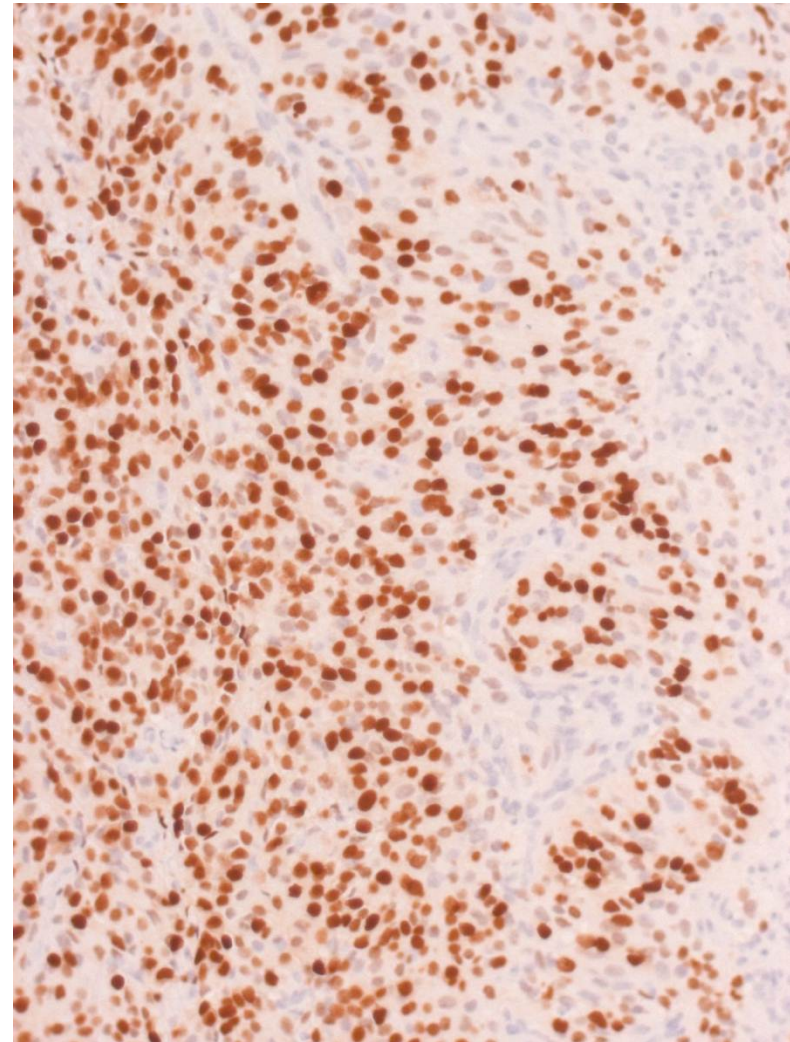
C'est un gliome: phénotype cellulaire prédominant

- Dans tous les gliomes infiltrants et quel qu'en soit le grade, il existe des cellules astrocytaires, oligodendrogiales et intermédiaires dans des proportions variables. Le problème est de savoir à partir de quelle proportion, ces contingents auront un impact sur la réponse au traitement et la survie.
- IHC: expression inversement proportionnelle de la GFAP et de olig2 (si on tient compte de l'intensité de signal)
 - Phénotype oligodendrogial: GFAP+/- olig2+++
 - Phénotype astrocytaire: GFAP+++ olig2+/- ou +

GFAP



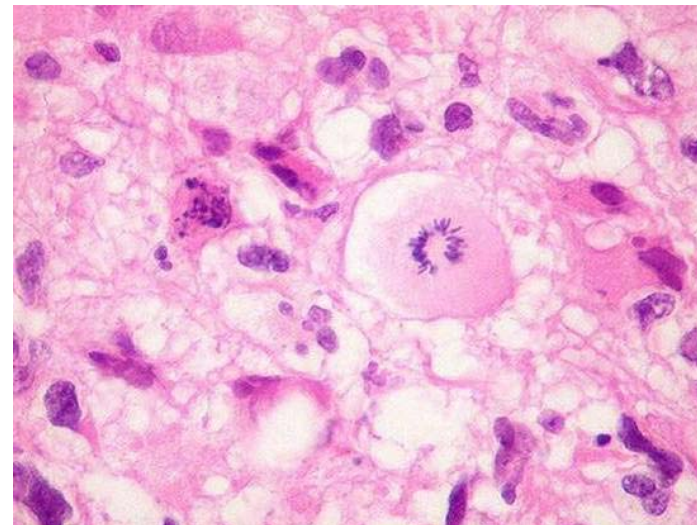
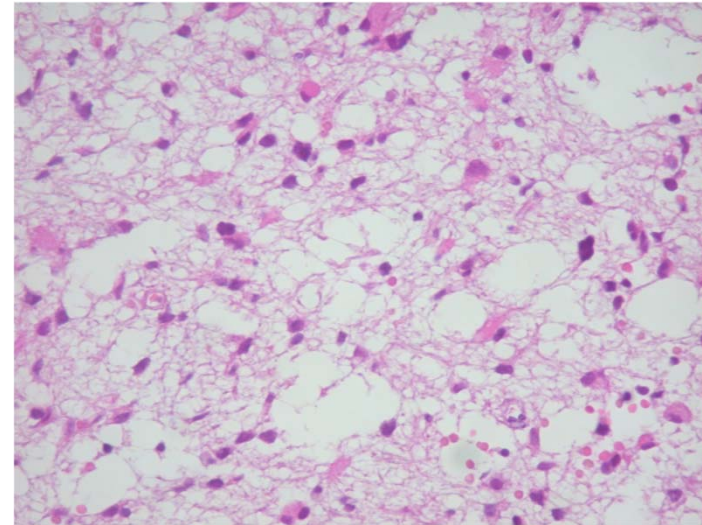
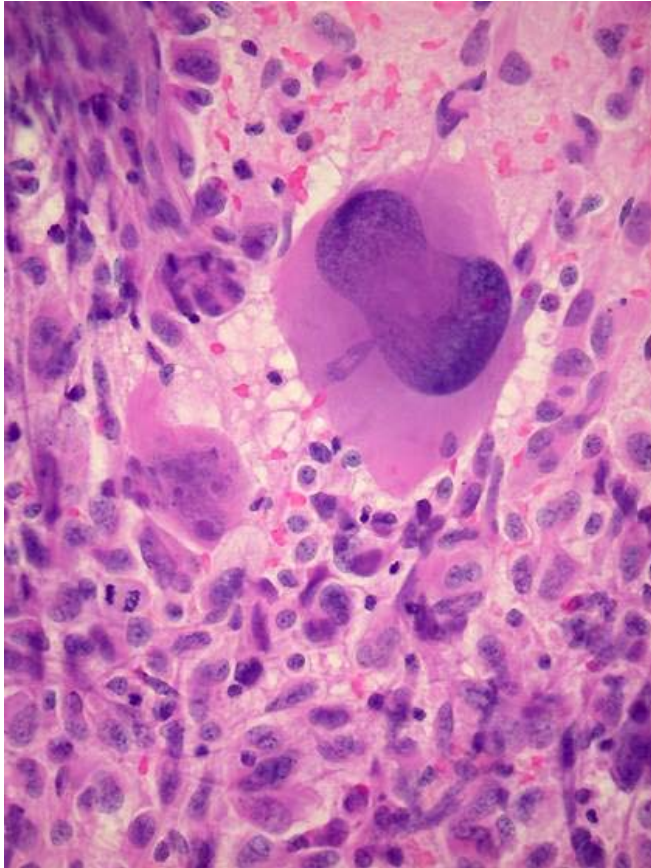
olig2



Démarche OMS 2007

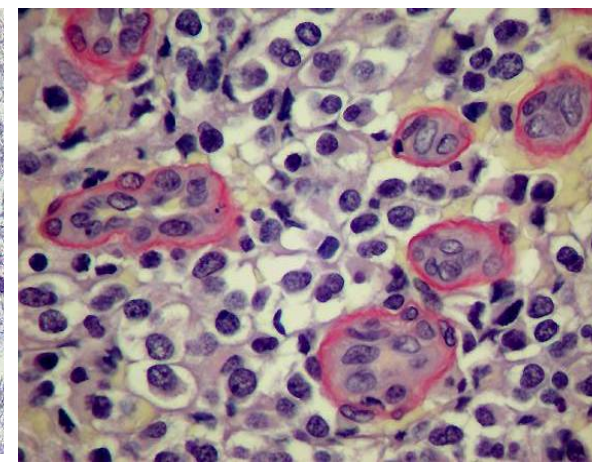
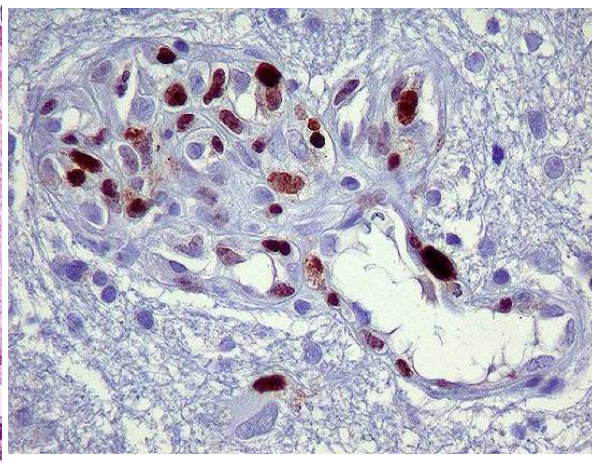
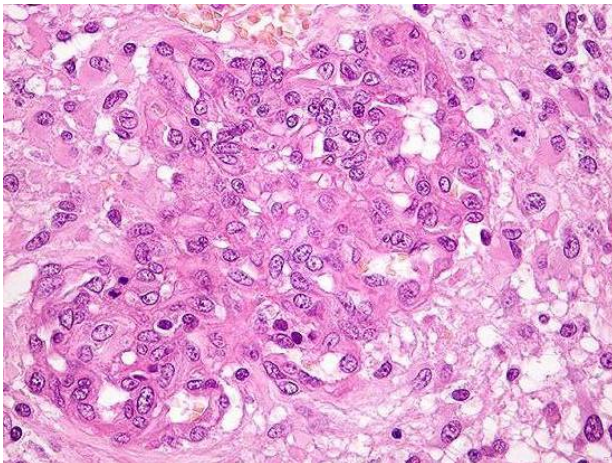
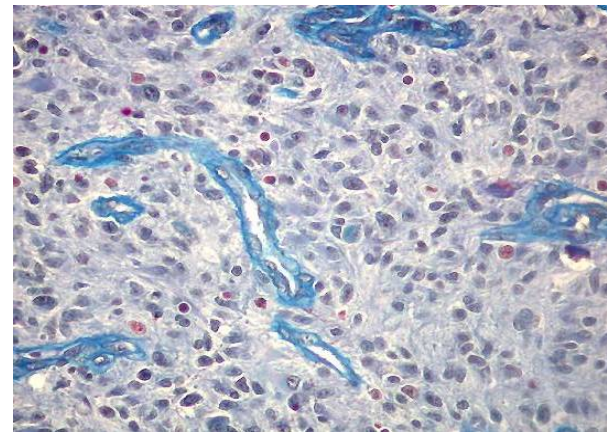
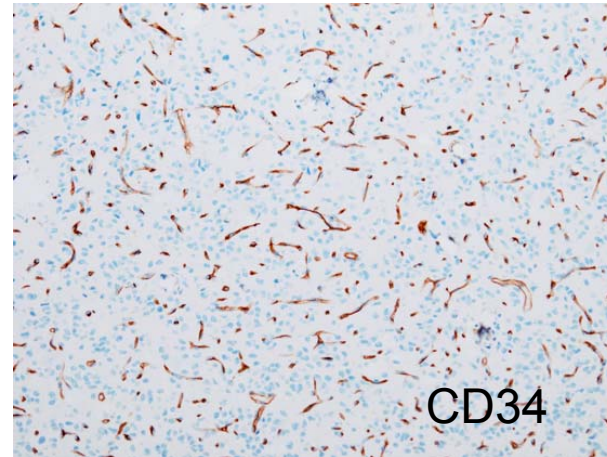
- Identification du type cellulaire prédominant
- Détermination du grade, en plus de l'aspect général (densité cellulaire)
 - Atypies cytonucléaires
 - Mitoses
 - PEC
 - Nécrose
- L'impact du phénotype sur le *grading*
 - Le passage d'un grade II à III se fait sur les mitoses pour les astrocytomes mais pas pour les oligodendrogliomes
 - La nécrose dans un oligo anaplasique: grade III alors que dans un oligoastrocytome anaplasique, grade IV

Atypies et mitoses



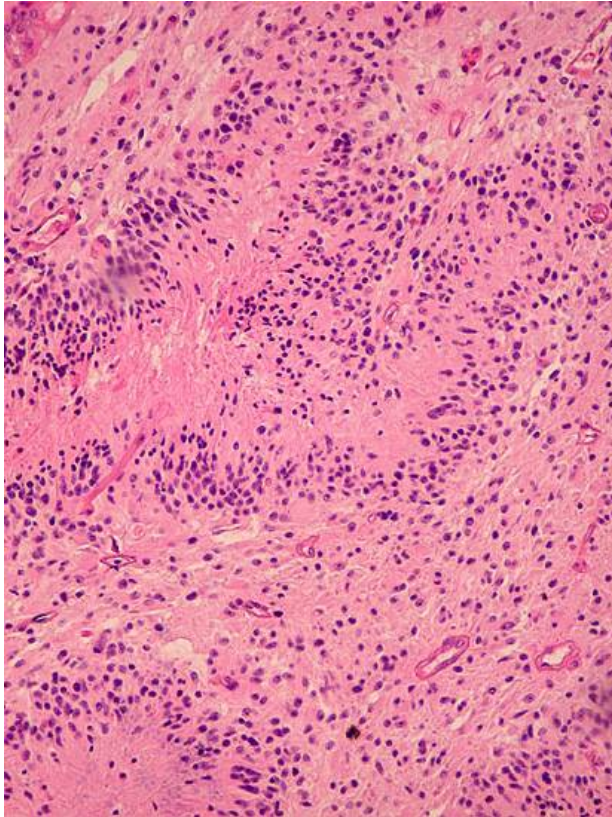
Critères de grading: altérations vasculaires

- Accentuation de la densité vasculaire:
- Hyperplasie vasculaire ≠ anaplasie
- Prolifération microvasculaire

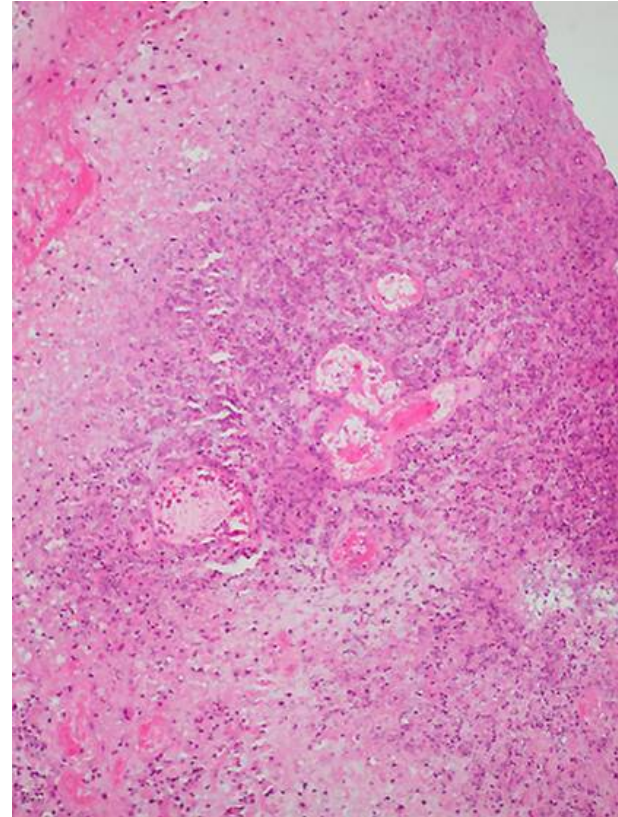


Critères de grading: nécrose

Pseudopalissadique



Ischémique



En résumé: les éléments du Grading de l'OMS

- Densité cellulaire
- Atypies cytonucléaires
- Index mitotique
- Index de prolifération cellulaire Ki67
- Vascularisation
 - Type de lésions endothéliales
- Nécrose
 - Pseudopalissadique
 - ischémique

Signe positif ou négatif dans le CR

Classer le gliome: pertinence clinique- OMS 2007

- phénotype cellulaire prédominant
- grade

Tumeurs astrocytaires

Astrocytome diffus

Fibrillaire

Protoplasmique

Gémistocytaire

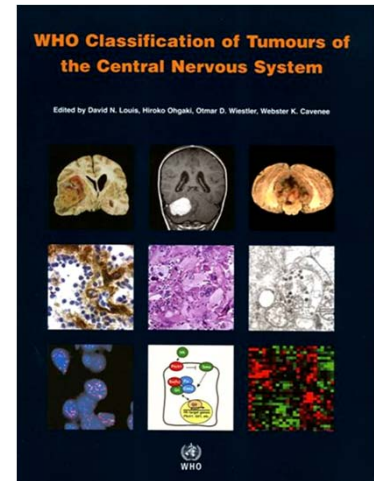
Astrocytome anaplasique

Glioblastome

Gliomatose cérébrale

Astrocytome pilocytaire

Xanthoastrocytome
pléomorphe



Tumeurs oligodendrogiales et mixtes

Oligodendrogliome

Oligodendrogliome
anaplasique

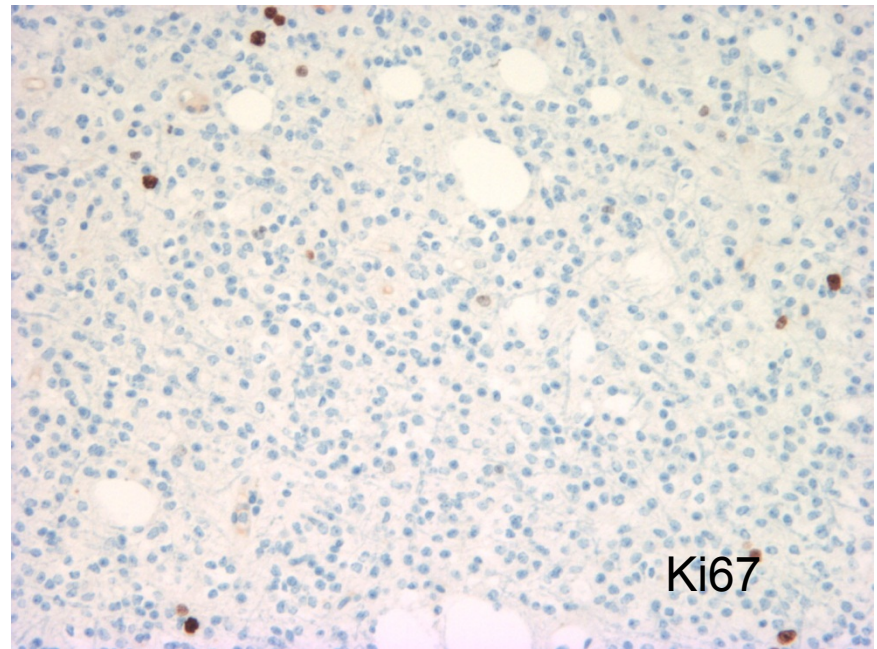
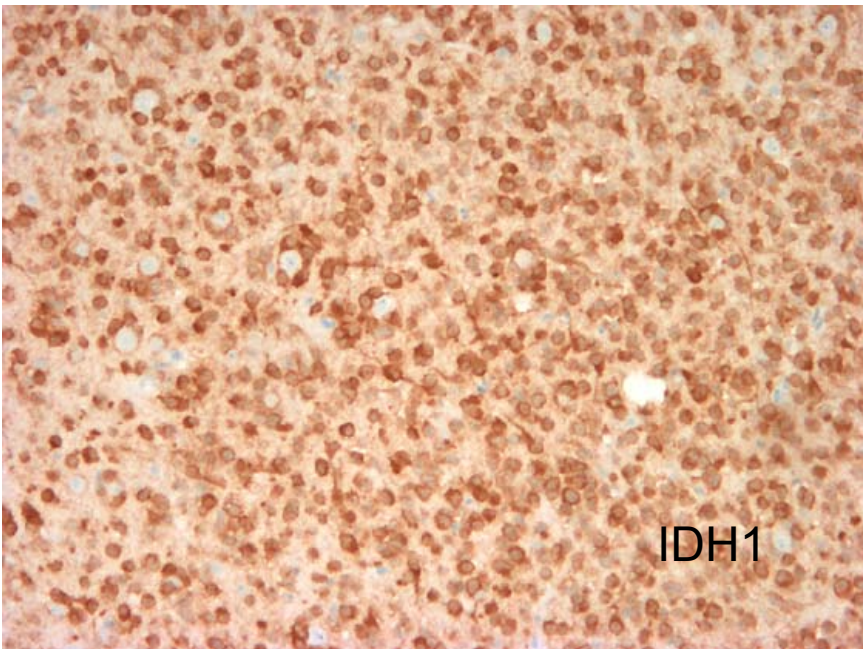
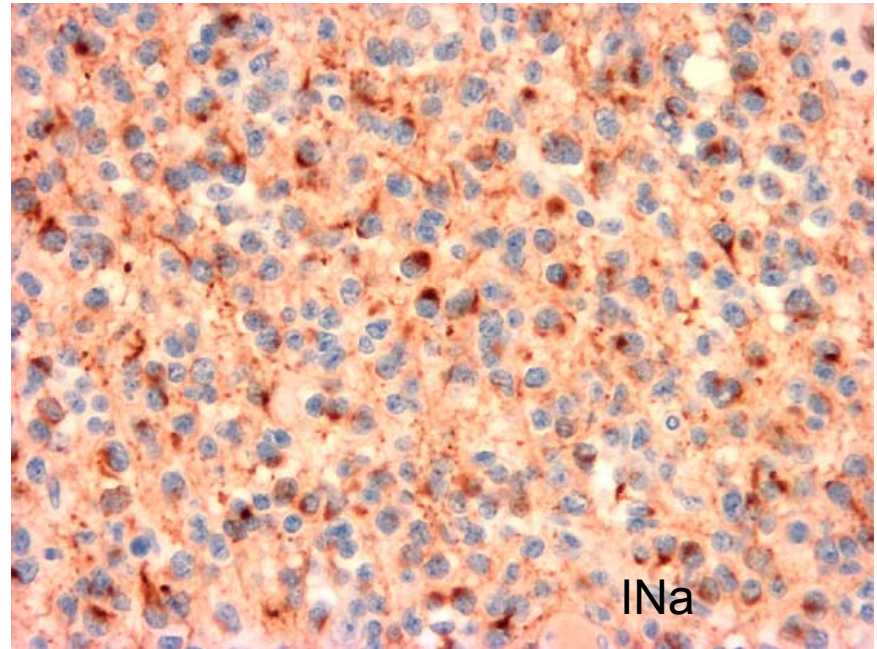
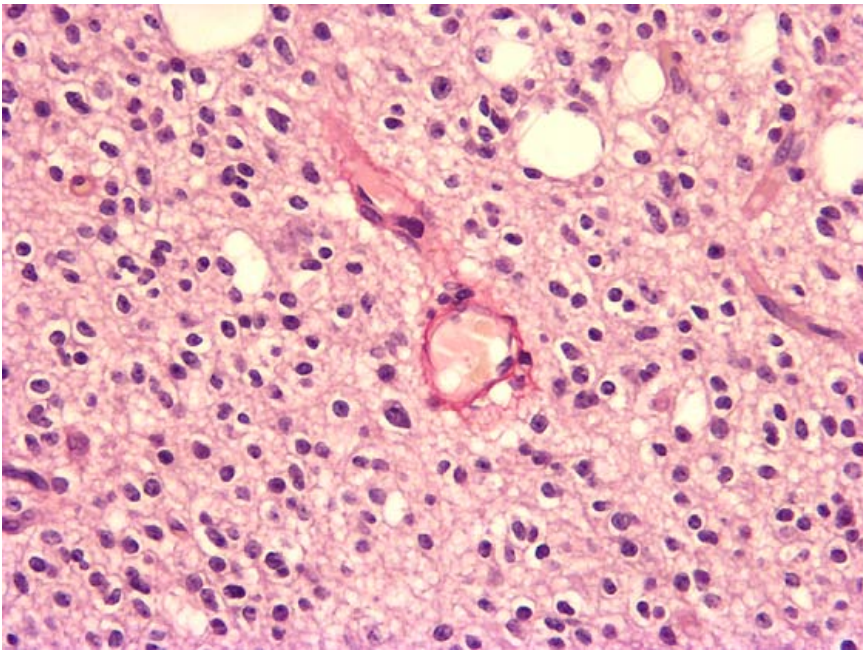
Oligoastrocytome

Oligoastrocytome
anaplasique

Autres gliomes mixtes

Démarche diagnostique

- 2 Situations simples
 - Oligodendrogliome
 - Glioblastome
- Situations moins simples
 - Gliome de bas grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial
 - Gliome de haut grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial



Oligodendroglioma grade II, p53-, IDH1+, Ina+

Oligodendrogliome de grade II

Critères d'histopronostic:

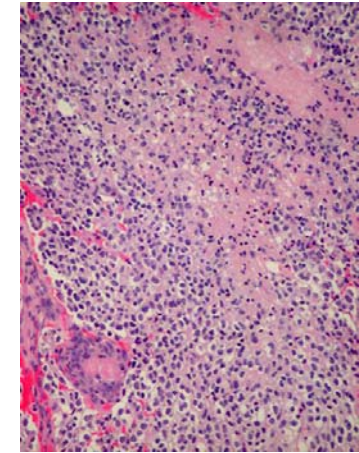
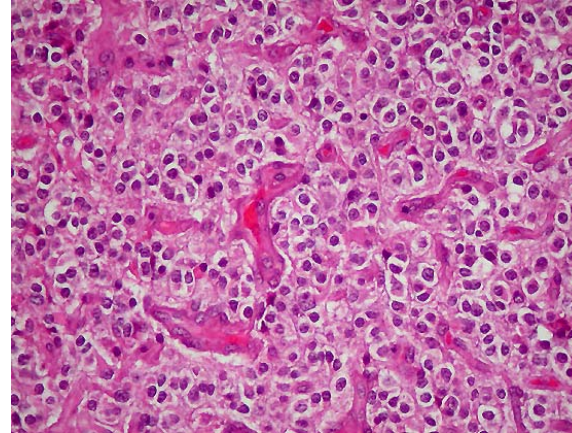
- Mitoses: moins de 6 mitoses/ 10 HPF
- Ki67 < 10%
- Angiogénèse:

Prolifération microvasculaire: NON

Densité vasculaire majorée, hyperplasie vasculaire: OUI

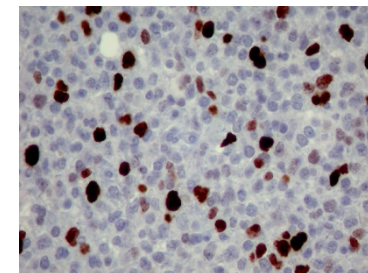
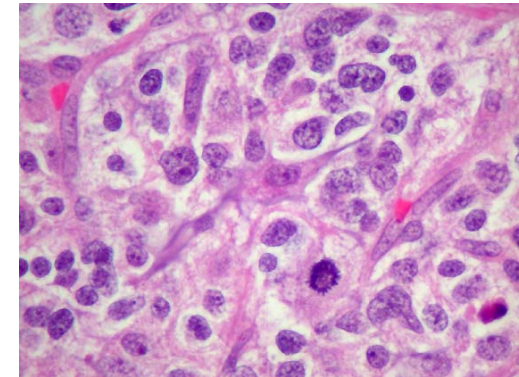
Oligodendrogliome anaplasique (grade III)

- **Index mitotique supérieur ou égal à 6 mitoses par 10 champs vus à fort grossissement**
- **Signes de prolifération microvasculaire**
- Hypercellularité
- Pléomorphisme nucléaire,
- Secteurs nécrotiques.



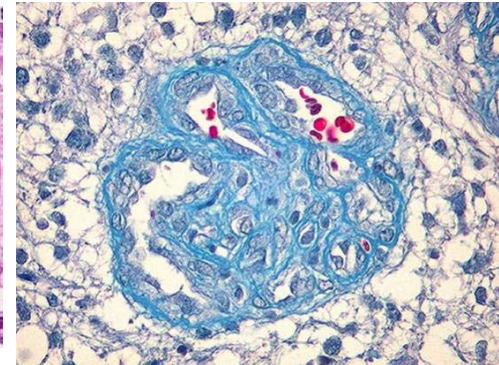
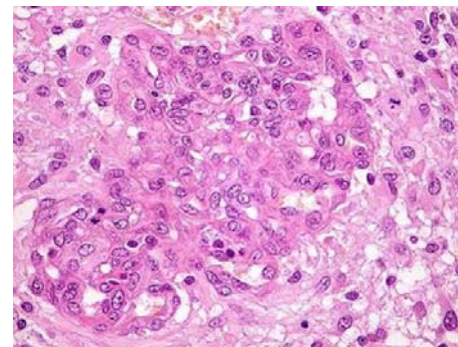
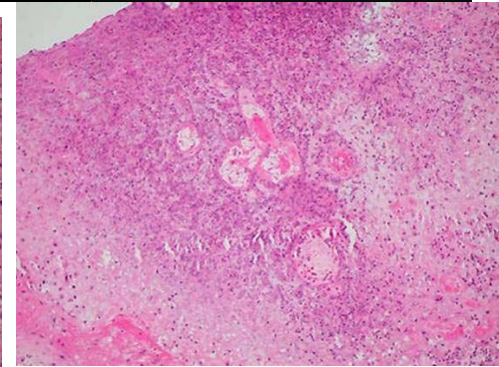
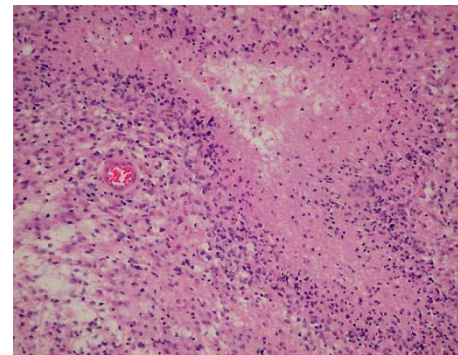
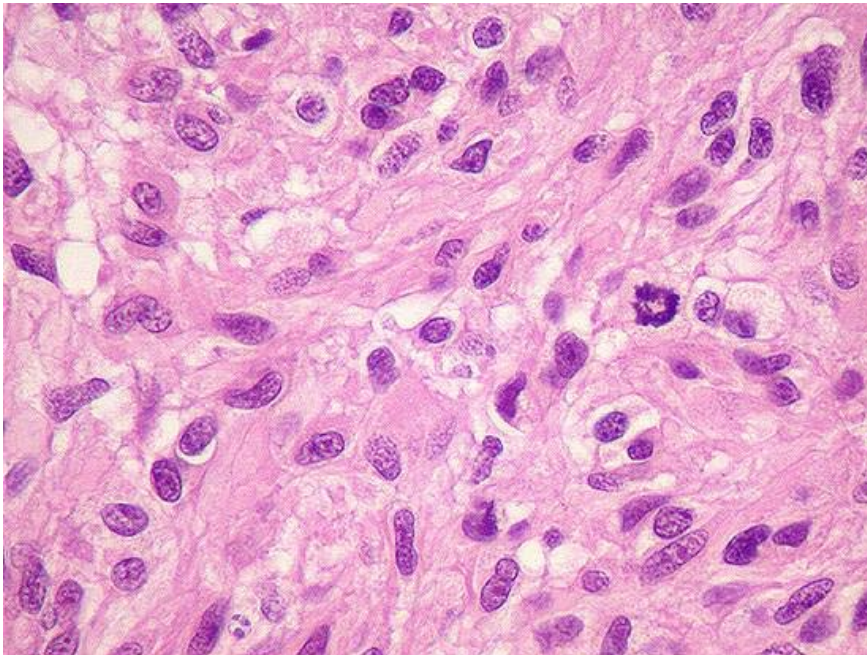
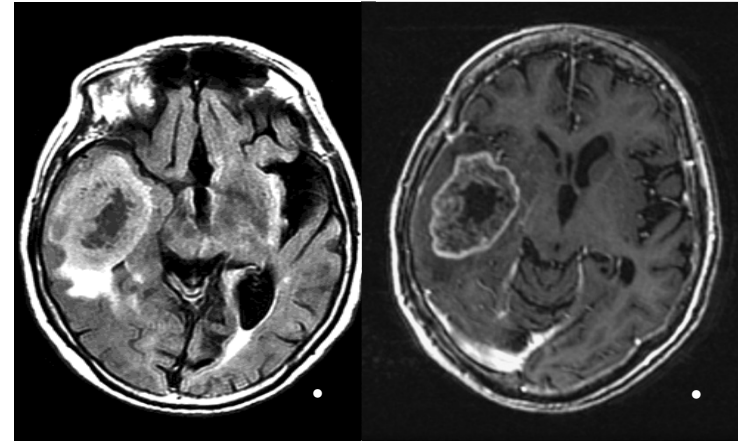
Un oligodendrogliome est dit anaplasique si 2 de ces critères sont réunis avec obligatoirement un des critères 1 ou 2 (Giannini 2008).

Relecture centralisée POLA: 2 voies de progression vers l'anaplasie: la voie proliférante et la voie angiogénique



Glioblastome: aspects typiques

- Bonne reproductibilité diagnostique
- Panel IHC:
 - IDH1 et p53, EGFR
 - Inutiles: Ki67, INA

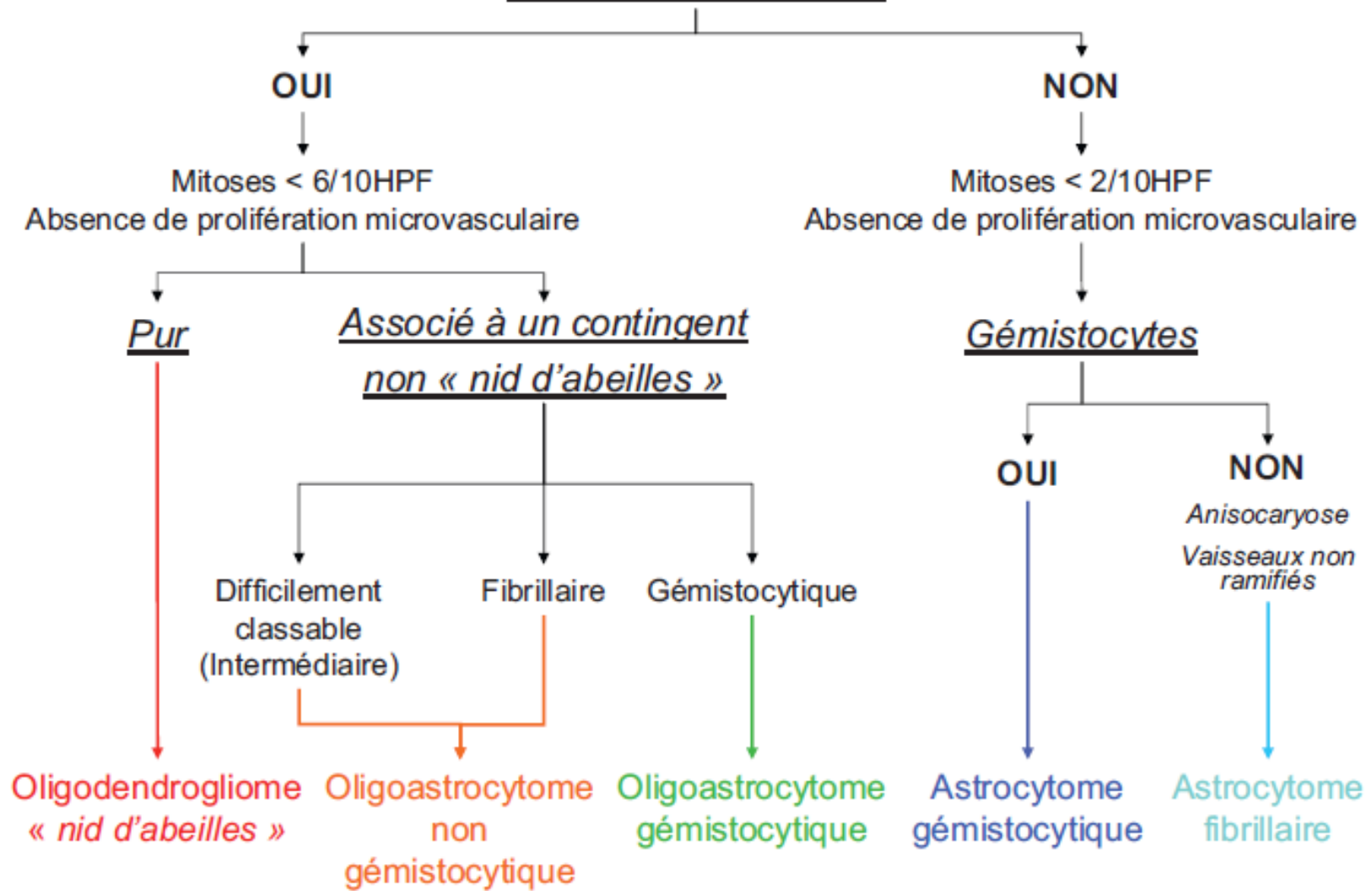


Démarche diagnostique

- 2 Situations simples
 - Oligodendrogliome
 - Glioblastome
- Situations moins simples
 - Gliome de bas grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial
 - Gliome de haut grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial

Gliomes de grade II

Aspect "nid d'abeilles"

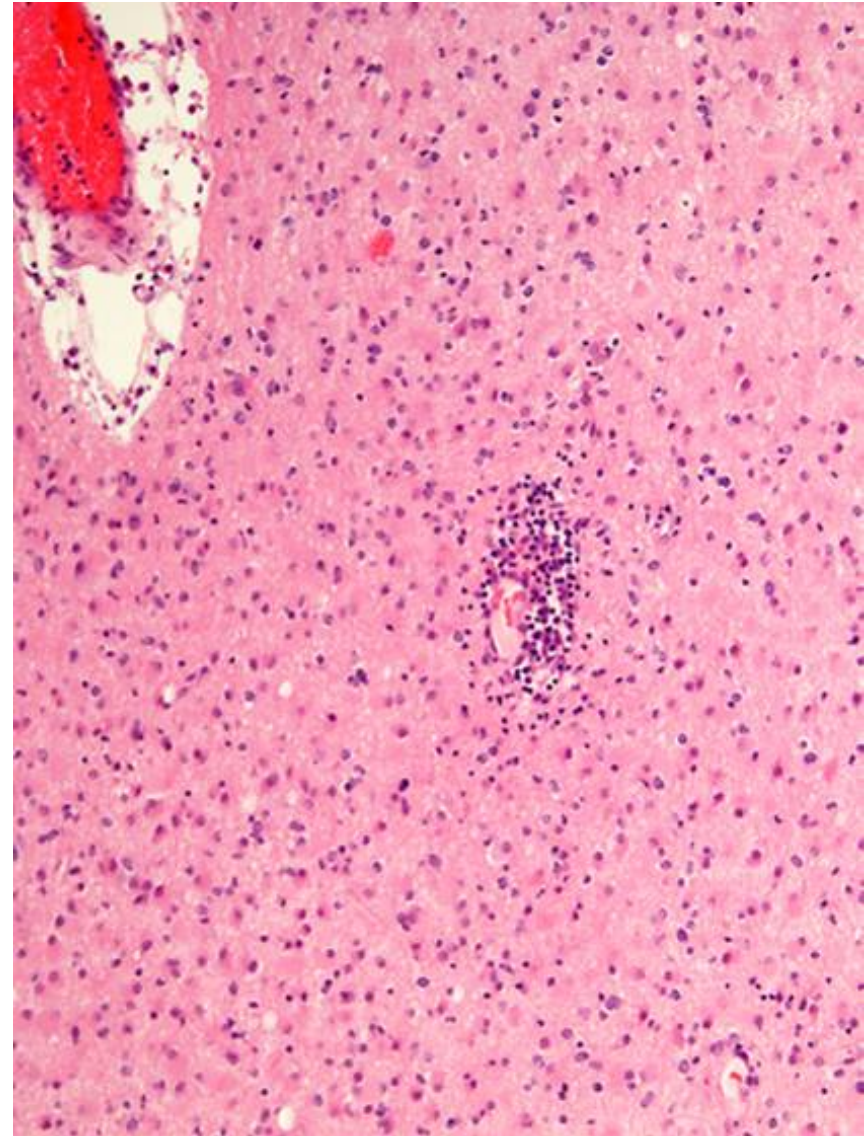
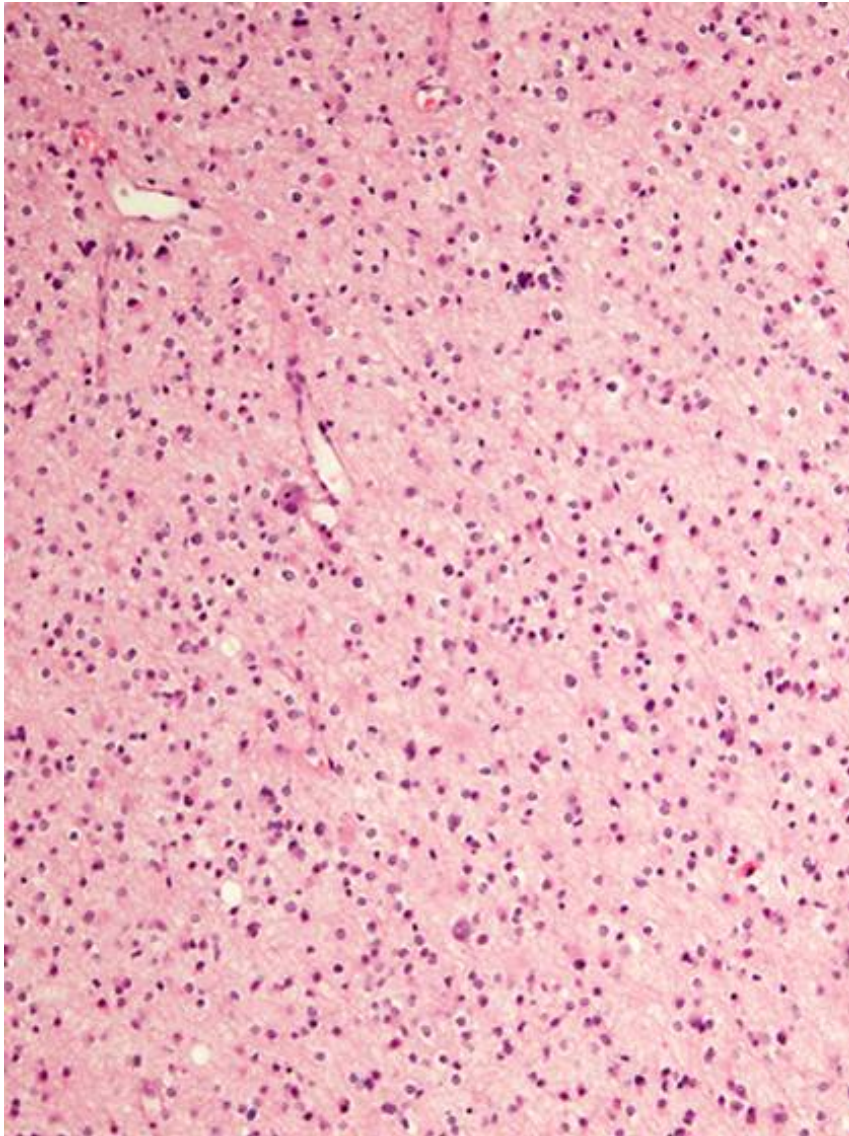


C'est un gliome de bas grade avec un contingent oligodendroglial typique en nid d'abeille

- Associé à un contingent non nid d'abeille: **gliome mixte oligoastrocytaire**
 - Astrocytaire gémistocytaire: souvent infiltrats lymphocytaires périvasculaires. Depuis IDH1, on sait que les 2 contingents sont tumoraux
 - Astrocytaire fibrillaire

Dans les 2 cas, rechercher les critères d'histopronostic

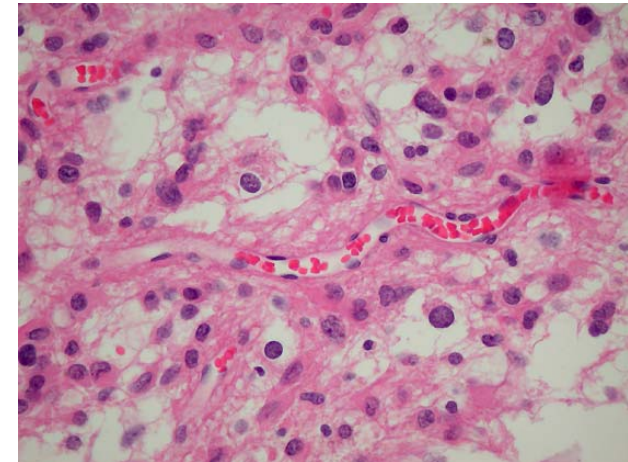
- Mitoses: moins de 6 mitoses/ 10 HPF
- Ki67 < 10%
- Angiogénèse:
 - Prolifération microvasculaire: NON
 - Tolérés: densité vasculaire majorée, hyperplasie vasculaire



Oligoastrocytome grade II, forme séparée

C'est un gliome de bas grade sans contingent oligodendroglial typique en nid d'abeille

- Population mélangée de cellules oligodendrogiales et de cellules intermédiaires (noyau oligodendroglial et cytoplasme fibrillaire), vaisseaux arciformes et de type capillaire: **gliome mixte intermédiaire ou hybride**

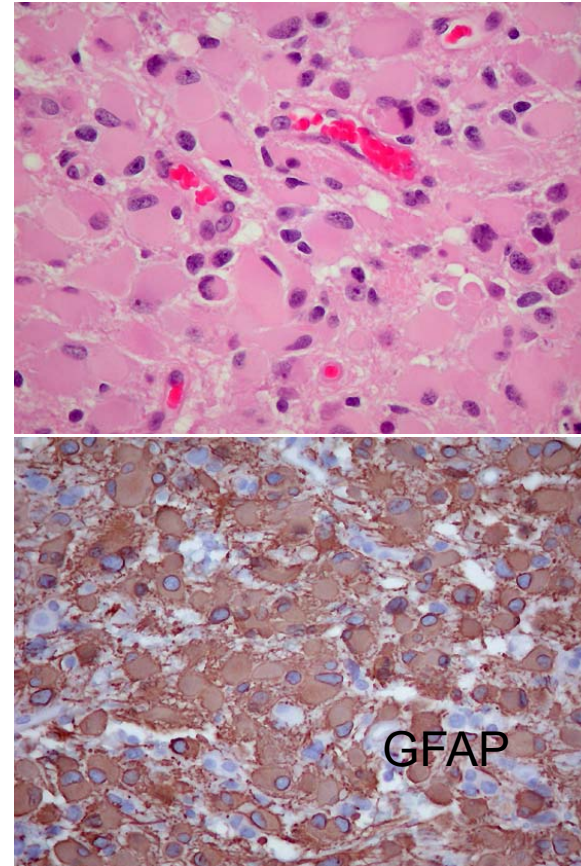


Dans les 2 cas, rechercher les critères d'histopronostic

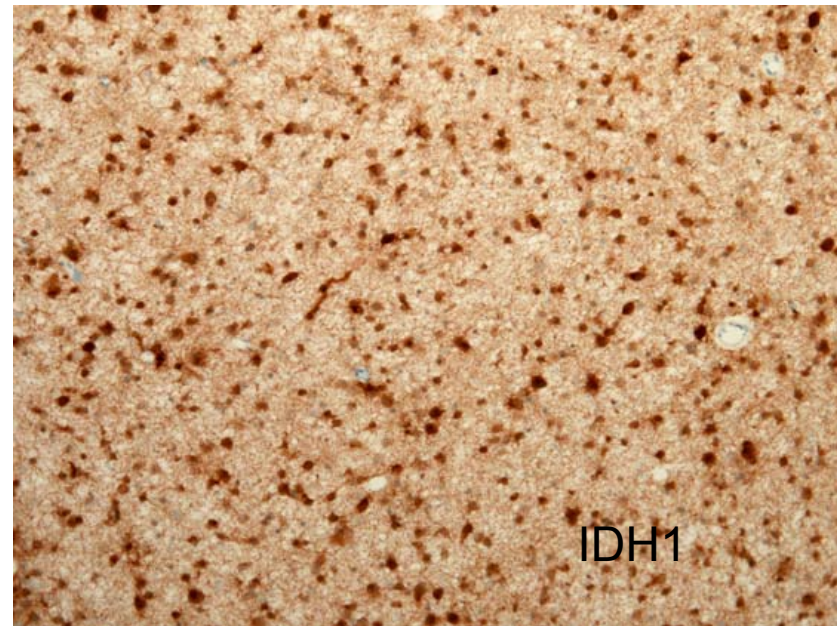
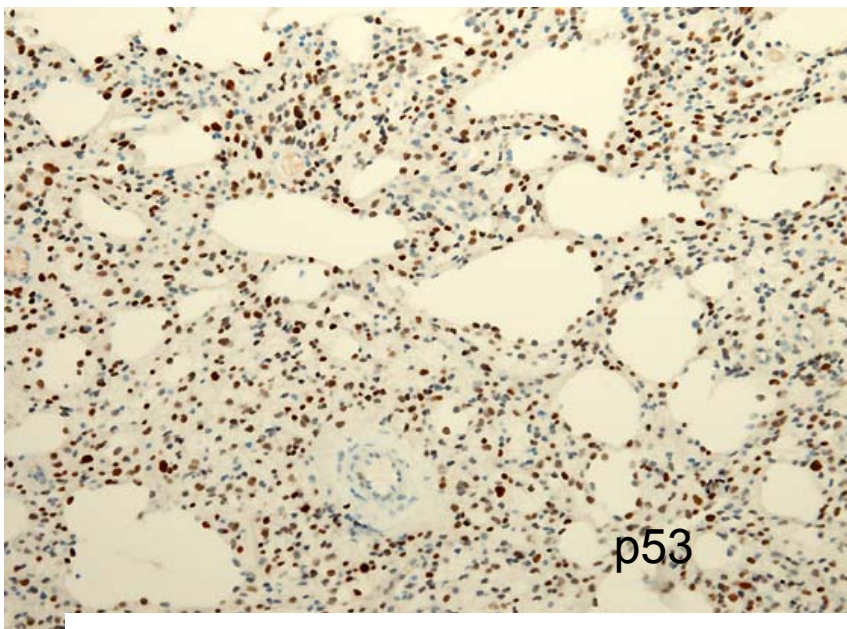
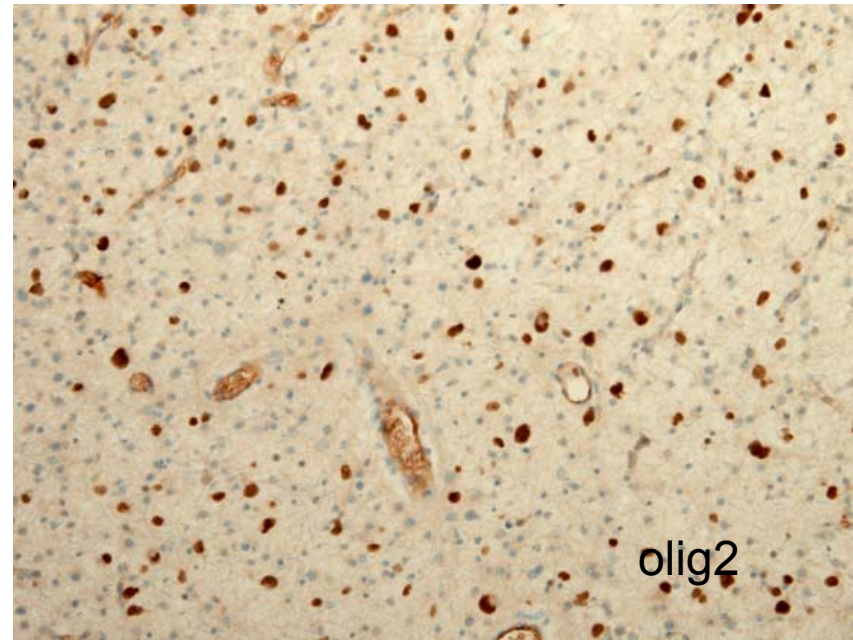
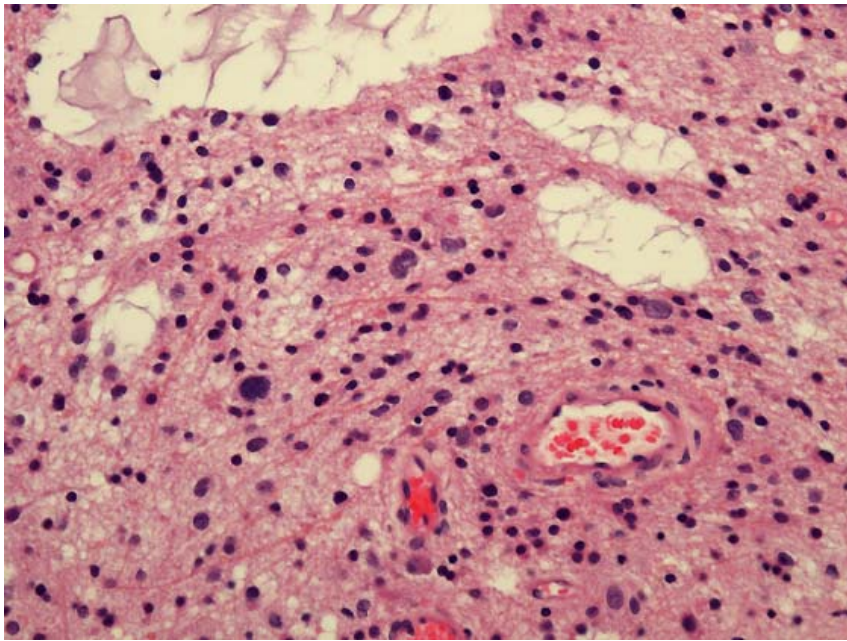
- Mitoses: moins de 6 mitoses/ 10 HPF
- Ki67 < 10%
- Angiogenèse:
 - Prolifération microvasculaire: NON
 - Tolérés: densité vasculaire majorée, hyperplasie vasculaire

C'est un gliome de bas grade sans contingent oligodendroglial typique en nid d'abeille

- Population astrocytaire gémistocytaire prédominante mélangée à des noyaux nus, absence de différenciation oligodendrogliale dans le cortex, vaisseaux de type capillaire +/- hyalinisés : **astrocytome gémistocytaire**
- Population gliale anisocaryose, cytoplasme fibrillaire, absence de différenciation oligodendrogliale dans le cortex, vaisseaux de type capillaire +/- hyalinisés : **astrocytome fibrillaire**



Dans les 2 cas, rechercher les critères d'histopronostic
Mitoses: moins de 2
Ki67 < 10%



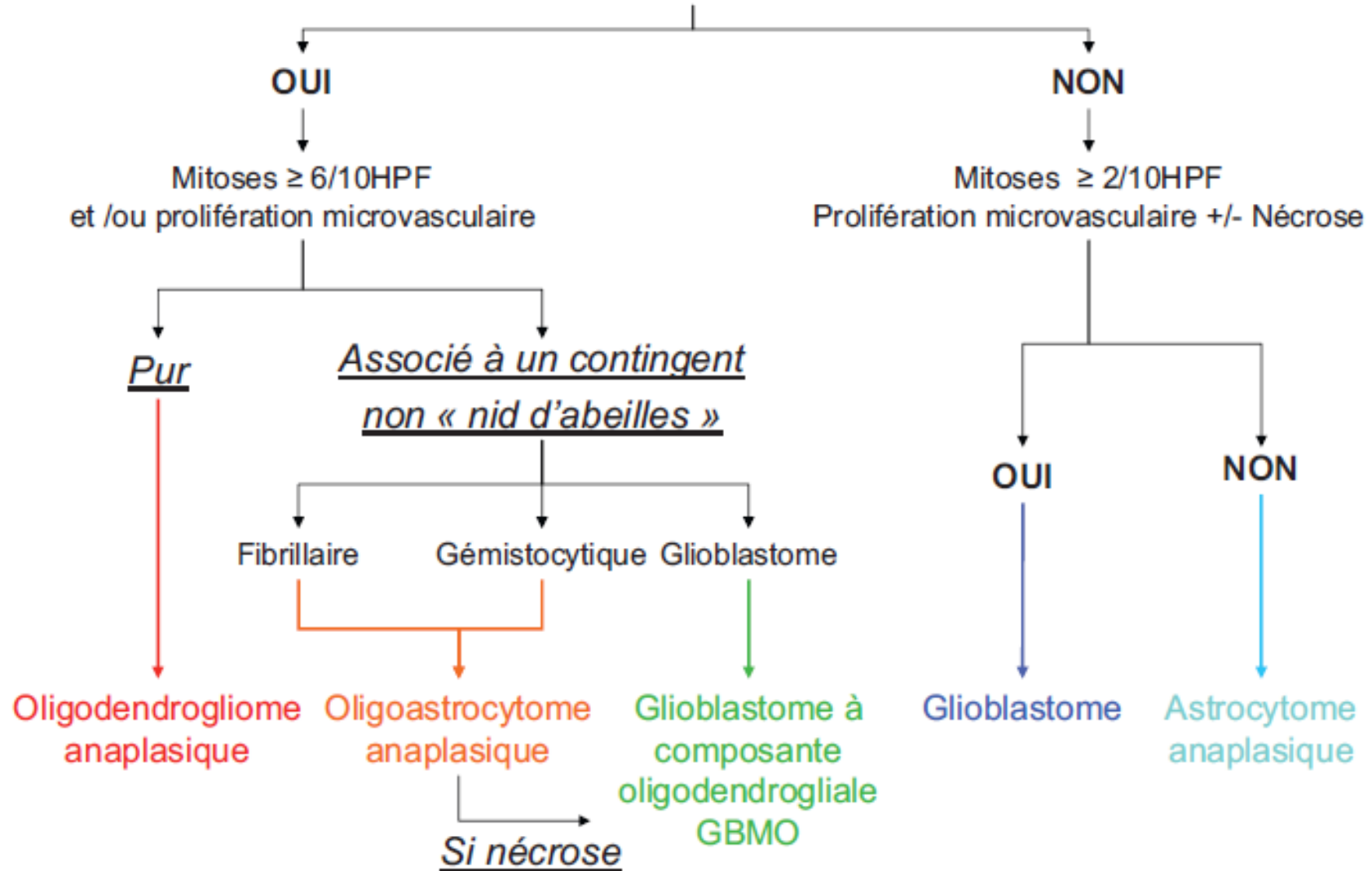
Astrocytome fibrillaire grade II, IDH1+ p53 +Ina-

Démarche diagnostique

- 2 Situations simples
 - Oligodendrogliome
 - Glioblastome
- Situations moins simples
 - Gliome de bas grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial
 - Gliome de haut grade de malignité
 - Contingent oligodendroglial
 - Sans contingent oligodendroglial

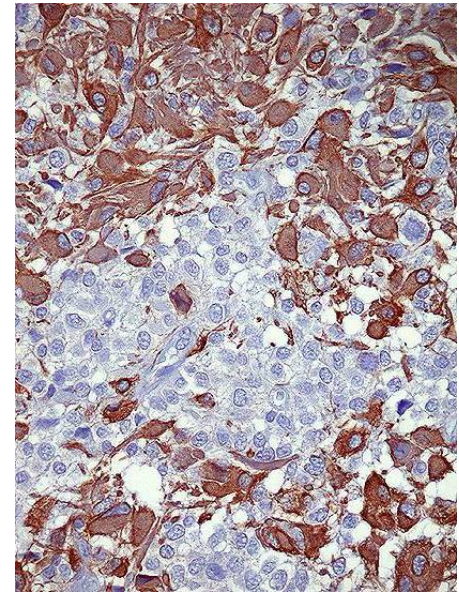
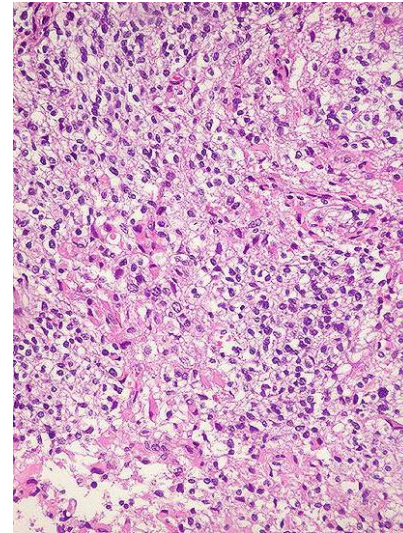
Gliomes de grade III et IV

Aspect "nid d'abeilles"



C'est un gliome de haut grade avec un contingent oligodendrogial

- un contingent non nid d'abeille:
gliome mixte oligoastrocytaire
 - Astrocytaire gémistocytaire: souvent infiltrats lymphocytaires périvasculaires. Depuis IDH1, on sait que les 2 contingents sont tumoraux
 - Astrocytaire fibrillaire



Les critères d'histopronostic

Mitoses: plus de 6 mitoses/ 10 HPF

Ki67 > 10%

Angiogénèse: Prolifération microvasculaire: OUI

Nécrose pseudopalisadique ou ischémique: NON
car l'OMS recommande de grader IV –GBMO

Idéalement: oligoastrocytome anaplasique avec
nécrose de grade IV

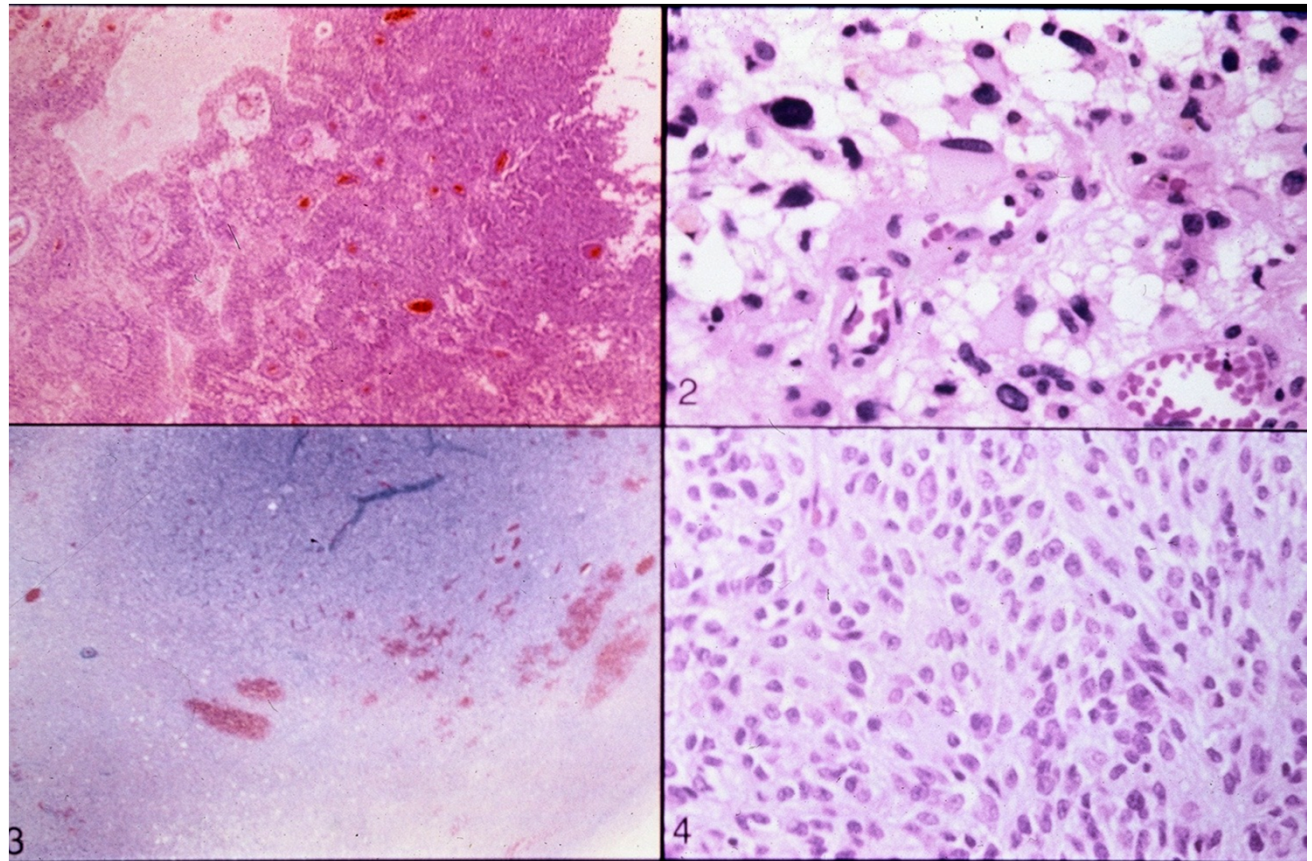
C'est un gliome de haut grade avec un contingent oligodendroglial et des aspects de glioblastome: GBMO

Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component

J A Kraus, K Lamszus, N Glesmann et al Acta Neuropathol 2001

Glioblastomas with oligodendroglial component: a pathological and molecular study

He J, Mokhtari K, Sanson M et al ;J. Neurophthol.Exp. Neurol, 2001



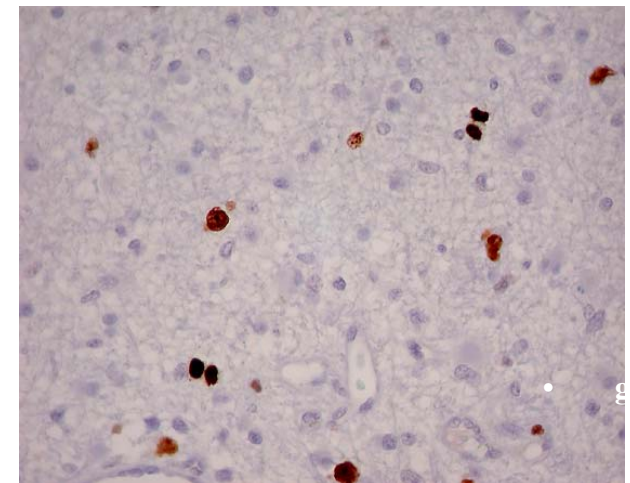
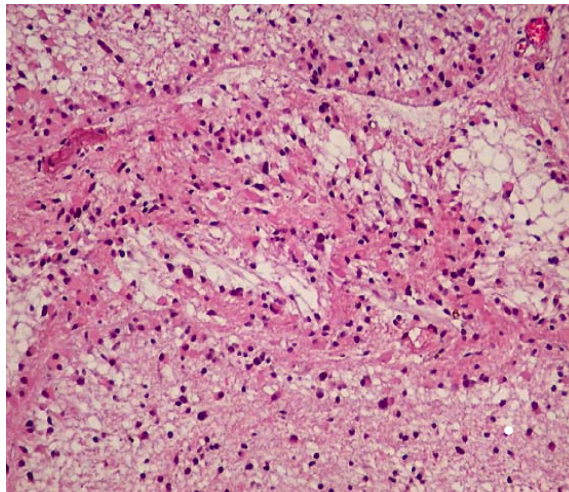
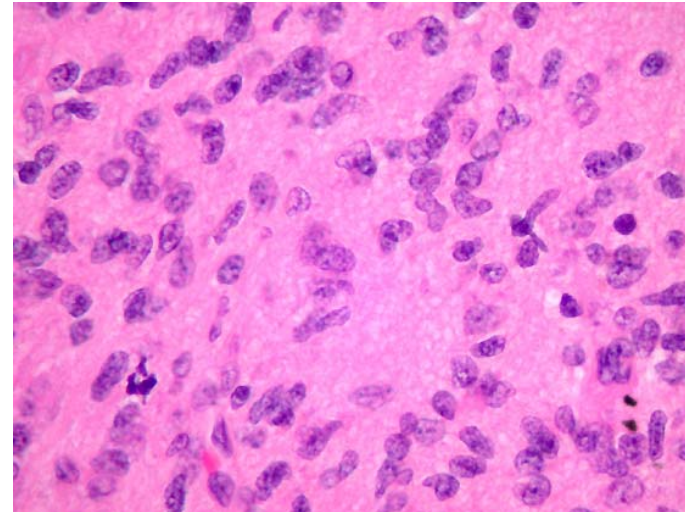
C'est un gliome de haut grade sans contingent oligodendroglial

- Astrocytome anaplasique: prolifération dont le phénotype astrocytaire est conservé, densité cellulaire accrue, atypies et mitoses

BST: 1 mitose et
Ki67 > 10%

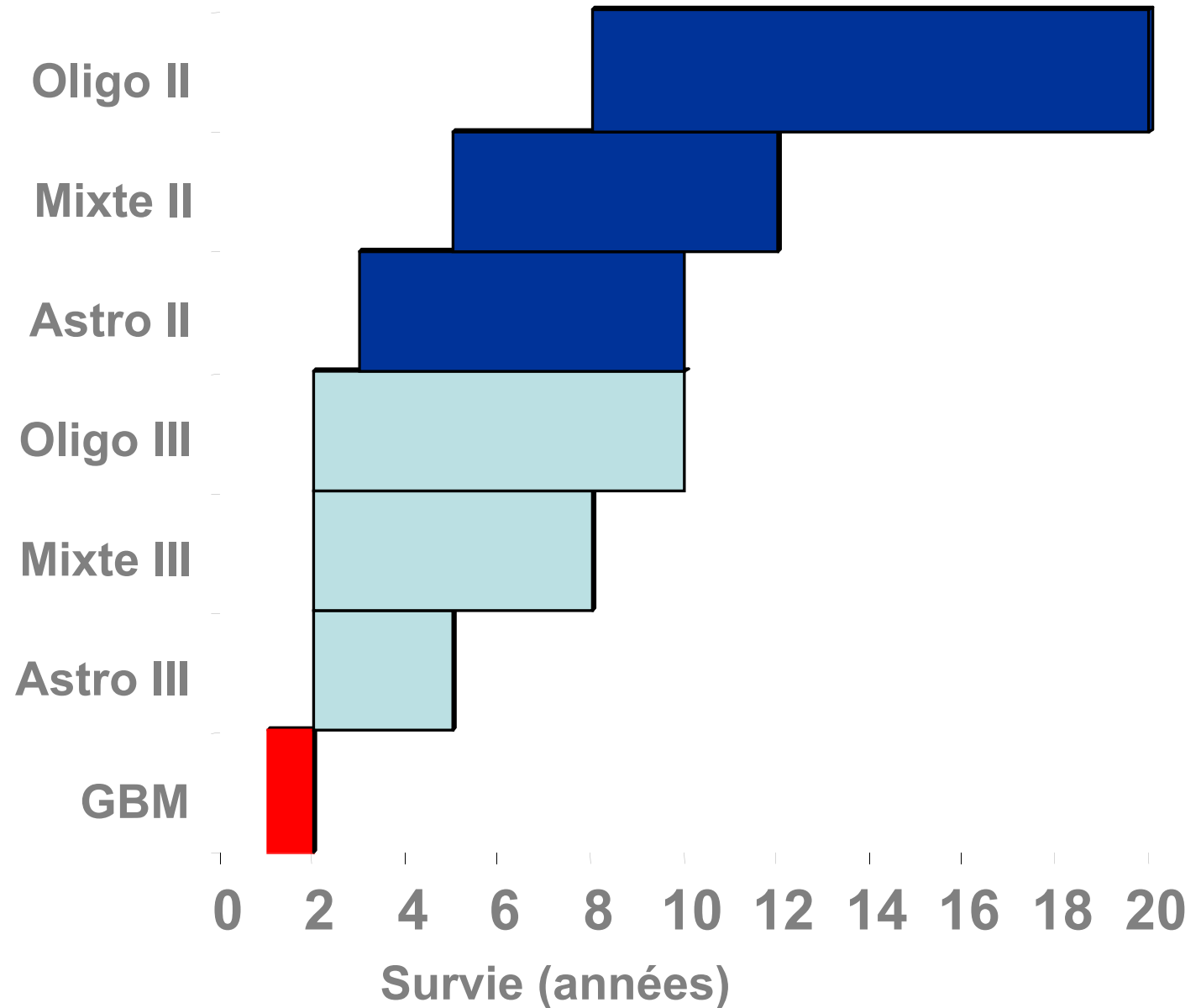
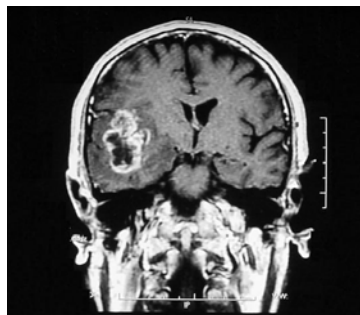
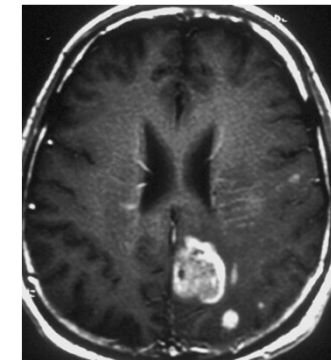
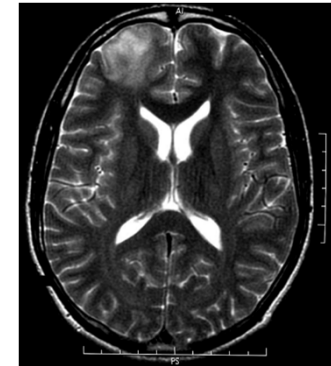
Résection:

- 1 mitose ET anisocaryose
- multiples mitoses dans un astro fibrillaire ou gémisto



- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneée
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- **Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013**
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - **Critères d'histopronostic**
 - Contourner les pièges Dc
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Hétérogénéité pronostique

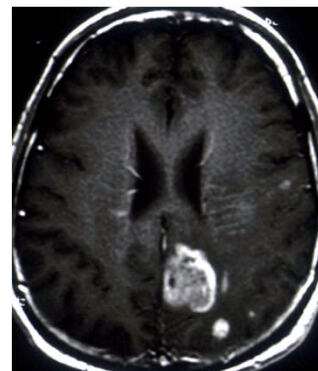
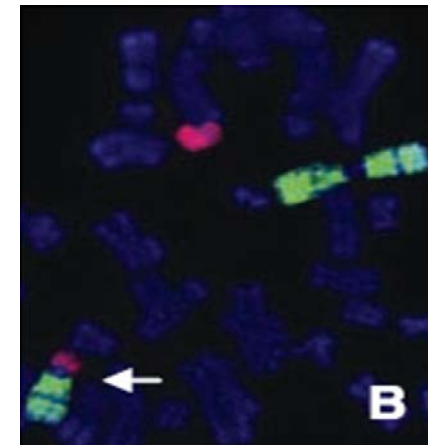
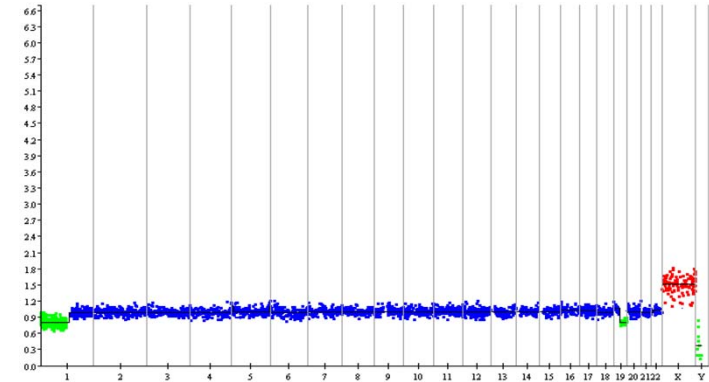


Les altérations moléculaires récurrentes des gliomes

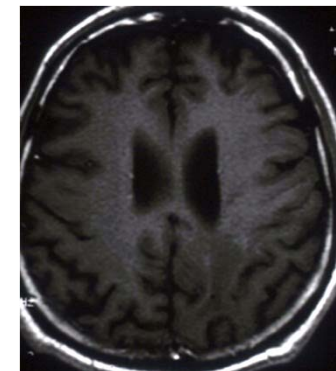
- La codélétion 1p19q
- Les mutations des gènes IDH
- Les mutations de *TP53*
 - *Définissent des sous classes de gliomes diffus*
 - *Impact Pc certain*

Codélétion 1p-19q

- Codélétion 1p19q: facteur pronostique majeur des oligodendrogliomes (*Caincross 1998*)
- Perte complète du 1p et du 19q à différencier de la perte partielle 1p péjorative (*Idbaih et al. 2005*)
- Translocation centromérique $t(1;19)(q10;p10)$ (*Jenkins et al. 2006*)



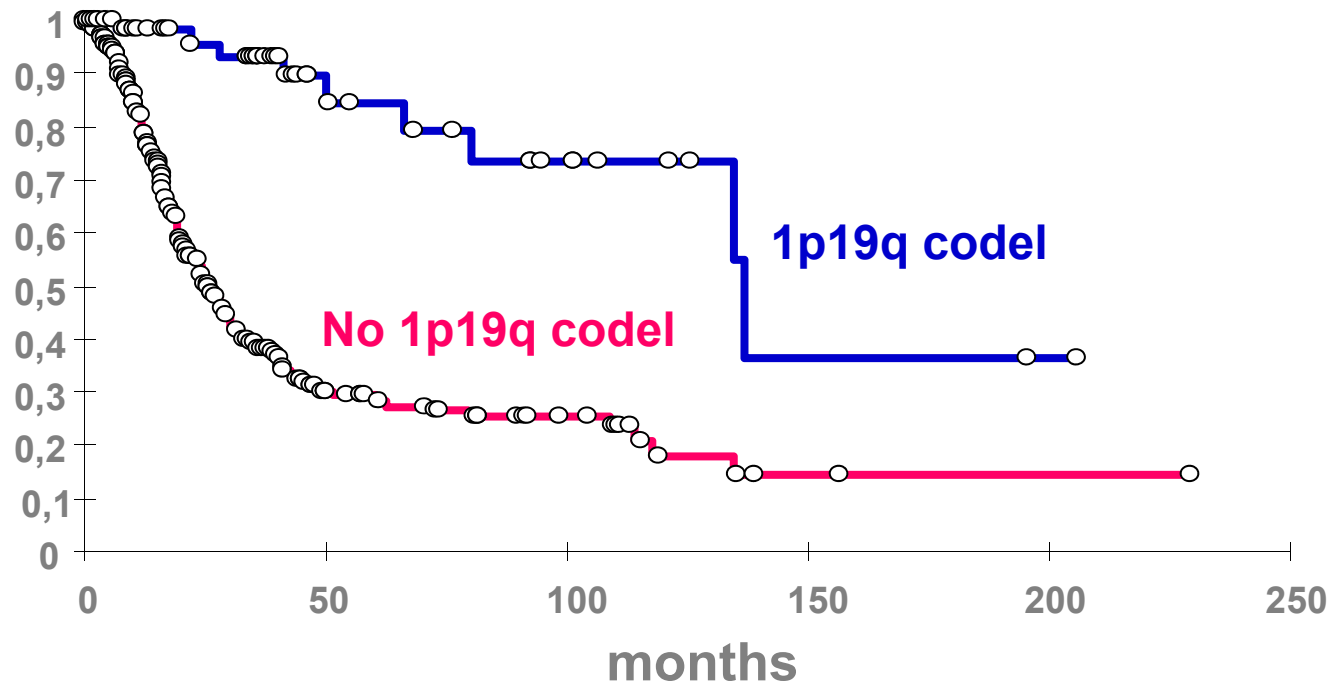
2 cycles
PCV



Grade III

306 non codel: 56 months
56 codel: 137 months

Survie globale



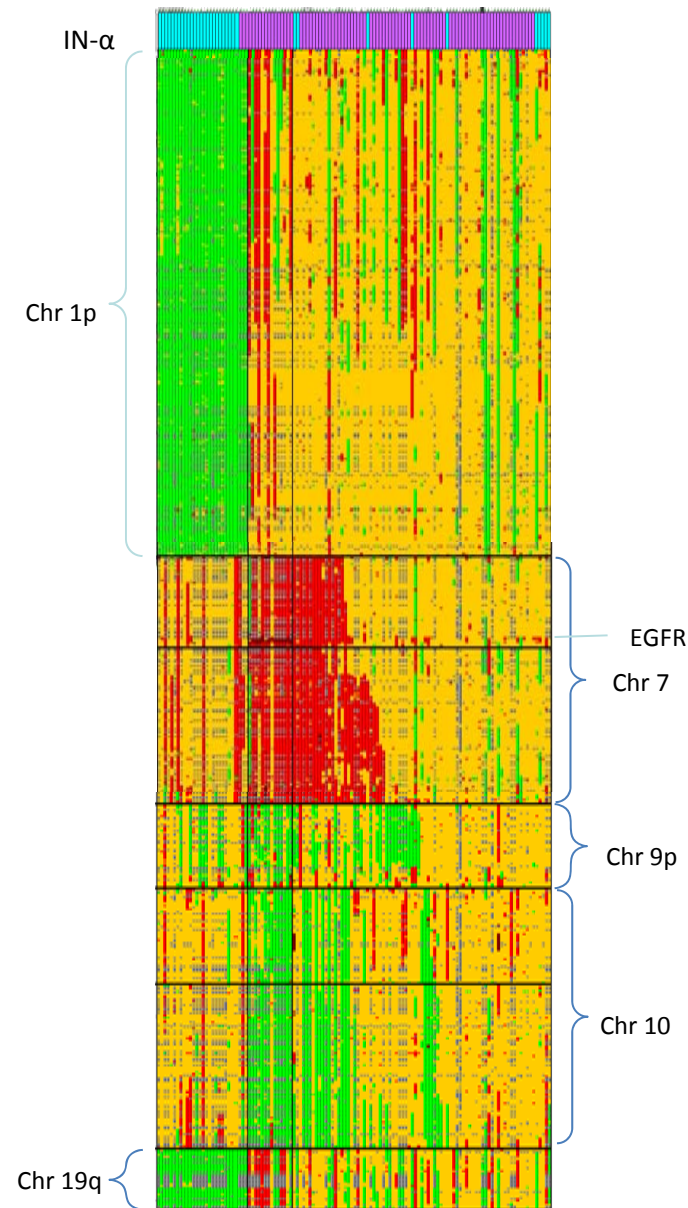
EORTC-EANO conference Bucharest, 25-26
march 2011

Codélétion 1p19q et IN α

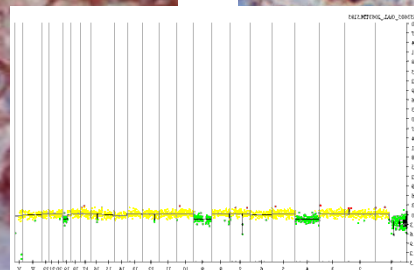
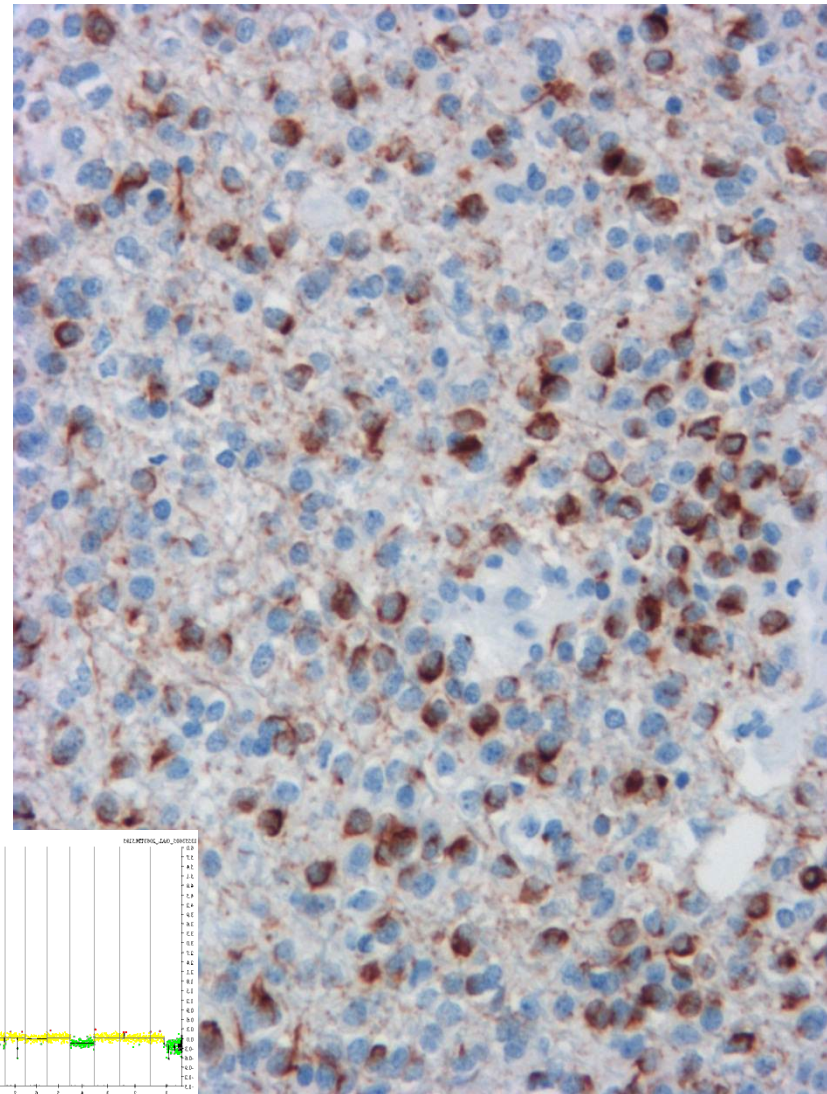
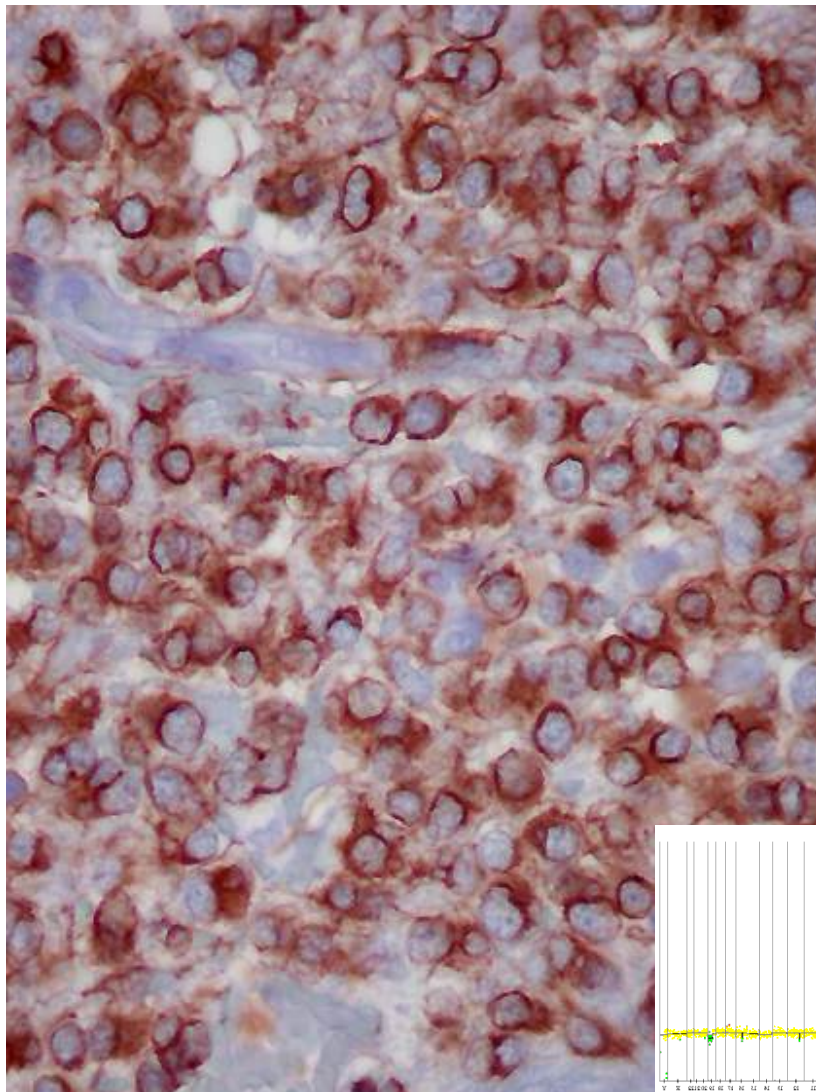
Anaplastic oligodendrogliomas with
1p19q codeletion have a proneural
gene expression profile

*Ducray F et al. Molecular Cancer
2008*

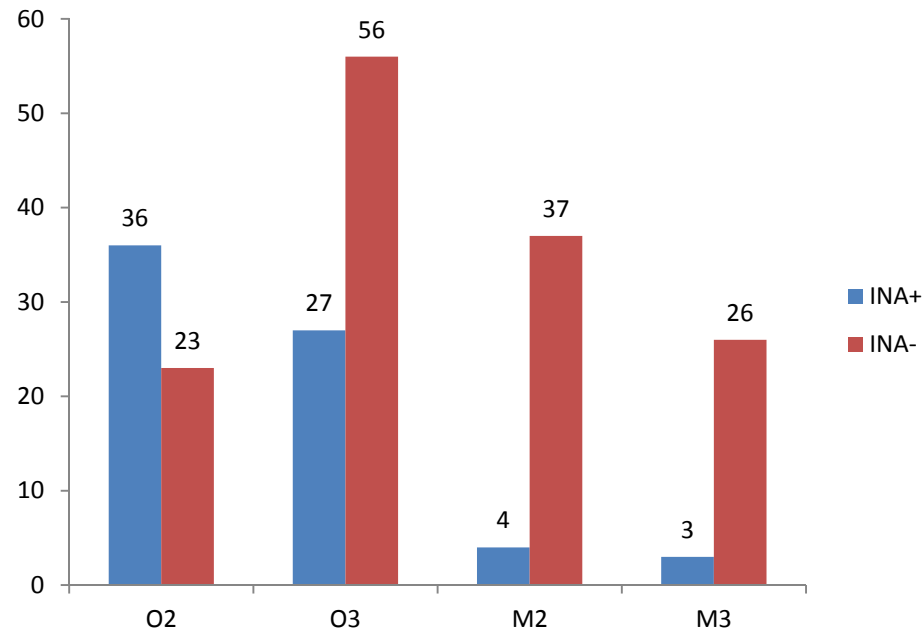
- Etude transcriptomique: 4 gliomes 1p19q dél. et 9 gliomes EGFR ampl.
- Profil proneural des gliomes 1p19q
- IN α : neurofilament intermédiaire de classe IV, impliqué morphogénèse neuronale et exprimé précocément développement neuronal, 66kDa
- situé 10q24.33
- Lien entre codélétion 1p19q et IN α non élucidé



Internexine-alpha: marquage cytoplasmique, focal ou diffus, min: 10% en cluster



IHC IN α Gliomes diffus de type oligodendroglial n=212

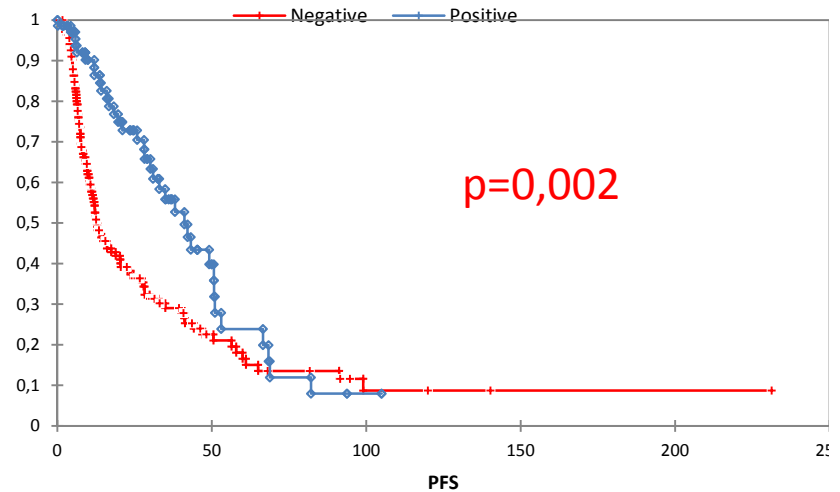
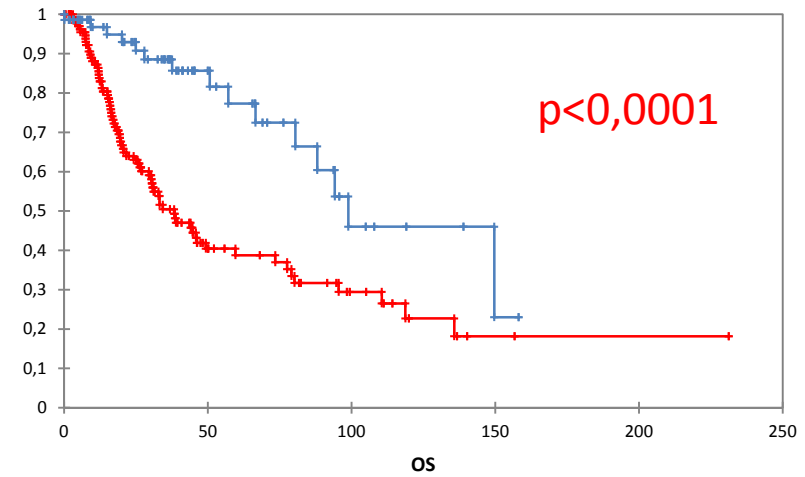


Oligo grade 2: 61% IN α +

Oligo grade 3: 33% IN α +

OligoAstro gr 2: 10% IN α +

OligoAstro gr 3: 10% IN α +



IN α impact pronostique indiscutable (OS et PFS) groupe des tumeurs oligodendrogiales

Oligodendrogliomes grade 2

Oligodendrogliomes grade 3

Oligoastrocytomes grade 2

Oligoastrocytomes grade 3

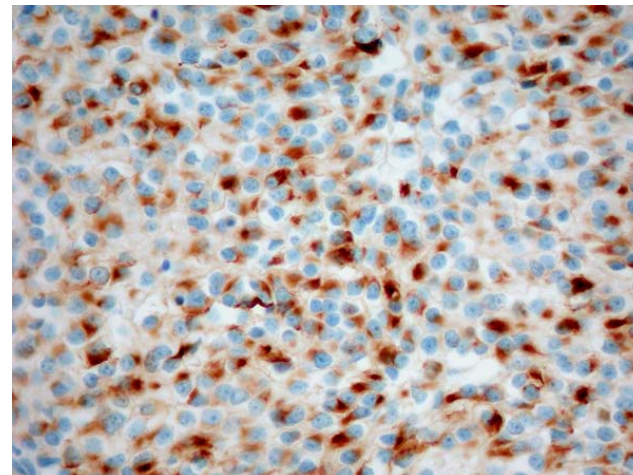
Est-ce que l'INalpha est un facteur prédictif de chimiosensibilité?

- Population homogène
- Traitements identiques
- Etude prospective et randomisée

Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Improves Progression-Free Survival but Not Overall Survival in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial

Martin J. van den Bent, Antoine F. Carpentier, Alba A. Brandes, Marc Sanson, Martin J.B. Taphoorn, Hans J.J.A. Bernsen, Marc Frenay, Cees C. Tijssen, Wolfgang Grisold, Laslo Sipos, Hanny Haaxma-Reiche, Johannes M. Kros, Mathilde C.M. van Kouwenhoven, Charles J. Vecht, Anouk Allgeier, Denis Lacombe, and Thierry Gorlia

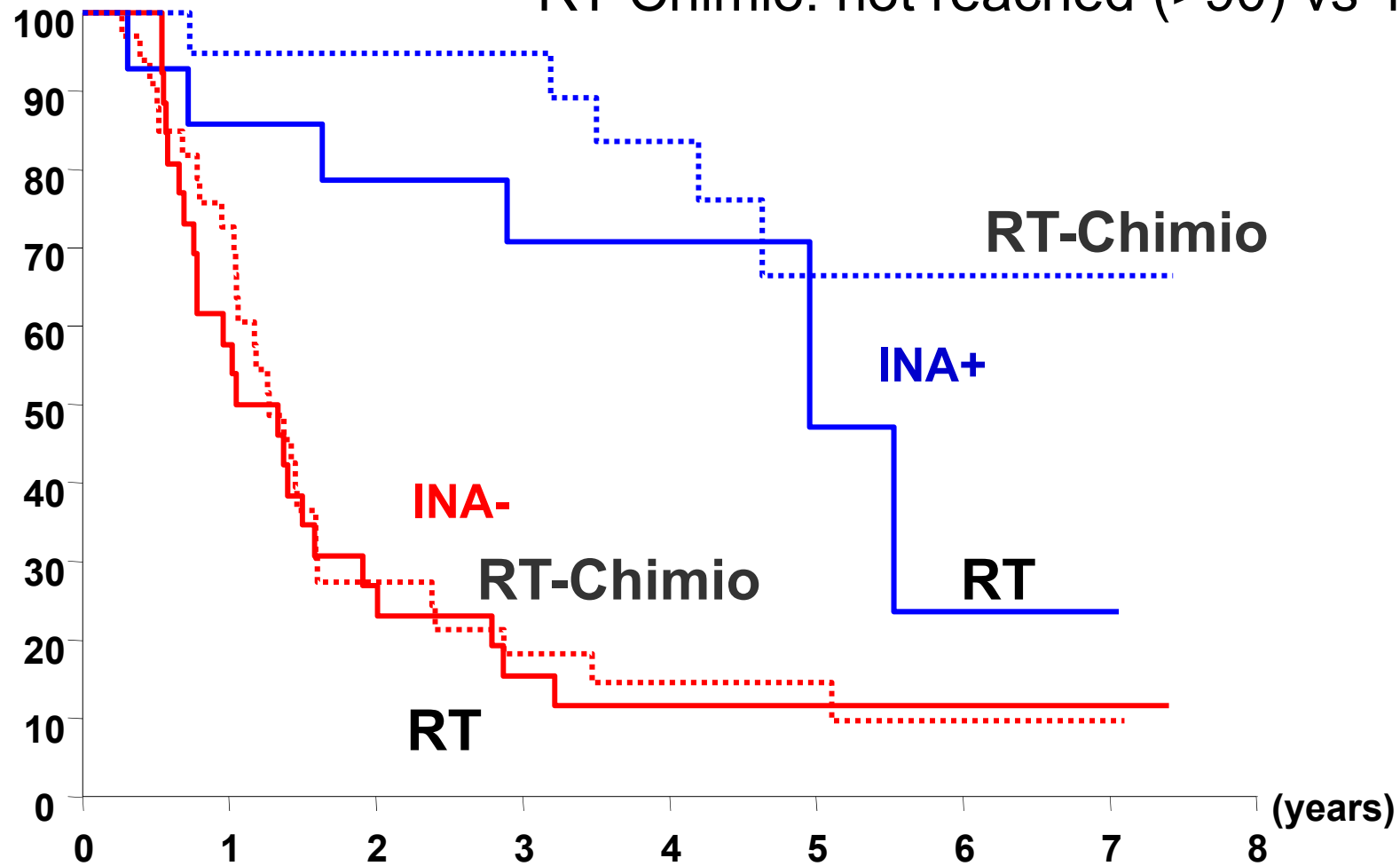
Etude prospective en cours, ayant porté sur 92 cas de cet essai
Très bonne reproductibilité: 2/92 divergeants (M Kros et K Mokhtari)



Impact de l'expression de l'INA sur la réponse à la chimio concomittante

— RT: 59.4 vs 15.8 months

..... RT-Chimio: not reached (>90) vs 16.0 mois



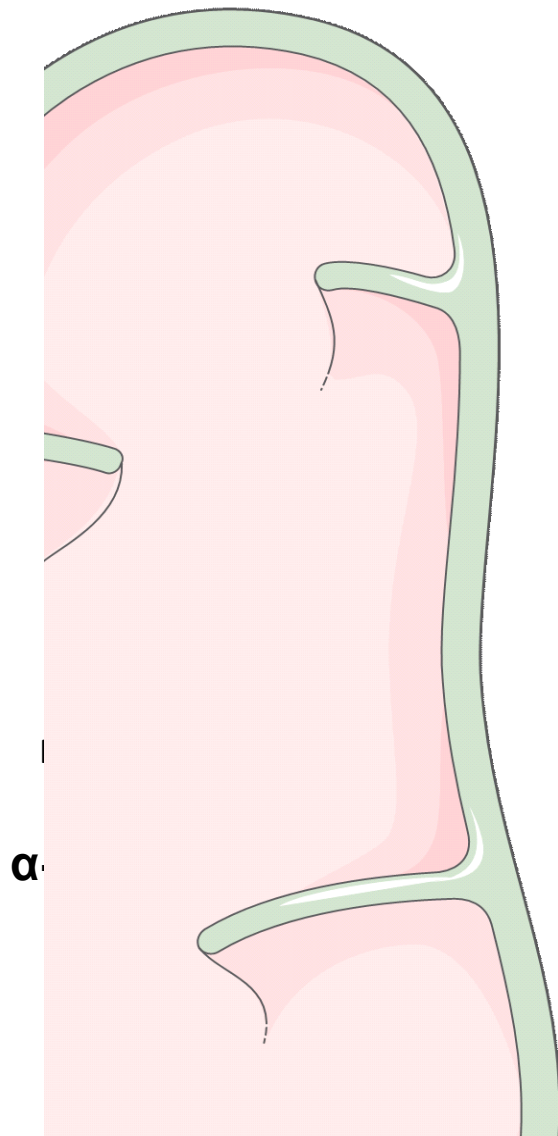
Association de deux marqueurs immunohistochimiques: IN α et P53 plus pertinente

Quelle place pour la recherche de la codélétion 1p19q dans le groupe de gliomes IN α - et P53 +?

	INA/CGHa	INAetP53 /CGHa
sensibilité	89,4	98
spécificité	84	88
VPN	95,6	99
VPP	65,6	73

- IN α est un moyen simple, reproductible, peu coûteux
- outil pronostique considérable, meilleur que LOH
- Médiane PFS:
 - 18 mois pour LOH1p19q vs 18 mois pour les autres (p=0,697)
 - 41 mois IN α + vs 12 mois IN α – (p=0,0003)
- Médiane OS:
 - 87 mois pour LOH1p19q vs 34 mois autres (p=0,007)
 - 99 mois IN α + vs 31 mois IN α – (p<0,0001)
- IN α est un moyen simple dont la valeur prédictive du statut 1p19q est supérieure à LOH, surtout si on teste IN α /p53
- Impact sur la chimiosensibilité

IDH1 mutations



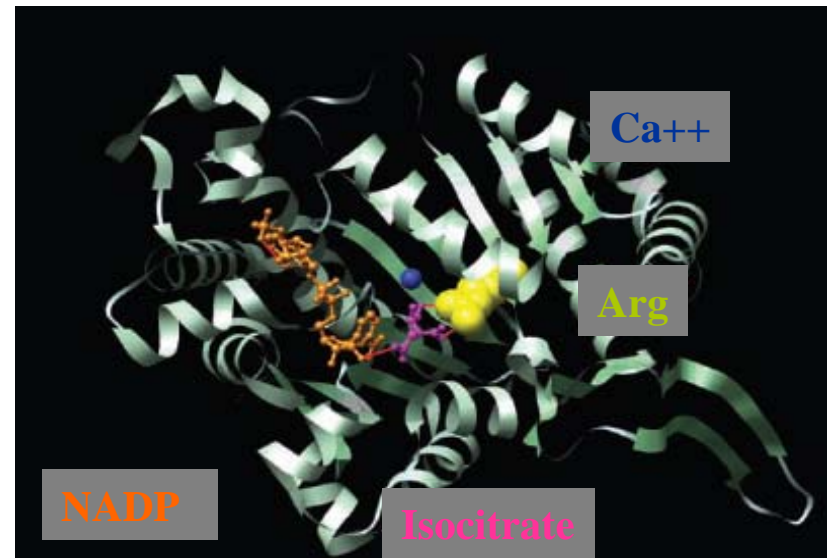
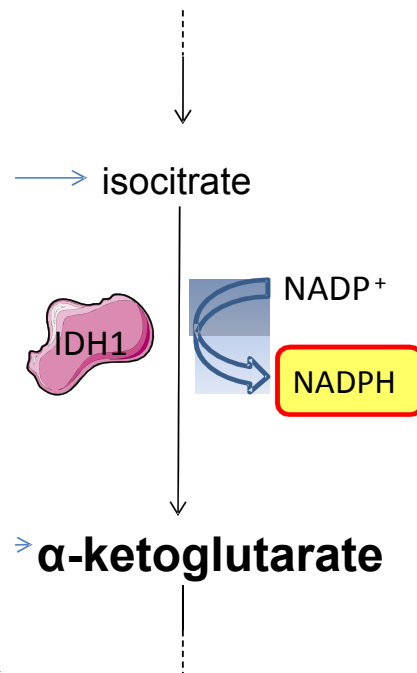
Mutation liée au profil génétique du gliome:

quasi absente dans les tumeurs de certains profils, et quasi constante dans d'autres (co-déletion 1p/19q)

An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme

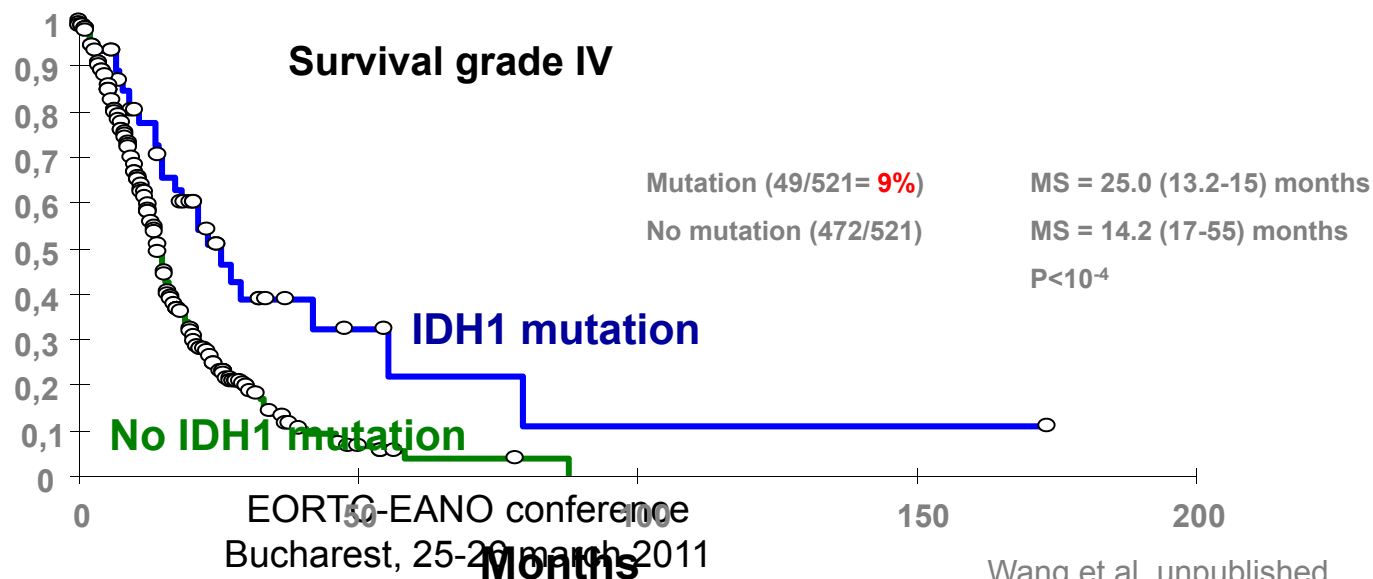
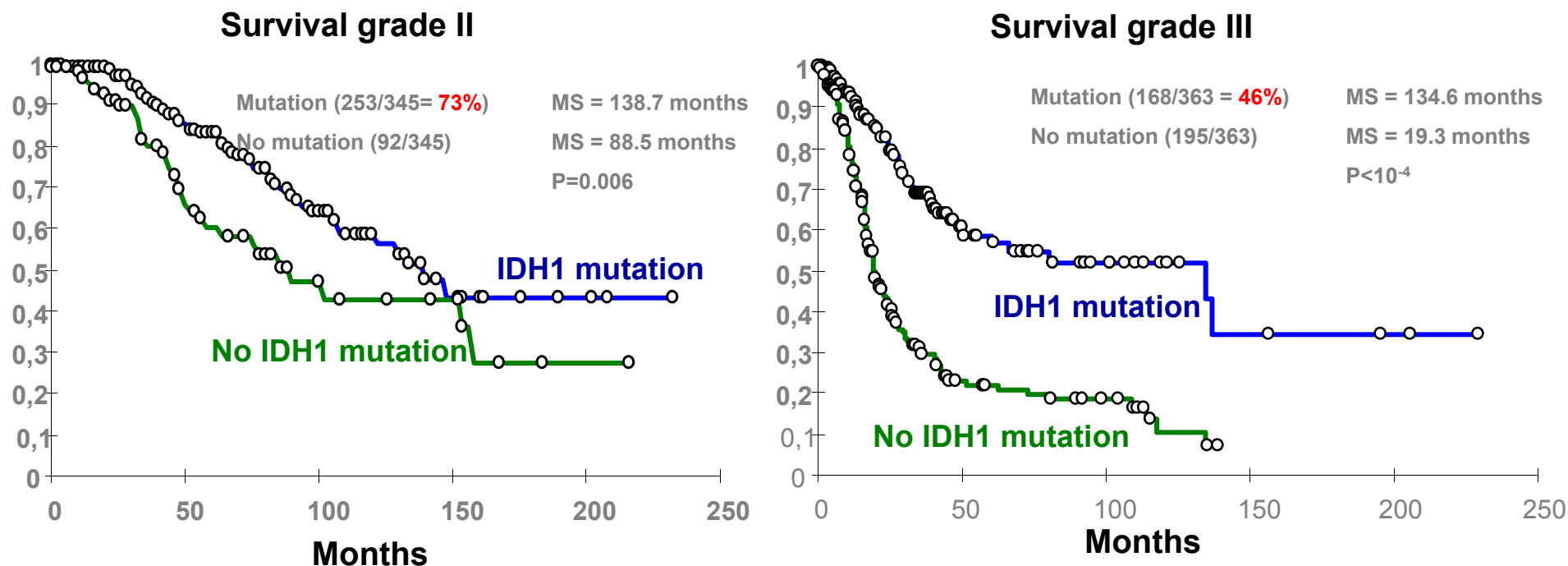
D. Williams Parsons,^{1,2*} Siân Jones,^{1*} Xiaosong Zhang,^{1*} Jimmy Cheng-Ho Lin,^{1,†} Rebecca L. Gray,¹ Philipp Hasenberger,¹ Harinder Malik,¹ Hannah Croteau,¹ Wei Siu,⁴ Gary L. Gallia,⁴ Alessandro Olivi,⁴ Roger McLendon,⁵ B. Ahmed Rasheed,⁵ Stephen Keir,⁵ Tatiana Nikolskaya,⁶ Yimji Nikolski,⁶ Dana A. Bysam,⁶ Zahra Tekle,⁶ Luis A. Diaz, Jr., James Hartigan,⁷ Doug R. Smith,⁸ Robert L. Strausberg,⁹ Suely Kazuo Nagahashi Marie, Sueli Mieko Oba Shinjo,¹⁰ Hai Yan,⁵ Gregory J. Riggins,⁴ Darell D. Bigner,⁵ Rachel Karchin,³ Nick Papadopoulos,¹ Giovanni Parmigiani,¹ Bert Vogelstein,^{1,†} Victor E. Velculescu,^{1,†} Kenneth W. Kinzler^{1,†}

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and lethal type of brain cancer. To identify the genetic alterations in GBMs, we sequenced 20,661 protein coding genes, determined the presence of amplifications and deletions using high-density oligonucleotide arrays, and performed gene expression analyses using next-generation sequencing technologies in 22 human tumor samples. This comprehensive analysis led to the discovery of a variety of genes that were not known to be altered in GBM. Most notably, we found recurrent mutations in the active site of isocitrate dehydrogenase (*IDH1*) in 12% of GBM patients. Mutations in *IDH1* occurred in a large fraction of young patients and in most patients with secondary GBMs and were associated with an increase in overall survival. These studies demonstrate the value of unbiased genomic analyses in the characterization of human brain cancer and identify a potentially useful genetic alteration for the classification and targeted therapy of GBMs.

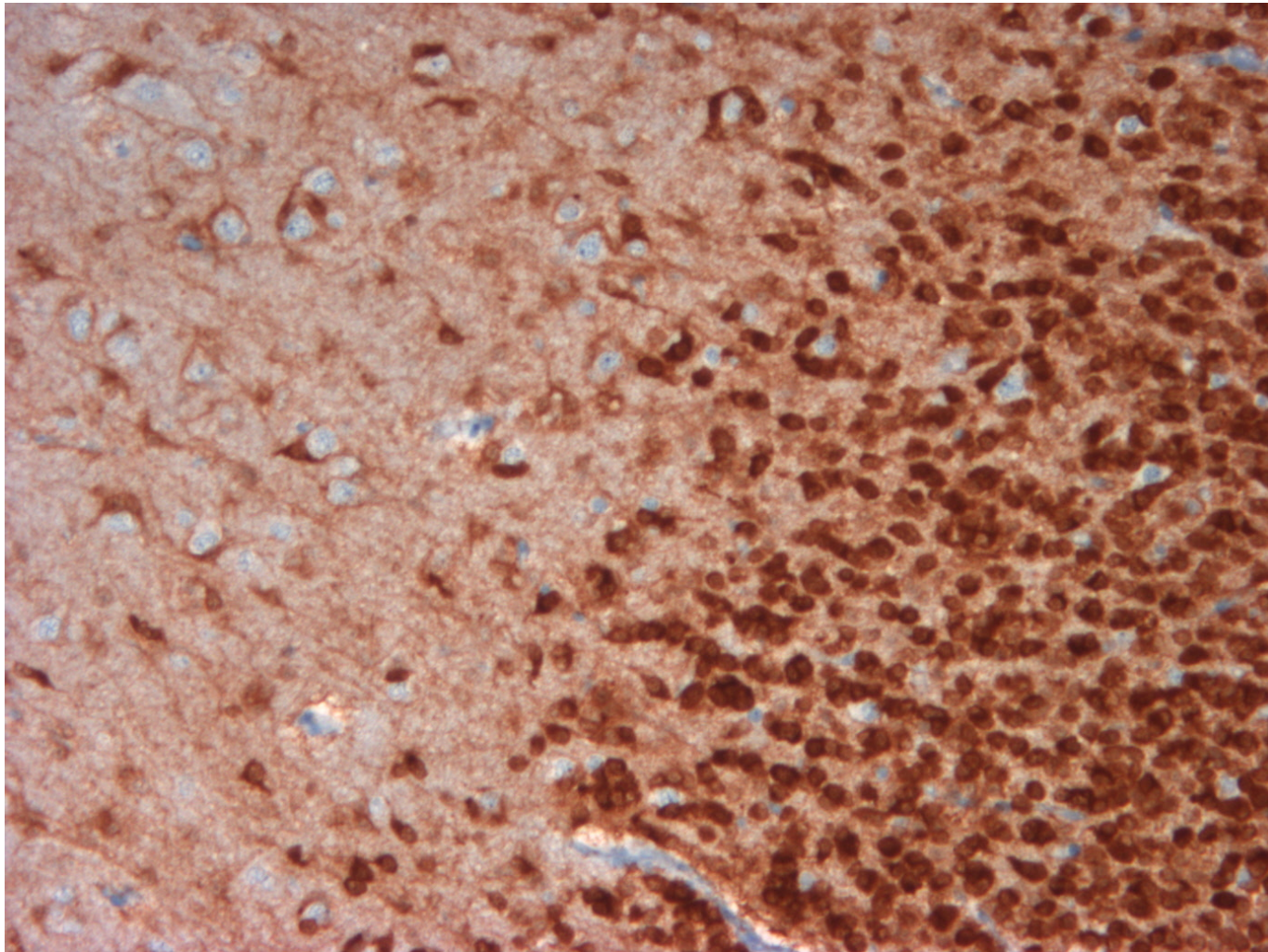


IDH1 mutation is a major prognostic factor

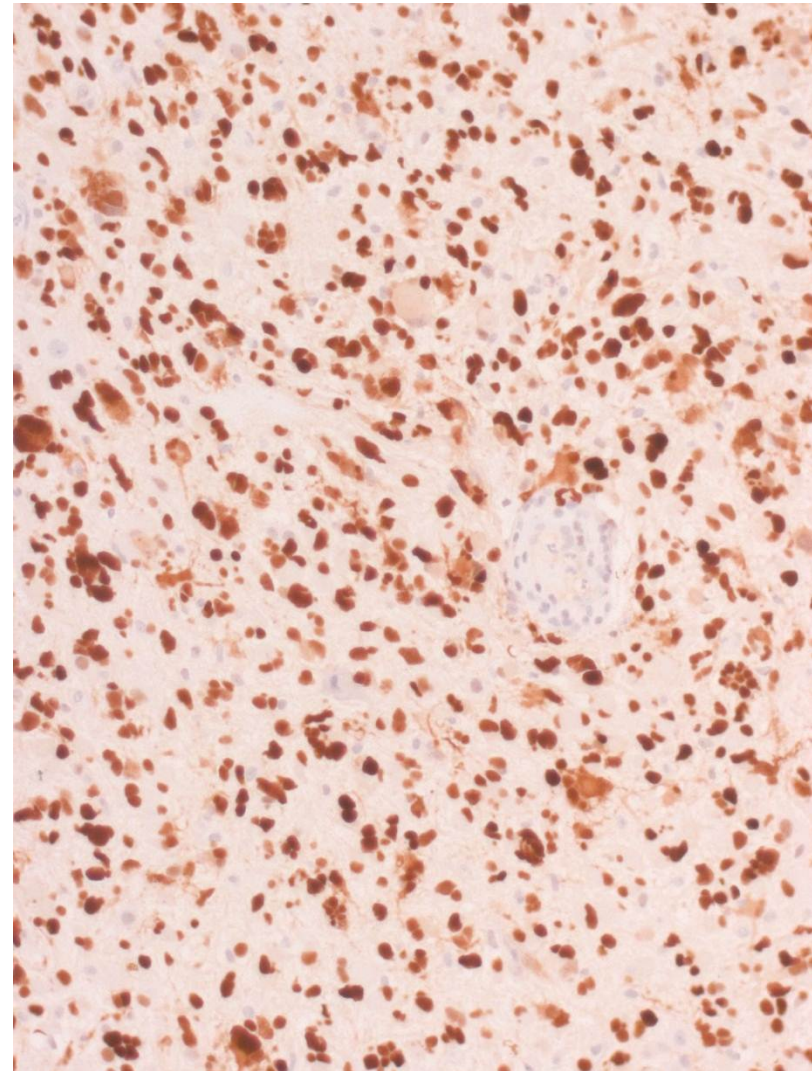
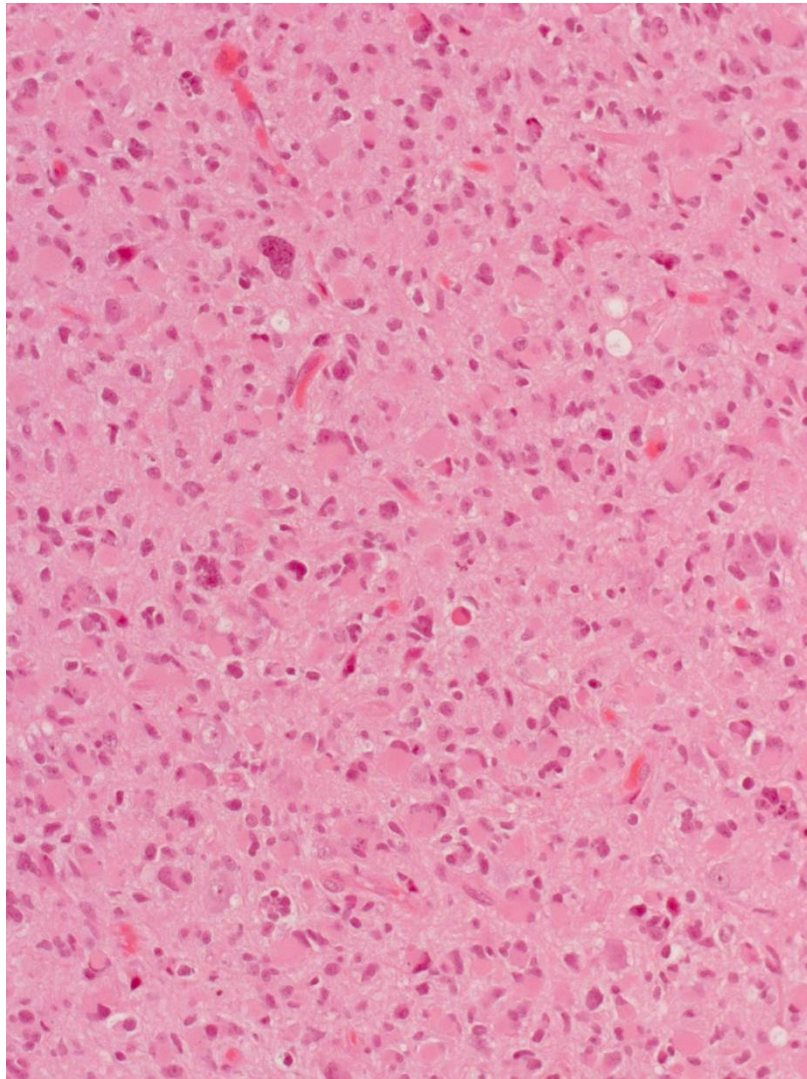
(1229 gliomas)



IDH1: anticorps anti-R132H (reconnait 93% des mutations IDH1), marquage cytoplasmique diffus avec renforcement nucléaire. Absence d'outil IHC pour les mutations minoritaires



P53: concordance de 89% entre les mutations de *TP53* et l'expression IHC, seuil de 10% avec un signal fort



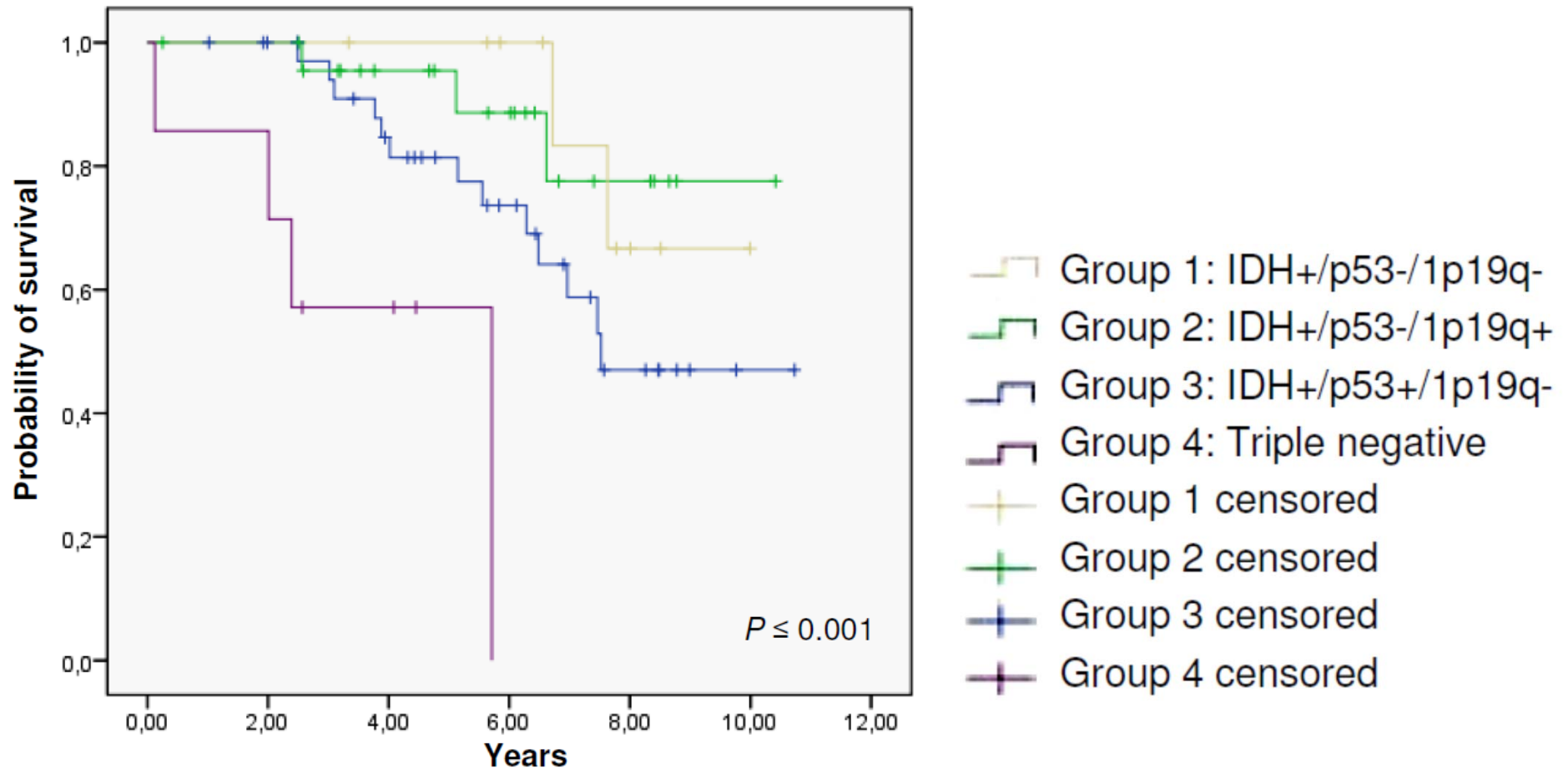
Panel immunohistochimique d'un gliome diffus de l'adulte

- GFAP: utile pour la caractérisation phénotypique astro vs oligo
 - Limites: minigémistocytes et oligo gliofilamentaires GFAP+
- Olig2: en cas de doute avec une PNET, épendymome, neurocytome
 - Positivité très intense si oligo
 - Positivité plus focale si astro
- Ki67: incontournable dans les grades II et III
 - Non pertinent dans les GBM
- TREPIED: p53, Internexine alpha et IDH1

Classification histomoléculaire des gliomes de grade II

- Les bases de la classification:
 - Les mutations de IDH1 précèdent les autres altérations moléculaires (*Watanabe et al 2009*)
 - Les mutations de TP53 et la codélétion 1p19q sont mutuellement exclusives (*Kujas et al 2005, Figarella-Branger et al 2008*)
 - Existence de grade II triple négatifs (*Métellus et al 2010*)
- Classification en 4 groupes en fonction de IDH, TP53, et du statut 1p19q
 - Gliomes avec mutation de IDH1/2 exclusivement
 - Gliomes avec mutation de IDH1/2 et codélétion 1p19q
 - Gliomes avec mutation de IDH1/2 et p53
 - Gliomes triples négatifs
 - Cette classification permet de classer 93 à 100 % des grade II (*Kim et al 2011*)
 - Intérêt pronostique de la classification histomoléculaire pour les grades II

Intérêt pronostique de la classification histomoléculaire des gliomes de grade II



Source:Figarella-Branger

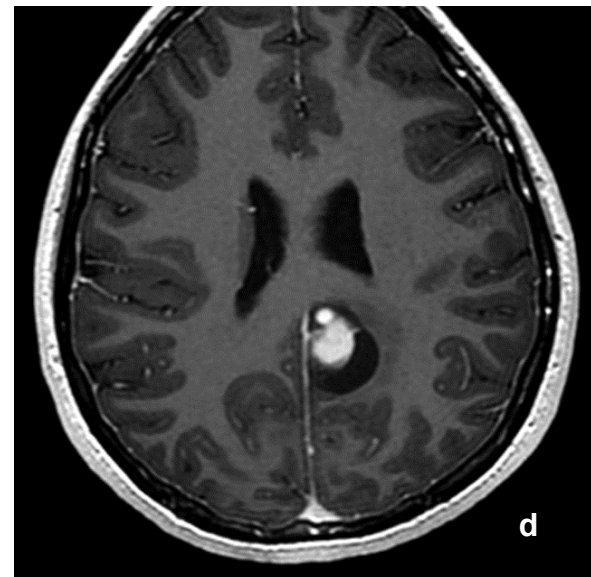
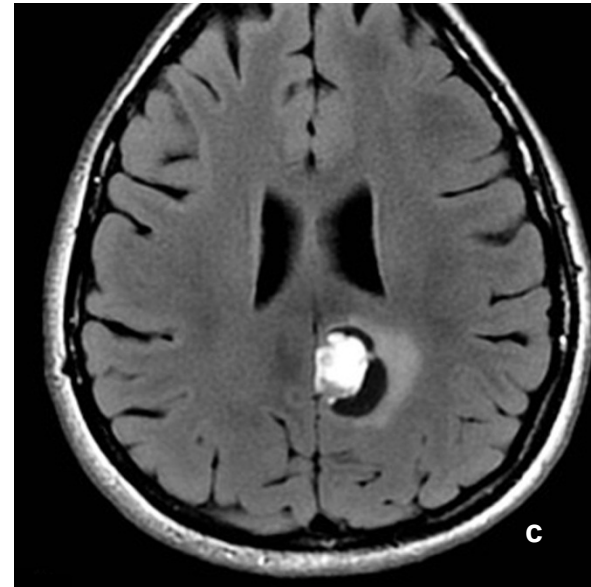
- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneée
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - **Contourner les pièges Dc**
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - Les lésions pseudo-tumorales

Diagnostic différentiel

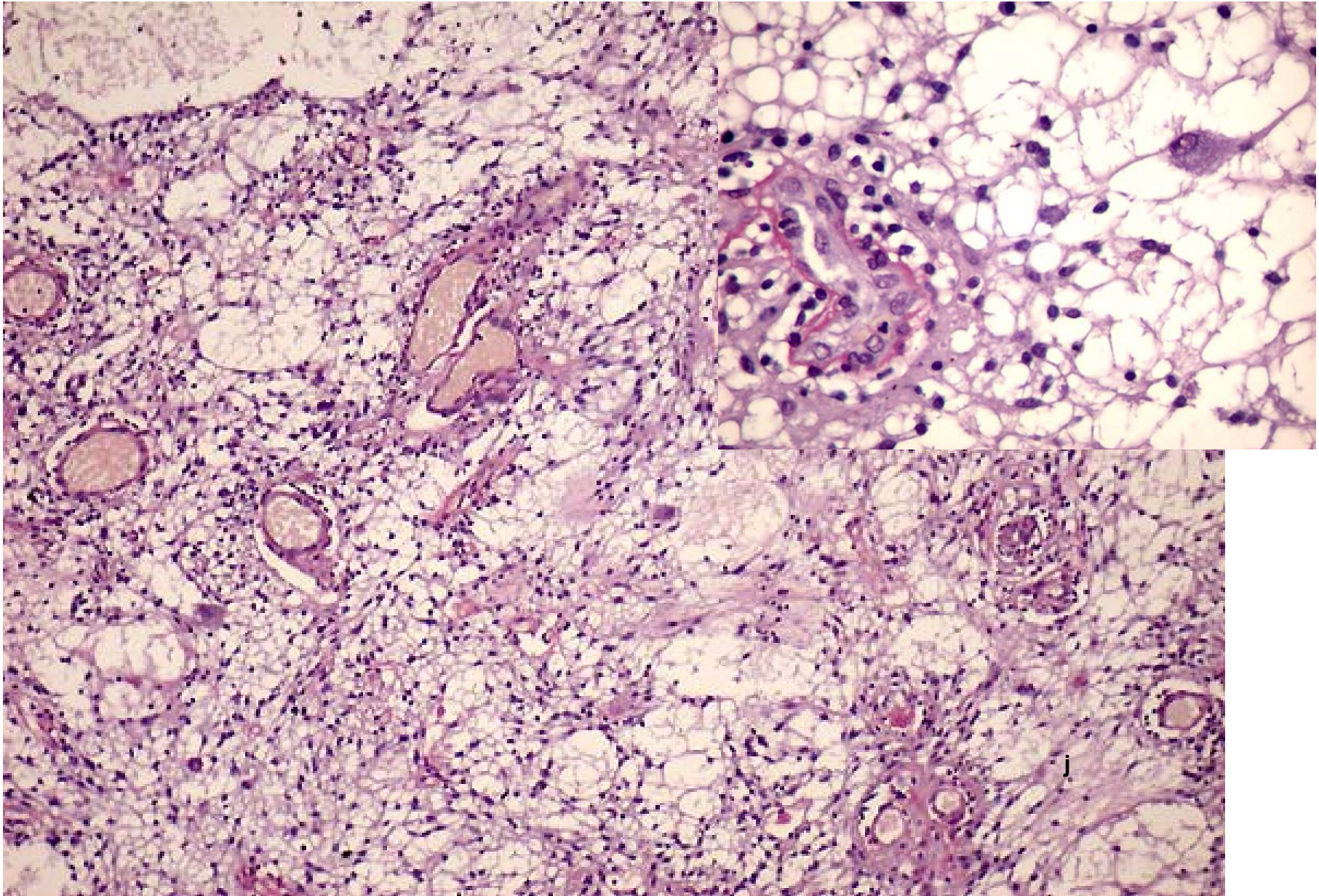
- Aspects de gliome de haut grade
 - Gangliogliome
 - Xanthoastocytome pléomorphe
 - Lésions inflammatoires: SEP, LEMP
- Aspect d'oligodendrogliome
 - Neurocytome
 - Lymphome malin

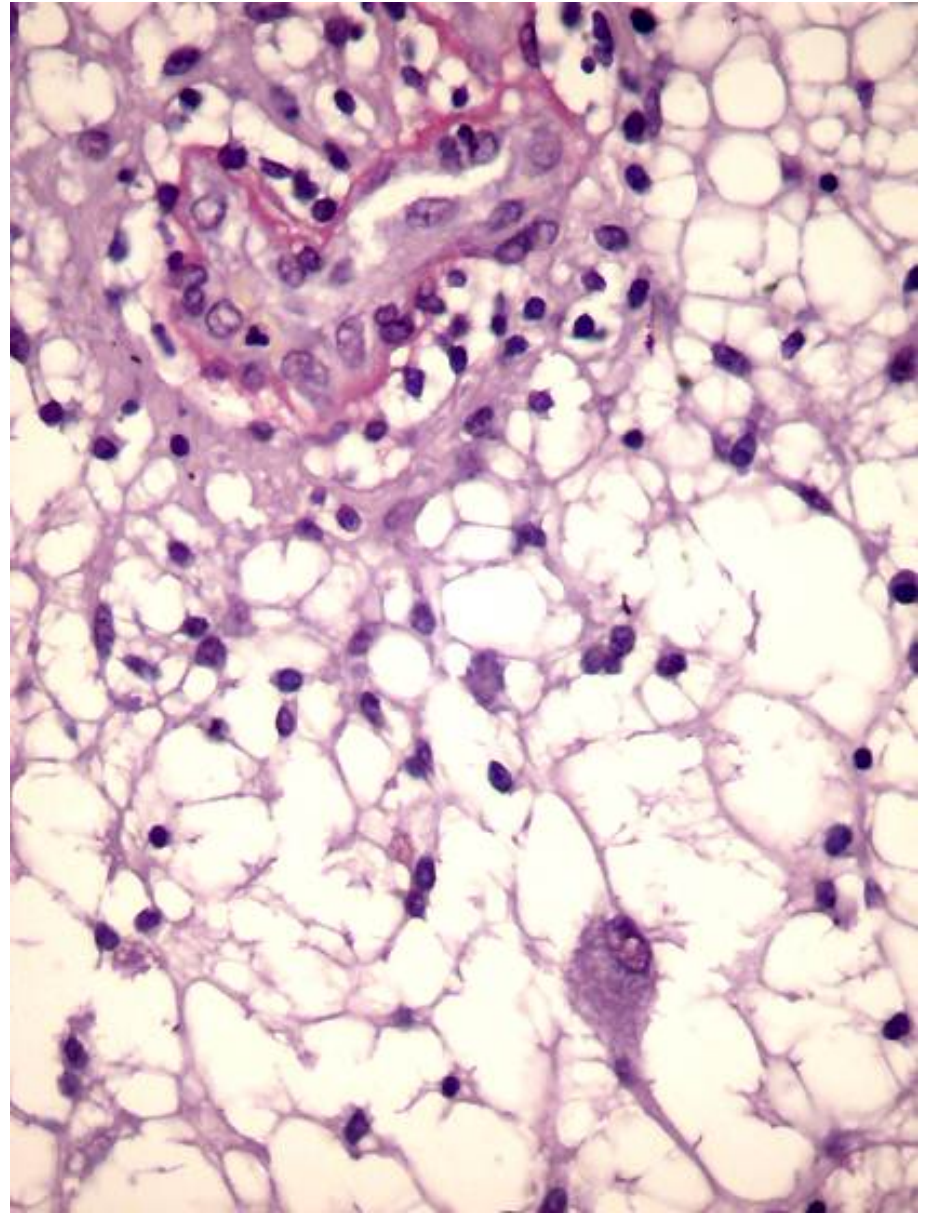
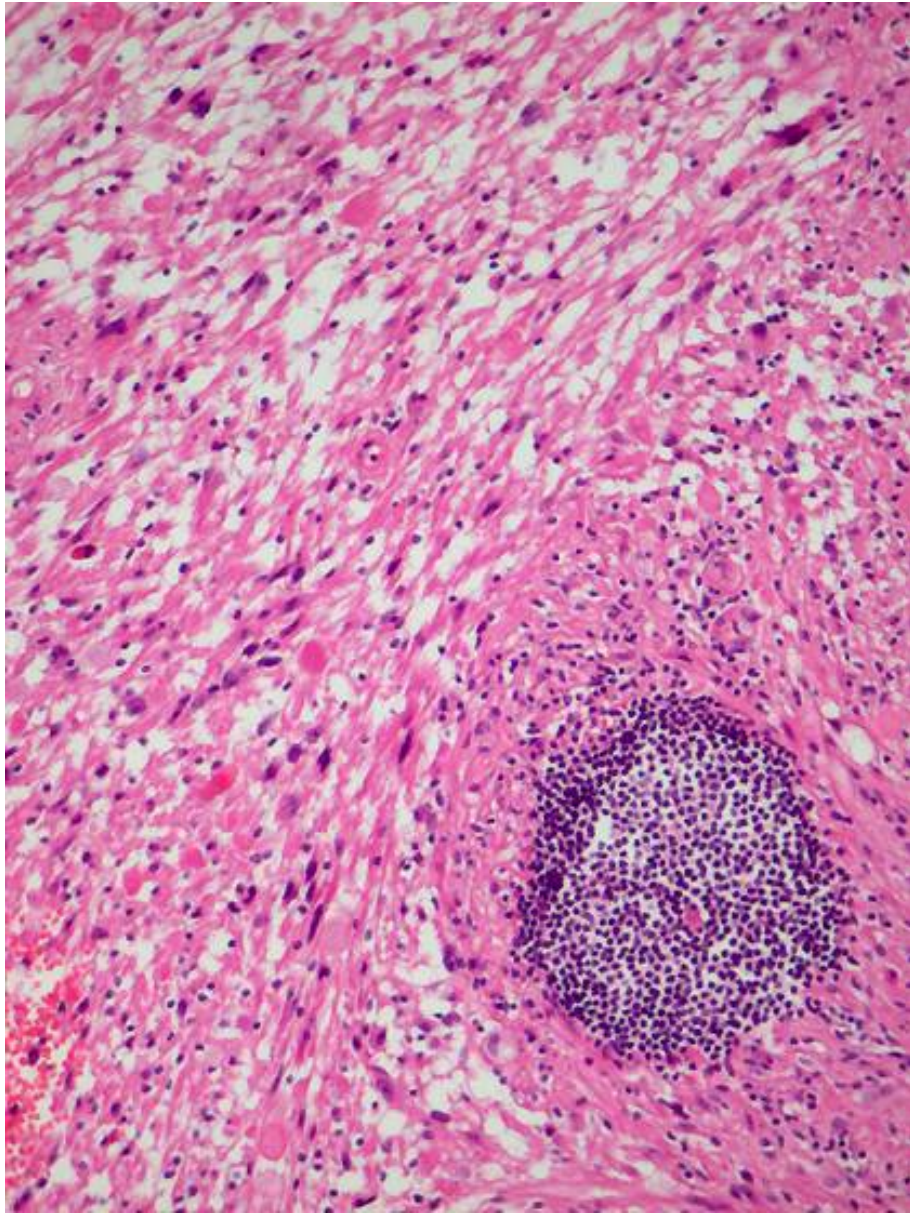
Gangliogliomes

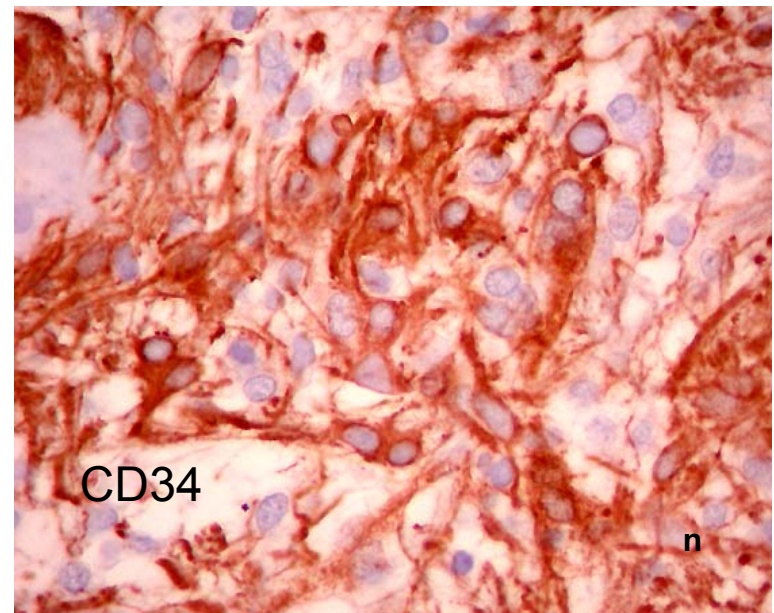
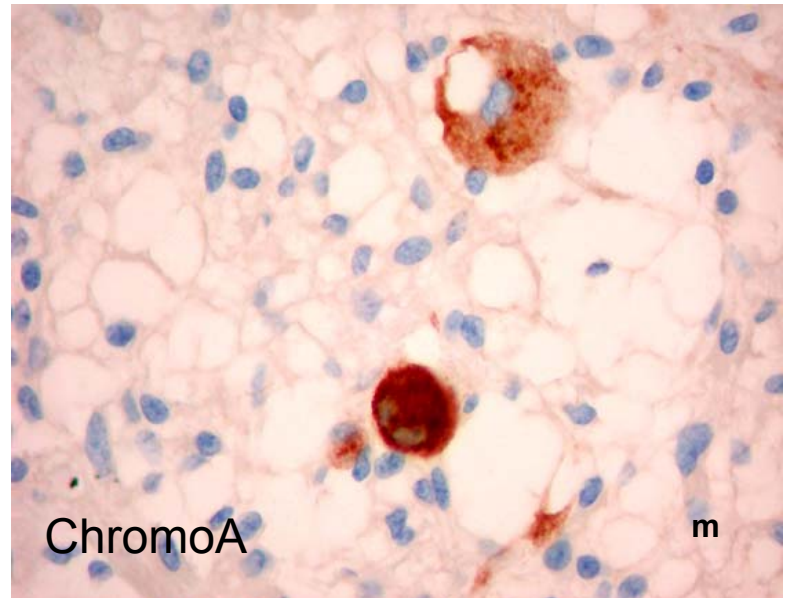
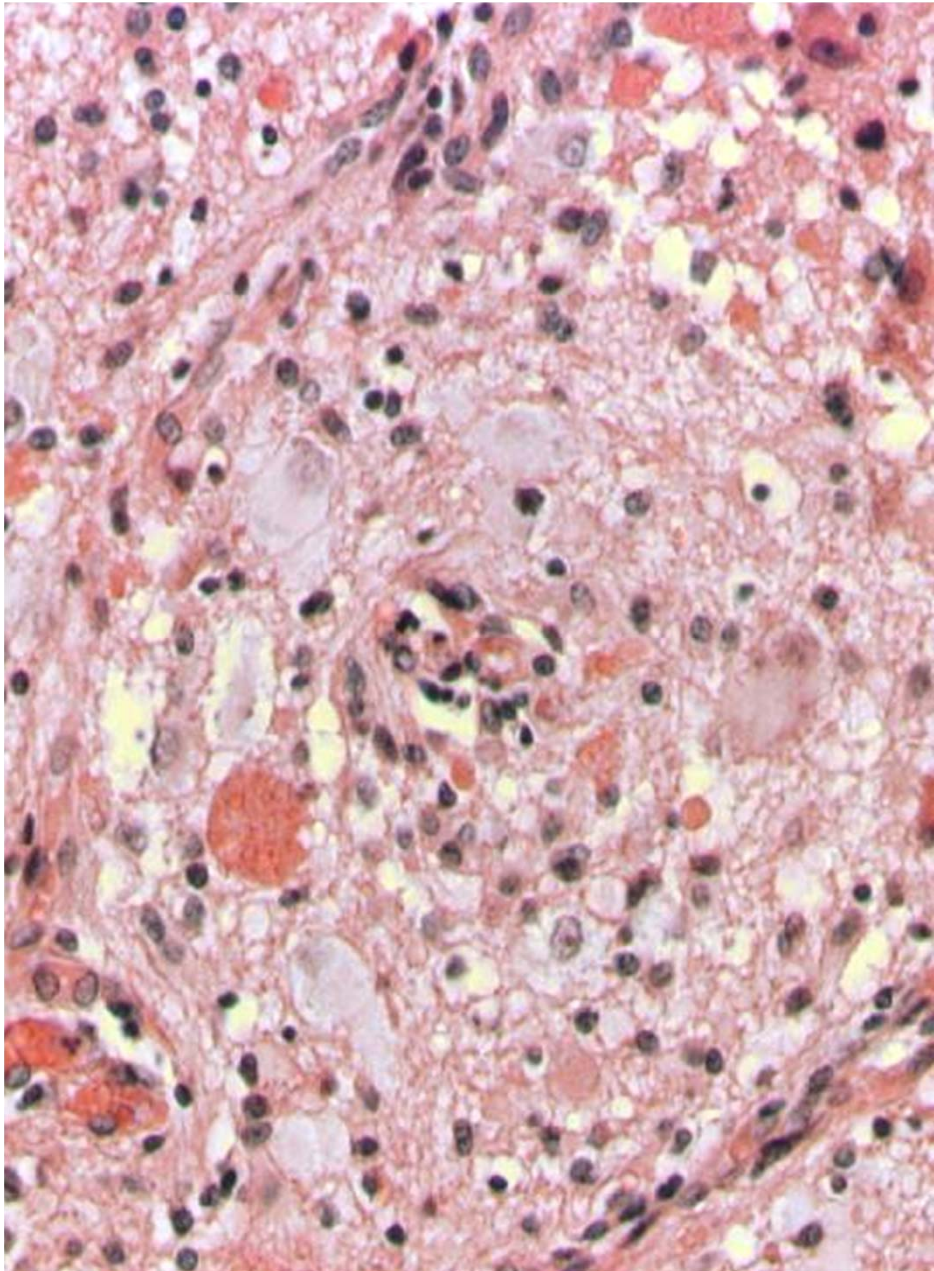
- Crises épileptiques, plus rarement saignement
- Pic de fréquence 10 - 20 ans.
- T :38%, P: 30% Frontal 18%. plus rarement TC, cervelet, région pinéale, chiasma, les ventricules
- Crises épileptiques réfractaires
- Imagerie: lésion kystique avec un nodule mural gado+ (70%).
Saignements possibles:
aggravation clinique trompeuse



Gangliogliome



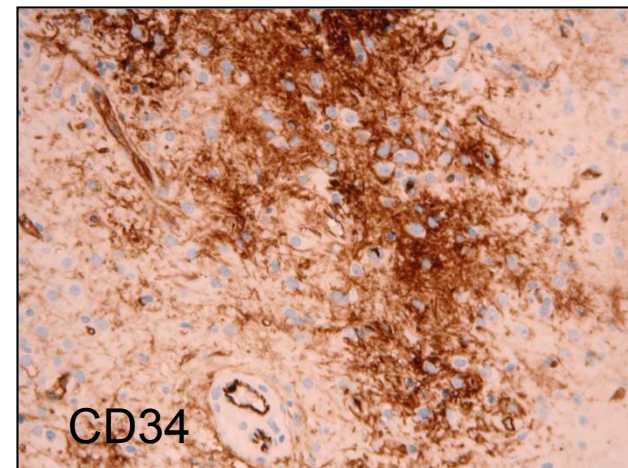
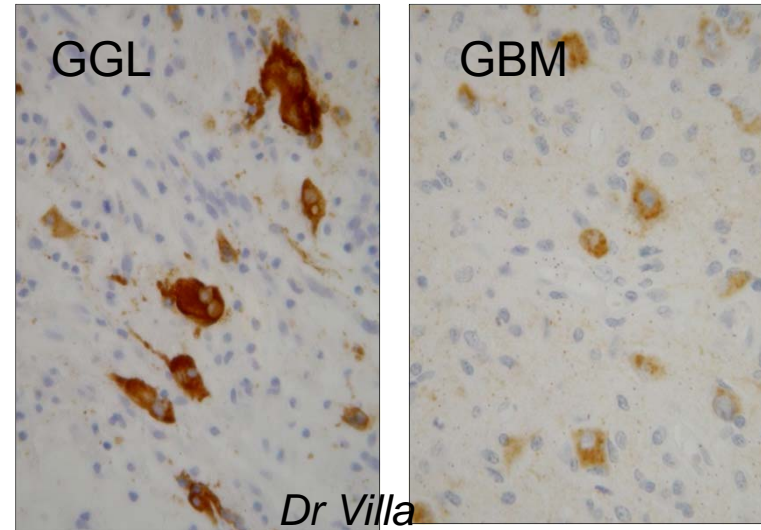




Gangliogliome

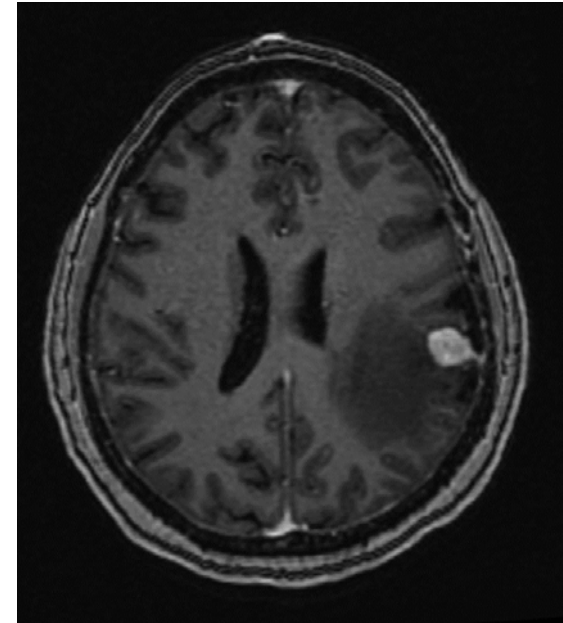
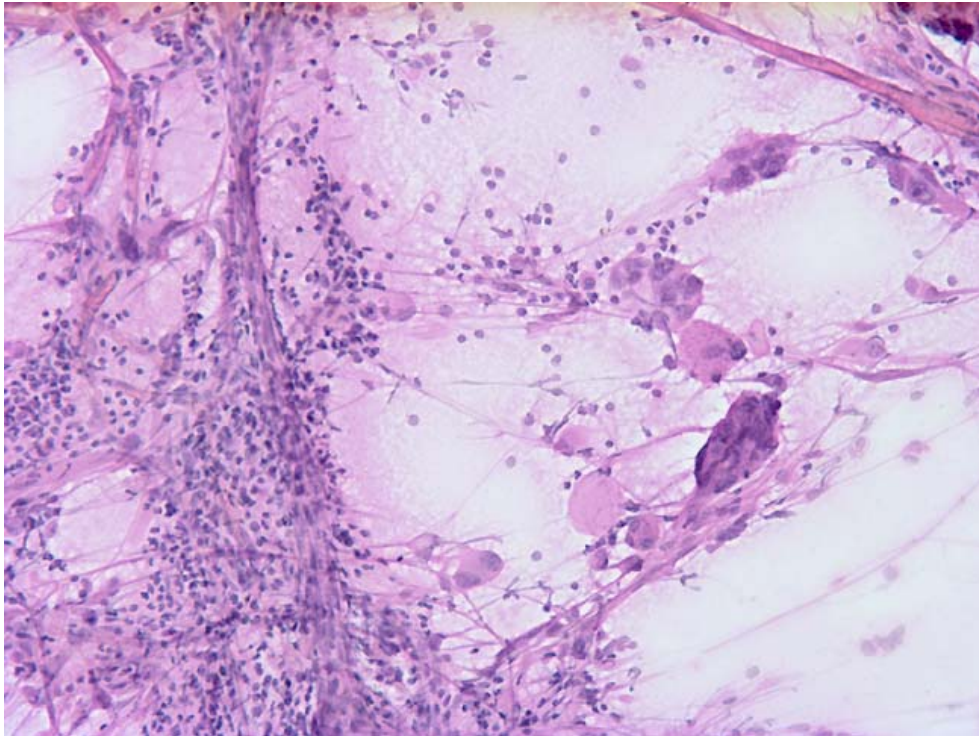
Diagnostic différentiel

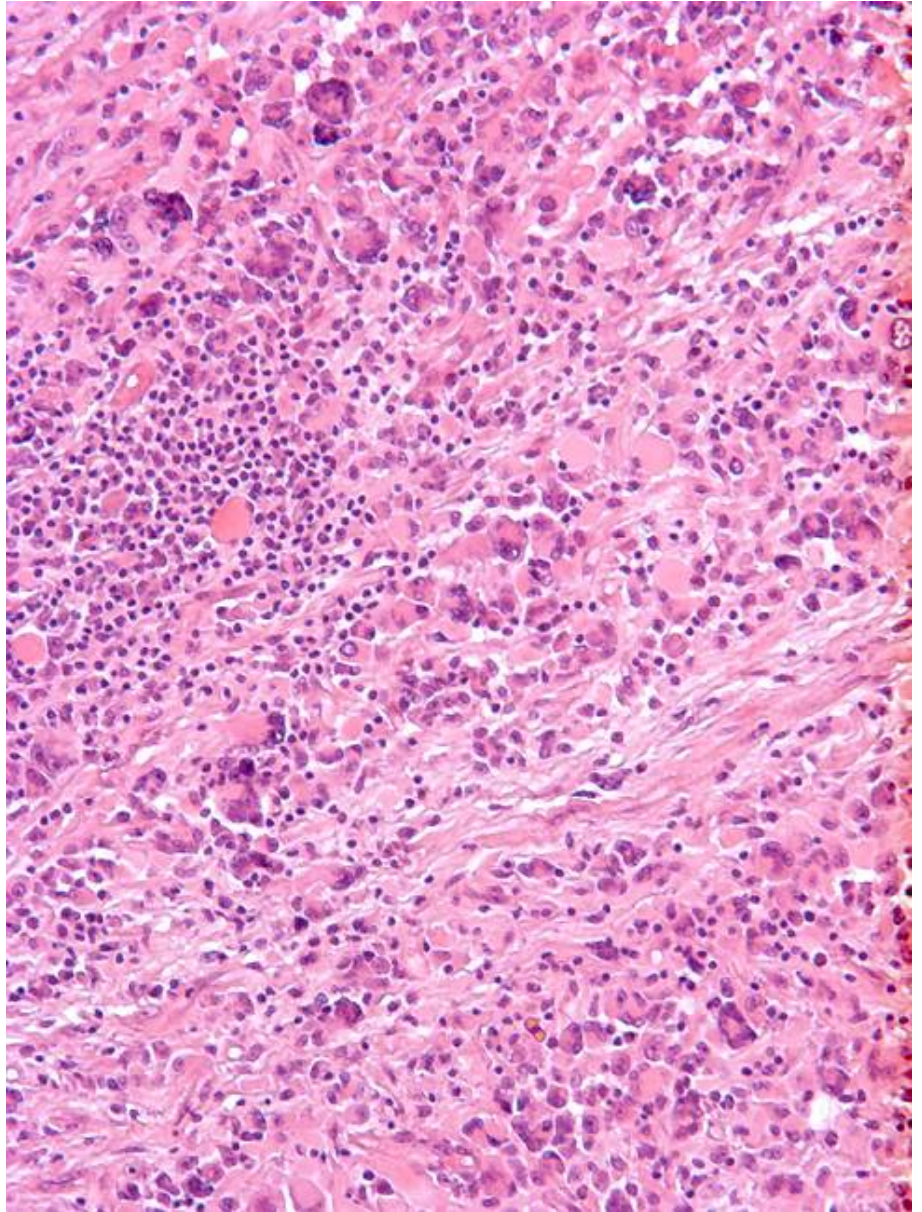
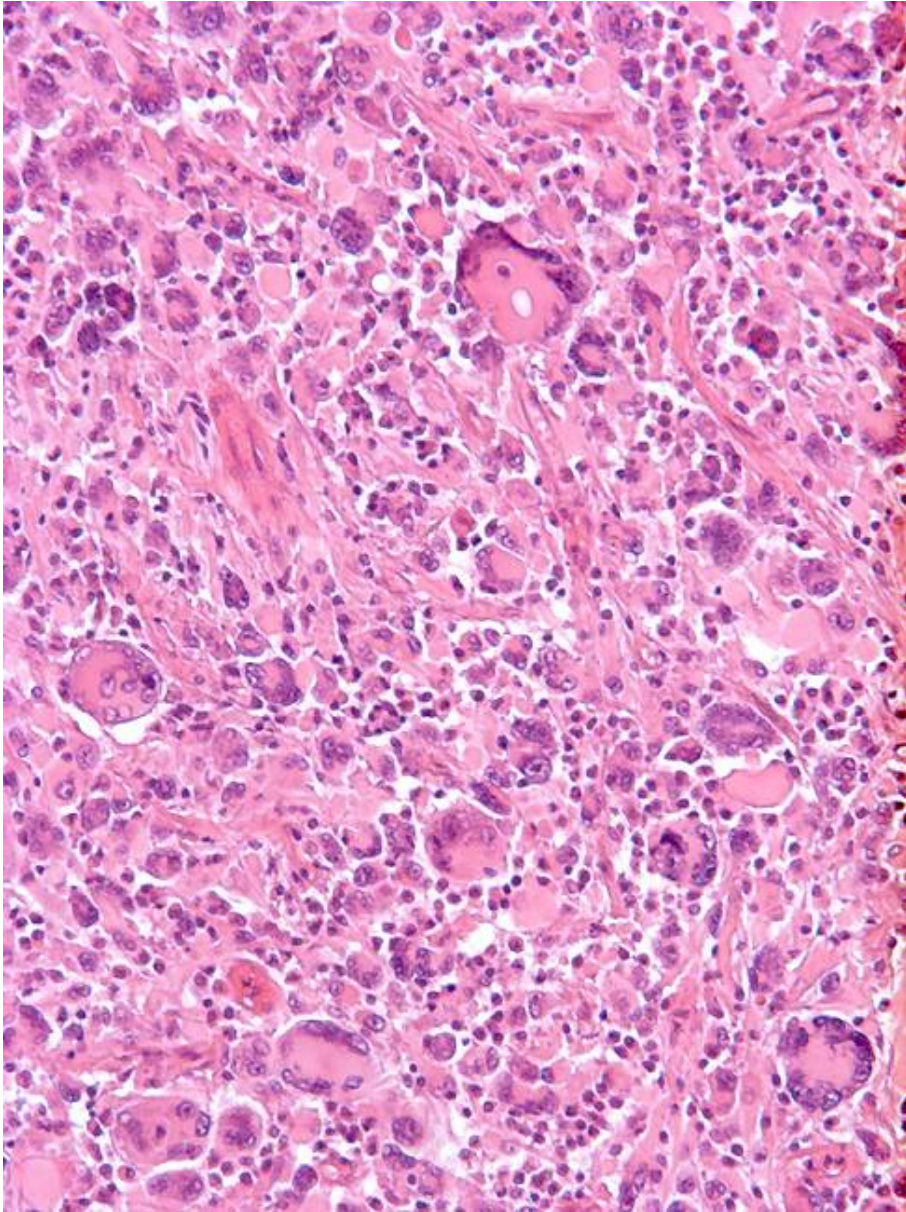
- Toute la difficulté réside dans la caractérisation des neurones présents au sein d'un gliome :
 - Ces neurones sont-ils véritablement tumoraux ou
 - appartiennent-ils au tissu nerveux résiduel
- En faveur du GGL
 - le caractère dystrophique et regroupé des cellules neuronales.
 - le caractère circonscrit de la lésion,
 - l'absence de microsatellitose,
 - infiltrats lymphocytaires
 - les corps granuleux éosinophiles,
 - CD34
 - BRAF V600E++

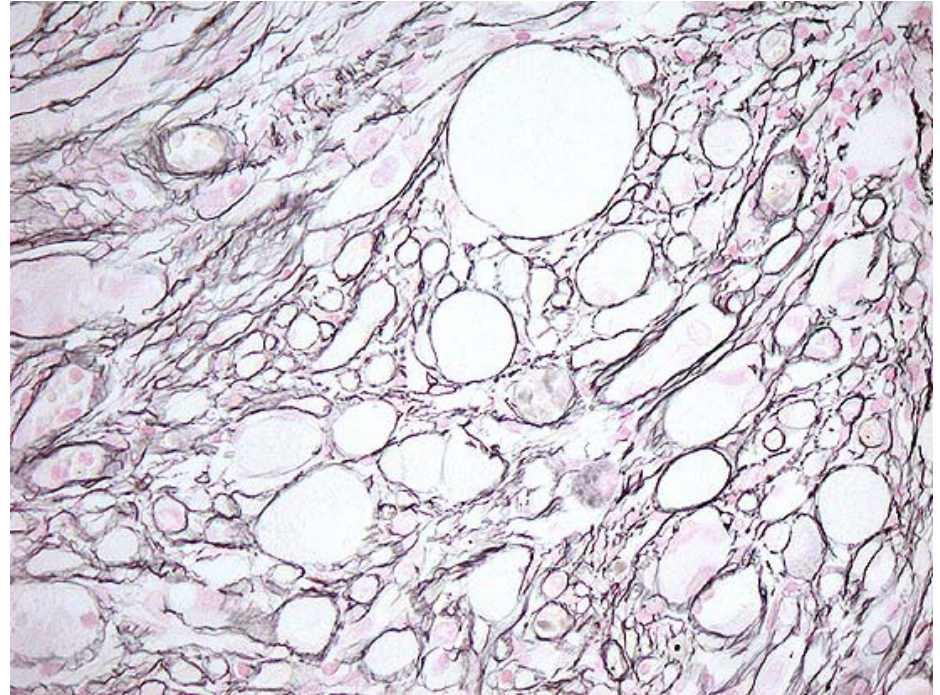
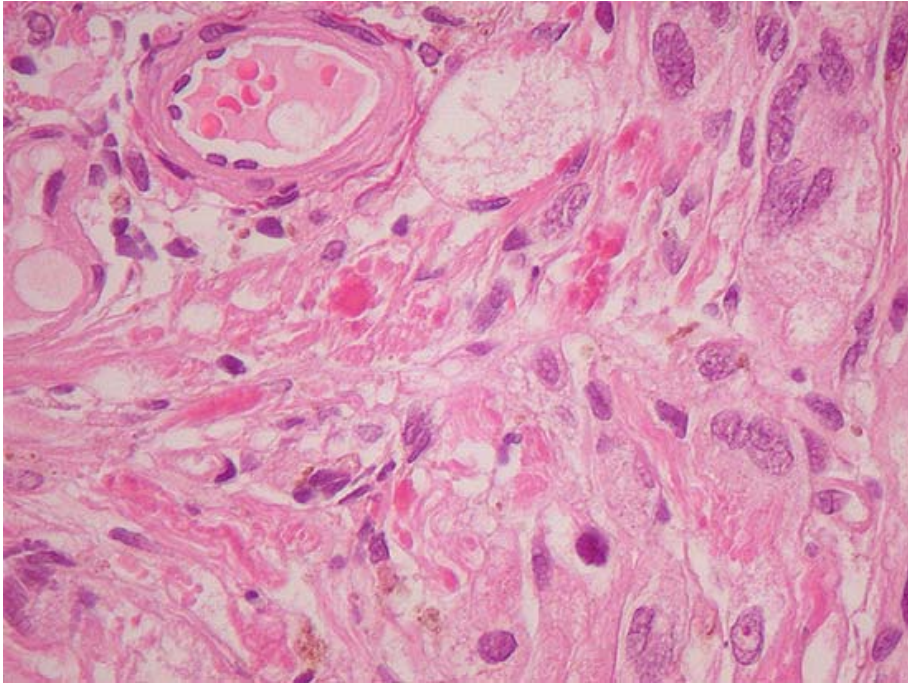


Xanthoastrocytome pléomorphe

- Tumeur superficielle, attache méningée, enfant et jeune adulte
- 50%: temporal, épilepsie dans 70%
- Dc différentiel: GBM+++
- Pc: OS 70% à 10 ans si exérèse complète



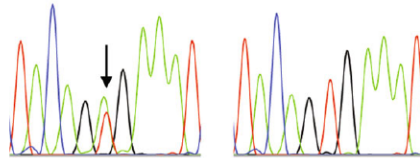




Analysis of *BRAF* V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma

Genevieve Schindler · David Capper · Jochen Meyer · Wibke Janzarik · Heymut Omran · Christel Herold-Mende · Kirsten Schmieder · Pieter Wesseling · Christian Mawrin · Martin Hasselblatt · David N. Louis · Andrey Korshunov · Stefan Pfister · Christian Hartmann · Werner Paulus · Guido Reifenberger · Andreas von Deimling

Amino acid position 599 600 601 599 600 601
 Amino acid T V/E K T V K
 Nucleotide T A C A G N G A A A T T A C A G T G A A A T

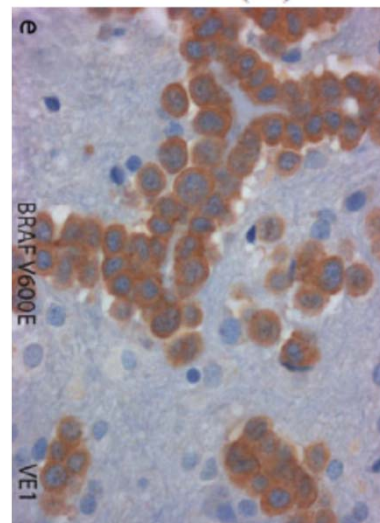


Assessment of *BRAF* V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody

David Capper · Matthias Preusser · Antje Habel · Felix Sahn · Ulrike Ackermann · Genevieve Schindler · Stefan Pusch · Gunhild Mechttersheimer · Hanswalter Zentgraf · Andreas von Deimling

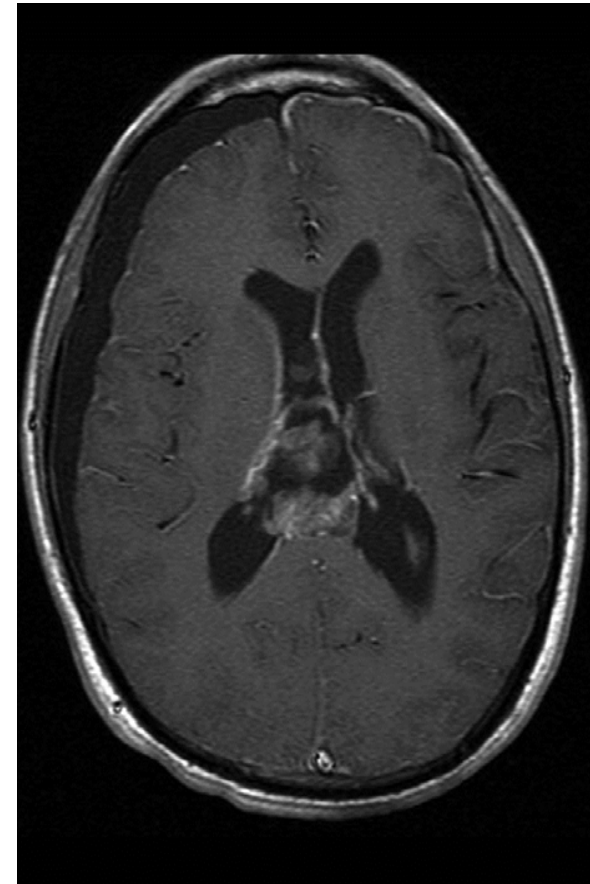
Table 2 *BRAF*^{V600E} mutation according to tumor location

Tumor entity (N)	Location	N (<i>BRAF</i> ^{V600E} ; %) ^a
PA I (94)	Cerebral hemisphere	16 (2; 13%) ^a
	Non-temporal	2 (0)
	Temporal	2 (0)
	Cerebellar	53 (1; 2%) ^a
	Brain stem	10 (1; 10%)
	Diencephalic	12 (4; 33%)
	Optic tract	2 (0)
GG (69)	Spinal	1 (1)
	Cerebral hemisphere	59 (14; 24%)
	Non-temporal	18 (3; 17%)
	Temporal	39 (11; 28%)
	Cerebellar	5 (2)
	Brain stem	3 (0)
	Spinal	2 (0)
PXA (29)	Cerebral hemisphere	27 (16; 59%)
	Non-temporal	6 (4)
	Temporal	17 (11; 65%)
	Cerebellar	1 (0) ^a
	Diencephalic	1 (0)

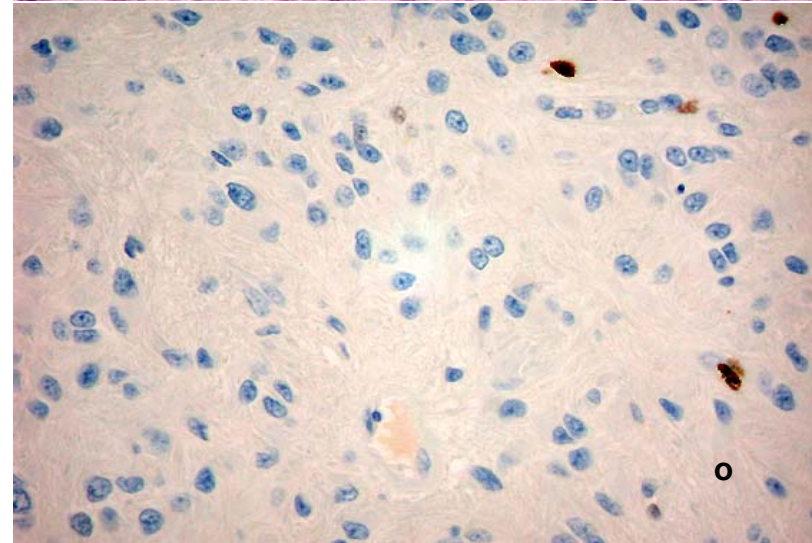
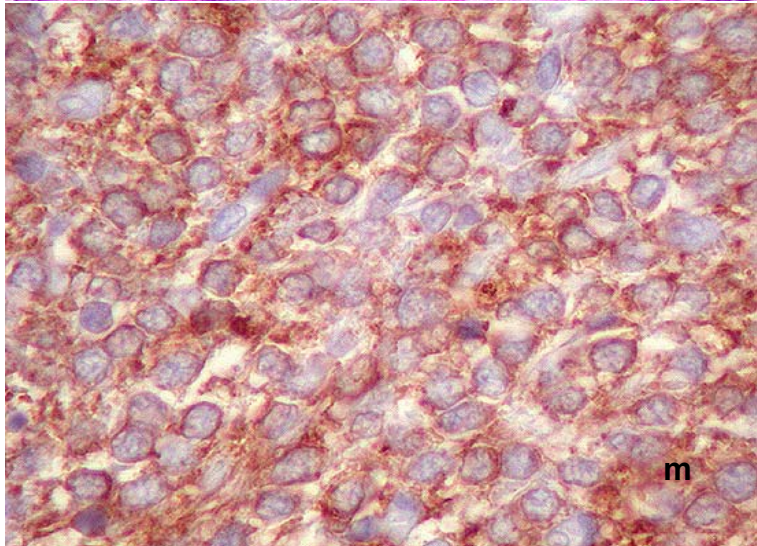
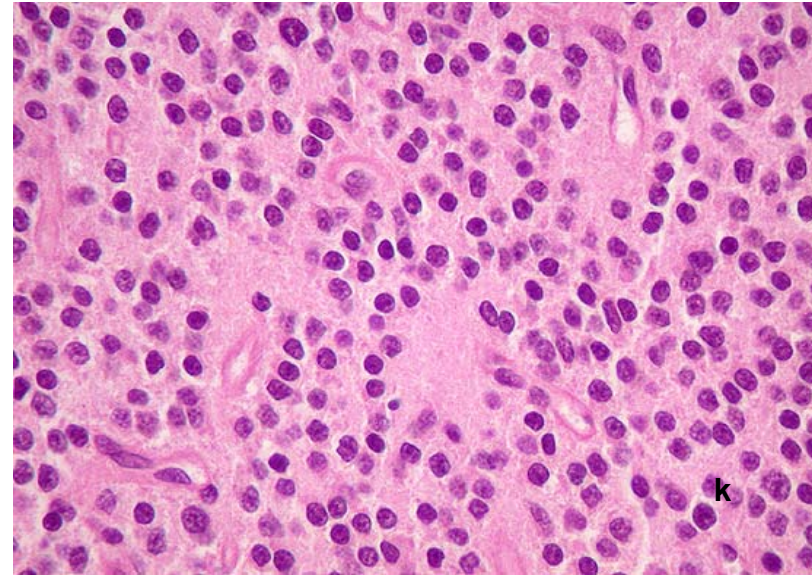
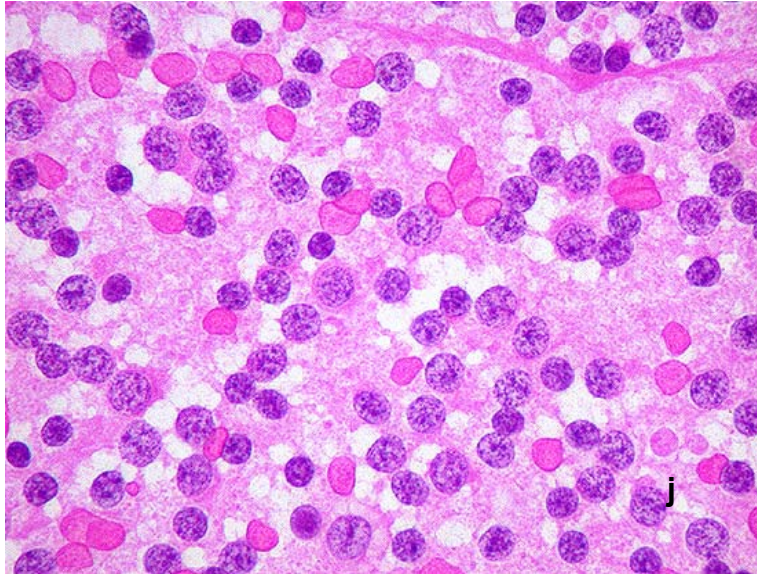


Diagnostic différentiel: Neurocytome central

- Fréquence : Très rare (0,1 à 0,5% des tumeurs intracrâniennes)
- Age de survenue : 70% entre 20 et 40 ans. - Moyenne d'âge : 30 ans
- Siège : : 50% des cas siègent dans la partie antérieure d'un des ventricules latéraux près du trou de Monro (prédominance gauche)
- Clinique HIC, troubles visuels



Neurocytome central



Neurocytome central: IHC

- Olig 2 négatif
- Synaptophysine+.
- Le neurofilament et la chromogranine A : cellules à différenciation ganglionnaire.
- NeuN+
- La GFAP marque de nombreuses fibrilles intercellulaires ou des cellules astrocytaires réactives.
- L'index de prolifération cellulaire Ki67 est inférieur à 2%

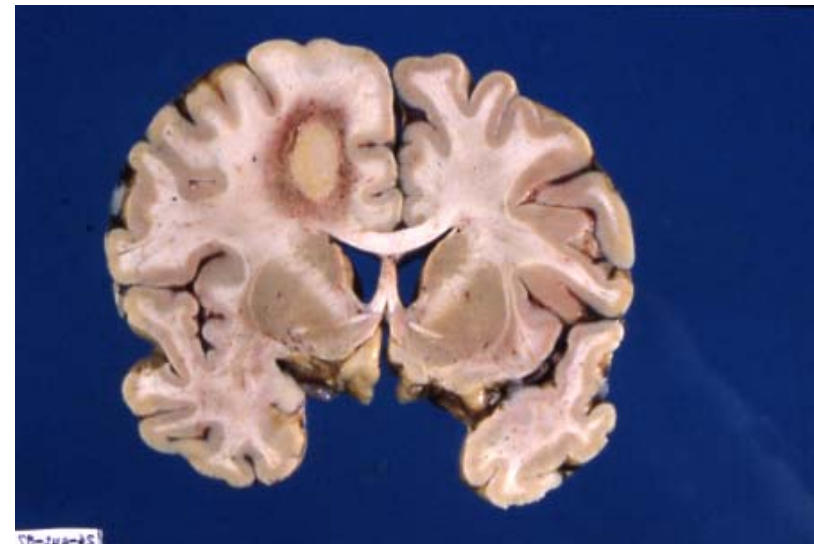
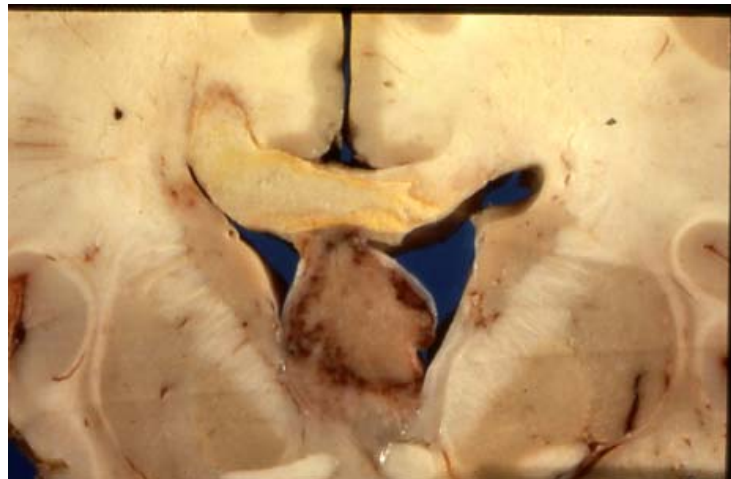
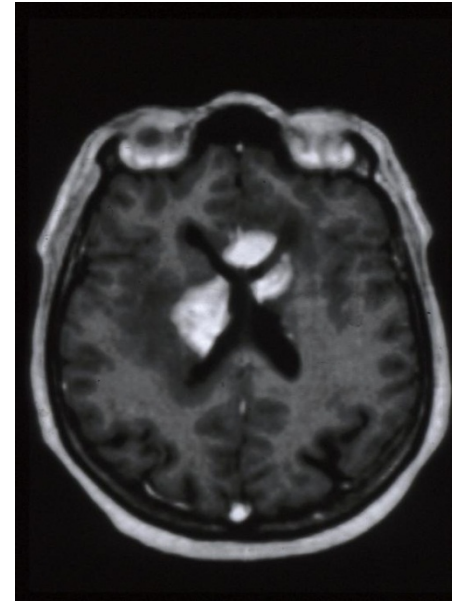
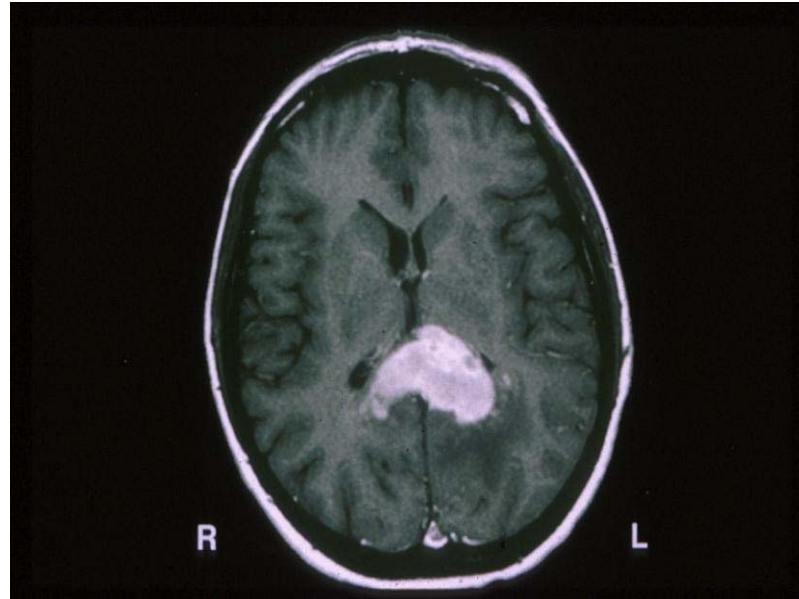
- IDH1 et INa négatifs
- Pad de codélétion 1p19q

- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneé
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - **Contourner les pièges Dc**
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - **Les lymphomes malins cérébraux**
 - Les lésions pseudo-tumorales

Dc différentiel: Lymphomes malins cérébraux

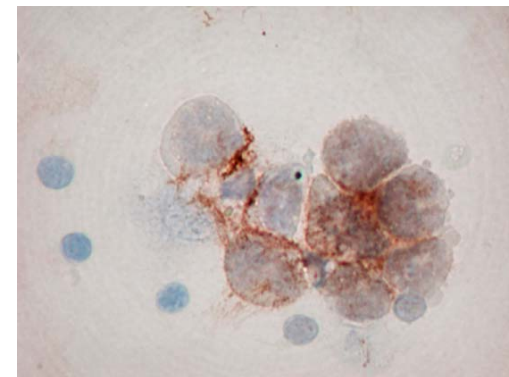
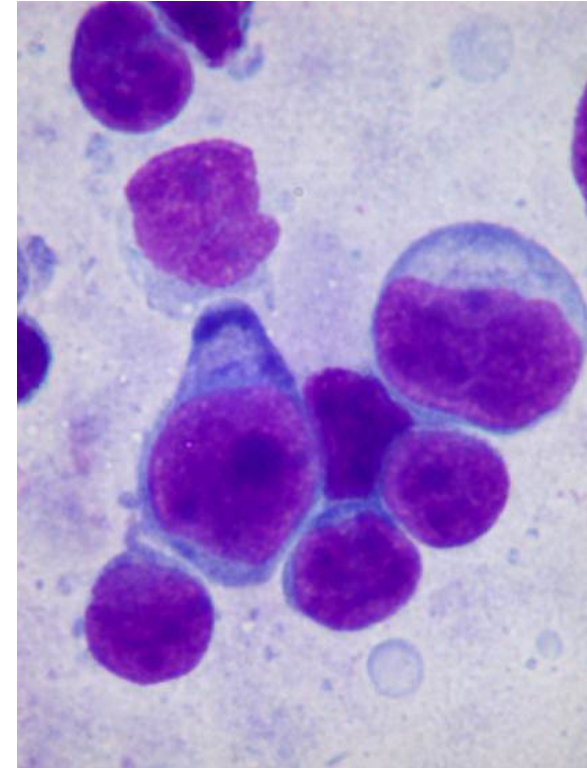
- Primitifs: localisation SNC sans atteinte systémique évidente lors du Dc, les + fr
- Secondaires: apparition d'une localisation cérébrale dans un contexte de LM systémique connu
- Immunocompétent: pic 60-70 ans
- Frontal (15%), temporal (8%), pariétal (7%), occipital (3%), périventriculaire (10%), corps calleux (5%)
- FCP:13%, ME: 1%
- Multiples: 25% si VIH/ 80%

IRM: hypo/isointense T1, iso ou hyperintense T2, Gado+



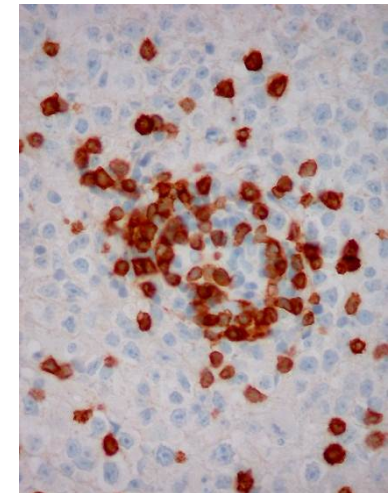
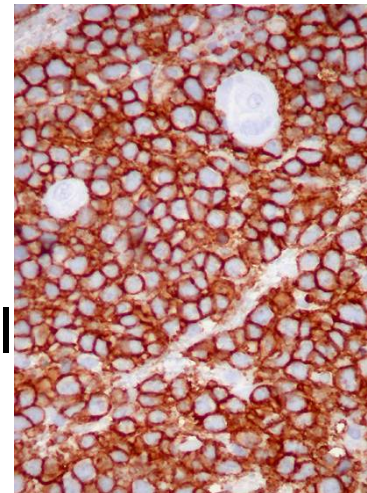
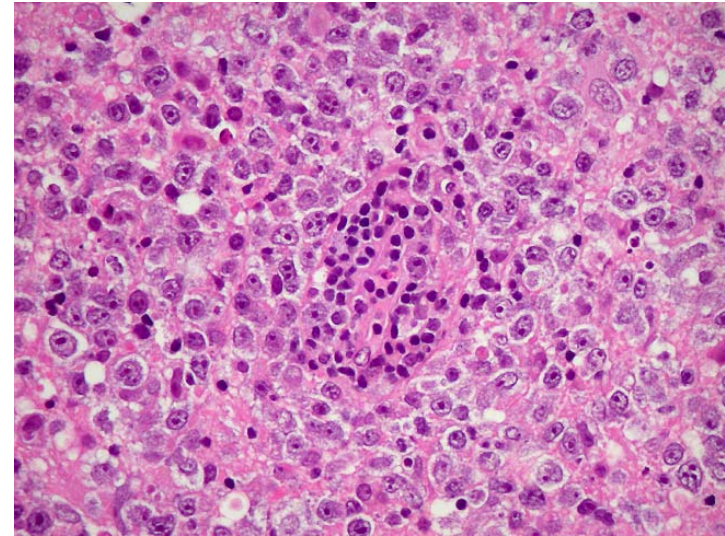
Ponction lombaire

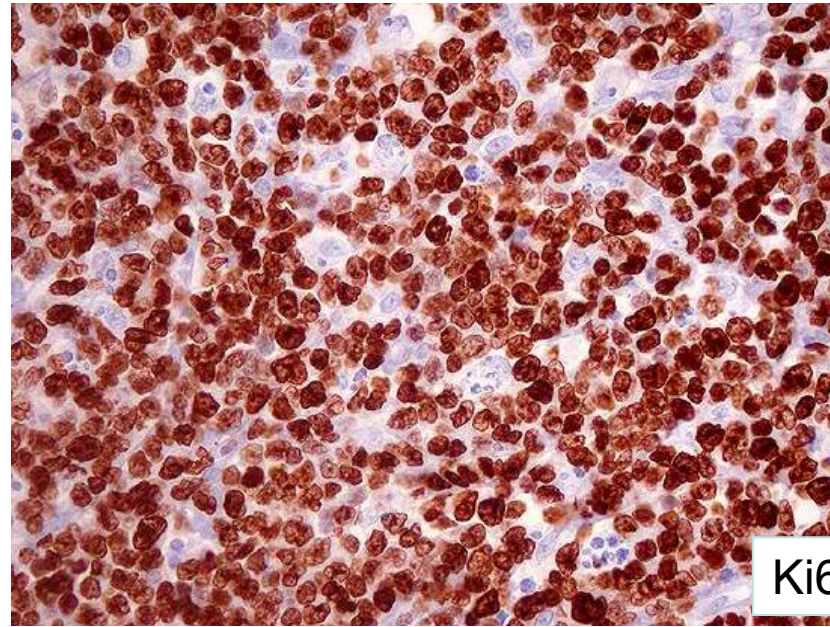
- Étude LCR :
hyperprotéinorachie
marquée hypoglycorachie
- Élévation LDH sériques et
LCR, béta2 microtubiline
- Cytologie: population
monomorphe de
lymphocytes anormaux de
grande taille ou de taille
intermédiaire, typage
phénotypique +/- clonalité



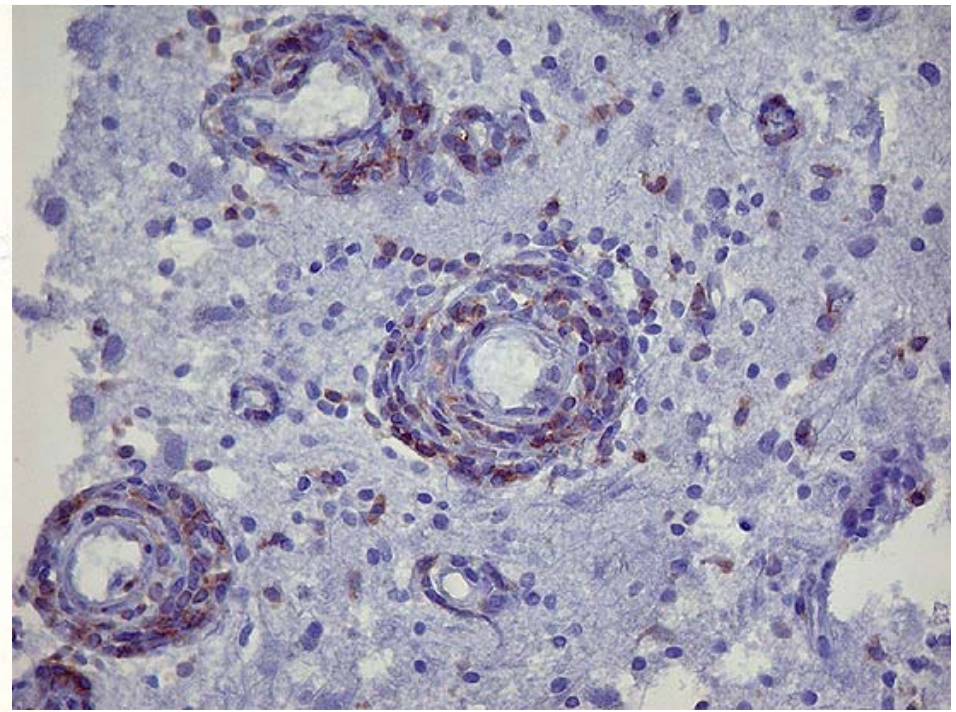
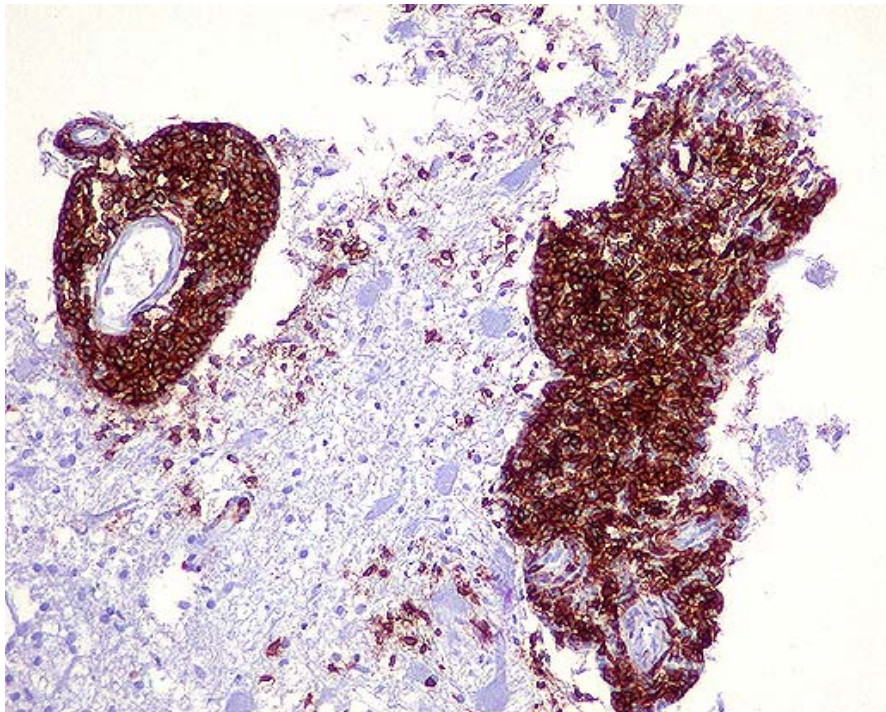
Aspects microscopiques

- Classification OMS 2001: 90% lymphomes diffus à grandes cellules B
- Taille des cellules: macrophage ou 2x lymphocyte normal
- Variantes: centroblastique, immunoblastique, B riche en T/histiocytes (<10% de cellules tumorales)
- Cellules tumorales: CD20+, (ou CD79a),
- Infiltrat lymphocytaire réactionnel T-CD3+



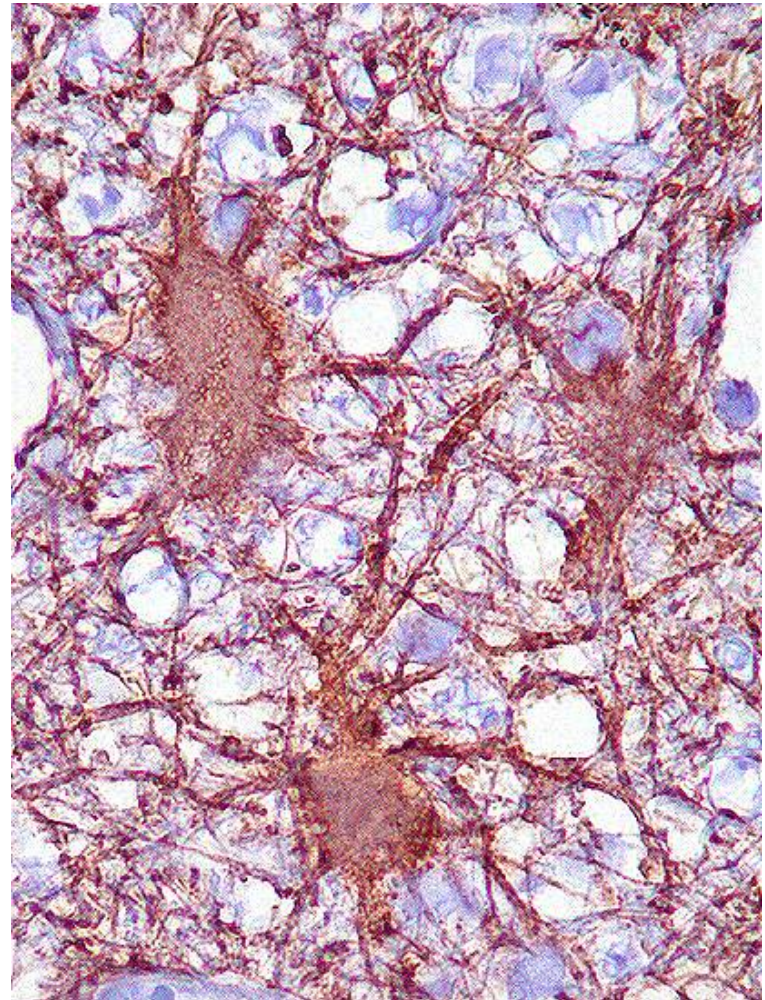


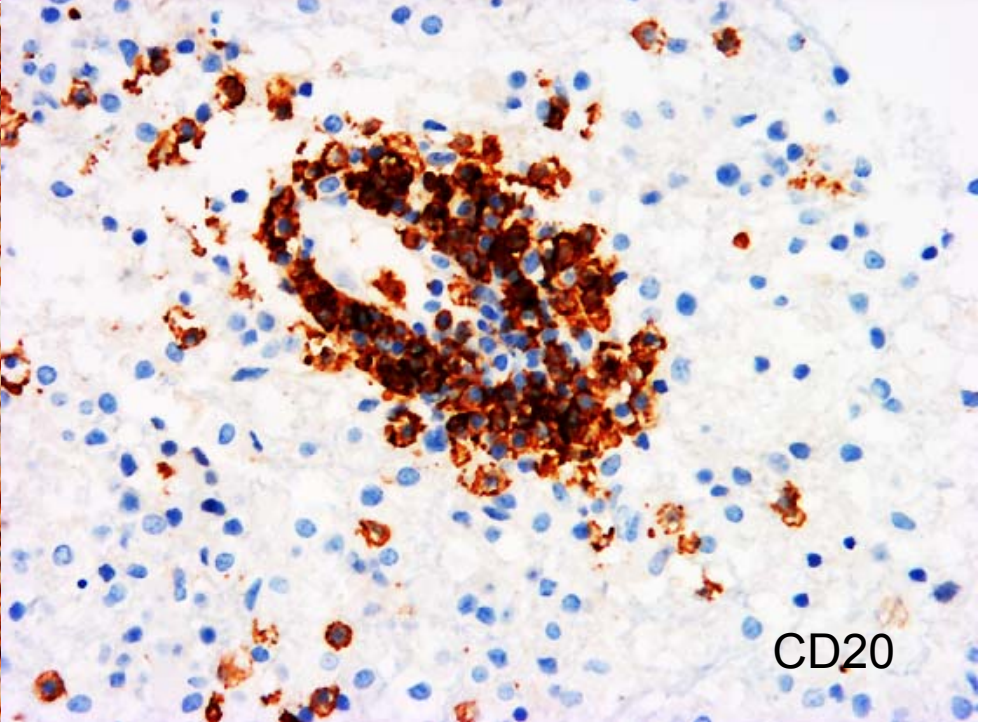
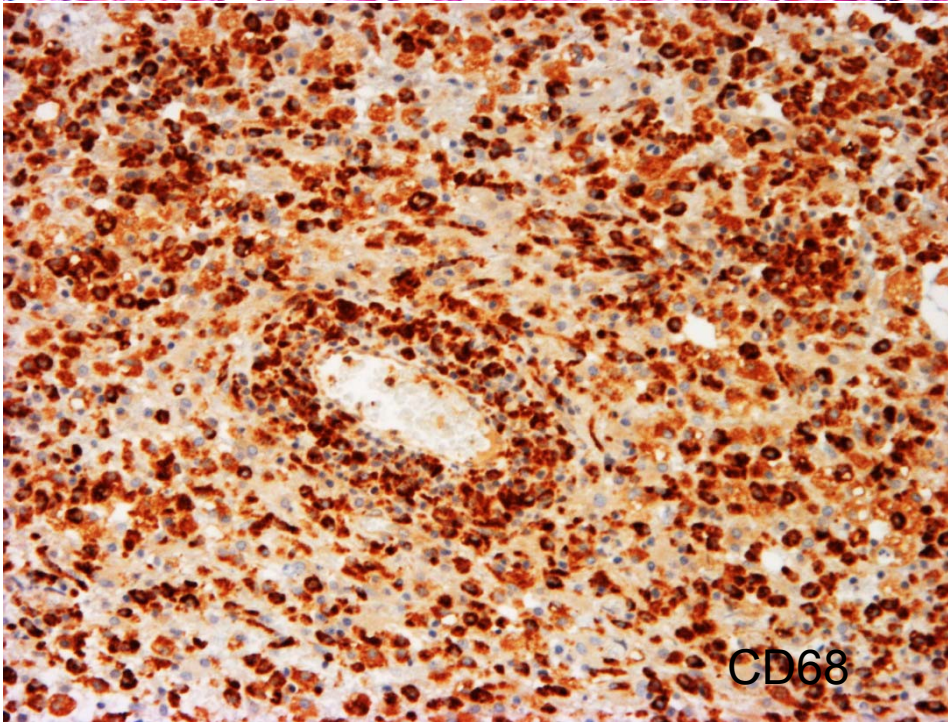
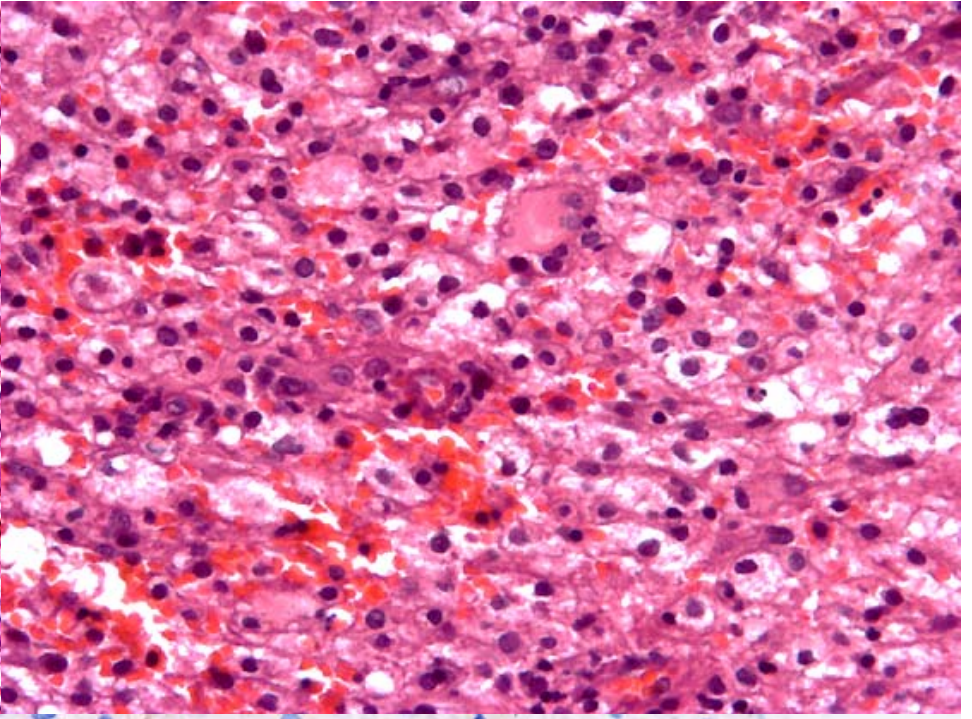
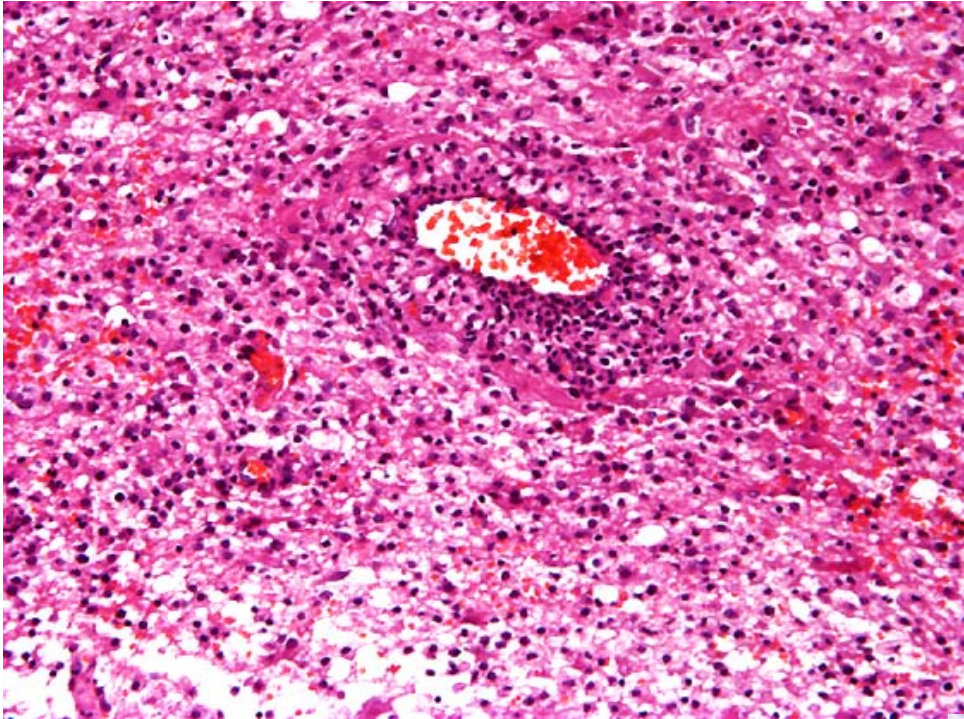
Ki67



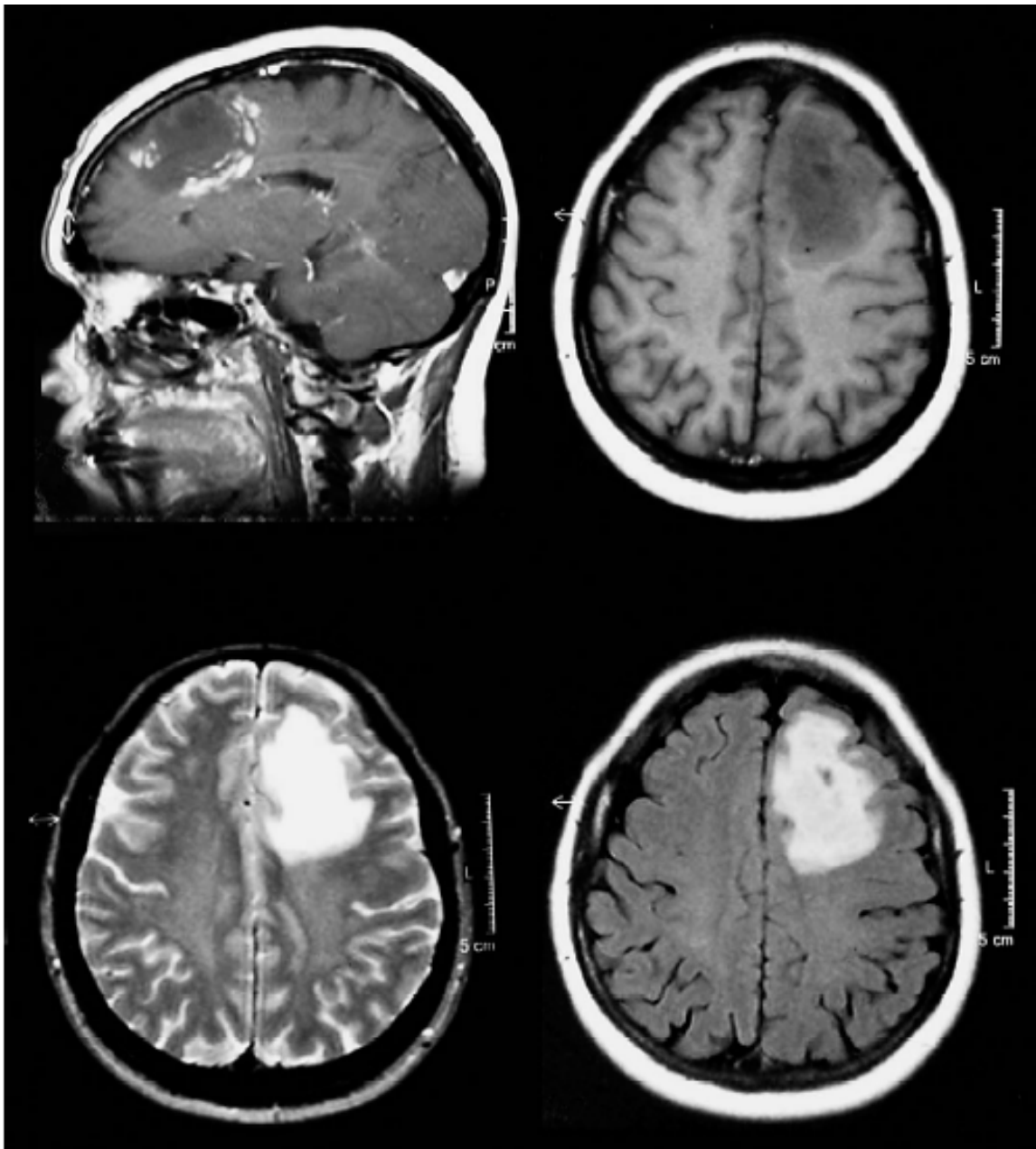
Aspects microscopiques: lésions associées

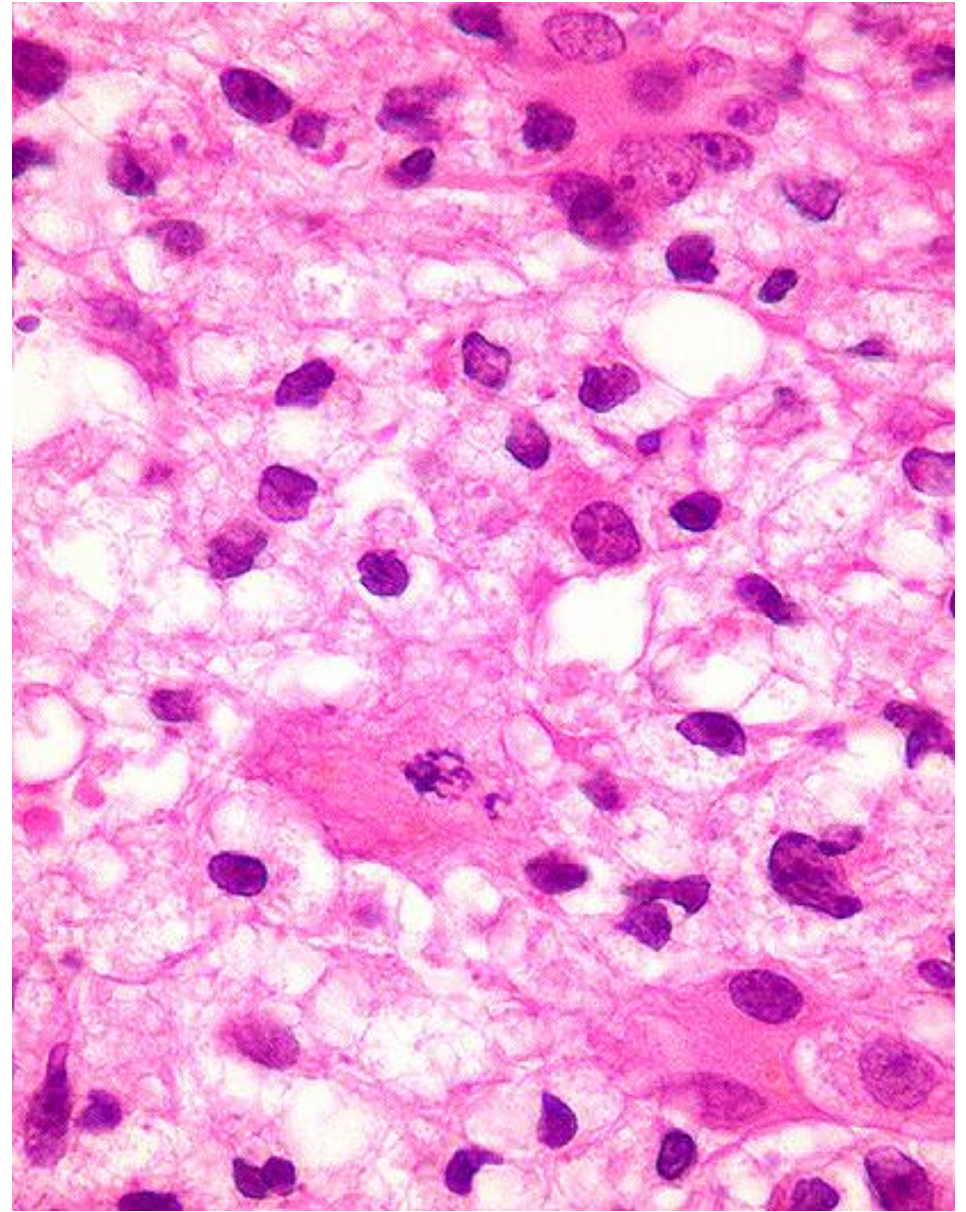
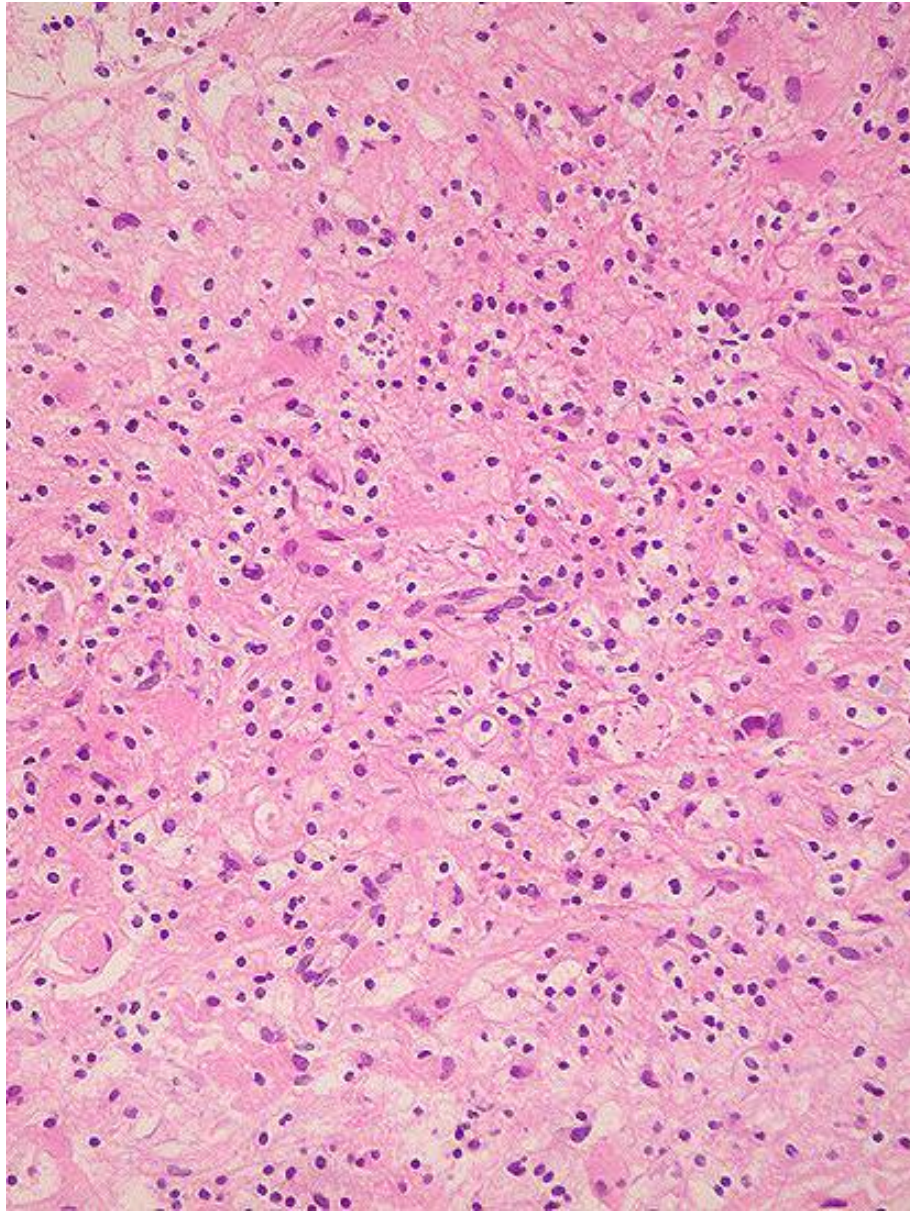
- Infiltrats lymphocytaires T
- Gliose astrocytaire réactionnelle
- Amas macrophagiques avec parfois un aspect de « ciel étoilé »
- Expansion des membranes basales vasculaires « réticulosarcome »





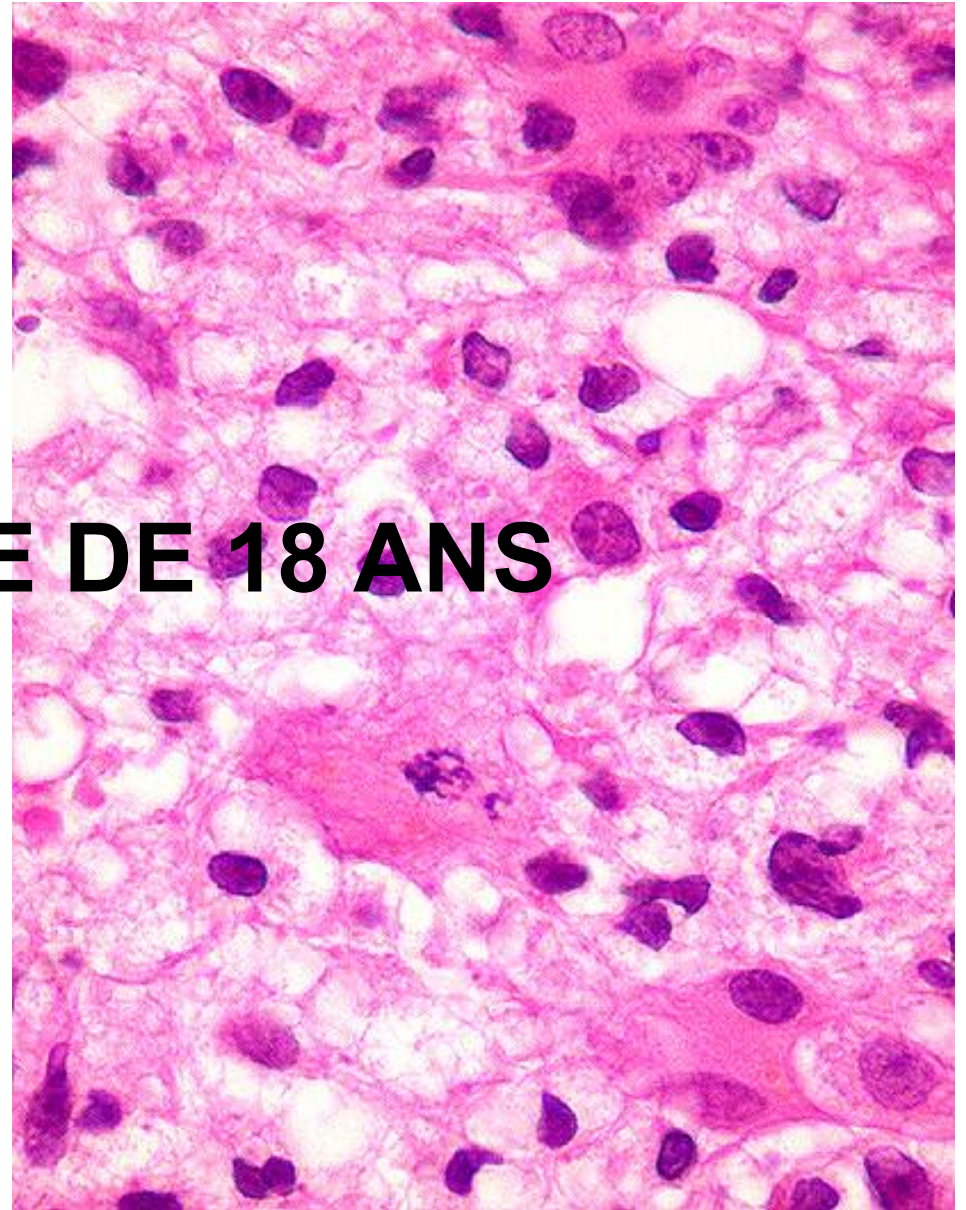
- Prise en charge d'une tumeur cérébrale
 - Extemporaneée
 - Biopsie stéréotaxique
 - Pièce d'exérèse
- Les gliomes diffus de l'adulte: ce qu'il faut attendre de la neuropathologie en 2013
 - Reconnaître le gliome
 - Le classer et le grader
 - Critères d'histopronostic
 - **Contourner les pièges Dc**
 - Tumeurs circonscrites gliales et glioneuronales
 - Les lymphomes malins cérébraux
 - **Les lésions pseudo-tumorales**

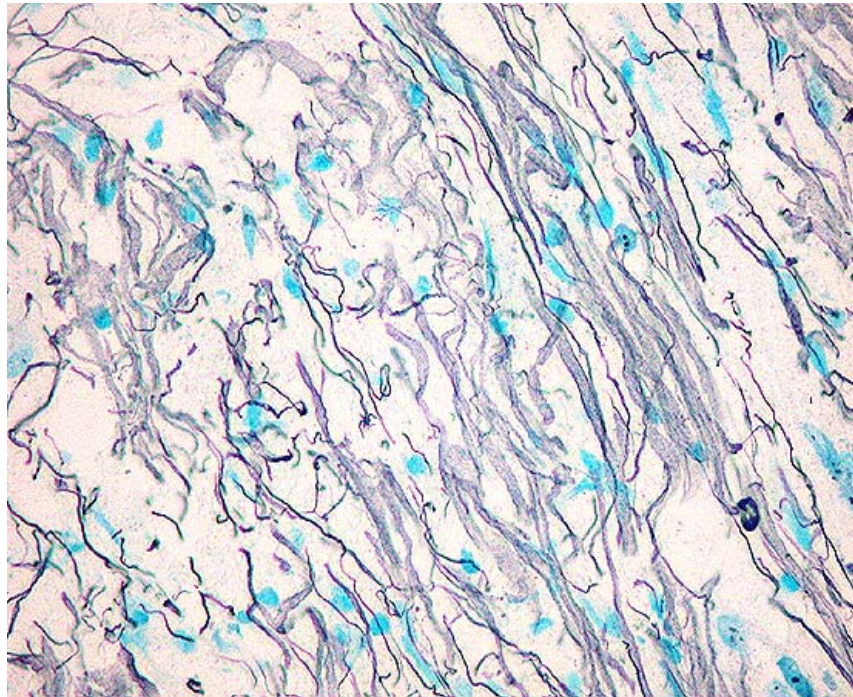
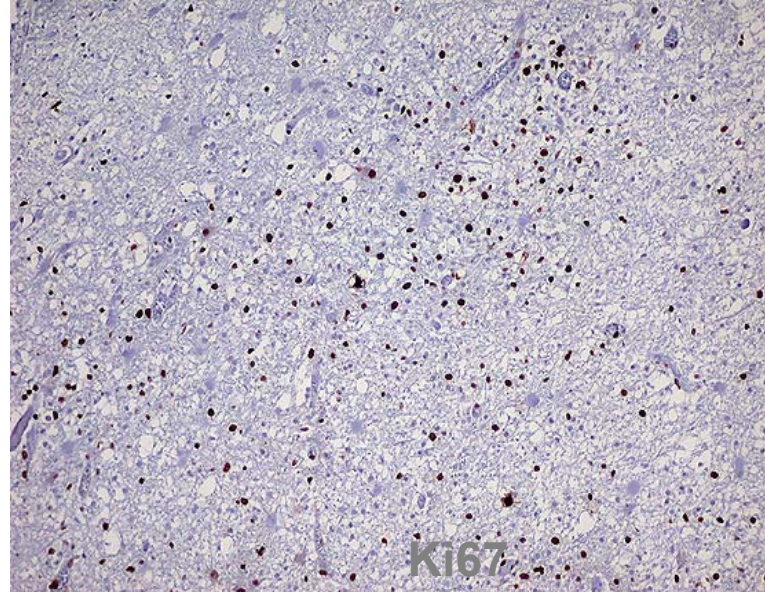
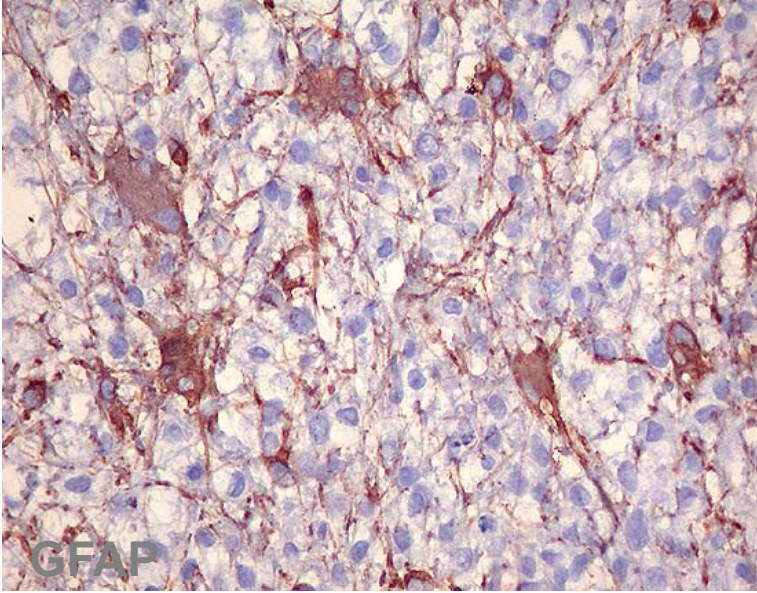






JEUNE FILLE DE 18 ANS





TAKE HOME MESSAGE

- Énoncé des données cliniques et radiologiques
- Choix de l'OMS s'impose
- Déterminer le phénotype prédominant
 - Morphologie des cellules tumorales, type de vascularisation et invasion cortex
 - IHC: GFAP et olig2
- Grade histologique: critères variables selon le phénotype
 - Astrocytaire:
 - Grade 3: index mitotique ≥ 2 , Ki67 $> 10\%$
 - Grade 4: prolifération microvasculaire +/- nécrose
 - Oligodendrogliale
 - Grade 3: index mitotique > 6 M/ 10CFG et/ou PMV +/- nécrose
 - Mixte: si nécrose, grade IV
- Histopronostic: **trépied IDH1- internexine-alpha-p53**
 - IDH1: positivité diffuse ou négativité
 - INalpha: au moins un cluster de 10%
 - P53: forte expression au moins 10%
- En cas de discordance clinico-radio-pathologique, apport de la BM et implication de la RCP dans la décision thérapeutique
- Penser aux Dc différentiel en fonction des données cliniques et radiologiques

Service de Neurochirurgie et anesthésie

Dr Laurent Capelle
Dr Soledad Navarro
Dr Carine Karachi
Dr Anne-Laure Boch
Dr Adrien Nouet
Dr Vincent Reina
Dr Dorian Chauvet
Pr Philippe Cornu
Soline Galais et coll



Service de Neuroradiologie

Dr Nadine Martin-Duverneuil
Dr Rémy Guillevin
Dr Delphine Leclerc
Dr Sophie Gerber
Dr Anne Bertrand

Service de Neuro-Oncologie

Dr Ahmed Idbaih
Dr Florence Laigle
Dr Caroline Dehais
Dr Caroline Houiller
Dr Dimitri Psimaras
Pr Marc Sanson
Pr Khé Hoang-Xuan
Pr Jean-Yves Delattre



Légendes:

-Échanges téléphoniques

-Fax

-E-mail

-Réunion ou visite

-SMS

Laboratoire de Neuropathologie Escourolle

Chiara Villa
Karima Mokhtari

Service de Pathologie générale

Réseaux de relecture
POLA
RENOP
GENOP

Correspondants et Collègues Pathologistes libéraux

Equipe de recherche INSERM U 975, ICM

Dr Ahmed Idbaih
Pr Marc Sanson
Pr Khé Hoang-Xuan
Pr Jean-Yves Delattre
Blandine Boisselier
Marianne Labussière
Catherine Carpentier
Yannick Marie



Merci pour votre patience!!!