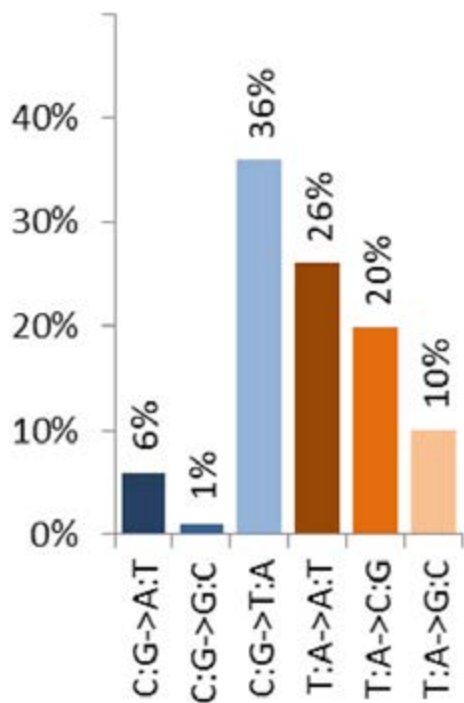
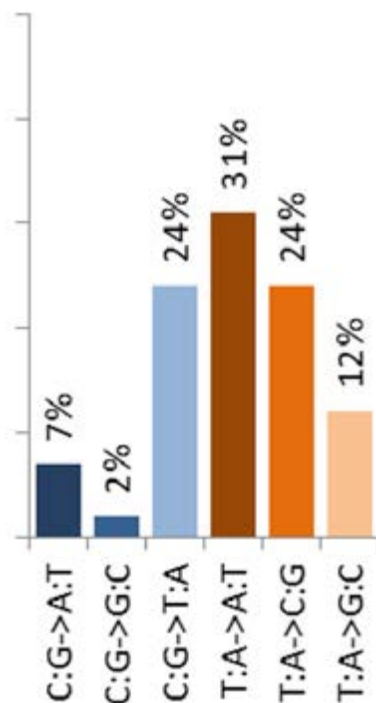


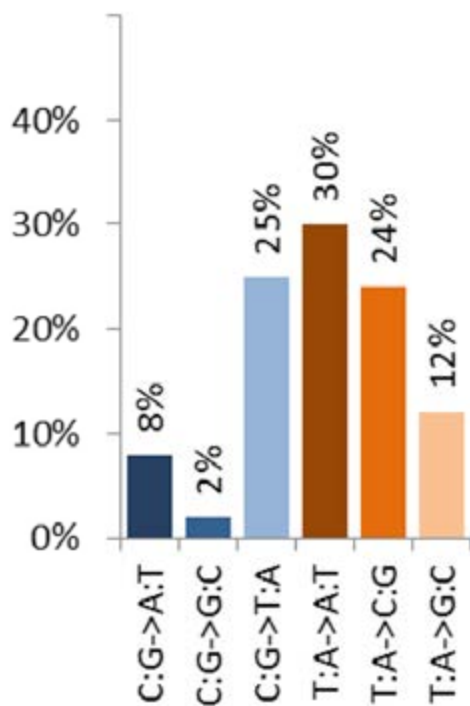
BDIVa
(n = 11159)



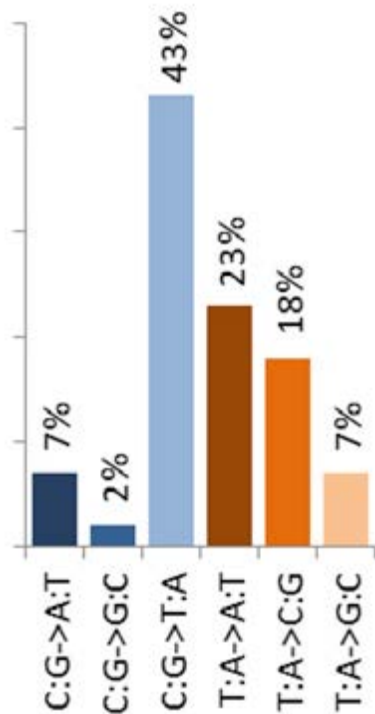
BDIVb
(n = 6354)



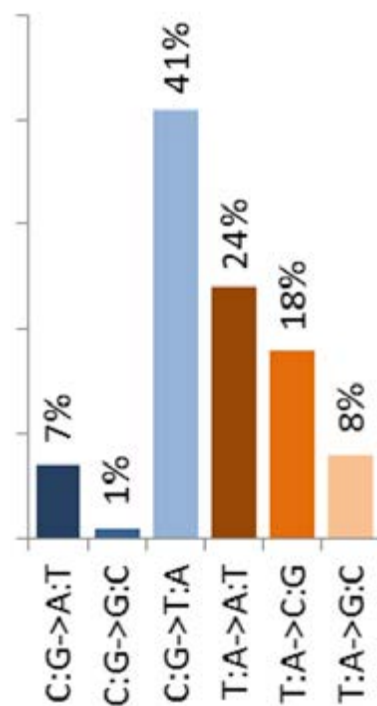
BDIVc
(n = 8795)



BDIXa
(n = 13807)



BDIXc
(n = 13312)



SECTION PATHOLOGIE MOLECULAIRE (MPA)

JUSQU'EN JUILLET 2017

Chef

Dr Hiroko Ohgaki

Secrétariat

Anne-Sophie Hameau

Assistant de projet

Asiedua Asante

Assistants base de données

Alberto Machado

Delphine Nicolas

Assistants de recherche

Christine Carreira

Aurélien Salle

Chercheurs extérieurs et boursiers

Dr Ji-Eun Oh

Dr Kaishi Satomi

(jusqu'en septembre 2016)

Dr Koichiro Sumi

La Section Pathologie moléculaire (MPA) conduit des recherches originales destinées à élucider les bases moléculaires et les voies génétiques intervenant dans la formation de tumeurs chez l'homme. Ses objectifs spécifiques consistent à i) produire des informations génétiques qui permettront le diagnostic moléculaire et la classification des tumeurs cérébrales, ii) identifier des marqueurs génétiques pour le pronostic et les nouvelles stratégies thérapeutiques, et iii) utiliser les données génétiques pour découvrir de nouveaux indices permettant de comprendre l'étiologie des cancers humains. La Section MPA conduit des études génétiques à partir de biopsies tumorales de patients disposant d'excellentes données cliniques, recueillies au niveau de la population ou à l'échelle internationale, pour produire un ensemble de données uniques, combinant caractéristiques pathologiques, génétiques, cliniques et épidémiologiques des tumeurs. Le programme de recherche de la Section

MPA constitue un élément essentiel des objectifs du CIRC visant à élucider les mécanismes de cancérogenèse et à comprendre l'étiologie des cancers.

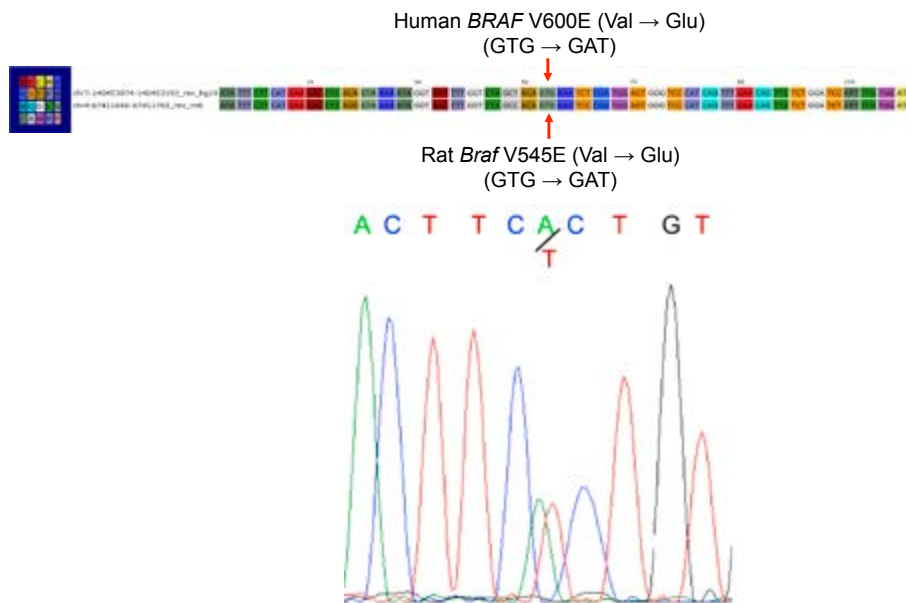
La Section MPA assure également la préparation de la série Classification OMS des Tumeurs (*WHO Blue Books*). A cette fin, elle collabore avec des pathologistes de renommée internationale dans le monde entier pour parvenir à un consensus concernant cette classification. Jusqu'à tout récemment, le diagnostic et la classification de la plupart des tumeurs humaines s'appuyaient presque exclusivement sur des caractéristiques histologiques. Mais de nos jours, grâce aux rapides progrès de la génétique des tumeurs humaines, on utilise de plus en plus fréquemment des marqueurs moléculaires pour définir certaines maladies.

Les principaux projets de la Section MPA au cours de la période biennale 2016–2017 sont détaillés ci-après.

LES MUTATIONS AFFECTANT LE GENE *Braf* DECLENCHENT CHEZ LE RAT LE DEVELOPPEMENT DE GLIOMES INDUITS PAR L'EXPOSITION POSTNATALE A LA *N*-ETHYL-*N*-NITROSOUREE

Une seule dose de *N*-éthyl-*N*-nitrosourée (ENU) pendant le stade tardif du développement prénatal ou précoce du développement postnatal, induit une incidence élevée de schwannomes et de gliomes malins chez les rats. On sait que les mutations T → A affectant le domaine transmembranaire du gène *Neu* (*c-ErbB-2*) sont les mutations conductrices (mutations *driver*) pour les schwannomes malins induits par l'ENU. En revanche, les mécanismes moléculaires à l'origine des gliomes induits par l'ENU restent à éclaircir. A cette fin, on a procédé au séquençage du génome entier de gliomes qui s'étaient développés chez trois rats BDIV et deux rats BDIX exposés à une seule dose de 80 mg d'ENU/kg poids corporel, le 1^{er} jour après la naissance. On a

Figure 1. Les mutations affectant le gène *Braf* déclenchent chez le rat le développement de gliomes induits par l'exposition postnatale à la *N*-éthyl-*N*-nitrosourée (ENU). Le séquençage du génome complet montre que tous les gliomes induits par l'ENU chez le rat contiennent une mutation *Braf* V545E qui correspond à la mutation *BRAF* V600E chez l'homme. Extrait de Wang et coll. (2016a), copyright 2016, avec l'autorisation d'Elsevier.



observé une prédominance de mutations T:A → A:T et T:A → C:G typiques de la mutagenèse induite par l'ENU (41 à 55 % de toutes les mutations somatiques affectant un seul nucléotide). Les 5 gliomes étaient porteurs de mutations T → A affectant le gène *Braf* au codon 545 (V545E), équivalent de *BRAF*V600E chez l'homme (Figure 1). Un criblage supplémentaire a montré que 33 gliomes chez les rats BDIV et 12 gliomes chez les rats BDIX portaient une mutation *Braf* V545E, tandis que le tissu cérébral péri-tumoral présentait une séquence de type sauvage. On a également observé une immuno-réaction des gliomes avec les anticorps *BRAF* V600E. Ces résultats indiquent que les mutations affectant le gène *Braf* constituent un événement précoce fréquent dans le développement des gliomes provoqué par une seule dose d'ENU chez le rat (Wang et coll., 2016a).

ETUDE EN POPULATION SUR LES GLIOBLASTOMES DANS LE CANTON DE ZURICH, 2005–2009

Les chercheurs de la Section MPA avaient déjà réalisé une étude en population dans le canton suisse de Zurich sur des patients souffrant de

glioblastome, diagnostiqués entre 1980 et 1994. Afin d'examiner les évolutions, les données du registre du cancer de Zurich et de Zoug ont été réexaminées pour identifier les patients souffrant de glioblastome, diagnostiqués entre 2005 et 2009. On a ainsi dénombré 264 patients, avec une incidence annuelle de 3,9 pour 100 000 personnes, contre 3,7 pour 100 000 lors de l'étude précédente (1980–1994). Au moment du diagnostic, la moyenne d'âge des patients était de 59,5 ans dans la cohorte actuelle, contre 61,3 ans auparavant. Toujours dans la cohorte actuelle, le taux de survie global atteignait 46,4 % à 1 an, 22,5 % à 2 ans et 14,4 % à 3 ans, contre 17,7 % à 1 an, 3,3 % à 2 ans et 1,2 % à 3 ans dans l'étude précédente. La survie médiane globale était de 11,5 mois, contre 4,9 mois dans la précédente population de patients. Lors de l'enquête actuelle, en l'absence de traitement, la survie médiane globale était de 1,9 mois pour les meilleurs soins de soutien. Elle atteignait 6,2 mois pour la radiothérapie seule, 6,7 mois pour le traitement par témozolomide seul, et 17 mois pour un traitement associant radiothérapie et témozolomide. D'après les résultats de l'analyse multivariable, la survie des patients atteints de

glioblastome *IDH* non muté est fonction de l'âge, de l'indice de performance Karnofsky, de l'étendue de l'exérèse chirurgicale de la tumeur, du traitement de première intention, de l'année du diagnostic et du degré de méthylation du promoteur de *MGMT*. Ces études montrent que la survie globale des patients souffrant de glioblastome, diagnostiqués entre 2005 et 2009 dans le canton de Zurich, s'est considérablement améliorée par rapport à ce qu'elle était pour les patients diagnostiqués entre 1980 et 1994 (Gramatzki et coll., 2016).

ALTERATIONS GENETIQUES DANS LES GLIOSARCOMES ET LES GLIOBLASTOMES A CELLULES GEANTES

La plupart des glioblastomes primaires progressent rapidement avec une courte espérance de vie (glioblastome primaire *IDH* non muté), tandis que les glioblastomes secondaires (mutant *IDH*) se développent à partir d'un astrocytome diffus ou anaplasique. Les gliosarcomes et glioblastomes à cellules géantes sont des variants histologiques rares de glioblastome dont l'évolution est généralement rapide. La détermination des profils génétiques de 36 gliosarcomes et 19 glioblastomes à cellules géantes indique l'absence de mutations *IDH1* et *IDH2* dans les 36 gliosarcomes et dans 18 des 19 glioblastomes à cellules géantes, ce qui montre qu'il s'agit bien de variants histologiques de glioblastomes primaires. Par ailleurs, les gliosarcomes présentaient fréquemment une perte d'hétérozygotie (LOH pour *loss of heterozygosity*) sur le chromosome 10q (88 %) et des mutations affectant le promoteur de *TERT* (83 %). Les glioblastomes à cellules géantes présentaient une LOH 10q dans 50 % des cas et une LOH 19q dans 42 % des cas. L'immunohistochimie indique une perte d'expression de *ATRX* dans 19 % des glioblastomes à cellules géantes, mais pas dans les gliosarcomes. Ces résultats confirment ceux d'études précédentes, à savoir que les gliosarcomes sont des variants génétiquement identiques des glioblastomes primaires, excepté pour l'absence d'amplification de *EGFR*; quant au glioblastome à cellules géantes, il occupe une position hybride entre glioblastomes primaires et secondaires (Oh et coll., 2016).

Figure 2. Membres du Groupe de travail lors des réunions éditoriales et de consensus pour les deux volumes de la série Classification OMS des Tumeurs : (en haut) *WHO Classification of Head and Neck Tumours* ; réunion au CIRC du 14 au 16 janvier 2016 ; (en bas) *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* ; réunion au CIRC du 26 au 28 avril 2016. © CIRC/Roland Dray.



l'exome complet a révélé une mutation germinale stop-gain (R65X) affectant *CASP9*, gène codant pour la caspase-9, molécule essentielle à l'apoptose par voie mitochondriale dépendante de p53. Cette mutation a également été observée dans l'ADN extrait des prélèvements des deux frères/sœurs, chacun parent d'un des cousins affectés. Les astrocytomes anaplasiques et le tissu cérébral sain des deux cousins ne présentaient aucune immuno-réactivité pour la caspase-9. Ces résultats suggèrent un rôle, au moins partiel, des mutations germinales affectant *CASP9* en ce qui concerne la prédisposition au développement de gliomes dans cette famille présentant un syndrome de Li-Fraumeni sans mutation germinale de *TP53*.

CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS (WHO BLUE BOOKS)

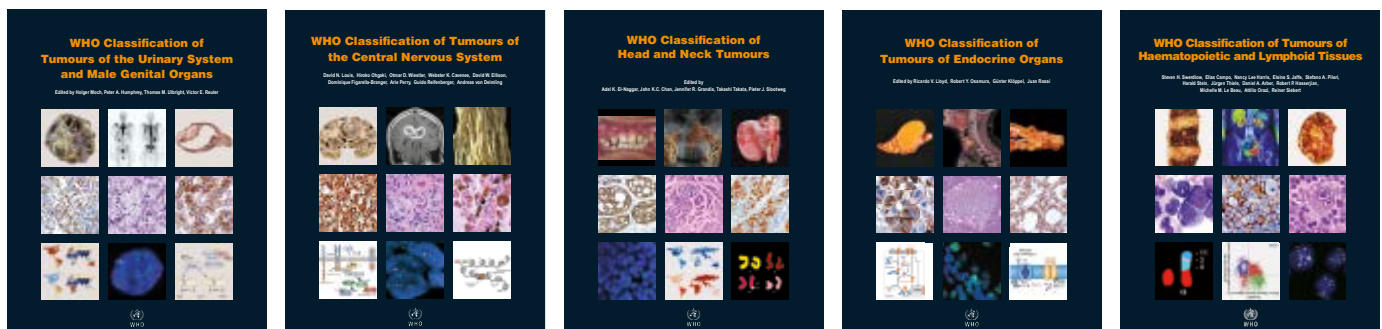
L'objectif de ce projet consiste à établir un système de classification histopathologique, moléculaire et de stadification des tumeurs humaines, qui soit accepté et utilisé dans le monde entier. Il est difficile de mener des études épidémiologiques et des essais cliniques en l'absence de critères diagnostiques histopathologiques et cliniques clairement définis, et plus récemment, en l'absence de profils d'expression et de profils génétiques. Par conséquent, ce projet est d'un grand intérêt, non seulement pour la communauté des pathologistes, mais aussi pour l'enregistrement des cancers, les études épidémiologiques, les essais cliniques et la recherche sur le cancer en général.

MUTATION GERMINALE DE *CASP9* DANS UNE FAMILLE A CAS MULTIPLES DE TUMEURS CEREBRALES

On a identifié une nouvelle mutation germinale affectant *CASP9* dans une famille comptant trois tumeurs cérébrales sur trois générations, avec notamment deux astrocytomes anaplasiques survenus chez des cousins. Ces derniers

ont été diagnostiqués à 29 ans et 31 ans, et leurs tumeurs présentaient les mêmes caractéristiques histologiques. Dans ces deux tumeurs, l'analyse génétique a révélé des mutations somatiques affectant *IDH1* et *TP53*. Toutefois, aucune mutation germinale de *TP53* n'a été détectée, bien que cette famille remplisse tous les critères du syndrome de Li-Fraumeni. Le séquençage de

Figure 3. Couvertures des cinq volumes de la série Classification OMS des Tumeurs publiés en 2016–2017 : *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, quatrième édition (janvier 2016) ; *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, quatrième édition révisée (mai 2016) ; *WHO Classification of Head and Neck Tumours*, quatrième édition (janvier 2017) ; *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, quatrième édition (juin 2017) ; et *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, quatrième édition révisée (septembre 2017).



Le CIRC est chargé de ce projet depuis la troisième édition (2000–2005 ; 10 volumes). L'actuelle édition (la quatrième) a débuté en 2006, avec quatre éditeurs (Dr Fred Bosman, Dr Elaine Jaffe, Dr Sunil Lakhani et Dr Hiroko Ohgaki). A ce jour, 10 volumes et 2 révisions ont été publiés, avec pour chacun, entre 15 000 et 50 000 exemplaires imprimés et diffusés dans le monde. En 2016–2017, les volumes suivants ont été publiés (Figures 2 et 3).

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.

Quatre éditeurs ont assuré la préparation de ce volume (Dr Holger Moch, Dr Peter A. Humphrey, Dr Thomas M. Ulbright et Dr Victor E. Reuter) avec les contributions de 110 auteurs originaires de 21 pays. La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu en collaboration avec l'Université de Zurich, du 11 au 13 mars 2015, à Zurich, en Suisse. Ce volume a été publié en janvier 2016.

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Il s'agit d'une révision de la quatrième édition (publiée en 2007). Quatre éditeurs ont assuré

sa préparation (Dr David N. Louis, Dr Hiroko Ohgaki, Dr Otmar D. Wiestler et Dr Webster K. Cavenee), assistés de cinq conseillers principaux (Dr David W. Ellison, Dr Dominique Figarella-Branger, Dr Arie Perry, Dr Guido Reifenberger et Dr Andreas von Deimling), avec les contributions de 122 auteurs originaires de 19 pays. La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu en collaboration avec le *German Cancer Research Center* (DKFZ), du 21 au 24 juin 2015 à Heidelberg, en Allemagne. Ce volume a été publié en mai 2016.

WHO Classification of Head and Neck Tumours. Cinq éditeurs ont assuré la préparation de ce volume (Dr Adel K. El-Naggar, Dr John K.C. Chan, Dr Jennifer R. Grandis, Dr Takashi Takata et Dr Pieter J. Slootweg) avec les contributions de 135 auteurs originaires de 35 pays. La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu au CIRC, du 14 au 16 janvier 2016, et le volume a été publié en janvier 2017.

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Quatre éditeurs ont assuré la préparation de ce volume (Dr Ricardo V. Lloyd, Dr Robert Y.

Osamura, Dr Günther Klöppel et Dr Juan Rosai) avec les contributions de 166 auteurs originaires de 25 pays. La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu au CIRC du 26 au 28 avril 2016, et le volume a été publié en juin 2017.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.

Il s'agit d'une révision de la quatrième édition (publiée en 2008) et sept éditeurs ont assuré sa préparation (Dr Steven H. Swerdlow, Dr Elias Campo, Dr Nancy Lee Harris, Dr Elaine S. Jaffe, Dr Stefano A. Pileri, Dr Harald Stein et Dr Jürgen Thiele), assistés de cinq conseillers principaux (Dr Daniel A. Arber, Dr Robert P. Hasserjian, Dr Michelle M. Le Beau, Dr Attilio Orazi et Dr Reiner Siebert), avec les contributions de 132 auteurs originaires de 23 pays. Le volume a été publié en septembre 2017.

