

Comment la biologie moléculaire améliore le diagnostic clinique des gliomes ?

How molecular biology can improve the clinical diagnosis of gliomas ?

N. D'Haene, O. Blanchard, N. De Nève, J. Evens, C. Maris, S. Rorive, M. Le Mercier et I. Salmon

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Les gliomes représentent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et regroupent différentes entités au pronostic très différent. L'examen anatomopathologique est le gold standard pour le diagnostic de ces tumeurs. Cependant, les pathologistes peuvent rencontrer des difficultés diagnostiques dues, entre autres, à l'hétérogénéité tumorale ou à la petite taille des prélèvements. Nous avons assisté, ces dernières années, à des avancées majeures dans la découverte des altérations moléculaires de ces cancers, ce qui a mené au développement de nouveaux marqueurs moléculaires, certains avec un rôle diagnostique, d'autres avec un impact pronostique et/ou prédictif de la réponse thérapeutique. Dans la pratique quotidienne, il est donc devenu utile de tester la présence de différentes altérations moléculaires telles que la codélétion 1p/19q, les mutations des gènes IDH, la délétion du gène CDKN2A/p16, l'amplification du gène EGFR ou la méthylation du promoteur du gène MGMT, afin de confirmer le diagnostic, d'évaluer le pronostic des patients ainsi que d'orienter les choix thérapeutiques.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 152-8

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary brain tumors and include different diagnoses associated with a different prognosis. Histology remains the gold standard for the diagnosis of these tumors. However, pathologists may encounter diagnostic difficulties due to tumor heterogeneity or to the small size of the samples. Recently, major advances in discovery of molecular alterations of these cancers have led to the development of new molecular markers, some with a diagnostic role, others with a prognostic impact and / or predictive of therapeutic response. The testing of different molecular alterations such as 1p / 19q codeletion, mutations of IDH genes, p16 deletion, EGFR amplification or MGMT promoter methylation has been included in the daily practice in order to confirm the diagnosis, assess the patient prognosis and guide treatment choices.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 152-8

Key words : gliomas, molecular biology, IDH, EGFR, 1p/19q, MGMT

INTRODUCTION

Les gliomes représentent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et regroupent différentes entités au pronostic très différent. L'examen anatomopathologique est le *gold standard* pour le diagnostic de ces tumeurs¹. Cependant, les pathologistes peuvent rencontrer des difficultés diagnostiques dues, entre autres, à l'hétérogénéité tumorale ou à la petite taille des prélèvements. Dans ce contexte,

la confrontation entre les aspects anatomopathologiques et les données de l'imagerie est nécessaire².

Nous avons assisté, ces dernières années, à des avancées majeures dans la découverte des altérations moléculaires de ces cancers, ce qui a mené au développement de nouveaux marqueurs moléculaires, certains avec un rôle diagnostique, d'autres avec un impact pronostique et/ou prédictif de la réponse thérapeutique (tableau 1)³⁻⁵. L'étude de l'expression

Tableau 1 : Biomarqueurs moléculaires des gliomes d'après Clark *et al.*⁴ et Weller *et al.*⁵

Biomarqueur	Tumeur	Rôle diagnostique	Rôle pronostique	Rôle prédictif	Méthodes de détection
Codélétion 1p19q	~ 80 % des O de grade II et III	Oui DD O/A/autres tumeurs	Oui Bon pronostic	Oui Associé à une meilleure réponse à la CT (PCV)	ISH, LOH
Mutation IDH	~ 80 % des A et O de grade II-III > 90 % des GBM secondaires	Oui DD Gliomes infiltrant/ Gliose/A pilocytique de grade I	Oui Bon pronostic	Oui Associé à une meilleure réponse au traitement adjuvant	PCR, Séquençage, IHC
Délétion CDKN2A/p16	~ 66 % des G grade III et IV	Oui DD G Grade II/ G Grade III	Non	Non	ISH
Amplification EGFR	~ 40 % des GBM primaires	Oui DD GBM / autres grades	Controversé	Non	ISH
Méthylation promoteur MGMT	~ 40 % des GBM	Non	Non	Oui Associé à une meilleure réponse aux agents alkylants	MS-PCR, pyroséquençage

A : astrocytome ; CT : chimiothérapie ; DD : diagnostic différentiel ; IHC : immunohistochimie ; ISH : hybridation *in situ* ; LOH : *loss of heterozygosity* ; O : oligodendrogliome ; PCR : polymerase chain reaction ; PCV : procarbazine, lomustine et vincristine.

protéique par immunohistochimie et l'analyse des altérations moléculaires par différentes techniques de biologie moléculaire fournissent des biomarqueurs présentant un rôle diagnostique, pronostique et/ou théranostique.

Les gliomes regroupent les tumeurs qui ont pour origine les cellules gliales, c'est-à-dire, les cellules épendymaires, les oligodendrocytes et les astrocytes, leur contrepartie tumorale étant les épendymomes, les oligodendrogliomes et les astrocytomes (tableau 2).

Les gliomes sont typés selon la cellule d'origine en astrocytome ou oligodendrogliome selon des critères diagnostiques, essentiellement morphologiques, qui sont définis dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007¹. L'OMS, dans cette classification, a également établi un système de gradation, échelonné en 4 grades, qui définit la malignité des gliomes ; cette gradation constitue actuellement l'outil pronostique le plus fiable¹. Les tumeurs de grade I sont considérées comme indolentes et associées à un bon pronostic ; à l'opposé, les tumeurs de grade IV sont rapidement évolutives et associées à un pronostic très sombre. Les tumeurs gliales constituent donc un large spectre de tumeurs dont la présentation clinique, anatomopathologique et, in fine, le pronostic sont très différents. On distingue classiquement les astrocytomes pilocytiques, tumeurs de grade I, des astrocytomes diffus qui sont des tumeurs infiltrantes et évolutives. Les astrocytomes diffus constituent un spectre biologique ; les astrocytomes de grade II évoluant systématiquement vers un astrocytome anaplasique (grade III) puis en glioblastome (grade IV- GBM). Les GBM surviennent le plus souvent de novo (GBM primaires) ; dans environ 5 % des cas, ils résultent de la transformation maligne

Tableau 2 : Classification des gliomes selon l'OMS¹.

Grade	
Astrocytomes	
Astrocytome pilocytique	I
Xanthoastrocytome pléomorphe	II
Astrocytome diffus	II
Astrocytome anaplasique	III
Glioblastome	IV
Gliomatose cérébrale	III
Oligodendrogliomes	
Oligodendrogliome	II
Oligodendrogliome anaplasique	III
Oligoastrocytome	II
Oligoastrocytome anaplasique	III
Ependymomes	
Ependymome myxopapillaire	I
Ependymome	II
Ependymome anaplasique	III

d'un gliome de plus bas grade (GBM secondaires)⁶.

Le diagnostic anatomopathologique est réalisé sur base des critères cliniques et morphologiques. Le profil génétique des tumeurs cérébrales est de plus en plus étudié. Néanmoins, actuellement, aucune entité anatomoclinique n'est reconnue uniquement sur cette

base¹. Néanmoins, un consensus d'experts a récemment émis des recommandations concernant l'intégration des données moléculaires dans la prochaine classification de l'OMS des tumeurs cérébrales³. Cette classification, actuellement histologique, évolue vers une classification histomoléculaire.

Dans cet article, nous nous concentrerons sur les astrocytomes diffus et les oligodendrogliomes de l'adulte, qui sont les tumeurs gliales les plus fréquentes. Nous n'aborderons pas les gliomes de l'enfant, des études récentes ayant souligné les différences biologiques et moléculaires entre les gliomes de l'enfant et de l'adulte⁷.

Préambule : Prise en charge des prélèvements

Les échantillons fixés au formol et inclus en paraffine sont utilisés par les pathologistes en routine clinique pour établir le diagnostic morphologique et sont, de ce fait, disponibles pour tous les patients. A partir de ces blocs de paraffine, des études de l'expression protéique par immunohistochimie et d'analyse d'altérations moléculaires par différentes techniques de biologie moléculaire peuvent être réalisées. L'examen immunohistochimique consiste à révéler sur coupe histologique, par réaction antigène-anticorps, la présence d'antigènes cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques. La caractérisation moléculaire des tumeurs implique des techniques analysant les acides nucléiques (ADN et/ou ARN) extraits de ces tissus ou de techniques d'hybridation *in situ*. Malgré que la fixation au formol entraîne une fragmentation de l'ADN, de plus en plus de tests de biologie moléculaire peuvent être effectués à partir de tissu fixé au formol et inclus en paraffine⁸. Il faut néanmoins respecter différentes conditions quant à la fixation : (1) la fixation doit se faire au formol tamponné. Les autres fixateurs comme le liquide de Bouin interfèrent fortement avec les analyses moléculaires et ne sont pas recommandés, (2) le délai avant la fixation doit être le plus court possible, (3) la durée de fixation doit se situer entre 24 et 48 heures⁸. Pour l'extraction de l'ADN tumoral, un bloc représentatif de la tumeur doit être sélectionné par un contrôle morphologique réalisé par un pathologiste^{2,3}. Une macrodissection des régions du prélèvement les plus riches en cellules cancéreuses peut être réalisée. Ces techniques permettant la mise en évidence de biomarqueurs doivent être validées⁸. Il est important de souligner qu'en Belgique, le remboursement des tests de pathologie moléculaire est conditionné par l'obtention d'une accréditation ISO : 15189.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ASTROCYTOME - OLIGODENDROGLIOME

Les examens morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires permettent, dans la majorité des cas, de différencier un astrocytome d'un oligodendrogliome (figure 1).

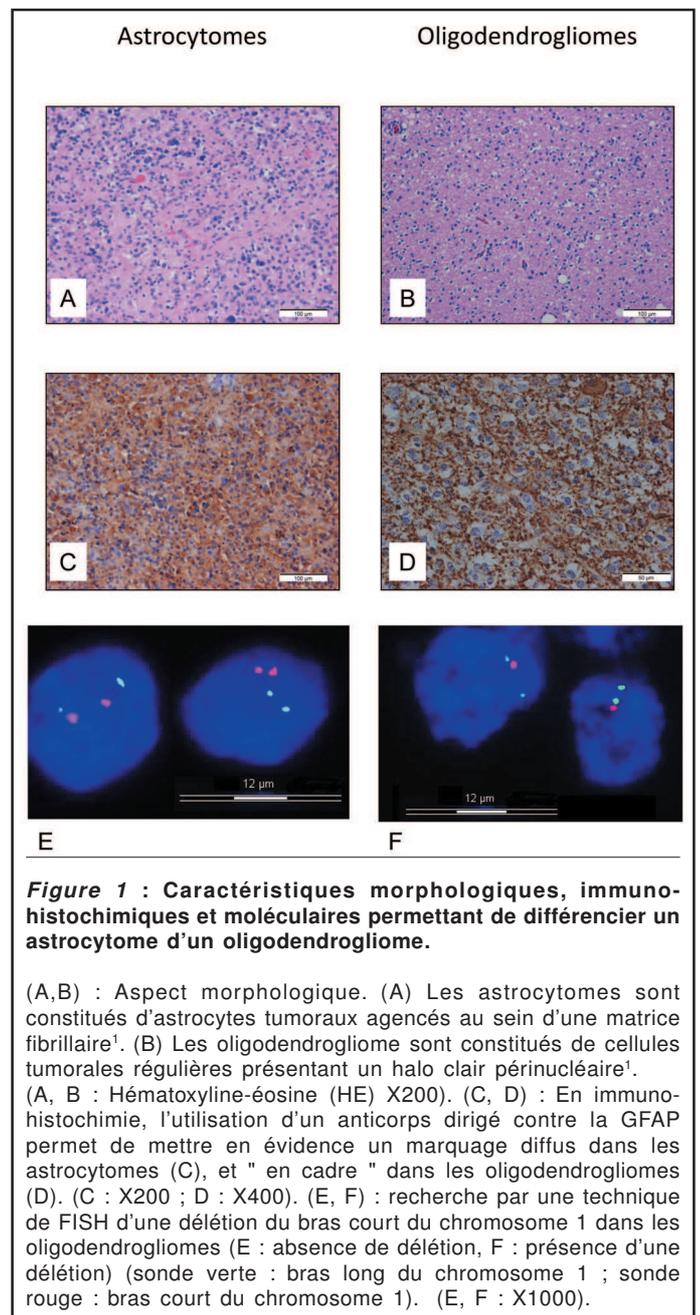


Figure 1 : Caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires permettant de différencier un astrocytome d'un oligodendrogliome.

(A,B) : Aspect morphologique. (A) Les astrocytomes sont constitués d'astrocytes tumoraux agencés au sein d'une matrice fibrillaire¹. (B) Les oligodendrogliomes sont constitués de cellules tumorales régulières présentant un halo clair périnucléaire¹. (A, B : Hématoxyline-éosine (HE) X200). (C, D) : En immunohistochimie, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre la GFAP permet de mettre en évidence un marquage diffus dans les astrocytomes (C), et "en cadre" dans les oligodendrogliomes (D). (C : X200 ; D : X400). (E, F) : recherche par une technique de FISH d'une délétion du bras court du chromosome 1 dans les oligodendrogliomes (E : absence de délétion, F : présence d'une délétion) (sonde verte : bras long du chromosome 1 ; sonde rouge : bras court du chromosome 1). (E, F : X1000).

Ce diagnostic différentiel est important puisque, pour un même grade, les oligodendrogliomes sont associés à un meilleur pronostic. En effet, la survie moyenne à 5 ans d'un patient atteint d'un oligodendrogliome de grade II est de 79 % et pour un astrocytome de grade II de 47 %. Pour les grades III, la survie à 5 ans d'un oligodendrogliome est de 51 % alors qu'elle n'est que de 26 % pour un astrocytome⁹.

Au niveau morphologique, les astrocytomes sont constitués d'astrocytes tumoraux agencés au sein d'une matrice fibrillaire¹ (figure 1A). L'aspect classique d'un oligodendrogliome est caractérisé par des cellules tumorales régulières présentant un halo clair périnucléaire (figure 1B)¹ et agencées au sein d'un réseau vasculaire dense et branché. Néanmoins, il est important de souligner qu'en pratique quotidienne, le diagnostic différentiel entre un phénotype oligodendrogliomale ou astrocytaire n'est pas toujours facile à établir sur le plan morphologique².

Au niveau immunohistochimique, il n'existe pas, actuellement, de biomarqueur spécifique permettant une distinction fiable entre les phénotypes astrocytaire et oligodendroglial. L'anticorps dirigé contre la *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) peut apporter une aide diagnostique, le marquage observé dans les oligodendrogliomes est dit " en cadre " alors qu'il est diffus dans les astrocytomes (figures 1C, D).

L'anomalie génétique classiquement retrouvée dans les oligodendrogliomes est la délétion du bras court du chromosome 1 associée à la délétion du bras long du chromosome 19 (codélétion 1p/19q)^{5,10}. Cette anomalie génétique caractérise environ 80 % des oligodendrogliomes (grade II et III) (figures 1E, F). La présence d'une codélétion 1p/19q est non seulement un biomarqueur diagnostique (diagnostic différentiel astrocytome - oligodendrogliome) mais également pronostique et théranostique^{4,5}. La présence d'une codélétion 1p/19q est un facteur de bon pronostic et est prédictive d'une meilleure réponse à la chimiothérapie de type PCV (procarbazine, lomustine et vincristine)^{4,5}. Cette codélétion peut être mise en évidence grâce à une technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) (figures 1E, F).

Les oligoastrocytomes se caractérisent par un profil mixte associant des cellules tumorales au phénotype astrocytaire et des cellules tumorales au phénotype oligodendroglial. Le pourcentage minimal de chacune des deux composantes tumorales, nécessaire pour établir un diagnostic d'oligoastrocytome, n'est pas clairement établi dans la classification de l'OMS¹, compte tenu de la difficulté à estimer morphologiquement leur étendue respective.

GRADATION DES ASTROCYTOMES

Les critères anatomopathologiques utilisés pour la gradation sont la densité cellulaire, les atypies cellulaires, l'activité mitotique, la prolifération vasculaire et la nécrose¹ (tableau 3) (figures 2 A-C).

Au niveau immunohistochimique, l'anticorps anti-Ki67, biomarqueur exprimé par toutes les cellules entrées dans le cycle cellulaire, nous permet d'évaluer l'indice de prolifération et présente donc une aide diagnostique pour la gradation des gliomes¹ (figures 2 D-F).

Critères	Grade II	Grade III	Grade IV
Densité cellulaire	+	++	+++
Atypies cellulaires	+	++	+++
Activité mitotique	+	++	+++
Prolifération vasculaire	-	-	+
Nécrose	-	-	+

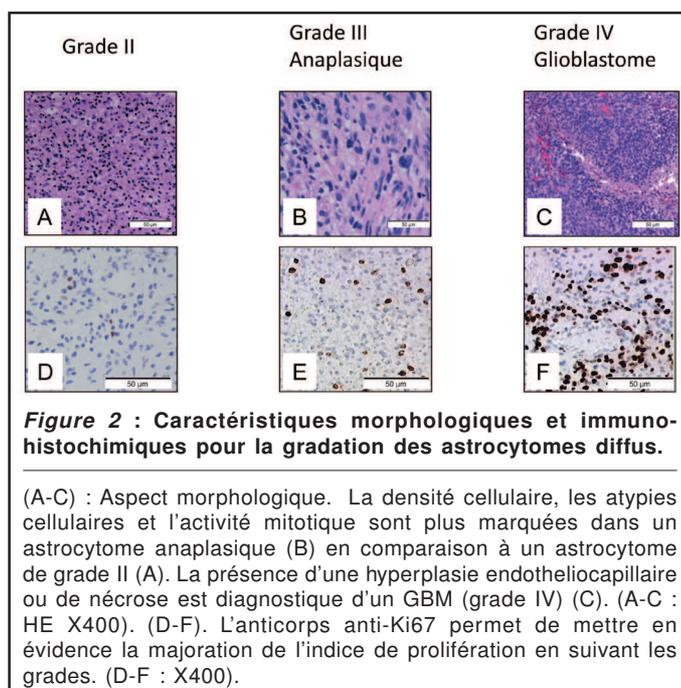


Figure 2 : Caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques pour la gradation des astrocytomes diffus.

(A-C) : Aspect morphologique. La densité cellulaire, les atypies cellulaires et l'activité mitotique sont plus marquées dans un astrocytome anaplasique (B) en comparaison à un astrocytome de grade II (A). La présence d'une hyperplasie endothéliocapillaire ou de nécrose est diagnostique d'un GBM (grade IV) (C). (A-C : HE X400). (D-F). L'anticorps anti-Ki67 permet de mettre en évidence la majoration de l'indice de prolifération en suivant les grades. (D-F : X400).

Différents biomarqueurs moléculaires ont été décrits comme aide diagnostique à la gradation des gliomes.

IDH

Les gènes IDH1 et IDH2 codent pour l'isocitrate déshydrogénase 1 et 2, enzymes impliquées dans le cycle de Krebs, qui catalyse la conversion de l'isocitrate en α -cétoglutarate. Les mutations d>IDH1 sont plus fréquentes que celles d>IDH2, respectivement 85 % et 3 % des gliomes de grade II¹¹. Les mutations du gène IDH1 entraînent majoritairement la substitution de l'arginine 132 d>IDH1 par une histidine (R132H) (90 %). Ces mutations ont pour conséquence une diminution de l'affinité d>IDH1 pour l'isocitrate et l'inhibition de l'activité enzymatique d>IDH1. Ces mutations s'observent dans environ 80 % des astrocytomes et oligodendrogliomes de grade II et III alors qu'elles sont absentes dans les astrocytomes pilocytiques de grade I et les GBM primaires^{4,5}. La présence d'une mutation d>IDH1 est hautement suggestive d'un gliome diffus (biomarqueur diagnostique pour le diagnostic différentiel gliose réactionnelle ou astrocytome pilocytique vs astrocytome diffus). Les mutations des gènes IDH peuvent être détectées par différentes techniques telles que le séquençage ou la *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Il est intéressant de noter qu'un anticorps reconnaissant spécifiquement la mutation R132H du gène IDH1 a été développé pour une utilisation en immunohistochimie². La présence d'une mutation des gènes IDH est également associée à un pronostic favorable et à une meilleure réponse au traitement adjuvant¹².

CDKN2A/p16

Le gène *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A) code pour la protéine p16 qui est un inhibiteur du cycle cellulaire.

La présence d'une délétion homozygote du gène CDKN2A plaide en faveur d'une tumeur de grade III puisque 95 % des gliomes présentant une délétion homozygote du gène CDKN2A sont des gliomes de grade III. Environ 2/3 des gliomes de haut grade présente une délétion hémis ou homozygote de CDKN2A¹³. Cette délétion peut être mise en évidence par une technique de FISH (figure 3).

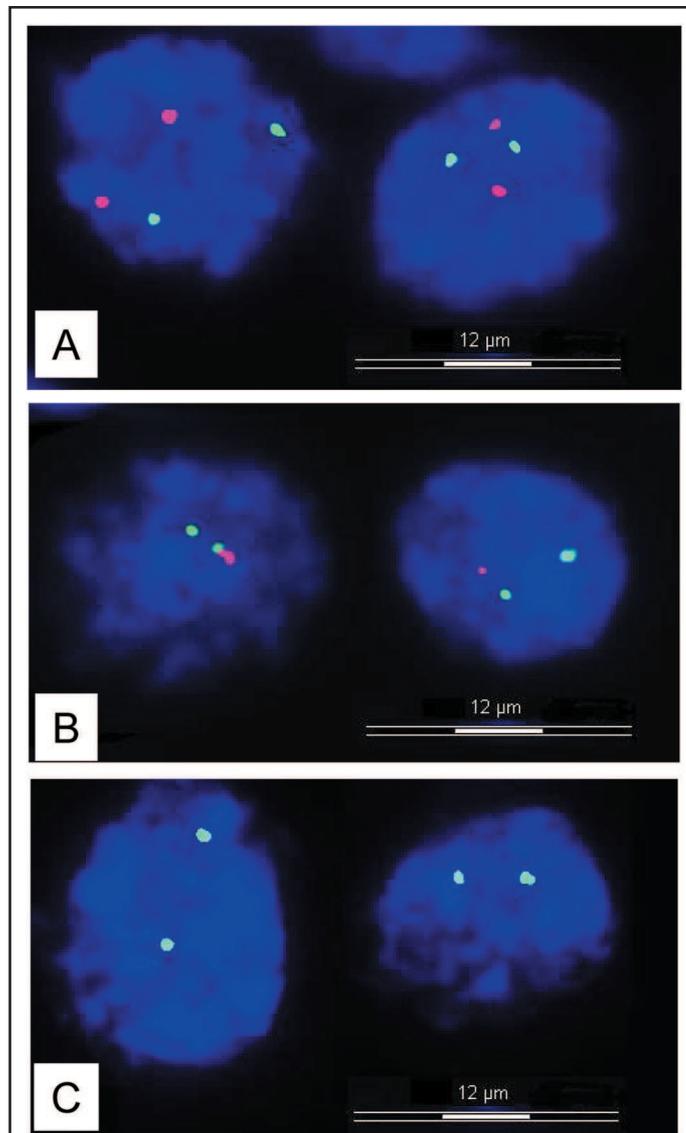


Figure 3 : Recherche d'une délétion du gène CDKN2A par FISH.

La sonde fluorescente rouge détecte le gène CDKN2A/p16 tandis que la sonde fluorescente verte détecte le centromère du chromosome 9, chromosome sur lequel est situé le gène CDKN2A. A) Absence de délétion du gène CDKN2A. B) Présence d'une délétion hémizyote. C) Présence d'une délétion homozygote. (A-C : X1000).

EGFR

Environ 40 % des GBM primaires présentent une amplification du gène *epidermal growth factor receptor* (EGFR)^{4,5}. La présence d'une telle amplification est donc une aide pour poser le diagnostic de GBM. L'amplification du gène EGFR n'est pas observée dans les gliomes de grade II ; elle est mutuellement exclusive de la codélétion 1p19q⁶. Sa valeur pronostique est

quant à elle encore débattue². L'amplification du gène EGFR peut être mise en évidence par une technique d'hybridation *in situ* (FISH ou chromogénique - CISH) (figure 4).

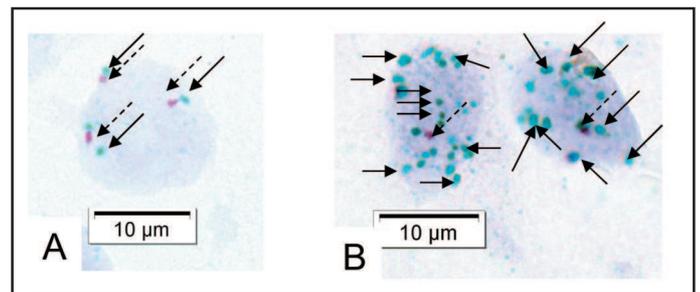


Figure 4 : Recherche d'une amplification du gène EGFR par CISH.

La sonde verte détecte le gène EGFR (flèche pleine) tandis que la sonde rouge détecte le centromère du chromosome 7 (flèche en pointillé), chromosome sur lequel est situé le gène EGFR. A) Absence d'amplification du gène EGFR. B) Présence d'une amplification d'EGFR dans un GBM. (A-B : X1000).

FACTEURS THERANOSTIQUES

Les biomarqueurs théranostiques reconnus pour les gliomes sont la codélétion 1p/19q (voir ci-dessus) et la méthylation du promoteur du gène MGMT^{4,5}.

Le gène MGMT code pour la protéine O6-méthylguanine-DNA methyl transferase, enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN. Cette enzyme agit, entre autres, après action d'agents alkylants. La méthylation du promoteur du gène MGMT entraîne une diminution de l'expression de cette enzyme ; ceci est associé à une meilleure réponse aux agents alkylants et plus particulièrement au témozolomide^{4,5}. Différentes techniques, avec des sensibilités différentes, ont été décrites pour détecter une méthylation du promoteur du gène MGMT, telles que le pyroséquençage ou la méthylation-specific PCR ; il n'existe pas encore de consensus quant à la meilleure méthode permettant d'analyser le statut de méthylation de MGMT^{2,4-6}.

L'évolution de la médecine personnalisée, définie comme " the right drug to the right person at the right time " ¹⁴ nous amène à rechercher des biomarqueurs prédictifs d'une réponse thérapeutique. De plus en plus de thérapies ciblées anticancéreuses sont approuvées en association avec un test d'éligibilité. La particularité de ces tests est qu'ils sont réalisés à partir de la tumeur, c'est-à-dire le matériel anatomopathologique.

Ces dernières années, la caractérisation moléculaire des GBM a fait l'objet de nombreuses études internationales. Ces études ont réalisé des séquençages de l'entièreté du génome de nombreux GBM, ce qui a permis de mieux comprendre la pathogenèse des GBM. Les gènes présentant des altérations génomiques récurrentes sont les gènes suivants : EGFR, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, NF1, RB1, TP53, MET, CDKN2A. Ces études ont permis d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles, telles que la voie

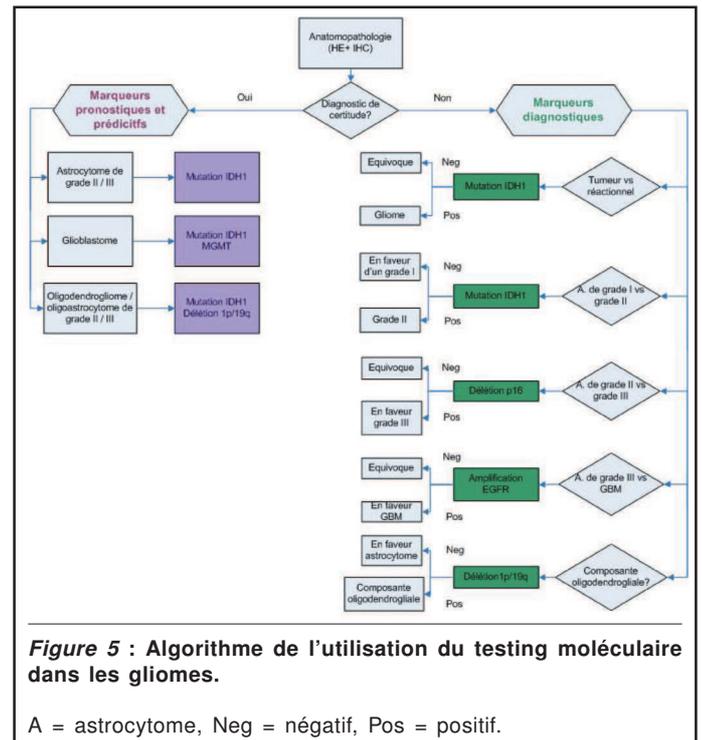
PI3K/AKT, la voie de p53 ou différents récepteurs tyrosine kinase tels que l'EGFR. Cependant comme souligné dans une revue récente de Prados *et al.*¹⁵, malgré ces avancées majeures dans la caractérisation moléculaire des GBM, les résultats des essais cliniques étudiant des thérapies ciblées dans les GBM sont, à ce jour, décevants. Ces auteurs identifient également les raisons potentielles de ces échecs thérapeutiques telles que l'absence de sélection guidée par les altérations moléculaires, l'hétérogénéité tumorale, les facteurs de pharmacodynamique et le rôle de la barrière hémato-encéphalique.

Actuellement, les techniques utilisées pour détecter les mutations consistent à examiner séquentiellement les différentes mutations par *Polymérase Chain Reaction* (PCR), ce qui nécessite beaucoup de matériel et est " *time consuming* ". Ces dernières années ont vu l'émergence de nouvelles technologies dites de séquençage à haut débit ou *Next Generation Sequencing* (NGS) qui permettent une caractérisation moléculaire des tumeurs solides. En effet, à partir de blocs enrobés en paraffine et avec peu d'ADN, il est possible, en un test, d'étudier la présence de mutations de plus de 50 gènes impliqués dans la cancérogenèse. Ceci permet une caractérisation moléculaire la plus complète possible des tumeurs. Cette approche a été utilisée dans les GBM lors d'une étude pilote australienne¹⁶. Cette étude a mis en évidence que 80 % des GBM sont caractérisés par au moins une mutation dans un de ces 50 gènes et que 69 % des patients présentant une mutation pourraient bénéficier d'une thérapie ciblant cette altération génétique (essais cliniques)¹⁶. De façon similaire, nous avons recherché, à partir des échantillons fixés au formol et enrobés en paraffine, par NGS la présence de mutations de plus de 50 gènes impliqués dans la cancérogenèse pour 59 patients atteints de GBM¹⁷. Cette étude nous a permis de mettre en évidence des mutations qui pourraient être une cible thérapeutique pour 22 patients¹⁷. Prados *et al.*¹⁵ grâce à un séquençage de génome entier et d'exome ont identifié plusieurs cibles thérapeutiques potentielles pour 13 patients porteurs d'un GBM récurrent. Selon le profil mutationnel identifié, différentes molécules pourraient être proposées aux patients atteints d'un GBM telles que des inhibiteurs d'EGFR, de BRAF, de MEK. Ces études récentes soulignent donc l'impact potentiel de l'emploi du NGS pour la prise en charge des patients atteints de GBM.

CONCLUSION

Le diagnostic anatomopathologique des gliomes repose sur la morphologie. Néanmoins, comme souligné dans cette revue, la recherche d'anomalies moléculaires par des méthodes immunohistochimiques ou méthodes de biologie moléculaires apporte des informations complémentaires à la morphologie. Dans la pratique quotidienne, il est donc devenu utile de tester la présence de différentes altérations moléculaires présentées dans cet article afin de confirmer le diagnostic, d'évaluer le pronostic des patients ainsi

que d'orienter les choix thérapeutiques. La figure 5 propose un algorithme pratique afin d'optimiser ce testing moléculaire.



Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD *et al.* : WHO classification of tumors of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2007
- Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K : Guidelines for adult diffuse gliomas WHO grade II, III and IV : pathology and biology. Société française de neuropathologie. Réseau de neuro-oncologie pathologique. Ann Pathol 2012 ; 32 : 318-27
- Louis DN, Perry A, Burger P *et al.* : International society of neuropathology-haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol 2014 ; 24 : 429-35
- Clark K, Voronovich Z, Horbinski C : How molecular testing can help (and hurt) in the workup of gliomas. Am J Clin Pathol 2013 ; 139 : 275-88
- Weller M, Stupp R, Hegi ME *et al.* : Personalized care in neuro-oncology coming of age : why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. Neuro Oncol 2012 ; Suppl 4 : iv100-8
- Figarella-Branger D, Chappe C, Padovani L *et al.* : Glial and glioneuronal tumors in adults and children : main genetic alterations and towards a histomolecular classification. Bull Cancer 2013 ; 100 : 715-26
- Jones C, Perryman L, Hargrave D : Paediatric and adult malignant glioma : close relatives or distant cousins ? Nat Rev Clin Oncol 2012 ; 9 : 400-13
- (INCA) Institut National du Cancer : Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides. www.e-cancer.fr 2010
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG *et al.* : The epidemiology of glioma in adults : a " state of the science " review. Neuro Oncol 2013 ; 16 : 896-913

10. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L *et al.* : Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994 ; 145 : 1175-90
11. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M *et al.* : Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* 2011 ; 177 : 2708-14
12. Sanson M, Marie Y, Paris S *et al.* : Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4150-4
13. Horbinski C, Miller CR, Perry A : Gone Fishing : clinical lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade. *Brain Pathol* 2011 ; 21 : 57-73
14. Hamburg MA, Collins FS : The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 301-4
15. Prados MD, Byron SA, Tran NL *et al.* : Toward precision medicine in glioblastoma : the promise and the challenges. *Neuro Oncol* 2015 ; 17 : 1051-63
16. Tabone T, Abuhusain HJ, Nowak AK *et al.* : Multigene profiling to identify alternative treatment options for glioblastoma : a pilot study. *J Clin Pathol* 2014 ; 67 : 550-5
17. Trépant A, Le Mercier M, Maris C *et al.* : Clinical validation of targeted next generation sequencing for glioblastoma patients. An AACR Special Conference, Advances in Brain Cancer Research. Washington DC 2015

Correspondance et tirés à part :

I. SALMON
Hôpital Erasme
Laboratoire d'Anatomie Pathologique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail: isabelle.salmon@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 21 janvier 2015 ; accepté dans sa version définitive le 4 septembre 2015.