

Biologie moléculaire et gliomes

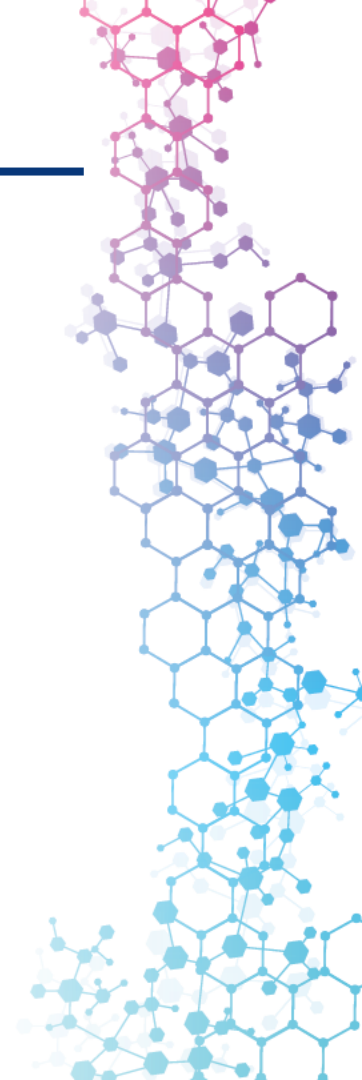
Dr Emeline Tabouret MD PhD

MCU-PH, service de neuro-oncologie, APHM

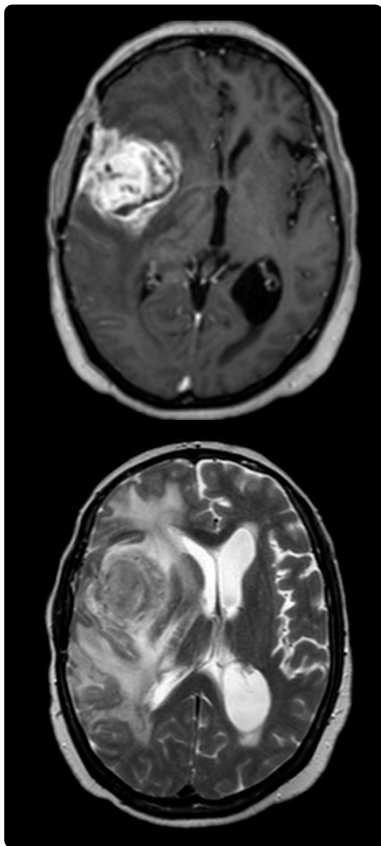


LIENS D'INTÉRÊT

- **Aucun**

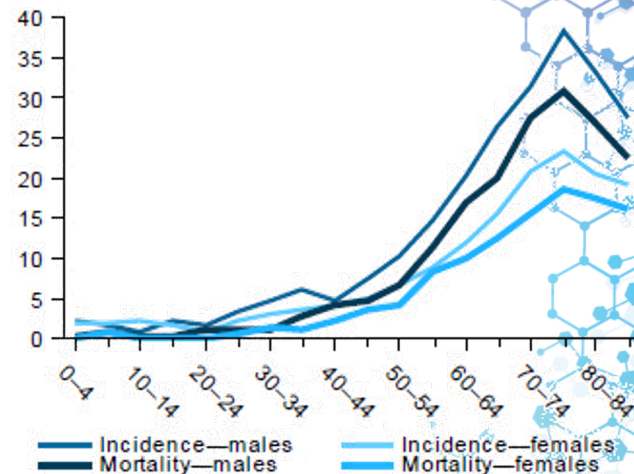


Les gliomes diffus de l'adulte : épidémiologie

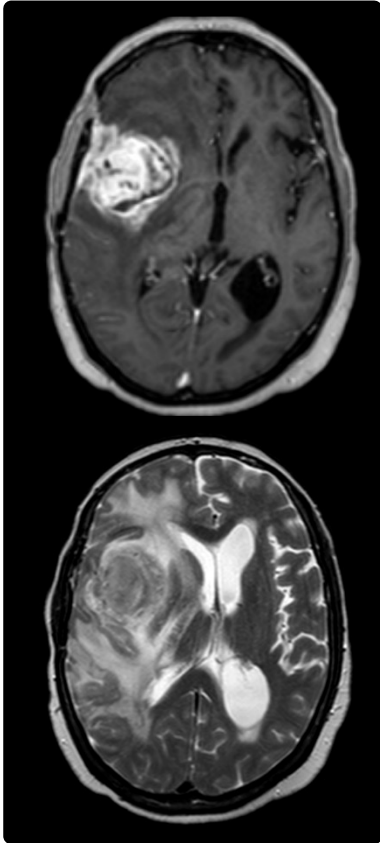


- ▶ Maladie rare
 - ▶ 1 % des tumeurs malignes de l'adulte
 - ▶ 70% des tumeurs cérébrales primitives
- ▶ Hommes > Femmes
- ▶ Incidence ↑ avec l'âge
- ▶ Incurables

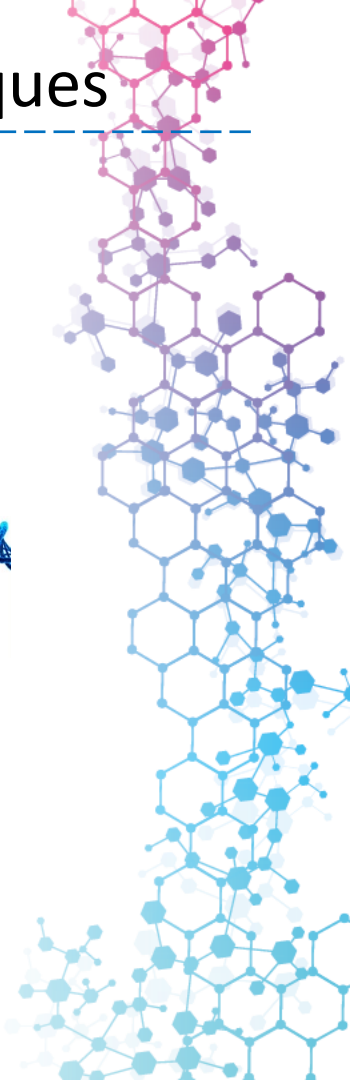
Rate (per 100,000)



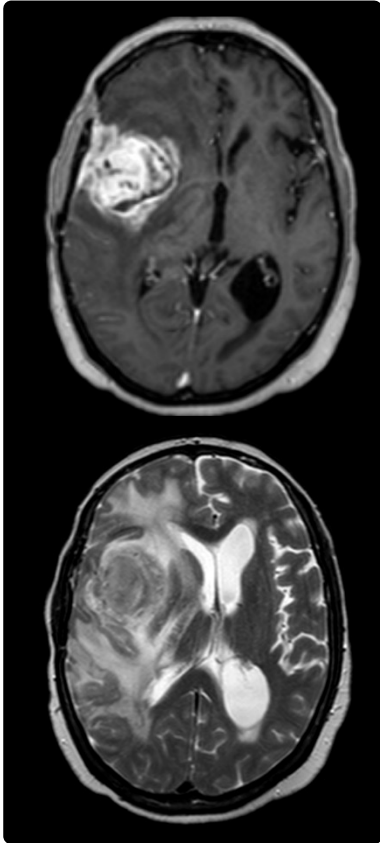
Les gliomes diffus de l'adulte : facteurs de risques



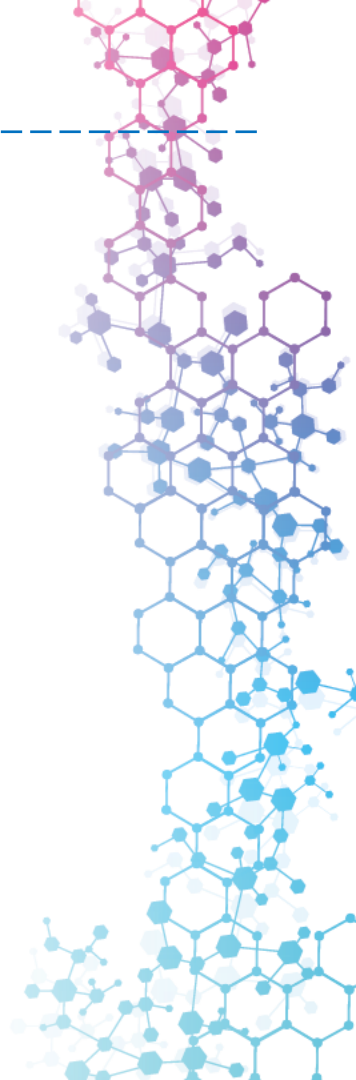
- ▶ Rares
 - ▶ Nitrosamines
 - ▶ Irradiation
- ▶ Syndromes génétiques
 - ▶ Neurofibromatose de type I
 - ▶ Syndrome de Li Fraumeni
- ▶ < 5%



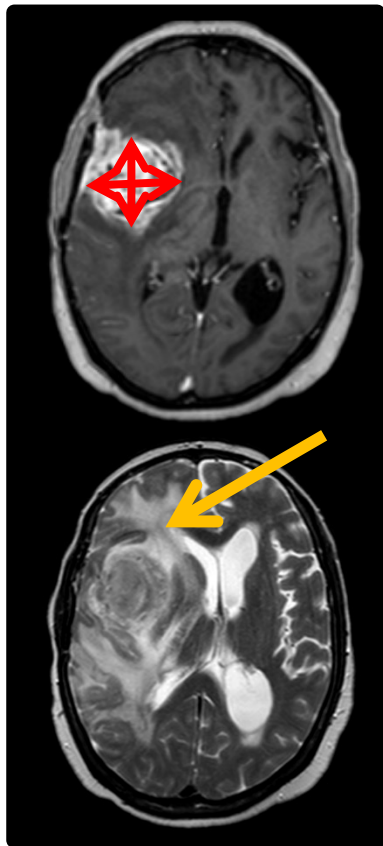
Les gliomes diffus de l'adulte : clinique



- ▶ Tumeur cérébrale primitive de l'adulte
 - ▶ La plus fréquente
 - ▶ La plus agressive
- ▶ Symptômes **neurologiques** : topographie tumorale
 - ▶ Céphalées
 - ▶ Hypertension intra-crânienne
 - ▶ Déficit focal (moteur, sensitif, phasique...)
 - ▶ Troubles cognitifs
 - ▶ Convulsion

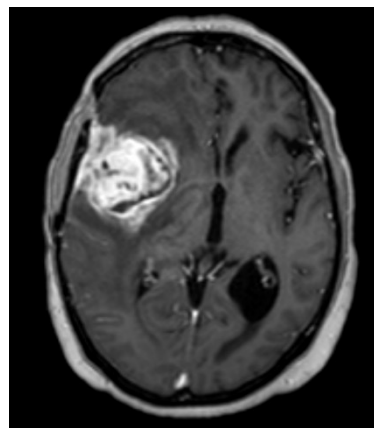


Les gliomes diffus de l'adulte : radiologie



- ▶ Imagerie de référence : IRM
 - ▶ $T_1 + T_{1\text{ gado}} + T_2/\text{FLAIR}$
- ▶ Critères de réponse
 - ▶ Diamètres perpendiculaires $T_{1\text{ gado}}$
 - ▶ Infiltration T_2/FLAIR

Les gliomes diffus de l'adulte : classification

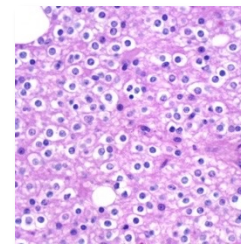


Mutation d'*IDH1/2*

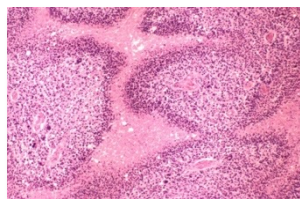


Codeletion 1p19q

Oligodendrogliome

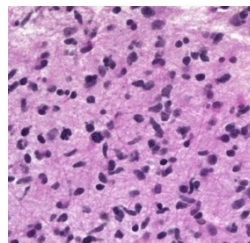


Mutation de *pTERT*
Mutation de *TP53*
Amplification d'*EGFR*
Glioblastome IDHwt



Perte d'*ATRX*
Mutation de *TP53*

Astrocytome IDH muté



Classification 2021

Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

► Diagnostic intégré

Essential diagnostic criteria
A diffusely infiltrating glioma
AND
IDH1 codon 132 or IDH2 codon 172 missense mutation*
AND
combined whole arm deletions of 1p and 19q

**IDH* mutation analysis may not be required when DNA methylome profiling is performed and unequivocally assigned the tumour to the methylation class “oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted”.

Desirable diagnostic criteria
A DNA methylome profile of “oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted”
Retained nuclear expression of ATRX
<i>TERT</i> promoter mutation

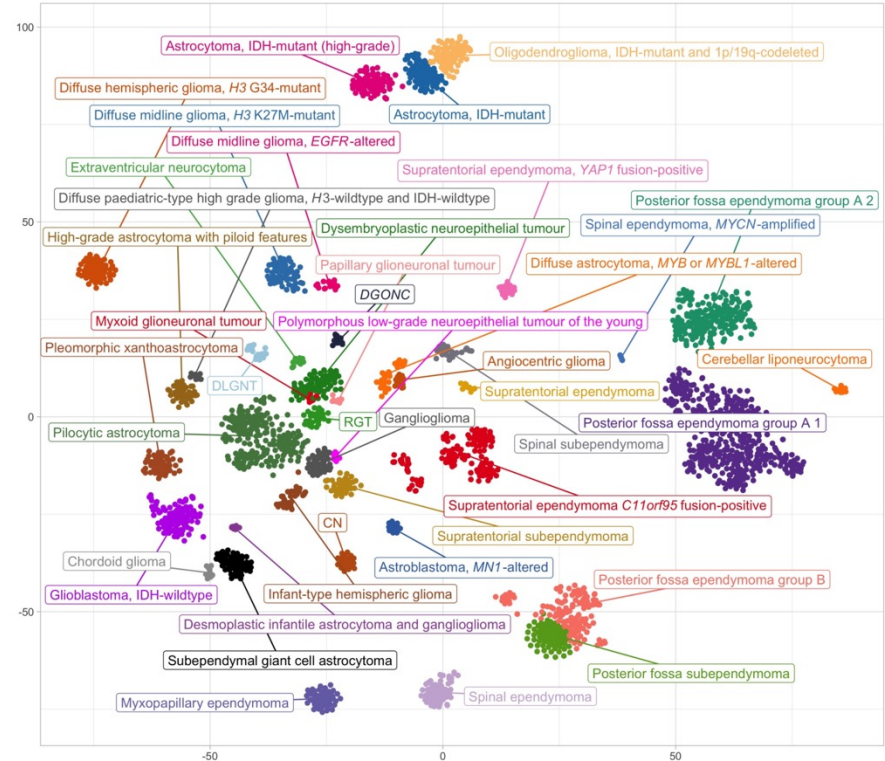
Classification 2021

Neuro-Oncology

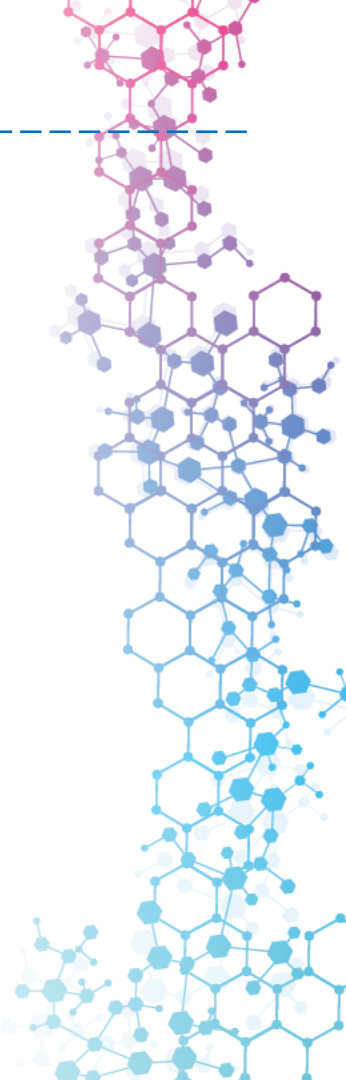
23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

- ▶ Diagnostic intégré
- ▶ Apport du méthylome



Classification 2021



Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

- ▶ Diagnostic intégré
- ▶ Apport du méthylome
- ▶ 3 grandes catégories de gliomes
 - ▶ Astrocytome *IDH* muté : grade 2,3 ou 4
 - ▶ Oligodendrogliome : grade 2 ou 3
 - ▶ Glioblastome *IDHwt*

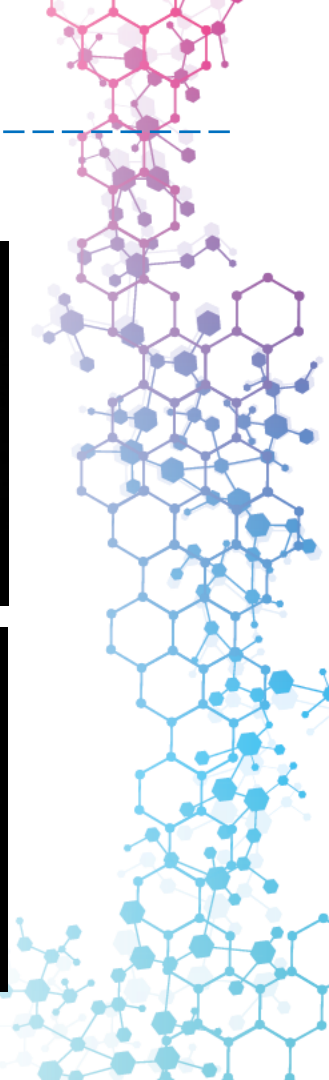
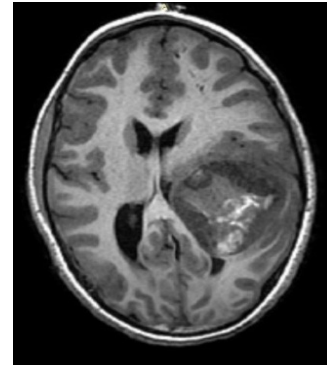
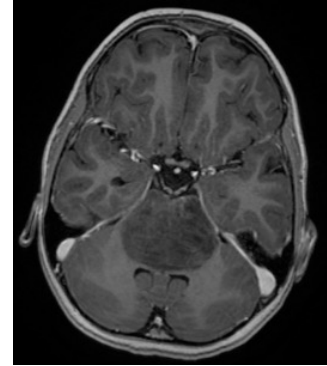
Classification 2021

Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

- ▶ Diagnostic intégré
- ▶ Apport du méthylome
- ▶ 3 grandes catégories de gliomes
 - ▶ Astrocytome *IDH* muté : grade 2,3 ou 4
 - ▶ Oligodendrogliome : grade 2 ou 3
 - ▶ Glioblastome *IDHwt*
- ▶ Gliomes diffus de la ligne médiane *H3K27M* altéré
- ▶ Gliomes diffus hémisphériques *H3 G34* muté



Les gliomes diffus de l'adulte : traitement de 1^{ère} ligne



- ▶ Chirurgie
- ▶ Traitement adjuvant
 - ▶ radiothérapie et chimiothérapie

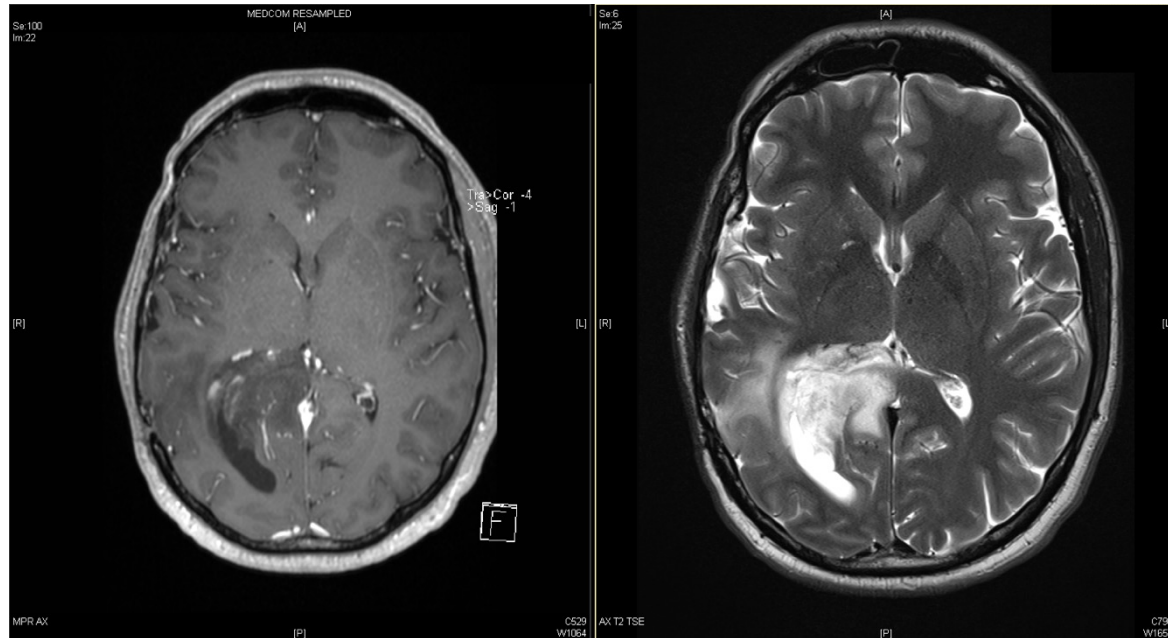
Les gliomes diffus de l'adulte : traitement de 1^{ère} ligne



- ▶ Chirurgie
- ▶ Traitement adjuvant
 - ▶ radiothérapie et chimiothérapie
- ▶ Hétérogénéité importante
 - ▶ Réponse
 - ▶ Survie
 - ▶ Tolérance
- ▶ Médecine personnalisée +++

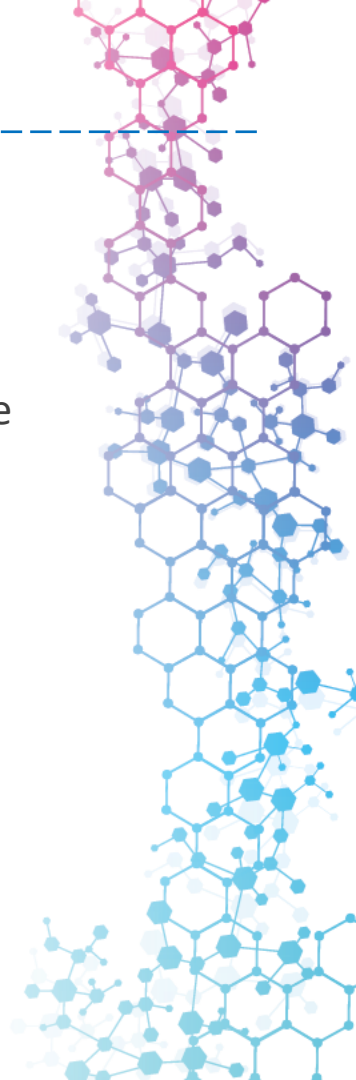
Cas n°1

- ▶ Jeune homme de 32 ans
- ▶ Crises d'épilepsies partielles sensitives



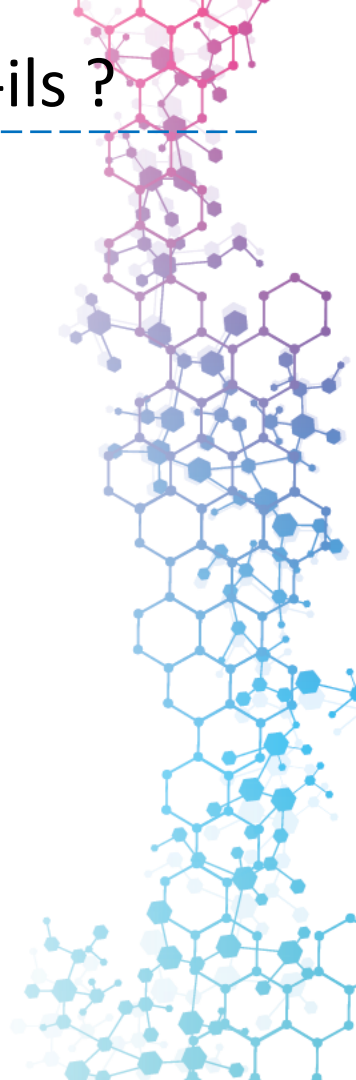
Cas n°1

- ▶ Jeune homme de 32 ans
- ▶ Symptômes : crises d'épilepsies partielles sensibles
- ▶ Biopsie :
 - ▶ « L'étude histologique montre une prolifération tumorale gliale constituée à la fois par des astrocytes et des oligodendrocytes. Il existe 3 mitoses pour 10 champs. Il n'existe aucun remaniement nécrotique ni néoangiogenèse. »
 - ▶ « Les immunohistochimies sont négatives pour IDH1 R132H et retrouve une perte d'expression d'ATRX ».



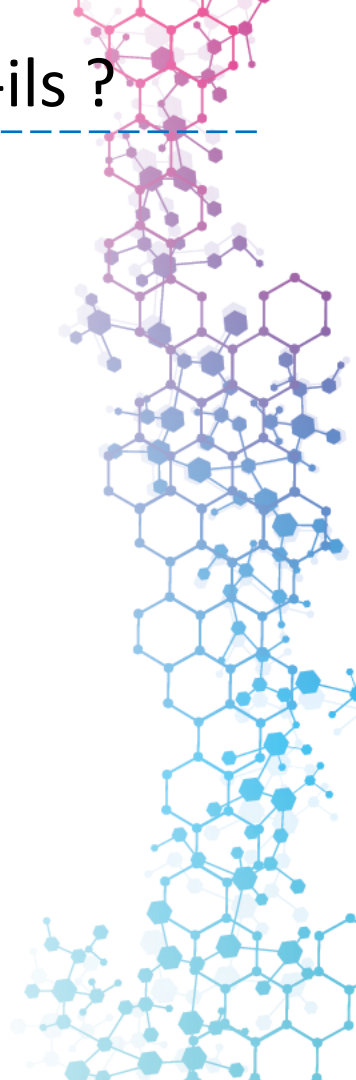
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations *EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations *d'IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

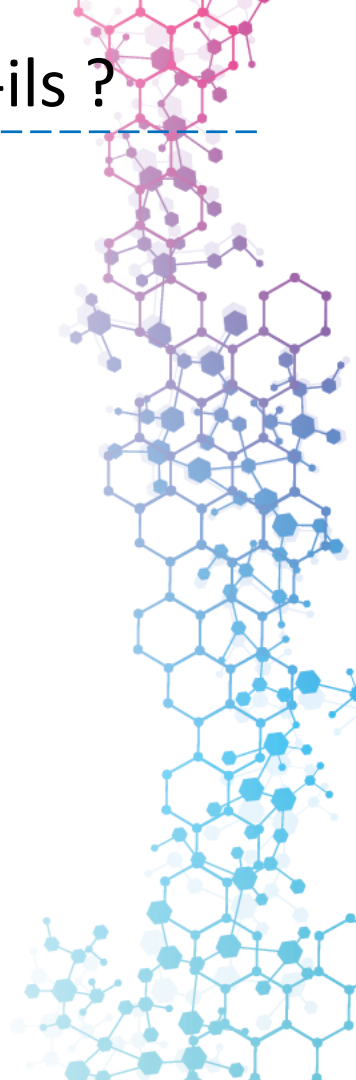
- A. Mutations *EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations *d'IDH1/2***
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations *EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2***
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome

Il existe une mutation *IDH1 R132C*



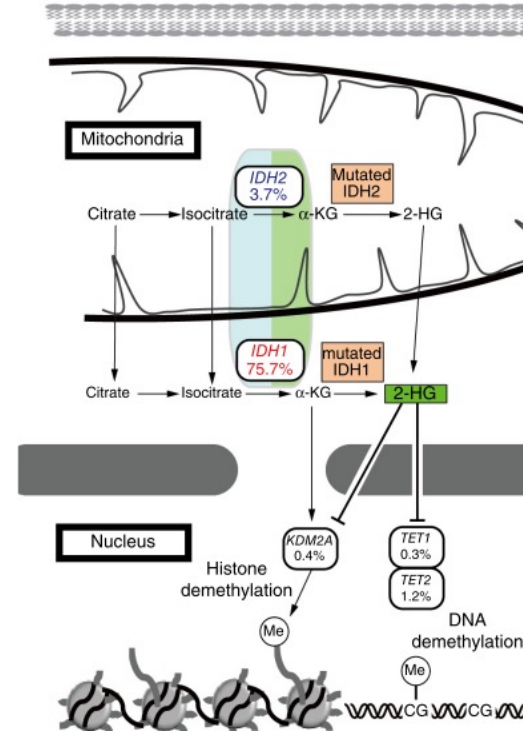
Analyse des mutations d'*IDH1/2*

Augmentation de la production de **2-HG**

- Altérations épigénétiques
- Altérations du métabolisme cellulaire
- Oncogénèse

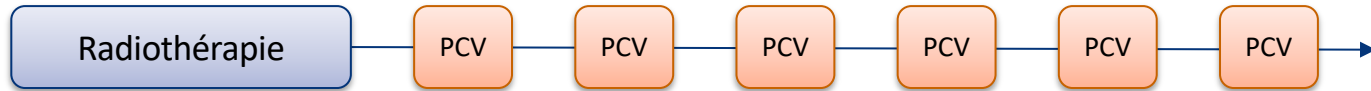
Altérations précoces dans la gliomagenèse

Techniques : NGS



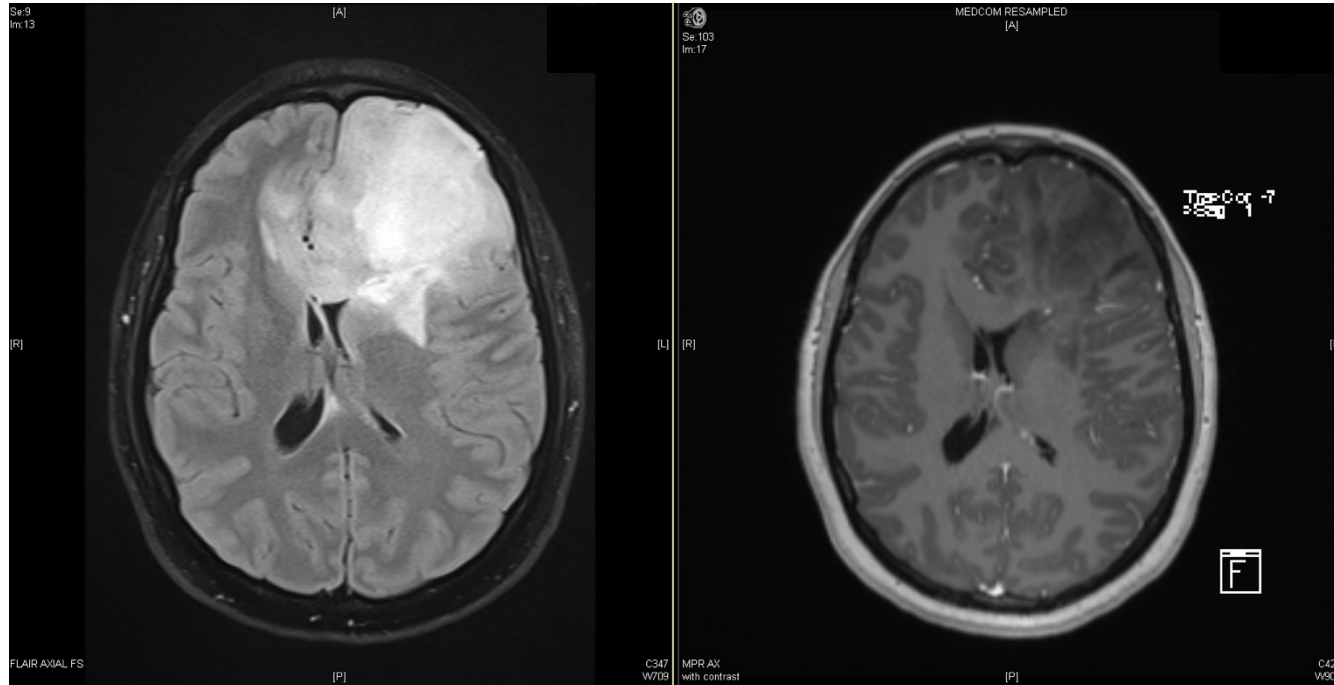
Cas n°1

- ▶ Jeune homme de 32 ans
- ▶ Crises d'épilepsies partielles sensibles
- ▶ Biospsie : astrocytome *IDH* muté anaplasique
- ▶ Protocole **RT-PCV** : radiothérapie puis procarbazine-CCNU-Vincristine



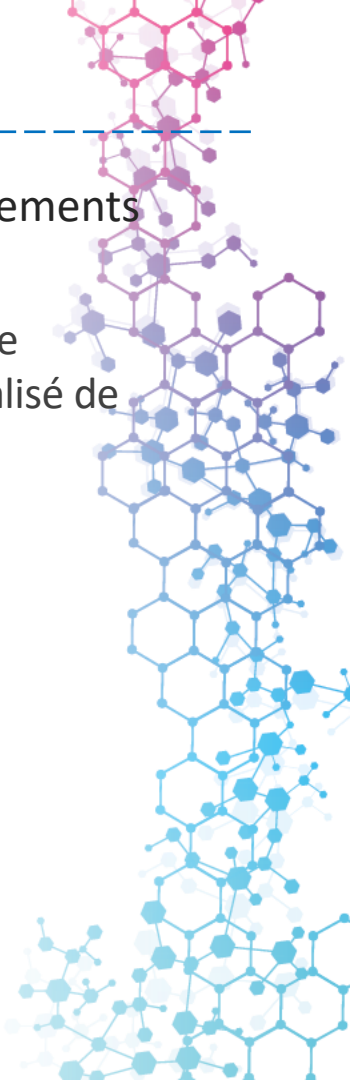
Cas n°2

- ▶ Jeune femme de 38 ans
- ▶ Symptômes : asthénie puis céphalées et vomissements



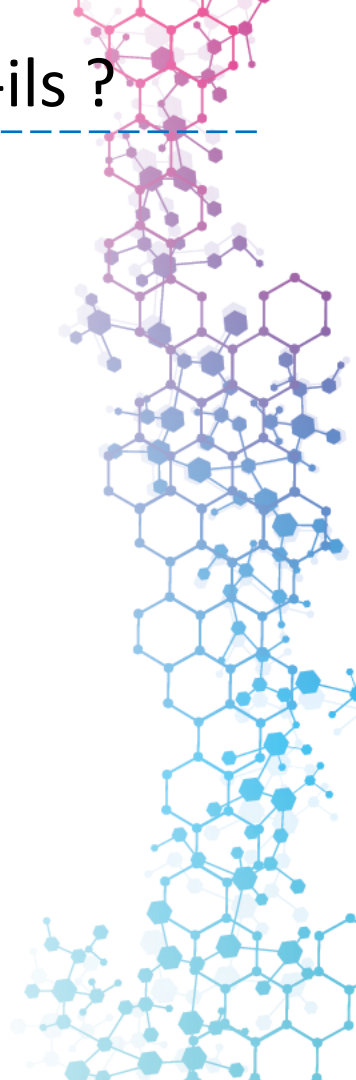
Cas n°2

- ▶ Jeune femme de 38 ans Symptômes : asthénie puis céphalées et vomissements
- ▶ Exérèse partielle :
 - ▶ « Gliome diffus de phénotype mixte oligo-astrocytaire de densité cellulaire variable. Le nombre de mitoses est de 7 pour 10 champs. Il n'est pas visualisé de prolifération endothelio-capillaire ni de nécrose. »
 - ▶ « Les immunohistochimies d'IDH1 R132H et ATRX sont positives. »



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

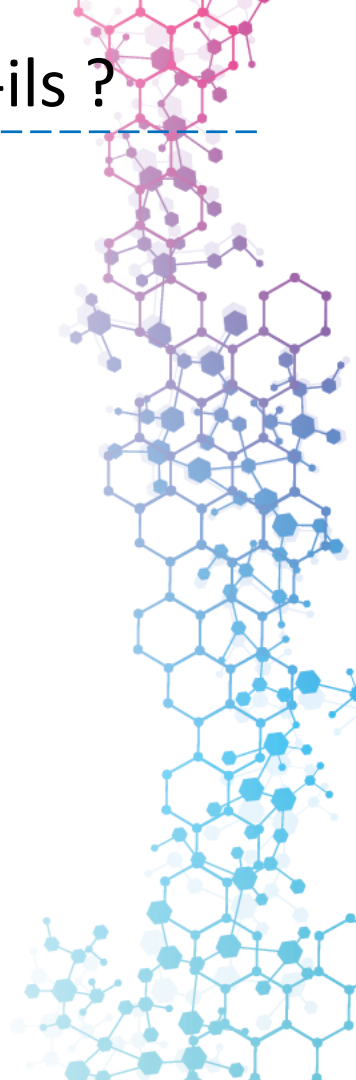
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

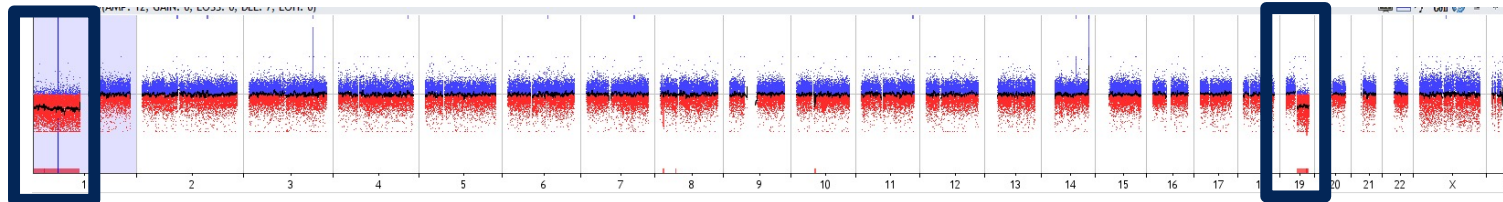
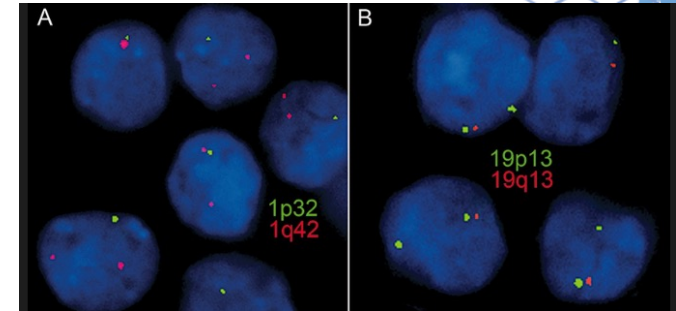
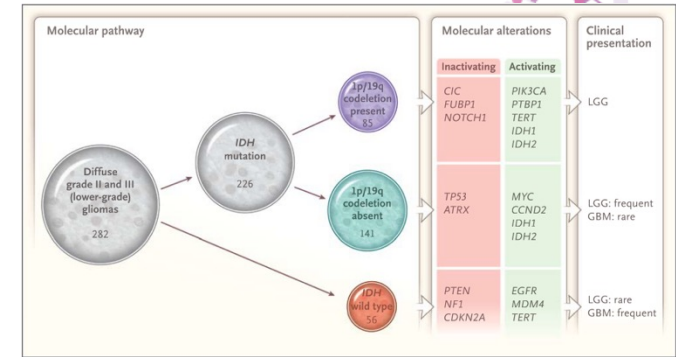
- A. Mutations et amplification d'*EGFR***
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT***
- D. Mutations *IDH1/2***
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q**
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array**
- I. Méthylome

Il existe une mutation *IDH2 R172K* et une codélétion 1p19q



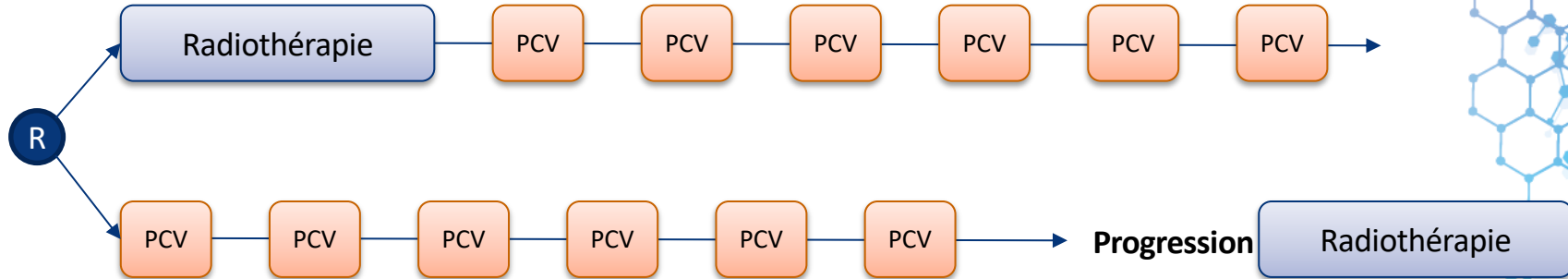
Codélétion 1p19q

- ▶ Associée à une mutation d'*IDH*
- ▶ Définit les oligodendrogliomes
- ▶ Rôle incertain
 - ▶ Altérations de *CIC* & *FUBP1*
- ▶ Techniques : **SNP array, CGH array, FISH**



Cas n°2

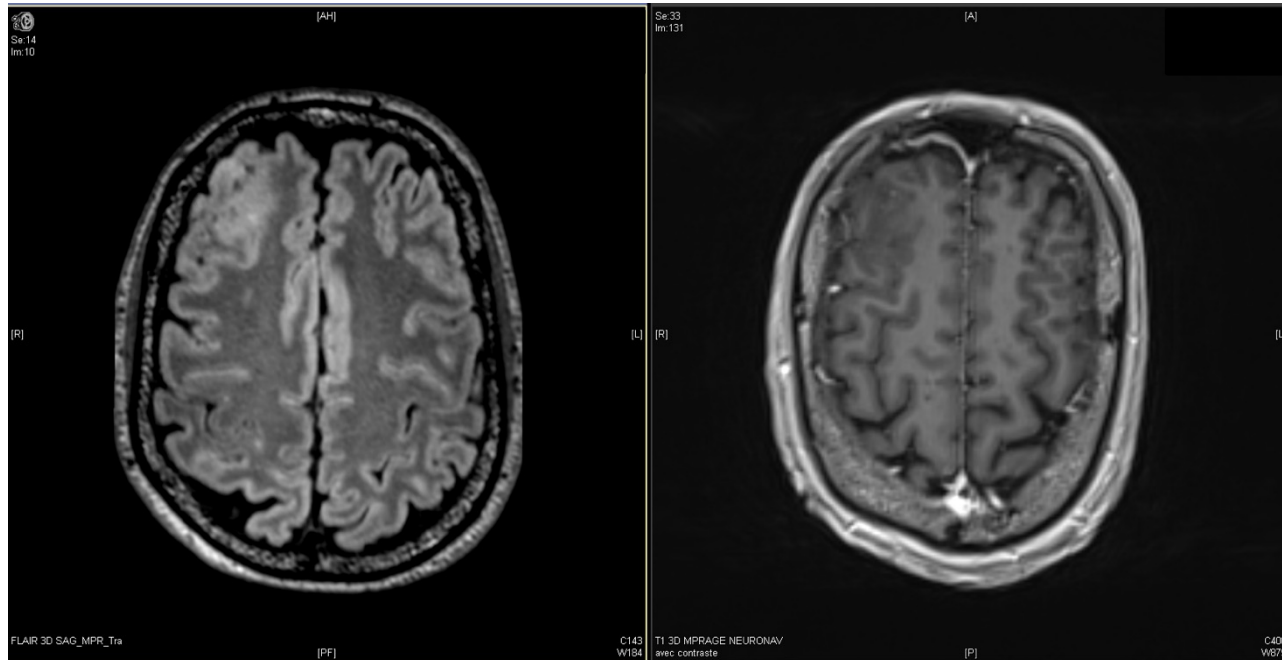
- ▶ Jeune femme de 38 ans Symptômes : asthénie puis céphalées et vomissements
- ▶ Exérèse partielle : oligodendrogliome anaplasique
- ▶ Prise en charge : **RT-PCV** ou essai thérapeutique **POLCA**



Endpoint : survie sans détérioration cognitive

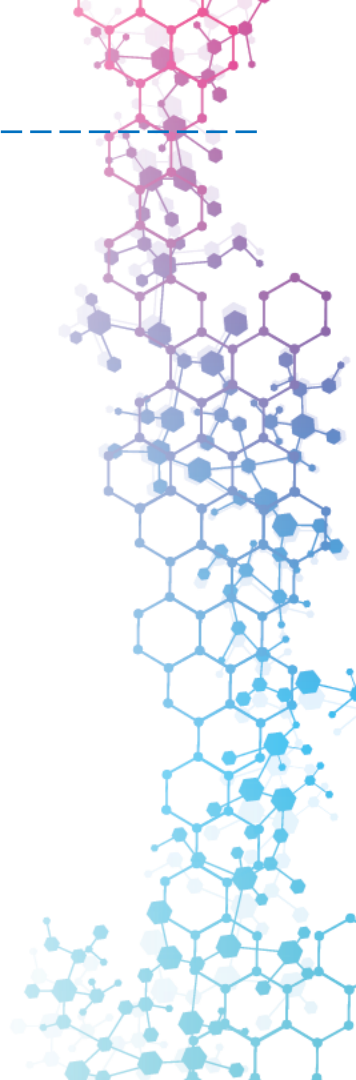
Cas n°3

- ▶ Patient âgé de 54 ans.
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée



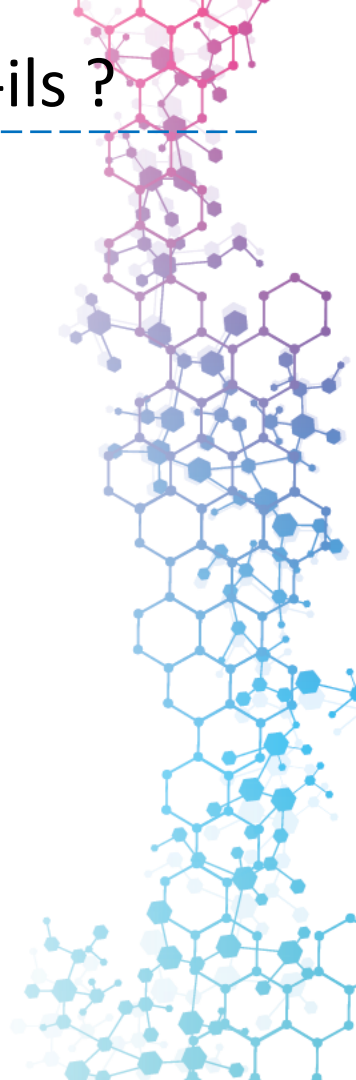
Cas n°3

- ▶ Patient âgé de 54 ans.
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée
- ▶ Exérèse chirurgicale
 - ▶ « Prolifération gliale de phénotype astrocytaire. Il y a quelques mitoses (3 pour 10 champs. Il n'est pas visualisé de prolifération endothelio-capillaire ni de nécrose. »
 - ▶ « Les immunohistochimies sont négatives pour IDH1 R132H et positives pour ATRX. »



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

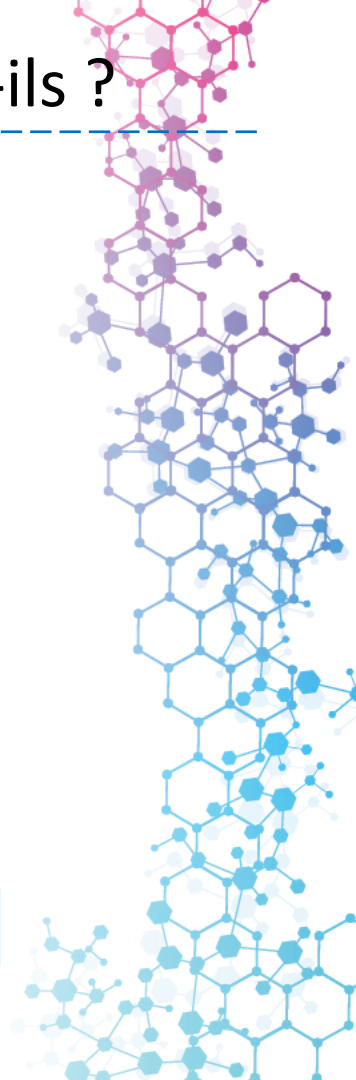
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

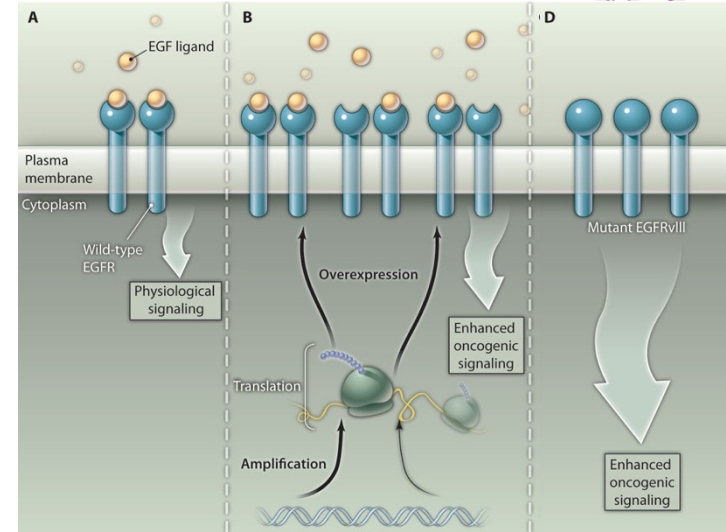
- A. Mutations et amplification d'*EGFR***
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT***
- D. Mutations *IDH1/2***
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q**
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array**
- I. Méthylome

Il existe une mutation de *pTERT C228T* et une amplification de *EGFR*



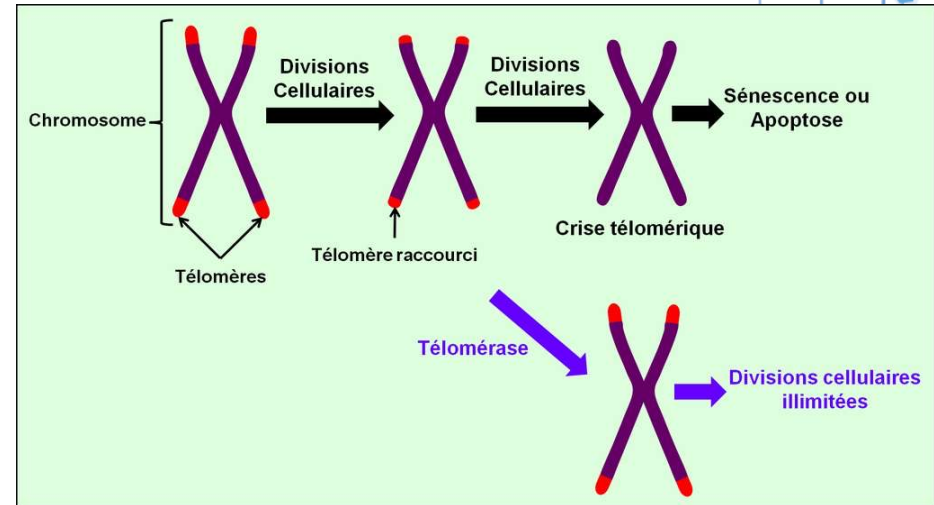
Cas n°3

- ▶ Altération de l'EGFR
 - ▶ *Amplification*
 - ▶ *Mutations : EGFRvIII*
- ▶ Techniques : **CGH array, NGS, Sanger**

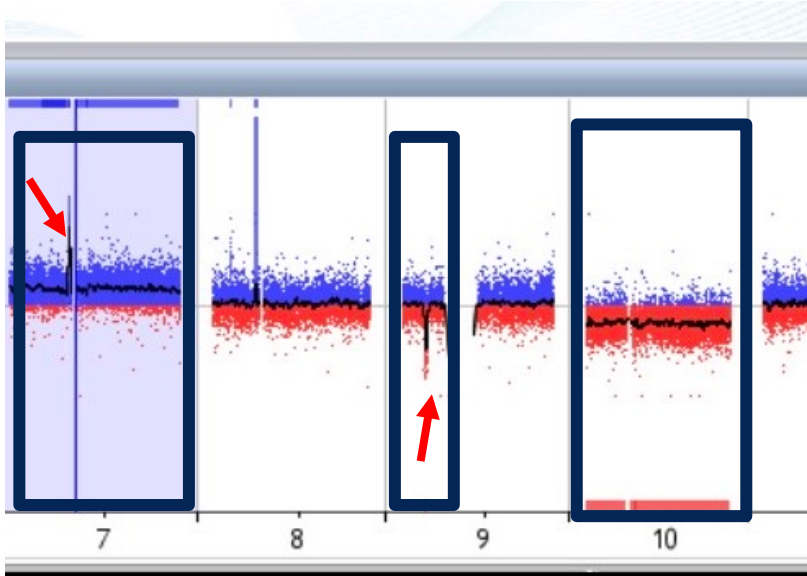
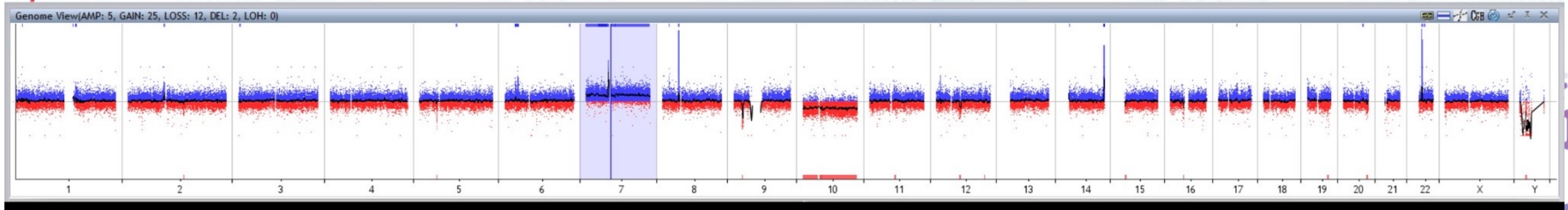


Cas n°3

- ▶ Altération de l'EGFR
 - ▶ *Amplification*
 - ▶ *Mutations : EGFRvIII*
- ▶ Techniques : **CGH array, NGS, Sanger**
- ▶ Mutation du promoteur de *TERT*
 - ▶ *C228T & C250T*
- ▶ Réactivation des télomérases
- ▶ Techniques : **NGS**



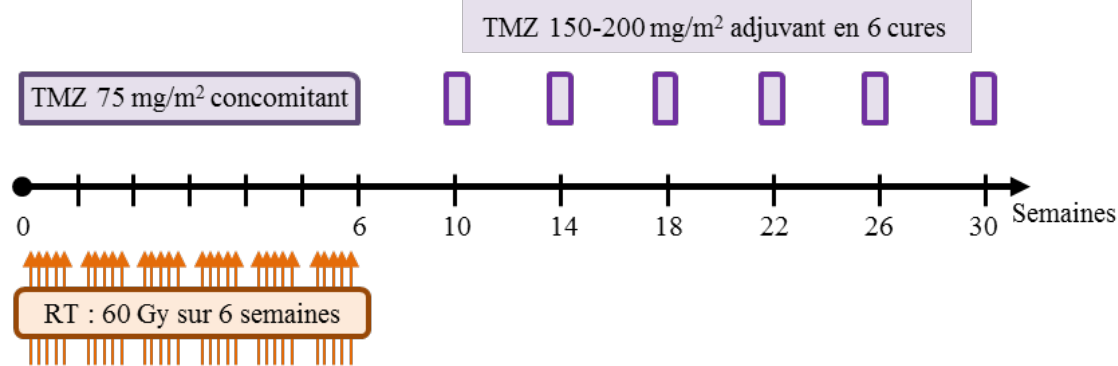
Exemple de profil CGHa de glioblastome IDHwt



- Gain de chr 7 & amplification du REGF
- Chr 9 : délétion CDKN2A
- Perte du chr 10 avec PTEN

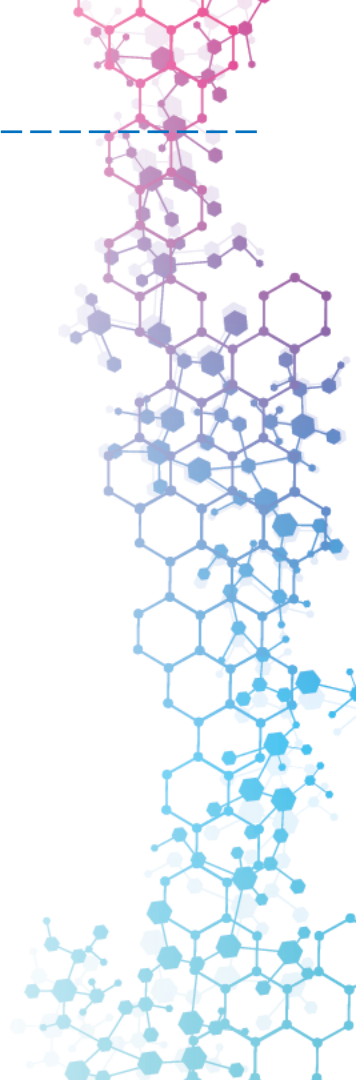
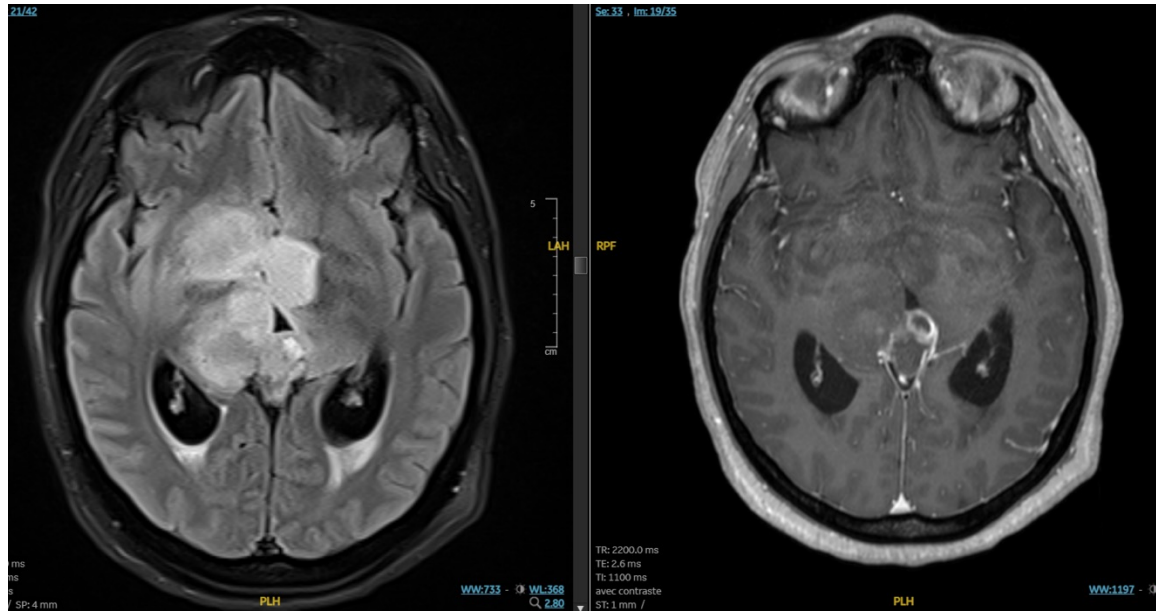
Cas n°3

- ▶ Patient âgé de 54 ans.
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée
- ▶ Exérèse chirurgicale : glioblastome *IDHwt*
- ▶ Prise en charge : **protocole Stupp**



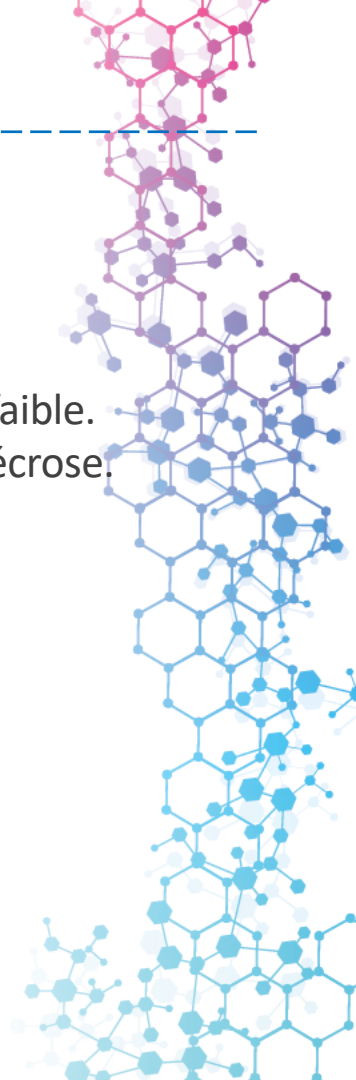
Cas n°4

- ▶ Patiente âgée de 41 ans
- ▶ Symptômes : céphalées progressives puis tableau d'HIC



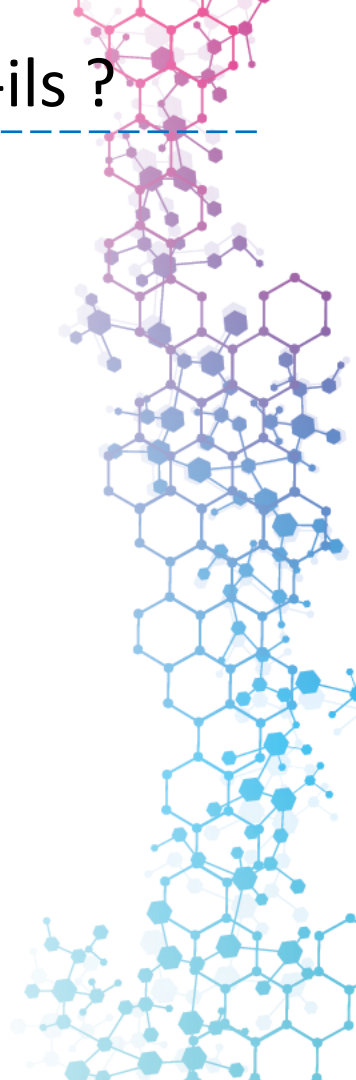
Cas n°4

- ▶ Patiente âgée de 41 ans
- ▶ Symptômes : céphalées progressives puis tableau d'HIC
- ▶ Biopsie
 - ▶ « Cellules gliales infiltrantes, discrètement atypiques. La cellularité reste faible. Il n'y a pas de prolifération endothélio-capillaire, pas de mitose, pas de nécrose.
 - ▶ L'anticorps anti-IDH R132H est négatif. »



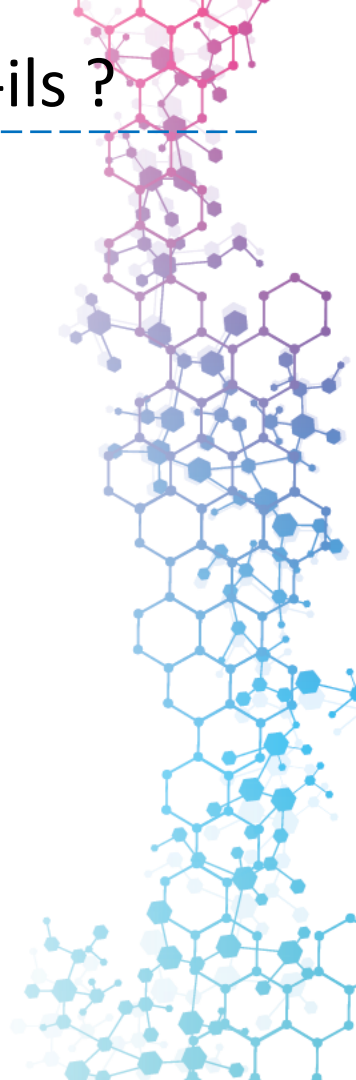
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

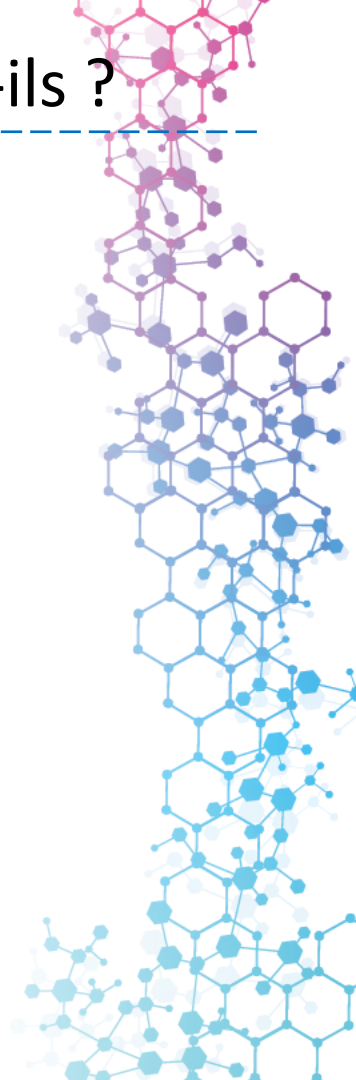
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3***
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



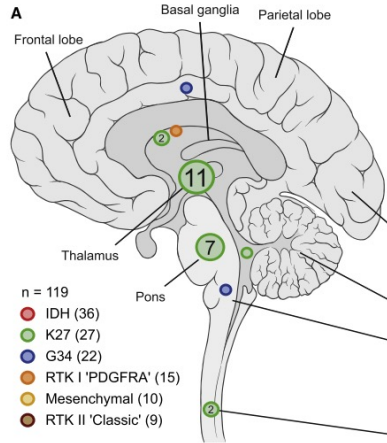
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome

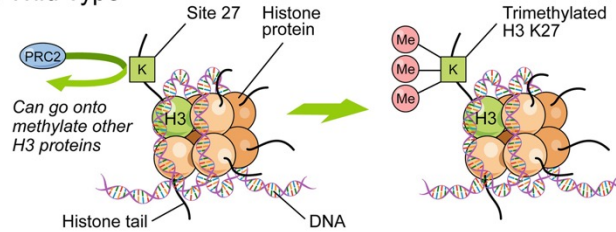
Il existe une mutation de l'histone *H3 K27M*



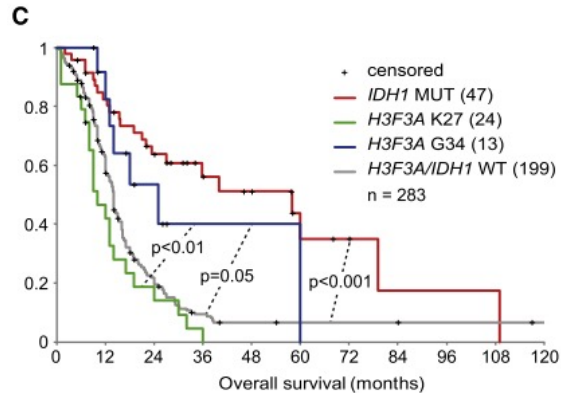
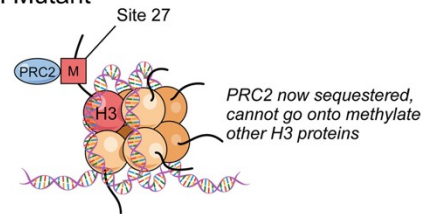
Mutation histone K27M



H3 Wild Type

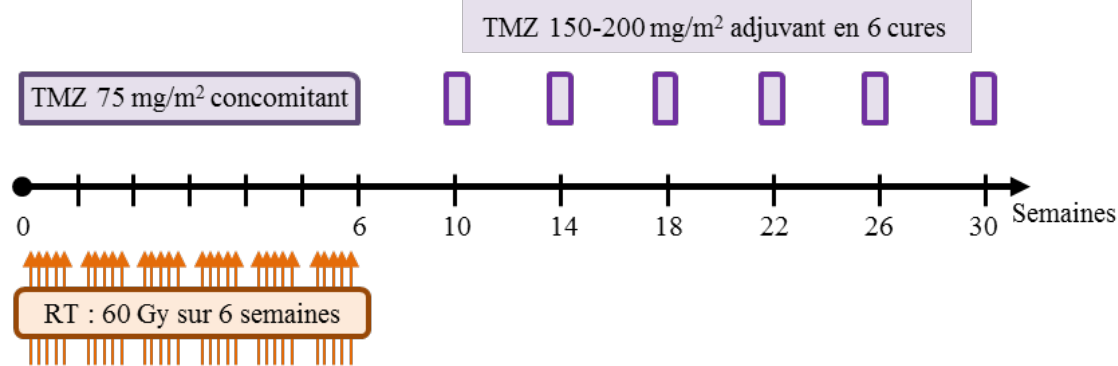


H3 K27M Mutant



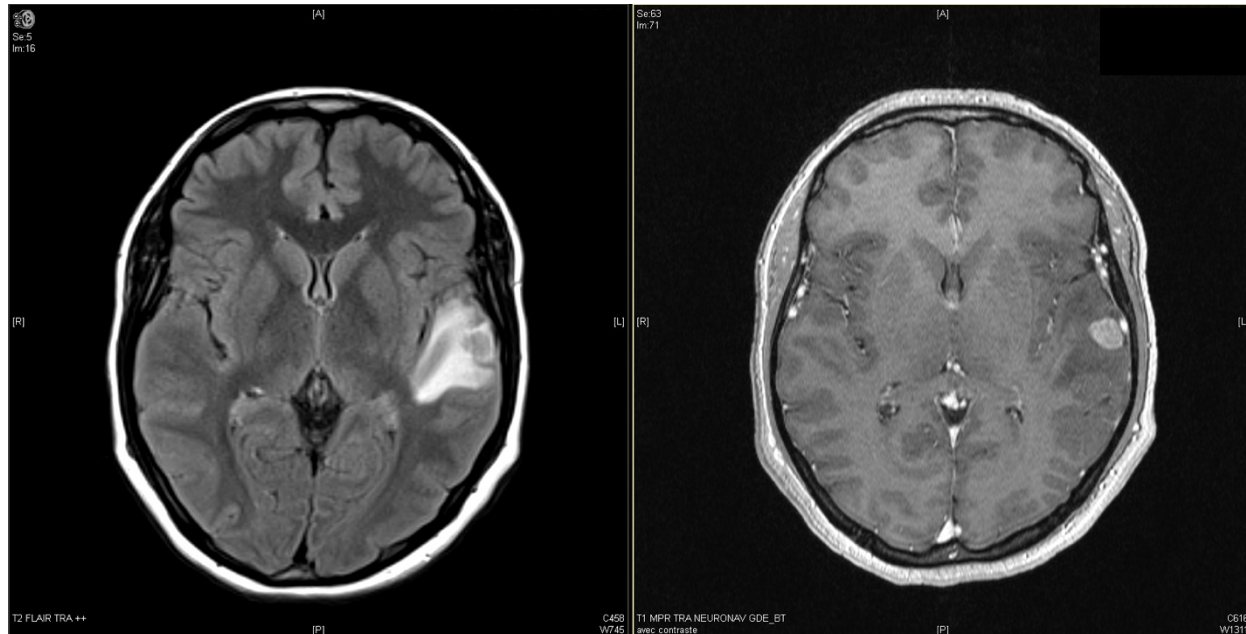
Cas n°4

- ▶ Patiente âgée de 41 ans
- ▶ Symptômes : céphalées progressives puis tableau d'HIC
- ▶ Diagnostic : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M altéré : grade IV
- ▶ Prise en charge : **protocole stupp**



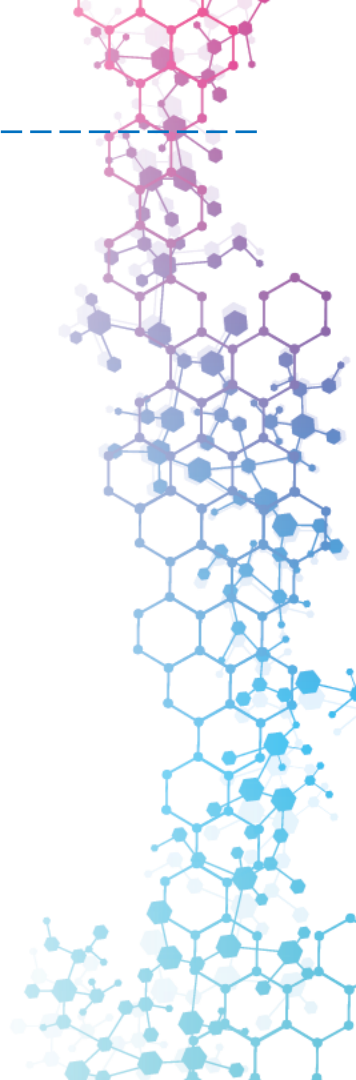
Cas n°5

- ▶ Jeune femme de 36 ans
- ▶ Symptômes : déficit progressif du membre supérieur droit



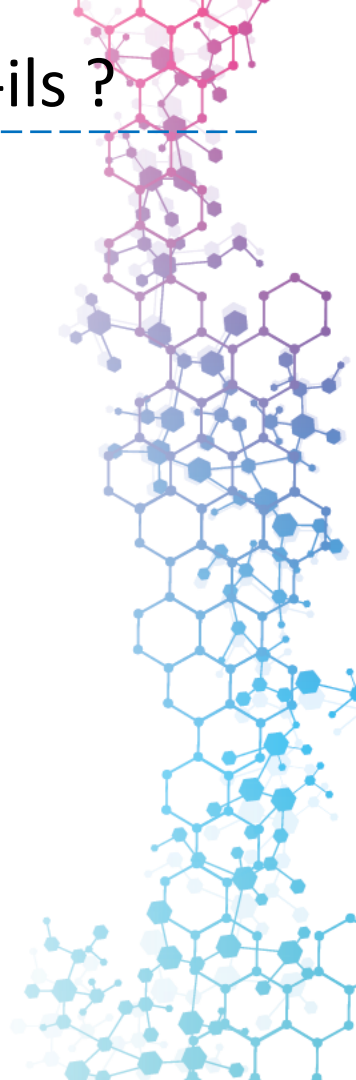
Cas n°5

- ▶ Jeune femme de 36 ans
- ▶ Symptômes : déficit progressif du membre supérieur droit
- ▶ Exérèse partielle :
 - ▶ « Prolifération tumorale très polymorphe. Les cytoplasmes sont vacuolisés conférant à la prolifération un aspect xanthémateux. Il existe de franches atypies nucléaires et de nombreuses mitoses (8 pour 10 champs). »
 - ▶ « L'immunohistochimie d'IDH1 R132H est négative, celle du neurofilament est très positive. »



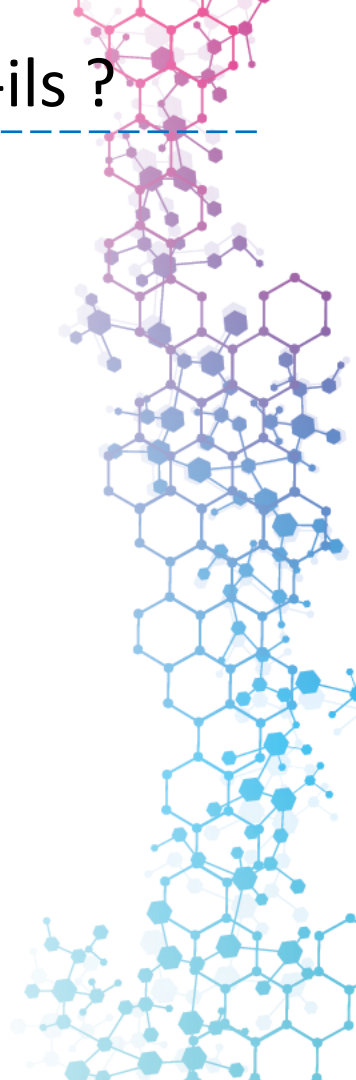
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

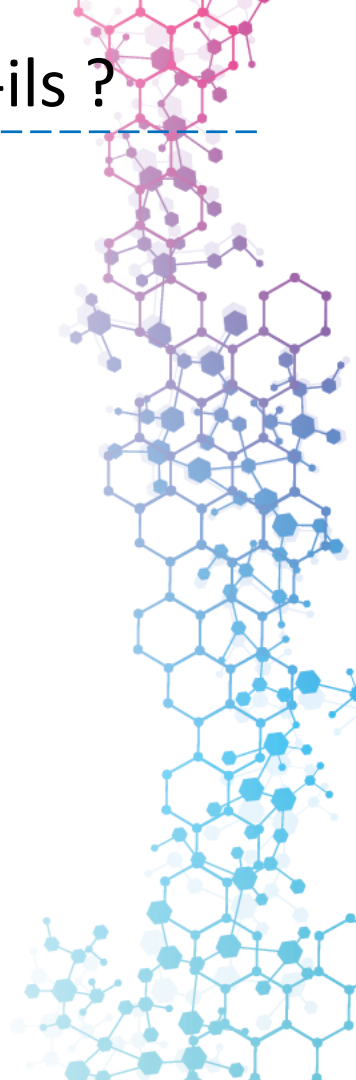
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF***
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

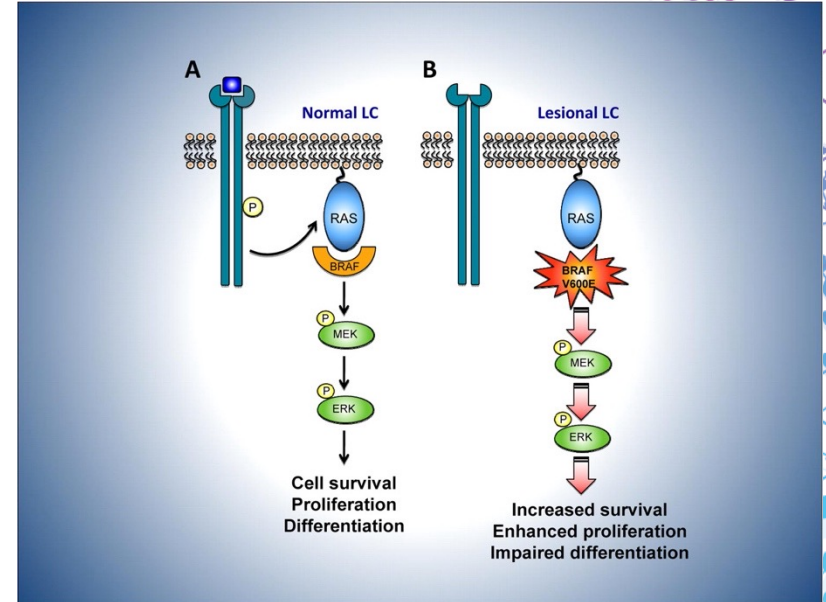
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF***
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome

Il existe une mutation de *BRAF V600E*



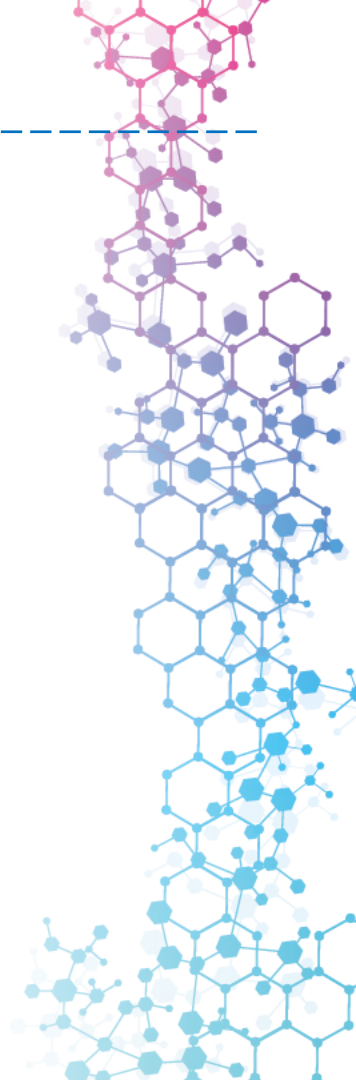
Cas n°5

- ▶ Mutations de *BRAF V600E*
- ▶ Activation anormale de la voie MAPK
- ▶ Techniques : **NGS**



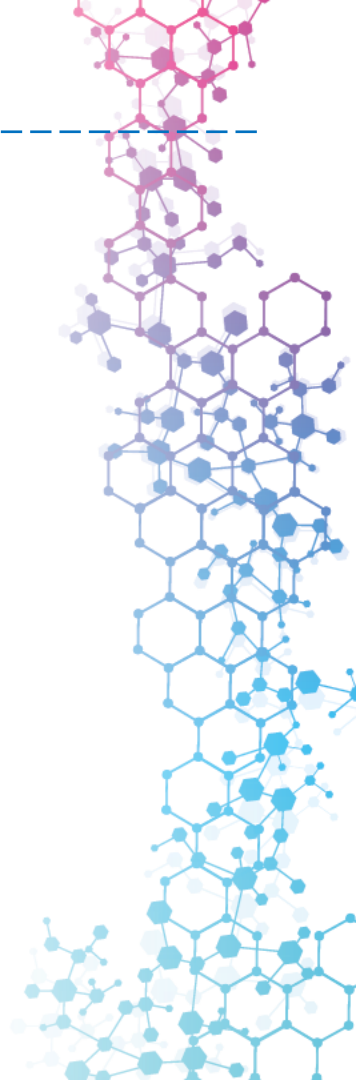
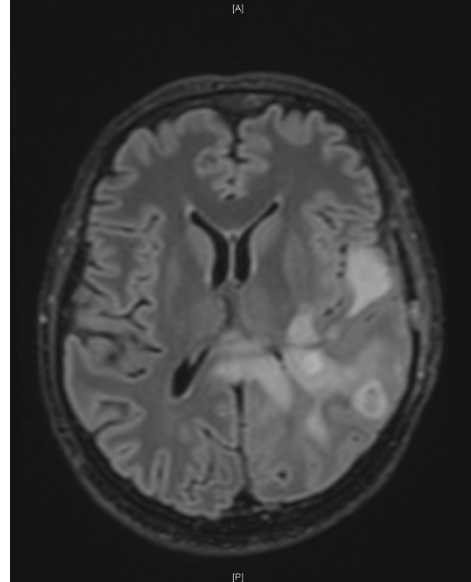
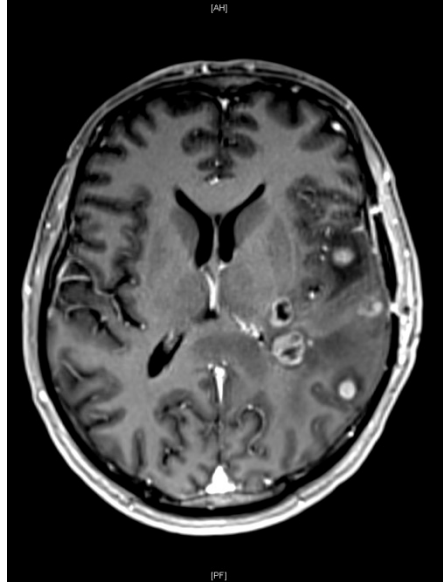
Cas n°5

- ▶ Jeune femme de 36 ans
- ▶ Symptômes : déficit progressif du membre supérieur droit
- ▶ Exérèse partielle : xantho-astrocytome anaplasique avec mutation *BRAF V600E*
- ▶ Prise en charge en cas de rechute : **inhibiteur de BRAF +/- MEK**



Cas n°6

- ▶ Homme âgé de 78 ans
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée avec fracture du bassin et impotence fonctionnelle majeure



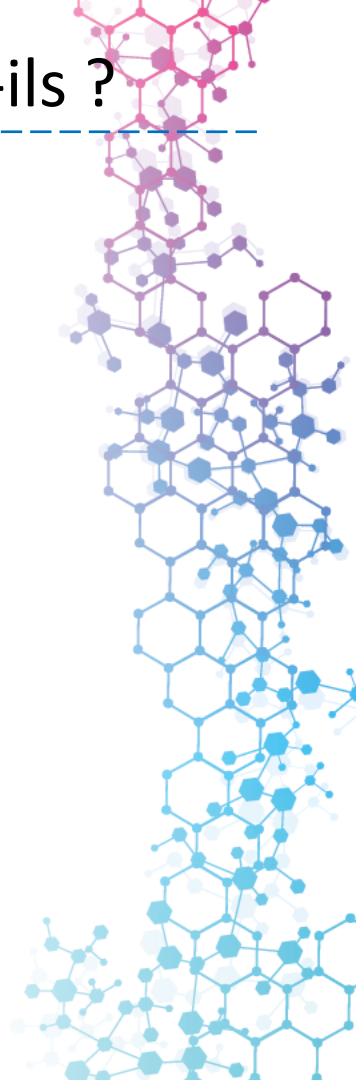
Cas n°6

- ▶ Homme âgé de 78 ans
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée avec fracture du bassin et impotence fonctionnelle majeure
- ▶ Biopsie chirurgicale :
 - ▶ « Prolifération tumorale dense. Les mitoses sont très nombreuses. Il existe une prolifération endothélio-capillaire et des remaniements nécrotiques.
 - ▶ L'anticorps anti-IDH1 R132H est négatif. »



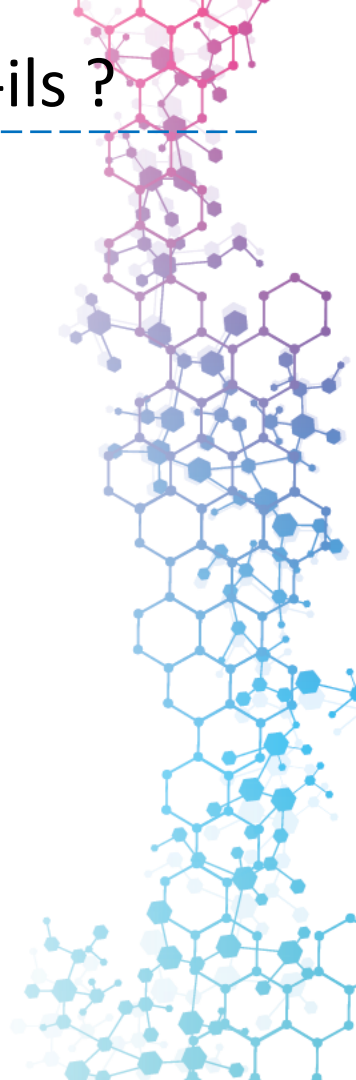
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

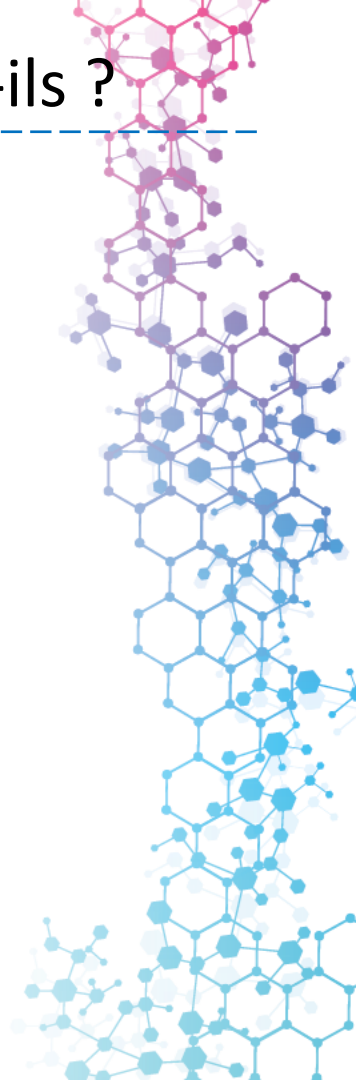
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT***
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

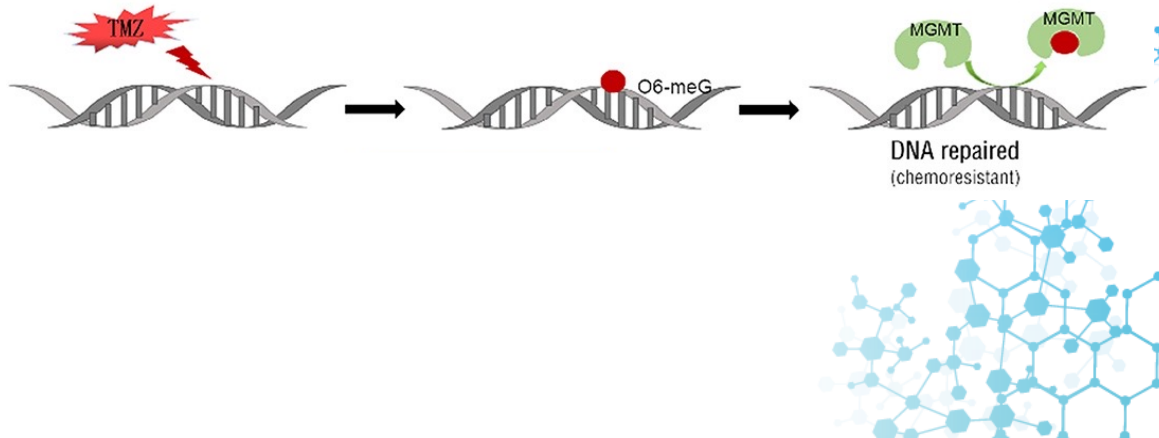
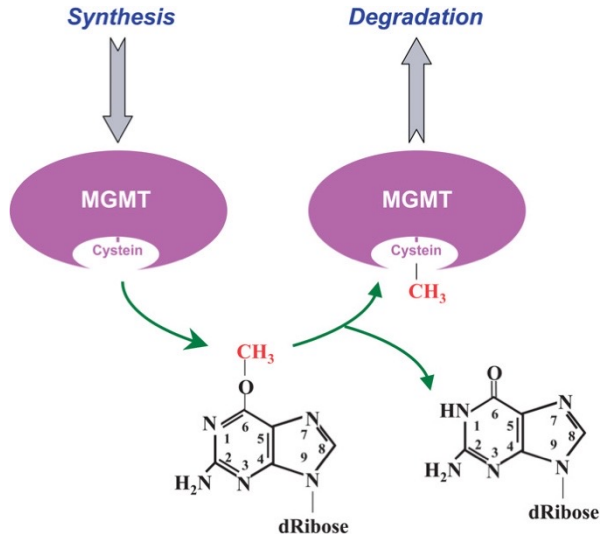
- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT***
- H. CGH array
- I. Méthylome

Il existe une hyperméthylation du promoteur de *MGMT*

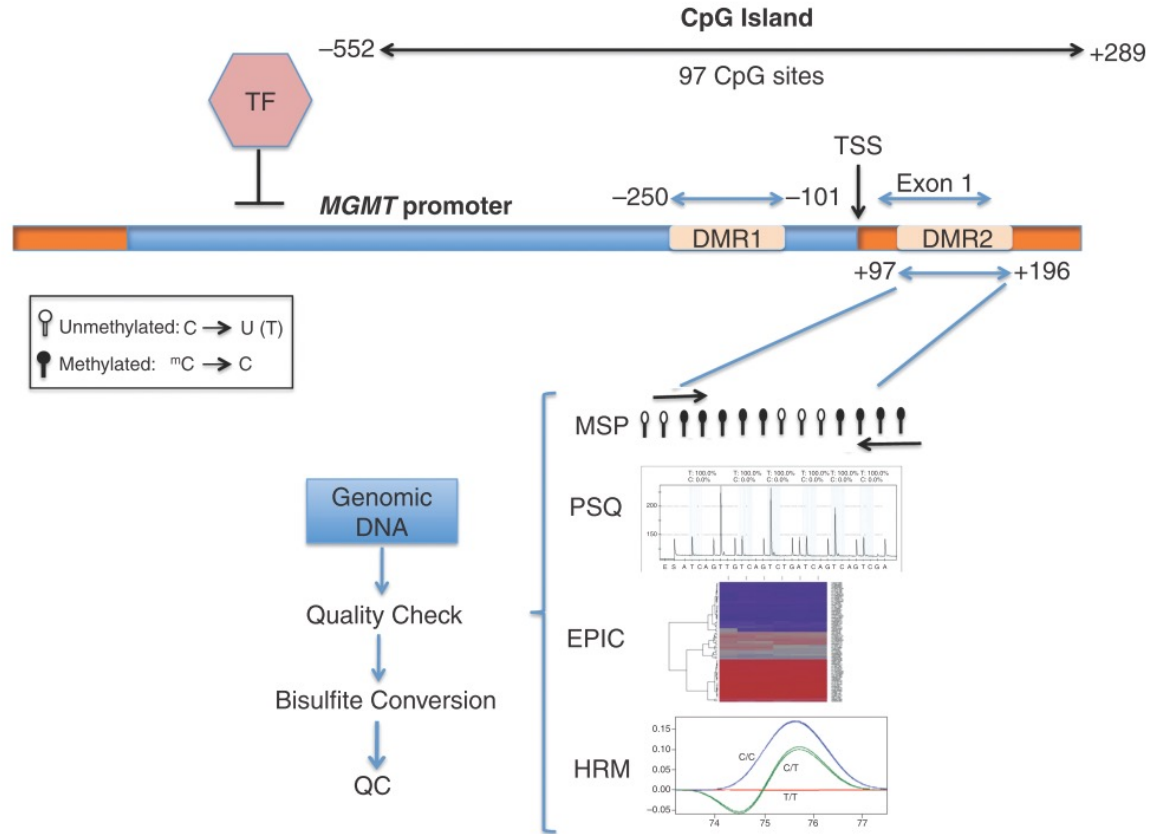


Cas n°6

- ▶ Alkylation d'une base guanine
- ▶ **Enzyme MGMT** : O⁶ methylguanine-DNA methyl-transferase (10q)
 - ▶ Réverse l'alkylation
 - ▶ Cause de résistance aux alkylants

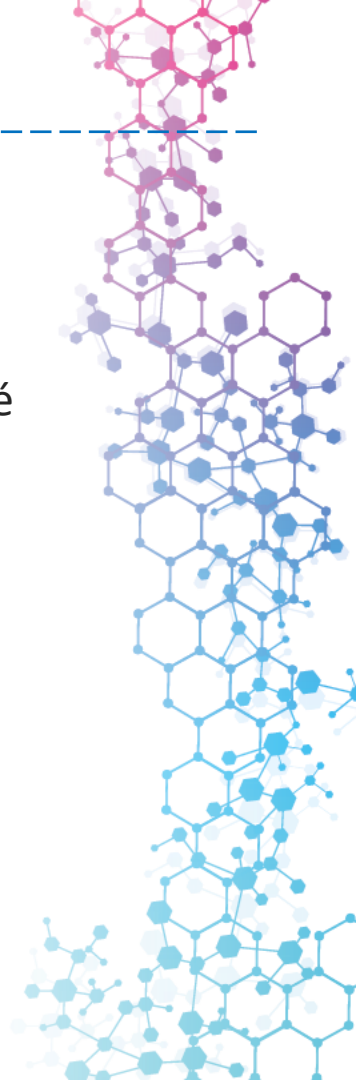
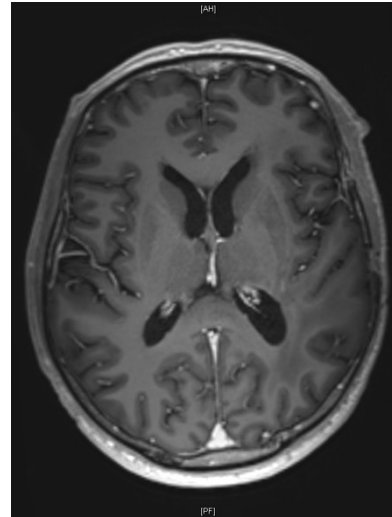
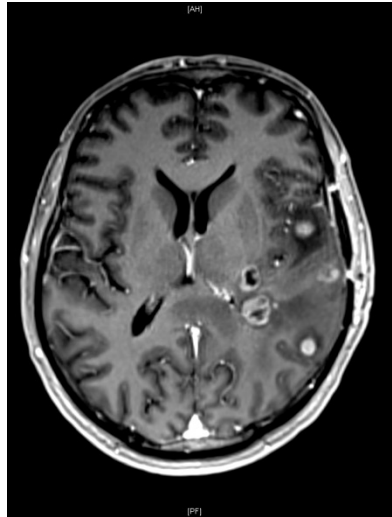


► Différentes techniques :



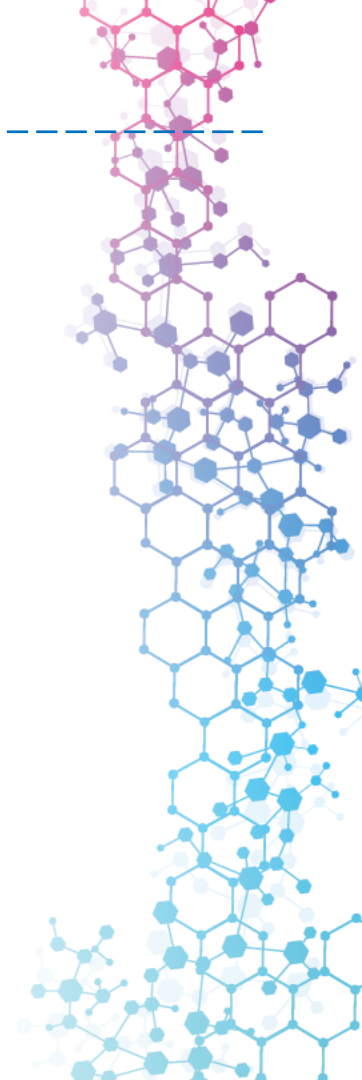
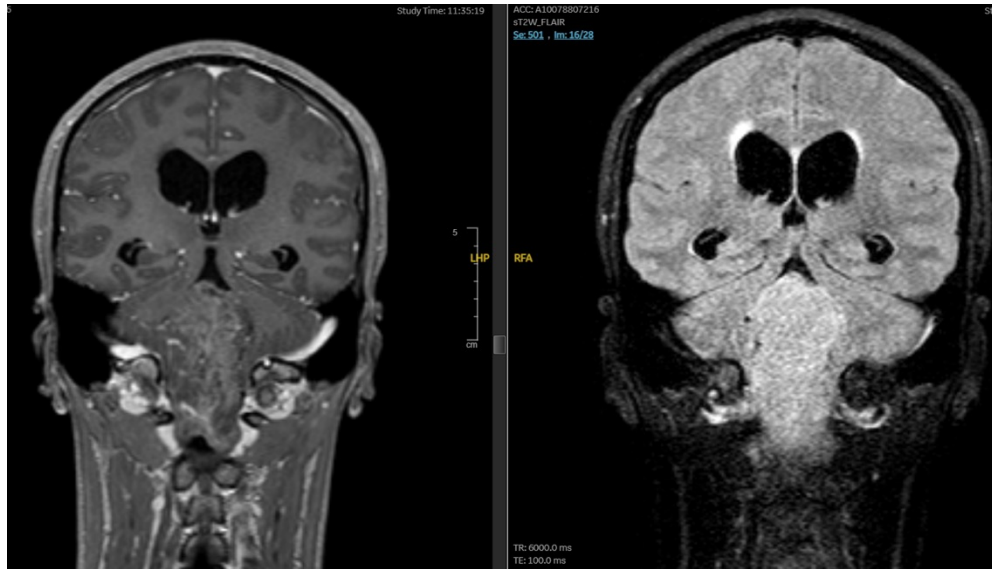
Cas n°6

- ▶ Homme âgé de 78 ans
- ▶ Symptômes : crise d'épilepsie généralisée avec fracture du bassin et impotence fonctionnelle majeure
- ▶ Biopsie chirurgicale : glioblastome *IDHwt*, promoteur de *MGMT* méthylé
- ▶ Prise en charge : **temozolomide monothérapie**



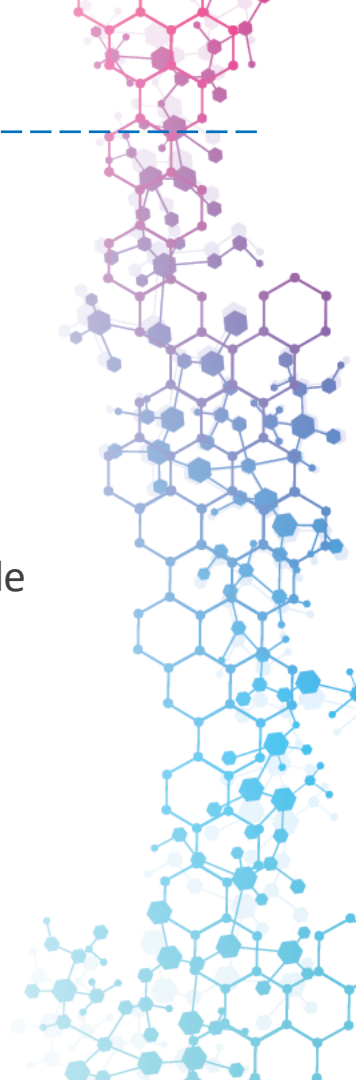
Cas n°7

- ▶ Jeune homme de 35 ans
- ▶ Symptômes : hypertension intra-crânienne



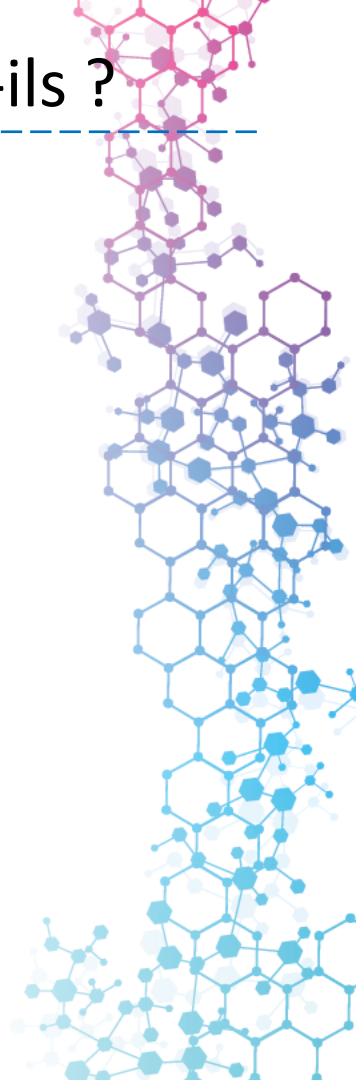
Cas n°7

- ▶ Jeune homme de 35 ans
- ▶ Symptômes : hypertension intra-crânienne
- ▶ Exérèse chirurgicale
 - ▶ « Prolifération tumorale constituée de cellules d'allure épendymaire. Il existe de nombreuses mitoses, une prolifération endothélio-capillaire et quelques plages de nécrose.
 - ▶ Positivité ponctuée de l'EMA, absence de perte de H3K27Me3, absence de positivité de NF-kappaB et de LI CAM. »



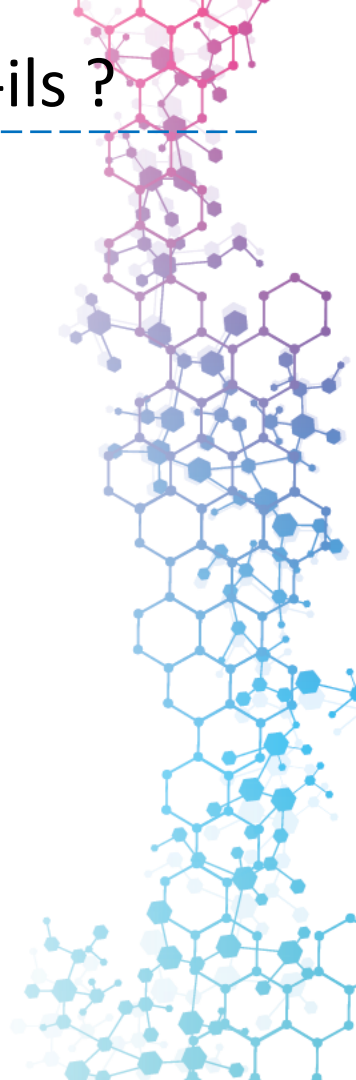
Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. Méthylome



Quels éléments moléculaires vous manquent-ils ?

- A. Mutations et amplification d'*EGFR*
- B. Mutations *BRAF*
- C. Mutations *pTERT*
- D. Mutations d'*IDH1/2*
- E. Mutations des *Histones H3*
- F. Codélétion 1p19q
- G. Statut de méthylation du promoteur de *MGMT*
- H. CGH array
- I. **Méthylome**



Cas n°7



GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



Heidelberg University Hospital



MolecularNeuropathology.org

Methylation profiling report

Supplier information

Sample identifier: XXXXXXXXXX
Sentrix ID: 205046550082_R02C01
Material type: FFPE DNA
Gender: male
Supplier diagnosis: -

Automatic prediction

Array type:	EPIC	
Material type:	FFPE DNA	✓
Gender:	male	✓

Legend: ✓ OK ⚠ Supplier information or prediction not available ✗ Warning, mismatch of prediction and supplier information

Brain tumor methylation classifier results (v11b4)

Methylation classes (MCs with score ≥ 0.3)

methylation class ependymoma, posterior fossa group B

Calibrated score Interpretation

0.79 no match ✗

Legend: ✓ Match (score ≥ 0.9) ✗ No match (score < 0.9): possibly still relevant for low tumor content and low DNA quality cases. ● Match to MC family member (score ≥ 0.5)

Class descriptions

Methylation class ependymoma, posterior fossa group B: The methylation class "ependymoma, posterior fossa group B" comprises tumors with a histological diagnosis of WHO grade II or III ependymoma. All cases are located in the posterior fossa (4th ventricle). Median age is 29 years (range 8-65 years). Driving molecular changes in this class are not currently known. Numeric whole chromosome changes are frequent in this class, with gain of chromosome 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 18, 19 and 20 in over 50% of cases.

MERCI DE VOTRE ATTENTION

