



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs histopronostiques des gangliogliomes et astrocytomes
desmoplasiques infantiles**

*Mise en évidence de deux groupes pronostiques dans une cohorte nationale
multicentrique de 37 cas*

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2017 à 16h
au Pôle Formation

Par Romain PERBET

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON

Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Claude-Alain MAURAGE

Travail de l'Institut de Pathologie

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AFA	alcohol, formalin and acetic acid
AFAPE	alcohol, formalin and acetic acid fixed and paraffin-embedded
ATRT	Atypical teratoid rhabdoid tumor
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CNS	central nervous system
DIA	astrocytomes desmoplasiques infantiles
DIG	gangliogliomes desmoplasiques infantiles
ETMR	Embryonal tumour with multilayered rosettes
FFPE	formalin-fixed and paraffin-embedded
GENOP	Groupe d'étude en neuropathologie oncologique pédiatrique
GFAP	protéine gliofibrillaire acide
HPF	high-power fields
IHC	Immunohistochemistry
IRM/MRI	magnetic resonance imaging
NPCR	National Program of Cancer Registries
OMS	Organisation mondiale de la santé
OS	overall survival
PFS	survie sans progression
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SFCE	<i>Société française des cancers de l'enfant</i>

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Revue des cas de la littérature	6
I. Méthode de la revue	6
II. Résultats de la revue:	6
A. Données épidémiologiques	11
B. Données cliniques et radiologiques	12
C. Histopathologie, immunohistochimie et microscopie électronique	14
D. Hypothèses physiopathologiques	16
E. Biologie moléculaire et cytogénétique	18
F. Prise en charge et pronostic	19
Etude rétrospective d'une cohorte nationale française de 37 cas de DIG et de DIA.	23
Discussion	24
A. Apports et limites de notre étude	24
B. Données épidémiologiques et cliniques	24
C. Données de survie	25
D. Facteurs pronostiques	26
E. Analyse des cas de décès dans notre cohorte	27
F. Aspects histopathologiques	28
G. Utilité de l'immunohistochimie	29
H. Perspectives	29
Conclusion	30
Références bibliographiques	31

RESUME

Introduction.

Les gangliogliomes et astrocytomes desmoplastiques infantiles (DIG/DIA) sont des tumeurs cérébrales rares. Leurs facteurs pronostiques, notamment histopathologiques ne sont pas connus.

Matériels et méthodes.

Les cas de DIG/DIA diagnostiqués en France au cours des 20 dernières années ont été inclus dans cette étude rétrospective. Des analyses de survie étaient réalisées afin de déterminer l'impact de caractéristiques cliniques et histopathologiques sur la survie sans progression (PFS).

Les critères histopathologiques suivants étaient répertoriés : nécrose (présence vs. absence), prolifération microvasculaire (présence vs. absence), compte mitotique, hyperdensité cellulaire (proportion de surface), composante neuroépithéliale peu différenciée (proportion de surface), desmoplasie (proportion de surface), index Ki-67, index olig2, immunoréactivité pour les marqueurs neuronaux (synaptophysine, chromogranine, neurofilaments; présence vs. absence).

Résultats.

37 patients ont été inclus. Les seules caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques constamment présentes étaient la desmoplasie et la différenciation gliale ou glioneuronale.

La survie globale à et la PFS à 5 ans étaient respectivement de 93 et 72% (suivi médian de 57 mois). Quatre patients sont décédés de la maladie et 13 ont rechuté. La résection chirurgicale totale n'était pas associée à une meilleure PFS ($p = 0.88$). Un compte mitotique élevé (HR= 1.189; $p < 0.001$), un index Ki-67 élevé (HR= 1.056; $p = 0.005$), une hyperdensité cellulaire (HR= 1.017; $p = 0.019$), une composante neuroépithéliale faiblement différenciée (HR= 1.042; $p = 0.039$) étaient associés à une PFS moindre.

Discussion/Conclusion.

Les DIG/DIA peuvent avoir des caractéristiques histopathologiques pouvant mimer des tumeurs neuroépithéliales de haut grade. L'analyse de critères histopathologiques pertinents et reproductibles et de l'index Ki-67 pourrait être intéressante pour prédire la rechute.

INTRODUCTION GENERALE

Les gangliogliomes desmoplasiques infantiles (DIG) et astrocytomes desmoplasiques infantiles (DIA) sont des tumeurs cérébrales rares, dont les aspects cliniques, radiologiques et histopathologiques sont inhabituels. Le jeune âge de découverte et la grande taille de ces tumeurs, pouvant dépasser 10 cm de grand axe (occupant alors près de la moitié du volume crânien), contrastent avec un état général parfois conservé. Les aspects histopathologiques variés avec des aspects parfois agressifs, tranchent avec le relatif respect du parenchyme cérébral et déroutent le Pathologiste. En outre, l'évolution, souvent favorable, continue d'étonner.

Les tumeurs cérébrales de l'enfant forment un groupe d'environ 70 tumeurs reclassées ces 25 dernières années grâce à leurs caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques. Actuellement, les techniques moléculaires et de méthylome permettent de distinguer la majorité de ces entités de manière robuste. On distingue les tumeurs neuroépithéliales, embryonnaires, germinales, méningées, des gaines des nerfs périphériques et les tumeurs dites « de la région sellaire ». Parmi les tumeurs neuroépithéliales, on trouve principalement les gliomes (infiltrants ou diffus), les tumeurs épendymaires, les tumeurs glioneuronales, les tumeurs du parenchyme pinéal et les tumeurs des plexus choroïdes.

Les DIG/DIA sont des tumeurs glioneuronales. Elles sont si rares que leur incidence n'est pas connue puisqu'elles sont regroupées avec d'autres tumeurs dans les études de grandes cohortes comme le CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry of the United States*). Dans cette cohorte, elles font partie du groupe hétérogène des tumeurs glioneuronales ([Figures 1 et 2](#)). L'incidence des DIG/DIA a été estimée à partir de plusieurs petites cohortes. Ces tumeurs représenteraient 0,3% des tumeurs cérébrales tout âge confondu (1), 1,25% des tumeurs cérébrales de l'enfant (2) et de 1,3 à 15,8% des tumeurs cérébrales du nourrisson ([Figure 3](#)) (3,4).

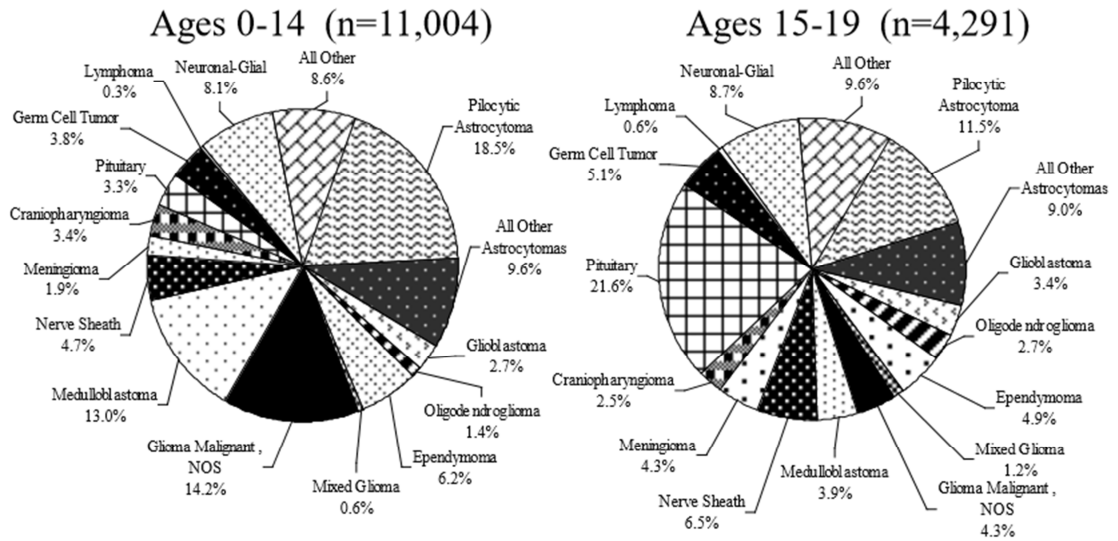


Figure 1 : Répartition des tumeurs cérébrales primitives de l'enfant selon leur type histologique et l'âge des patients ; données du registre américain des tumeurs cérébrales (CBTRUS) recueillies de 2004 à 2007.

	Age At Diagnosis							
	0-4		5-9		10-14		15-19	
	Rate	95% C.I.	Rate	95% C.I.	Rate	95% C.I.	Rate	95% C.I.
Tumors of Neuroepithelial Tissue	4.39	(4.25-4.54)	3.54	(3.41-3.68)	3.01	(2.89-3.13)	2.71	(2.60-2.83)
Pilocytic astrocytoma	0.89	(0.83-0.96)	0.89	(0.82-0.96)	0.83	(0.77-0.90)	0.61	(0.56-0.67)
Protoplasmic & fibrillary astrocytoma	0.04	(0.03-0.05)	0.05	(0.03-0.07)	0.06	(0.04-0.07)	0.05	(0.04-0.07)
Anaplastic astrocytoma	0.06	(0.04-0.07)	0.08	(0.06-0.11)	0.09	(0.07-0.12)	0.10	(0.08-0.12)
Unique astrocytoma variants	0.06	(0.04-0.08)	0.10	(0.08-0.13)	0.14	(0.11-0.17)	0.13	(0.10-0.15)
Astrocytoma, NOS	0.27	(0.23-0.31)	0.20	(0.17-0.23)	0.21	(0.18-0.25)	0.21	(0.18-0.24)
Glioblastoma	0.09	(0.07-0.11)	0.14	(0.11-0.17)	0.15	(0.12-0.18)	0.18	(0.15-0.21)
Oligodendroglioma	0.04	(0.03-0.05)	0.04	(0.03-0.06)	0.07	(0.05-0.09)	0.11	(0.09-0.14)
Anaplastic oligodendroglioma	-	-	-	-	-	-	0.03	(0.02-0.05)
Ependymoma/anaplastic ependymoma	0.41	(0.37-0.46)	0.23	(0.20-0.26)	0.17	(0.14-0.20)	0.18	(0.15-0.21)
Ependymoma variants	-	-	-	-	-	-	0.08	(0.06-0.10)
Mixed glioma	0.03	(0.02-0.04)	0.02	(0.01-0.04)	0.03	(0.02-0.05)	0.05	(0.04-0.07)
Glioma malignant, NOS	0.86	(0.79-0.92)	0.77	(0.70-0.83)	0.39	(0.35-0.44)	0.23	(0.20-0.26)
Choroid plexus	0.24	(0.21-0.28)	0.04	(0.03-0.06)	0.04	(0.03-0.05)	0.04	(0.02-0.05)
Neuroepithelial	-	-	-	-	-	-	-	-
Non-malignant and malignant neuronal/glial	0.39	(0.35-0.44)	0.33	(0.29-0.37)	0.43	(0.38-0.48)	0.46	(0.41-0.51)
Pineal parenchymal	0.06	(0.04-0.07)	0.04	(0.03-0.06)	0.03	(0.02-0.05)	0.04	(0.02-0.05)
Embryonal/primitive/medulloblastoma	0.96	(0.89-1.03)	0.57	(0.51-0.62)	0.31	(0.27-0.35)	0.22	(0.18-0.25)
Tumors of Cranial and Spinal Nerves	0.24	(0.21-0.28)	0.20	(0.17-0.23)	0.22	(0.19-0.26)	0.35	(0.31-0.39)
Nerve sheath, non-malignant and malignant	0.24	(0.21-0.28)	0.20	(0.17-0.23)	0.22	(0.19-0.26)	0.35	(0.31-0.39)
Tumors of Meninges	0.12	(0.10-0.14)	0.09	(0.07-0.11)	0.18	(0.15-0.21)	0.34	(0.30-0.38)
Meningioma	0.08	(0.06-0.10)	0.06	(0.05-0.08)	0.12	(0.10-0.15)	0.23	(0.20-0.26)
Other mesenchymal, non-malignant and malignant	-	-	-	-	-	-	0.03	(0.02-0.04)
Hemangioblastoma	-	-	-	-	-	-	0.09	(0.07-0.11)
Lymphomas and Hemopoietic Neoplasms	-	-	-	-	-	-	0.03	(0.02-0.05)
Germ Cell Tumors and Cysts	0.13	(0.11-0.16)	0.12	(0.10-0.15)	0.28	(0.25-0.32)	0.27	(0.23-0.31)
Tumors of Sellar Region	0.14	(0.12-0.17)	0.32	(0.28-0.36)	0.47	(0.42-0.52)	1.27	(1.19-1.35)
Pituitary	0.03	(0.02-0.05)	0.11	(0.09-0.14)	0.31	(0.27-0.35)	1.14	(1.07-1.22)
Craniopharyngioma	0.11	(0.09-0.14)	0.21	(0.18-0.24)	0.16	(0.13-0.19)	0.13	(0.11-0.16)
Local Extensions from Regional Tumors	-	-	-	-	-	-	-	-
Unclassified Tumors	0.20	(0.17-0.24)	0.17	(0.15-0.21)	0.22	(0.19-0.26)	0.30	(0.26-0.34)
Hemangioma	0.04	(0.03-0.06)	0.03	(0.02-0.04)	0.06	(0.04-0.08)	0.09	(0.07-0.11)
Neoplasm, unspecified	0.15	(0.13-0.18)	0.14	(0.12-0.17)	0.15	(0.13-0.18)	0.21	(0.18-0.24)
TOTAL^p	5.25	(5.09-5.41)	4.45	(4.30-4.60)	4.41	(4.26-4.56)	5.28	(5.12-5.44)

^aRates are per 100,000 person years.
^bAge adjusted to the 2000 U.S. standard population.
^cRefers to all brain tumors including histologies not presented in this table.
^dCounts are not presented when fewer than 16 cases were reported for the specific histology category. The suppressed cases are included in the counts for totals.

Figure 2 : Incidence relative des tumeurs primitives (malignes et non malignes) cérébrales et du système nerveux central, selon l'âge au diagnostic et le type histologique ; données du National Program of Cancer Registries (NPCR) et du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) group (2004-2006).

A		B	
Diagnosis	No. of patients	Tumour type	Number of cases
Supratentorial tumors			
Optic chiasm pilocytic astrocytoma	6	Low grade astrocytoma	10
Superficial brain astrocytoma attached to dura mater	6	Malignant astrocytoma (grades III & IV)	9
Choroid plexus papilloma	4	Ependymoma	6
Glioblastoma	3	Medulloblastoma/PNET	13
Ependymoma	2	Choroid plexus papilloma	6
Primitive neuroectodermal tumor with ependymal and glial differentiation	2	Choroid plexus carcinoma	2
Craniopharyngioma	1	Teratoma	5
Capillary hemangioma of leptomeningeal origin	1	DNET	4
Malignant choroid plexus papilloma	1	Hamartoma	1
Teratoma	1	Foetal rhabdomyoma	1
Brain fibrillary astrocytoma	1	Craniopharyngioma	1
Meningeal fibrosarcoma	1	Desmoplastic ganglioglioma	1
Infratentorial tumors		Unconfirmed	16
Medulloblastoma	5	Total	75
Primitive neuroectodermal tumor with ependymal and glial differentiation	2		
Cerebellar fibrillary astrocytoma	1		
Neuroectodermal tumor associated with rhabdoid kidney tumor	1		
Total	38		

Figure 3 : Diagnostics histopathologiques portés chez les nourrissons de moins d'un an ayant présenté une tumeur cérébrale de janvier 1976 à décembre 1982 (Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires) **(A)** et de 1982 à 1991 (Department of Neurosurgery, Great Ormond Street Hospital for Children, London) **(B)**. D'après Zuccaro *et al.* (A) (3) et Kane *et al.* (B) (4).

La première description de DIG/DIA a été publiée par Bailey en 1945 (5) avec une série de trois tumeurs pédiatriques de la dure-mère nommées fibrosarcomes dont deux correspondent probablement à des DIG ou à des DIA. Cette nouvelle entité a ensuite été individualisée par Taruto *et al.* en 1985 (2). Il a décrit 5 volumineuses tumeurs supratentorielles chez des nourrissons âgés de 1,5 à 9 mois, nommées «astrocytomes superficiels attachés à la dure-mère». Volumineuses, kystiques et charnues ; elles envahissaient la dure-mère et infiltraient les espaces de Virchow-Robin mais étaient bien limitées vis-à-vis du parenchyme cérébral adjacent. D'un point de vue histopathologique, toutes ces tumeurs avaient un réseau réticulinique dense. Leur caractère glial était établi grâce à leur immunoréactivité pour la protéine gliofibrillaire acide (GFAP), seul marqueur glial disponible en 1985. La composante majoritaire était fasciculée et/ou storiforme et les cellules étaient fusiformes, entrapées dans une trame réticulinique dense. Certaines tumeurs comportaient des cellules volumineuses ou gemistocytiques. Il y avait peu de mitoses et pas de nécrose. En 1987, VandenBerg SR *et al.* ont mis en évidence la présence de cellules avec différenciation neuronale et décrivent pour la première fois le «gangliogliome desmoplasique infantile» (DIG) (6). L'astrocytome

desmoplasique infantile (DIA) a été reconnu par l'OMS en 1993 comme une tumeur de grade I (7).

Depuis les descriptions initiales de Taruto et VandenBerg, seuls des cas isolés et courtes séries de cas ont été publiés. Les données bibliographiques sont donc très morcelées et il n'y a pas de synthèse des cas rapportés depuis 1985. Pour cette raison, la structure de cette thèse n'est pas conventionnelle.

La première partie, introductive, présente une revue exhaustive des cas de la littérature ([Tableau 1](#)) dont la synthèse a été possible grâce à l'extraction de données pertinentes et la réalisation d'analyses statistiques complémentaires. La seconde partie, sous forme d'article, présente l'analyse de notre cohorte nationale. Dans le chapitre de discussion, les données de la littérature et de la cohorte nationale sont confrontées.

REVUE DES CAS DE LA LITTÉRATURE

I. Méthode de la revue

La revue des cas présentée dans ce travail reprend l'ensemble des cas ou séries de cas originaux, répertoriés dans la base de données bibliographiques MEDLINE, identifiés grâce au moteur de recherche Pubmed en utilisant pour critère de recherche «infantile desmoplastic gangliogliomas OR infantile desmoplastic astrocytomasomas». Sur les 148 articles recensés, 57 correspondaient à des descriptions de cas originaux en langue anglaise permettant de répertorier 161 cas de DIG/DIA chez des patients âgés de 0 à 59 ans. La survie a été estimée avec la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des survies à l'aide du test du LogRank. Les comparaisons de moyenne ont été faites avec le test t de Student. Les analyses statistiques étaient bilatérales et considérées comme significatives pour un $p < 0,05$.

II. Résultats de la revue:

Les principales informations de la revue des cas de la littérature sont présentées dans le [tableau 1](#) pour les cas dont l'âge de découverte était \leq 24mois et dans le [tableau 2](#) si l'âge de survenue était $>$ 24mois.

Tableau 1 : revue des cas de 0 à 24 mois

N°	Age au diagnos-tic (mois)	Sexe	Localisation F: frontal P: pariétal T: temporal O: occipital	Taille (mm)	Anaplasie N : nécrose ;	Contingent embryonnaire	Cellules ganglionnaires	Mutation <i>BRAF</i>	Exérèse complète	Récidive	Statut aux dernières nouvelles V : vivant D : décédé	Traitement adjuvant RX : radiothérapie; C : chimiothérapie	Durée de suivie	Année de publication	Ref.
1	6	F	FP	100 à 130	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	RX	X	1984	(2)
2	6	F	F	100 à 130	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	RX	X	1984	(2)
3	6	M	FP	100 à 130	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	RX/C	X	1984	(2)
4	1,5	M	FPT	100 à 130	Non	X	Non	X	Non	X	Post op	Non	X	1984	(2)
5	7	M	FP	100 à 130	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	RX	X	1984	(2)
6	9	F	FP	100 à 130	Non	X	Non	X	Oui	Non	Non	Non	X	1987	(2)
7	3	F	FP	X	N	Oui	Oui	X	X	X	Non	RX	3.5 ans	1987	(6)
8	9	M	FP	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Oui	Non	X	1987	(6)
9	3	M	FP	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Non	RX	14 ans	1987	(6)
10	10	M	P	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Non	RX	10.5 ans	1987	(6)
11	18	M	FP	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Non	RX	10.5 ans	1987	(6)
12	2	F	TPO	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Non	RX	4.2 ans	1987	(6)
13	3	M	FP	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Non	Non	2.7 ans	1987	(6)
14	4	F	FP	X	Non	Oui	Oui	X	X	X	Oui	RX/C	1.5 ans	1987	(6)
15	11	M	P	X	Non	Oui	Non	X	X	X	Oui	Non	0	1987	(6)
16	4	M	FP	X	Non	Oui	Non	X	X	X	Oui	RX	0,2 ans	1987	(6)
17	3	M	FP	X	Non	Non	Non	X	X	X	X	Non	0,2 ans	1987	(6)
18	6,5	F	FP	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	14 mois	1990	(8)
19	10	F	OF	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	8 mois	1990	(9)
20	4,5	F	TP	45	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	18 mois	1992	(10)
21	14	M	P	30	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	14 mois	1992	(10)
22	6	F	TPO	85	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	C	3 ans	1992	(11)
23	6	M	TP	70	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	12,5 ans	1992	(11)
24	2	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
25	18	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
26	10	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
27	10	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
28	6	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
29	6	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
30	6	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
31	6	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
32	6	F	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
33	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
34	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
35	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
36	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
37	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
38	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
39	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)

N°	Age au diagnostic (mois)	Sexe	Localisation F: frontal P: pariétal T: temporal O: occipital	Taille (mm)	Anaplasie N : nécrose ;	Contingent embryonnaire	Cellules ganglionnaires	Mutation <i>BRAF</i>	Exérèse complète	Récidive	Statut aux dernières nouvelles V : vivant D : décédé	Traitement adjuvant RX : radiothérapie; C : chimiothérapie	Durée de suivi	Année de publication	Ref.
40	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
41	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
42	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
43	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
44	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
45	6	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1993	(1)
46	5	M	O P	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	RX	13 ans	1993	(12)
47	14	M	F P	X	X	X	Oui	X	Non	Non	Non	RX	18 mois	1993	(13)
48	6	M	T	X	Non	Oui	Non	X	X	X	X	X	X	1994	(14)
49	5	M	F	70	Oui	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	C	36 mois	1994	(15)
50	8	M	X	X	X	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	C	42 mois	1994	(15)
51	4	M	X	X	Oui	Oui	Oui	X	Non	Non	Non	C	5 ans	1994	(15)
52	7	M	O	120	Non	X	X	X	Non	Non	Oui	C	4 ans	1994	(15)
53	8	F	O F	X	X	Non	Non	X	Non	Non	Non	C	18 mois	1996	(16)
54	4	M	Supra-sellaire	60	Non	Oui	Non	X	Oui	Oui	Non	Non	38 mois	1997	(17)
55	9	M	F T P	90	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	24 mois	1998	(18)
56	7	F	F P	X	Non	Oui	Oui	X	Non	Non	Non	Non	1 an	2001	(19)
57	4	F	F P	X	Non	X	Non	X	Oui	Non	Non	Non	11 mois	2002	(20)
58	7	M	F T	X	Non	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	8 mois	2002	(20)
59	12	M	F P	X	Non	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	3 mois	2002	(20)
60	24	F	F T P O	X	Oui	Oui	Oui	X	Non	Oui	Oui	Non	11 mois	2002	(21)
61	2	F	F T	X	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	18 mois	2002	(22)
62	6	M	P T	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	4 ans	2002	(22)
63	9	F	T P	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	12 mois	2002	(22)
64	4	F	F	X	X	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	111 mois	2002	(23)
65	2	F	F T P	X	X	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	98 mois	2002	(23)
66	5	F	F T P	X	X	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	78 mois	2002	(23)
67	3	F	F T P	X	X	X	Non	X	Oui	Non	Non	Non	51 mois	2002	(23)
68	2	F	P O	90	X	X	X	X	Non	Oui	Non	C	30 mois	2003	(24)
69	9	M	P O	X	X	X	X	X	Non	Non	Non	Non	12 ans	2003	(24)
70	9	F	X	X	X	X	X	X	Non	Non	Non	Non	10 ans	2003	(25)
71	6	M	X	X	X	X	X	X	Non	Non	Non	Non	7 mois	2003	(25)
72	24	F	P O	X	Non	Oui	Oui	X	Non	Non	Non	Non	3 mois	2003	(26)
73	3	F	F T P O	X	Non	Oui	Oui	X	Non	Non	Non	Non	4 ans	2003	(26)
74	24	F	P O	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	3 ans	2003	(26)
75	18	M	F P O	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	6 mois	2004	(27)
76	9	F	F	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	X	X	X	X	2004	(28)
77	10	F	T P	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	24 mois	2004	(28)
78	3	M	F P O	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Oui	Non	C	8 mois	2005	(29)
79	4	M	Supra-sellaire	X	Non	Oui	Oui	X	Non	Oui	Oui	Non	1 mois	2005	(29)

N°	Age au diagnos-tic (mois)	Sexe	Localisation F: frontal P: pariétal T: temporal O: occipital	Taille (mm)	Anaplasie N : nécrose ;	Contingent embryonnaire	Cellules ganglionnaires	Mutation <i>BRAF</i>	Exérèse complète	Récidive	Statut aux dernières nouvelles V : vivant D : décédé	Traitement adjuvant RX : radiothérapie; C : chimiothérapie	Durée de suivie	Année de publication	Ref.
80	4	X	FP	72	Non	Oui	Oui	X	Non	Non	Non	Non	32 mois	2005	(30)
81	10	M	FP	X	X	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	3,5 ans	2006	(31)
82	6	M	TP	X	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	10 mois	2006	(32)
83	7	M	F	55	X	X	X	X	Oui	Non	Non	Non	120 mois	2007	(33)
84	5	M	X	X	X	X	X	X	Non	Non	Non	Non	24 mois	2007	(33)
85	6	M	O	40	X	X	X	X	Oui	Non	Non	Non	7 mois	2007	(33)
86	7	M	FTP O	X	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	3 ans	2008	(34)
87	4	F	FTP O	X	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	7 ans	2008	(34)
88	7	M	FP	X	Oui	Oui	Oui	X	Oui	Oui	Oui	C	9 mois	2008	(35)
89	6	M	F	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	X	2009	(36)
90	3	X	T	X	X	X	Oui	X	Non	Non	Non	Non	6 mois	2010	(37)
91	10	F	F	X	X	X	Oui	WT (4)	X	X	X	X	X	2010	(38)
92	15	F	T	X	X	X	Oui	V600E (4)	X	X	X	X	X	2010	(38)
93	22	F	F	X	Non	Oui	Non	X	Oui	Oui	Non	Non	10 ans	2011	(39)
94	24	F	TP	60	Non	Non	Oui	X	Oui	Oui	Non	RX / C	12 ans	2011	(40)
95	0,2	M	X	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	X	X	X	X	2012	(41)
96	2	M	FTP O	X	X	X	Non	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
97	24	M	Ventricule	X	X	X	Non	V600E (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
98	8	F	P	X	X	X	Non	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
99	3	F	F	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
100	3	M	FT	X	X	X	Non	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
101	12	F	FTP O	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
102	7	F	T	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
103	7	M	Péri-ventriculaire	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
104	5	F	TP	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
105	5	M	T	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
106	12	F	T	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
107	24	F	O	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
108	7	M	Hémisphérique	X	X	X	Oui	WT (1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
109	8	M	O	X	X	X	Oui	WT(1)	X	X	X	X	X	2013	(42)
110	9	m	T	X	Non	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	6 mois	2014	(43)
111	2	M	FTP O	X	Non	Non	Oui	X	Non	Oui	Oui	C	9 ans	2014	(44)
112	1	M	T	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
113	2	M	FT P O	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
114	3	F	Fosse postérieure	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
115	4	F	T	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
116	4	M	Supra-sellaire	X	X	X	Non	V600E (1 et 2)	X	X	X	X	X	2014	(45)

N°	Age au diagnostique (mois)	Sexe	Localisation F: frontal P: pariétal T: temporal O: occipital	Taille (mm)	Anaplasie N : nécrose ;	Contingent embryonnaire	Cellules ganglionnaires	Mutation <i>BRAF</i>	Exérèse complète	Récidive	Statut aux dernières nouvelles V : vivant D : décédé	Traitement adjuvant RX : radiothérapie; C : chimiothérapie	Durée de suivi	Année de publication	Ref.
117	6	F	TP	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
118	6	M	FTPO	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
119	6	F	T	X	X	X	Oui	V600E (1 et 2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
120	7	M	P	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
121	8	M	F	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
122	8	M	F	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
123	9	F	F	X	X	X	Non	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
124	9	M	F	X	X	X	Oui	WT (1 et 2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
125	10	M	O	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
126	12	F	FTPO	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
127	12	F	FTPO	X	X	X	Oui	WT (1 et 2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
128	17	F	FP	X	X	X	Oui	WT (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
129	18	M	F	X	X	X	X	X	Non	Non	Oui	X	18	2016	(46)
130	3	F	PO	X	Non	Oui	Non	WT (1)	Oui	Non	Non	Non	9 mois	2016	(47)
131	1	M	F	X	Non	Oui	Non	WT (1)	Non	Non	Non	Non	93 mois	2016	(47)
132	11	F	PO	X	Non	Oui	Non	WT (1)	Oui	Oui	Non	C	195 mois	2016	(47)
133	7	M	FPTO	X	Non	Oui	Oui	WT (1 et 5)	Oui	Non	Non	C	8 mois	2016	(47)
134	3	M	T	X	Non	Oui	Oui	WT (1)	Oui	Non	Non	Non	36 mois	2016	(47)
135	12	M	FPTO	X	Non	Oui	Oui	V600D (5)	Oui	Non	Non	Non	9 mois	2016	(47)
136	X	F	FPT	110	Non	X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	6 mois	2016	(48)
137	13	F	F	72	Non	X	Oui	X	X	X	X	X	X	2016	(49)
138	6	M	F	87	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	Non	3 ans	2016	(49)
139	2	M	T	42	Non	X	Non	X	X	X	X	X	X	2016	(49)
140	4	M	T	62	Non	X	Non	X	Non	Non	Non	C	6 ans	2016	(49)

(1)=pyroséquençage codon 600 ; (2)=immunohistochimie ; (3)=PCR quantitative ;

(4)= séquençage Sanger ; (5)=séquençage de nouvelle génération

X : donnée manquante ou indisponible

Tableau 2 : Revue des cas de plus de 24 mois

N°	Age au diagnostic (ans)	Sexe	Localisation F: frontal P: pariétal T: temporal O: occipital	Taille (mm)	Anaplasie N : nécrose ; PEC : Prolifération endothélio- capillaire)	Contingent embryonnaire	Cellules ganglionnaires	Mutation <i>BRAF</i>	Exérèse complète	Récidive	Statut aux dernières nouvelles V : vivant D : décédé	Traitement adjuvant RX : radiothérapie; C : chimiothérapie	Durée de suivie	Année de publication	Ref.
141	2	M	O	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	X	1992	(50)
142	3	F	Thalamus	80	Non	Oui	Oui	X	Non	non	Oui	RX / C	29 mois	2005	(51)
143	5	M	O	X	X	X	Oui	WT (1), V600E (2)	X	X	X	X	X	2014	(45)
144	5	M	T ₁ Multifocale	X	Non	Oui	Non	V600E	Non	Oui	Non	C	3 ans	2010	(52)
145	6	M	X	17	Non	Non	Non	X	Oui	Non	Non	Non	54 mois	2005	(51)
146	6	F	FP	X	Non	Non	Oui	X	Non	Non	Non	RX	9 mois	2002	(22)
147	6	M	T	20	X	X	X	X	Oui	Non	Non	Non	16 mois	2007	(33)
148	7	M	TP	X	X	X	Oui	X	Oui	X	X	X	X	2006	(53)
149	7	M	Ligne médiane	45	Non	Non	Non	V600E (3)	Oui	Oui	Non	RX/C	X	2014	(54)
150	7	M	T	X	Non	X	Oui	X	Non	Oui	Non	RX	2 ans	2009	(55)
151	8	M	T	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	5 ans	2013	(56)
152	8	M	TP	35	X	X	Oui	X	Oui	X	X	X	X	2006	(53)
153	8	M	O	71		X	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	2 ans	2009	(55)
154	10	M	F	30	Non	Oui	Non	X	Oui	Non	Non	Non	3	2005	(51)
155	11	F	FO	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	13	2005	(57)
156	14	M	PO	X	X	Non	Oui	X	Oui	X	X	X	X	2005	(58)
157	15	M	PO	X	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	X	1992	(58)
158	19	M	T	X	Non	Non	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	X	2011	(59)
159	19	M	PT	X	X	X	Oui	X	X	X	X	X	X	2000	(60)
160	35	M	F	30	X	X	X	X	Oui	Non	Non	Non	94 mois	2007	(33)
161	59	F	F	48	Non	Oui	Oui	X	Oui	Non	Non	Non	6 mois	2011	(61)

(1)=pyroséquençage codon 600 ; (2)=IHC ; (3)=QPCR ; (4)=Sanger ; (5)=NGS

A. Données épidémiologiques

Dans cette revue de cas, le ratio Garçon/Fille était de 1,48 et l'âge médian de 6,5 mois [4,7-12,0] (médiane [IQR]). La répartition des cas selon les âges est représentée dans les [Figures 4 et 5](#). Quatre cas ont été décrits chez l'adulte. Le patient le plus âgé avait 59 ans. De localisation presque exclusivement supratentorielle (une seule tumeur était infratentorielle (42)), elles comprimaient dans la grande majorité des cas un ou deux lobes et étaient plus fréquemment de localisation pariétale et frontale ([Tableau 3](#)). Dans 5 cas, des métastases cérébrales et/ou médullaires (17,21,29,62) ou des tumeurs multiples (33) ont été décrites.

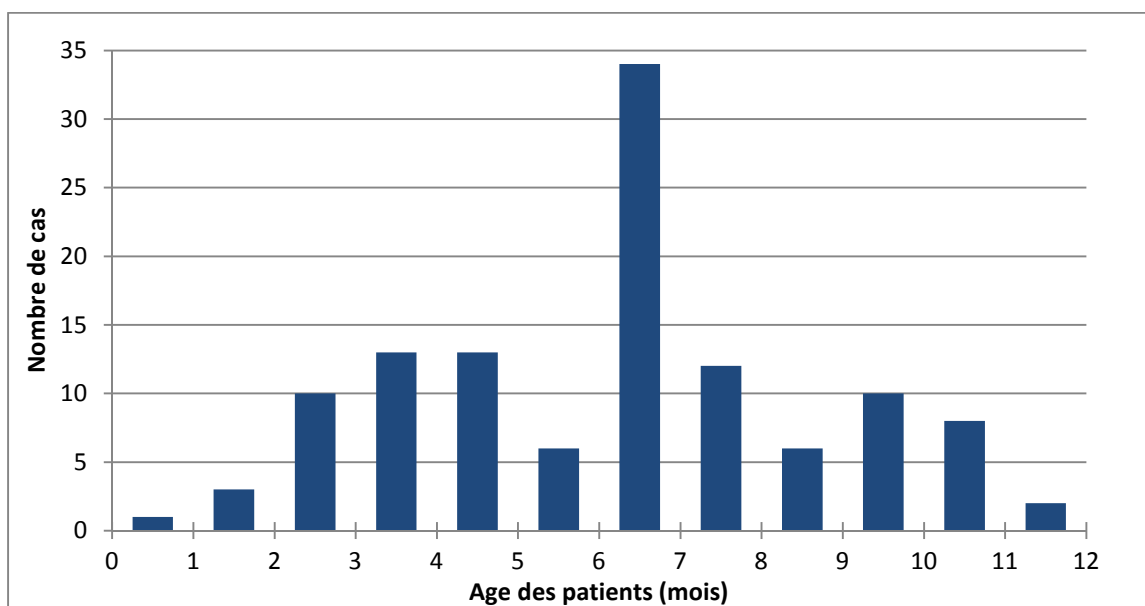


Figure 4 : Répartition des cas selon les âges (0 à 12 mois).

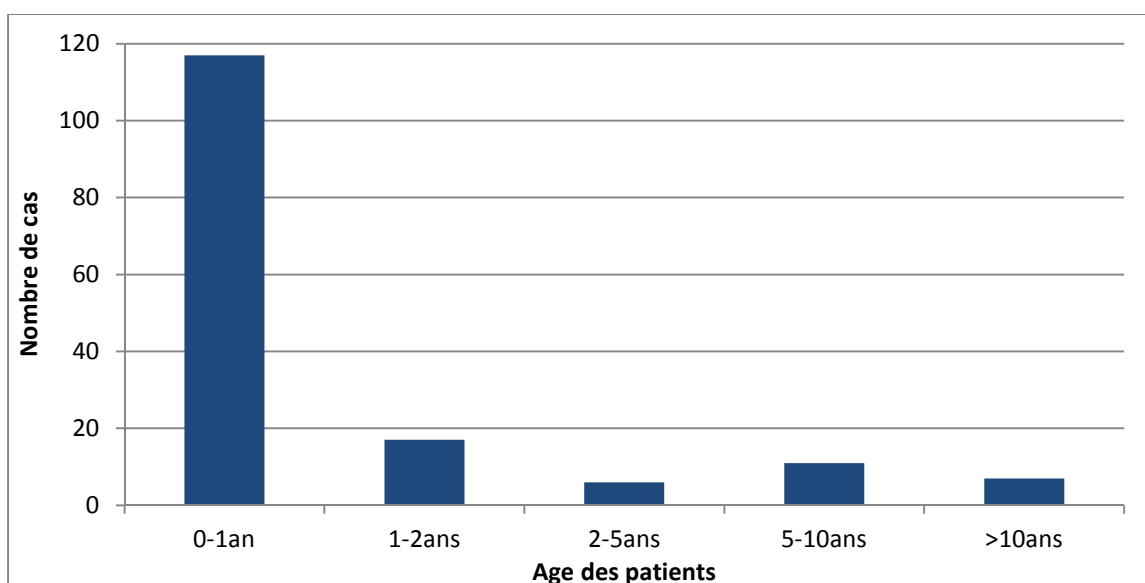


Figure 5 : Répartition des cas selon les âges sur l'ensemble des cas rapportés.

B. Données cliniques et radiologiques

La taille des tumeurs répertoriées variait de 1,7 à 13 cm ; il s'agissait fréquemment de tumeurs volumineuses ; la médiane du grand axe était de 7 cm [4,4 ; 9,2] (médiane, [IQR]). Leur localisation est répertoriée dans les [tableaux 3 et 4](#).

Tableau 3 : Localisations des DIG/DIA (sur 129 cas répertoriés).

Région atteinte	Pariétale	Temporale	Frontale	Occipitale	Autre
% (n)	53,8 (70)	42,3 (55)	53,8 (70)	28,4(37)	Ventriculaire (1) Fosse- postérieure (1) Suprasellaire (3) Thalamus (1) Ligne médiane (1)

Tableau 4 : Nombre de lobes atteints (sur 129 cas répertoriés).

Nombre de lobes atteints	1	2	3	4	Autre
% (n)	38,8 (50)	37,2 (48)	8,5 (11)	10,1 (13)	5,4 (7)

Les signes de révélation étaient essentiellement une augmentation du périmètre crânien, parfois associée à une déformation du crâne, une épilepsie partielle, parfois secondairement généralisée, des signes d'hypertension intracrânienne, et des signes neurologiques focaux variés, dépendants de la localisation tumorale.

Lorsque l'IRM était décrite, il s'agissait principalement de tumeurs bien limitées, comportant un contact méningé, pas de contact ventriculaire, comprimant le parenchyme cérébral, induisant un effet de masse avec déviation des structures médianes. L'œdème du parenchyme cérébral au contact de la tumeur était absent ou modéré. Ces tumeurs comportaient le plus souvent de larges zones kystiques centrales en hyposignal T1, hypersignal T2 et des zones charnues périphériques en iso-signal T1 et T2 avec réhaussement après injection de gadolinium. Dans de rares cas, les zones kystiques étaient peu abondantes ou absentes ([Figures 6 et 7](#)) (63).

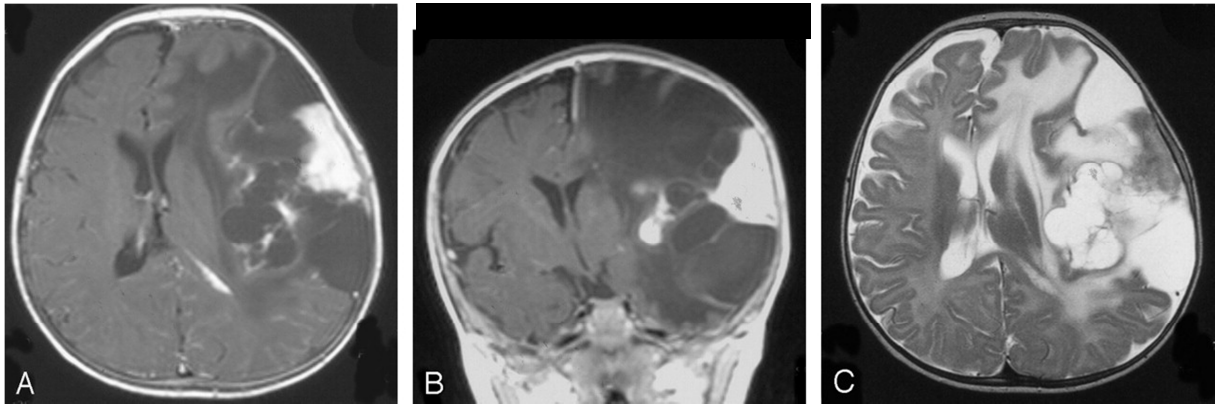


Figure 6 : Coupe axiale T1 après injection de gadolinium (A), coronale T1 après injection de gadolinium (B), axiale T2 (C). Ces images IRM montrent une large tumeur supratentorielle avec zone charnue périphérique et zone profonde kystique. La portion charnue périphérique se rehausse après injection de gadolinium (A et B). Elle est associée à un épaississement méningé se rehaussant également après injection. A noter, l'effet de masse majeur avec déviation de la ligne médiane. D'après Tréhan *et al.* (62).

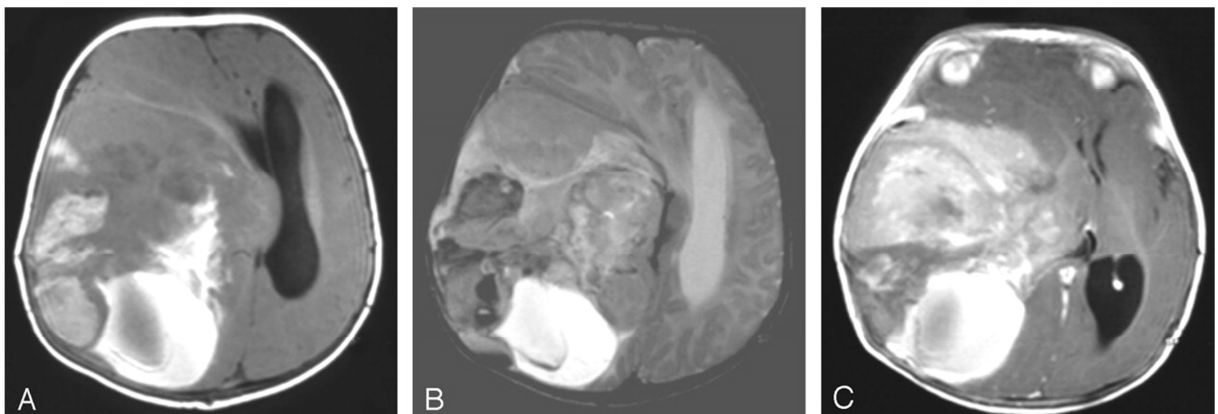


Figure 7 : Coupe axiale T1 (A), T2 (B), et T1 après injection de gadolinium (C). Ces images IRM montrent une volumineuse tumeur fronto-temporo-pariétale, hétérogène avec effet de masse majeur et portions kystiques et charnues. D'après Tréhan *et al.* (62).

C. Histopathologie, immunohistochimie et microscopie électronique

D'un point de vue histopathologique, il existait de manière constante des secteurs storiformes, fasciculés, desmoplasiques, comportant une trame réticulinique abondante et enserrant des cellules fusiformes ressemblant à des fibroblastes. Ces secteurs pouvaient être majoritaires ou minoritaires. Ils pouvaient être associés à :

- des secteurs astrocytaires (cellules globuleuses éventuellement gemistocytiques) ;
- des secteurs riches en cellules neuronales ganglionnaires (cellules de grande taille au cytoplasme abondant avec un noyau rond ou ovale et un nucléole bien visible) ;
- des secteurs ressemblant à une tumeur embryonnaire (cellules peu différenciées « PNET-like » au cytoplasme réduit et au noyau rond ou « en carotte » hyperchromatique).

Des cas avec signes d'anaplasie ont été décrits : prolifération endothélio-capillaire (8,10) ; secteurs embryonnaires abondants avec index mitotique élevé (1) ; index Ki67 élevé (21,39).

Lors de la description des premiers cas, les outils immunohistochimiques étaient peu développés. La caractérisation du type cellulaire composant ces tumeurs a surtout été déterminée par microscopie électronique (8,10). Celle-ci a permis la mise en évidence de trois types cellulaires :

- Cellules astrocytaires caractérisées par des filaments intermédiaires s'arrangeant en faisceaux, et présence de nombreuses mitochondries et de réticulum endoplasmique abondant ;
- Cellules fibroblastiques, riches en réticulum endoplasmique granuleux et en appareil de Golgi ;
- Cellules neuronales comportant des prolongements cytoplasmiques riches en neurofilaments, et un cytoplasme riche en granules à cœur dense.

Les cellules tumorales astrocytaires possédaient une lame basale épaisse, faisant l'originalité de ces tumeurs. En effet, peu de tumeurs gliales ou glioneuronales comportent une membrane basale. Le phénotype fibroblastique était associé à des régions riches en collagène.

Depuis 1985, l'arsenal d'anticorps à la disposition des pathologistes s'est enrichi permettant une caractérisation cellulaire par le profil immunohistochimique. Les secteurs fibroblastiques-*like* et astrocytaires exprimaient en fait la GFAP, la vimentine, la protéine S100 (les cellules fusiformes correspondraient donc plus à des cellules gliales qu'à des

fibroblastes) ; les cellules ganglionnaires exprimaient la synaptophysine, la chromogranine, les neurofilaments et la β -tubuline ; les secteurs peu différenciés pouvaient exprimer la GFAP, la vimentine et les marqueurs neuronaux.

D. Hypothèses physiopathologiques

Ces observations histopathologiques, de microscopie électronique et immunohistochimiques ont permis de formuler des hypothèses physiopathologiques basées sur le recoupement avec le neurodéveloppement cérébral. La présence de cellules ayant des caractéristiques gliales, soit neuronales ou embryonnaires, exprimant à la fois les marqueurs gliaux et neuronaux, suggérait une tumeur embryonnaire ayant des capacités de différenciation et de maturation. La « cellule d'origine » pourrait donc correspondre à une cellule progénitrice glioneuronale (10,64).

Une autre hypothèse s'appuie sur la parenté de ces tumeurs avec une cellule gliale particulière du cortex cérébral et de son progéniteur. En effet, dans le tissu cérébral normal, peu de cellules gliales ou neuronales sont capables d'induire la formation d'une lame basale. Il s'agit surtout des astrocytes de la glie limitante externe. Il existe dans la couche I du cortex cérébral des astrocytes spécialisés appelés « astrocytes interlaminaires » capables d'induire la formation d'une membrane basale faisant limite entre le parenchyme cérébral et la leptoméninge ([Figure 8](#)) (65). Les astrocytes interlaminaires apparaissent après la naissance de manière séquentielle selon la région et dériveraient de progéniteurs de la zone sous-ventriculaire ([Figure 8](#))(66). La localisation superficielle hémisphérique, leur période d'apparition et leur capacité à induire une lame basale sont trois propriétés partagées entre les DIG/DIA et les astrocytes interlaminaires, faisant de ces astrocytes et de leurs cellules progénitrices des « cellules d'origine » potentielles (10,64).

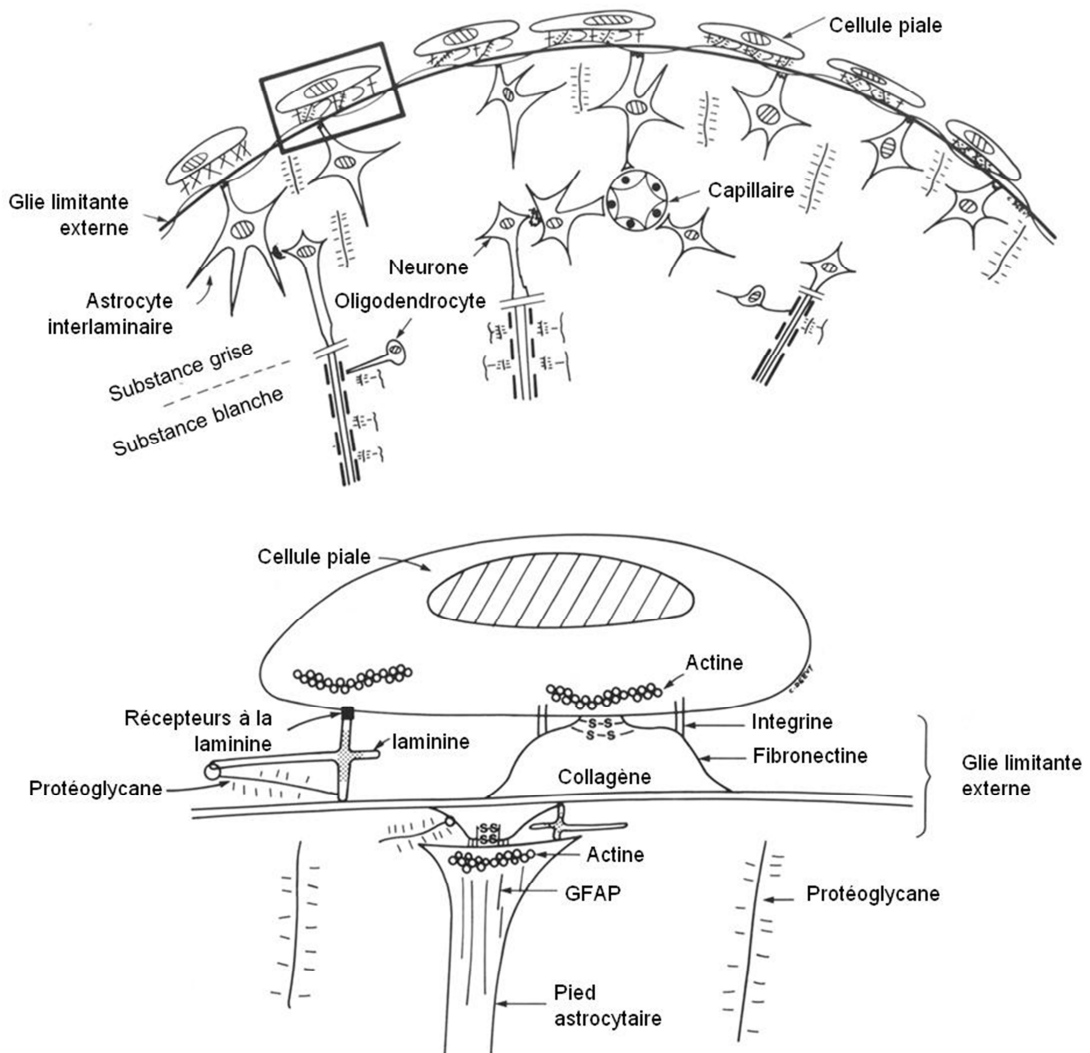


Figure 8: Modifié d'après J. T. Rutka *et al.* (65). La matrice extracellulaire dans le système nerveux central.

En haut : dans la glié limitante externe, les pieds astrocytaires sont séparés des cellules piales par une lame basale dont la composition est similaire à de nombreuses autres membranes basales.

En bas : encadré supérieur : la lame basale de la glié limitante externe est composée de collagène, laminine, fibronectine et protéoglycane. Les cellules piales sont attachées à la glié limitante externe grâce à des récepteurs de la matrice extracellulaire. Les pieds astrocytaires adhèrent de la même manière et sont riches en protéine gliofibrillaire acide (GFAP).

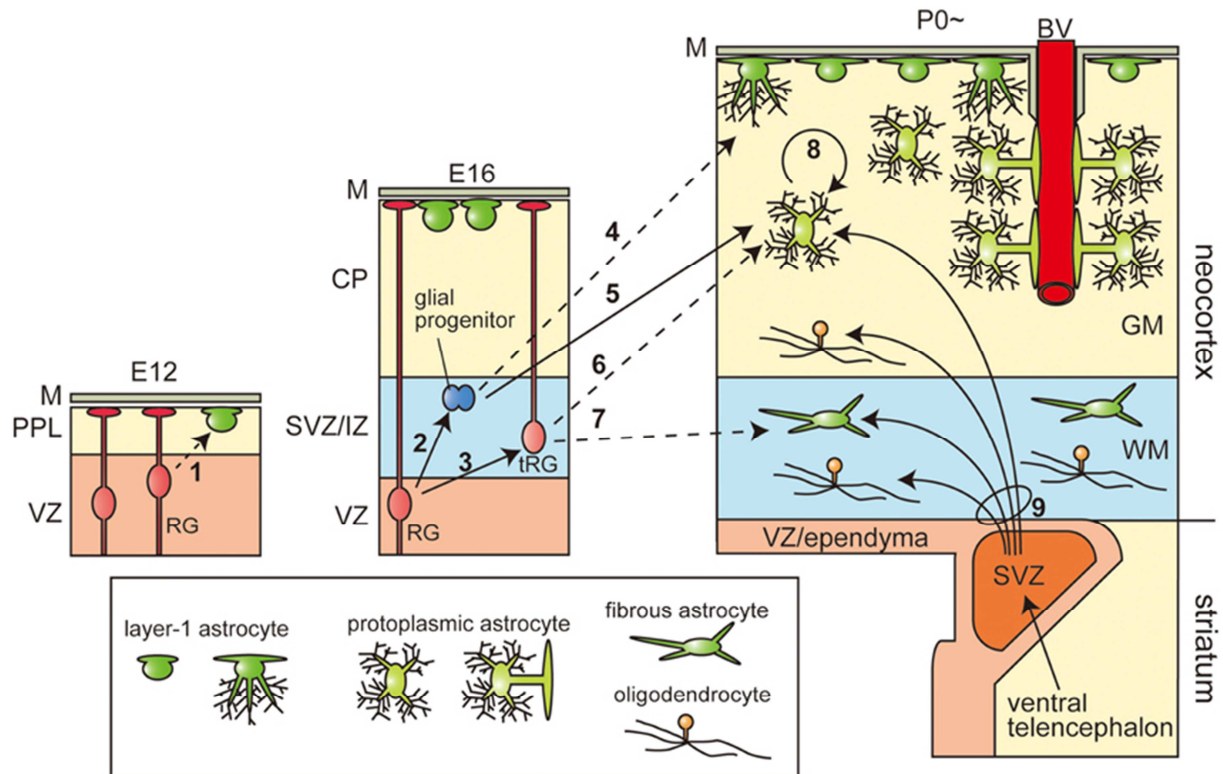


Figure 9 : D'après Tabata *et al.* (66) : Hétérogénéité des astrocytes et diversité de leur origine. Les trois schémas représentent la production et la position finale des astrocytes et oligodendrocytes à différents stades de développement dans le cerveau de souris (E : jour embryonnaire ; P, jour post natal). Les astrocytes en contact avec la glie radiaire apparaissent soit dans la période embryonnaire à partir de la glie radiaire soit à partir de progéniteurs gliaux dans la période néonatale. GM, substance grise; WM, substance blanche; M, pie mère; PPL, couche plexiforme primordiale; VZ, zone ventriculaire; SVZ, zone subventriculaire (embryonnaire ou post-natale) ; IZ, zone intermédiaire; CP, couche corticale; BV, vaisseaux sanguins ; RG, glie radiaire.

E. Biologie moléculaire et cytogénétique

Dans les publications plus récentes comportant des données cytogénétiques, aucune anomalie chromosomique récurrente n'a été détectée. Certaines tumeurs n'ont aucune anomalie chromosomique, d'autres ont plusieurs déséquilibres de petite taille ([Tableau 3](#)). Du point de vue moléculaire, lorsqu'elle a été recherchée (n=42), une mutation V600E sur le gène *BRAF* a été trouvée dans 20% des cas (n=7) ([Tableaux 1 et 2](#)). Les enfants chez qui cette mutation a été trouvée étaient en moyenne plus âgés que ceux ayant une tumeur non mutée ($29,3 \pm 11,6$ vs $8,9 \pm 1,7$ mois; $p= 0,02$) (moyennes \pm déviations standards).

DIG ou DIA	Gain	Perte	Technique utilisée	Ref.
DIG		8p22-pter	CGH-array	(20)
DIA	13q21		CGH-array	(20)
DIG	NI		CGH-array	(20)
DIA	NI		MIP-array	(42)
DIA	NI		MIP-array	(42)
DIA	NI		MIP-array	(42)
DIA		19p	MIP-array	(42)
DIA	1q31.1-31.3 5p13.1-13.3	17q24.3-25.3	MIP-array	(42)
DIG	NI		MIP-array	(42)
DIG	NI		MIP-array	(42)
DIG	1q31.1-31.3 3p12.3-12.1 4q12-13.3 5p13.1-13.3 13q14.3-31.3	4p16.3-13 7q22.1 9q33.3-34.3 17q24.3-25.3 19p 22q	MIP-array	(42)
DIG	NI		MIP-array	(42)
DIG	1q31.1-31.3 3p12.3-12.1 5p13.1-13.3	7q22.1 9q33.3-34.3 17q24.3-25.3 19	MIP-array	(42)
DIG	1p36-31 4p16.3-13 7q22.1 9q33.3-34.3 17q24.3-25.3 19 22q		MIP-array	(42)
DIG	1p36-31 4p16.3-13 7q22.1 9q33.3-34.3 17q24.3-25.3 19 22q		MIP-array	(42)
DIG	NI	NI	MIP-array	(42)
DIG	NI	NI	MIP-array	(42)
DIG	NI	NI	CGH-array	(44)

Tableau 3 : Anomalies chromosomiques répertoriées dans la littérature

NI : profil normal

F. Prise en charge et pronostic

La faible incidence de ces tumeurs a empêché toute randomisation et stratification. Il n'y a actuellement aucune étude prospective dans la littérature. Dans les cas ici colligés, le taux de survie globale à 5 ans était de $0,84 \pm 0,07$; le taux de survie à 10 ans de $0,72 \pm 0,13$. Le taux de survie sans progression à 5 ans est estimé de $0,74 \pm 0,08$, le taux de survie à 10 ans de $0,54 \pm 0,14$ (**Figure 10**).

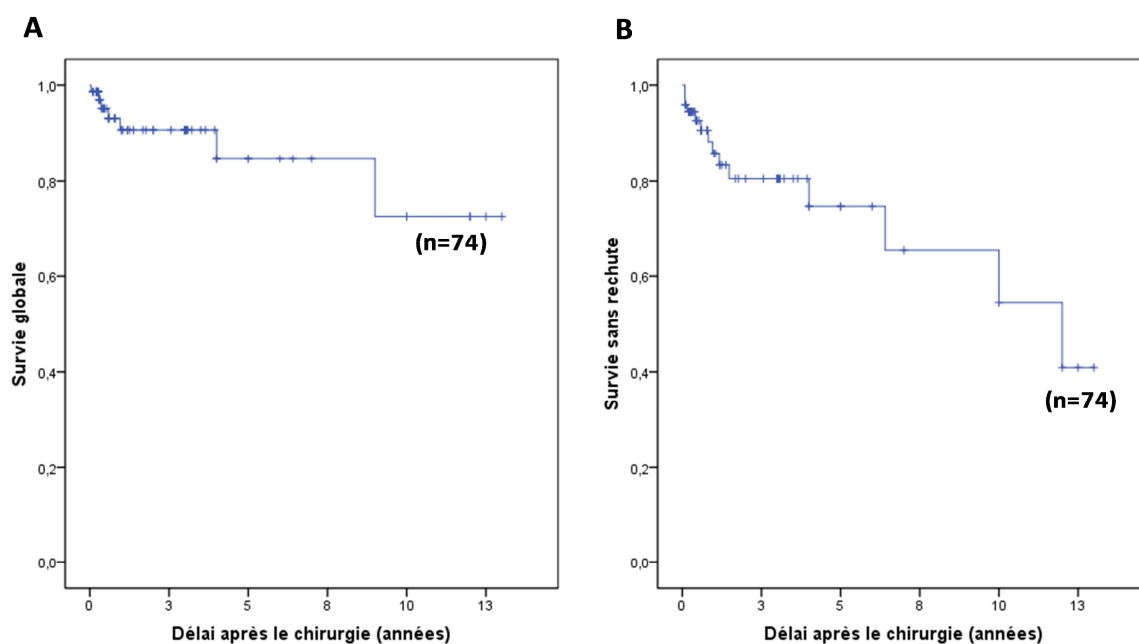


Figure 10 : Survie globale (A) et survie sans progression (B).

La prise en charge thérapeutique ne fait pas l'objet de recommandation spécifique. Lorsque la thérapeutique était abordée dans les articles, la chirurgie avec exérèse complète sans traitement adjuvant était recommandée (67).

Les analyses de survie sur les cas colligés confirment le bénéfice d'une exérèse complète à la fois sur le risque de récurrence ($p = 0,013$) et sur la survie globale ($p = 0,012$) (**Tableau 4 et Figure 11**).

Tableau 4 : Répartition des décès et des récurrences en fonction de la qualité de l'exérèse.

% (n= 74)	Décès	Récidive	Total
Exérèse complète	1	5	49
Exérèse incomplète	6	9	25

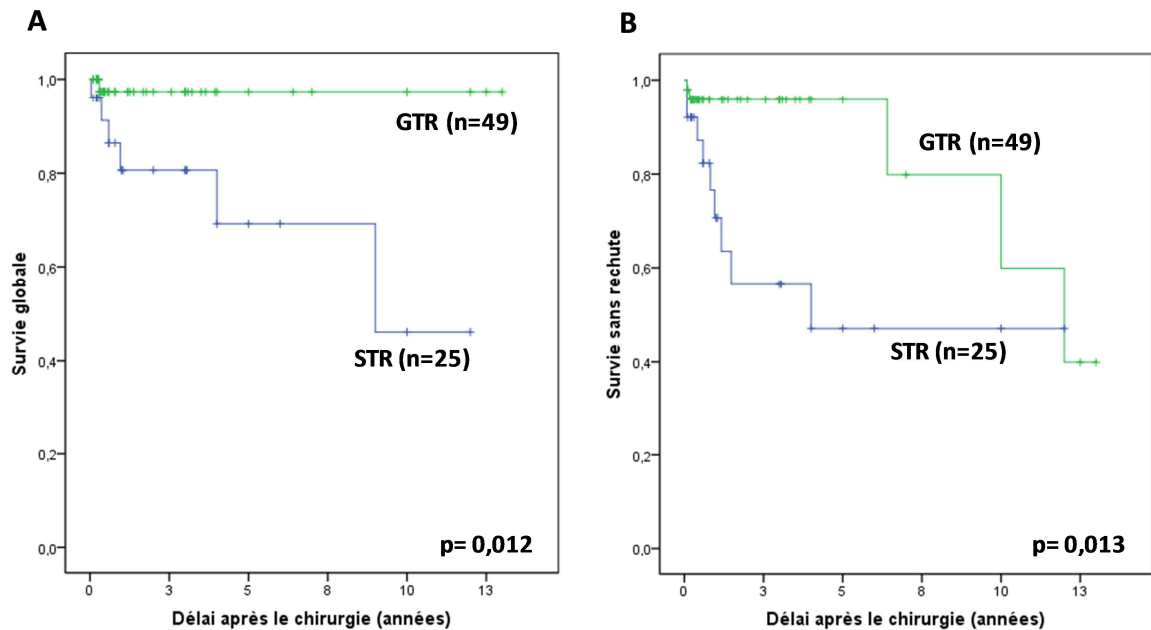


Figure 11 : Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction de la qualité de l'exérèse (GTR : résection complète ; STR : résection incomplète).

Cependant, compte tenu de la taille de ces tumeurs et du potentiel invasif méningé et vasculaire, l'exérèse complète n'était pas toujours possible. Certains patients ont dès lors reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Par ailleurs, plusieurs cas de régression spontanée après exérèse partielle ont été décrits (25,33). Les auteurs préconisaient dans ce cas une simple surveillance. Ces différentes options thérapeutiques n'ont jamais été évaluées.

Les récurrences locales survenaient dans 19% des cas. Le traitement était principalement chirurgical, parfois accompagné de chimiothérapie adjuvante. Il a également été décrit des disséminations méningées (21,62) et de rares cas de transformation en tumeur gliale ou glioneuronale de haut grade (21,39,40).

L'ensemble de ces données montre que le comportement des DIG et DIA est hétérogène. Cela suggère qu'il pourrait exister des groupes de tumeurs au potentiel agressif différent. Actuellement, aucun critère anatomopathologique ou moléculaire n'est reconnu comme prédictif de récurrence ou de décès. La valeur pronostique des signes usuels d'anaplasie et d'un contingent de morphologie embryonnaire ne sont pas reconnus. Dans cette revue de cas il n'a pas été possible de corrélérer ces critères avec la survie, ceux-ci n'étant pas rapportés de manière exhaustive dans la littérature.

Le but de notre travail était d'étudier sur une cohorte rétrospective, nationale multicentrique, les facteurs histopathologiques et immunohistochimiques ayant une influence sur le pronostic des patients atteints de DIG ou de DIA.

ÉTUDE RETROSPECTIVE D'UNE COHORTE NATIONALE FRANÇAISE DE 37 CAS DE DIG ET DE DIA.

Cette rubrique est développée dans le projet d'article inséré (pages I à XIV).

Histopathologic description and identification of histoprognostic factors for infantile desmoplastic gangliogliomas and astrocytomas.

Romain Perbet¹, Antoine Gourmel², Karen Silva³, Hélène B ehal⁴, Anne Jouvet², Pascale Varlet⁵, Claude-Alain Maura ge¹, RENOCLIP⁷

1 : Institut de pathologie, Pôle Biologie Pathologie, CHRU Lille, 59000 Lille, France ;

2 : Service d'oncologie pédiatrique, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France ;

3 : Service de neuropathologie, Groupe Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, Cedex, France ;

4 : Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique :  pid miologie et qualité des soins, Unité de biostatistiques, F-59000 Lille, FrancePlateforme

5 : Service d'anatomie pathologique, Hôpital Sainte-Anne, Université Paris Descartes, 75014 Paris, France ;

7 : Réseau national de Neuro-Oncologie Clinico-Pathologique pour les tumeurs rares du système nerveux.

Summary :

Object.

Desmoplastic infantile ganglioglioma (DIG) and desmoplastic infantile astrocytoma (DIA) are rare tumors; their prognostic factors are not well established, especially regarding histopathological criteria.

Methods.

All DIG/DIA diagnosed in France from January 1998 to December 2016 were included in this retrospective study. Survival analyses were performed in order to assess the prognostic significance of tumor histopathological criteria and clinical features on progression-free survival (PFS). The following histopathological criteria were analyzed: necrosis (present vs. absent), microvascular proliferation (present vs. absent), mitotic count, cellular area (surface rate), poorly differentiated neuroepithelial component (surface rate), desmoplasia (surface rate), Ki-67 labeling index, olig2 labeling index, neuronal markers expression (synaptophysin, chromogranin, neurofilaments; present vs. absent).

Results.

37 patients were included in this study. The only constant histopathological and immunohistochemical features were desmoplasia and glial markers expression.

The 5-year overall survival and PFS were 93% and 72% respectively (median follow up of 57 months). Four patients died of disease and 13 patients relapsed. Total surgical resection was not associated with a higher PFS ($p = 0.88$). High mitotic count ($HR = 1.189$; $p < 0.001$), high Ki-67 labeling index ($HR = 1.056$; $p = 0.005$), high cellular area ($HR = 1.017$; $p = 0.019$), poorly differentiated neuroepithelial component ($HR = 1.042$; $p = 0.039$) were associated with a lower PFS.

Conclusions.

DIG/DIA display several microscopic features that can mimic high grade brain tumors. Standard stain examination and Ki-67 index are of interest as predictors of outcome.

Background

Desmoplastic infantile ganglioglioma (DIG) and desmoplastic infantile astrocytoma (DIA) are rare, low grade glioneuronal tumors. First described by Taratuto *et al.* in 1984 (1), these tumors affect infant from birth to two years although a few cases have been reported later in life. They are typically large supratentorial tumors, with solid and cystic components. They invade the leptomeninge and dura matter but not the brain tissue (1–4).

DIG and DIA have a dominant desmoplastic component showing a prominent reticulin network (2,4,5). Tumor cells are spindle-shaped or globular with large eosinophilic cytoplasm which expresses GFAP. DIG have a neoplastic neuronal component with variable differentiation. Many cases have a poorly differentiated neuroepithelial component. This cell population exhibits high mitotic count. DIG and DIA may have anaplastic component with high cellularity and necrosis (2,4,5). Such heterogeneity can lead to a misdiagnosis.

According to the WHO classification, their prognosis is favorable and the mortality rate is low (grade I) (5,6). Distant metastasis are rarely reported (7,8). Gross total resection (GTR) allows a good long term survival without recurrence (1,2); although in some cases, recurrence occurs after initial GTR in spite of a totally benign microscopic appearance (4,9–11). Conversely, long term survival is also reported despite the presence of anaplasia and poorly differentiated neuroepithelial component (12,13).

To our knowledge, there is actually no study evaluating prognostic and predictive factors for these tumors. In this study, we aimed to identify prognostic tools available in all pathology units.

Patients and methods

Patients

The cohort file was established by crossing the patients recorded in the registry of SFCE (*Société française des cancers de l'enfant*) and GENOP (*Groupe d'étude en neuropathologie oncologique pédiatrique*) from January 1998 to December 2016. All patients with histopathological diagnosis of DIG or DIA were included. They also fulfilled the following criteria described as invariable in the WHO classification of tumors of the central nervous system (CNS) (5) : supratentorial; attached to dura. Because some non-infantile cases have been reported, there was no age limitation.

The collected clinicoradiological data were : patient age at surgery, sex, completeness of surgical resection based on postoperative magnetic resonance imaging (MRI) scans, and adjuvant treatment protocol (radiotherapy and/or chemotherapy) if received, recurrence and death.

Pathological review

All cases were centrally reviewed by 3 national experts in pathology of paediatric brain tumors. A set of markers was established before review including: GFAP, synaptophysin, chromogranin, neurofilaments, CD34, EMA, INI1, BRG1, Lin28, P53, Olig2, and Ki67.

For 35 cases formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) or AFA (alcohol, formalin and acetic acid) fixed and paraffin-embedded (AFAPE) tumor tissue was available for histopathological and immunohistochemical analyses. For 2 cases, only HES and silver reticulin stain were available. Automated immunohistochemistry (IHC) was performed on 4µm thick FFPE or AFAPE on Benchmark XT or Ultra (Roche tissue diagnostics) using the UltraView DAB IHC Detection Kit (Ventana) and the primary antibodies listed in **Appendix I**. Desmoplasia was evaluated on Gordon sweet Stain.

Microscopic criteria assessed were: necrosis (present vs. absent), microvascular proliferation (present vs. absent), mitotic count in 10 consecutive high-power fields (HPF) (1 HPF = 0.24 mm²), high cellular area (surface rate), poorly differentiated neuroepithelial component (surface rate), desmoplasia (surface rate), Ki67 labeling index, olig2 labeling index, neuronal labeling (synaptophysin, chromogranin, neurofilaments; present vs. absent).

Statistical analysis

Survival was estimated by using the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared with the log-rank test. The impact of potential risk factors on the PFS was evaluated with Cox proportional hazards models. The dichotomization of significant quantitative variables was performed through the use of maximization hazard ratio rate algorithm. These results were used as a basis for establishing a prognostic score. All statistical tests were two-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Analyses were performed with SPSS for Windows (version 18.0.0; SPSS Inc., Chicago, Ill).

Results

37 patients have been included in our cohort. Clinical and demographic data are summarized in **Table I**. The median patient age was 7.0 months [4.0-14.6] [Interquartile range 25-75%]. Patients ranged from 4 days to 10 years of age and females outnumbered males at a ratio of 2.1 to 1. Initial symptoms and IRM appearance were relatively stereotypic and are summarized in **Appendix II and III**.

Table I : Clinical and demographic data

Sex	Male n (%)	25 (67.6)
	Female n (%)	12 (32.4)
Age at surgery (months)	Mean \pm SD	17.5 \pm 27.3
	Median	7.0 [4.0; 14.7]
	[Q1 ;Q3]	0.1 119.8
	Minimum	
Type of resection	Maximum	19 (51.4)
		17 (45.9)
	GTR n (%)	1 (2.7)
	STR n (%)	
	Death during surgery n (%)	
Relapse	N (%)	13 (36.1)
Time to relapse (months)	Mean \pm SD	17.5 \pm 32.7
	Median	7.6 [3.4; 11.3]
	[Q1 ;Q3]	1.6 124.3
	Minimum	
Follow-up (months)	Maximum	72.4 \pm 58.5
		57.2 [33.7;
	Mean \pm SD	103.0]
	Median	
	[Q1 ;Q3]	

Histopathological features were varied and are summarized in **Table 2** and illustrated in **Figures 1 and 2**. Desmoplasia was a nearly constant feature. Desmoplasia surface rate was below 50% in 28 cases (75,8%) and under 10% in one case (2,7%). In one case, desmoplasia was absent at first resection. In this case, the hallmarks of DIG were only seen on the tumor recurrence sample. We also observed features not described by the WHO, which are common with other CNS tumors.

Table II : Histopathological features

		N (%)
Desmoplasia (surface rate, %)	Absent	1 (2.7)
]0-10]	1 (2.7)
]10-30]	6 (16.2)
]30-50]	1 (2.7)
	≥50%	28 (75.7)
Ganglion cells (obvious on HES)		8 (21.6)
Poorly differentiated area (surface rate, %)	Absent	17 (45.9)
]0-10]	17 (45.9)
]10-30]	2 (5.4)
]30-50]	1 (2.7)
	≥50%	0 (0)
High cellular area (surface rate, %)	Absent	7 (18.9)
]0-10]	9 (24.3)
]10-30]	12 (32.4)
]30-50]	1 (2.7)
	≥50%	8 (21.6)
Microvascular proliferation		7 (18.9)
Necrosis		7 (18.9)
Mitosis	≤1	14 (37.8)
	[2-4]	7 (18.9)
	[5-9]	6 (16.2)
	[10-19]	7 (18.9)
	≥20	3 (8.1)
Calcification		2 (5.4)

All tumors were GFAP-reactive and 33/37 (94.3%) were reactive for at least 1 neuronal marker (e.g. synaptophysin, chromogranin-A, and neurofilaments). Interpretation of CD34 labeling was difficult because of desmoplasia and vessels abundance. Immunochemical labeling results are summarized in **Table 3**.

Table III : Immunochemical labeling results

Primary antibody	Positive staining n (%)
GFAP	35 (100)
Synaptophysin	28 (80)
Chromogranin	23 (66)
Neurofilaments	14 (40)
EMA	9 (26)
INI 1	35 (100)
BRG1	35 (100)
Lin28	0 (0)

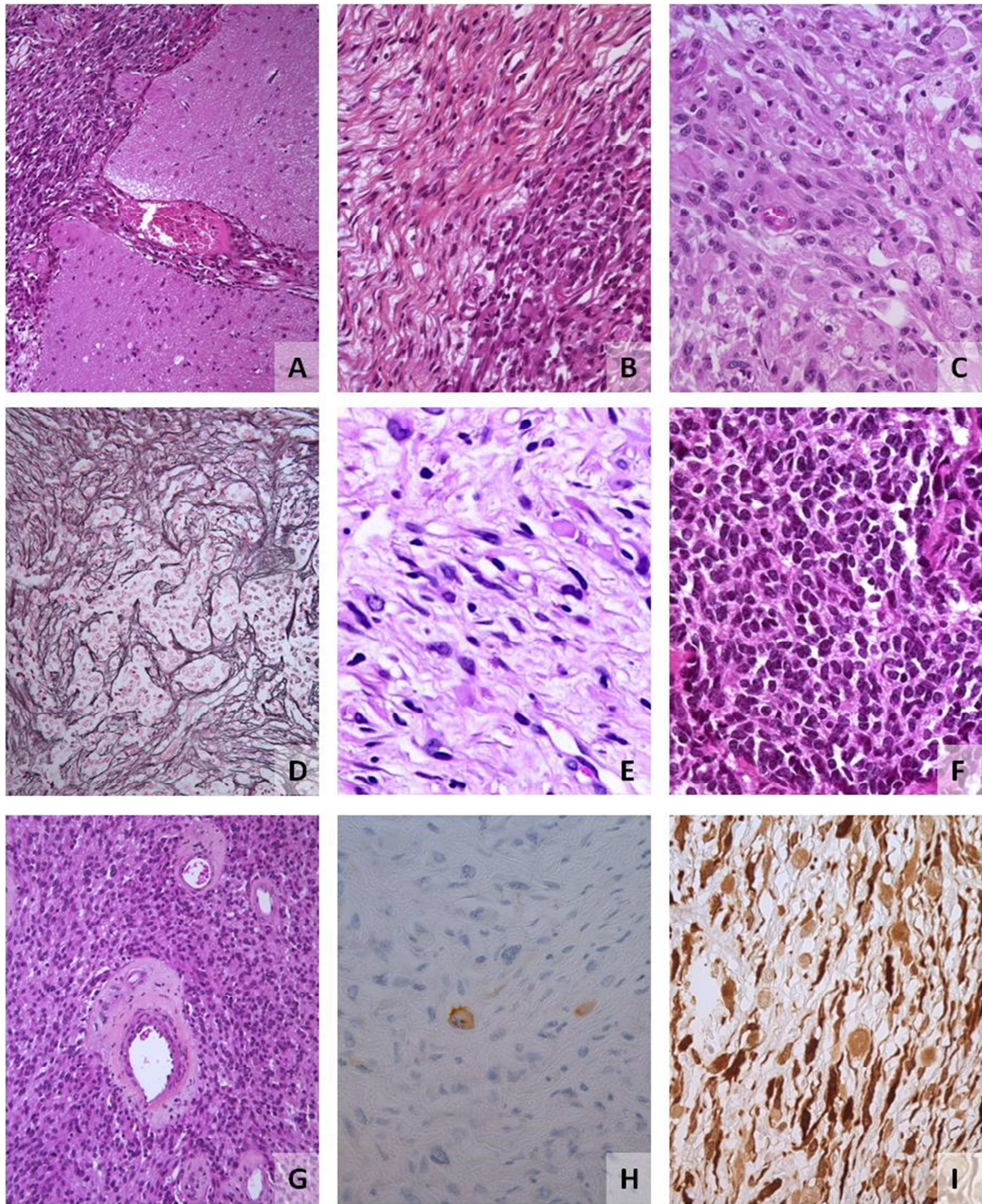


Figure I: Common features observed

Sharp demarcation between the cortical surface and the desmoplastic tumour, Virchow-Robin spaces in the underlying cortex were often filled with tumour cells (A). In most tumours, silver technique stained, in desmoplastic area, a prominent reticulin network surrounding each cell or small nests (D). The desmoplastic component is often consisted of spindle-shaped cells or pleomorphic cells which had eosinophilic cytoplasm (B) and were GFAP-reactive (I). Areas devoid of desmoplasia had various aspect: pleomorphic neoplastic neuroepithelial cells with eosinophilic cytoplasm (C), a neoplastic neuronal component with variable differentiation (E), poorly differentiated neuroepithelial cells with small, round, deeply basophilic nuclei and minimal surrounding cytoplasm (F and G). Neoplastic neuronal component were often synaptophysin and/or chromogranin-positive (H). Meningeal-like vessels with fibrous thick wall (G). (A, B, C, E, F, G: HES; D: Gordon sweet silver stain; H: chromogranin immunostain; I: GFAP immunostain.)

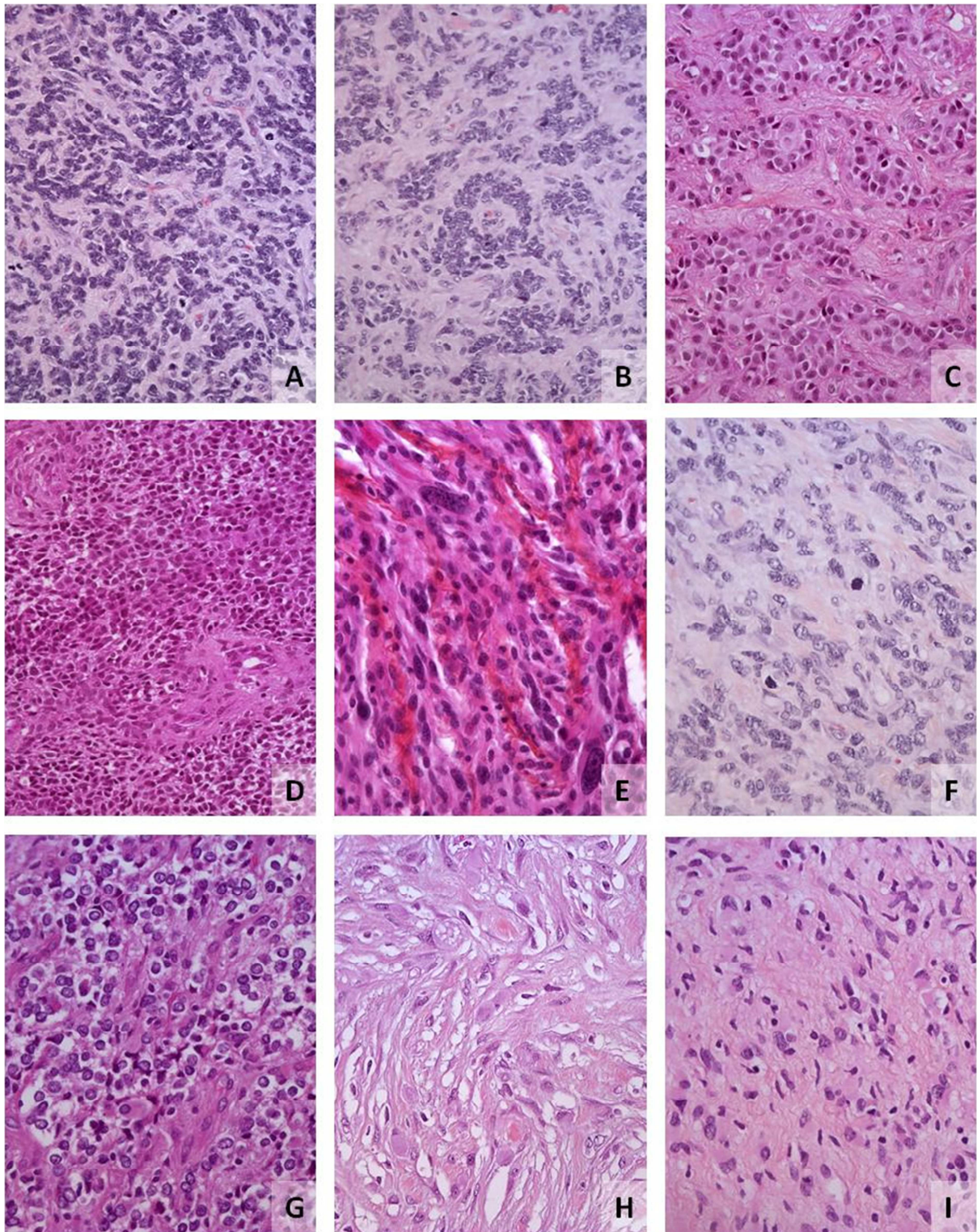


Figure II: Uncommon features observed

PNET-like feature (A) with perivascular pseudorosettes (B) ; pleomorphic neoplastic neuroepithelial cells with perivascular pseudorosettes (C) ; glioblastoma-like aspect with microvascular proliferation (D), giant cells (E) and high mitotic index (F); oligo-like or neurocytoma-like areas (G); neoplastic neuronal component with eosinophilic granular body (H); rhabdoide features (I). (A-I : HES)

The 5- and 10-year overall survival (OS) rates for the entire cohort were $0,93 \pm 0,05$ and 0.77 ± 0.11 respectively. Three children died from tumor progression and one before surgery. The 1- and 5-year PFS rates for the entire cohort were 0.71 ± 0.08 and 0.64 ± 0.08 , respectively. At diagnosis, the first treatment line was surgery alone for all children (**Figure III**).

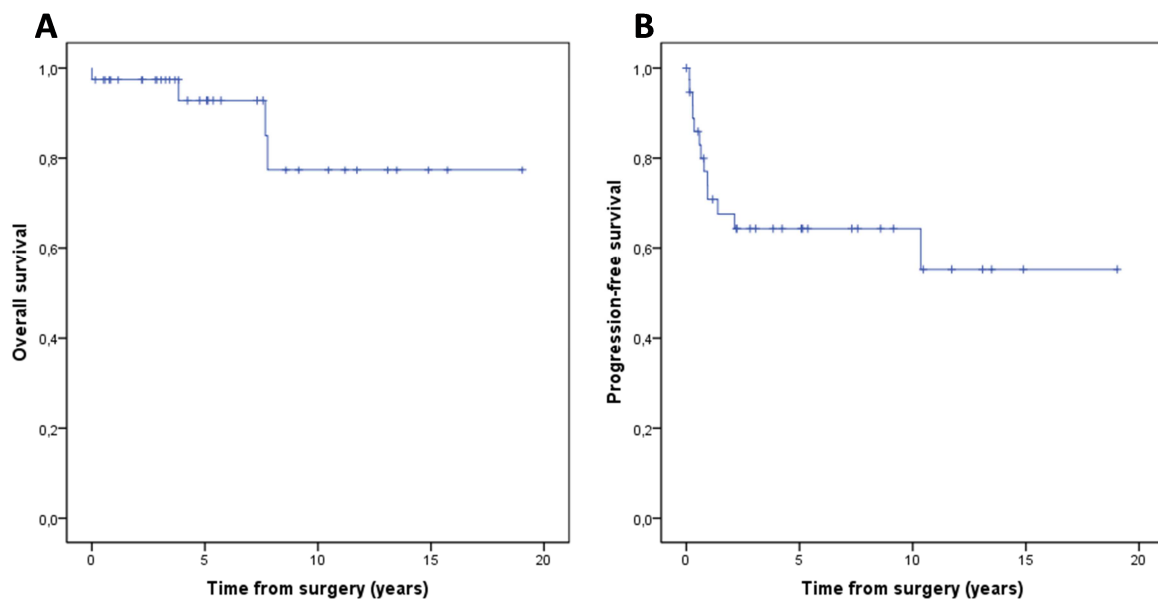


Figure III: Kaplan–Meier OS (A) and PFS survival curve (B) for the entire population.

Univariate analyses with Cox proportional hazard modeling techniques are summarized in **Table IV**. A GTR was achieved in 19 patients (52.8%). The risk of recurrence was not significantly increased for those having a sub-total tumor resection (STR) (HR = 0.90; $p = 0.855$).

Mitotic count (HR = 1.189; $p < 0.001$), Ki67 labeling index (HR = 1.056; $p = 0.005$), high cellular area (HR = 1.017; $p = 0.019$), poorly differentiated neuroepithelial component (HR = 1.042; $p = 0.039$) were associated with a lower PFS.

Table 4 : Univariate analyses with Cox proportional hazard model

	Hazard Ratio	95% Hazard ratio	<i>p value</i>	
Age	1,00	1,00	1,00	0,02
Sex (M/F)	1,04	0,32	3,36	0,95
Resection : GTR/STR	0,90	0,30	2,72	0,86
% of desmoplasia	0,99	0,98	1,01	0,47
% of high cellular area	1,02	1,00	1,03	0,02
% of poorly differentiated neuroepithelial component	1,04	1,00	1,08	0,04
Microvascular proliferation	2,36	0,63	8,91	0,20
Necrosis	1,53	0,42	5,59	0,52
Mitotic count	1,19	1,09	1,30	<0,001
Ki67 index	1,06	1,02	1,10	0,01
Olig 2 index	1,01	0,99	1,04	0,29

Based on the results of maximization hazard ratio rate algorithm, an increased maximal mitotic count was defined as $\geq 5/10$ HPF ($\geq 2/\text{mm}^2$), high Ki67 index as $\geq 15\%$, high rate of high cellular area as $\geq 30\%$ of the analyzed surface, high rate of poorly differentiated neuroepithelial component as $\geq 15\%$ of the analyzed surface.

Using analyses with Kaplan-Meier method and log-rank test, a mitotic count $\geq 5/10$ HPF or Ki67 index $\geq 15\%$ or high cellular area $\geq 30\%$, a rate of poorly differentiated neuroepithelial component $\geq 15\%$ were related to PFS. Finally, those 4 parameters taken in combination were also related to prognosis ($p=0.02$ for PFS). Results are summarized in **Table VI** and **Figure IV**.

Table VI : PFS rate using Kaplan-Meier method and log-rank test

		No of cases	% 5 years PFS \pm Sd Error (number of events)	<i>p value</i>
High cellular area	< 30%	24	81.6 \pm 8.3 (4)	0.004
	$\geq 30\%$	13	29.7 \pm 14.1 (8)	
Poorly differentiated area	< 10%	24	77.8 \pm 8.8 (5)	0.017
	$\geq 10\%$	13	36.7 \pm 14.6 (7)	
Mitotic count	< 5	21	84.1 \pm 8.4 (3)	0.005
	≥ 5	16	37.9 \pm 13.0 (9)	
Ki67 index	< 15	21	84.2 \pm 8.4 (3)	0.001
	≥ 15	16	35.9 \pm 13.3 (9)	
Score	< 3	27	83.6 \pm 7.5 (4)	<0.001
	≥ 3	10	11.4 \pm 10.7 (8)	

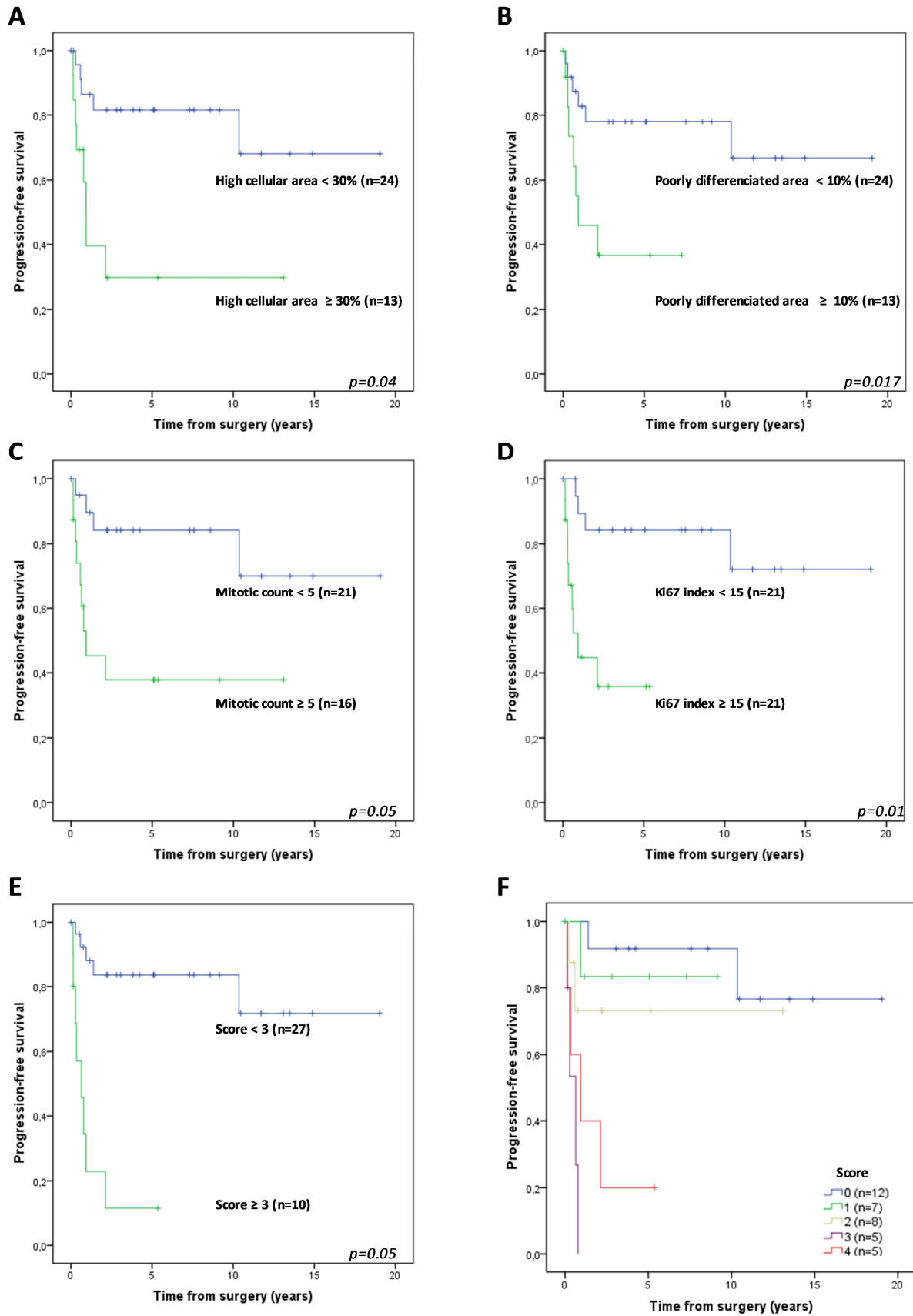


Figure IV : PFS rate using Kaplan-Meier method and log-rank test.

Discussion/Conclusions

DIG and DIA are rare CNS tumors; up to now, there is no guideline regarding the use of chemotherapy and radiotherapy after surgery. To our knowledge, this study of 37 cases constitutes the largest reported cohort of DIG and DIA. Because of the small number of patients, the statistical power is limited but the multicentre inclusions, the constancy of the initial treatment and the central reviewing bring strength and robustness to our study. Besides, the delay of follow-up supports the positive microscopic diagnosis as all differential diagnosis had been fatal without adjuvant therapy. the microscopic diagnosis was certain; it was easy to eliminate nearly all differential diagnosis because patients were alive at distance from surgery without adjuvant therapy.

In this cohort, the median age and the sex ratio are close to those already published in the review of 84 reported cases of DIA/DIG (7 vs. 6 months and 2.1:1 vs. 1.5:2) (5).

Currently, surgery remains the first option for these patients; although, a large GTR may lead to provide sequelae. In our study, we did not evaluate the impact of the type of surgery on patients' sequelae. Several authors recommend GTR but their publications are all based on isolated reported cases. Unexpectedly, in this cohort, PFS was not associated with GTR. In fact, 8 patients who had a GTR relapsed and 8 patients did not relapse after a STR.

On brain tissue examination, we identified four prognostic factors : Ki67 index, high cellular area abundance and poorly differentiated neuroepithelial component abundance. These histopathological factors – simple and available in all pathology units - are well established prognostic criteria in others CNS tumors like meningiomas in adults(14,15).

We show that mitotic count is associated with PFS and we proposed a threshold of 5 per ten 0.26mm² fields. Mitotic count is a reproducible criterion in many tumor gradings such as meningiomas. The cut off is very convenient; actually in our study, 33 tumors out of 37 had a mitotic count < 3 or > 6.

Here we showed a clear delimitation between patterns with low or high Ki67 index. The progression risk was multiplied by 1.79 for 10% Ki67 index increase and we proposed a threshold of 15%. Ki67 index is not by itself a criterion in CNS tumor WHO system grading but is often in accordance with the others grading criteria (5,16).

High cellular and poorly differentiated areas were associated with PFS but these criteria may appear subjective. We could have use computed assisted, but we wanted an easy-to-use criterion, feasible in routine. In practice, these areas were clear to identify because there was a strong contrast between low density cellular areas and high density cellular areas (**Figure IB**) or between mature cells area and “small blue cells” (**Figures IC and IF**). We failed to disclose a marker of small blue cells, among antibodies usually applied in brain tumor pathology.

Finally, thanks to these results, we were able to build an aggregate criterion. This criterion had a great correlation with PFS and it allows the constitution of two progression risk groups : high risk progression group (number of criteria ≥ 3) and low risk progression group (number of criteria ≤ 3) (**Table VII**). The rarity and favorable prognosis of these tumors did not allow a correlation analyze between this aggregate criteria and mortality. The interobserver reproducibility has to be evaluate to become a validate grading score. The interobserver reproducibility should be similar as for meningiomas as the grading criteria are close (14).

Table VII : Aggregate criteria

Poorly differentiated area (surface rate, %)	≥ 10	1
High cellular area (surface rate, %)	≥ 30	1
Mitotic count (/mm ²)	≥ 2	1
Ki67 index	≥ 15	1

Microvascular proliferation and necrosis were not significantly associated with PFS in our study; maybe because of a lack of statistical power. One explanation could be that the presence of microvascular proliferation was difficult to assess due to the abundance of glomeruloid vessels in these tumors.

Besides GFAP labeling and reticulin stain, there was no constant marker in DIG among those we have tested. Only 2 out of 35 patients did not show any neuronal labeling which classifies these tumors as DIA. In many DIG, neuronal labeling was rare and our hypothesis is that DIA are DIG in which neuronal cells were hidden.

No immunohistochemical, molecular or cytogenetic signature has already been discovered in DIG/DIA. During the last decade, WHO classification has been reformed because many specific markers have been described (5). Mutation in v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1 at codon position 600 (BRAFV600E) was found in three out of 18 DIG/DIA (17). It has also been shown in other glioma and glio-neuronal tumors (18,19). We don't know the prognostic value of this mutation in DIG and DIA. In the current study we preferred robust techniques because of discrepancies between time fixation and archival conditions. Nevertheless our cohort will be investigated for molecular mutations.

All together, this study points out three main key points:

- 1) STR is not associated to shorter PFS
- 2) For the first time in this disease, histopathological prognostic factors were highlighted: mitotic count, Ki67 index, high cellular area abundance and poorly differentiated neuroepithelial component abundance; which allow the proposal of a new prognostic score;
- 3) The diagnosis of DIG/DIA remains tricky which may lead Pathologists to keep in mind this diagnosis in front of all infant tumors with a compatible MRI aspect.

Acknowledgements: The authors wish to thank the GENOP and SFCE. We particularly thank Pr A. Rousseau, Pr A. Vital, Pr C. Godfrain and Pr D. Figarella-Branger for their help in the management of central pathological reviewing. We would like to thank all staff, clinical, non-clinical and the patients.

Appendix

Appendix I : Primary antibodies used

Antibody	Markers	Ref.	Clone	Dilution
BAF47 (INI 1)	Biosciences	Biosciences 612110	25/BAF47	1/50
BRG1	Abcam	ab110641	EPNCIR111A	1/100
CD 34	Ventana Roche	790-2927	QBEnd10	pre-diluted
Chromogranin A	Zytomed / Diagomics	MSK062	LK2H10	1/100
GFAP	Dako	Z0334	Poly	1/4000
LIN 28	Cell Signaling	3978S	A177	1/100
Olig 2	Epitomics	AC- 0106RUO	EP112	1/1000
P53	Dako	M7001	DO-7	1/100
Synaptophysin	Ventana Roche	790-4407	SP 11	pre-diluted

Appendix II : Initial symptoms

Initial symptoms	n (%)
Seizures	19 (51.4)
Macrocrania	19 (51.4)
Intracranial hypertension	15 (40.5)
Motor defect	14 (42)
Deformation of the skull	12 (32.4)
Drowsiness	2 (5.4)
Incidental finding	1 (2.8)

Appendix III : MRI aspect

Solid and cystic		33 (89.2)
Solid	n (%)	4 (10.8)
Unilobar		22 (59.5)
Multilobar	n (%)	14 (37.8)
Multiple locations	n (%)	2 (5.4)
Size (mm)	Mean \pm SD	79.2 \pm 45.6
	Median [Q1 ;Q3]	85.5 [53.7 ;103.7]
	Minimum Maximum	25 130

1. Taratuto AL, Monges J, Lylyk P, Leiguarda R. Superficial cerebral astrocytoma attached to dura: Report of six cases in infants. *Cancer*. décembre 1984;54(11):2505-12.
2. VandenBerg SR. Desmoplastic Infantile Ganglioglioma and Desmoplastic Cerebral Astrocytoma of Infancy. *Brain Pathol*. juillet 1993;3(3):275-81.
3. VandenBerg SR, May EE, Rubinstein LJ, Herman MM, Perentes E, Vinores SA, et al. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumors of infancy with divergent differentiation potential (« desmoplastic infantile gangliogliomas »). Report on 11 cases of a distinctive embryonal tumor with favorable prognosis. *J Neurosurg*. janv 1987;66(1):58-71.
4. Louis DN, von Deimling A, Dickersin GR, Dooling EC, Seizinger BR. Desmoplastic cerebral astrocytomas of infancy: a histopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetic study. *Hum Pathol*. déc 1992;23(12):1402-9.
5. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee W. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. Fourth Edition. IARC; 2016. (IARC WHO Classification of Tumours).
6. Kleihues P, Burger P, Scheithauer B. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. 2nd ed. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg; 1993. (World Health Organization International Histological Classification of Tumours.).
7. Darwish B, Arbuckle S, Kellie S, Besser M, Chaseling R. Desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma with cerebrosplinal metastasis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. mai 2007;14(5):498-501.
8. De Munnynck K, Van Gool S, Van Calenbergh F, Demaerel P, Uyttebroeck A, Buyse G, et al. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a potentially malignant tumor? *Am J Surg Pathol*. nov 2002;26(11):1515-22.
9. de Chadarevian JP, Pattisapu JV, Faerber EN. Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. Light microscopy, immunocytochemistry, and ultrastructure. *Cancer*. 1 juill 1990;66(1):173-9.
10. Paulus W, Schlote W, Perentes E, Jacobi G, Warmuth-Metz M, Roggendorf W. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumours of infancy. *Histopathology*. juill 1992;21(1):43-9.
11. Taranath A, Lam A, Wong CKF. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a questionably benign tumour. *Australas Radiol*. oct 2005;49(5):433-7.
12. Sugiyama K, Arita K, Shima T, Nakaoka M, Matsuoka T, Taniguchi E, et al. Good clinical course in infants with desmoplastic cerebral neuroepithelial tumor treated by surgery alone. *J Neurooncol*. août 2002;59(1):63-9.
13. Takeshima H, Kawahara Y, Hirano H, Obara S, Niino M, Kuratsu J. Postoperative regression of desmoplastic infantile gangliogliomas: report of two cases. *Neurosurgery*. oct 2003;53(4):979-983; discussion 983-984.
14. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMillan W, et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro-Oncol*. avr 2016;18(4):565-74.
15. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. déc 1997;21(12):1455-65.

16. Wolfsberger S, Fischer I, Höftberger R, Birner P, Slavc I, Dieckmann K, et al. Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *Am J Surg Pathol.* juill 2004;28(7):914-20.
17. Koelsche C, Sahm F, Paulus W, Mittelbronn M, Giangaspero F, Antonelli M, et al. BRAF V600E expression and distribution in desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* avr 2014;40(3):337-44.
18. Dimitriadis E, Alexiou GA, Tsotsou P, Simeonidi E, Stefanaki K, Patereli A, et al. BRAF alterations in pediatric low grade gliomas and mixed neuronal-glial tumors. *J Neurooncol.* juill 2013;113(3):353-8.
19. Dahiya S, Haydon DH, Alvarado D, Gurnett CA, Gutmann DH, Leonard JR. BRAF(V600E) mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma. *Acta Neuropathol (Berl).* juin 2013;125(6):901-10.

DISCUSSION

A. Apports et limites de notre étude

Les DIG et les DIA sont des tumeurs infantiles très rares dont le pronostic imprévisible continue de dérouter Cliniciens et Pathologistes. En effet, l'absence de facteur pronostique robuste ne permet pas d'aider au choix d'une stratégie thérapeutique spécifique. L'analyse de cette cohorte de 37 cas a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs histopathologiques et immunohistochimiques pronostiques et de déterminer les candidats à la construction d'un score, définissant deux groupes de risques de récurrence.

Aussi, l'analyse exhaustive histopathologique a mis en évidence des aspects variés, peu ou pas décrits dans la littérature, nous permettant de recommander aux Pathologistes de ne pas éliminer ce diagnostic, malgré un aspect atypique, surtout chez le nouveau-né lorsque l'IRM évoque ce diagnostic.

On notera la présence de potentiels biais dans notre étude, notamment à cause de son caractère rétrospectif, de l'effectif de la cohorte limitant la puissance statistique et empêchant une analyse multivariée. En effet, un effectif de 37 cas peut paraître modeste mais notre cohorte est à l'heure actuelle celle dont l'effectif est le plus important. En outre, les biais potentiels liés au caractère multicentrique sont maîtrisés grâce à une revue centralisée de l'ensemble des cas et par l'uniformité du traitement de première ligne dont ont bénéficié les patients : chirurgie d'exérèse la plus complète possible, sans traitement adjuvant.

B. Données épidémiologiques et cliniques

Les données épidémiologiques de la cohorte nationale étaient cohérentes avec celles de la littérature ([Tableau 5](#)). L'âge médian était de 6 mois dans la cohorte nationale contre 7 mois dans la revue des cas. Il existait une prédominance masculine dans les deux cas (sex ratio de 2,1/1 vs 1,5/1). Comme dans la littérature, toutes les tumeurs étaient supratentorielles.

Tableau 5 : comparaison des données cliniques et démographiques

		Revue des cas	Cohorte nationale
Age (mois)	Médiane [Q1-Q3]	6,5 [4,7-12,0]	7.0 [4,0 - 14,67]
Sexe	Ratio Garçons/Filles	1,5	2,1
Localisation de la tumeur (% (n))	Temporale	42,3 (55)	63,8 (23)
	Pariétale	53,8 (70)	44,4 (16)
	Frontale	53,8 (70)	27,7 (10)
	Occipitale	28,4 (37)	13,8 (5)
Taille de la tumeur (grand axe en cm)	Médiane [Q1-Q3]	7,0 [4,4 - 9,2]	8,55 [5,37- 10,3]
	Minimum Maximum	1,7 13,0	2,5 13,0
Nombre de lobes atteints (% (n))	1	34,8 (50)	61,1 (22)
	> 1	55,3 (72)	38,9 (14)

C. Données de survie

Dans la cohorte nationale, la PFS n'était pas associée au type de résection alors qu'elle l'était dans la revue de cas ([Tableau 6](#)). Cette discordance peut avoir plusieurs causes :

1/ Notre étude n'a pas évalué la taille du résidu ; cette information n'était pas non plus disponible dans la littérature. Elle pourrait être un facteur discriminant sur la PFS ;

2/ Des techniques différentes étaient utilisées pour l'analyse du résidu tumoral (évaluation per-opératoire ; imagerie postopératoire) entraînant un biais d'analyse. Dans la cohorte nationale, le résidu était évalué par IRM post-opératoire. Cette technique est sensible mais l'interprétation de prises de contraste méningées post-opératoires est difficile (68). Dans la littérature, la méthode d'évaluation était hétérogène. Il n'y a actuellement pas de recommandation pour l'évaluation radiologique de ces tumeurs.

Tableau 6 : Survie globale et survie sans progression estimées par la méthode de Kaplan-Meier

		Revue des cas	Cohorte nationale
Survie globale	5 ans	0,84 ± 0,07	0,93 ± 0,05
	10 ans	0,72 ± 0,13	0,77 ± 0,11
Survie sans progression	1 an	0,80 ± 0,09	0,71 ± 0,08
	5 ans	0,75 ± 0,08	0,64 ± 0,08
Durée de suivi (mois)	Médiane [Q1-Q3]	11,8 [3,6 - 38,1]	57,2 [33,7- 103,0]

La survie globale est légèrement supérieure dans notre cohorte mais reste cohérente par rapport aux données de la littérature. Cette différence peut s'expliquer par deux raisons :

1/ Une mortalité per-opératoire plus importante dans la littérature en lien avec certaines publications anciennes ;

2/ Une surreprésentation des cas graves ces dernières années, les cas d'évolution favorable n'étant plus publiés.

La survie sans progression est par contre légèrement inférieure dans notre cohorte probablement à cause d'un temps de suivi supérieur (médiane de suivi : 11,8 vs. 57,2 mois).

D. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques histopathologiques proposés ici n'ont pas pu être comparés aux données de la littérature, celles-ci étant incomplètes. Il a été rapporté plusieurs cas de survie prolongée chez des patients ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète malgré la présence de critères usuellement considérés de mauvais pronostic : contingent embryonnaire prédominant, prolifération endothélio-capillaire, nécrose, index mitotique élevé (23,25). Dans notre étude, la proportion de zones hypercellulaires, la proportion du contingent embryonnaire, l'index mitotique et l'index Ki-67 étaient corrélés avec une diminution de la PFS. Nous proposons à partir de ces éléments un score agrégé qui devra être validé par des tests de reproductibilité inter-observateurs afin d'être validé comme un score.

E. Analyse des cas de décès dans notre cohorte

Quatre décès sont répertoriés dans notre cohorte ([Tableau 7](#)). Le patient 1 est décédé après 5 récidives et transformation en tumeur glioneuronale de haut grade. Le patient 2 est décédé après 3 récidives alors qu'il avait bénéficié d'une exérèse initiale complète. Ces deux tumeurs comportaient un compte mitotique élevé. Les patients 3 et 4 avaient des tumeurs sans critère d'anaplasie. Cependant, le patient 3 avait des localisations multiples. Il a bénéficié de résections incomplètes et les résidus tumoraux ont progressé. Il s'agit d'un cas non infantile de DIG. La tumeur avait une mutation V600E sur le gène *BRAF*. Le patient 4 a eu une prise en charge palliative d'emblée et n'a jamais bénéficié de chirurgie. Le diagnostic a été fait à l'autopsie.

Tableau 7 : revue des patients décédés

Patient		1	2	3	4
Age à la chirurgie (mois)		3	6	55	0
Sexe		F	F	M	M
Taille de la tumeur (mm)		NC	89	90	90
Aspect IRM		NC	Charnue et kystique	Charnue, multiples	Charnue et kystique
Complétude de l'exérèse		NC	GTR	STR	Pas de chirurgie
Délai avant la première récurrence (mois)		9,4	6,9	16,6	NC
Survie (année)		7,7	3,8	7,7	NC
Histopathologie	Desmoplasie (surface, %)	80	100	100	90
	Hypercellularité (surface, %)	30	15	0	10
	Zones neuroépithéliales peu différenciées (surface, %)	10	15	0	10
	Prolifération microvasculaire	Oui	Non	Non	Non
	Présence de nécrose	Oui	Oui	Non	Non
	Nombre de mitoses pour 10HPF	13	15	0	1
	Immunohistochimie	Présence de marqueurs neuronaux	Oui	Oui	1
	Index Ki-67 (%)	20	25	4	10
Critère composite		3	3	0	0

F. Aspects histopathologiques

Dans la majorité des cas, l'aspect histopathologique corrélé au contexte clinique et à l'imagerie avait permis un diagnostic. En effet, chez un nourrisson, une volumineuse tumeur supratentorielle, kystique et charnue comportant un contingent desmoplasique est caractéristique d'une DIG/DIA. Cependant, plusieurs cas pouvaient poser des difficultés diagnostiques. L'hétérogénéité morphologique de ces tumeurs rend souvent le diagnostic positif difficile, d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs rarement observées dans la carrière d'un Pathologiste.

Le caractère rétrospectif de cette étude nous a permis d'affirmer avec certitude le diagnostic de DIG puisqu'en l'absence de traitement adjuvant, la majorité des diagnostics différentiels auraient conduit au décès du patient. Cela nous a permis de décrire de nouvelles caractéristiques histopathologiques pour ces tumeurs. Plusieurs observations nous ont paru particulièrement instructives :

- Un cas où la desmoplasie, absente sur la tumeur initiale, est apparue à la récurrence, montrant que ce caractère n'est peut être pas constant et peut être minoritaire ;
- Un cas comportant des cellules d'aspect rhabdoïde aurait pu évoquer une tumeur térétoïde rhabdoïde atypique (ATRT) vraisemblable à cet âge. Cela rappelle que la recherche d'une perte d'expression d'INI1 et BRG1 devrait être systématiques en pathologie du jeune enfant ;
- Plusieurs cas avec composante ganglionnaire et corps granuleux éosinophiles montrent que ces aspects ne sont pas spécifiques du gangliogliome ;
- Un cas avec contingent embryonnaire abondant et angiotropisme évoquait une ETMR (Embryonal tumour with multilayered rosettes), ou un épendymome avec fusion RELA ;
- Plusieurs cas où la présence de critères d'anaplasie évoquait le diagnostic de glioblastome du sujet jeune, d'autant plus que ces derniers peuvent mimer une desmoplasie par invasion de la méninge ;
- Un cas comportait un contingent mélanocytaire exprimant les marqueurs de mélanomes (MelanA, HMB45).

Seules deux tumeurs ne comportaient pas d'immunoréactivité pour aucun des trois marqueurs neuronaux testés et correspondaient donc à des DIA. Cependant, compte tenu du marquage très focal dans certaines DIG, on peut se demander si les DIA ne sont pas des DIG dans lesquelles la composante neuronale est de faible abondance et non identifiée du fait de l'échantillonnage.

G. Utilité de l'immunohistochimie

Les techniques immunohistochimiques permettent de prouver le caractère glial ou glioneuronal indispensable au diagnostic positif de DIG ou de DIA. Aucun profil n'est spécifique comme l'illustrent les cas précédents. La conservation d'expression de BRG1 et d'INI1 permet d'éliminer une ATRT. L'absence d'expression de Lin28 permet d'éliminer une ETMR (69).

H. Perspectives

Ces dernières années, de multiples anomalies moléculaires ou cytogénétiques (plus ou moins spécifiques) ont été décrites dans les tumeurs cérébrales. Il s'agit d'une aide précieuse au diagnostic. A ce jour, aucun profil moléculaire ne se dégage pour les DIG et les DIA. Une mutation V600E dans le gène *BRAF* a été retrouvée dans 20% des cas (7/33) (38,42,45,47,52,54). Il s'agit de tumeurs survenant chez des patients dont l'âge médian semble plus élevé. Une étude de l'exome et du transcriptome est toujours en attente. Des études par CGH-array pourraient également permettre d'identifier des anomalies chromosomiques spécifiques, ou au moins de vérifier que l'ensemble de ces tumeurs a un profil cytogénétique de tumeur de bas grade.

CONCLUSION

Au total, ce travail a permis de dégager plusieurs points :

- 1/ Les DIG et les DIA sont des tumeurs très hétérogènes sur le plan histopathologique mais assez stéréotypées sur le plan clinique. Dans les cas où la microscopie est atypique, une confrontation aux données cliniques et de l'imagerie est d'une grande aide pour le Pathologiste ;
- 2/ L'index Ki-67, le compte mitotique, le ratio de zones hypercellulaires et de zones neuroépithéliales peu différenciées sont des éléments discriminants pour le pronostic, avec des seuils permettant de définir deux groupes de risque de récurrence ;
- 3/ L'exérèse incomplète n'est pas prédictive de rechute.

Les principales perspectives de notre étude sont :

- 1 / Une étude moléculaire à la recherche d'anomalies spécifiques de ces tumeurs;
- 2 / Déterminer le statut *BRAF* dans les tumeurs de la cohorte nationale et définir sa valeur pronostique ;
- 3 / Tester la reproductibilité inter-observateurs de notre critère composite afin qu'il devienne un score validé dont la valeur pronostique pourra être confirmée sur d'autres études.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. VandenBerg SR. Desmoplastic Infantile Ganglioglioma and Desmoplastic Cerebral Astrocytoma of Infancy. *Brain Pathol.* juillet 1993;3(3):275-81.
2. Taratuto AL, Monges J, Lylyk P, Leiguarda R. Superficial cerebral astrocytoma attached to dura. Report of six cases in infants. *Cancer.* 1 déc 1984;54(11):2505-12.
3. Zuccaro G, Taratuto AL, Monges J. Intracranial neoplasms during the first year of life. *Surg Neurol.* juill 1986;26(1):29-36.
4. Kane PJ, Phipps KP, Harkness WF, Hayward RD. Intracranial neoplasms in the first year of life: results of a second cohort of patients from a single institution. *Br J Neurosurg.* juin 1999;13(3):294-8.
5. Bailey OT, Ingraham FD. Intracranial fibrosarcomas of the dura mater in childhood. *Journal of Neurosurgery.* 1945;1-15.
6. VandenBerg SR, May EE, Rubinstein LJ, Herman MM, Perentes E, Vineros SA, et al. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumors of infancy with divergent differentiation potential (« desmoplastic infantile gangliogliomas »). Report on 11 cases of a distinctive embryonal tumor with favorable prognosis. *J Neurosurg.* janv 1987;66(1):58-71.
7. Kleihues P, Burger P, Scheithauer B. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System.* 2nd ed. Springer Veriag. Berlin, Heidelberg; 1993. (World Health Organization International Histological Classification of Tumours.).
8. de Chadarevian JP, Pattisapu JV, Faerber EN. Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. Light microscopy, immunocytochemistry, and ultrastructure. *Cancer.* 1 juill 1990;66(1):173-9.
9. Ng T h. k., Fung C f., Ma L t. The pathological spectrum of desmoplastic infantile gangliogliomas. *Histopathology.* 1 mars 1990;16(3):235-41.
10. Louis DN, von Deimling A, Dickersin GR, Dooling EC, Seizinger BR. Desmoplastic cerebral astrocytomas of infancy: a histopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetic study. *Hum Pathol.* déc 1992;23(12):1402-9.
11. Paulus W, Schlote W, Perentes E, Jacobi G, Warmuth-Metz M, Roggendorf W. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumours of infancy. *Histopathology.* juill 1992;21(1):43-9.
12. Aida T, Abe H, Itoh T, Nagashima K, Inoue K. Desmoplastic infantile ganglioglioma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* juill 1993;33(7):463-6.
13. Taguchi Y, Sakurai T, Takamori I, Sekino H, Tadokoro M. Desmoplastic infantile ganglioglioma with extraparenchymatous cyst--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* mars 1993;33(3):177-80.

14. Sperner J, Gottschalk J, Neumann K, Schörner W, Lanksch WR, Scheffner D. Clinical, radiological and histological findings in desmoplastic infantile ganglioglioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* sept 1994;10(7):458-462; discussion 462-463.
15. Duffner PK, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Krischer JP, Elterman R, et al. Desmoplastic infantile gangliogliomas: an approach to therapy. *Neurosurgery.* avr 1994;34(4):583-589; discussion 589.
16. Al-Sarraj ST, Bridges LR. Desmoplastic cerebral glioblastoma of infancy. *Br J Neurosurg.* avr 1996;10(2):215-9.
17. Setty SN, Miller DC, Camras L, Charbel F, Schmidt ML. Desmoplastic infantile astrocytoma with metastases at presentation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 1997;10(9):945-51.
18. Olas E, Kordek R, Biernat W, Liberski PP, Zakrzewski K, Alwasiak J, et al. Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy: a case report. *Folia Neuropathol.* 1998;36(1):45-51.
19. Lababede O, Bardo D, Goske MJ, Prayson RA. Desmoplastic infantile ganglioglioma (DIG): cranial ultrasound findings. *Pediatr Radiol.* juin 2001;31(6):403-5.
20. Kros JM, Delwel EJ, de Jong THR, Tanghe HLJ, van Run PRWA, Vissers K, et al. Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma: a search for genomic characteristics. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2002;104(2):144-8.
21. De Munnynck K, Van Gool S, Van Calenbergh F, Demaerel P, Uyttebroeck A, Buyse G, et al. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a potentially malignant tumor? *Am J Surg Pathol.* nov 2002;26(11):1515-22.
22. Rout P, Santosh V, Mahadevan A, Kolluri VRS, Yasha TC, Shankar SK. Desmoplastic infantile ganglioglioma--clinicopathological and immunohistochemical study of four cases. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* oct 2002;18(9-10):463-7.
23. Sugiyama K, Arita K, Shima T, Nakaoka M, Matsuoka T, Taniguchi E, et al. Good clinical course in infants with desmoplastic cerebral neuroepithelial tumor treated by surgery alone. *J Neurooncol.* août 2002;59(1):63-9.
24. Tamburrini G, Colosimo C, Giangaspero F, Riccardi R, Di Rocco C. Desmoplastic infantile ganglioglioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* juin 2003;19(5-6):292-7.
25. Takeshima H, Kawahara Y, Hirano H, Obara S, Niino M, Kuratsu J. Postoperative regression of desmoplastic infantile gangliogliomas: report of two cases. *Neurosurgery.* oct 2003;53(4):979-983; discussion 983-984.
26. Bächli H, Avoleto P, Gratzl O, Tolnay M. Therapeutic strategies and management of desmoplastic infantile ganglioglioma: two case reports and literature overview. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* juin 2003;19(5-6):359-66.
27. Khaddage A, Chambonniere ML, Morrison AL, Allard D, Dumollard JM, Pasquier B, et al. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a rare tumor with an unusual presentation. *Ann Diagn Pathol.* oct 2004;8(5):280-3.
28. Nikas I, Anagnostara A, Theophanopoulou M, Stefanaki K, Michail A, Hadjigeorgi C. Desmoplastic infantile ganglioglioma: MRI and histological findings case report. *Neuroradiology.* déc 2004;46(12):1039-43.

29. Taranath A, Lam A, Wong CKF. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a questionably benign tumour. *Australas Radiol.* oct 2005;49(5):433-7.
30. Cerdá-Nicolás M, Lopez-Gines C, Gil-Benso R, Donat J, Fernandez-Delgado R, Pellin A, et al. Desmoplastic infantile ganglioglioma. Morphological, immunohistochemical and genetic features. *Histopathology.* avr 2006;48(5):617-21.
31. Bhardwaj M, Sharma A, Pal HK. Desmoplastic infantile ganglioglioma with calcification. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* août 2006;26(4):318-22.
32. Qaddoumi I, Ceppa EP, Mansour A, Sughayer MA, Tihan T. Desmoplastic noninfantile ganglioglioma: report of a case. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* déc 2006;9(6):462-7.
33. Lönnrot K, Terho M, Kähärä V, Haapasalo H, Helén P. Desmoplastic infantile ganglioglioma: novel aspects in clinical presentation and genetics. *Surg Neurol.* sept 2007;68(3):304-308; discussion 308.
34. Alexiou GA, Stefanaki K, Sfakianos G, Prodromou N. Desmoplastic infantile ganglioglioma: a report of 2 cases and a review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(5):422-5.
35. Hoving EW, Kros JM, Groninger E, den Dunnen WFA. Desmoplastic infantile ganglioglioma with a malignant course. *J Neurosurg Pediatr.* janv 2008;1(1):95-8.
36. Per H, Kondaş O, Kumandaş S, Kurtsoy A. A report of a desmoplastic non-infantile ganglioglioma in a 6-year-old boy with review of the literature. *Neurosurg Rev.* juill 2009;32(3):369-374; discussion 374.
37. Geramizadeh B, Kamgarpour A, Moradi A. Desmoplastic infantile ganglioglioma: Report of a case and review of the literature. *J Pediatr Neurosci.* janv 2010;5(1):42-4.
38. Dougherty MJ, Santi M, Brose MS, Ma C, Resnick AC, Sievert AJ, et al. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* juill 2010;12(7):621-30.
39. Phi JH, Koh EJ, Kim S-K, Park S-H, Cho B-K, Wang K-C. Desmoplastic infantile astrocytoma: recurrence with malignant transformation into glioblastoma: a case report. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* déc 2011;27(12):2177-81.
40. Loh J-K, Lieu A-S, Chai C-Y, Howng S-L. Malignant transformation of a desmoplastic infantile ganglioglioma. *Pediatr Neurol.* août 2011;45(2):135-7.
41. Alghamdi S, Castellano-Sanchez A, Brathwaite C, Shimizu T, Khatib Z, Bhatia S. Strong desmin expression in a congenital desmoplastic infantile ganglioglioma mimicking pleomorphic rhabdomyosarcoma: a case report including ultrastructural and cytogenetic evaluation and review of the literature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* déc 2012;28(12):2157-62.
42. Gessi M, Zur Mühlen A, Hammes J, Waha A, Denkhaus D, Pietsch T. Genome-wide DNA copy number analysis of desmoplastic infantile astrocytomas and desmoplastic infantile gangliogliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* sept 2013;72(9):807-15.
43. Basaran R, Cakir FB, Isik N, Sav A, Elmaci I. Desmoplastic infantile ganglioglioma: Report of an unusual case with a cranial defect. *J Pediatr Neurosci.* janv 2014;9(1):48-51.

44. Prakash V, Batanian JR, Guzman MA, Duncavage EJ, Geller TJ. Malignant transformation of a desmoplastic infantile ganglioglioma in an infant carrier of a nonsynonymous TP53 mutation. *Pediatr Neurol.* juill 2014;51(1):138-43.
45. Koelsche C, Sahm F, Paulus W, Mittelbronn M, Giangaspero F, Antonelli M, et al. BRAF V600E expression and distribution in desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* avr 2014;40(3):337-44.
46. Samkari A, Alzahrani F, Almehdar A, Algahtani H. Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol.* févr 2017;36(2017)(1):31-40.
47. Greer A, Foreman NK, Donson A, Davies KD, Kleinschmidt-DeMasters BK. Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma with rare BRAF V600D mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 10 nov 2016;
48. Gupta A, Karthigeyan M, Gupta K, Salunke P. Atypical imaging in a desmoplastic non-infantile astrocytoma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 20 oct 2016;
49. Ho CY, Gener M, Bonnin J, Kralik SF. Diffusion, Perfusion, and Histopathologic Characteristics of Desmoplastic Infantile Ganglioglioma. *J Radiol Case Rep.* juill 2016;10(7):1-13.
50. Kuchelmeister K, Bergmann M, von Wild K, Hochreuther D, Busch G, Gullotta F. Desmoplastic ganglioglioma: report of two non-infantile cases. *Acta Neuropathol (Berl).* 1993;85(2):199-204.
51. Hummel TR, Miles L, Mangano FT, Jones BV, Geller JI. Clinical heterogeneity of desmoplastic infantile ganglioglioma: a case series and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2012;34(6):e232-236.
52. Uro-Coste E, Ssi-Yan-Kai G, Guilbeau-Frugier C, Boetto S, Bertozzi AI, Sevely A, et al. Desmoplastic infantile astrocytoma with benign histological phenotype and multiple intracranial localizations at presentation. *J Neurooncol.* mai 2010;98(1):143-9.
53. Ganesan K, Desai S, Udwadia-Hegde A. Non-infantile variant of desmoplastic ganglioglioma: a report of 2 cases. *Pediatr Radiol.* juin 2006;36(6):541-5.
54. Karabagli P, Karabagli H, Kose D, Kocak N, Etus V, Koksai Y. Desmoplastic non-infantile astrocytic tumor with BRAF V600E mutation. *Brain Tumor Pathol.* oct 2014;31(4):282-8.
55. Khubchandani SR, Chitale AR, Doshi PK. Desmoplastic non-infantile ganglioglioma: a low-grade tumor, report of two patients. *Neurol India.* déc 2009;57(6):796-9.
56. Romero-Rojas AE, Diaz-Perez JA, Lozano-Castillo A. Desmoplastic infantile ganglioglioma with late presentation. A clinical, radiological and histopathological analysis. *Neuroradiol J.* déc 2013;26(6):649-54.
57. Pommepeuy I, Delage-Corre M, Moreau JJ, Labrousse F. A report of a desmoplastic ganglioglioma in a 12-year-old girl with review of the literature. *J Neurooncol.* févr 2006;76(3):271-5.
58. Onguru O, Celasun B, Gunhan O. Desmoplastic non-infantile ganglioglioma. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* juin 2005;25(2):150-2.

59. Romero FR, Listik S, Fabris PA. Desmoplastic ganglioglioma: report of a non-infantile case. *Arq Neuropsiquiatr.* avr 2011;69(2A):258-9.
60. Marti A, Almostarchid B, Maher M, Saidi A. Desmoplastic non-infantile ganglioglioma. Case report. *J Neurosurg Sci.* sept 2000;44(3):150-4.
61. Rangel-Castilla L, Kew Y, Powell S, Zhang YJ. Desmoplastic non-infantile ganglioglioma in late adulthood. *J Neurooncol.* juill 2011;103(3):733-7.
62. Darwish B, Arbuckle S, Kellie S, Besser M, Chaseling R. Desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma with cerebrospinal metastasis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* mai 2007;14(5):498-501.
63. Trehan G, Bruge H, Vinchon M, Khalil C, Ruchoux MM, Dhellemmes P, et al. MR imaging in the diagnosis of desmoplastic infantile tumor: retrospective study of six cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2004;25(6):1028-33.
64. Aydin F, Ghatak NR, Salvant J, Muizelaar P. Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. A case report with immunohistochemical, ultrastructural and proliferation studies. *Acta Neuropathol (Berl).* 1993;86(6):666-70.
65. Rutka JT, Apodaca G, Stern R, Rosenblum M. The extracellular matrix of the central and peripheral nervous systems: structure and function. *J Neurosurg.* août 1988;69(2):155-70.
66. Tabata H. Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. *Front Neurosci.* 2015;9:114.
67. Mallucci C, Lellouch-Tubiana A, Salazar C, Cinalli G, Renier D, Sainte-Rose C, et al. The management of desmoplastic neuroepithelial tumours in childhood. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* janv 2000;16(1):8-14.
68. Herman M, Pozzi-Mucelli RS, Skrap M. CT and MRI findings after stereotactic resection of brain lesions. *Eur J Radiol.* nov 1996;23(3):228-34.
69. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee W. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. Fourth Edition. IARC; 2016. (IARC WHO Classification of Tumours).

AUTEUR : Nom : PERBET

Prénom : Romain

Date de Soutenance : 29 juin 2017

Titre de la Thèse : Facteurs histopronostiques des gangliogliomes et astrocytomes desmoplasiques infantiles. Mise en évidence de deux groupes pronostiques dans une cohorte nationale multicentrique de 37 cas.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Anatomie et Cytologie Pathologiques

Mots-clés : gangliogliomes desmoplasiques infantiles ; astrocytomes desmoplasiques infantiles ; gliome ; nourrisson ; tumeur cérébrale ; tumeur glioneuronale ; survie ; pronostic

Résumé :

Introduction

Les gangliogliomes et astrocytomes desmoplasiques infantiles (DIG/DIA) sont des tumeurs cérébrales rares. Leurs facteurs pronostiques, notamment histopathologiques ne sont pas connus.

Matériels et méthodes

Les cas de DIG/DIA diagnostiqués en France de janvier 1996 à décembre 2016 ont été inclus de manière rétrospective. Des analyses de survie étaient réalisées afin de déterminer l'impact de caractéristiques cliniques et histopathologiques sur la survie sans progression (PFS).

Les critères histopathologiques suivants étaient répertoriés : nécrose (présence vs. absence), prolifération microvasculaire (présence vs. absence), compte mitotique, hyperdensité cellulaire (proportion de surface), composante neuroépithéliale peu différenciée (proportion de surface), desmoplasie (proportion de surface), index Ki-67, index olig2, immunoréactivité pour les marqueurs neuronaux (présence vs. absence).

Résultats

37 patients ont été inclus. Les seules caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques constamment présentes étaient la desmoplasie et la différenciation gliale ou glioneuronale. La survie globale à et la PFS à 5 ans étaient respectivement de 93 et 72%. Quatre patients sont décédés de la maladie et 13 ont rechuté. La résection chirurgicale totale n'était pas associée à une meilleure PFS ($p = 0.88$). Un compte mitotique élevé ($HR = 1.189$; $p < 0.001$), un index Ki-67 élevé ($HR = 1.056$; $p = 0.005$), une hyperdensité cellulaire ($HR = 1.017$; $p = 0.019$), une composante neuroépithéliale faiblement différenciée ($HR = 1.042$; $p = 0.039$) étaient associés à une PFS moindre.

Discussion/Conclusion.

Les DIG/DIA peuvent avoir des caractéristiques histopathologiques pouvant mimer des tumeurs neuroépithéliales de haut grade. L'analyse de critères histopathologiques pertinents et reproductibles et de l'index Ki-67 pourrait être intéressante pour prédire la rechute.

Composition du Jury :

Président : Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Asseseurs : Professeur Claude Alain MAURAGE, Professeur Matthieu VINCHON, Docteur Pierre LEBLOND.