



PLACE DU NGS EN ROUTINE DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES TUMEURS GLIALES

M. VERGOBY ; C. CHAPUSOT ; B. TOURNIER ; N. NADAL ; W. FARAH ; F.
GHIRINGHELLI ; C. GUIBERT ; LM. DUBOIS ; A. REMOND ; L. MARTIN ;
MH. AUBRIOT-LORTON

POPULATION ET ANALYSE

- Analyse **prospective**
- Tumeurs gliales diffuses **astrocytaires** et **oligodendrogiales**
- Grade **II à IV**
- 01.01.2020 au 31.12.2020
- Service de pathologie du CHU de Dijon

- Pour chacun des cas :
 - Un panel IHC (OLIG 2, GFAP, IDH1, ATRX, P53, KI67)
 - Une analyse par NGS

- Une analyse par CGH-array (20 cas)

ANALYSE NGS

- Extraction des acides nucléiques :
 - Tissus congelé : 10 cas
 - Prélèvement inclus en paraffine : 73 cas
- L'analyse par NGS a été réalisée sur un séquenceur Illumina (NextSeq500).

STS +

Panel de gènes CAPTURE Solid Tumor Plus Solution by Sophia Genetics®

Version PM_T1_T2_T3_5.1.59_r3en

137 transcrits de fusions de gènes pouvant impliquer les gènes *ALK*, *BRAF*, *EGFRvIII*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *NTRK1*, *NTRK3*, *PPARG*, *RET*, *ROS1* et aussi les sauts d'exon 14 de *MET* et les variants III de *EGFR*.

STS

Panel de gènes CAPTURE Solid Tumor Solution by Sophia Genetics® 42 gènes - 122 régions couvertes - 21,404 bp.

Liste de gènes (exons) séquencés : *AKT1* (3), *ALK* (21-25), *BRAF* (11,15), *CDK4* (2), *CDKN2A* (1*,2,3), *CTNNB1* (3), *DDR2* (17), *DICER1* (24,25), *EGFR* (18-21), *ERBB2* (8,17,20), *ERBB4* (10,12), *FBXW7* (8-12), *FGFR1* (12,14), *FGFR2* (7,12,14), *FGFR3* (7,9,14,16), *FOXL2* (1*), *GNA11* (4,5), *GNAQ* (4,5), *GNAS* (8), *H3F3A*(2*), *H3F3B* (2*), *HIST1H3B* (1), *HRAS* (2-4), *IDH1* (4), *IDH2* (4), *KIT* (8-11,13,17,18), *KRAS* (2-4), *MAP2K1* (2,3), *ME1* (2,14-20) large deletion, *MYOD1* (1), *NRAS* (2-4), *PDGFRA* (12,14,18), *PIK3CA* (2*,3,6*,8,10,21), *PTPN11* (3), *RAC1* (3), *RAF1* (7,10,12,13*,14*,15*), *RET* (11,13,15,16), *ROS1* (38*,41*), *SF3B1* (15-17), *SMAD4* (8-12), *TERT* (promoteur*(mutations C228T et C250T),1*,8*,9*,13*), *TP53* (2-11) *seulement les « hotspots » mutationnels.

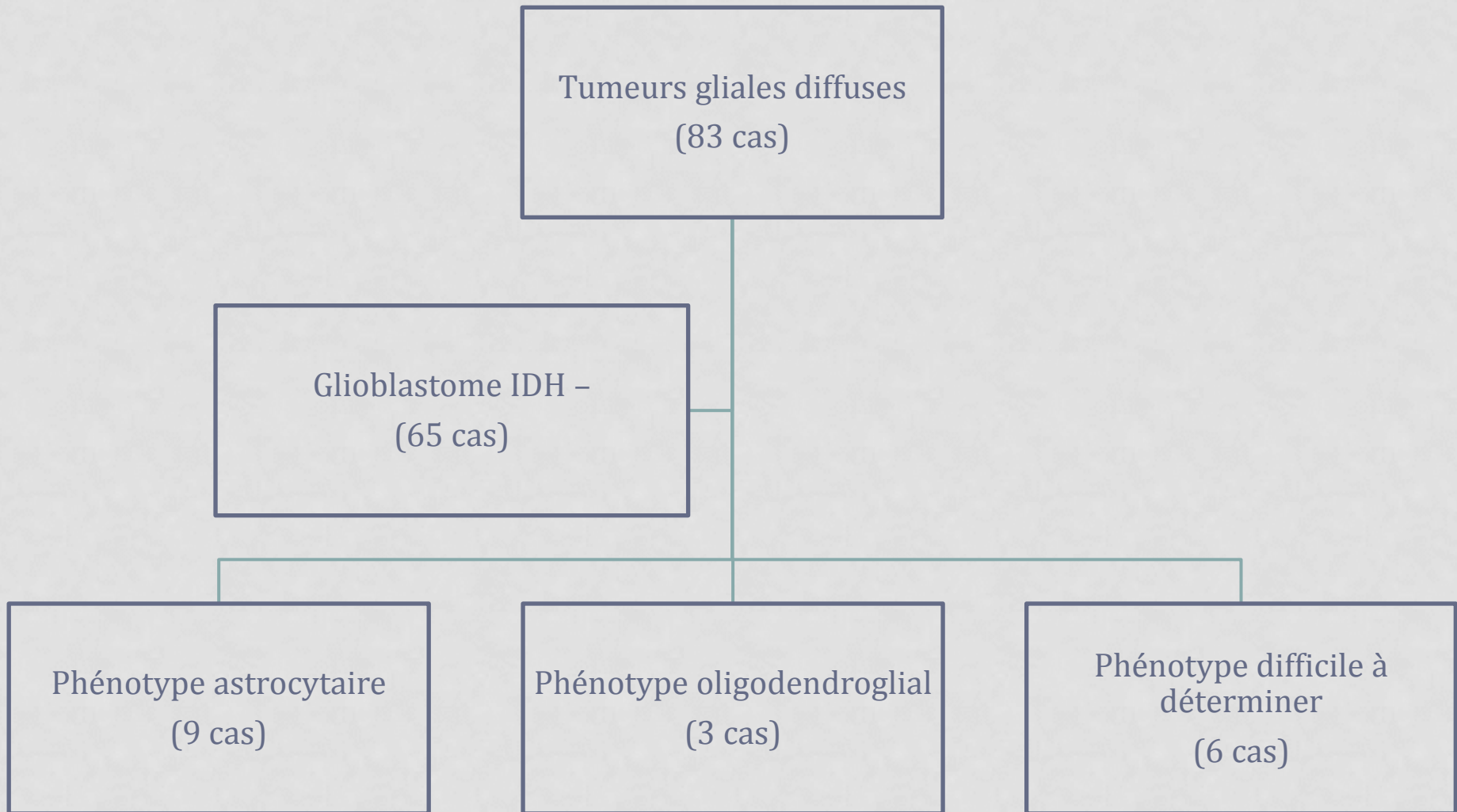
Liste des gènes avec évaluation du nombre de copies: *ALK*, *BRAF*, *CDK4*, *CDKN2A*, *EGFR*, *ERBB2*, *FBXW7*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *HRAS*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *MYOD1*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *RAF1*, *ROS1*, *RET*, *SF3B1*, *TERT* and *TP53*.

Séquençage sur NextSeq Illumina®, cartouche 500/550 Mid Output kit V2 300 cycles.

Pipeline Sophia DDM ILL1XG1S4_FFPE_nextseq version du 05 mars 2019.

Pour l'analyse en séquençage haut débit, seules les régions couvertes par plus de 1000 lectures sont retenues.

Classification histologique initiale des tumeurs (OMS 2016)



RÉSULTATS

GLIOBLASTOME IDH -

- Sur les **65 glioblastomes IDH -** diagnostiqués uniquement sur les données de l'HES + HIC on retrouvait en NGS :

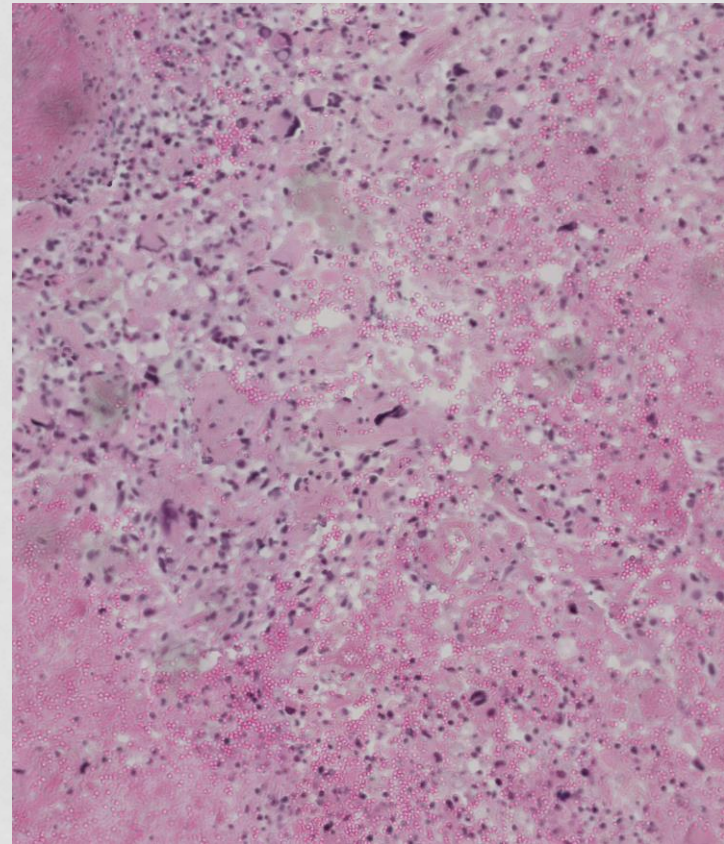
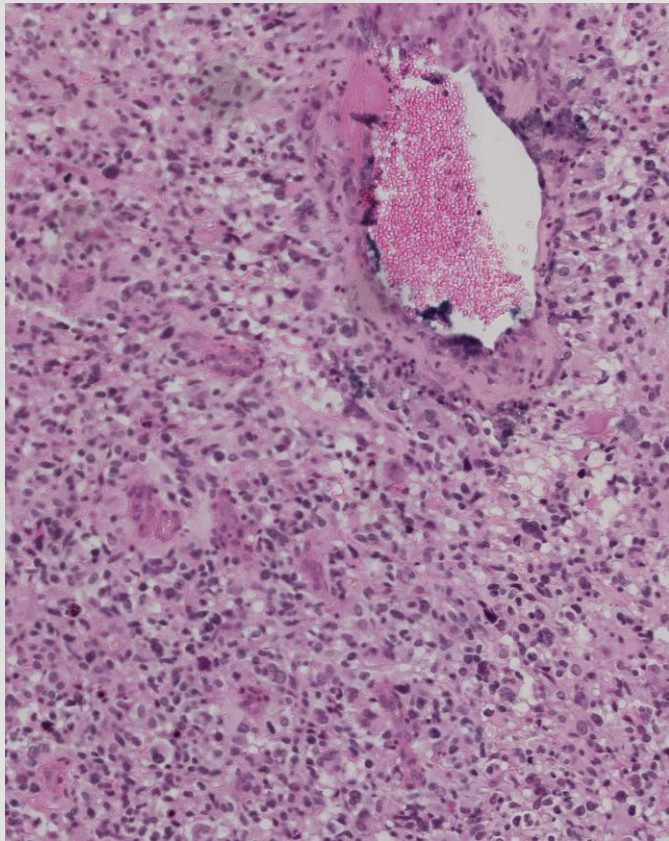
	Muté	Non muté	%
Promoteur de TERT	49	16	76
Gains de copie EGFR	29	36	45
TP53	16	49	25
PIK3CA	3	62	4,6
Aucune mutation	7 (11%)		

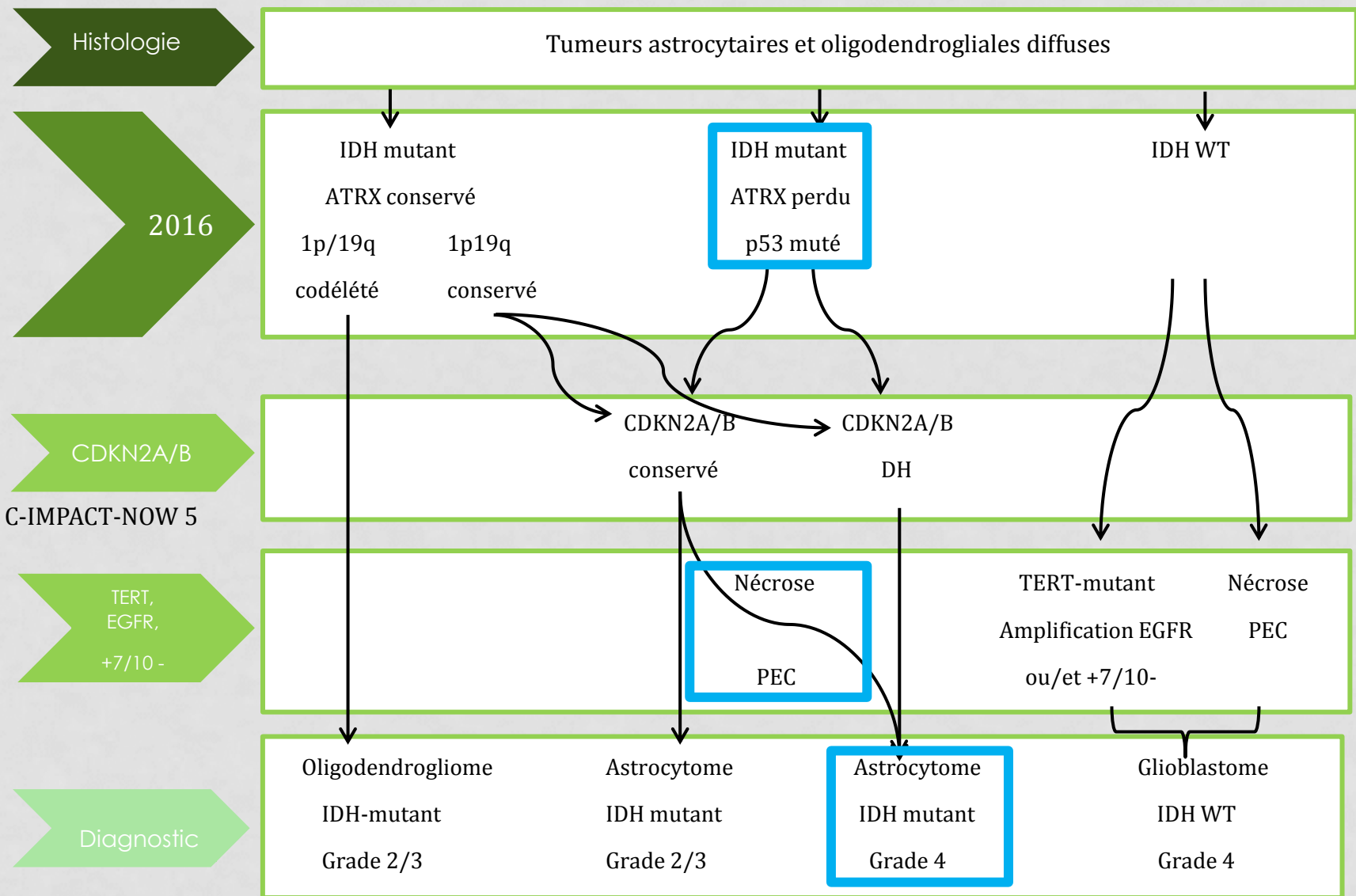
Selon l'OMS :

- Mutations du promoteur de **TERT** dans **72 % à 90%** des cas
- Amplifications d'**EGFR** dans **35 % à 45 %** des cas
- Mutation de **TP53** dans **28 à 30 %** des cas
- Mutation de **PIK3CA** dans **5 à 15 %** des cas

PHENOTYPE ASTROCYTAIRE

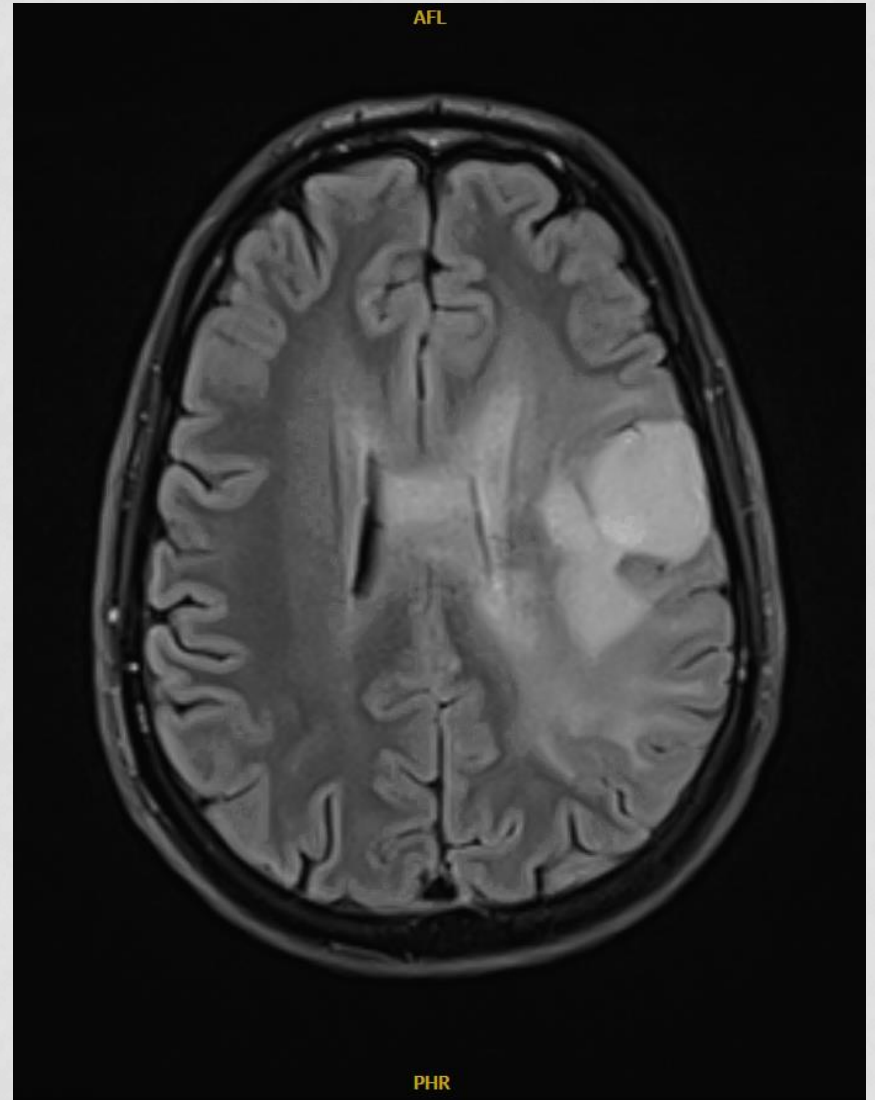
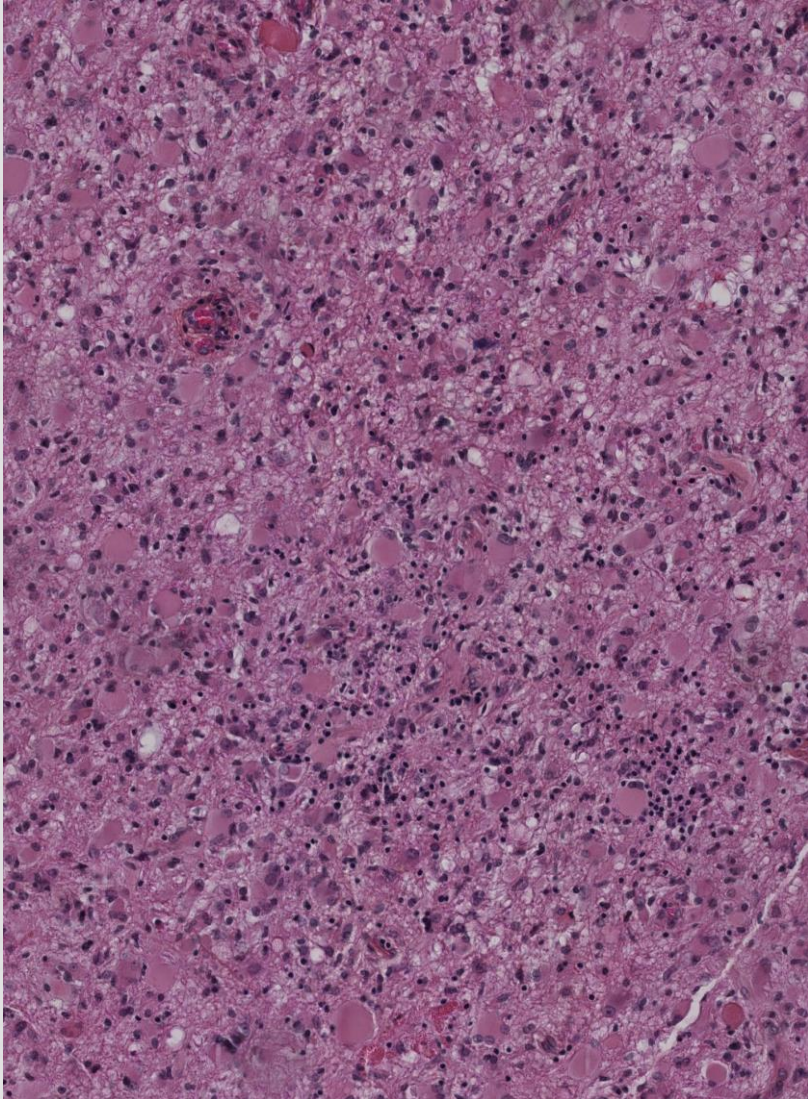
- Parmi les 9 cas :
 - 2 cas : morphologie astrocytaire de HG IDH +

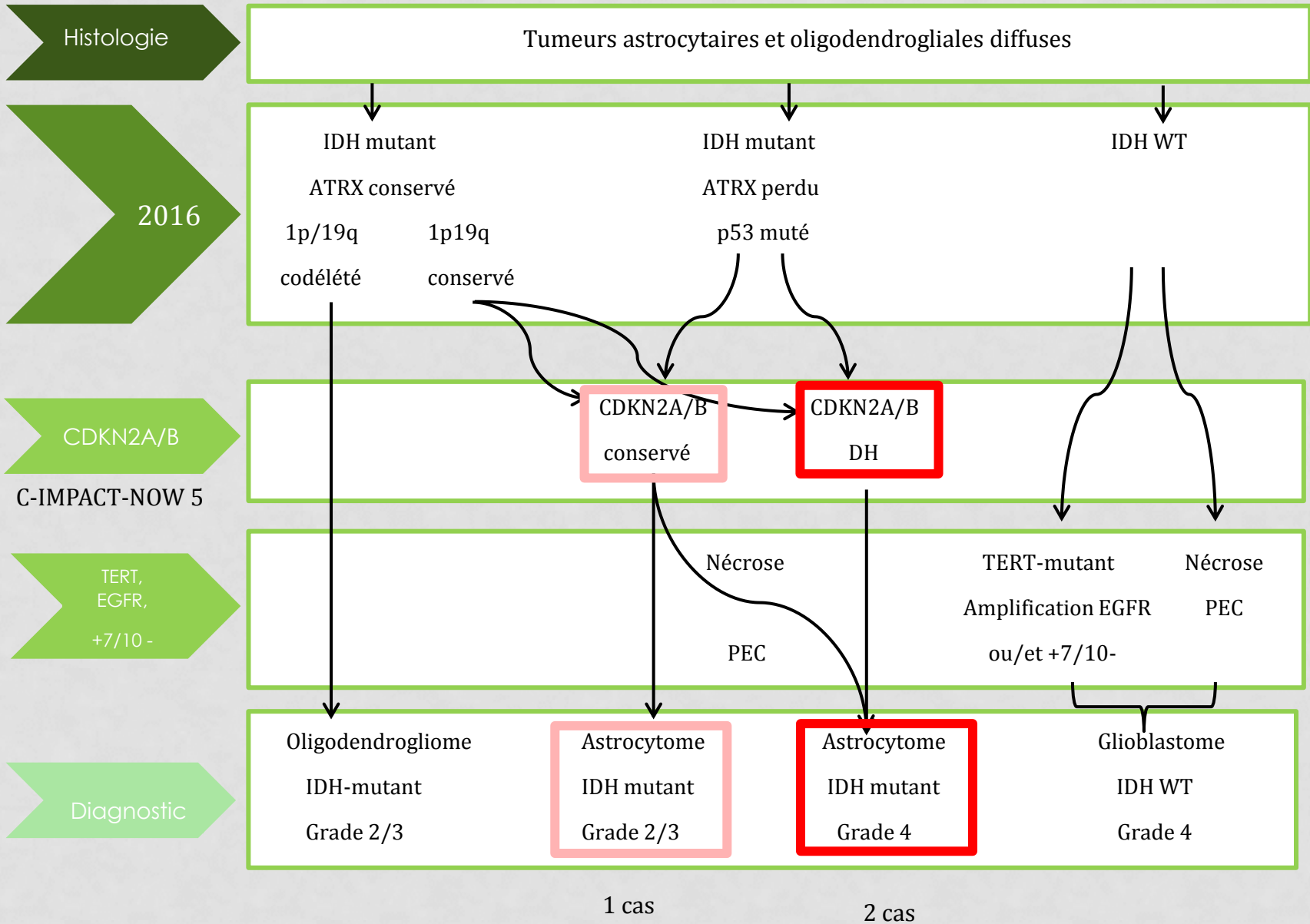




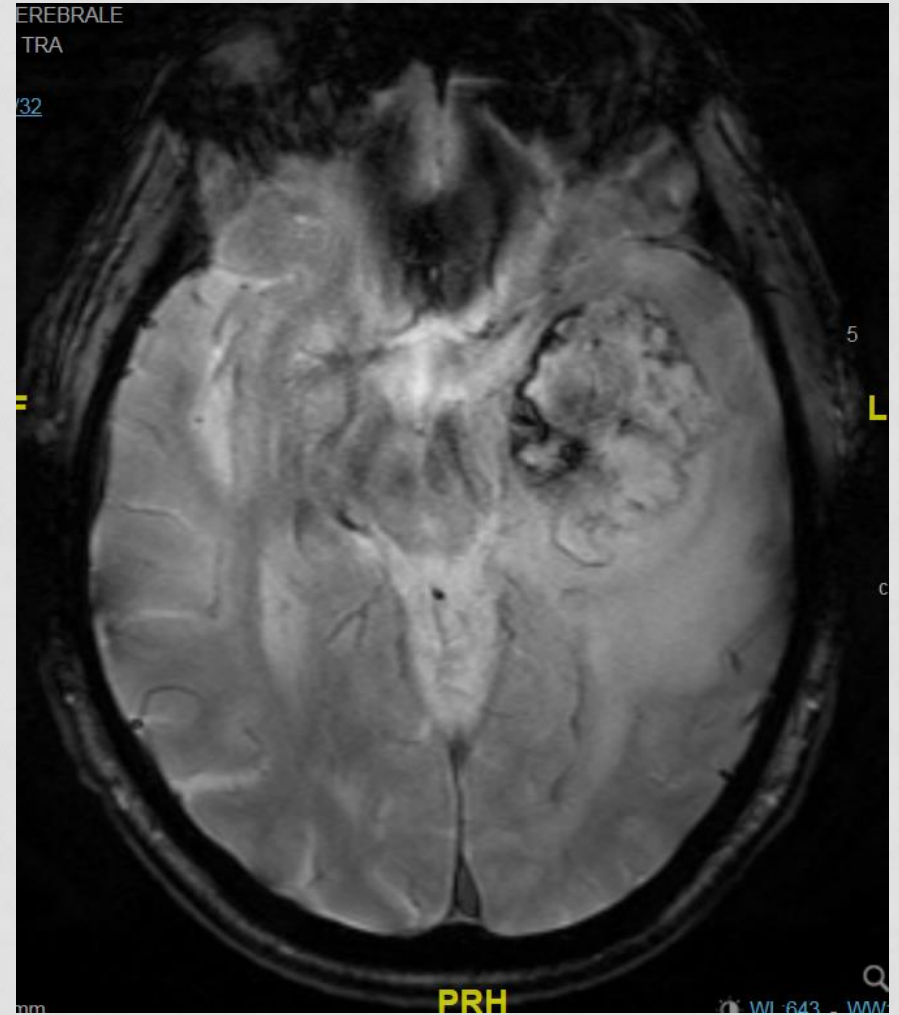
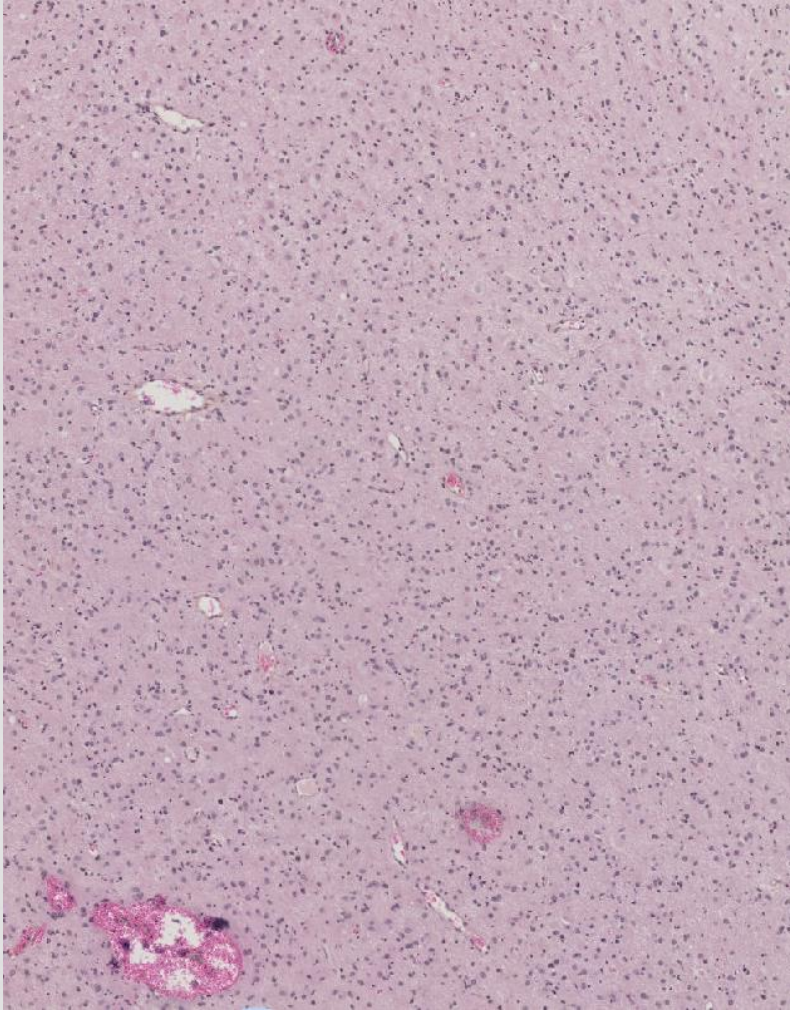
Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M. *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* **18**, 170–186 (2021).

- 3 cas : Astrocytome anaplasique (G3) IDH muté



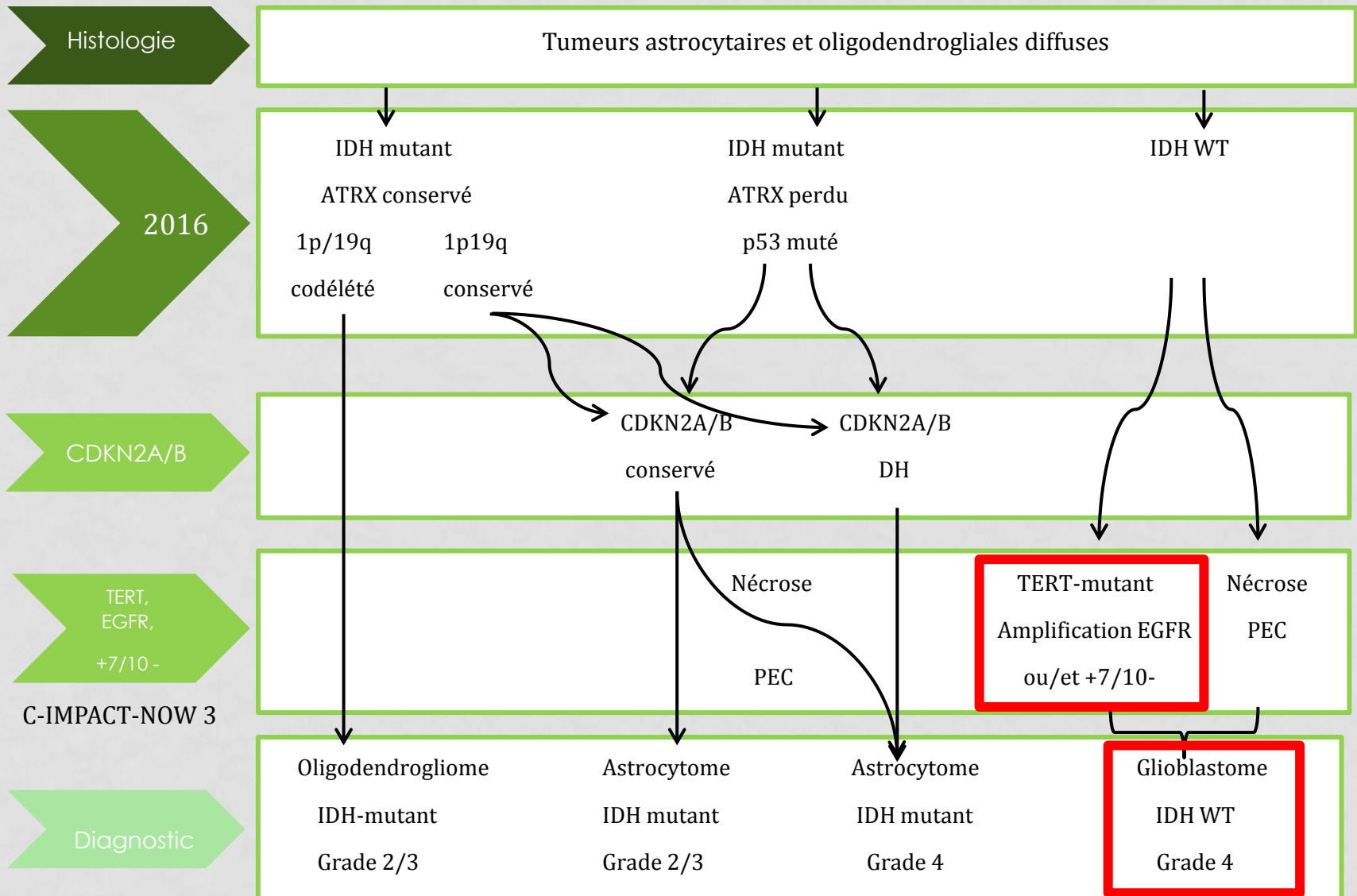


- 4 cas : tumeur gliale IDH WT problème de **grading**



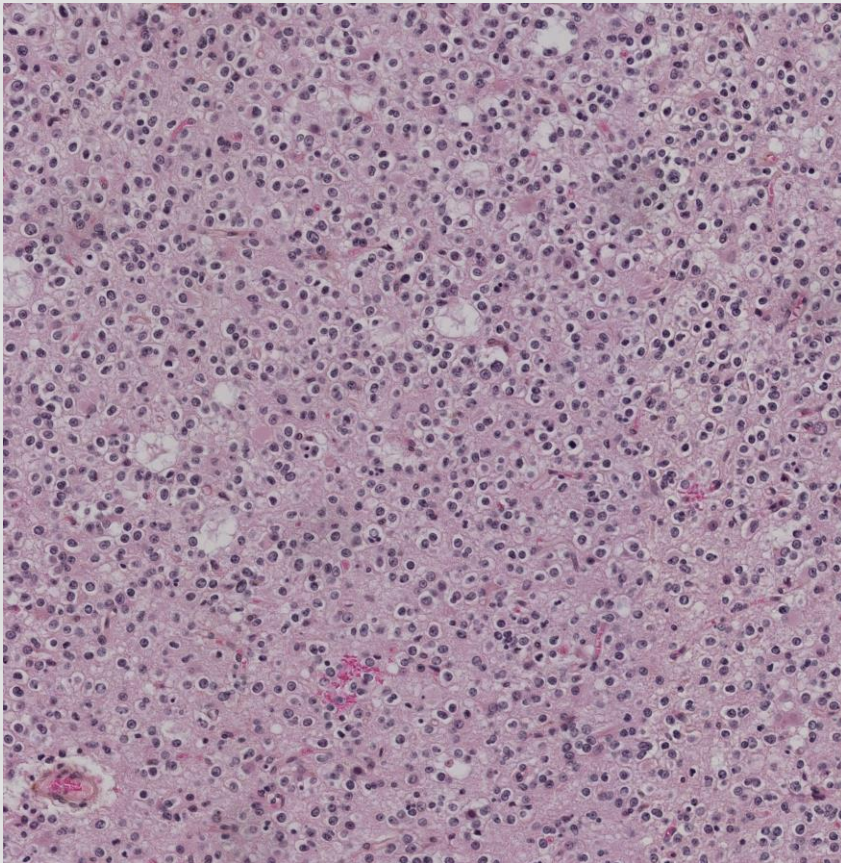
Discordance histologie/imagerie

- ⇒ 2 cas : NGS : mutation du **promoteur de TERT** + CGH : association **7p+/10q-**
- ⇒ 2 cas : CGH association **7p+/10q-**

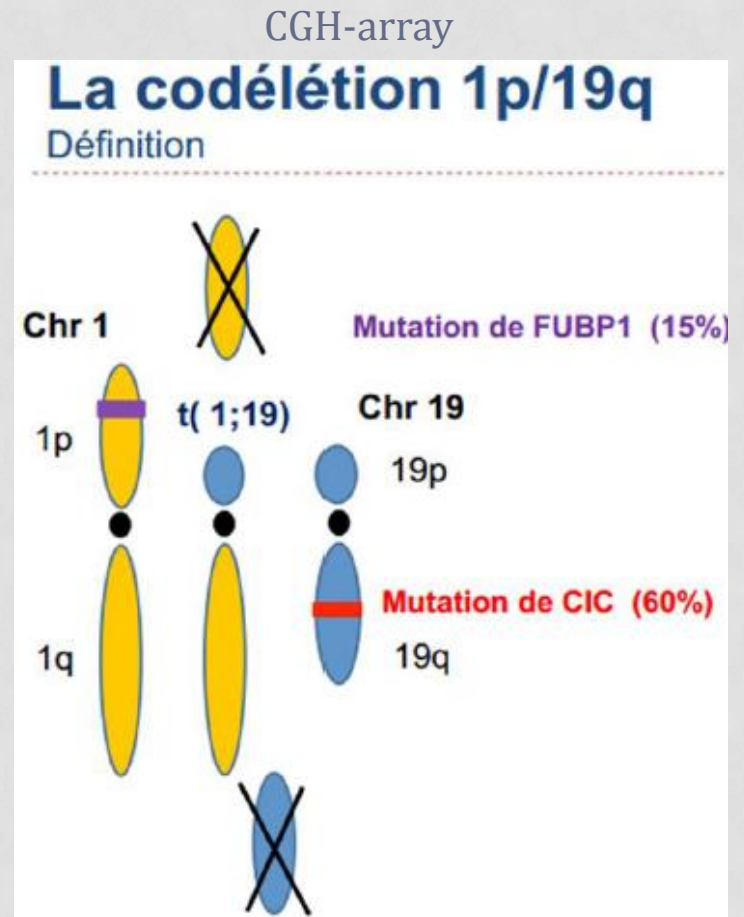


PHENOTYPE OLIGODENDROGLIAL

- Pour ces 3 cas :

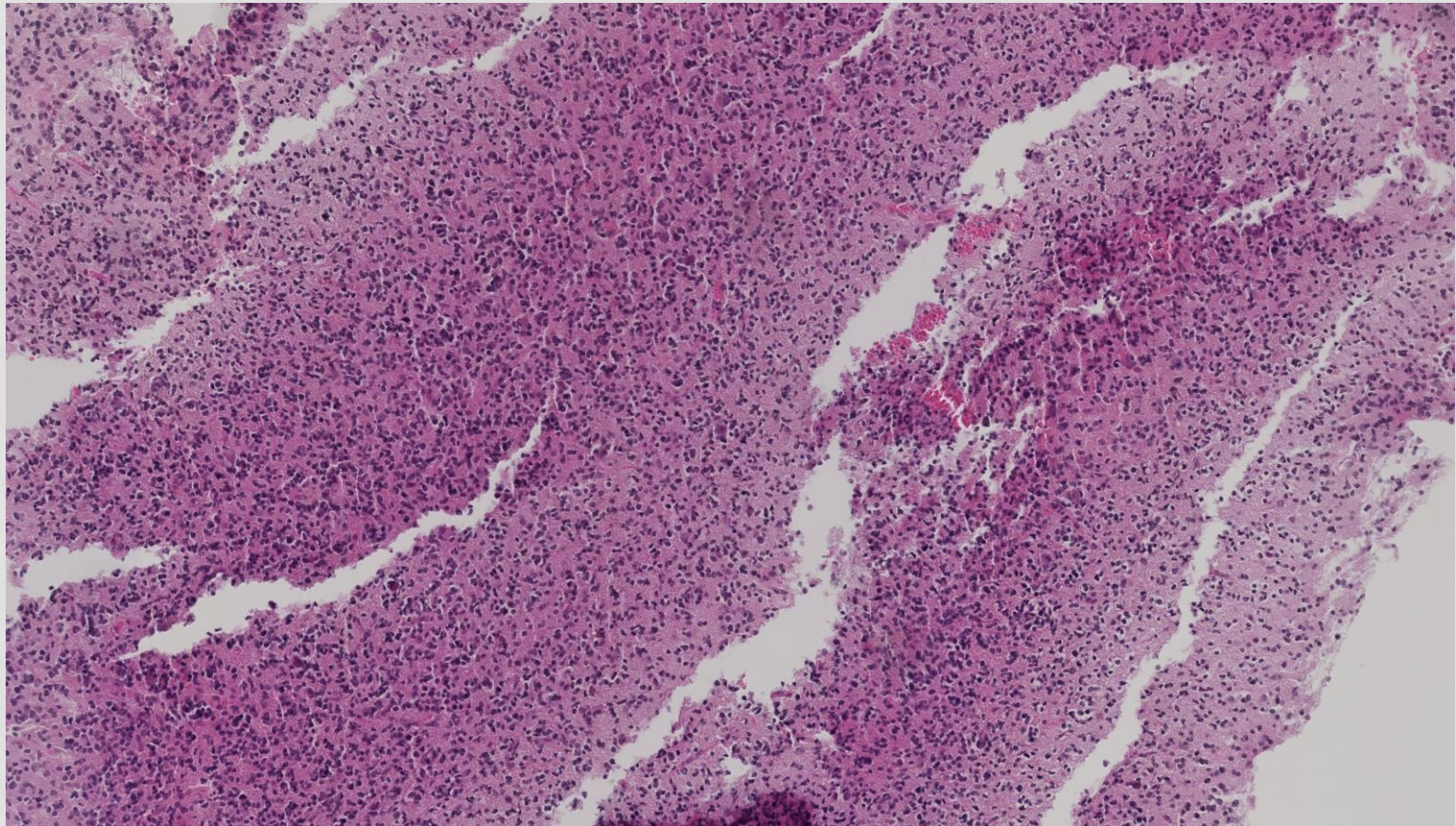


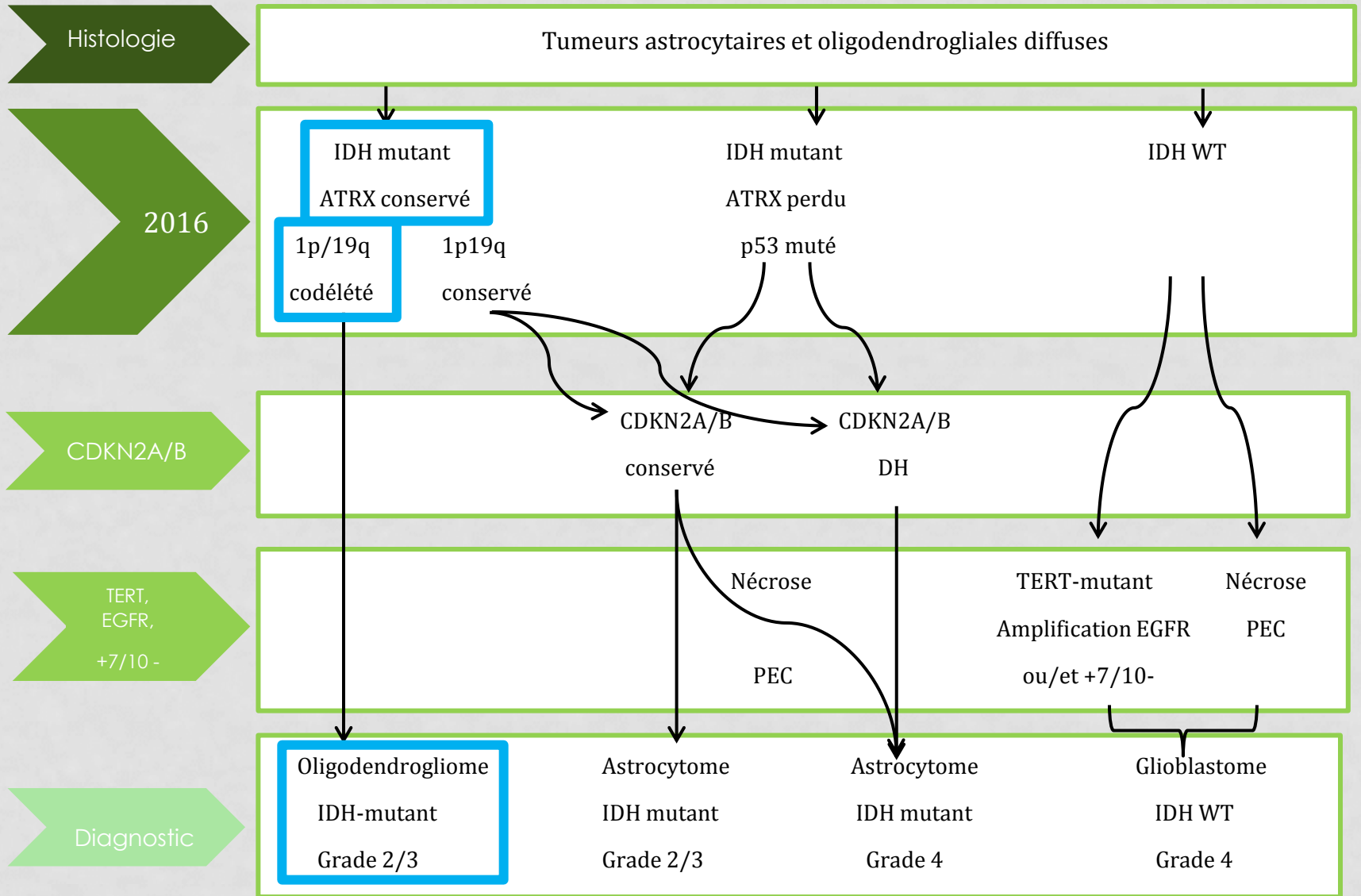
+



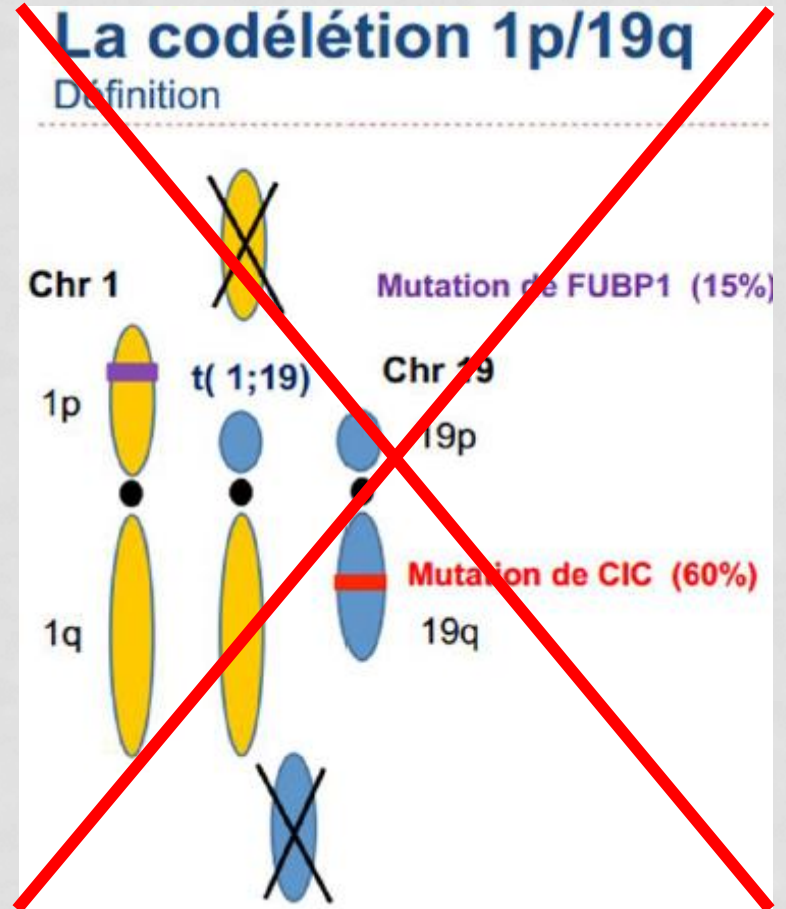
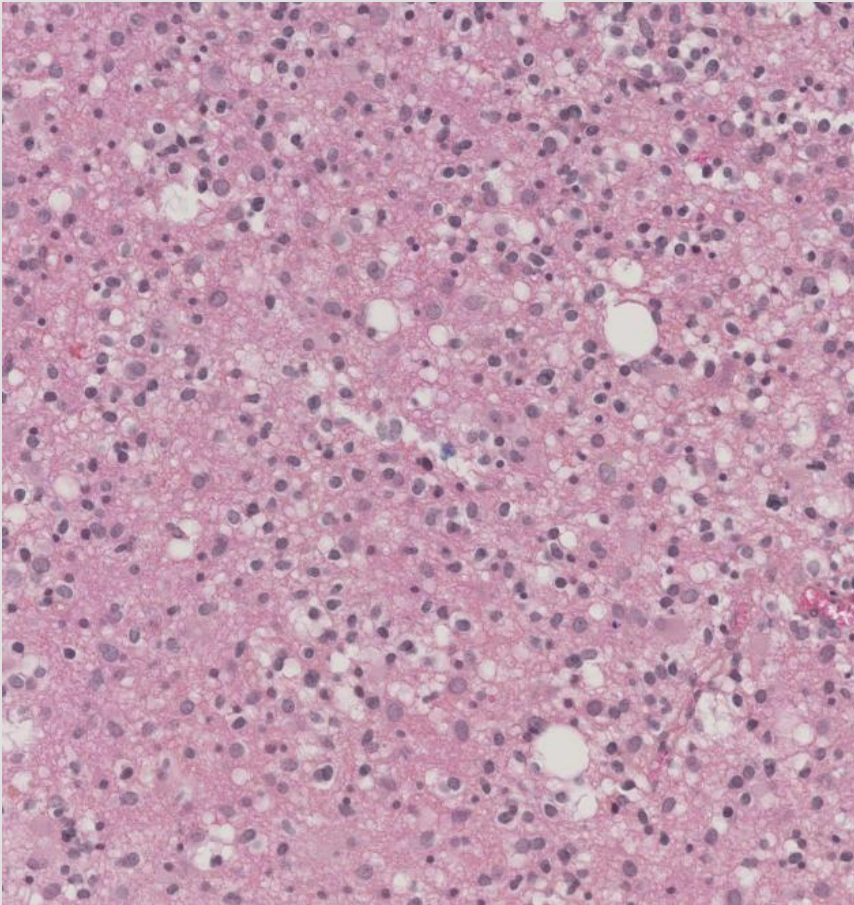
PHENOTYPE DIFFICILE A DETERMINER

- 2 cas : morphologie astrocytaire IDH + mais ATRX conservé

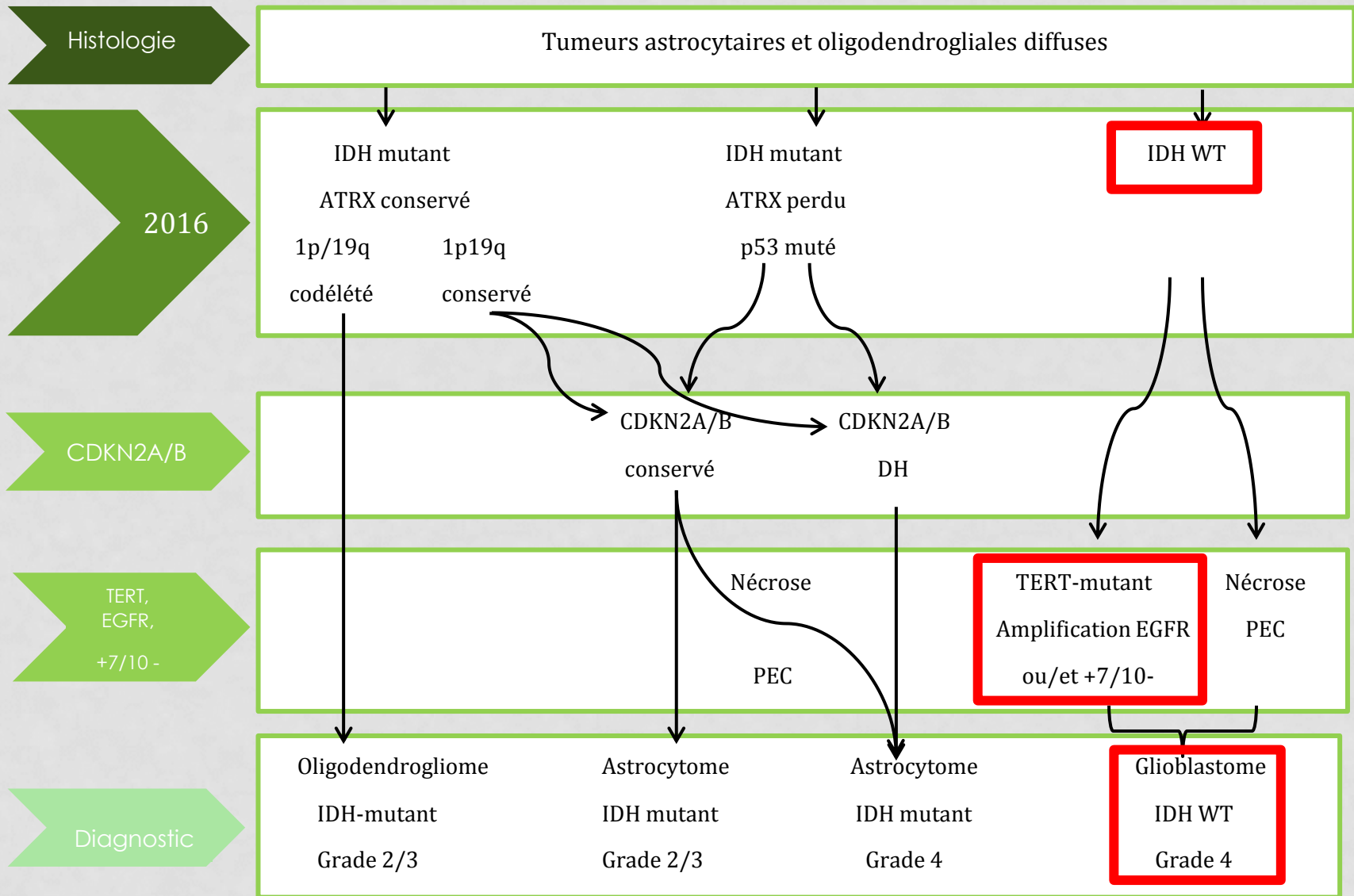




- **1 cas** : morphologie « oligo-like » mais IDH – (IHC)



- NGS : Absence de mutation minoritaire d'IDH.

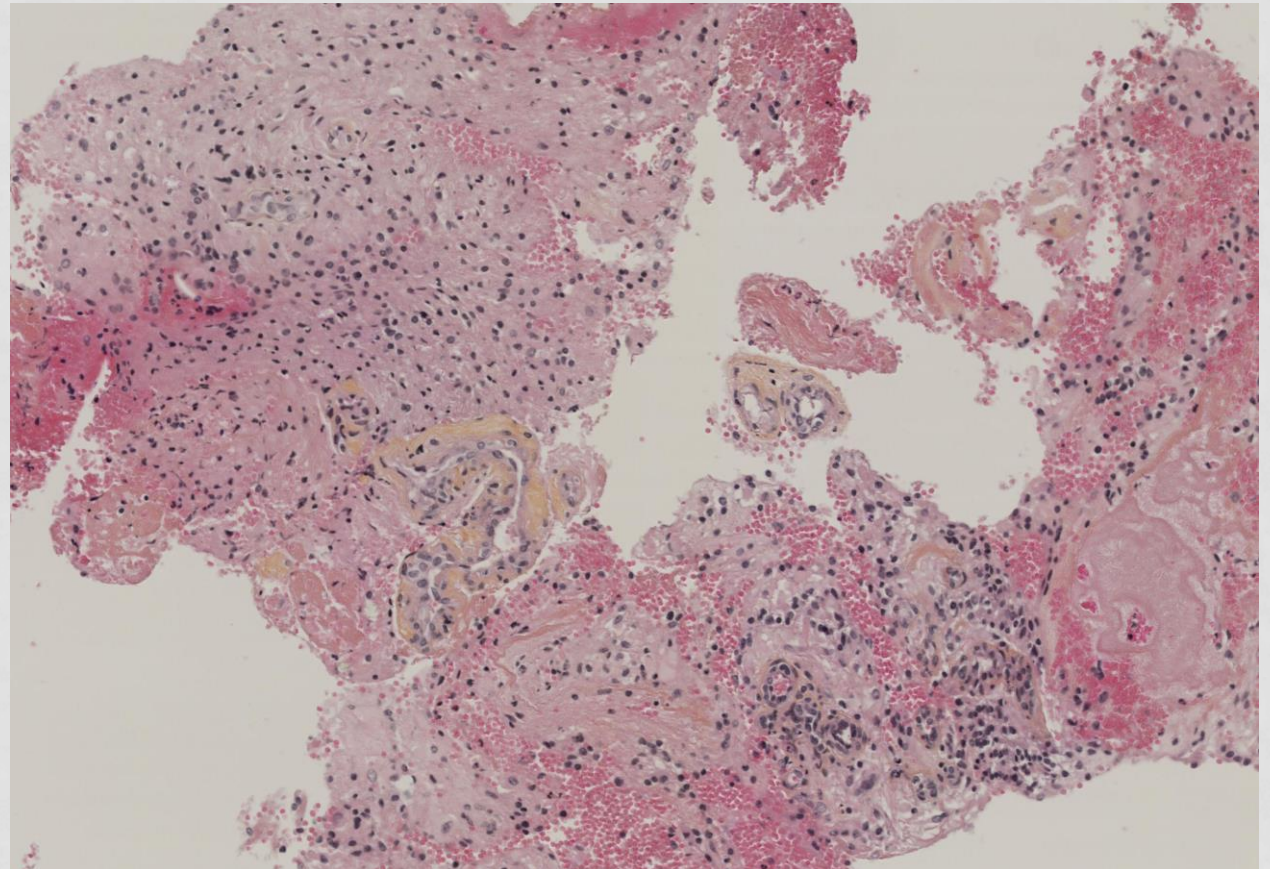


- **2 cas** tumeurs gliales de HG :
- ⇒ problème de diagnostic différentiel :

Localisation intracanaulaire

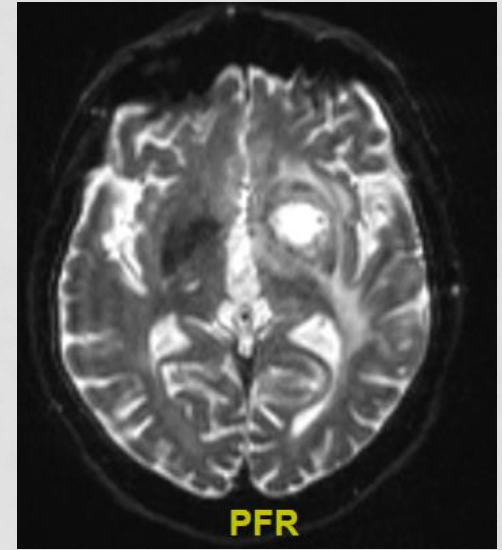
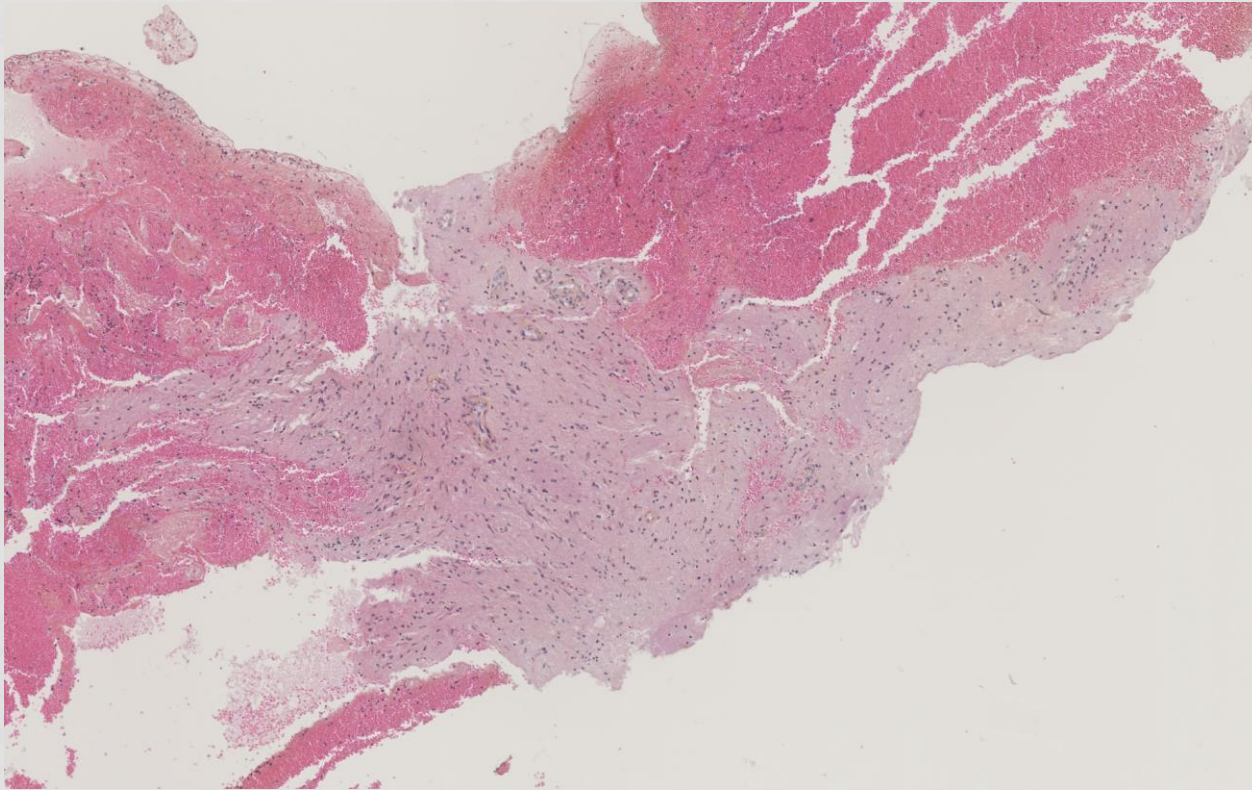


Gliome de la ligne médiane ? GB ?



- ⇒ NGS : mutation du promoteur de **TERT**. Absence de mutation H3-K27M.
- ⇒ **Glioblastome IDH WT**

- 1 cas : Tumoral vs réactionnel ?



Lésion d'allure
tumorale de HG en
imagerie

- NGS : mutation du promoteur de **TERT**
 - CGH : -
- ⇒ Diagnostic définitif : Gliome malin nécrosé

INTERET DIAGNOSTIC DU NGS

Phénotype astrocytaire
(8 cas)



45 %
(4 cas/9)

Phénotype oligo-
dendrogliale
(3 cas)



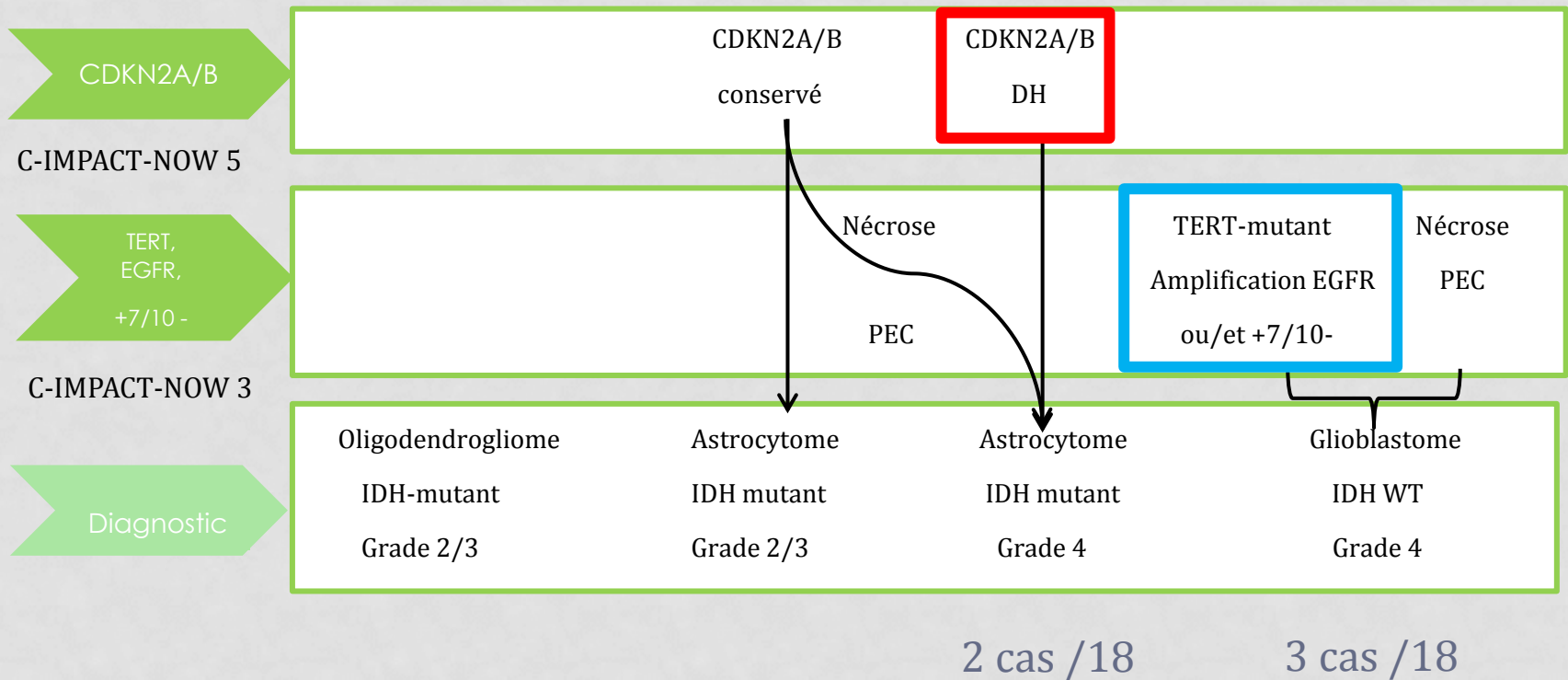
2^{ème} intention
après CGH

Phénotype difficile à
déterminer
(7 cas)



67 %
(4 cas/6)

INTERET THÉRAPEUTIQUE DU NGS



MERCI DE VOTRE ATTENTION

SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES CHU DIJON
PLATEFORME DE GÉNÉTIQUE DES CANCERS SOLIDES ET DES HÉMOPATHIES MALIGNES
CHU DIJON