# LA CLASSIFICATION OMS 2021 DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

22 OCTOBRE 2021- Responsable : Pr Audrey ROUSSEAU- CHU ANGERS

## **Intervenants**:

Pr Dominique FIGARELLA-BRANGER, AP-HM, Marseille

Pr Pascale VARLET, Hôpital St Anne - GHU-PARIS

Pr Franck BIELLE, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, Paris

# **SOMMAIRE**

# Introduction

Classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central	
(Dominique Figarella-Branger, AP-HM, Marseille)	page 3
Cas n°1 (Pascale Varlet, GHU-Paris - Lame H0074469)	page 4
Cas n°2 (Pascale Varlet, GHU-Paris - Lame 20H01043)	page 8
Cas n°3 (Audrey Rousseau, CHU Angers - Lame 21B00867)	page 12
Cas n°4 (Audrey Rousseau, CHU Angers - Lames 20H8724)	page 19
Cas n°5 (Franck Bielle, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, Paris - Lame N1200028)	page 24
Cas n°6 (Franck Bielle, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, Paris - Lame 21EN00746)	page 31

#### Introduction

Les progrès de la biologie moléculaire réalisés ces dernières années ont permis d'affiner la classification de nombreux cancers. Le séquençage de l'ADN à haut débit, le séquençage des ARN totaux (« RNAseq ») et plus récemment le méthylome ont changé nos façons de prendre en charge les tumeurs. Les classifications histo-moléculaires sont désormais incontournables. L'édition 2021 de l'OMS des tumeurs du système nerveux central incorporent davantage de critères moléculaires dans la définition et le *grading* des lésions, nécessitant des plateformes de biologie moléculaire performantes. De nouveaux types et sous-types tumoraux sont introduits dans l'édition 2021 tandis que certaines entités ont disparu. Cet histoséminaire ne se veut pas exhaustif mais a pour but d'illustrer des tumeurs (relativement) fréquentes en Neuro-Oncologie et/ou qui représentent des pièges diagnostiques à connaître. La pratique de cette nouvelle classification OMS va sans aucun doute mobiliser nos neurones !

### Classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central

Les avancées rapides en matière de biologie moléculaire ont permis l'identification d'anomalies génétiques clés impliquées dans la genèse et la progression des tumeurs du système nerveux central (SNC). L'identification de telles anomalies a permis d'élaborer une classification histomoléculaire des tumeurs du SNC publiée par l'OMS en 2016. La croissance exponentielle des données générées et l'avènement de nouvelles technologies, telles que le méthylome, ont imposé ces dernières années des mises à jour régulières (cIMPACT-NOW) de la classification des tumeurs du SNC jusqu'à la publication en 2021 de la cinquième édition de la classification OMS. Dans cette dernière édition, de nouveaux types et sous-types sont introduits et les critères de diagnostic histomoléculaire et de grading sont affinés, notamment pour les gliomes diffus. La reconnaissance des gliomes diffus « de sous-type pédiatrique » (de bas ou haut grade) représente une amélioration majeure de la classification. Par ailleurs, la nomenclature est simplifiée et harmonisée avec celle des autres pathologies d'organe. La place des anomalies génétiques et épigénétiques dans le diagnostic intégré des tumeurs est sans surprise plus importante par rapport à l'édition 2016. Le méthylome, même s'il n'est pas encore accessible à tous, deviendra certainement incontournable dans les années à venir. Cette cinquième édition, tant attendue, devrait permettre une meilleure prise en charge des patients.

Cas n°1 (Pascale Varlet, GHU-Paris - Lame H0074469)

**Renseignements cliniques** 

Patiente de 14 ans présentant une paralysie faciale centrale droite. Découverte d'une lésion

hétérogène du tronc cérébral avec prise de contraste et nécrose centrale.

**Diagnostic :** gliome diffus de la ligne médiane, EZHIP-surexprimé.

**Description histologique** 

Il s'agit d'une prolifération tumorale gliale infiltrante, de densité cellulaire variable d'un

secteur à l'autre, avec zones d'augmentation de la densité cellulaire sur un fond

microkystique. Les cellules gliales sont astrocytaires et sont accompagnées d'une importante

néo-angiogenèse avec prolifération endothéliocapillaire.

**Immunophénotype** 

Les cellules tumorales infiltrantes sont Olig2 positives, avec perte de la triméthylation

H3K27me3 mais sans immunopositivité pour la forme K27 mutée des histones H3 (avec

témoins positifs et négatifs valides). Présence d'une expression nucléaire nette d'EZHIP (avec

témoin positif valide dans un épendymome de la fosse postérieure du groupe A (PFA) ou un

germinome).

Biologie moléculaire

Il n'a pas été retrouvé de mutation des histones H3, ni de mutation de l'exon 20 d'EGFR, ni

d'amplification d'EGFR fréquemment retrouvées dans les gliomes diffus de la ligne médiane

avec mutation/amplification d'EGFR.

Les critères essentiels de diagnostic selon l'OMS 2021 sont : gliome diffus ET ligne médiane

ET perte de la triméthylation H3K27me3 ET surexpression d'EZHIP.

OU présence d'un profil de méthylation de gliome diffus de la ligne médiane.

**Commentaires** 

Le gliome diffus de la ligne médiane a été intégré en tant que nouveau type tumoral dans la

classification de l'OMS 2016 sous la dénomination « gliome diffus de la ligne médiane,

4

H3K27M-muté ». Depuis, l'update 2 du c-IMPACT-NOW a permis de préciser qu'il s'agissait d'un gliome à la fois infiltrant et présentant une mutation K27 des histones H3 (1). Dans la classification de l'OMS 2021, ce chapitre des gliomes de la ligne médiane s'est complexifié par l'ajout de 2 sous-types tumoraux H3K27-non mutés et de ce fait à changer de dénomination : « H3K27-altérés ». Ce chapitre fait également maintenant partie d'un large chapitre dédié aux gliomes diffus de haut grade pédiatriques où l'âge du patient et la localisation sont réellement importants. Quatre types tumoraux y sont successivement décrits : 1) le gliome hémisphérique infantile (chez le nourrisson) ; 2) le gliome diffus hémisphérique avec mutation G34R des histones H3 (grade 4) (chez le jeune adulte) ; 3) le gliome diffus de la ligne médiane avec altération H3K27 (grade 4) (essentiellement chez l'enfant d'âge scolaire) et enfin, 4) le gliome diffus H3- et IDH-wild-type (2).

Les gliomes diffus de la ligne médiane avec altération H3K27 dans la classification OMS 2021 sont divisés en quatre sous-types partageant tous la même perte caractéristique de la triméthylation H3K27me3. Ils partagent également le fait d'être intrinsèquement agressifs (grade 4) et que les critères diagnostiques classiques de gliomes malins et de grading (prolifération endothéliocapillaire, nécrose, activité mitotique) ne s'appliquent pas. Deux sous-types comportent une mutation K27 soit des histones H3.3, soit des histones H3.1 (3). Le troisième sous-type est intitulé « gliome diffus de la ligne médiane H3-wild-type, avec surexpression d'EZHIP ». Ce sous-type tumoral comporte donc une perte de la triméthylation H3K27me3 sans mutation des histones H3 mais avec immunopositivité d'EZHIP, un inhibiteur de PRC2, mimant l'activité de la mutation H3K27 (4). Le dernier sous-type, de description très récente, correspond au gliome diffus de la ligne médiane, EGFR-muté (5,6). Ces différents sous-types de gliomes diffus présentent des localisations au sein de la ligne médiane différentes (thalamus versus tronc cérébral), des pronostics différents et probablement des réponses aux traitements différents.

Le diagnostic de gliomes diffus de la ligne médiane avec altération H3K27 est histo-radio-moléculaire, et chacun de ces termes (diffus, ligne médiane, altération H3K27) est essentiel.

1) L'établissement du diagnostic de gliome infiltrant est important, et en cas de doute un immunomarquage de la NF70 (neurofilaments) pourra être réalisé. Il existe en effet quelques tumeurs circonscrites dans des localisations médianes (gangliogliome de grade 1, épendymomes de type PFA) qui présentent une perte de la triméthylation et/ou une

mutation K27 des histones H3, d'où la nécessité de vérifier ce critère (7-9). 2) La localisation sur la ligne médiane est aussi essentielle. Les localisations les plus fréquentes sont celles du tronc cérébral, du thalamus et de la moelle épinière. Des localisations moins fréquentes ont été décrites dans la région pinéale, l'hypothalamus et plus rarement le cervelet. 3) Le troisième critère essentiel est la perte de la triméthylation H3K27me3. Ce critère nécessite la réalisation d'un immunomarquage H3K27me3 de bonne qualité avec témoin positif vasculaire bien visible. Le marquage ne doit pas être trop intense car rendant difficile l'appréciation du différentiel de marquage entre cellules tumorales et cellules normales résiduelles. Ce marquage reste néanmoins difficile à interpréter quand la densité cellulaire tumorale est faible avec beaucoup de contingents cellulaires résiduels.

L'immunomarquage EZHIP représente un outil diagnostique commun entre les deux soustypes de gliomes diffus de la ligne médiane H3K27-WT, ceux avec surexpression d'EZHIP et ceux comportant une mutation et/ou une amplification d'EGFR (10). La recherche de l'altération EGFR doit être effectuée par NGS et/ou par FISH à la recherche d'une amplification.

## **Diagnostics différentiels**

La généralisation des biopsies des tumeurs du tronc cérébral (et du thalamus) a permis de mettre en évidence un nombre insoupçonné de diagnostics différentiels de gliome diffus de la ligne médiane, dans ces localisations historiquement non ou peu biopsiées. On peut y observer des lésions bénignes comme des astrocytomes pilocytiques, gangliogliomes et astrocytomes diffus avec altération MYB/MYBL1. Dans tous ces diagnostics différentiels, il n'est pas observé de perte de la triméthylation H3K27me3 (à l'exception de rares gangliogliomes de grade 1 BRAF-V600E mutés présentant une double mutation BRAF-V600 et H3K27) (8). On peut également y observer des lésions malignes non gliales comme les tumeurs tératoïdes rhabdoïdes atypiques (ATRT), les tumeurs embryonnaires avec rosettes multistratifiées (ETMR) ainsi que des glioblastomes avec altération de MYCN. Dans tous ces diagnostics différentiels il n'est pas non plus mis en évidence de perte de la triméthylation H3K27me3. L'utilisation du panel « H3K27me3/forme mutée H3K27/EZHIP » représente donc un outil performant et fiable dans le diagnostic des gliomes diffus de la ligne médiane H3K27-altérés, au même titre que le panel « IDH1-R132H/ATRX/p53 » dans le diagnostic des gliomes diffus hémisphériques de l'adulte.

### Références

- 1. Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. Acta Neuropathol. 2018; 135(4): 639-642.
- 2. Mackay A, Burford A, Carvalho D, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. Cancer Cell. 2017; 32(4): 520-537.
- 3. Castel D, Philippe C, Kergrohen T, et al. Transcriptomic and epigenetic profiling of 'diffuse midline gliomas, H3 K27M-mutant' discriminate two subgroups based on the type of histone H3 mutated and not supratentorial or infratentorial location. Acta Neuropathol Commun. 2018; 6(1): 117.
- 4. Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation. Acta Neuropathol. 2020; 139(6): 1109-1113.
- 5. Sievers P, Sill M, Schrimpf D, et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. Neuro Oncol. 2021; 23(1): 34-43.
- 6. Mondal G, Lee JC, Ravindranathan A, et al. Pediatric bithalamic gliomas have a distinct epigenetic signature and frequent EGFR exon 20 insertions resulting in potential sensitivity to targeted kinase inhibition. Acta Neuropathol. 2020;139(6): 1071-1088.
- 7. Pratt D, Natarajan SK, Banda A, et al. Circumscribed/non-diffuse histology confers a better prognosis in H3K27M-mutant gliomas. Acta Neuropathol. 2018; 135(2): 299-301.
- 8. Pagès M, Beccaria K, Boddaert N, et al. Co-occurrence of histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in paediatric midline grade I ganglioglioma. Brain Pathol. 2018; 28(1): 103-111.

9. Ryall S, Guzman M, Elbabaa SK, et al. H3 K27M mutations are extremely rare in posterior fossa group

A ependymoma. Childs Nerv Syst. 2017;33(7): 1047-1051.

10. Antin C, Tauziède-Espariat A, Debily MA, et al. EZHIP is a specific diagnostic biomarker for

posterior fossa ependymomas, group PFA and diffuse midline gliomas H3-WT with EZHIP

overexpression. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 183.

Cas n°2 (Pascale Varlet, GHU-Paris - Lame 20H01043)

**Renseignements cliniques** 

Patiente de 7 ans présentant des crises d'épilepsie faisant découvrir une volumineuse lésion

temporale, charnue et kystique prenant le contraste avec peu d'œdème périlésionnel.

Diagnostic : neuroblastome du système nerveux central avec activation de FOXR2.

**Description histologique** 

Il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture multinodulaire, relativement

monomorphe constituée de petites cellules oligodendrogliales-like sur un fond fibrillaire. La

vascularisation reste fine, branchée. Absence de microcalcifications ou de nécrose. Présence

de rares mitoses.

**Immunophénotype** 

Les cellules tumorales sont Olig2 fortement positives sans expression d'IDH1R132H ni perte

d'ATRX. La négativité du bilan moléculaire ciblé (IDH et co-délétion 1p19q) élimine le

diagnostic de gliome IDH muté et en particulier d'oligodendrogliome qui avait été

initialement suggéré. Une technique NGS plus large ne met pas en évidence d'altération

supplémentaire.

8

#### **Commentaires**

La classification de l'OMS 2021 met en exergue l'importance de l'âge dans le diagnostic des tumeurs gliales diffuses. En effet, ce chapitre est maintenant séparé en trois parties distinctes, celle consacrées aux gliomes diffus de type adulte, celles concernant les gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique et enfin celle des gliomes diffus de haut grade de type pédiatrique. Cette nouvelle dichotomie basée sur l'âge souligne que par exemple dans ce cas, rechercher le statut IDH de façon prioritaire devant une lésion de morphologie oligodendrogliale-like est adapté aux gliomes diffus de l'adulte mais pas à la pathologie pédiatrique. Le diagnostic d'oligodendrogliome chez l'enfant est un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé un grand nombre d'hypothèses diagnostiques allant du gliome diffus aux gliomes circonscrits, aux tumeurs glioneuronales voire aux tumeurs embryonnaires. Dans l'exemple présenté dans cet histoséminaire, cette tumeur oligodendrogliale-like Olig2+ n'était pas en fait un gliome diffus ni une tumeur glioneuronale mais une des tumeurs embryonnaires exprimant Olig2. Ce cas illustre bien que l'importance de l'âge dans la stratégie diagnostique des tumeurs cérébrales et en particulier que les algorithmes de routine utilisés dans les gliomes diffus de l'adulte ne s'appliquent que très partiellement chez l'enfant.

### Les neuroblastomes du système nerveux central avec activation de FOXR2

Les neuroblastomes du système nerveux central avec activation de FOXR2 ont été intégrés pour la première fois comme nouveau type tumoral de tumeurs embryonnaires dans la classification de l'OMS 2016. Le diagnostic des tumeurs embryonnaires s'est alors considérablement modifié, en particulier par l'ajout des données moléculaires dans le diagnostic des médulloblastomes et la disparition des PNET. La classification de l'OMS 2021 accentue ce changement, en particulier en définissant de nouveaux types tumoraux histomoléculaires comme les tumeurs cérébrales avec duplication en tandem de BCOR et le neuroblastome du système nerveux central, avec activation de FOXR2 (grade 4). Il s'agit de tumeurs embryonnaires supratentorielles présentant des foyers de différenciation neuroblastiques ou neuronales incluant parfois des zones de différenciation ganglionnaire (ganglioneuroblastome). Elles sont caractérisées moléculairement par une activation du facteur de transcription FOXR2 et présentent fréquemment un gain du 1q (1). Elles présentent une classe de méthylation distincte des autres tumeurs embryonnaires (2).

<u>Les critères essentiels selon la classification de l'OMS 2021</u> sont : une tumeur embryonnaire avec des foyers neuroblastiques ou de différenciation neuronale ET une activation de FOXR2 (soit par des réarrangements structuraux soit des fusions) OU pour les tumeurs inclassées par un profil de méthylation.

### **Diagnostics différentiels**

Les diagnostics différentiels sont variables en fonction de l'aspect morphologique majoritaire de la tumeur, qui peut être assez hétérogène. Si les secteurs neuroblastiques sont majoritaires, les diagnostics différentiels sont ceux d'autres tumeurs embryonnaires supratentorielles telles que les ATRT (atypical teratoid rhabdoid tumor) ou éventuellement les tumeurs embryonnaires avec rosettes multistratifiées (ETMR pour embryonal tumor with multilayered rosettes) (3). Dans ce cas, les immunomarquages INI1 et LIN28A sont indispensables pour éliminer ces deux diagnostics. Si les zones majoritaires intratumorales sont plutôt à différenciation neuronale/neurocytaire riche en neuropile et /ou cellules ganglionnaires, le spectre des diagnostics différentiels sera plutôt celui des tumeurs glioneuronales et neuronales. Dans ce cas, des compléments immunophénotypiques par des marqueurs neuronaux (synaptophysine) et moléculaires à la recherche d'anomalies de la voie des MAPKinases seront importantes.

L'immunophénotype du neuroblastome FOXR2-activé est Olig2+, Synaptophysine+ et vimentine négatif. Il n'existe pas actuellement de biomarqueur diagnostique spécifique (4,5). La FISH peut mettre en évidence un gain du 1q.

Le diagnostic moléculaire de neuroblastome avec activation de FoxR2 est complexe. Il nécessite des analyses en NGS et/ou RNAseq car les anomalies structurales dans le gène FOXR2 sont variées et parfois complexes sur le chromosome Xp11.21. Il est très intéressant de souligner que le gain du chromosome 1q est très fréquent dans cette tumeur, bien qu'il ne représente pas un critère essentiel de diagnostic selon l'OMS 2021. Compte tenu de la complexité du diagnostic moléculaire, l'utilisation du méthylome dans ce diagnostic est parfois privilégiée.

Compte tenu de la description récente de ce type tumoral, le traitement optimal n'est pas connu, comportant une chimiothérapie mais la place de la radiothérapie locale ou crâniospinale reste à évaluer (6).

### Références

- 1. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. Cell. 2016; 164(5): 1060-1072.
- 2. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature. 2018; 555(7697): 469-474.
- 3. Jaju A, Hwang EI, Kool M, et al. MRI Features of Histologically Diagnosed Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors and Pineoblastomas in Correlation with Molecular Diagnoses and Outcomes: A Report from the Children's Oncology Group ACNS0332 Trial. AJNR Am J Neuroradiol. 2019; 40(11): 1796-1803.
- 4. Holsten T, Lubieniecki F, Spohn M, et al. Detailed Clinical and Histopathological Description of 8 Cases of Molecularly Defined CNS Neuroblastomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2021; 80(1): 52-59.
- 5. Korshunov A, Okonechnikov K, Schmitt-Hoffner F, et al. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. Acta Neuropathol Commun. 2021; 9(1): 20.
- 6 .von Hoff K, Haberler C, Schmitt-Hoffner F, et al. Therapeutic implications of improved molecular diagnostics for rare CNS embryonal tumor entities: results of an international, retrospective study. Neuro Oncol. 2021; 23(9): 1597-1611.

### Cas n°3 (Audrey Rousseau, CHU Angers – Lame 21B00867)

### Renseignements cliniques

Jeune fille de 13 ans présentant des crises comitiales partielles secondairement généralisées. Découverte d'une tumeur temporale droite en partie kystique et en partie calcifiée.

### Diagnostic

Tumeur glioneuronale polymorphe de bas grade du sujet jeune, avec fusion FGFR2-HDX.

### **Description microscopique**

L'examen microscopique mettait en évidence une prolifération cellulaire tumorale massivement calcifiée, de densité faible à intermédiaire. Les cellules tumorales étaient d'allure oligodendrogliale-like avec des noyaux arrondis, plus ou moins réguliers, cernés d'un halo clair. Certains noyaux comportaient un petit nucléole. Quelques cellules tumorales étaient bi- ou plurinucléées. Il existait une anisocytose et une anisocaryose modérées. On comptait trois mitoses pour 10 champs à fort grossissement (x400). On observait quelques neurones d'allure résiduelle au sein de la prolifération tumorale. La vascularisation était bien développée, constituée de fins capillaires parfois ramifiés. Quelques vaisseaux avaient une paroi épaissie, hyalinisée. Il n'y avait pas de lésion de prolifération endothéliocapillaire. Il existait focalement un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire. Il n'y avait pas de fibres de Rosenthal, ni de corps granuleux éosinophiles. Enfin, il n'y avait pas de remaniements nécrotiques.

#### **Immunohistochimie**

En immunohistochimie, il existait une expression intense et diffuse du CD34 par les cellules tumorales. OLIG2 était également fortement exprimé. L'immunomarquage anti-GFAP intéressait principalement la trame de fond. Il n'y avait pas d'expression de la protéine mutée IDH1-R132H et il n'y avait pas d'accumulation nucléaire de p53. Les immunomarquages anti-neurofilaments et anti-synaptophysine mettaient en évidence une trame de fond dissociée par la tumeur. Dans certains secteurs, cette dernière apparaissait plus compacte avec de rares neurites trappés. La chromogranine A était exprimée par quelques neurones trappés. Il existait une expression intense diffuse de FGFR3 par les

cellules tumorales. L'immunomarquage anti-BRAF-V600E était négatif. Enfin, l'indice de prolifération Ki-67 atteignait focalement 5%.

# Biologie moléculaire

L'analyse par RNAseq a identifié une fusion FGFR2 (exon 17) - HDX (exon 4).

#### **Evolution**

La patiente va très bien et a repris une vie normale.

#### **Commentaires**

Les PLNTY sont de description récente et font partie des nouvelles entités introduites dans la classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central (SNC) (1). Elles font partie des « gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique » (qui appartiennent au groupe plus large des « gliomes, tumeurs glioneuronales et tumeurs neuronales ») selon l'OMS 2021. Les gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique comprennent les PLNTY, les astrocytomes diffus avec altération de MYB ou MYBL1, les gliomes angiocentriques et les gliomes diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases.

Les PLNTY ont été décrites pour la première fois par Huse et al. in 2017 (2). Elles se développent chez l'enfant et l'adulte jeune (âge médian au diagnostic de 16 ans). Elles sont le plus souvent de localisation temporale (80%) à l'origine d'une épilepsie pharmacorésistante. Elles sont associées à une évolution indolente (grade 1 de l'OMS 2021) (1).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) met en évidence une lésion en hypo/isosignal T1 et hypersignal T2 et FLAIR. Une composante kystique peut être présente. Les PLNTY sont caractérisées par de nombreuses calcifications, parfois confluentes (PLNTY of calcifications!). Un scanner cérébral permet de mieux les visualiser. Une prise de contraste focale, nodulaire, est possible. Les limites de la lésion apparaissent floues. Il y a peu ou pas d'effet de masse ou d'œdème périlésionnel (2, 3).

**Microscopiquement**, il s'agit d'une tumeur infiltrante composée de cellules oligodendrogliales-like, au noyau arrondi, régulier, cerné d'un halo clair. Il existe parfois des

agencements périvasculaires évoquant des pseudo-rosettes. Il n'y a pas d'authentiques rosettes épendymaires. Dans certains secteurs, le phénotype peut être astrocytaire ou ambigu (d'où le terme polymorphe). Les noyaux peuvent être ovalaires ou fusiformes. Il peut exister des pseudo-inclusions intranucléaires. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires et l'activité mitotique est négligeable. Il n'y a pas de lésions de prolifération endothéliocapillaire ni de nécrose. La vascularisation est volontiers endocrinoïde. Comme précédemment mentionné, la tumeur renferme de nombreuses microcalcifications; une métaplasie osseuse est possible. Typiquement, il n'y a pas de contingent tumoral ganglionnaire. Il n'y a pas de fibres de Rosenthal et les corps granuleux éosinophiles sont rares ou absents. Il n'y a habituellement pas d'infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire (2-6).

En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment fortement OLIG2. L'expression de la GFAP est d'intensité et d'étendue variables. Il existe une expression intense, diffuse ou « patchy », du CD34 par la prolifération tumorale et par des cellules aux fins prolongements ramifiés situées dans le cortex adjacent. Une telle immunopositivité est très évocatrice du diagnostic de PLNTY. Il n'y pas d'expression des marqueurs neuronaux (synaptophysine, neurofilaments, chromogranine A) par les cellules tumorales. L'immunomarquage antineurofilaments montre une dissociation de la trame axonale (caractère infiltrant de la lésion) mais il existe aussi des territoires plus compacts (2-6). L'immunomarquage anti-EMA est négatif. Il n'y pas d'expression de la protéine mutée IDH1-R132H; l'expression nucléaire d'ATRX est conservée et il n'y pas d'accumulation nucléaire de la protéine p53. En cas de mutation BRAF-V600E, l'immunohistochimie ciblant la protéine mutée est positive.

En biologie moléculaire, l'altération sous-jacente est une fusion FGFR1/2/3, typiquement FGFR2, ou plus rarement une mutation BRAF-V600E (7). Les fusions décrites comprennent FGFR2-KIAA1598, FGFR2-CTNNA3, FGFR2-INA et FGFR3-TACC3 (2). Les fusions FGFR et les mutations BRAF-V600E sont mutuellement exclusives. Ces altérations activent la voie MAPK/PI3K/mTOR et peuvent faire l'objet de thérapies ciblées.

Les gènes IDH1/2 ne sont pas mutés et il n'y a pas de codélétion 1p/19q (diagnostic différentiel avec un oligodendrogliome (voir ci-dessous)). Il n'y a pas de fusion KIAA1549-BRAF, habituellement observée dans les astrocytomes pilocytiques.

Le méthylome classe les PLNTY en un groupe distinct, proche des gangliogliomes et à un moindre degré des astrocytomes pilocytiques et des tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques (DNT pour dysembryoplastic neuroepithelial tumor) (6).

### Diagnostic différentiel

Les aspects observés dans les PLNTY peuvent évoquer un oligodendrogliome ou une DNT ou éventuellement, un gangliogliome ou un gliome diffus de bas grade de type pédiatrique.

Les **oligodendrogliomes** sont des tumeurs infiltrantes, volontiers calcifiées, caractérisées par une vascularisation endocrinoïde. Ils sont typiquement de siège frontal. Ils se rencontrent principalement entre 40 et 60 ans et sont exceptionnels avant l'adolescence. Les oligodendrogliomes répondent à un grade 2 ou 3 de l'OMS. En immunohistochimie, ils n'expriment pas le CD34 ni BRAF-V600E. Ils sont le plus souvent immunopositifs pour la protéine mutée IDH1-R132H. Ils présentent par définition une mutation IDH1 ou IDH2 et une codélétion 1p/19q (perte combinée des chromosomes 1p et 19q) (1).

Les **DNT** sont des tumeurs glioneuronales épileptogènes, volontiers temporales, de l'enfant et de l'adulte jeune. Elles sont de grade 1 de l'OMS (1). Il existe dans les formes typiques une « composante glioneuronale spécifique » avec une architecture plurinodulaire et au sein des nodules, des neurones non dysmorphiques « flottant » dans une substance mucoïde. La composante gliale correspond à de petites cellules d'allure oligodendrogliale parfois associées à des astrocytes. Les microcalcifications ne sont pas aussi extensives que dans les PLNTY et il n'y a pas de vascularisation endocrinoïde. L'immunohistochimie antineurofilaments met en évidence des faisceaux d'axones parallèles orientés perpendiculairement au cortex. L'expression du CD34 est focale, voire absente. Les DNT sont caractérisées par une mutation ponctuelle de FGFR1 ou une duplication en tandem de son domaine tyrosine kinase, plus rarement par une fusion FGFR1-TACC1 (8, 9). Une mutation BRAF-V600E a été rapportée dans une proportion variable de cas (jusqu'à 30%) (10).

Les **gangliogliomes** sont des tumeurs glioneuronales épileptogènes, classiquement temporales, de l'enfant et de l'adulte jeune. Ils sont de grade 1 dans la grande majorité des cas. En imagerie, les gangliogliomes sont souvent kystiques et charnus, avec un nodule mural prenant le contraste. Microscopiquement, ils sont composés d'un contingent tumoral glial de type astrocytome pilocytique et d'un contingent tumoral neuronal, constitué de cellules ganglionnaires dysmorphiques. Ces dernières sont peu nombreuses (et peuvent passer

inaperçues) et peuvent être interprétées comme des neurones résiduels. Le contingent glial peut présenter un phénotype oligodendroglial-like. Des microcalcifications sont possibles. Les gangliogliomes expriment le CD34 de façon relativement focale (cellules aux fins prolongements ramifiés) comparés aux PLNTY. En cas de mutation BRAF, la protéine mutée BRAF-V600E peut être détectée dans le contingent glial et/ou ganglionnaire. Les gangliogliomes étant des tumeurs circonscrites, l'immunomarquage anti-neurofilaments ne mettra en évidence que peu de neurites trappés (1).

Sur le plan moléculaire, les gangliogliomes présentent une mutation BRAF-V600E (40-50% des cas) ou plus rarement une fusion KIAA1549-BRAF (10-15%) (7).

Les gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique comprennent les astrocytomes diffus avec altération MYB ou MYBL1, les gliomes angiocentriques (fusion MYB-QKI), les PLNTY et les gliomes diffus de bas grade avec altérations de la voie des MAP Kinases (FGFR1, BRAF) (1). Ce groupe est caractérisé par une épileptogénicité, un jeune âge de survenue, une localisation corticale, une expression du CD34 et une activation de la voie des MAP Kinases. Le diagnostic différentiel est souvent difficile et nécessite une caractérisation moléculaire de la lésion.

Comme mentionné dans les diagnostics différentiels, les altérations des gènes FGFR ne sont pas spécifiques des PLNTY. Elles sont le plus souvent identifiées dans des tumeurs de bas grade à l'exception de la fusion FGFR3-TACC3, habituellement observée dans des GB (11). Les fusions FGFR ne sont pas restreintes aux tumeurs pédiatriques versus adultes ni aux tumeurs de bas grade versus haut grade (8). Chez l'enfant, la grande majorité des tumeurs du SNC avec réarrangement FGFR sont de bas grade (4). La détection d'une fusion FGFR doit être replacée dans son contexte (âge du patient (enfant versus adulte), signes d'agressivité, autres altérations génétiques (anomalies de nombre des chromosomes par exemple)).

#### **Pronostic et traitement**

Le pronostic après exérèse chirurgicale seule est bon mais du fait de la description récente de cette entité, nous manquons de recul. Dans la série de Huse et al. (2017), après un suivi allant de 12 à 89 mois (moyenne de 47 mois, 9 patients), une nouvelle anomalie de signal FLAIR au contact de la cavité opératoire a été observée dans un cas et dans un autre cas, la lésion était stable en imagerie 18 mois après une exérèse subtotale (2). L'exérèse

chirurgicale a permis une guérison de l'épilepsie ou une réduction importante de la fréquence des crises chez tous les patients (2).

Les thérapies ciblées (inhibiteurs de FGFR, inhibiteurs de BRAF) peuvent avoir leur place dans les cas où une exérèse n'est pas possible.

#### Points à retenir

Les PLNTY sont des tumeurs neuroépithéliales de bas grade (grade 1 de l'OMS 2021) se développant principalement chez l'enfant et l'adulte jeune. Elles se manifestent souvent par une épilepsie chronique pharmaco-résistante.

En imagerie, elles siègent principalement dans le **lobe temporal** et sont souvent calcifiées.

Microscopiquement, les PLNTY sont **infiltrantes** et composées de cellules **d'aspect oligodendroglial** ou parfois plus pléomorphes, avec un phénotype astrocytaire. Elles renferment de nombreuses **microcalcifications**.

En immunohistochimie, il existe une forte expression du CD34, diffuse ou « patchy ».

En biologie moléculaire, les PLNTY présentent typiquement une **fusion FGFR2** ou parfois FGFR1 ou FGFR3. Certains cas ont une mutation BRAF-V600E. Ces anomalies aboutissent à une activation de la voie MAPK/PIK3/mTOR. A noter que les fusions FGFR et la mutation BRAF-V600E ne sont pas spécifiques des PLNTY.

Le **pronostic** des PLNTY semble **bon** après exérèse chirurgicale seule. Des thérapies ciblées pourraient être envisagées dans certains cas.

## Critères diagnostiques de l'OMS 2021\*

### Critères essentiels:

Caractère infiltrant (au moins partiellement)

ET

Contingent tumoral de type oligodendroglial (parfois minoritaire)

ET

- Peu (ou pas) de mitoses

ET

- Expression plus ou moins diffuse du CD34 par les cellules tumorales et par des cellules neurales ramifiées dans le cortex cérébral adjacent

ET

Absence de mutation IDH1/2

ET

- Expression immunohistochimique non équivoque de BRAF-V600E

OU

Identification en biologie moléculaire d'une mutation BRAF-V600E ou d'une fusion
 FGFR2 ou FGFR3 ou éventuellement d'anomalies génétiques activant la voie des
 MAPK.

### Critères souhaitables :

- Calcifications (typiques mais inconstantes)
- Absence de codélétion 1p/19q

#### Références

- 1- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol 2021; 23(8): 1231-1251.
- 2- Huse JT, Snuderl M, Jones DTW, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. Acta Neuropathol 2017; 133: 417-429.
- 3- Chen Y, Tian T, Guo X, Zhang F, Fan M, Jin H, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: case report and review focus on the radiological features and genetic alterations. BMC Neurol 2020; 20:123.
- 4- Gilani A, Davies K, Kleinschmidt-DeMasters B. Histological features in pediatric central nervous system tumors with *FGFR* alterations. Folia Neuropathol 2020; 58(4): 347-356.
- 5- Gupta VR, Giller C, Kolhe R, Forsee SE, Sharma S. Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young: A Case Report with Genomic Findings. World Neurosurg 2019; 132: 347-355.

<sup>\*</sup> informations confidentielles

6- Gupta R, Lucas CHG, Wu J, Barreto J, Shah K, Simon IB, et al. Low-grade glioneuronal tumors with *FGFR2* fusion resolve into a single epigenetic group corresponding to 'Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young'. Acta Neuropathol 2021; 142: 595-599.

7- Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. Acta Neuropath Com 2020; 8:30.

8- Bale TA. FGFR-gene family alterations in low-grade neuroepithelial tumors. Acta Neuropathol Com 2020; 8:21.

9- Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuro-epithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. Acta Neuropathol 2016; 131:833-845.

10-Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, Anink JJ, Schouten-van Meeteren AYN, Spliet WGM, et al. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors. Brain Pathol 2014;24:52—66.

11- Bielle F, Di Stefano AL, Meyronet D, Picca A, Villa C, Bernier M, et al. Diffuse gliomas with FGFR3-TACC3 fusion have characteristic histopathological and molecular features. Brain Pathol 2018; 28(5): 674-683.

### Cas n°4 (Audrey Rousseau, CHU Angers – Lames 20H8724)

# Renseignements cliniques

Jeune fille de 14 ans présentant une hémiparésie droite évoluant depuis 4 mois.

Découverte d'une tumeur pariétale gauche d'allure infiltrante sans prise de contraste franche.

# Diagnostic

Gliome diffus hémisphérique avec mutation H3.3G34R, grade 4 (gliome diffus de haut grade de type pédiatrique).

### **Description microscopique**

L'examen microscopique mettait en évidence une tumeur de nature gliale infiltrante de densité élevée. Les cellules tumorales apparaissaient peu différenciées avec des rapports nucléocytoplasmiques augmentés et des noyaux chromatiques arrondis ou ovalaires. Il existait des atypies cytonucléaires avec des noyaux volumineux hyperchromatiques de contours irréguliers. Certaines cellules tumorales étaient de grande taille, voire géantes, aux noyaux multiples ou polylobés. Les mitoses étaient nombreuses. La vascularisation était très développée, constituée de capillaires ramifiés. Il existait des lésions de prolifération endothéliocapillaire. Il n'y avait pas de nécrose. Des microcalcifications étaient présentes. Enfin, dans le cortex, on observait une satellitose périneuronale, un envahissement des espaces de Virchow-Robin et une accumulation sous-piale des cellules tumorales.

#### **Immunohistochimie**

En immunohistochimie, il existait une expression de la GFAP par certaines cellules tumorales.

Il n'y avait pas d'expression d'OLIG2. L'immunomarquage anti-IDH1-R132H était négatif. L'expression nucléaire d'ATRX était perdue avec un témoin interne positif (cellules endothéliales, neurones). L'expression nucléaire de la forme physiologique triméthylée de la protéine H3 (H3K27me3) était conservée. La protéine mutante H3K27M n'était pas détectée. Il existait une accumulation nucléaire intense et diffuse de la protéine p53. L'immunomarquage anti-neurofilaments mettait en évidence de nombreux neurites trappés, confirmant le caractère infiltrant de la tumeur. Enfin, l'indice de prolifération Ki-67 atteignait focalement 30%.

# Biologie moléculaire

Le séquençage Sanger a mis en évidence une mutation G34R de l'exon 1 du gène H3F3A (H3.3).

Le profil pangénomique par SNP array a montré une perte du chromosome 9 et une perte partielle du chromosome 10q.

# **Evolution**

La patiente a eu une exérèse subtotale de la tumeur et a reçu une radiochimiothérapie concomitante suivie d'un traitement combiné par témozolomide et nivolumab pendant 12 mois (protocole NIVOGLIO). Elle garde une discrète hémiparésie droite. L'imagerie est stable à 15 mois de l'exérèse chirurgicale.

#### **Commentaires**

Les gliomes diffus hémisphériques avec mutation H3G34R/V se rencontrent chez l'adolescent et l'adulte jeune (âge médian : 15-19 ans) (1). Ils sont deux fois moins fréquents que les gliomes diffus de la ligne médiane avec mutation H3K27M. Ils représentent moins de 1% de l'ensemble des gliomes mais 15% des gliomes de haut grade de l'adolescent et adulte jeune. Ils répondent à un grade 4 de l'OMS 2021 (1). En imagerie, il s'agit de tumeurs développées dans les hémisphères cérébraux, souvent dans les lobes temporaux et pariétaux, et non sur la ligne médiane (2). Une dissémination leptoméningée est possible.

Microscopiquement, on observe une prolifération tumorale gliale infiltrante de haut grade, de type glioblastome, avec de la nécrose et des lésions de prolifération endothéliocapillaire (ces deux critères n'étant pas indispensables au diagnostic) (1). Les cellules tumorales ont un phénotype astrocytaire avec un cytoplasme éosinophile plus ou moins abondant. Des cellules pléomorphes, de grande taille, parfois plurinucléées peuvent être présentes. Inversement, les cellules tumorales peuvent être petites, peu différenciées, mimant une tumeur embryonnaire. L'activité mitotique est généralement élevée (2-5).

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la GFAP de façon variable mais n'expriment pas Olig2, ce qui doit faire suspecter cette entité devant un gliome hémisphérique de haut grade du sujet jeune (1). Par ailleurs, l'expression nucléaire d'ATRX est perdue (en l'absence de mutation IDH1/2) (95% des cas). La plupart des cas (90%) présentent une mutation de TP53 (3). La triméthylation des protéines H3 en position K27 est conservée (immunomarquage anti-H3K27me3 positif) et l'immunomarquage anti-H3K27M (détection de la mutation) est négatif. Le profil immunohistochimique typique de ces gliomes est donc Olig2-/IDH1-/ATRX-/p53+/H3K27me3+/H3K27M-.

**Sur le plan moléculaire**, il existe une mutation du gène H3F3A en position 34 (remplacement d'une glycine (G) par une arginine (R) ou valine (V)). La mutation la plus fréquemment observée est la mutation G34R (95% des cas) (1). Un anticorps dirigé contre la

protéine mutée H3G34R permet de détecter la mutation mais cet anticorps est encore peu utilisé (6). Il n'a pas été décrit de mutation du gène HIST1H3B (H3.1) dans cette entité.

## Diagnostic différentiel

Comme précédemment mentionné, les gliomes diffus hémisphériques avec mutation H3G34 peuvent avoir des aspects PNEToïdes mimant une tumeur embryonnaire. Un gliome diffus de haut grade IDH muté doit être éliminé. Une telle tumeur est exceptionnelle avant l'adolescence et très rare avant 20 ans mais doit être évoquée. Si la tumeur s'étend à la ligne médiane, il faudra rechercher une mutation H3K27M. Un gliome diffus de haut grade IDH sauvage est également possible. A noter que les gliomes diffus hémisphériques avec mutation H3G34 ne présentent pas de mutation du promoteur de TERT, contrairement aux glioblastomes IDH sauvages (7).

#### **Pronostic et traitement**

Le pronostic est péjoratif de ces tumeurs mais la survie globale médiane (18 à 22 mois) est plus longue que celle des patients présentant un gliome diffus de la ligne médiane H3K27 altéré (9 mois) (3). Le traitement recommandé est le même que celui administré dans les glioblastomes IDH sauvages à savoir une radiochimiothérapie concomitante suivi de 6 cycles de témozolomide (protocole Stupp) (8). A noter qu'il existe fréquemment une méthylation du promoteur de la MGMT (1).

### Points à retenir

Les gliomes diffus hémisphériques avec **mutation H3G34**R/V (**grade 4** de l'OMS 2021) appartiennent au groupe des gliomes diffus de haut grade de type pédiatrique. Ils se rencontrent principalement chez **l'adolescent et l'adulte jeune**.

Ils sont par définition de siège **hémisphérique**, volontiers temporal ou pariétal.

Microscopiquement, il s'agit de **gliomes infiltrants** de haut grade de **type glioblastome** pouvant mimer une tumeur embryonnaire.

En immunohistochimie, ils sont caractérisés par une perte d'expression d'OLIG2 et d'ATRX et une forte accumulation nucléaire de p53.

En biologie moléculaire, une mutation H3G34R est détectée dans 95% des cas.

Le **pronostic** est **péjoratif** avec une survie globale inférieure à 2 ans.

# Critères diagnostiques de l'OMS 2021\*

#### Critères essentiels:

- Gliome diffus densément cellulaire avec une forte activité mitotique

ET

- Une mutation G34R ou V

ET

- Localisation cérébrale hémisphérique

ET (pour les cas de diagnostic difficile)

Profil de méthylation classant la tumeur en « gliome diffus hémisphérique, H3G34
 muté »

#### **Critères souhaitables:**

- Immunonégativité pour OLIG2
- Perte d'expression d'ATRX
- Immunopositivité intense et diffuse pour p53

### Références

- 1- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol 2021; 23(8): 1231-1251.
- 2- Yoshimoto K, Hatae R, Sangatsuda Y, Suzuki SO, Hata N, Akagi Y, et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. Brain Tumor Pathol 2017; 34: 103-112.
- 3- Korshunov A, Capper D, Reuss D, Schrimpf D, Ryzhova M, Hoves- tadt V, et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. Acta Neuropathol 2016; 131(1): 137-146.
- 4- Gessi M, Gielen GH, Hammes J, Dorner E, Muhlen A, Waha A, et al. H3.3 G34R mutations

<sup>\*</sup> informations confidentielles

in pediatric primitive neuroectodermal tumors of central nervous system (CNS-PNET) and pediatric glioblastomas: possible diagnostic and therapeutic implications? J Neurooncol 2013; 112(1): 67-72.

5- Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. Acta Neuropathol 2015; 129(5): 669-678.

6- Haque F, Varlet P, Puntonet J, Storer L, Bountali A, Rahman R, et al. Evaluation of a novel antibody to define histone 3.3 G34R mutant brain tumours. Acta Neuropathol Commun 2017 ; 5 : 1-9.

7- Picart T, Barritault M, Poncet D, Berner L-P, Izquierdo C, Tabouret E, et al. Characteristics of diffuse hemispheric gliomas, H3G34-mutant in adults. Neurooncol Adv 2021; 3(1): 1-12.

8- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352(10): 987-996.

# Cas n°5 (Franck Bielle, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, Paris - Lame N1200028)

### **Renseignements cliniques**

Tumeur infiltrante du lobe temporal gauche révélée par des troubles des fonctions supérieures et des crises d'épilepsie évoluant depuis 30 mois chez un homme de 56 ans. Aspect IRM en hypersignal FLAIR et en hyposignal T1, sans réhaussement. Résection.

# Diagnostic

- Diagnostic intégré : astrocytome, IDH muté
- Diagnostic histologique : gliome infiltrant de phénotype mixte avec une activité mitotique élevée
- Grade: 4
- Données immunohistochimiques : IDH1 R132H positif, ATRX perdu, p53 positif
- Données moléculaires :
  - présence d'une délétion homozygote de CDKN2A/B
  - absence de codélétion 1p/19q

### **Description macroscopique**

Prélèvement issu de la résection correspondant à une pièce de 4 x 3 x 2 cm avec une surface corticale et des fragments. A la coupe, la pièce présente une lésion infiltrante avec dédifférenciation entre la substance blanche et la substance grise. Il n'est pas observé de foyers de nécrose.

# **Description histologique**

Le prélèvement a intéressé une prolifération tumorale gliale infiltrante de cellularité élevée ; des cellules tumorales isolées sont entourées d'axones résiduels. Les cellules tumorales ont un phénotype mixte : d'une part astrocytaire sous la forme de cellules gémistocytiques ou de cellules au noyau ovoïde nu, d'autre part de phénotype oligodendroglial au noyau arrondi entouré d'un halo clair ou d'un cytosplasme peu abondant discrètement éosinophile. Les atypies cytonucléaires sont une anisocaryose assez marquée, un hyperchromatisme et des contours nucléaires irréguliers. L'activité mitotique est évaluée à 15 mitoses pour 10 champs vus au fort grossissement (3 mm²) dans le secteur identifié par l'index de prolifération Ki-67 le plus élevé à 15%. La vascularisation comporte une néoangiogenèse avec des vaisseaux à l'endothélium turgescent parfois associés à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire. Il n'est pas observé de prolifération endothéliocapillaire ni de nécrose.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont positives de façon diffuse pour IDH1 R132H, et sont positives intensément pour 90% d'entre elles pour p53. Elles présentent une perte d'expression d'ATRX alors que le maintien d'expression dans les cellules normales constitue un témoin positif interne.

# Analyse moléculaire

Une analyse SNP array montre une perte du 9p et une délétion focale de *CDKN2A* et *CDKN2B* résultant en une délétion homozygote de *CDKN2A* et *CDKN2B*. Il n'y a pas de codélétion 1p/19q.

#### **Commentaires**

Ce cas permet d'illustrer le nouveau rôle de la délétion homozygote de *CDKN2A* et/ou *CDKN2B* (*CDKN2A/B*) dans la classification histomoléculaire des astrocytomes IDH mutés selon OMS 2021. Les gliomes diffus de l'adulte se subdivisent en trois types tumoraux : oligodendrogliome IDH muté et 1p/19q codélété, astrocytome IDH muté et glioblastome IDH normal. La démarche diagnostique consiste d'abord à faire le diagnostic histologique d'un gliome diffus puis à identifier à quel type histomoléculaire appartient ce gliome diffus. Dans le cas présent d'une tumeur sans critère histologique de glioblastome et située dans les hémisphères cérébraux, le panel immunohistochimique (IHC) IDH1 R132H, ATRX, p53 est une première étape. Le résultat immunohistochimique de ce cas IDH1 R132H positif, ATRX perdu, p53 positif permet de conclure à un astrocytome IDH muté : (i) un résultat immunohistochimique IDH1 R132H positif encadré par un contrôle de la qualité de la technique est suffisant pour affirmer le statut IDH muté, (ii) la perte d'expression d'ATRX et/ou un immunomarquage p53 intense dans plus de 10% des cellules tumorales permet d'exclure une codélétion 1p/19q.

Les autres résultats possibles au panel IDH1 R132H ATRX p53 nécessitent des analyses moléculaires. Si IDH1 R132H est négatif, il faut séquencer les locus *IDH1* p.R132 et *IDH2* p.R172. Si la tumeur est IDH muté ATRX maintenu p53 négatif, il faut chercher une codélétion 1p/19q.

Une fois le diagnostic d'astrocytome IDH muté posé, le grade doit être précisé et va déterminer des prises en charge thérapeutiques très différentes qui peuvent aller d'une simple surveillance en cas de résection complète d'un astrocytome IDH muté de grade 2 chez un patient jeune, jusqu'à un traitement maximal de radiochimiothérapie concomittante pour certains astrocytome IDH muté de grade 4. Dans le cas présent, le grade est 4 selon OMS 2021 du fait de la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A/B* dans cet astrocytome IDH muté et en dépit de l'absence de prolifération endothéliocapillaire et de nécrose. Ce critère de grade 4 pour les astrocytomes IDH muté est une nouveauté de la classification OMS 2021 par rapport à l'OMS 2016 et avait été introduit par le comité cIMPACT-NOW en 2020 (1, 2).

Selon l'OMS 2016, le grade des astrocytomes IDH muté reposait sur des critères histologiques : (i) l'hypercellularité, les atypies cytonucléaires marquées, et une activité mitotique augmentée pour distinguer le grade 3 du grade 2, (ii) la présence de nécrose et/ou

de prolifération endothéliocapillaire pour distinguer le grade 4 qui était appelé « glioblastome, IDH muté » (3). L'OMS 2021 conserve les critères histologiques de grade des astrocytomes IDH muté et glioblastomes IDH muté de l'OMS 2016 mais ajoute un biomarqueur moléculaire, la délétion homozygote de *CDKN2A* ou *CDKN2B*, comme critère de grade 4. Selon l'OMS 2021, la nécrose et/ou la prolifération endothéliocapillaire et/ou la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A/B* dans un astrocytome IDH muté conduisent au diagnostic d'astrocytome IDH muté de grade 4 (2). Le terme de « glioblastome IDH muté » disparaît pour souligner la similarité biologique des gliomes diffus IDH muté sans codélétion 1p/19q, et leurs meilleurs pronostic et chimiosensibilité par rapport au glioblastome IDH normal.

# Diagnostic différentiel

Devant un gliome diffus de l'adulte IDH muté et 1p/19q non codélété, il n'existe pas de diagnostic différentiel par rapport à un astrocytome IDH muté. La présentation clinicoradiologique et l'aspect histologique du cas présenté étaient typiques mais elles peuvent être très diverses, et la recherche de mutation des gènes *IDH1* et *IDH2* est utile devant une prolifération tumorale gliale de l'adulte difficile à classer. L'aspect histologique de l'astrocytome IDH muté pose parfois des problèmes de diagnostic différentiel : (i) la présence de neurones résiduels inclus dans le gliome diffus peut faire discuter une tumeur glioneuronale, (ii) la présence possible de fibres de Rosenthal peut faire discuter un gliome circonscrit, (iii) l'absence d'axones résiduels par exemple en cas de croissance exophytique dans les cavités ventriculaires ou les espaces méningés peut faire discuter un gliome circonscrit.

Sur le plan immunohistochimique, la négativité de l'IHC IDH1 R132H n'exclut pas le diagnostic d'astrocytome IDH muté et doit faire rechercher par analyse moléculaire d'autres mutations des gènes *IDH1* et *IDH2*. Les astrocytomes IDH muté infratentoriels ont en particulier plus rarement une mutation IDH1 R132H que les localisations supratentorielles (4, 5). L'immunomarquage ATRX est le plus souvent perdu dans les astrocytomes IDH muté mais un ATRX maintenu n'exclut pas le diagnostic d'astrocytome IDH muté, en particulier ATRX est plus souvent maintenu dans les localisations infratentorielles (4). L'immunomarquage p53 positif intense dans plus de 10% des cellules tumorales permet

d'exclure une codélétion 1p/19q au diagnostic initial d'un gliome diffus. En revanche, les oligodendrogliomes, IDH muté et 1p/19q codélété peuvent acquérir une mutation du gène *TP53* à la récidive et l'immunomarquage p53 est alors positif. Il convient donc de prendre en compte le contexte clinique (tumeur initiale ou récidive) et l'aspect histologique (oligodendrogliome ou gliome mixte) pour interpréter l'immunomarquage p53.

**Sur le plan moléculaire**, la délétion homozygote de *CDKN2A* ou *CDKN2B* est le résultat moléculaire requis pour attribuer un grade 4 à un astrocytome IDH muté. Le locus *CDKN2A/B* est situé sur le bras court du chromosome 9p. La perte du bras 9p supprime donc une copie de *CDKN2A/B* mais n'est pas un critère suffisant pour affirmer un grade 4. Le terme de « délétion de *CDKN2A/B* » est équivoque car il peut correspondre à une délétion hémizygote ou homozygote. La délétion hémizygote n'est pas un critère suffisant pour affirmer un grade 4. D'autres altérations moléculaires que la délétion homozygote de *CDKN2A/B* sont observées dans les astrocytomes IDH muté et conduisent à une perte de fonction du point de contrôle G1/S par RB1 : il peut s'agir d'une amplification de *CDK4* ou d'une inactivation biallélique de *RB1* mais ces altérations ne permettent pas de conclure à un grade 4. D'autres altérations moléculaires hors de la voie RB1 ont un impact pronostique péjoratif dans les données de la littérature mais ne sont pas des critères de grade 4. Il s'agit d'une amplification de *MYCN*, *PDGFRA*, *MET* ou une mutation activatrice de *PIK3CA* ou inactivatrice de *PIK3R1*, ou une charge élevée d'anomalies du nombre de copies (1, 2, 6, 7).

#### Conduite à tenir

Au sein des gliomes diffus de l'adulte des hémisphères cérébraux, les tumeurs sans aspect histologique de glioblastome sont systématiquement testées pour le statut IDH d'abord par immunohistochimie IDH1 R132H puis, en cas de négativité ou de résultat équivoque, sont testées par une analyse moléculaire de *IDH1* et *IDH2*. En cas d'aspect histologique de glioblastome, un résultat immunohistochimique IDH1 R132H négatif et ATRX maintenu suffit à retenir le diagnostic de glioblastome IDH normal après 55 ans ; avant 55 ans ou si ATRX est perdu, une analyse moléculaire de *IDH1* et *IDH2* est nécessaire (2). Une fois le statut IDH muté établi, l'absence de codélétion 1p/19q peut être affirmée en cas de perte d'ATRX, ou bien au diagnostic initial en cas d'immunomarquage p53 positif (intense dans plus de 10%

des cellules tumorales); le statut de la codélétion 1p/19q doit faire l'objet d'une analyse moléculaire dans les autres situations.

Une fois le statut IDH muté et l'absence de codélétion 1p/19q affirmés, le diagnostic d'astrocytome IDH muté peut être posé.

La délétion homozygote de CDKN2A/B doit être recherchée dans tous les astrocytomes IDH muté. La technique moléculaire n'est pas imposée par l'OMS et est à adapter en fonction des moyens à disposition. La FISH permet une gestion individuelle du prélèvement à partir d'une seule coupe tissulaire et un délai plus rapide. Le NGS, SNP array, CGH array ou methylation array nécessitent une plus grande quantité de matériel tumoral et de regrouper les échantillons en série avec un délai plus long. Cependant, ils fournissent aussi des biomarqueurs diagnostiques (comme la codélétion 1p/19q) et d'autres biomarqueurs pronostiques qui ne sont pas encore intégrés au grade OMS et qui ont été cités ci-avant (1, 2, 6, 7). La mise en évidence de la délétion homozygote de CDKN2A/B dans les astrocytomes IDH muté conduit à un grade 4 quels que soient les critères histologiques de grade. En pratique, les astrocytomes IDH muté avec délétion homozygote de CDKN2A/B ont toujours des critères histologiques de haut grade (activité mitotique élevée et/ou nécrose et/ou prolifération endothéliocapillaire). Ils représentent entre 11 et 18% des astrocytomes IDH mutés de haut grade (7, 8). Ils ont un plus mauvais pronostic que les astrocytomes IDH mutés de grade 3 ou de grade 4 sans délétion homozygote de CDKN2A/B d'où l'intérêt pronostique de rechercher la délétion homozygote de CDKN2A/B même dans les astrocytomes IDH muté avec prolifération endothéliocapillaire et/ou nécrose. La médiane de survie globale est de 3,3 ans en présence de la délétion homozygote de CDKN2A/B versus 6,6 ans dans un grade 4 sans délétion homozygote de CDKN2A/B (7, 8).

### Points importants à retenir

Le terme de « glioblastome IDH muté » dans la classification OMS 2016 est remplacé par celui d'astrocytome IDH muté de grade 4 dans la classification OMS 2021. Le grade 4 dans les astrocytomes IDH mutés repose sur la présence d'une prolifération endothéliocapillaire, ou de nécrose ou, de façon nouvelle, sur la présence d'une délétion homozygote de CDKN2A/B.

- La délétion homozygote de *CDKN2A/B* doit être recherchée dans tous les astrocytomes IDH muté quels que soient les critères histologiques de grade. Elle est cependant exceptionnelle en l'absence de critères histologiques de haut grade.
- La délétion homozygote de *CDKN2A/B* **confère un plus mauvais pronostic** que les astrocytomes IDH mutés sans délétion homozygote de *CDKN2A/B* y compris les astrocytomes IDH muté de grade 4 sans délétion homozygote de *CDKN2A/B*.

### Références

- 1. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathol. 2020;139(3):603-8.
- 2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51.
- 3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system, Revised 4th ed. Lyon: International Agency for Research On Cancer; 2016.
- 4. Banan R, Stichel D, Bleck A, Hong B, Lehmann U, Suwala A, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. Acta Neuropathol. 2020;140(4):569-81.
- 5. Picca A, Berzero G, Bielle F, Touat M, Savatovsky J, Polivka M, et al. FGFR1 actionable mutations, molecular specificities, and outcome of adult midline gliomas. Neurology. 2018;90(23):e2086-e94.
- 6. Tesileanu CMS, van den Bent MJ, Sanson M, Wick W, Brandes AA, Clement PM, et al. Prognostic significance of genome-wide DNA methylation profiles within the randomized, phase 3, EORTC CATNON trial on non-1p/19q deleted anaplastic glioma. Neuro Oncol. 2021;23(9):1547-59.
- 7. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. Acta Neuropathol. 2018;136(1):153-66.
- 8. Appay R, Dehais C, Maurage CA, Alentorn A, Carpentier C, Colin C, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. Neuro Oncol. 2019;21(12):1519-28.

Cas n°6 (Franck Bielle, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, Paris - Lame 21EN00746)

**Renseignements cliniques** 

Tumeur infiltrante fronto-pariétale gauche révélée par une crise d'épilepsie chez une

patiente de 58 ans. Présence d'un rehaussement lésionnel punctiforme en IRM. Biopsie

stéréotaxique.

Diagnostic

- Diagnostic intégré selon OMS 2021 : glioblastome, IDH normal

- Diagnostic histologique : astrocytome anaplasique

- Grade : 4

- Données immunohistochimiques : IDH1 R132H négatif, ATRX maintenu

- Données moléculaires :

- présence d'une mutation C228T du promoteur de TERT, d'une amplification d'EGFR,

d'un gain du chromosome 7 et d'une perte du chromosome 10

- absence de mutation de *IDH1* et *IDH2* 

**Description macroscopique** 

Il s'agit de carottes biopsiques incluses en totalité dans un bloc.

**Description histologique** 

Les carottes biopsiques ont intéressé une prolifération tumorale gliale infiltrante de

cellularité élevée. Les cellules tumorales ont un phénotype astrocytaire peu différencié:

petites cellules monomorphes au noyau ovoïde et au cytoplasme fibrillaire peu abondant.

Les atypies cytonucléaires sont marquées : hyperchromatisme et contours nucléaires

anguleux. De fréquentes figures de mitoses sont visibles. La vascularisation comporte une

néoangiogenèse avec des cellules endothéliales turgescentes. Il n'est pas observé de

prolifération endothélio-capillaire et de nécrose. L'immunohistochimie montre une

négativité de IDH1 R132H, un maintien de l'expression d'ATRX, et une forte expression

d'EGFR.

31

### Analyse moléculaire

Une technique NGS montre la présence d'une mutation C228T du promoteur de *TERT*, d'une amplification d'*EGFR* de haut niveau de copie, d'un gain complet du chromosome 7, d'une perte complète du chromosome 10 et l'absence de mutation de *IDH1* et *IDH2*.

#### **Commentaires**

Ce cas permet d'illustrer le nouveau rôle des altérations moléculaires du glioblastome IDH normal pour réaliser ce diagnostic intégré en l'absence des critères histologiques (prolifération endothéliocapillaire et nécrose) de glioblastome. Les gliomes diffus de l'adulte se subdivisent en trois types tumoraux selon OMS 2021 : oligodendrogliome IDH muté et 1p/19q codélété, astrocytome IDH muté et glioblastome IDH normal. La démarche diagnostique consiste d'abord à faire le diagnostic histologique d'un gliome diffus puis à identifier à quel type histomoléculaire appartient ce gliome diffus. Dans le cas présent d'un gliome diffus d'évolution clinico-radiologique rapide, sans critère histologique de glioblastome et situé dans les hémisphères cérébraux chez une patiente de plus de 55 ans, le panel immunohistochimique IDH1 R132H, ATRX, EGFR est une première étape. Le résultat IDH1 R132H négatif, ATRX maintenu, EGFR positif ne permet pas de conclure au diagnostic intégré. Un statut IDH muté est peu probable car les astrocytomes IDH muté ont souvent un profil immunohistochimique ATRX perdu et l'aspect histologique n'est pas celui d'un oligodendrogliome.

L'analyse moléculaire de *IDH1* et *IDH2* est systématique dans cette situation et montre dans le cas présent un statut IDH normal. Dans un tel cas de gliome diffus IDH normal qui n'a pas les critères histologiques du glioblastome, l'analyse moléculaire doit rechercher les altérations moléculaires du glioblastome IDH normal : la mutation C228T ou C250T du promoteur de *TERT*, l'amplification d'*EGFR*, la combinaison du gain complet du chromosome 7 et de la perte complète du chromosome 10 (7+/10-). La présence d'au moins une de ces trois altérations dans un gliome diffus IDH normal permet de conclure au diagnostic intégré de glioblastome IDH normal, grade 4 OMS 2021. Ces nouveaux critères de l'OMS 2021 ont été introduits pour la première fois par le comité cIMPACT-NOW (1-3). Dans le cas présent, ces trois altérations sont présentes et le diagnostic intégré retenu est celui de glioblastome IDH normal.

#### Conduite à tenir

Le glioblastome IDH normal est une tumeur rapidement évolutive dont le traitement médical est une urgence. Le rôle du pathologiste est essentiel pour assurer le diagnostic dans un délai court. En cas de diagnostic histologique de glioblastome dans un hémisphère cérébral chez un adulte, la recherche des altérations moléculaires du glioblastome IDH normal est inutile. Un profil immunohistochimique IDH1 R132H négatif, ATRX maintenu suffit pour conclure au diagnostic intégré de glioblastome IDH normal après 55 ans, et une analyse moléculaire de *IDH1* et *IDH2* est nécessaire si le patient a moins de 55 ans ou si le résultat immmunohistochimique est IDH1 R132H négatif ATRX perdu ou s'il existe une transformation anaplasique d'une tumeur connue préalablement de bas grade.

La recherche des altérations moléculaires du glioblastome IDH normal est nécessaire quand les critères histologiques du glioblastome (prolifération endothéliocapillaire et/ou de nécrose) sont absents d'un gliome diffus IDH normal : la présence de ces altérations moléculaires va permettre de conclure au diagnostic intégré de glioblastome IDH normal, grade 4. En dépit de l'absence de prolifération endothéliocapillaire et/ou de nécrose dans un gliome diffus, le diagnostic intégré de glioblastome IDH normal peut être suspecté :

- devant le contexte clinique : l'âge du patient supérieur à 55 ans, une évolution clinique et/ou radiologique rapide en quelques semaines ou mois,
- devant une biopsie non représentative d'une lésion radiologique « en cocarde » avec nécrose centrale et rehaussement hétérogène périphérique (aspect radiologique de glioblastome),
- devant un phénotype astrocytaire (aspect histologique d' « astrocytome diffus » grade 2 ou d' « astrocytome anaplasique » grade 3), souvent peu différencié,
- devant un profil immunohistochimique IDH1 R132H négatif ATRX maintenu. Le résultat additionnel d'une immunohistochimie EGFR fortement positive est également un bon argument car il oriente vers une possible amplification d'*EGFR* présente dans 40% des glioblastomes IDH normaux alors que cette amplification est absente dans les autres gliomes diffus de l'adulte (1).

Lorsque l'hypothèse la plus probable est un glioblastome IDH normal devant les données cliniques, radiologiques, histologiques et immunohistochimiques, une première possibilité pour optimiser le délai diagnostique est de lancer en parallèle l'analyse moléculaire du statut

IDH, de la mutation du promoteur de *TERT*, de l'amplification d'*EGFR*, et de la combinaison 7+/10-. Cette approche permet également de décrire l'association de deux ou des trois altérations du glioblastome IDH normal, ce qui est un profil moléculaire très évocateur de glioblastome IDH normal avec une spécificité de 99,4% (4).

Une deuxième possibilité est de faire l'analyse moléculaire du statut IDH et de rechercher les altérations du glioblastome IDH normal de façon ciblée et séquentielle mais cette alternative risque d'allonger le délai diagnostique. De plus, la détection d'une seule altération moléculaire du glioblastome IDH normal est suffisante pour le diagnostic intégré mais est moins spécifique que l'association de deux ou trois altérations. Cette recherche ciblée est adaptée à certaines situations diagnostiques :

- un immunomarquage EGFR fortement positif conduit à confirmer rapidement une amplification d'EGFR de haut niveau de copie par hybridation in situ. L'amplification d'EGFR est l'altération moléculaire la plus spécifique du glioblastome IDH normal avec une spécificité de 99,8% (4). Cette approche est adaptée en cas de matériel tumoral exigu.
- en cas de rareté des cellules tumorales (prélèvement nécrotique ou zone d'infiltration tumorale peu cellulaire) et d'absence d'amplification d'EGFR, des techniques comme le NGS ou la digital droplet PCR permettent la recherche de mutation du promoteur de TERT avec une grande sensibilité. Cependant, la mutation du promoteur de TERT est la moins spécifique des altérations moléculaires du glioblastome : l'exclusion de diagnostic histologique différentiel est essentielle et une confrontation avec la présentation clinico-radiologique est souhaitable.

L'apport des altérations moléculaires du glioblastome IDH normal est une meilleure reconnaissance des gliomes les plus agressifs afin de choisir un traitement adapté (i) même si la biopsie est non représentative ou (ii) même si la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce sans prolifération endothéliocapillaire ou sans nécrose avec un aspect radiologique faussement rassurant (absence de nécrose radiologique et de rehaussement lésionnel sur l'IRM). En pratique, la majorité des tumeurs relevant de l'utilisation de ces altérations moléculaires pour le diagnostic intégré de glioblastome IDH normal ont un diagnostic histologique d'astrocytome anaplasique et ne pose pas de difficultés diagnostiques une fois les données moléculaires obtenues. La médiane de survie des gliomes diffus IDH normal sans

critère histologique de glioblastome (en majorité des tumeurs de grade histologique 3) mais avec altérations moléculaires du glioblastome IDH normal est de 19 mois, proche de celles des gliomes diffus IDH normal avec critères histologiques de glioblastome (5-8).

L'utilisation nouvelle de ces altérations moléculaires pour le diagnostic intégré de glioblastome IDH normal pose cependant plusieurs problèmes :

- Problème n°1 : les altérations moléculaires (l'amplification d'EGFR, mutation du promoteur de TERT, 7+/10-) prises isolément ne sont pas spécifiques du glioblastome IDH normal. Dans une série de 2417 tumeurs cérébrales, l'amplification d'EGFR a la meilleure spécificité (99,8%) suivie par la combinaison 7+/10- à 98% et la mutation du promoteur de TERT est la moins spécifique, à 89,4% (4). Il est donc essentiel face à un gliome diffus IDH normal sans critère de glioblastome d'exclure un diagnostic différentiel qui peut être un gliome circonscrit comme un xanthoastrocytome pléomorphe (PXA), ou la composante gliale d'une tumeur glioneuronale comme un gangliogliome. Des éléments de la présentation clinicoradiologique (patient jeune, lésion stable ou lentement évolutive ou absence de recul clinique) et de l'aspect histologique (présence de secteurs tumoraux de bas grade ou circonscrits) sont des signes d'alerte. La recherche d'un diagnostic alternatif peut nécessiter des compléments immunohistochimiques ou moléculaires (exemple : recherche d'une immunopositivité extravasculaire de CD34 et d'une mutation BRAF V600E pour un gangliogliome ou un PXA), voire une classification par le méthylome. Une demande d'avis dans le cadre du réseau de relecture RENOCLIP-LOC est recommandée pour les tumeurs cérébrales de diagnostic difficile.
- **Problème n°2**: parmi les gliomes diffus IDH normal de grade histologique 2/3 avec altérations moléculaires du glioblastome, il existe une hétérogénéité clinique: de rares tumeurs peuvent évoluer plusieurs années comme un gliome diffus de bas grade avec une croissance lente sans rehaussement lésionnel. Cela a été notamment décrit pour les tumeurs avec une mutation isolée du promoteur de *TERT* avec une survie médiane de 27 mois (5), ou des tumeurs présentant une fusion FGFR3-TACC3 (en plus de la mutation du promoteur de *TERT* et/ou du statut 7+/10-) avec une survie médiane de plus de 30 mois (7). Si l'on exclut les biopsies non représentatives (aspect histologique grade 2/3 alors que l'IRM montre une lésion nécrotique avec rehaussement hétérogène), la survie médiane devient encore plus longue à 42 mois en cas de gliome IDH normal de grade histologique 2 avec altération

moléculaire du glioblastome IDH normal, et atteint 88 mois avec une mutation isolée du promoteur de *TERT* (8): l'OMS 2021 permet de conclure à un glioblastome IDH normal grade 4 dans un tel cas ce qui est controversé. En effet, une survie médiane de 88 mois est très discordant par rapport à la survie médiane de 19 mois de la majorité des glioblastomes IDH normal après traitement standard. L'indication d'un traitement de radiochimiothérapie intensif avec risques cognitifs à moyen et long terme devient sujette à discussion. Une évaluation de ce type de situation en réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable pour décider si un traitement médical adapté à un glioblastome IDH normal grade 4 est justifié dans de tels cas en prenant en compte les paramètres cliniques, radiologiques et chirurgicaux. Certains auteurs considèrent que la mutation isolée du promoteur de *TERT* est suffisante pour conclure à un glioblastome grade 4 ; cependant cette publication n'a pas exclu les biopsies non représentatives, n'a pas distingué les tumeurs de grade 2 et les tumeurs de grade 3 et a étudié une cohorte constituée en majorité de gliomes de grade 3 histologique (9).

- **Problème n°3**: il existe des gliomes diffus IDH normal de grade histologique 2/3 et sans altération moléculaire du glioblastome. Ces tumeurs sont inclassables selon l'OMS 2021 et auront un diagnostic d'astrocytome, IDH normal grade 2 NEC (pour « *Not Elsewhere Classified* ») ou un diagnostic d'astrocytome, IDH normal grade 3 NEC. Ces tumeurs semblent avoir un pronostic un peu meilleur que les tumeurs avec altérations moléculaires du glioblastome : (i) dans les tumeurs de grade histologique 2, une survie médiane de 57 mois a été rapporté pour les premiers contre 42 mois pour les seconds (8), (ii) un groupe de tumeurs « MID-HGG » (pour gliome de haut grade au profil de méthylation similaire au gliome diffus de la ligne médiane) sans altération du glioblastome IDH normal a été identifié sur la base du méthylome avec une survie médiane de 55 mois (6).

## Points importants à retenir

- Devant un gliome diffus IDH normal sans critère histologique de glioblastome, la présence d'au moins une des trois altérations moléculaires suivantes conduit au diagnostic intégré de glioblastome IDH normal grade 4 selon l'OMS 2021 (1-3):
  - o la mutation du promoteur de TERT,
  - l'association d'un gain complet du chromosome 7 et d'une perte complète du chromosome 10,

### l'amplification d'EGFR

- L'association de plusieurs de ces altérations est plus spécifique du glioblastome IDH normal que la présence isolée d'une seule de ces altérations. La mutation du promoteur de TERT est la moins spécifique du glioblastome IDH normal.
- Deux points de vigilances sont à respecter avant de procéder au diagnostic intégré en utilisant les altérations moléculaires du glioblastome IDH normal :
  - Les diagnostics alternatifs d'un gliome diffus ont été écartés, au besoin par des analyses immunohistochimiques, moléculaires et/ou une demande d'avis.
  - En cas de grade histologique 2 (en excluant les biopsies non représentatives d'une nécrose ou d'un rehaussement lésionnel) et d'autant plus s'il existe une mutation isolée du promoteur de TERT, le diagnostic intégré OMS 2021 serait un glioblastome de grade 4 mais il est controversé: le pronostic est significativement meilleur et une discussion pluridisciplinaire est souhaitable pour adapter le traitement.
- Il existe des gliomes diffus IDH normal de grade histologique 2 ou 3 sans altérations moléculaires du glioblastome IDH normal : ils sont inclassables selon l'OMS 2021 et porteront la mention NEC « Not Elsewhere classified ».

# Références

- 1. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". Acta Neuropathol. 2018;136(5):805-10.
- 2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51.
- 3. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020;30(4):844-856.
- 4. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. Acta Neuropathol. 2018;136(5):793-803.

- 5. Izquierdo C, Barritault M, Poncet D, Cartalat S, Joubert B, Bruna J, et al. Radiological Characteristics and Natural History of Adult IDH-Wildtype Astrocytomas with TERT Promoter Mutations. Neurosurgery. 2019;85(3):E448-e56.
- 6. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol. 2015;130(3):407-17.
- 7. Di Stefano AL, Picca A, Saragoussi E, Bielle F, Ducray F, Villa C, et al. Clinical, molecular, and radiomic profile of gliomas with FGFR3-TACC3 fusions. Neuro Oncol. 2020;22(11):1614-24.
- 8. Berzero G, Di Stefano AL, Ronchi S, Bielle F, Villa C, Guillerm E, et al. IDH-wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification. Neuro Oncol. 2021;23(6):955-66.
- 9. Fujimoto K, Arita H, Satomi K, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, et al. TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH-wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma. Acta Neuropathol. 2021;142(2):323-38.