

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 04/015

GLIOSARCOME CÉRÉBRAL

(A propos de 02 cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/01/2015

PAR

Mr. KETTANI OUSSAMA

Né le 02/01/1990 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

GLIOSARCOME – CERVEAU – CHIRURGIE – IRM – HISTOLOGIE – RADIOTHERAPIE

JURY

M. ChAOUI EI FAIZ MOHAMMED	PRESIDENT	
Professeur de Neurochirurgie		
M. BENZAGMOUT MOHAMMED	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Neurochirurgie		
M. CHAKOUR KHALID	} JUGES	
Professeur d'Anatomie		
M. MAAROUFI MUSTAPHA		
Professeur agrégé de Radiologie		
Mme. EL FATEMI HINDE		
Professeur agrégé d'Anatomie Pathologique		

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
OBSERVATIONS CLINIQUES	9
Observation Clinique 1 :.....	10
Observation Clinique 2 :.....	15
DISCUSSION	25
I. DEFINITION :	26
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	28
1. Fréquence :.....	28
2. Age :	28
3. Sexe :.....	29
4. Localisation :	30
III. DONNEES CLINIQUES :.....	31
1. Durée d'évolution avant le diagnostic :.....	31
2. Mode de révélation :	31
IV. DONNEES PARACLINIQUES :.....	33
1. Tomodensitométrie (TDM) cérébrale:	34
1.1. Technique :.....	34
1.2. Caractéristiques scannographiques :.....	35
2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :.....	38
2.1. Technique :.....	38
2.2. Aspect IRM :	40
3. Angiographie cérébrale :.....	43
4. Scintigraphie cérébrale :	43
V. DONNEES HISTOLOGIQUES :	45
1. Macroscopie :.....	45
2. Microscopie :.....	45
3. Immunohistochimie :.....	48
4. Examen cytologique :.....	49
5. Histogénèse :.....	50

VI.	DONNEES GENETIQUES :	52
VII.	GLIOSARCOMES POST-IRRADIATION :	54
VIII.	TRAITEMENT :	59
1.	Traitement médical préopératoire :	59
2.	Traitement Chirurgical :	60
2.1.	Buts :	60
2.2.	Techniques :	61
2.3.	Indications et résultats :	63
3.	Radiothérapie :	63
3.1.	Radiothérapie conventionnelle :	63
3.2.	Autres modalités de la radiothérapie :	67
3.3.	Complications de la radiothérapie :	67
4.	Chimiothérapie :	68
5.	Nouvelles Thérapeutiques :	72
5.1.	Immunothérapie :	72
5.2.	Thérapie génique :	73
5.3.	Inhibiteurs de l'angiogénèse :	73
IX.	Surveillance post thérapeutique :	74
1.	Clinique :	74
2.	Radiologique :	74
2.1.	Après chirurgie :	74
2.2.	Après radiothérapie :	75
X.	Pronostic :	75
1.	Survie :	75
2.	Facteurs pronostiques :	76
2.1.	L'âge :	77
2.2.	L'index de Karnofsky (KPS):	77
2.3.	L'exérèse tumorale :	79
2.4.	Aspect scannographique et histologique :	79
3.	Récidive tumorale :	79
4.	Métastases :	79

CONCLUSION	81
RESUMES.....	83
BIBLIOGRAPHIE.....	87

ABREVIATIONS

BHE	: Barrière hémato–encéphalique.
CD34	: Cluster de différenciation 34.
CDK4	: kinase cycline–dépendante 4.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor.
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gy	: Gray.
GS	: Gliosarcome.
GBM	: Glioblastome.
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein (Protéine gliofibrillaire acide).
HES	: Hématoxyline Eosine Safran.
HFM	: Histiocytome fibreux malin.
HTIC	: Hypertension intracrânienne.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
KPS	: Indice de Karnofsky.
LAK	: Lymphokine Activated Killers.
LCR	: Liquide céphalo–rachidien.
MDM2	: Mouse double minute 2.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
P53	: Protéine p53.
PTEN	: Phosphatase and TENsin homolog.
PDC	: Produit de contraste.
TDM	: Tomodensitométrie.
TIL	: Tumor Infiltrating Lymphocytes.
TMZ	: Témazolomide .
TGFβ	: Facteur de croissance de transformation.
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

INTRODUCTION

Le gliosarcome cérébral est une variante du glioblastome, caractérisée par une prolifération biphasique comportant à la fois du tissu glial et du tissu mésenchymateux malin. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), cette tumeur représente 2 % des glioblastomes, et est classée de grade IV [1].

Le gliosarcome cérébral peut survenir de novo ou après une radiothérapie cérébrale pour une autre tumeur, notamment un glioblastome ou un astrocytome anaplasique [2, 3].

L'âge moyen de survenue de cette tumeur varie de 40 à 60 ans, avec une légère prédominance masculine [4, 5]. Néanmoins, de rares cas ont été rapportés chez les enfants.

Sa localisation est supratentorielle, touchant par ordre de fréquence décroissant la région temporale, la région frontale, pariétale et occipitale [6]. L'histoire clinique est le plus souvent courte, avec une symptomatologie polymorphe en fonction de la zone atteinte. Ainsi, on peut avoir des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) [1], une hémiparésie ou une hémianopsie homonyme, voire une aphasie.

Le traitement est essentiellement chirurgical et repose sur l'exérèse chirurgicale complète ou partielle, en fonction de l'étendue de la lésion et de sa localisation. La radiothérapie est indiquée comme traitement adjuvant de la chirurgie.

Le pronostic des gliosarcomes est sombre ; toutefois celui-ci ne semble pas plus mauvais que celui des glioblastomes. La survie moyenne varie selon les séries de 4 à 11,5 mois [1, 5, 7].

A partir d'une étude rétrospective portant sur deux cas de gliosarcome cérébral pris en charge au service de Neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans (2010–2014), et d'une revue de la littérature, nous allons décrire les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques, ainsi que les différents aspects radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette tumeur cérébrale rarissime.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation Clinique 1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 43 ans, originaire et habitant Fès, sans aucun antécédent pathologique notable, admis au service de Neurochirurgie CHU Hassan II de Fès en Avril 2010 pour une hémiparésie droite. Son histoire clinique remonte à 04 mois environ avant son hospitalisation par l'installation progressive d'un syndrome d'HTIC fait de céphalées rebelles au traitement antalgique et des vomissements. Cette symptomatologie s'est enrichie 02 mois après par l'installation d'une lourdeur de l'hémicorps droit avec des troubles du comportement, sans notion de crises convulsives ni de troubles visuels associés ; le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique à l'admission a trouvé un patient conscient avec un score de Glasgow (GCS) à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire ayant une hémiparésie droite proportionnelle et une dysarthrie à l'examen neurologique.

La TDM cérébrale (**Figure 1**) a objectivé la présence d'un processus lésionnel tissulaire temporal gauche, mesurant 50/40 mm de diamètre, rehaussé de façon hétérogène après injection du produit de contraste, présentant une composante centrale nécrosée, et entouré d'un important œdème déterminant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane avec engagement sous falcoriel et dilatation du ventricule latéral droit.

L'IRM cérébrale (**Figure 2**) a noté la présence d'un processus tumoral intraparenchymateux temporal gauche, mesurant 55/45 mm de diamètre, nécrosé au centre, rehaussé de façon hétérogène après injection du produit de contraste (PDC), entouré d'un œdème périlésionnel et exerçant un effet de masse sur les

structures médianes. L'aspect de l'imagerie était fortement évocateur d'un processus tumoral glial malin.

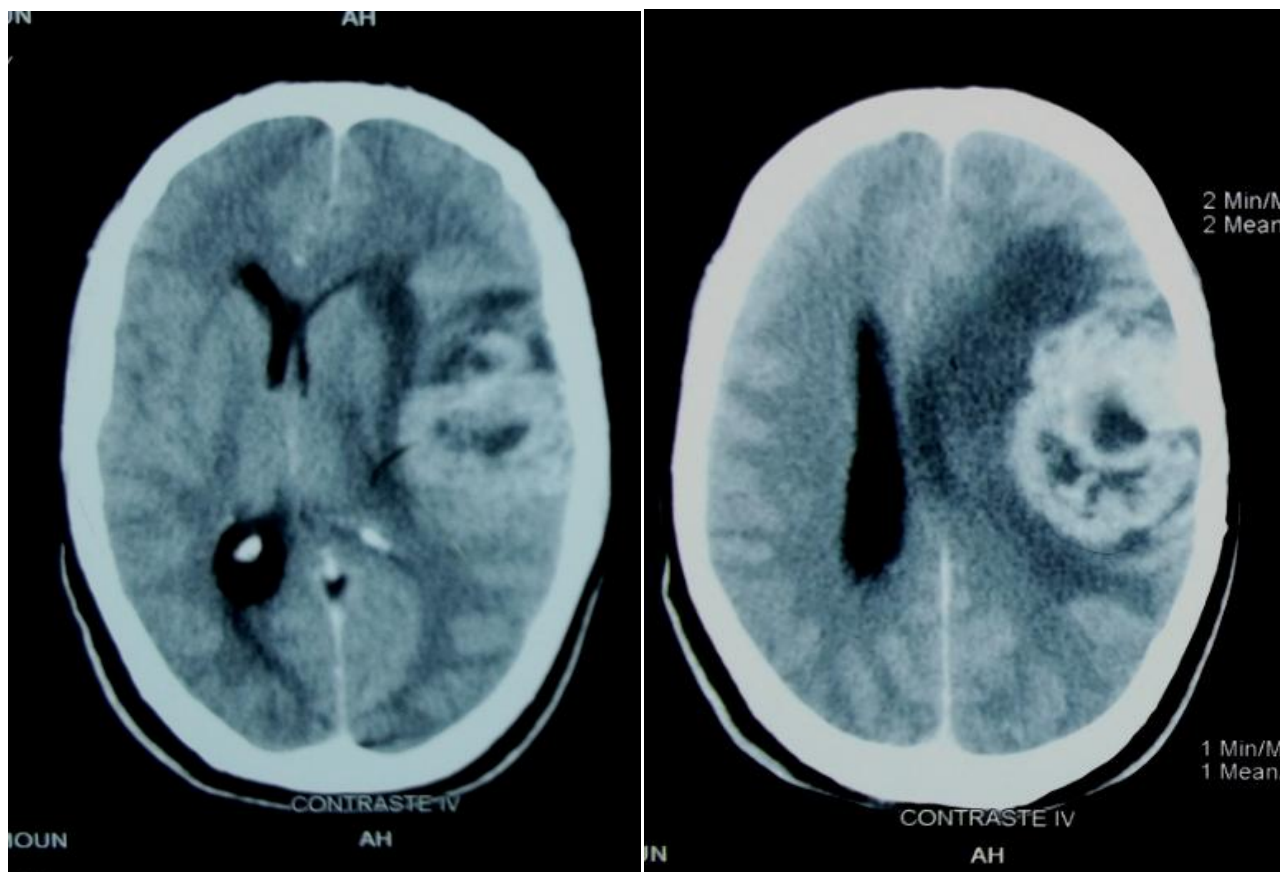


Figure 1 : TDM cérébrale en coupe axiale avec contraste montrant un volumineux processus temporal gauche rehaussé de façon hétérogène avec une composante centrale nécrosée ; ce processus est entouré d'un important œdème périlésionnel et responsable d'un engagement sous falcoriel.

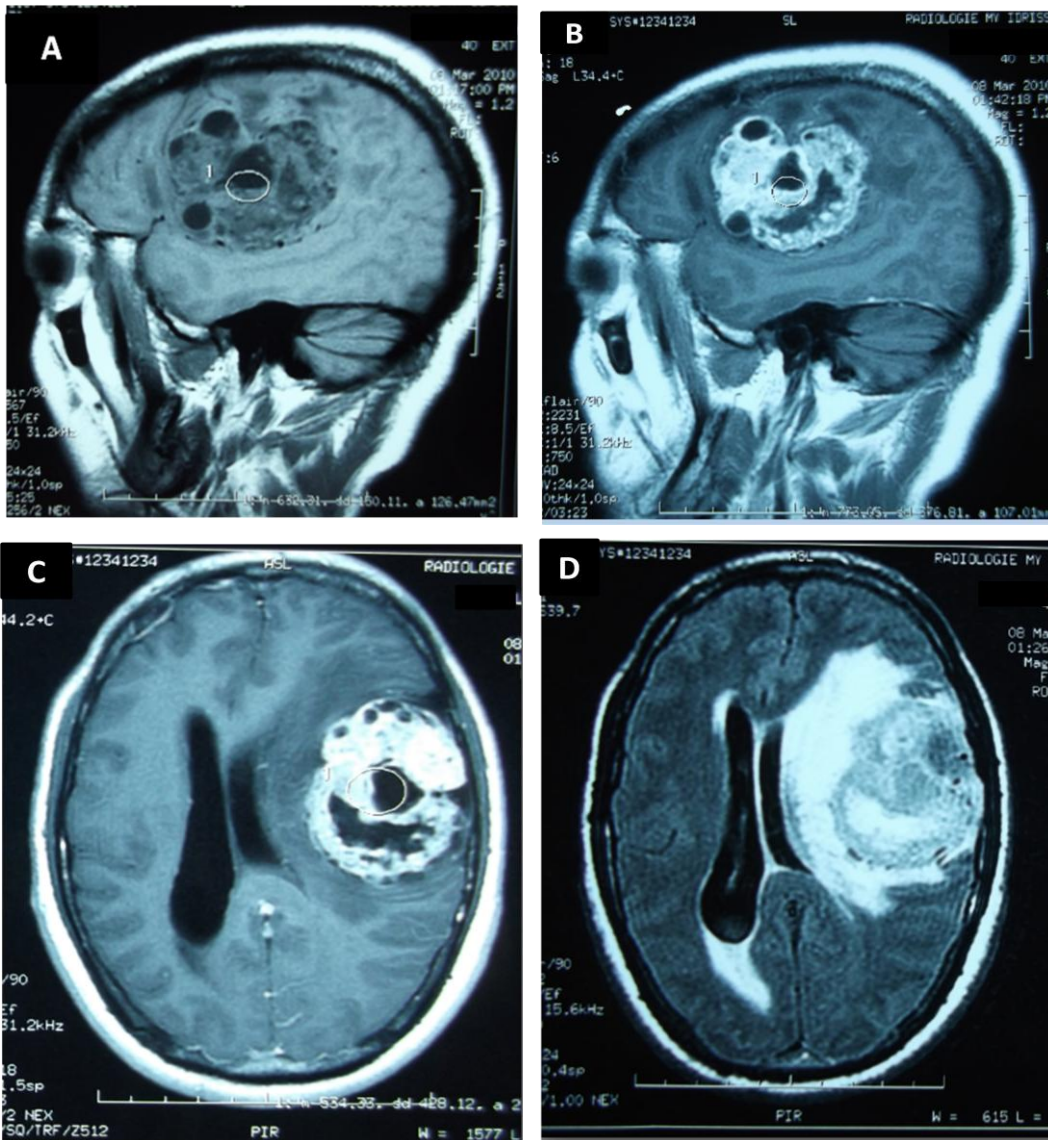


Figure 2 : IRM cérébrale en coupes sagittales avant (A) et après injection de Gadolinium (B), et en coupes axiales T1 avec Gadolinium (C) et FLAIR (D) montrant un processus tumoral fronto-temporal gauche, hétérogène, entouré d'un œdème périlésionnel et exerçant un effet de masse sur les structures médianes.

Le patient a été opéré avec une exérèse totale de la tumeur dont l'aspect peropératoire rappelait celui d'un gliome. L'examen anatomopathologique avait porté sur un fragment mesurant 6×3,5×3 cm, dont l'étude microscopique a mis en évidence une prolifération tumorale d'architecture diffuse et de cellularité élevée. Les cellules tumorales étaient tantôt arrondies tantôt fusiformes, aux noyaux irréguliers atypiques, souvent en mitoses, s'entourant d'un cytoplasme peu abondant. Le stroma tumoral comportait de nombreux vaisseaux à paroi épaissie. Une étude immunohistochimique a été réalisée montrant un marquage diffus des cellules de la composante gliale par la GFAP avec un marquage des cellules fusiformes par la desmine et la myogénine. Cet aspect histologique et immunohistochimique était compatible avec le diagnostic d'un gliosarcome.

En postopératoire, le patient est resté au service de réanimation pendant 24Heures pour une bonne surveillance clinique ; les suites opératoires immédiates étaient simples.

Par la suite, le malade a été adressé au service de Radiothérapie où il a bénéficié de 30 séances de radiothérapie externe, avec une nette amélioration clinique. Depuis, le patient a été revu en consultation trois fois puis fut perdu de vue pendant trois ans.

Après un recul de 04 années et demi, le patient est actuellement toujours autonome avec une discrète hémiparésie droite permettant la marche, et ne manifeste aucun signe clinique pouvant évoquer une récurrence tumorale. Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale de contrôle (**Figure 3**) et le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) récemment réalisés n'ont objectivé aucun signe de récurrence tumorale ou de localisation secondaire viscérale.

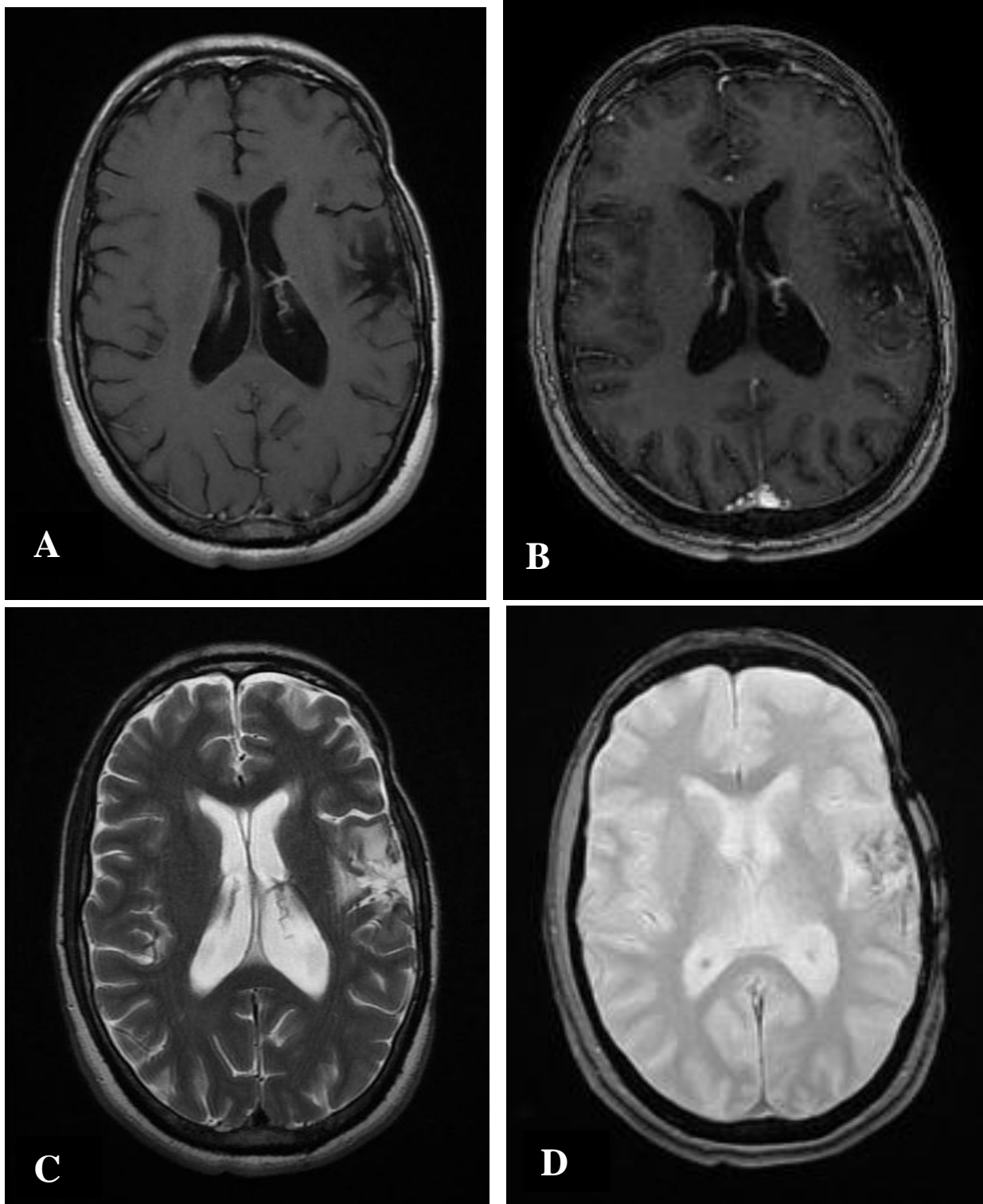


Figure 3 : IRM cérébrale de contrôle faite en Décembre 2014, en coupes axiales, séquence pondérée T1 sans contraste (**A**) et avec contraste (**B**), séquence T2 (**C**) et en écho de gradient (**D**) montrant une cavité séquellaire temporale gauche sans aucun signe de récurrence tumorale.

Observation Clinique 2 :

Il s'agit d'un patient âgé de 53 ans, originaire et habitant Fès, sans antécédents pathologiques particuliers, admis au service de neurochirurgie, par le biais des urgences, en Avril 2014 pour un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC). Le début des symptômes semble remonter au mois de Décembre 2013 par l'apparition progressive d'un syndrome d'HTIC fait de céphalées et de vomissements, aggravés deux semaines après, par la survenue d'une lourdeur de l'hémicorps droit associée à des crises convulsives pour lesquelles il a bénéficié d'un traitement symptomatique à base de Carbamazépine.

L'examen clinique à l'admission a trouvé un patient obnubilé ayant un score de Glasgow à 12 (réponse verbale cotée à 2, réponse motrice à 6 et l'ouverture des yeux à 4), stable sur le plan hémodynamique, avec une hémiparésie droite et paralysie faciale.

La TDM cérébrale, faite en urgence, a mis en évidence une lésion intraparenchymateuse frontale antérieure gauche, mesurant 35 mm de grand diamètre, spontanément hypodense, prenant le contraste en anneau, entourée d'un important œdème périlésionnel et déterminant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane (**Figure 4**). L'aspect de la lésion évoquait soit un processus tumoral glial soit un processus infectieux type abcès ou tuberculome.

Un complément par IRM cérébrale a été fait montrant un processus lésionnel intraparenchymateux frontal gauche mesurant 45/30 mm, en hyposignal T1, discret hypersignal T2, rehaussé de façon hétérogène après injection de PDC, entouré d'un important œdème cérébral et déterminant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane évoquant un processus tumoral glial (**Figure 5**).

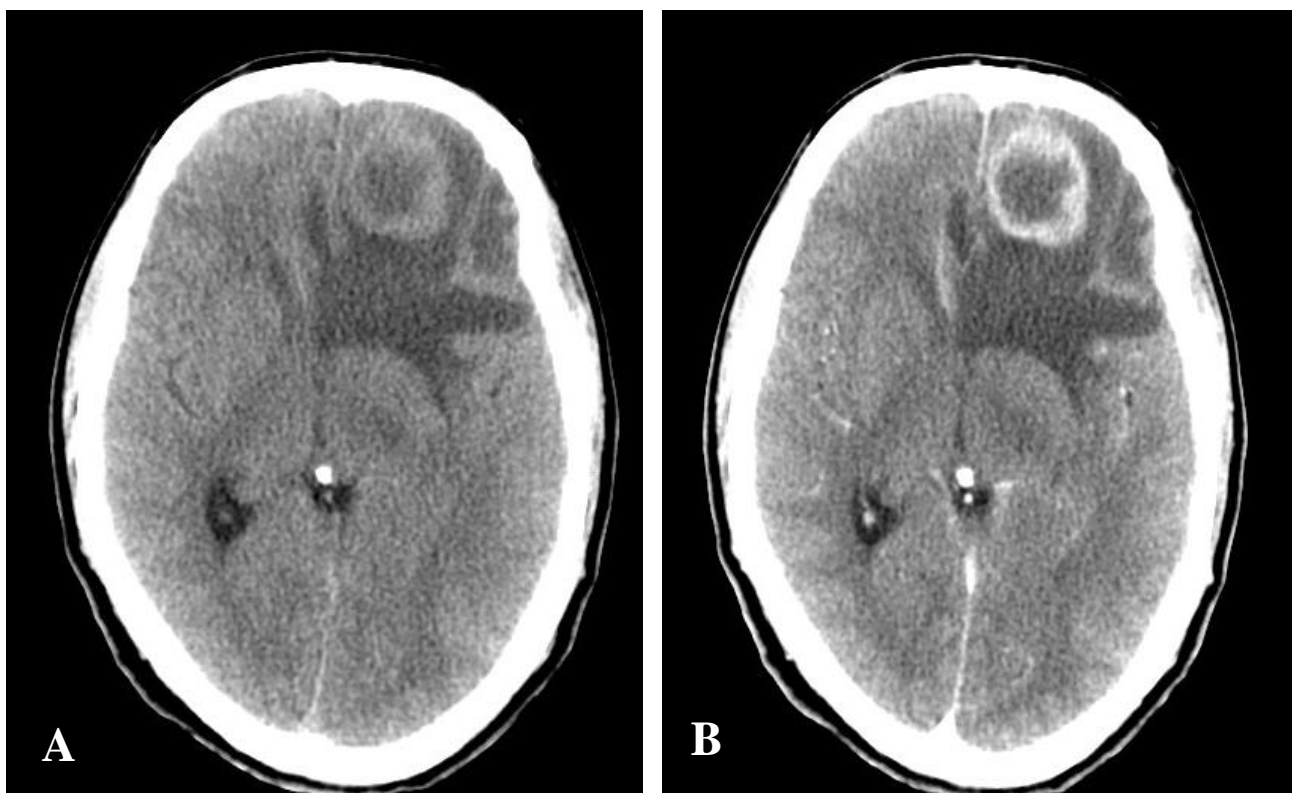


Figure 4 : TDM cérébrale en coupes axiales avant (A) et après (B) contraste montrant un processus lésionnel frontal antérieur gauche hypodense, prenant le contraste en anneau et entouré d'un important œdème périlésionnel.

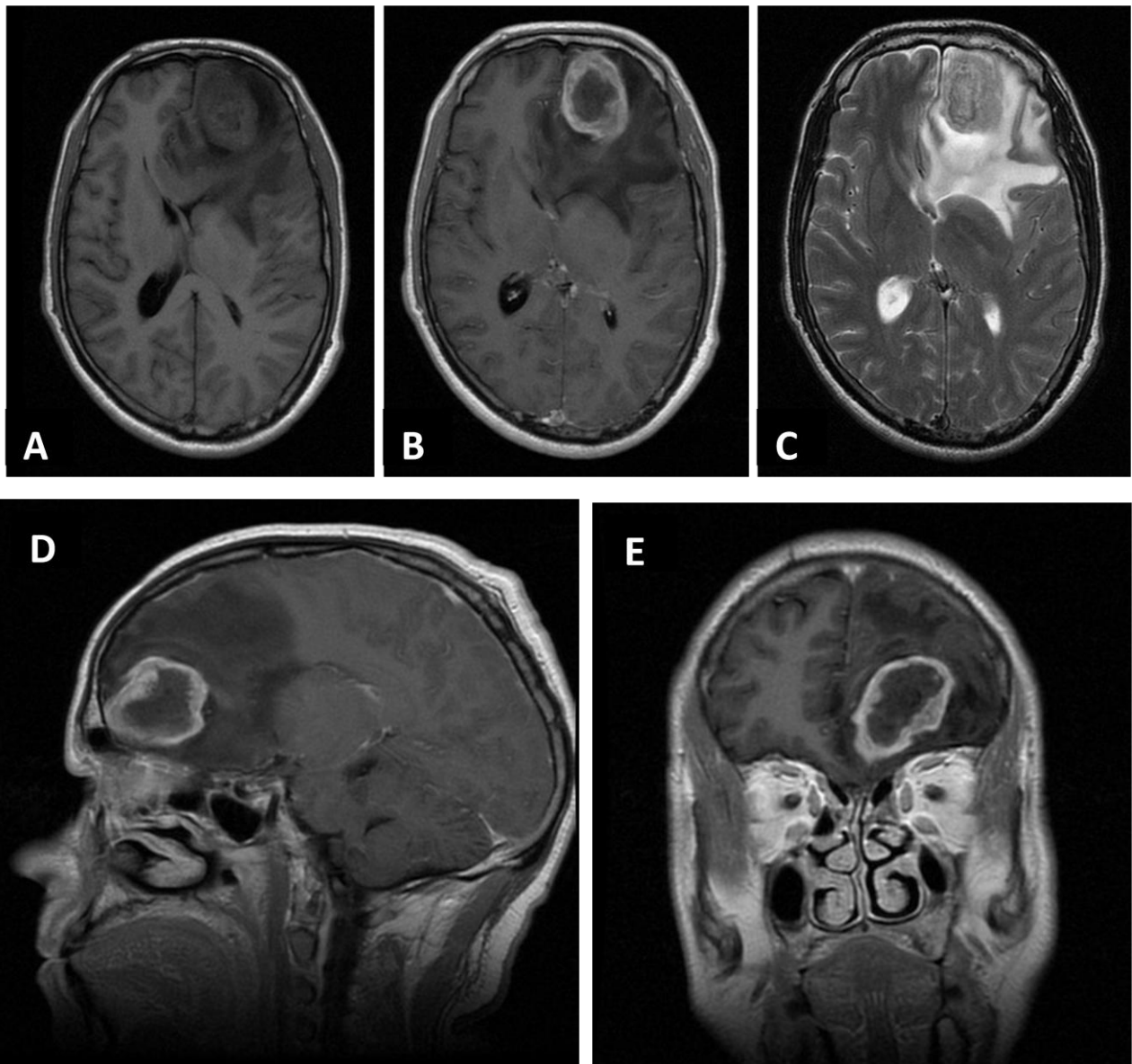


Figure 5 : IRM cérébrale en coupes axiales séquences pondérées T1 sans (A) et avec gadolinium (B), séquence T2 (C), coupe sagittale T1 (D) et coronale (E) avec Gadolinium montrant un processus intraparenchymateux frontal gauche, en discret hyposignal T1, discret hypersignal T2, rehaussé en anneau après injection de PDC, entouré d'un important œdème cérébral et déterminant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane.

Le diagnostic d'une lésion tumorale frontale gauche a été alors retenu et le patient a bénéficié d'un abord frontal gauche avec exérèse chirurgicale complète de la tumeur. Les suites opératoires étaient favorables avec un début de récupération du déficit moteur.

Le matériel adressé pour étude histologique comportait plusieurs fragments de 0,5 cm à 1×1×2cm dont l'examen microscopique a montré une prolifération tumorale maligne disposée en nappes diffuses sur fond fibrillaire ; cette prolifération tumorale est faite de cellules pléomorphes de grande taille aux noyaux atypiques hyperchromatiques avec de nombreuses mitoses. Il s'y associe une composante de cellules fusiformes atypiques avec un noyau ovoïde et hyperchromatique. Des foyers de nécrose entourés par une palissade de cellules tumorales étaient également notés donnant un aspect en carte géographique (**Figure 6**). Le stroma tumoral comportait une prolifération endothélio- capillaire.

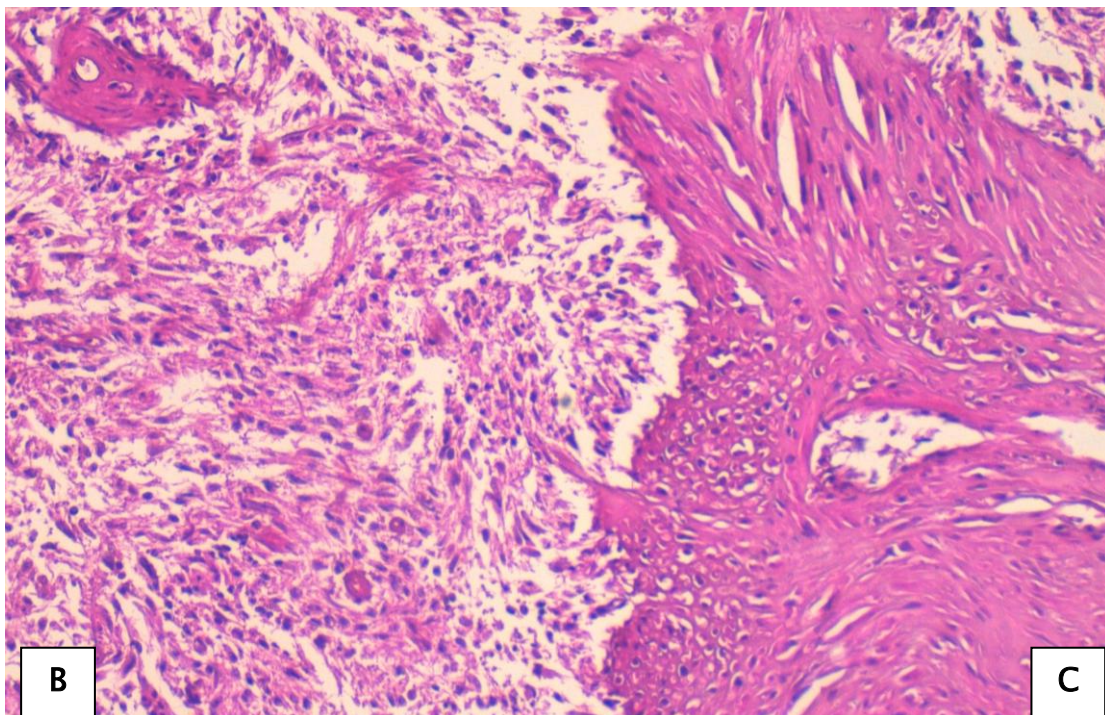
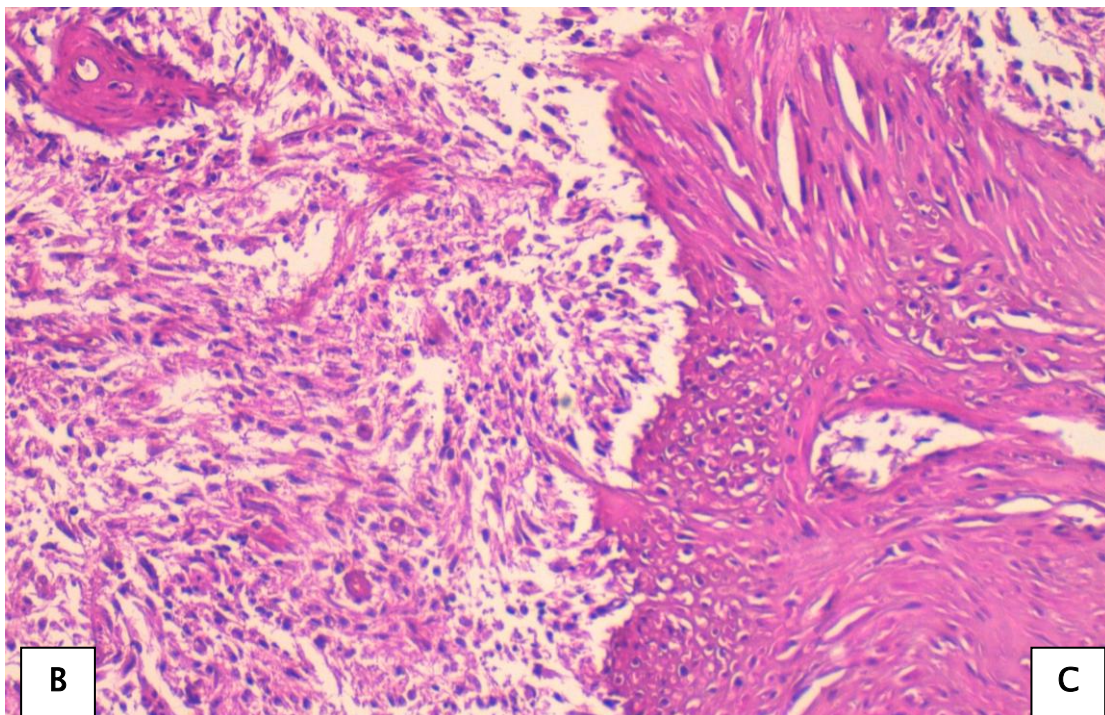
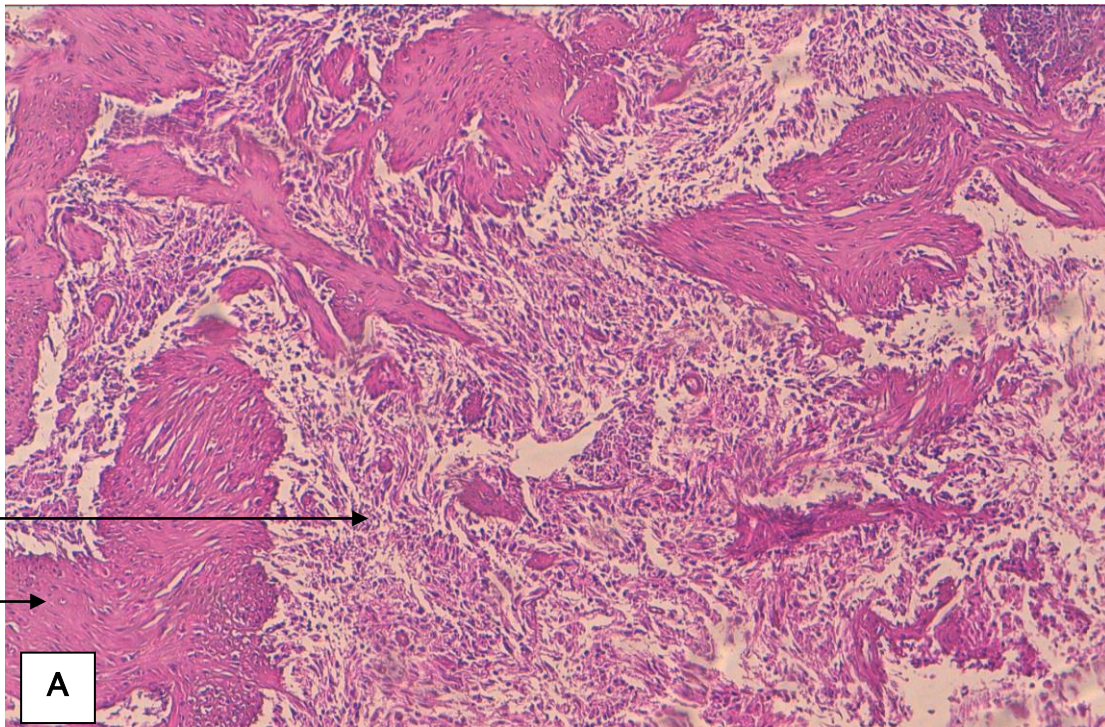


Figure 6 : (A) : Prolifération tumorale à double composante gliale et sarcomateuse (HES×100) ; le contingent glial (B) est fait de cellules pléomorphes aux noyaux atypiques avec de nombreuses mitoses (HES×200), et la composante sarcomateuse (C) a un aspect fusocellulaire avec des cellules à noyau hyperchromatique (HES×200).

Une étude immunohistochimique a été réalisée, les cellules tumorales de la composante gliale exprimaient la GFAP (**Figure 7**), la composante mésenchymateuse avait un marquage positif pour la desmine et l'AML (actine musculaire lisse) (**Figure 8**).

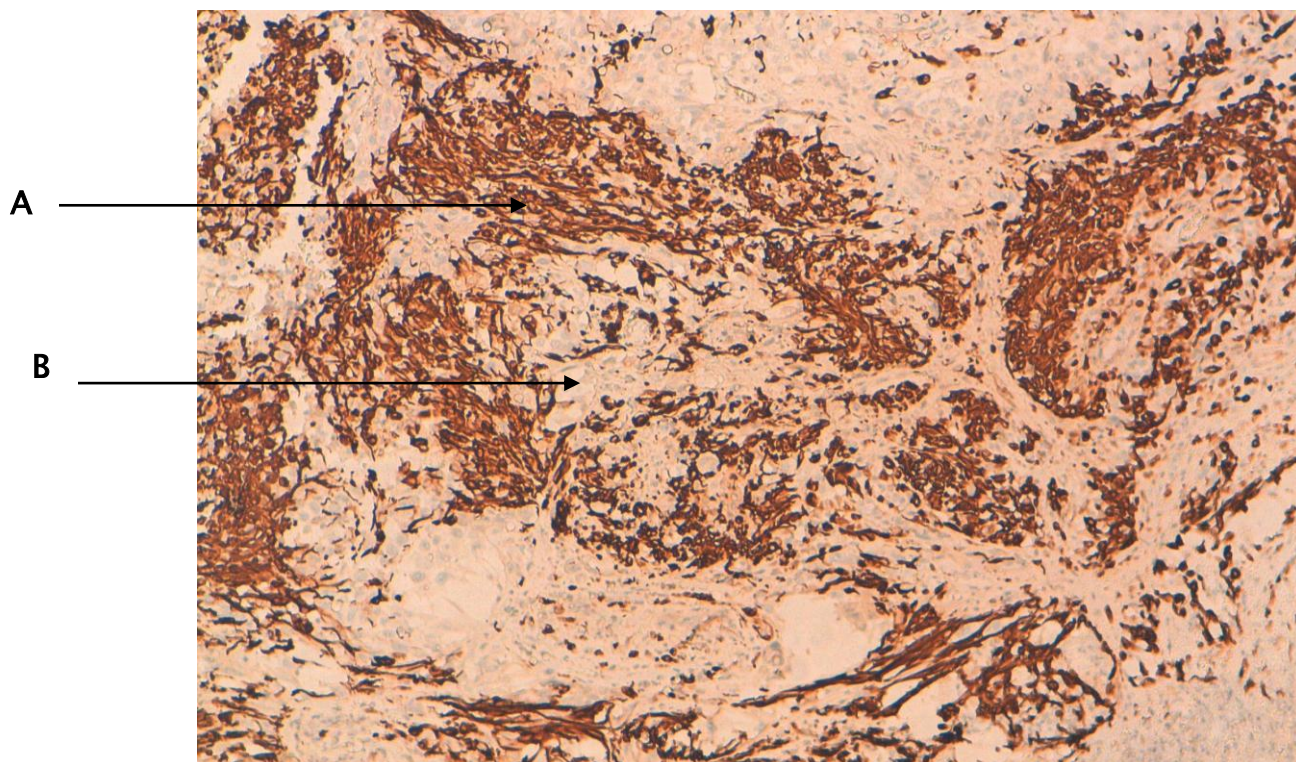


Figure 7 : Immunomarquage positif de la composante gliale par l'anticorps anti-GFAP (**A**), négatif sur la composante mésenchymateuse (**B**) (HES×100).

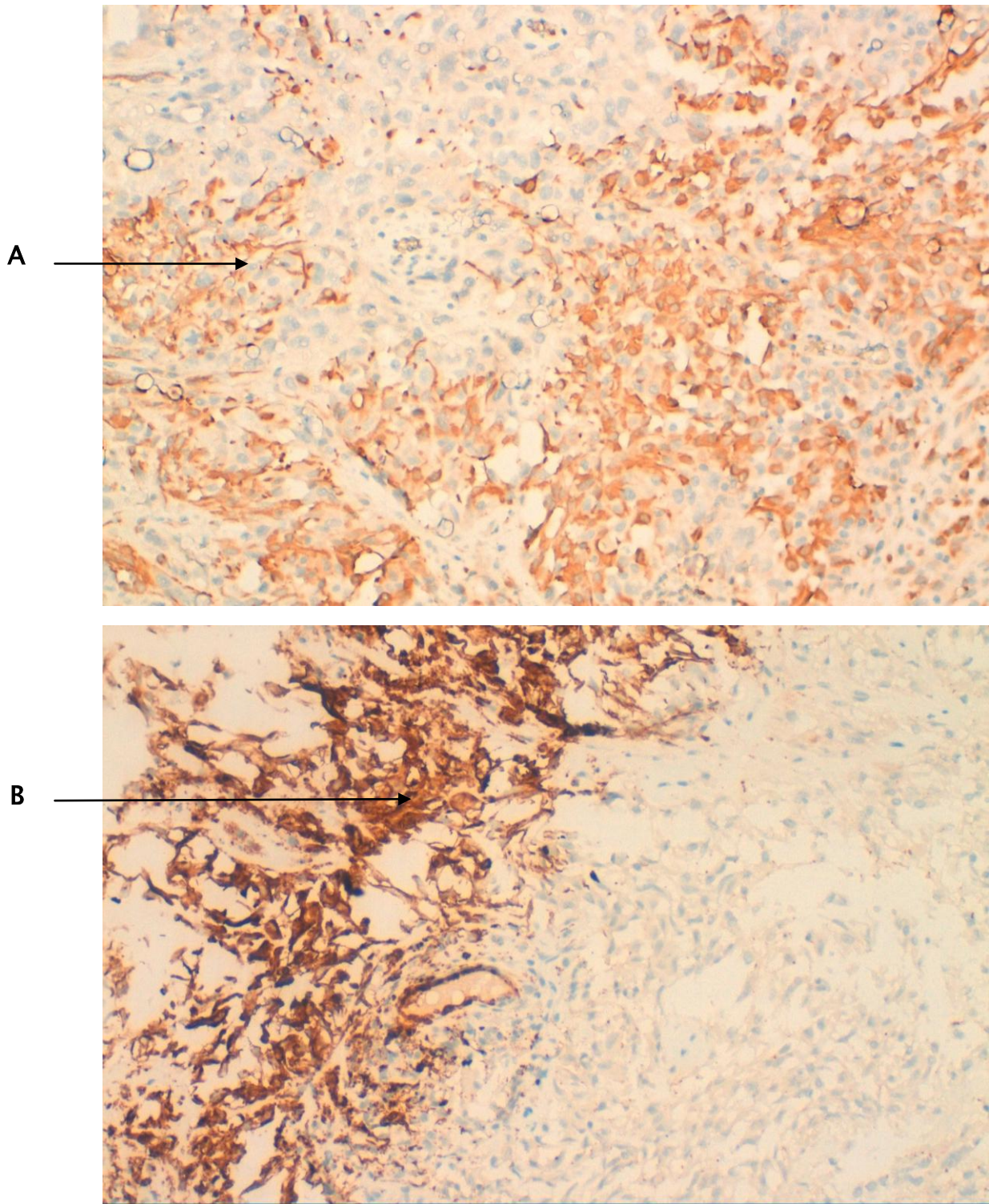


Figure 8 : Immunomarquage positif de la composante mésenchymateuse par l'anticorps anti desmine (A) (HES×200) et l'anticorps anti-AML (B) (HES×100).

Trois semaines en postopératoire, le patient a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit pour laquelle il a été mis sous traitement anticoagulant avec une bonne évolution. Le patient fut ensuite adressé en radiothérapie où il a reçu une dose totale de 60 Gy en 30 séances réparties en deux séries, la première de 40 Gy panencéphalique, et la deuxième de 20 Gy hyperfocale ; le tout à raison de 2Gy /fraction. Un mois après la fin de la radiothérapie, le patient a présenté de multiples tuméfactions du cuir chevelu en regard du champ d'irradiation qui se sont ulcérées par la suite (**Figure 9**).



Figure 9 : Photos du patient montrant des nodules sous cutanés siégeant en regard du champ d'irradiation, ayant augmenté de volume avec apparition d'ulcération cutanée en regard.

DISCUSSION

I. DEFINITION :

Le gliosarcome est une tumeur biphasique du système nerveux central, associant un contingent glial de type glioblastome et un contingent sarcomateux. Cette tumeur a été décrite pour la première fois par Stroebe en 1895 [8], et a gagné une large approbation après les descriptions histologiques détaillées faites en 1955 par Feigin et Gross ; ces derniers ont décrit ces tumeurs comme des glioblastomes dans lesquels la prolifération vasculaire acquière un aspect sarcomateux [9].

En 2000, le gliosarcome a été classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une variante du glioblastome multiforme. Actuellement, la classification de 2007 des tumeurs du système nerveux de l'OMS définit ces tumeurs comme des glioblastomes associés à une composante sarcomateuse ; elles sont histologiquement de grade IV de l'OMS [8] (Figure 11).

Cette tumeur est formée par une prolifération biphasique associant deux contingents clairement identifiables, l'un glial de haut grade et l'autre mésenchymateux. La composante gliale est quasi exclusivement de type glioblastome, alors que la composante mésenchymateuse peut présenter des aspects morphologiques variés ; le plus fréquemment, il s'agit d'une composante de type fibrosarcome ou histiocytofibrome malin [3, 5, 10].

<i>Tumeurs astrocytaires</i>	
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	Grade I
Astrocytome pilocytique	Grade I
Astrocytome pilocytique, variant pilomyxoïde	Grade II
Astrocytome diffus	Grade II
Fibrillaire	
Protoplasmique	
Gémistocytaire	
Astrocytome anaplasique	Grade III
Xanthoastrocytome pléiomorphe	Grade II
Glioblastome	Grade IV
Glioblastome à cellules géantes	Grade IV
Gliosarcome	Grade IV
Gliomatose	Grade III
<i>Tumeurs oligodendrogiales</i>	
Oligodendrogliome	Grade II
Oligodendrogliome anaplasique	Grade III
<i>Tumeurs oligoastrocytaires</i>	
Oligoastrocytome	Grade II
Oligoastrocytome anaplasique	Grade III

Figure 11 : Principaux types de gliomes selon la classification de l’OMS 2007 [11].

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Fréquence :

Les gliosarcomes cérébraux sont des tumeurs rares, représentant 0,8 à 8% de l'ensemble des glioblastomes [4] (Tableau I).

Auteur (année)	Nombre des Glioblastomes	Nombre des Gliosarcomes	Fréquence des Gliosarcomes
Morantz (1976) [7]	308	24	8%
Meis (1991) [3]	1453	26	1,8%
Sarkar (1997) [12]	598	29	4,9%
Galanis (1998) [13]	748	18	2,4%
Lutterbarch (2001) [4]	420	18	2,9%
Miller (2007) [14]	453	10	2,2%

Tableau I : Fréquence des gliosarcomes selon certaines séries de la littérature.

2. Age :

L'âge moyen de survenue des gliosarcomes varie de 40 à 60 ans, avec une moyenne d'âge de 53 ans environ [4, 5].

L'atteinte de la population pédiatrique est extrêmement rare ; seule une quinzaine de cas est rapportée dans la littérature [15].

Dans une intéressante étude rapportée par Sarkar et ses collègues portant sur 29 cas de gliosarcomes intracrâniens, trois patients étaient âgés de moins de 14 ans, dont le plus jeune avait 09 mois [12].

3. Sexe :

Le gliosarcome cérébral touche les deux sexes avec une légère prédominance masculine. Le sex-ratio est de 1,8 [16, 17].

Dans notre étude, les deux patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 48 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Auteur (année)	Sexe	Intervalle d'âge	Moyenne D'âge
Morantz (1976) [7]	14H/10F	37- 68 ans	54 ans
Meis (1991) [3]	15H/11F	50% > 60 ans	-
Perry (1995) [5]	16H/16F	21- 73 ans	52 ans
Sarkar (1997) [12]	21H/8F	9 mois- 64 ans	42 ans
Galanis (1998) [13]	11H/7F	56% > 60 ans	-
Lutterbarch (2001) [4]	7H/5F	37- 76 ans	56 ans
Notre étude	2H/0F	43 et 53 ans	48 ans

H : Homme

F : Femme

Tableau II : Principales caractéristiques épidémiologiques des différentes séries de la littérature.

4. Localisation :

La localisation est essentiellement supratentorielle, touchant la région temporale dans plus de 65% des cas ; les régions frontale, pariétale et occipitale peuvent être atteintes selon un ordre de fréquence décroissant [3, 7, 8].

De très rares cas de gliosarcome de la fosse cérébrale postérieure ont été décrits [18–20]. De même la localisation intraventriculaire reste extrêmement rare [21–23].

Auteur (année)	Nombre de cas de gliosarcomes	Localisation tumorale
Meis (1991) [3]	26	50% Frontale
Parekh (1995) [24]	17	65% Temporale
Galanis (1998) [13]	18	44% Temporale
Cubero–Rego (2002) [25]	05	100% Frontale
Nos cas	02	Frontale et Temporale

Tableau III : Les localisations de quelques cas de gliosarcome rapportés dans la littérature.

III. DONNEES CLINIQUES :

1. Durée d'évolution avant le diagnostic :

L'histoire clinique du gliosarcome est le plus souvent courte.

La durée d'évolution entre la survenue des premiers symptômes et l'hospitalisation est évaluée à 03 mois en moyenne [26]. Le délai de consultation chez nos deux patients était de 04 mois.

2. Mode de révélation :

La symptomatologie clinique est polymorphe en fonction de la zone atteinte. Néanmoins, elle reste dominée par le syndrome d'HTIC, le déficit moteur et les convulsions.

Le Syndrome d'HTIC associe classiquement des céphalées, vomissements et troubles visuels. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes, avec des renforcements paroxystiques apparaissant lors des changements de position, lors de la toux, de la défécation et de l'éternuement. Une tendance nauséuse ou éventuellement des vomissements compléteront la symptomatologie clinique.

C'est dans le cadre du syndrome d'hypertension intracrânienne que pourront se rencontrer des phases de décompensation liées à des déplacements massifs du tissu cérébral avec engagement sous les structures osseuses ou dure-mériennes [27].

Les signes neurologiques révélateurs de cette tumeur sont secondaires à une souffrance des structures nerveuses soit de façon directe par infiltration, compression ou déplacement, soit de façon indirecte par le biais vasculaire ou par l'œdème.

Les localisations corticales s'expriment par des phénomènes déficitaires ou épileptiques qui conduisent à établir un diagnostic topographique clinique, tandis que les gliosarcomes profonds des hémisphères cérébraux entraînent des syndromes déficitaires moteurs, sensitifs, sensoriels ou des fonctions cognitives [27–30] (Tableau IV).

Chez nos deux patients, la symptomatologie clinique était faite par l'association d'un syndrome d'HTIC à un déficit moteur controlatéral. Par ailleurs, un de nos deux malades avait aussi la notion de crises convulsives associées.

Auteur (année)	Syndrome d'HTIC	Déficit moteur	Convulsions
Morantz (1976) [7]	40%	60%	18,6%
Lutterbarch (2001) [4]	25%	41%	16,6%
Cubero-Rego (2001) [5]	40%	60%	20%
Machuca (2004) [31]	75%	25%	–
Notre étude	100%	100%	50%

Tableau IV : Mode de révélation clinique des gliosarcomes dans les différentes séries.

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

L'imagerie représente une étape essentielle dans l'approche diagnostique des gliosarcomes, et surtout dans l'évaluation des possibilités thérapeutiques et le suivi de ces tumeurs. En postopératoire, elle intervient à la fois pour évaluer la qualité du geste opératoire lui-même et pour prévoir les traitements associés. Dans le suivi, l'imagerie permet d'apprécier les réponses aux différents traitements proposés et les éventuelles complications de ces thérapeutiques.

L'examen le plus accessible actuellement demeure le scanner cérébral. Il est souvent réalisé en première intention devant un syndrome d'HTIC, et un complément d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent nécessaire pour la caractérisation complète de la lésion.

L'IRM est actuellement reconnue comme l'examen de choix au diagnostic et au suivi des tumeurs cérébrales. Les techniques d'imagerie de diffusion, de perfusion et de spectroscopie disponibles sur les imageurs modernes sont aisément réalisables en pratique clinique. Elles apportent des renseignements différents et complémentaires à ceux fournis par l'imagerie morphologique, particulièrement intéressants au diagnostic mais aussi au suivi de ces tumeurs.

Ainsi, l'imagerie a comme objectifs de :

- Porter le diagnostic de tumeur cérébrale et d'éliminer les autres lésions non tumorales ;
- Préciser la localisation exacte de cette tumeur cérébrale ;

- décrire les caractéristiques morphologiques (structure, limites, volume, extension) de cette lésion et son retentissement sur les structures cérébrales adjacentes (effet de masse, engagement, hydrocéphalie) ;
- Guider l'indication et la planification du geste chirurgical (biopsie ou exérèse).
- Assurer la surveillance post-thérapeutique.

1. Tomodensitométrie (TDM) cérébrale:

1.1. Technique :

La TDM cérébrale est encore très utilisée du fait de son moindre coût et de sa plus grande disponibilité. Elle est généralement utilisée en première intention pour l'exploration du gliosarcome intracrânien [24].

Le scanner cérébral permet de différencier la densité des tissus traversés par de nombreux faisceaux de rayons X, délivrés en même temps à partir d'un large disque qui entoure le crâne. L'exploration dure quelques minutes, le malade étant allongé à plat sur une table d'examen qui se déplace autour du disque générateur des multiples faisceaux de rayons X.

Il convient de compléter l'examen par une acquisition avec injection de produit de contraste permettant une meilleure appréciation du volume et des rapports de la tumeur.

La lecture de l'examen tomodensitométrique comporte donc deux temps comparant des coupes de même niveau avant et après injection de produit de contraste, permettant d'apprécier l'aspect morphologique global des structures et des cavités ventriculaires, et de rechercher un syndrome de masse tumoral, un

déplacement des circonvolutions, et une modification de densité tissulaire ou de texture avant et après injection du produit de contraste [32].

1.2. Caractéristiques scannographiques :

Les gliosarcomes réalisent des aspects tomodensitométriques variables en fonction de la cellularité et la vascularisation tumorale.

L'aspect habituel est celui d'une masse souvent superficielle, bien circonscrite, spontanément hyperdense, et exerçant un effet de masse sur les structures médianes proportionnel à la taille de la lésion. Dans certaines études, le gliosarcome a été décrit comme une lésion essentiellement isodense ou hypodense [41]. Un œdème périlésionnel d'importance variable est constamment retrouvé [18] (Figure 12).

Après l'injection du produit de contraste, on assiste à un rehaussement périphérique en couronne hétérogène ou irrégulière, entourant une hypodensité centrale correspondant à des plages de nécrose [24, 33–35] (Figure 12). Cet aspect scannographique similaire à celui du glioblastome témoigne de la prépondérance gliale au sein de la tumeur.

Si la composante mésenchymateuse est importante, le gliosarcome réalise une masse hyperdense prenant le contraste d'une façon régulière et homogène; cet aspect associé à l'invasion durale pose le problème de diagnostic différentiel avec le méningiome, mais le gliosarcome ne possède pas de base d'implantation sur le crâne [36, 37].

Dans de très rares cas, le gliosarcome peut réaliser une image kystique hypodense avec un nodule mural qui se rehausse après injection de produit de contraste (PDC) [38].

Le gliosarcome avec différenciation ostéosarcomateuse présente des calcifications qui réalisent à la TDM des zones d'intense hyperdensité [39, 40] (Figure 13).

Outre l'aspect scannographique de la tumeur, la TDM permet aussi de préciser le siège du gliosarcome en intracrânien et son retentissement sur les structures cérébrales de voisinage.

Dans la grande majorité des cas, la tumeur est sus-tentorielle, présentant une localisation superficielle et périphérique au niveau d'un lobe [24]. Le siège temporal est le plus souvent retrouvé.

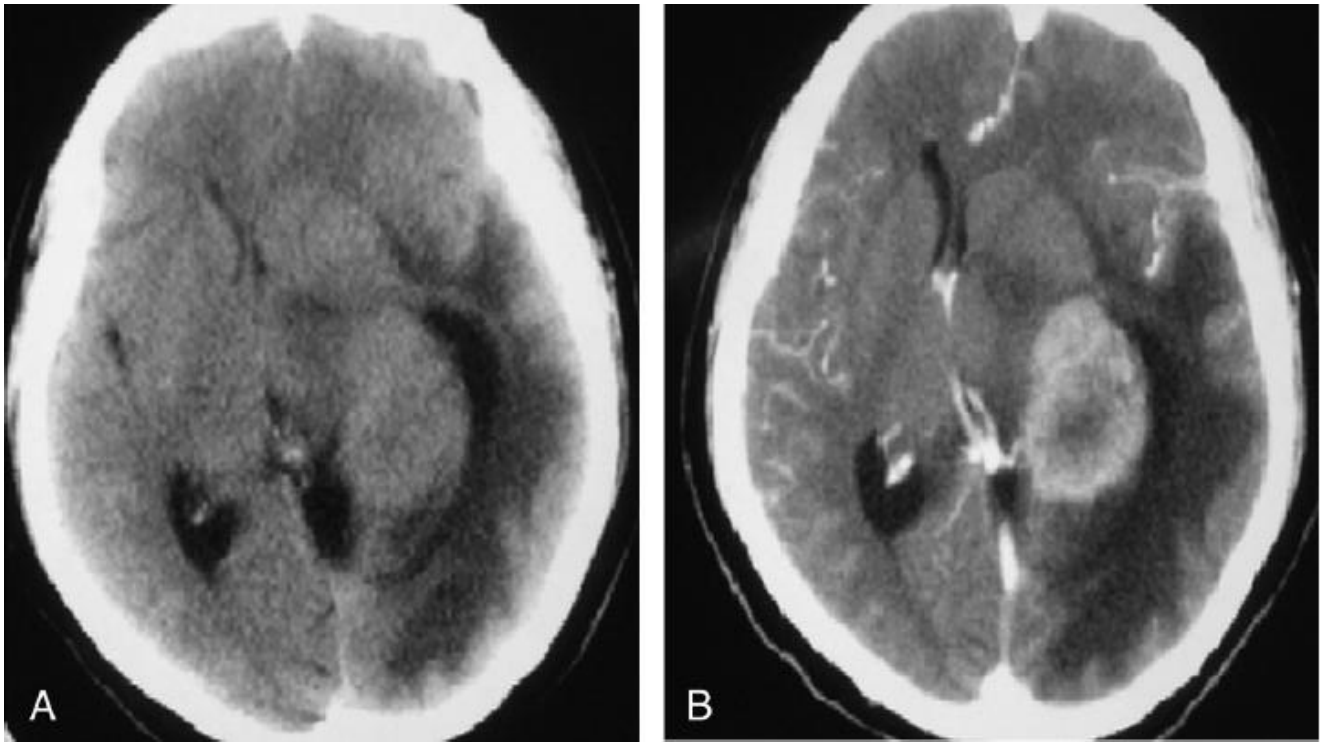


Figure 12 : TDM cérébrale chez une femme de 51 ans [41].

- A** : TDM sans injection de PDC montrant un gliosarcome intraventriculaire gauche isodense, avec œdème périlésionnel et effet de masse sur la ligne médiane.
- B** : TDM après injection de PDC montrant une prise de contraste périphérique importante entourant une zone de nécrose centrale.

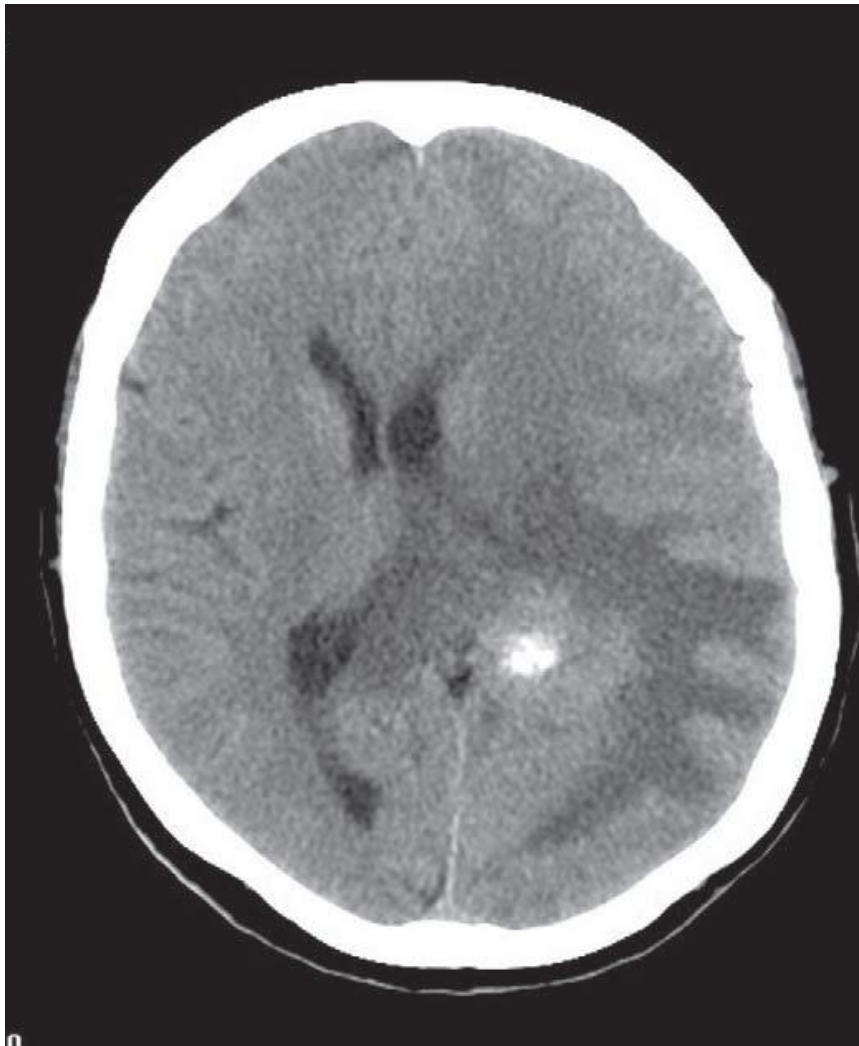


Figure 13 : TDM cérébrale sans injection de PDC d'un gliosarcome avec différenciation ostéosarcomateuse, siégeant au niveau du lobe pariétal gauche prenant un aspect isodense avec présence en son sein de densités calciques [42].

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

2.1. Technique :

L'IRM cérébrale est plus performante que la TDM ; elle constitue l'examen radiologique de référence pour l'exploration des gliomes [43], et ceci grâce à plusieurs avantages :

- Son fort contraste tissulaire et la visualisation très précise des détails anatomiques.
- La possibilité de réaliser des coupes dans tous les plans anatomiques.

- Une meilleure appréciation des composantes solide, kystique, hémorragique ou vasculaire de la tumeur.
- La possibilité de réaliser une exploration de la totalité du névraxe permettant de détecter une dissémination tumorale aux méninges ou à la moelle.

Il faut réaliser au moins un plan en séquence T1 et T2 sans injection, puis trois plans de l'espace après injection de produit de contraste.

Le plan axial de référence est le plan bicommissural de Talairach ; les autres plans doivent être strictement perpendiculaires à ce dernier.

L'injection du produit de contraste, le gadolinium, doit être réalisée dans des conditions rigoureuses : la dose utilisée doit être adaptée au poids chez un patient donné, avec respect d'un délai minimal de 10 minutes entre le moment de l'injection et l'acquisition des séquences pour permettre une imprégnation optimale de l'espace interstitiel des lésions, dont la barrière hémato-encéphalique (BHE) est absente ou rompue.

Les séquences FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) permettent une meilleure différenciation de la tumeur, de l'œdème ainsi qu'une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques intratumorales [27, 44].

L'IRM de perfusion permet une estimation de la perfusion tissulaire par l'étude de la variation de l'intensité du signal du parenchyme cérébral lors du premier passage d'un bolus de gadolinium en séquence pondérée T2 en écho de gradient ou écho de spin ; elle s'exprime toujours en valeur relative par rapport au tissu sain controlatéral (substance blanche ou grise). L'étude de la perfusion tissulaire

renseigne sur la densité des vaisseaux circulants au sein du tissu tumoral, permettant ainsi de mettre en évidence la présence d'une angiogénèse tumorale.

2.2. Aspect IRM :

En IRM, le gliosarcome cérébral réalise un aspect caractéristique montrant une tumeur bien circonscrite, intra-axiale, entrant en contact avec la dure-mère, avec des zones de remaniements kystiques et un œdème vasogénique au pourtour.

En pondération T2, l'intensité du signal est intermédiaire, similaire à celui de la substance grise, mais hypointense en comparaison avec les autres tumeurs gliales. Cette diminution d'intensité est en rapport avec la composante sarcomateuse riche en fibres.

En pondération T1, certaines tumeurs montrent un important rehaussement après injection de gadolinium. Ce rehaussement est diffus et hétérogène avec un signal plus intense en périphérie. D'autres tumeurs peuvent réaliser une image dite ring-like entourant un centre hypointense. Ces zones de rehaussement sont iso-intenses en T2 [45-47] (Figures 14 et 15).

Le diagnostic de gliosarcome doit donc être évoqué devant toute tumeur hypointense en T2, de siège intra-axial primitif et arrivant au contact de la dure-mère [48].

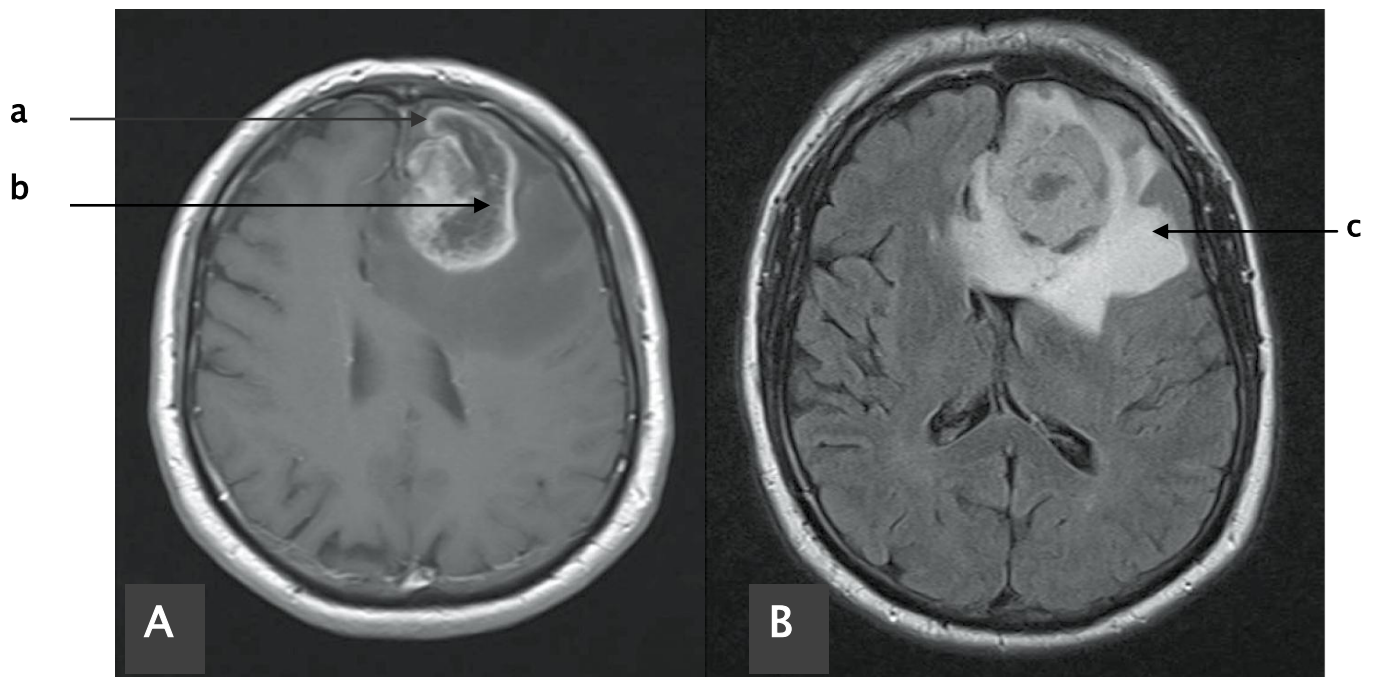


Figure 14 : IRM cérébrale montrant un gliosarcome intraaxial gauche entrant en contact avec la dure mère. La séquence T1 avec injection de gadolinium (A) montre un rehaussement en ring-like irrégulier (a), avec nécrose centrale (b). Le FLAIR (B) met en évidence un important œdème périlésionnel (c) avec effet de masse [49].

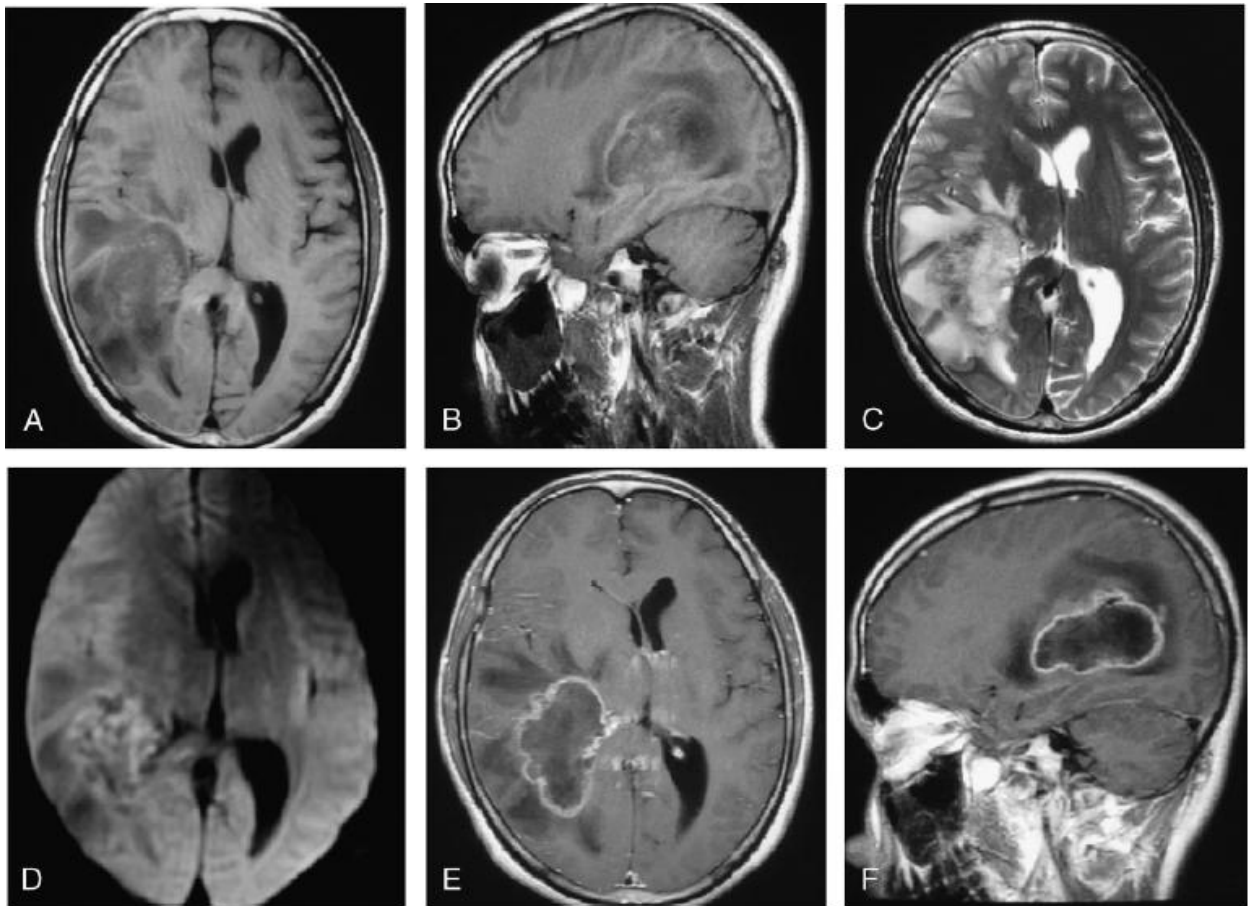


Figure 15 : IRM cérébrale d'un gliosarcome chez une patiente de 31 ans montrant sur une coupe axiale (A) et sagittale (B) en T1 pondérée une masse temporo-occipitale bien limitée avec un aspect hypointense et un anneau isointense en périphérie. En pondération T2 (C), la masse est hétérogène avec œdème et effet de masse. Sur l'image en diffusion (D), la tumeur est en hypersignal. La séquence T1, après injection de gadolinium, objective sur une coupe axiale (E) et sagittale (F) un rehaussement annulaire avec nécrose centrale [41].

3. Angiographie cérébrale :

L'angiographie cérébrale n'est pas systématique pour l'exploration et le diagnostic du gliosarcome, mais elle peut aider à distinguer le gliosarcome d'un glioblastome ou d'un méningiome.

Le gliosarcome réalise une tumeur hautement vascularisée présentant un drainage veineux précoce ce qui est identique au glioblastome, mais ce drainage est périphérique dans le gliosarcome alors qu'il est généralement profond dans le glioblastome. Par ailleurs, le gliosarcome possède fréquemment une vascularisation mixte durale et pie-mérienne ce qui n'est pas le cas du glioblastome [24, 34, 50].

Ces caractéristiques angiographiques sont expliquées par la tendance du gliosarcome à se situer en superficie et à infiltrer la substance grise, alors que le glioblastome siège plus profondément au niveau de la substance blanche.

De la même façon, le gliosarcome peut être différencié d'un méningiome du fait que ce dernier présente une vascularisation durale, des vaisseaux plus réguliers et une prise de contraste qui persiste au temps veineux mais il ne présente pas de drainage veineux précoce [24, 50].

4. Scintigraphie cérébrale :

La scintigraphie au thallium 201 peut être utilisée pour détecter les différentes tumeurs cérébrales incluant les glioblastomes [51, 52]. Le gliosarcome capte le thallium 201 [46]. Il s'est avéré que l'intensité de la fixation est corrélée au degré de la prolifération cellulaire et à l'importance du rehaussement de la tumeur en IRM [53], ainsi la scintigraphie peut être un indicateur de l'activité et de la viabilité tumorale.

En effet, Watanabe et ses collègues ont rapporté un cas de gliosarcome temporo-pariétal gauche, réalisant à l'IRM un rehaussement en anneau irrégulier en T1 [46] (Figure 16a) avec une hyperfixation à la scintigraphie (Figure 16b).

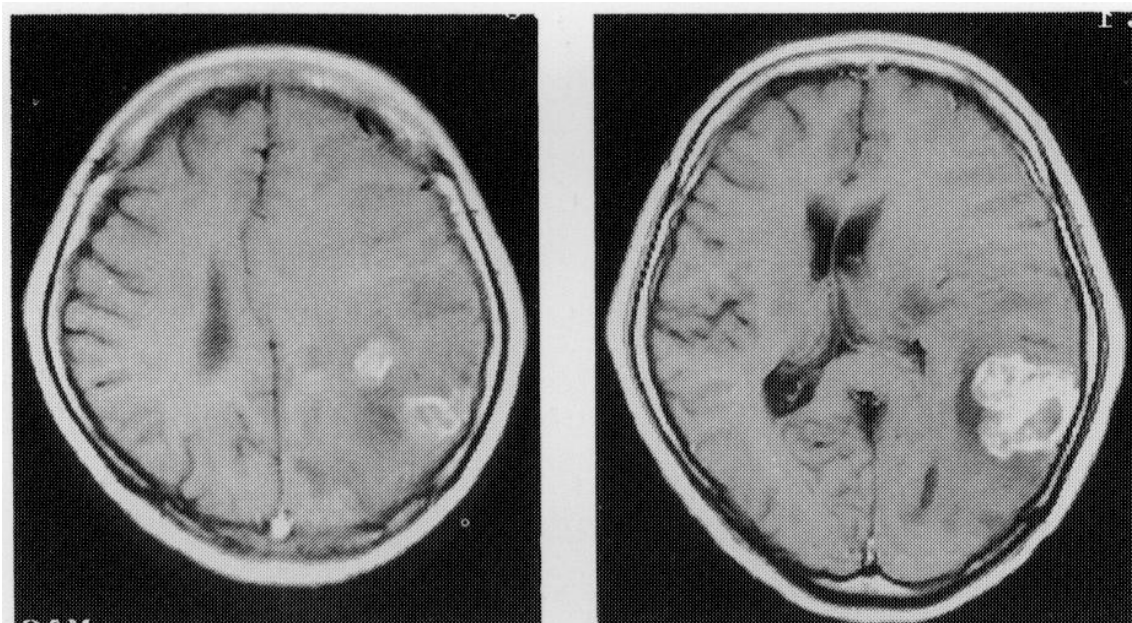


Figure 16 a : IRM cérébrale en séquence pondéré T1 avec Gadolinium objectivant un gliosarcome temporo-pariétal gauche avec un rehaussement hétérogène irrégulier [46].

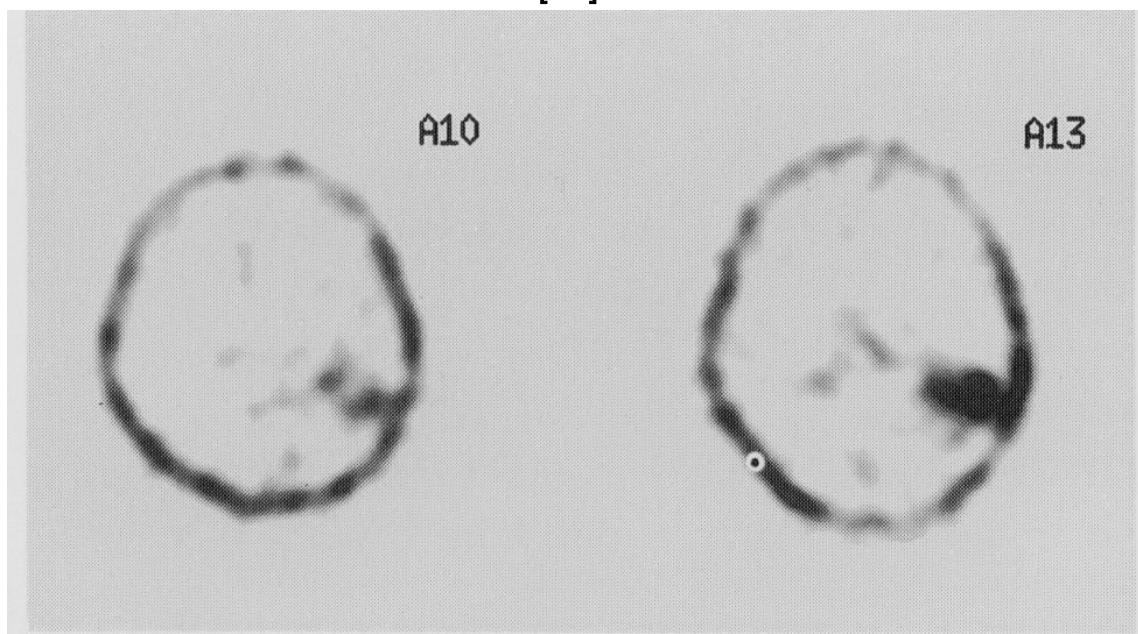


Figure 16 b : Coupe transversale à la scintigraphie cérébrale d'un gliosarcome temporo-pariétal gauche montrant une tumeur hyperfixante [46].

V. DONNEES HISTOLOGIQUES :

1. Macroscopie :

L'aspect macroscopique du gliosarcome est celui d'une tumeur ferme, lobulée, bien circonscrite. La portion sarcomateuse réalise une masse dure et bien circonscrite au sein de la composante gliale qui est plus diffuse et de consistance plus molle, siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques [16].

Cet aspect peut évoquer le diagnostic d'une métastase ou, quand il est attaché à la dure-mère, celui d'un méningiome [1, 24].

2. Microscopie :

Sur le plan histologique, le gliosarcome se présente comme une tumeur biphasique composée d'un tissu gliomateux et d'un tissu sarcomateux. Le diagnostic histologique peut être difficile dans les cas où la composante mésenchymateuse est minime ou mal délimitée par rapport à la composante gliale. En effet, Meis et collègues [3] recommandent que le contingent sarcomateux soit présent sur au moins un champ au moyen grossissement pour retenir le diagnostic de gliosarcome.

La composante gliale est essentiellement de type astrocytaire de haut grade, de type glioblastome avec un degré variable d'anaplasie [1] ; les cellules gliales paraissent plus petites et présentent fréquemment des noyaux hyperchromatiques ainsi qu'un haut degré de mitose ; le tout est associé à une prolifération endothélio-capillaire et des plages de nécrose.

La composante sarcomateuse, quant à elle, est constituée d'une prolifération organisée en faisceaux de cellules fusiformes atypiques à index mitotique élevé, riche en fibres de réticuline. Cette prolifération est rarement associée à un stroma myxoïde qui est principalement présent en périvasculaire [3] (Figure 17).

Les différentes variantes morphologiques du contingent sarcomateux sont dominées par le fibrosarcome et l'histiocytome fibreux malin (HFM). D'autres lignes de différenciation ont été cependant rapportées, notamment osseuse, cartilagineuse, vasculaire, musculaire lisse ou striée, et lipidique [3, 8, 10, 54, 55].

Le gliosarcome à différenciation ostéosarcomateuse contient les éléments d'un os normal, avec des cellules ostéoblastes-like, des cellules géantes multi-nucléées ressemblant aux ostéoclastes et une matrice ostéoïde [40, 56, 57]. Moins d'une dizaine de cas de gliosarcome à différenciation ostéosarcomateuse sont décrits dans la littérature [10, 58].

Dans des cas isolés, le gliosarcome présente une métaplasie épithéliale, avec un épithélium malpighien et une métaplasie adénoïde. Ainsi, les anatomopathologistes avertis doivent absolument reconnaître cet aspect pour le distinguer des métastases des carcinomes [59–61].

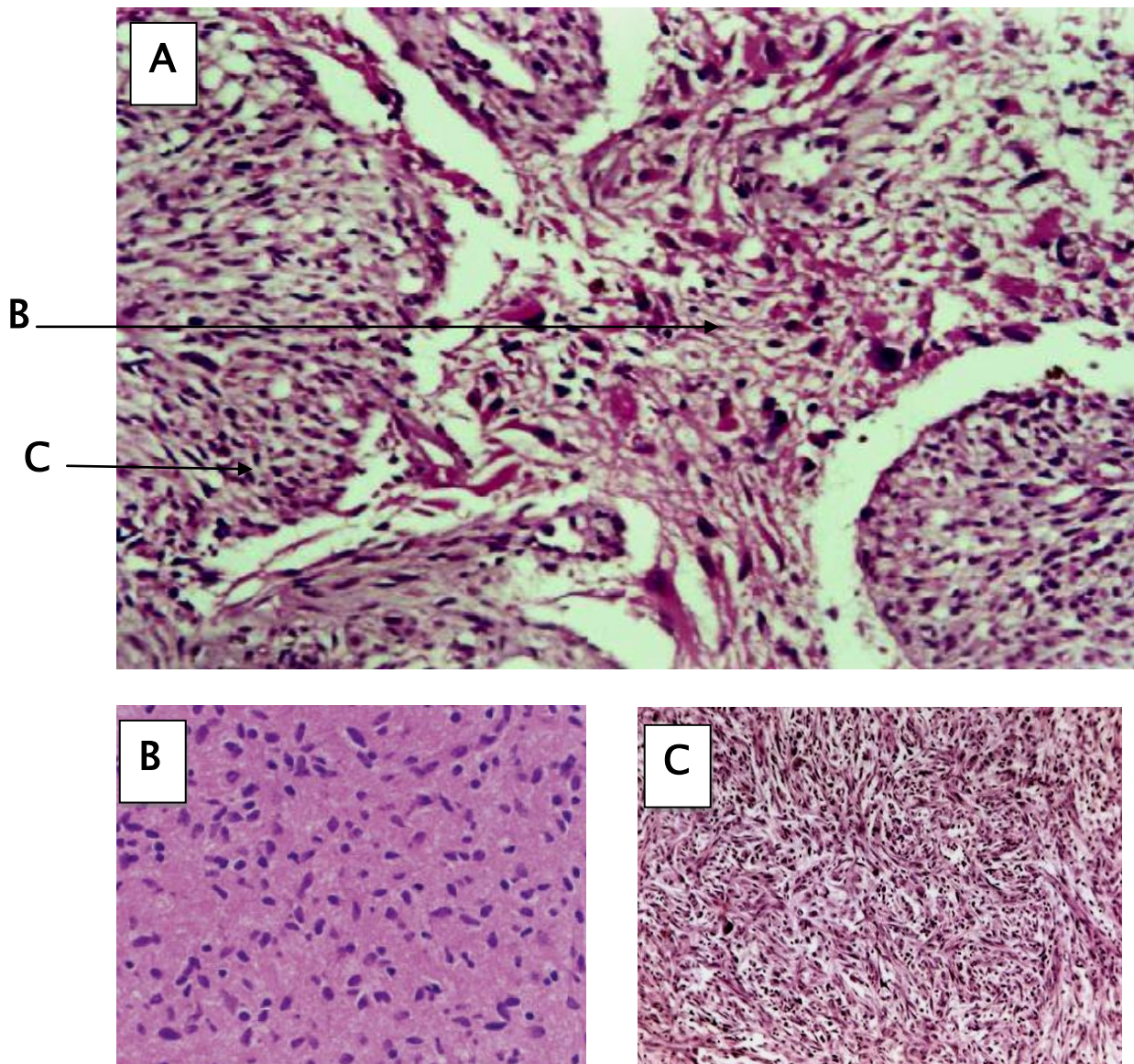


Figure 17 : Images histologiques à la coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE) d'un gliosarcome [62].

A : Aspect architectural mixte fait de deux composantes : gliale au centre (a) et sarcomateuse en périphérie (b). (HE $\times 100$)

B : Composante gliale faite de cellules atypiques avec haut grade de mitose. (HE $\times 400$)

C : Composante sarcomateuse organisée en faisceaux de cellules fusiformes. (HE $\times 200$)

3. Immunohistochimie :

De nos jours, la distinction entre les deux contingents tumoraux du gliosarcome est devenue facile grâce à la combinaison de l'histochimie et de l'immunohistochimie.

La Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) est très positive au niveau de la composante gliale, alors qu'elle n'est retrouvée qu'en très faible quantité au niveau du contingent sarcomateux [5, 29] (Figure 18).

La vimentine, qui est un marqueur des cellules mésenchymateuses, est présente au niveau sarcomateux tandis qu'elle n'est pas exprimée par les cellules gliales [40, 63].

La disposition du collagène dans la composante mésenchymateuse est bien démontrée par la coloration au trichrome de Masson. Les fibres de réticuline ne se voient qu'autour des vaisseaux au sein de la composante gliale et sont abondantes au sein de la composante conjonctive [24].

La démonstration claire du caractère malin du contingent mésenchymateux GFAP négatif est importante afin de distinguer un vrai gliosarcome d'un glioblastome avec prolifération fibroblastique [64].

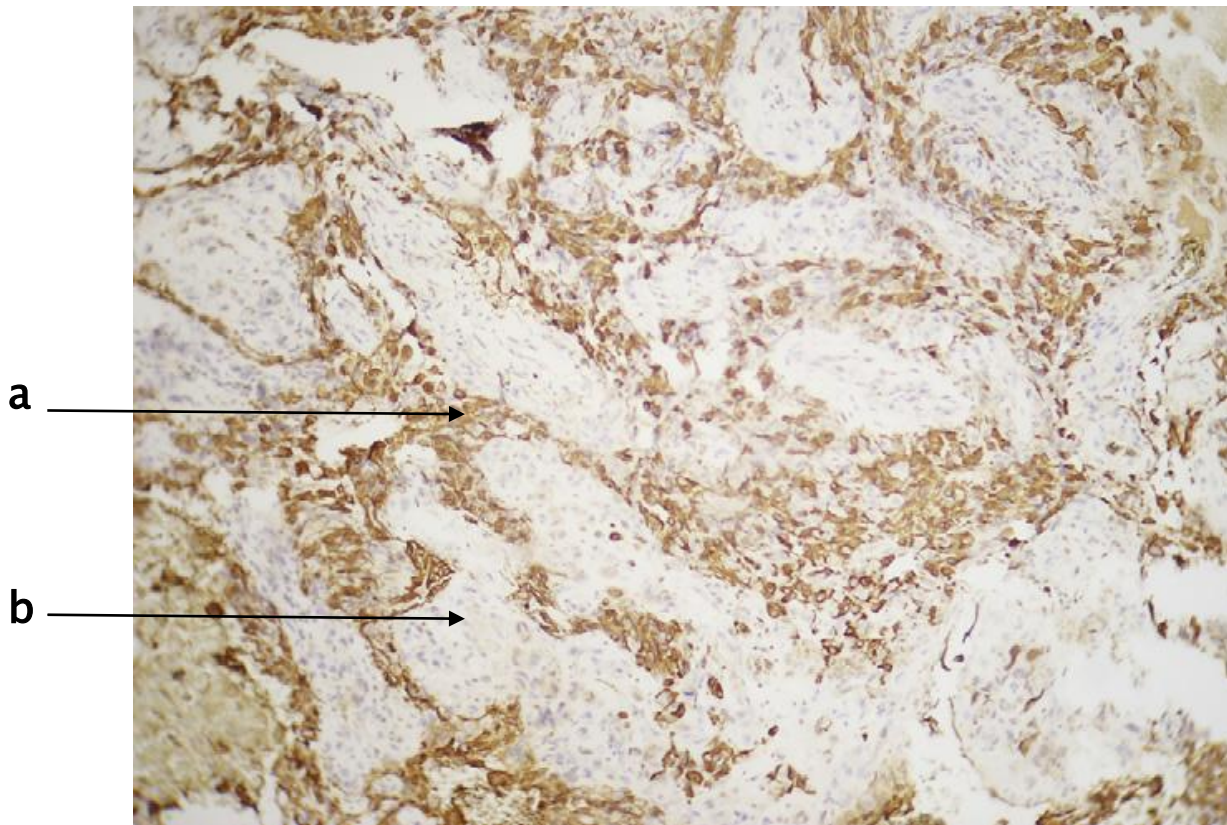


Figure 18 : Image montrant la positivité de la composante gliale avec l'anticorps anti-Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (a) ; positivité qui est absente au niveau des cellules sarcomateuses (b) GFAP \times 100 [62].

4. Examen cytologique :

Les techniques d'examen cytologique (Smears ou ponction aspiration à l'aiguille fine) peuvent contribuer au diagnostic de gliosarcome.

Elles montrent habituellement deux populations cellulaires, de proportion variable, faites de cellules fusiformes atypiques mêlées à des cellules gliales pléomorphes, parfois multinuclées. Les smears renferment souvent des fragments tumoraux de morphologie fasciculée [65].

5. Histogénèse :

La pathogénie des gliosarcomes reste obscure. Classiquement, les tumeurs biphasiques répondent à trois mécanismes de prolifération (Classification de Meyer) [5, 35] :

- ❖ Un mécanisme de collision : les néoplasmes différents convergent pour former un seul néoplasme [66] ;
- ❖ mécanisme de combinaison où une seule cellule donne naissance aux deux composantes [7] ;
- ❖ Un mécanisme de composition où il existe une transformation maligne touchant deux tissus au même moment [5 ,12].

L'histogénèse du gliosarcome est controversée, du fait du manque de critères diagnostiques standardisés, des données contradictoires de l'immunohistochimie et de la possibilité de divers mécanismes de formation. Ainsi, la composante sarcomateuse peut provenir d'un précurseur multipotent capable de se différencier en cellules gliales et mésenchymateuses. Plusieurs études ont été réalisées dans le but d'explorer la pathogénie de ces tumeurs.

L'hypothèse initiale de Feigin et Gross, proposée en 1958, suggérait que la composante sarcomateuse serait la résultante d'une transformation maligne de la prolifération vasculaire généralement trouvée dans les gliomes de haut grade [9]. Les études montrant la réactivité histologique de la composante sarcomateuse à des marqueurs endothéliaux vasculaires tels que le facteur VIII, le facteur de Von Willebrand et le cluster de différenciation 34 (CD34) ont également fourni un appui à cette hypothèse [67–70].

D'autres origines de cette composante sarcomateuse ont été proposées dans la littérature, notamment à partir de la musculature vasculaire lisse [5, 71], des myofibroblastes [3] ou des histiocytes périvasculaires [72, 73].

La théorie de dédifférenciation gliale suggère que les cellules mésenchymateuses sont issues d'une dédifférenciation des cellules astrocytaires malignes qui acquièrent des caractéristiques sarcomateuses [18, 73, 74].

Actuellement, ces hypothèses ne sont plus admises. En effet, les données récentes de la cytogénétique et de la biologie moléculaire supportent le concept de monoclonalité dans lequel les deux composantes gliomateuse et sarcomateuse dériveraient d'un seul précurseur cellulaire [75–77]. Celui-ci donnerait des sous-clones tumoraux de morphologie différente durant la progression tumorale [64, 78]. En effet, Biernat et collaborateurs ont d'abord démontré par des études de microdissection tissulaire et de séquençage de l'ADN des mutations identiques du gène p53 dans la composante gliale et sarcomateuse [79]. Par ailleurs, Reis RM et ses collègues ont également découvert des altérations identiques dans les deux contingents, incluant d'une part une mutation de p53 et de PTEN, et une délétion de p16 qui sont des gènes suppresseurs de tumeurs, et d'autre part, une amplification de CDK4 et MDM2 qui ont un rôle dans la prolifération cellulaire [78].

VI. DONNEES GENETIQUES :

Le gliosarcome renferme des mutations du PTEN (38–45%), des délétions du p16 (37 %), une amplification de CDK4 et MDM2 et des mutations de TP53 (23–24 %), mais présente rarement une amplification du EGFR (Endothélial Growth Factor Receptor) (moins de 8%), suggérant qu'il a un profil similaire à celui du glioblastome primaire, à l'exception de la rareté de l'amplification du EGFR qui elle, se voit dans 39 % des cas des glioblastomes [78, 80] (Tableaux V et VI).

Dans une autre étude utilisant la technique FISH (hybridation in situ fluorescente), l'hybridation génomique comparative chez 20 gliosarcomes a révélé un déséquilibre chromosomique communément détecté à type de gain des chromosomes 7 (75 %), X (20 %), 9q et 20q (15 % chacune), et des pertes des chromosomes 10 et 9p (35 % chacune), et 13q (15 %) [64, 81]. Ces anomalies chromosomiques dans les gliosarcomes sont significativement moins importantes par rapport aux glioblastomes. Cette constatation indiquerait une plus haute stabilité génétique des gliosarcomes.

La même étude montrait que le gain/amplification des gènes de la région proximale du 12q incluant les gènes MDM2 et CDK4 sont corrélés au développement du phénotype sarcomateux [64].

Patient n°	Contingent tumoral	Anomalie génétique
1	S	mutation de p53 (codon151, CCC→TCC)
	G	mutation de p53 (codon151, CCC→TCC)
2	S	délétion de p16
	G	-
3	S	délétion de p16
	G	délétion de p16
4	S	mutation PTEN (codon107, GAT→GCT)
	G	mutation PTEN (codon107, GAT→GCT)
5	S	mutation PTEN (codon274, TGG→TGA)
	G	mutation PTEN (codon274, TGG→TGA)
6	S	amplification de CDK4 et MDM2
	G	amplification de CDK4 et MDM2

S : Contingent sarcomateux

G : Contingent glial

- : Pas d'anomalie génétique

Tableau V : Les anomalies génétiques retrouvées au niveau du contingent glial et sarcomateux dans l'étude de Reis [78].

Anomalie génétique	Glioblastome	Gliosarcome
Mutation de p53	2/19 (11%)	8/35 (23%)
Mutation de PTEN	9/28 (32%)	8/21 (32%)
Délétion de p16	10/28 (36%)	7/19 (37%)
Amplification de MDM2	2/29 (7%)	1/19 (1%)
Amplification d'EGFR	11/28 (39%)	1/22 (4%)
Amplification de CDK4	1/28 (4%)	2/19 (10%)

Tableau VI : Comparaison des taux d'anomalies génétiques entre le gliosarcome et le glioblastome selon Reis [78].

VII. Gliosarcomes post-irradiation :

La plupart des gliosarcomes se développent de novo. Dans certains cas, ils peuvent survenir après traitement par radiothérapie d'un glioblastome préexistant et sont donc appelés gliosarcomes secondaires [5].

La relation de causalité entre l'irradiation thérapeutique et l'induction tardive des processus néoplasiques est bien établie pour le méningiome, le fibrosarcome cérébral, d'autres variantes sarcomateuses, et plus rarement le glioblastome [82-

84]. Le diagnostic de tumeurs radio-induites repose sur des critères précis décrits par Liwniz en 1985 **[84]** :

- la tumeur apparaît dans la zone d'irradiation, avec une période de latence importante (des années) entre l'irradiation et l'apparition de la tumeur.
- la tumeur est absente avant l'irradiation.
- la nouvelle tumeur est histologiquement différente de la première tumeur **[85]**.

Ainsi, il est important de distinguer un gliosarcome secondaire, qui survient après traitement d'un glioblastome, d'un gliosarcome radio-induit qui est diagnostiqué après radiothérapie chez des patients sans antécédents de glioblastome.

Des cas de gliosarcomes radio-induits ont été rapportés dans une étude de Seunggu **[86]** chez des patients ayant reçu une radiothérapie crânienne pour différents types de tumeurs cérébrales, notamment un gliome de bas grade, un méningiome, un épendymome, un médulloblastome, un adénome hypophysaire, et un carcinome du nasopharyngé **[19, 76, 87–92]**. Ces tumeurs avaient peu de points en commun dans leurs histoires cliniques à part le fait qu'ils ont tous reçu un traitement par irradiation, impliquant ainsi celle-ci comme agent responsable de l'induction du gliosarcome. Dans six cas, le gliosarcome a été retrouvé dans le champ d'irradiation, mais à un endroit différent de la tumeur primaire, montrant à nouveau que la radiothérapie et non la tumeur d'origine, avait un plus grand rôle dans la genèse du gliosarcome.

S'agissant du gliosarcome secondaire, 13 cas ont été rapportés dans la littérature **[62, 86]** (**Tableau VII**) ; tous avaient préalablement reçu une radiothérapie

pour le traitement d'un glioblastome confirmé ; la récurrence est survenue sur le même site avec cette fois-ci le diagnostic histologique de gliosarcome [5, 58, 93–96].

Le plus intéressant de ces cas est celui décrit par Deb concernant un enfant de 8 ans ayant un glioblastome à cellules géantes, pour lequel il a bénéficié d'une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie. L'évolution était marquée par la survenue de deux récurrences, 08 et 09 ans plus tard respectivement ; un gliosarcome a été découvert lors de la deuxième récurrence [94].

La période de latence entre l'irradiation et le diagnostic de gliosarcome est plus longue dans les gliosarcomes radio-induits (5,2 ans) que dans les gliosarcomes secondaires (<1 an) [2, 97].

La survie, quant à elle, est beaucoup plus favorable chez les patients avec un gliosarcome secondaire que chez ceux avec un gliosarcome radio-induit ; elle est respectivement de 13 et 6,7 mois [86].

La pathogenèse des gliosarcomes post-irradiation reste similaire à celle du gliosarcome primaire. Les irradiations facilitent la transformation sarcomateuse au niveau des tumeurs préexistantes, comme elles peuvent provoquer une genèse simultanée d'un gliome et d'un sarcome à partir d'une cellule souche commune [86].

L'étude des gliosarcomes post-irradiation est importante à cause de leur histogenèse, histoire naturelle, options thérapeutiques et pronostiques potentiellement différentes, et du fait que l'usage de la radiothérapie dans le traitement du glioblastome et du gliosarcome reste très répandu.

Auteur et année	Nombre de cas	Indication de la radiothérapie	Délai entre l'irradiation et le diagnostic de gliosarcome	Survie après diagnostic de gliosarcome
Averback, 1978	2	A : Méningiome B : Adénome pituitaire	A : 01 an B : 01 an	A : 06 mois B : 06 mois
Pasquier et al., 1978	1	Oligodendrogliome	6 mois	Diagnostiqué en postpartum
Kawaguchi et al ,1991	2	A :Choriocarcinome B :Astrocytome protoplasmique	A : 04 ans B : 09 ans	A :12 mois B :02 mois
Beute et al., 1991	1	Carcinome muco-épidermoïde	08 ans	05 mois
Kaschten et al., 1995	1	Leucémie aiguë lymphoblastique	12 ans	06 mois
Kepes et al., 1996	1	Ependymome	2,5 ans	07 mois
Lach et al., 1996	1	Gliome de bas grade	10 ans	NM
Behling et al., 2004	1	Ependymome	22 mois	NM
Malde et al., 2004	1	Médulloblastome	08 ans	06 mois
Jager et al., 2008	1	Astrocytome pilocytique	13 ans	10 mois

NM : non mentionnée.

Tableau VII : Cas de gliosarcomes radio-induits rapportés dans la littérature [2].

Auteur et année	Nombre de cas	Délai entre l'irradiation et le diagnostic du gliosarcome	Survie après diagnostic du gliosarcome
Slowik et al, 1985	1	82,6 semaines	NM
Weaver et al, 1984	1	24 semaines	NM
Perry et al ,1995	7	38 semaines en moyenne	53 semaines en moyenne
Lieberman et al, 2001	1	52 semaines	05 mois
Deb et al., 2006	1	09 ans	En vie au moment de l'étude
Beaumont et al , 2007	1	68 semaines	NM
Tahri et al., 2012	1	18 semaines	NM

NM : non mentionné.

Tableau VIII : Cas de gliosarcomes secondaires rapportés dans la littérature [2].

VIII. TRAITEMENT :

Les modalités thérapeutiques du gliosarcome sont basées sur le traitement en vigueur du glioblastome, qui a démontré des bénéfices dans des essais randomisés [97].

1. Traitement médical préopératoire : [4, 7, 98, 99].

Il a pour objectif essentiel de diminuer l'hypertension intracrânienne, de prévenir la recrudescence des crises comitiales et de mettre en condition le patient pour le préparer à la chirurgie.

L'hypertension intracrânienne et les crises convulsives sont gérées de façon similaire que dans les autres gliomes. L'œdème vasogénique qui entoure le processus tumoral contribue de manière significative à la morbidité. Il résulte de la perturbation de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet aux protéines de s'accumuler dans l'espace extracellulaire. Ces perturbations sont expliquées par deux mécanismes principaux: la production locale de facteurs qui augmentent la perméabilité des vaisseaux tumoraux (VEGF, glutamate et leucotriènes) et l'absence de jonctions serrées dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins des tumeurs.

L'œdème péri tumoral et l'HTIC qui en résultent peuvent être gérés de façon adéquate avec des corticostéroïdes dont les doses varient largement d'un cas à l'autre en fonction de l'état clinique du patient, de l'importance de l'œdème et de l'effet de masse, mais cela peut prendre plusieurs jours.

D'autres traitements peuvent être aussi nécessaires quand une réduction aiguë de la pression intracrânienne est requise, notamment les solutés hyperosmolaires.

Le traitement médical symptomatique consiste à :

- Lutter contre l'HTIC par des mesures symptomatiques : traitements antioedémateux (corticoïdes, mannitol), les antalgiques et les antiémétiques.
- Démarrer un traitement antiépileptique adéquat en cas de crise comitiale ; les médicaments les plus fréquemment utilisés sont l'acide valproïque (Dépakine®) et la Carbamazépine (Tégréto®).
- Assurer une ventilation optimale (libération des voies aériennes supérieures, oxygénothérapie en cas de troubles de conscience).
- Traiter les tares associées car elles risquent d'altérer l'état de conscience (un pic hypertensif, déséquilibre glycémique, infection ...)
- Rétablir un bon équilibre hydroélectrolytique.
- Nursing des malades déficitaires.

2. Traitement Chirurgical :

2.1. Buts :

La chirurgie représente le premier stade dans la stratégie diagnostique et thérapeutique des gliosarcomes. Elle reste primordiale pour établir un diagnostic histologique précis et est considérée comme un facteur pronostic primordial.

La résection tumorale est également utile pour réduire l'HTIC, l'effet de masse et/ou le déficit neurologique ; elle peut aussi réduire le besoin en corticothérapie, permettre une réduction de la dose de radiothérapie, d'augmenter l'effet de la

chimiothérapie et de limiter l'erreur d'échantillonnage histologique qui peut se produire dans le cas où une biopsie d'un seul échantillon est faite [100].

La chirurgie s'entend selon deux modalités : l'une à visée diagnostique correspondant aux différentes techniques de biopsie, et l'autre à visée thérapeutique correspondant à l'exérèse tumorale.

2.2. Techniques :

→ La chirurgie à crâne ouvert :

Il s'agit d'un acte neurochirurgical lourd, qui nécessite une craniotomie et dont le but dépasse la seule obtention d'une histologie. Le but de ce type de chirurgie est de réaliser l'exérèse de la lésion la plus complète possible, en fonction des données topographiques lésionnelles et fonctionnelles [101].

Les techniques d'exérèse varient d'une équipe à l'autre et dépendent essentiellement des paramètres individuels, notamment l'âge, le terrain, la localisation et le volume de la tumeur.

Généralement, la résection est partielle si la tumeur est mal limitée et infiltrante. Dans les formes corticales ou avec attache durale simulant un méningiome, l'exérèse est totale [12].

La proximité ou non de zones hautement fonctionnelles (motrice, sensitive et/ou du langage), qui doivent être respectées, doit faire observer une stratégie opératoire rigoureuse impliquant l'utilisation des techniques de repérage pré ou peropératoire (IRM fonctionnelle, Stéréotaxie, Neuronavigation, Echographie), ainsi que les techniques de stimulation cortico-sous-corticales, dont l'objectif est de

minimiser les risques fonctionnels tout en assurant une bonne qualité d'exérèse [102].

→ La biopsie stéréotaxique :

Généralement réalisée sous sédation ou sous anesthésie locale, elle débute par la mise en place du cadre stéréotaxique en salle opératoire, qui assure la contention reproductible du crâne. Ensuite, un scanner et/ou une IRM seront réalisés, avec le cadre stéréotaxique en place, puis le neurochirurgien traite les images obtenues et calcule les coordonnées spatiales de la lésion à biopsier. Une fois les coordonnées de la trajectoire définies, un porte instrument est fixé au cadre stéréotaxique et réglé selon ces coordonnées déjà calculées. Le crâne est perforé à l'aide d'une mèche et les prélèvements successifs intéressant les différentes composantes de la tumeur sont faits à l'aide du trocart à biopsie [103].

Cette technique n'est pas dénuée de complications, tel qu'un saignement sur les points de fixation du cadre ou de la biopsie, un retard de cicatrisation, une surinfection locale,...etc.

Quelle que soit la technique chirurgicale utilisée, la biopsie tumorale doit observer certaines règles :

- être de bonne qualité (c'est-à-dire comportant du tissu non altéré, ni broyé ni coagulé) ;
- être suffisamment représentative de la tumeur (en raison de l'hétérogénéité connue) ;
- être quantitativement suffisante pour permettre une analyse histologique conventionnelle, des analyses cytogénétiques et moléculaires, ainsi qu'une conservation en tumorothèque [102].

2.3. Indications et résultats :

Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles et des supports techniques disponibles pour la chirurgie.

Une biopsie (stéréotaxique, à ciel ouvert) est proposée quand l'exérèse chirurgicale n'est pas retenue. Les situations dans lesquelles il est impossible de réaliser au moins une biopsie sont rares.

Le gliosarcome peut réaliser l'aspect d'une tumeur bien limitée, très vascularisée avec attachement dural, simulant un méningiome ; dans ce cas l'exérèse tumorale est totale [24]. Lorsque la tumeur est mal limitée et infiltrante, l'exérèse ne peut être que partielle [35].

La qualité de la résection tumorale est un principal critère pronostique [54].

3. Radiothérapie :

Faisant suite à la résection chirurgicale ou à la biopsie, la radiothérapie constitue le traitement complémentaire utilisé en première ligne dans la prise en charge des gliosarcomes [54].

3.1. Radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie externe conventionnelle est le traitement postopératoire de référence. Elle est généralement débutée dans un délai de 4 à 6 semaines pour ne pas entraver les processus de cicatrisation [104].

Une IRM cérébrale de contrôle est pratiquée juste avant pour détecter les récives post chirurgicales précoces et pour réaliser une fusion des images IRM

avec le scanner de radiothérapie. Les séquences doivent donc être choisies pour faciliter le recalage d'image [105].

La dose moyenne délivrée est de 40 à 60 Grays (Gy), administrée en des fractions de 2 Gy par jour, 5 jours sur 7 sur un volume incluant le lit tumoral et une marge de sécurité de 2 à 3 cm [104].

L'action des radiations ionisantes au niveau tissulaire est d'abord physique, puis chimique et enfin biologique. Les particules incidentes provoquent l'ionisation ou l'excitation des atomes des constituants cellulaires. Les électrons ainsi libérés cassent les molécules en formant des radicaux libres, éléments instables qui sont à l'origine de cassures double brin de l'ADN et donc responsables soit de la mort de la cellule soit des mutations dans le génome. La présence de l'oxygène révèle de nouveaux radicaux libres hautement réactifs et peut accélérer certaines réactions tissulaires. A l'inverse, l'hypoxie augmente la radiorésistance tissulaire [106] (Figure 19).

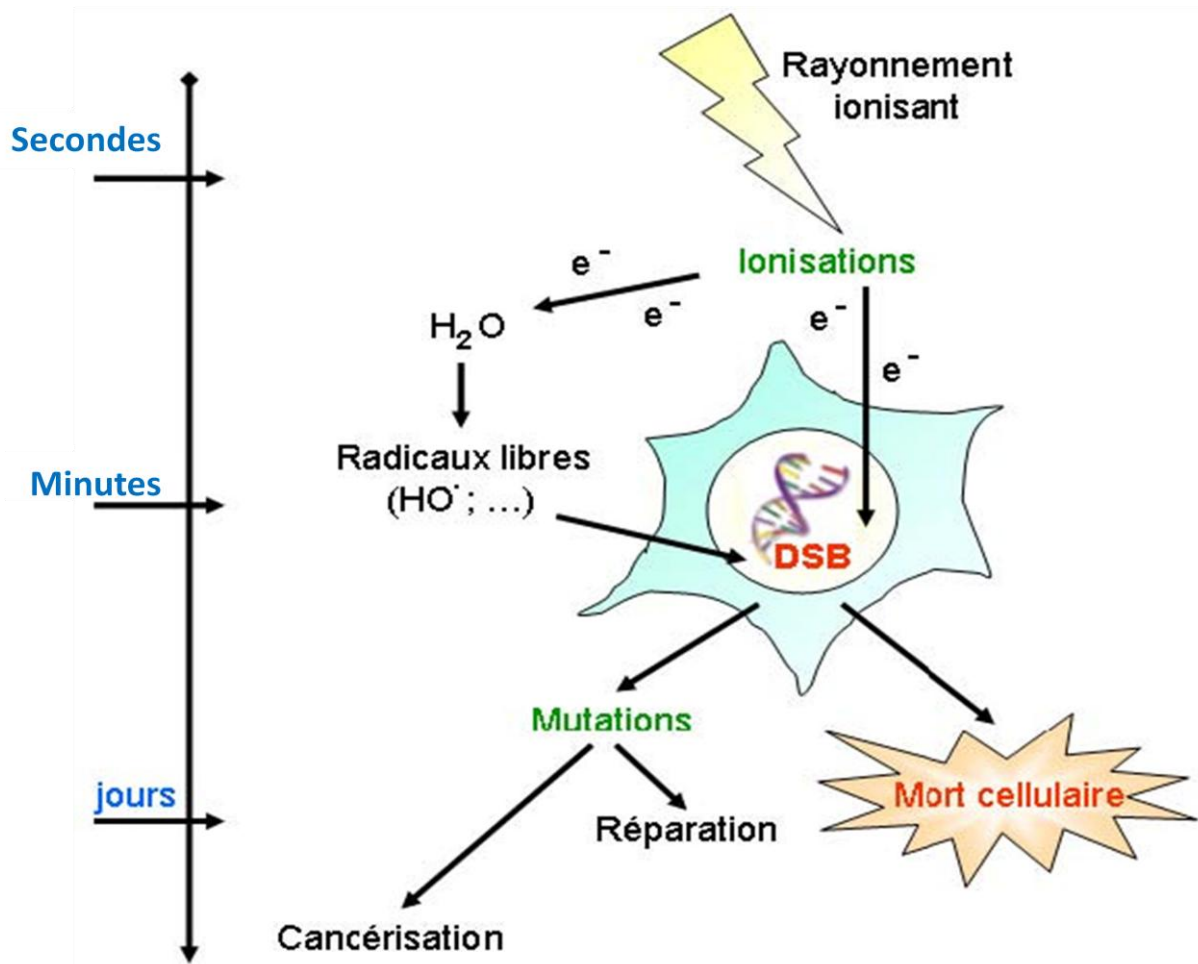


Figure 19 : Effets des rayonnements ionisants sur les cellules [106].

Dans une série de 24 cas rapportés par Morantz et ses collègues, tous les patients ont subi une résection chirurgicale, 18 patients ont reçu une radiothérapie, et neuf ont reçu une chimiothérapie [7].

Les modalités thérapeutiques décrites dans d'autres larges séries sont similaires (Tableau IX) [3-5, 12, 13, 24]. La dose totale délivrée de radiothérapie varie entre 45 et 81 Gy selon les séries. Ayant prouvée son rôle en terme de survie chez les patients atteints de glioblastome, la radiothérapie postopératoire a été utilisée dans la plupart de ces séries, et ce malgré le manque de preuves de son bénéfice à l'époque pour le gliosarcome [4, 26].

Les résultats montrent bien une amélioration significative de la survie après radiothérapie. Ainsi, Morantz avait démontré que le gain de survie obtenue variait de 8 à 15 semaines [7].

Dans une autre série de Perry portant sur 32 cas, la survie médiane des patients traités par radiothérapie était de 10,6 mois alors qu'elle n'était que de 6,25 mois chez ceux qui n'ont pas été irradiés [5].

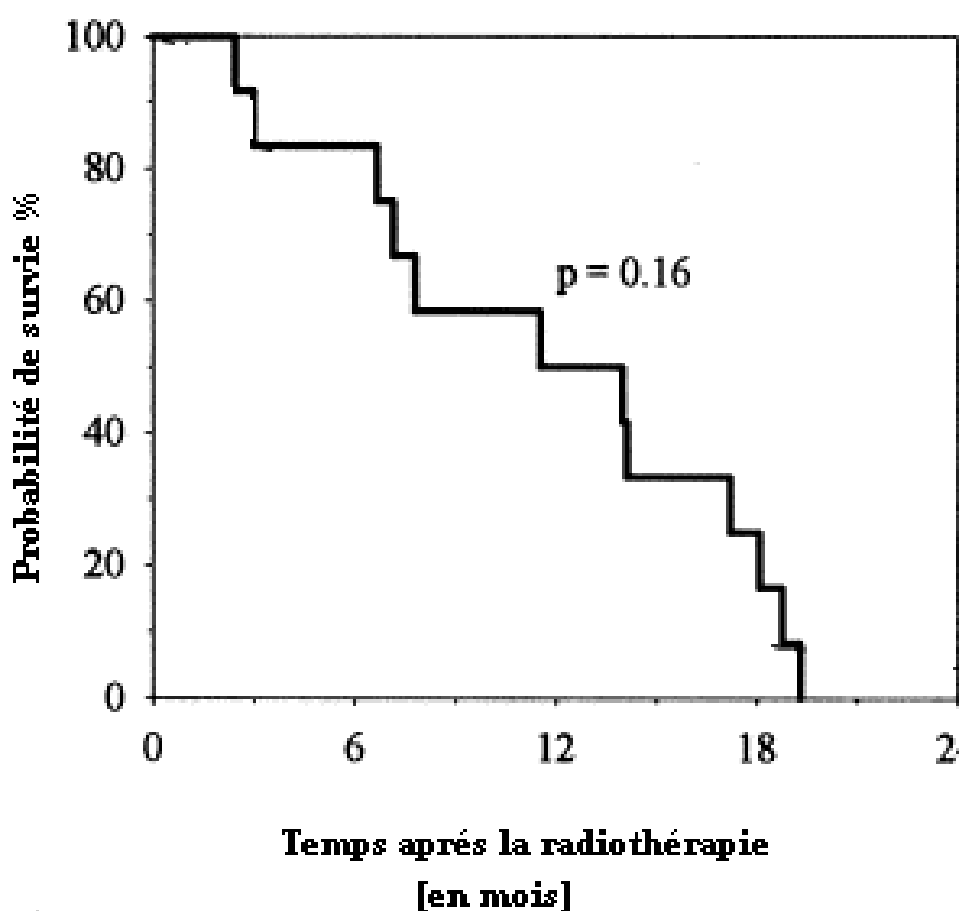


Figure 20 : Courbe de survie après résection chirurgicale de gliosarcome suivie d'une radiothérapie chez 12 patients, la médiane de survie était de 11 mois (Etude de Lutterbach) [2].

3.2. Autres modalités de la radiothérapie : [4, 104]

Différentes autres modalités de radiothérapie (traitement hyperfractionné, traitement accéléré hyperfractionné, radiothérapie de conformation, radiochirurgie, irradiation par des particules lourdes, irradiation par capture neutronique, curiethérapie) ont fait ou font l'objet d'études dans le but d'accroître l'efficacité et/ou de minimiser les effets secondaires de la radiothérapie. Cependant, aucune de ces techniques n'a montré une efficacité supérieure à l'irradiation conventionnelle en termes de survie ou de qualité de vie. Ces techniques sont toujours du domaine des essais cliniques.

3.3. Complications de la radiothérapie : [104]

→ Aiguës :

Plusieurs effets secondaires aigus sont décrits, notamment une asthénie, une majoration de l'œdème péritumoral, un érythème cutané et des crises d'épilepsie surtout en cas d'antécédent comitial au cours de l'histoire de la maladie [107].

→ Tardives :

L'hypopituitarisme, le changement d'humeur, les troubles de la mémoire, la démence, les troubles de la coordination et/ou de l'équilibre, la nécrose postradique sont les principales complications décrites [108].

La nécrose postradique (Radionécrose) survient classiquement 06 mois à 05 ans après la radiothérapie cérébrale et peut mimer une récurrence tumorale. La spectro-IRM, l'IRM de perfusion et surtout le PET scan peuvent aider au diagnostic [109].

L'incidence de ces complications peut être réduite par la réduction de la dose totale de rayonnement, la diminution de la fraction quotidienne (hyperfractionnement) et/ou de la taille des champs d'irradiation, et l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle qui est une technique de choix permettant ainsi de focaliser les rayons sur la tumeur et d'épargner le tissu cérébral normal [110].

4. Chimiothérapie :

La chimiothérapie fait partie du traitement des gliosarcomes dans plusieurs études (Tableau IX) ; elle est administrée selon les mêmes protocoles qu'un glioblastome [104].

Les agents de chimiothérapie qui sont actifs sur le sarcome des tissus mous pourraient être efficaces aussi sur les gliosarcomes, en particulier sur ceux avec une composante sarcomateuse prédominante. En réalité, la chimiothérapie semble avoir un rôle important dans le sarcome des tissus mous [111, 112]. Cependant, son bénéfice dans le traitement des gliosarcomes reste incertain.

Une variété d'agents de chimiothérapie est utilisée, tels que les Nitrosourées (Carmustine, Lomustine, Fotémustine) [3, 13], le Misonidazole [3], la Dacarbazine [3], la Mithramycine, l'Amétophtérine, et le Thalidomide [7].

Dans une étude rapportée par Morantz et ses collègues portant sur 24 patients, où le taux moyen de survie pour tous les patients était de 21 semaines, une légère augmentation de survie a été observée : 36 semaines chez 9 patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante contre 33 semaines seulement chez les 15 patients traités uniquement par radiothérapie. La chimiothérapie a été utilisée comme traitement d'appoint à radiothérapie sous divers régimes : Mithramycine (05

patients), Carmustine (02 patients), Adriamycine (01 patient) et Améthoptérine (01 patient) [12].

Par contre, Meis a constaté dans une étude comparative entre le glioblastome et le gliosarcome, qu'aucun schéma thérapeutique comprenant diverses combinaisons de radiothérapie et de chimiothérapie (Carmustine, Dacarbazine, Sémostine, Misonidazole), n'améliorait la survie du gliosarcome par rapport à celle du glioblastome ; la médiane de survie étant respectivement de 8,3 et de 9,6 mois [10].

Par ailleurs, d'autres auteurs n'ont pas proposé de chimiothérapie à leurs patients justifiant leur conduite par le rôle mal défini de la chimiothérapie dans la prise en charge du gliosarcome [4, 12].

Un nouvel agent : le Témazolomide (TMZ), utilisé depuis les années 2000, semble être prometteur pour le traitement des tumeurs gliales de haut grade y compris les gliosarcomes [4, 93, 113, 114]. Le Témazolomide (TMZ) est utilisé comme traitement de référence de façon concomitante et adjuvante à la radiothérapie encéphalique (60 Gy administrés en 30 fractions) depuis qu'une étude internationale menée par Stupp en 2005 ait prouvé son efficacité dans un tel protocole [115]. A la phase de traitement concomitant, le TMZ est administré par voie orale à la dose de 75 mg/m² de surface corporelle par jour, 7 jours/7 pendant toute la durée de la radiothérapie. Dans la phase d'entretien, il est pris à jeun, à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours lors de la 2ème cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée totale de 6 cycles. [115].

Le témozolomide est un agent alkylant de l'ADN. Il provoque une alkylation de la guanine en position O⁶ et N⁷ de l'ADN, ce qui déclenche l'apoptose des cellules tumorales [116]. Ses effets secondaires sont essentiellement hématologiques (neutropénie, thrombopénie, lymphopénie) avec un risque faible mais réel d'aplasie médullaire grave et prolongée, ce qui impose une surveillance biologique durant toute la durée du traitement. Il provoque aussi des nausées, des vomissements et de la fatigue.

Dans une récente étude rétrospective menée, sur une période de 10 ans (2000–2010), par Gary et collaborateurs incluant 46 patients atteints d'un gliosarcome, où la survie médiane était de 12,5 mois, le taux de survie à 2 ans chez les patients ayant reçu le TMZ comme traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie était de 20,0% comparé à un taux de 10,2% chez les malades qui n'ont pas suivi ce protocole [117].

Auteur (année)	Nombre des GS/GBM	C (R/B)	RT	Dose Totale(Gy)	CT	Survie médiane (mois) GS/GBM
Morantz (1976)	24/308	24/0	18	50-60	9	4(tous les GS) 7(GS C+RT)
Meis (1991)	26/308	NM	Tous	45-81	17	8,3/9,6
Perry (1995)	32/NM	31/1	12	50	4	6,25(tous les GS) 11,5(GS C+RT)
Parekh (1995)	17	17/0	16	50	3	<24 (15/17)
Sarkar (1997)	29/598	29/0	Tous	40-60	Aucun	<18 (6/23)
Galanis (1998)	18/748	16/2	Tous	60-65	18	8,75/10,25
Lutterbach (2001)	12/420	12/0	Tous	42-54	Aucun	11,5

GS : gliosarcome ; GBM : glioblastome ; C : chirurgie ; R : résection ; B : biopsie ; RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; Gy : gray ; NM : non mentionné.

Tableau IX : Moyens thérapeutiques et survie de quelques séries de gliosarcomes rapportées dans la littérature [2].

5. Nouvelles Thérapeutiques :

Actuellement, il y a très peu de données concernant la réponse des gliosarcomes aux nouvelles thérapies qui sont développées et étudiées pour les gliomes malins, comme l'immunothérapie et la thérapie génique.

La plupart des essais sur les gliomes malins incluent le gliosarcome comme une variante du glioblastome ; de ce fait, le rôle des nouvelles thérapies dans la gestion de gliosarcome devient difficile à analyser [118].

5.1. Immunothérapie : [119]

Le déficit de la réaction immunitaire antitumorale dans les gliomes malins tient à différentes causes (absence de drainage lymphatique du système nerveux central, inhibition de l'expression des molécules de co-stimulation B7, dépression de l'immunité cellulaire due en partie à la sécrétion de TGF β par les cellules tumorales).

Des travaux déjà anciens avaient observé que les patients présentant une infiltration tumorale par des cellules immunocompétentes avaient un meilleur pronostic. Différentes stratégies visent à induire une réaction antitumorale efficace et durable, que ce soit par l'isolement de cellules immunocompétentes, soit LAK (Lymphokine Activated Killers), soit TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes), leur stimulation (généralement par l'IL2) et leur réinjection dans le lit tumoral, ou par la stimulation ex vivo de cellules présentatrices d'antigènes.

Dans le gliosarcome, l'antigène cible doit être la vimentine du fait de sa présence abondante au niveau de la composante sarcomateuse de la tumeur.

5.2. Thérapie génique : [120]

Elle consiste à introduire un gène thérapeutique pour modifier les propriétés de la cellule. Les approches sont multiples et peuvent se caractériser :

- Par le type de vecteur utilisé, viral (rétrovirus, adénovirus surtout) ou non viral (plasmides). Les vecteurs rétroviraux, parce qu'ils n'infectent que les cellules en division, ont été les plus utilisés. Les adénovirus ont un pouvoir de transfection supérieur, mais posent encore des problèmes de sécurité (réactions immunoallergiques). L'utilisation des plasmides est limitée par une efficacité de transfection insuffisante.
- Par le gène à transférer :
 - Gène suicide qui code pour une enzyme transformant une prodrogue non toxique en drogue toxique pour la cellule (Thymidine kinase, cytosine désaminase, Cytochrome P450) ;
 - Thérapie correctrice qui vise notamment à remplacer un gène suppresseur de tumeur déficient, comme le gène de la p53 ;
 - Immunothérapie, soit par expression d'un gène de cytokine, sécrété (IL2, IL4, GM-CSF), ou par expression d'un antigène de membrane (molécule de co-stimulation B7) ;
 - Gène anti-angiogénique (gène de l'angiostatine et/ou endostatine).

5.3. Inhibiteurs de l'angiogénèse : [121]

Les travaux de Folkman ont démontré l'importance de la néoangiogénèse dès lors que la tumeur gliale dépasse 2-3 mm, et ont souligné l'intérêt d'une thérapie antiangiogénique.

Comme les gliosarcomes sont comptés parmi les tumeurs les plus vascularisées, cette approche semble être séduisante en théorie. Cependant, malgré le fort potentiel angiogénique du gliosarcome, il est peu probable que la seule inhibition de l'angiogénèse puisse être autre chose qu'une thérapie adjuvante. Parmi les médicaments à activité antiangiogénique, on peut citer surtout le Thalidomide.

Ces nouvelles méthodes font encore l'objet d'un grand nombre de travaux expérimentaux, et ne font pas encore partie du standard thérapeutique des gliosarcomes [119].

IX. Surveillance post thérapeutique :

1. Clinique :

Il n'y a pas de consensus bien codifié de la fréquence de surveillance clinique après traitement, mais on propose généralement un suivi régulier.

2. Radiologique :

2.1. Après chirurgie :

Une IRM précoce sans et avec injection de contraste doit être pratiquée dans les 48 heures suivant le geste opératoire. Elle a pour but :

- D'apprécier le volume du résidu tumoral (une IRM plus tardive ne permet pas de faire la différence entre une prise de contraste d'origine tumorale ou cicatricielle).
- De rechercher des complications hémorragiques.
- De guider l'irradiation et de servir de référence avant la seconde IRM, qui est pratiquée au moment du centrage de la radiothérapie, pour diagnostiquer les tumeurs à ré-évolution rapide [105].

2.2. Après radiothérapie :

L'IRM est réalisée 2 à 6 semaines après la fin de la radiothérapie [105]. Elle permet de détecter les complications postradiques, notamment la radionécrose, la sténose vasculaire, la tumeur post-radique et les récurrences tumorales [122].

Une IRM plus précoce après la radiothérapie est difficile à interpréter en raison des remaniements tissulaires. Elle est donc inutile, sauf en cas de dégradation clinique pour faire la différence entre une vraie et une fausse progression tumorale [105].

X. Pronostic :

1. Survie :

Le pronostic du gliosarcome est généralement sombre avec une survie médiane de 04 mois chez les patients non traités [7] ; pour ceux traités la survie moyenne se situe entre 6,25 et 11,5 mois (Tableau X).

Bien qu'un certain nombre de séries suggèrent un pronostic meilleur par rapport au glioblastome [35], la plupart des études n'ont pas réussi à montrer une différence statistiquement significative entre la survie du glioblastome et celle du gliosarcome (Tableau X).

Etude, année	Nombre de gliosarcomes/glioblastomes	Survie moyenne des gliosarcomes	Survie moyenne des glioblastomes
Meis, 1991	26/1453 (1,8%)	8,3	9,6
Galani, 1998	18/748 (2,4%)	8,75	8,6
Lutterbach, 2001	12/420 (2,9%)	11,5	8,1
Miller, 2007	10/453 (2,2%)	7,6	9,3

Tableau X : Comparaison entre la survie des gliosarcomes et celle des glioblastomes dans différentes séries de la littérature [97].

De rares cas avec une survie prolongée ont été rapportés dans la littérature [34, 35, 124]. Le plus impressionnant est celui décrit par Winkler et ses collègues concernant une patiente de 61 ans opérée pour un gliosarcome confirmé histologiquement qui, 20 ans après, a présenté une récurrence pour laquelle elle a été réopérée à plusieurs reprises et a reçu une radiothérapie, avant de décéder 22 ans après le diagnostic initial [123].

Notre premier cas est aussi particulier de part sa durée de survie qui dépasse pour le moment les 04 ans.

2. Facteurs pronostiques :

Les gliosarcomes sont des tumeurs connues par leur pronostic péjoratif. Certains facteurs influent sur le pronostic car d'une part, ils peuvent modifier l'attitude thérapeutique qui sera adaptée en fonction du contexte clinique, et d'autre part ils conditionnent de façon significative la durée et la qualité de survie.

2.1. L'âge :

L'âge au moment du diagnostic est un facteur très significativement lié à la survie, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires ou respiratoires ou de l'état général qui pourraient limiter le traitement (en constituant une contre indication à l'anesthésie générale par exemple).

L'âge est une limite au traitement chirurgical, à la tolérance des médicaments, et à la récupération neurologique et à la capacité à résister au traitement. Ainsi, Kozak a démontré dans une étude intéressant plus de 300 cas de gliosarcomes recensés dans la littérature, que la survie moyenne des patients âgés de moins de 50 ans était de 15 mois comparée à 7 mois pour ceux diagnostiqués après 50 ans [125].

2.2. L'index de Karnofsky (KPS):

Il permet d'évaluer l'état fonctionnel neurologique en pourcentage par rapport à la normale et ainsi de sélectionner les patients pour leur proposer le traitement convenable (**tableau XI**).

Une bonne performance du statut fonctionnel initial ($KPS > 70$) correspond à un bon facteur pronostique [4, 13].

Description simplifiée	Score	État global	Critères
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Asymptomatique	État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie.
	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie.
	80%	Légèrement limité	Activités normales, mais avec des efforts.
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler.
	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels.
	50%	Besoin d'assistance constante	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents.
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille.
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent.
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif.
État terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement.
	0%	Décès	

Tableau XI : Index de Karnofsky

2.3. L'exérèse tumorale :

La qualité de la résection tumorale reste aussi un important facteur pronostique [126].

En effet, une exérèse totale est généralement associée à une survie globale significativement supérieure par rapport à une résection partielle de la tumeur [125].

2.4. Aspect scannographique et histologique :

Certains auteurs rapportent une survie meilleure pour les tumeurs bien limitées macroscopiquement, ayant un contingent sarcomateux prédominant, et simulant en imagerie un méningiome [35, 37,48].

3. Récidive tumorale :

Le gliosarcome présente un taux élevé de récurrence. La récurrence tumorale peut siéger au même lieu que la tumeur initiale comme elle peut avoir une localisation différente.

Dans la série rapportée par Lutterbach portant sur 12 cas de gliosarcomes intracrâniens, tous les patients étudiés ont eu une récurrence tumorale, dont 11 étaient locales, et une à la fois locale et au niveau de l'hémisphère controlatéral [4].

4. Métastases :

Le profil évolutif des gliosarcomes est caractérisé par une extension métastatique nettement plus fréquente par rapport aux glioblastomes, du fait de la présence du contingent sarcomateux [35, 127].

La voie de dissémination la plus fréquente est la voie hématogène. La dissémination lymphatique est extrêmement rare [127]. Le gliosarcome peut aussi diffuser par le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour infiltrer les ventricules, les nerfs crâniens, les leptoméniges et la moelle épinière [30, 128].

Depuis le premier cas de métastase d'un gliosarcome rapporté dans la littérature par Ehrenreich et Devlin en 1958 [129], il y a eu une augmentation de la fréquence des métastases extracrâniennes. Ceci est probablement dû à l'effet des différentes modalités thérapeutiques qui ont permis une augmentation de la survie des patients [130].

Bien que la radiothérapie prolonge la survie des gliosarcomes, elle peut également faciliter la métaplasie sarcomateuse avec acquisition d'un phénotype angioinvasif [127].

Dans une revue de la littérature, Maiuri et ses collègues ont rapporté un taux de gliosarcomes métastatiques variant de 15 à 30% des cas. Ces métastases peuvent être pulmonaires, pleurales, médullaires, hépatiques ou spinales [35]. Cependant, la cause de décès des patients atteints de gliosarcome était toujours en rapport avec la tumeur primitive intracrânienne ; aucun cas de décès secondaire à une localisation métastatique n'a été rapporté dans la littérature [7].

Chez nos deux patients, aucune localisation extracrânienne n'a été retrouvée.

CONCLUSION

Le gliosarcome est une tumeur très rare du système nerveux central, représentant 1,8 à 8 % de l'ensemble des tumeurs gliales. Elle se distingue par l'association d'un contingent malin glial et mésoenchymateux sacromateux.

Les signes cliniques révélateurs des gliosarcomes ne sont pas spécifiques et sont communs à tout processus expansif intracrânien.

Le diagnostic est évoqué à l'imagerie (TDM et IRM notamment) et confirmé par l'étude histologique et immunohistochimique.

Le traitement est essentiellement basé sur la chirurgie et la radiothérapie. Par contre, la place de la chimiothérapie demeure controversée.

Le pronostic quant à lui reste péjoratif avec un taux de récurrence très élevé et une survie médiane de 11 mois,

RESUMES

Résumé

Le gliosarcome est une tumeur cérébrale maligne et très rare, représentant 1,8 à 8 % de l'ensemble des tumeurs gliales. Cette entité suscite des discussions quant aux critères de diagnostic histopathologique, son histogénèse et la conduite à tenir thérapeutique.

Nous rapportons deux cas de gliosarcome pris en charge aux services de Neurochirurgie et de Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans (2010–2014) ; le diagnostic a été confirmé par l'étude histologique.

Il s'agit de deux hommes âgés respectivement de 43 ans et de 53 ans. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome d'hypertension intracrânienne et le déficit moteur. La tumeur était de siège temporal gauche dans le premier cas, et frontal gauche dans le deuxième. La composante sarcomateuse était de type fibrosarcome dans les deux cas. Nos deux patients ont bénéficié d'une exérèse totale de la tumeur suivie d'une radiothérapie adjuvante. Un patient est décédé sept mois en postopératoire alors que l'autre est toujours en vie, depuis plus de quatre ans, sans aucun signe de récurrence ni clinique ni radiologique.

A travers ces deux observations et une revue de la littérature, nous discutons les caractéristiques anatomocliniques, les éléments diagnostics et les modalités thérapeutiques de cette tumeur rare.

Summary

Gliosarcoma is a rare malignant brain tumor, accounting for 1.8 to 8% of all glial tumors. This entity raises several questions concerning histopathological diagnostic criteria, pathogenesis and therapeutic management.

We report two cases of Gliosarcoma managed at the Neurosurgery and radiotherapy department University Hospital of Fez during the last four years (2010–2014); the diagnosis was confirmed by histological study.

There were two men aged 43 and 53 years–old respectively. Symptoms of intracranial hypertension and motor deficit were predominant. The tumor was located in the left temporal lobe in the first case and in the left frontal lobe in the second. The sarcomatous component of the tumor was fibrosarcoma in both cases. The two patients underwent total removal of the tumor followed by external radiotherapy. One patient died seven months postoperatively. However, the other patient is still alive with no clinical or radiological signs of recurrence.

Through these two clinical cases and the literature review, we discuss the clinicopathologic features, diagnostic and therapeutic aspects of this rare tumor.

ملخص

الساركومة الذبقية ورم دماغي خبيث و نادر جدا، حيث يمثل ما بين 1.8 و 8 % من مجموع الاورام الذبقية. هذا النوع يثير مناقشات حول معايير التشخيص التشريحية المرضية، تكون أنسجته, وكذا الوسائل العلاجية.

نستعرض حالتين من الساركومة الذبقية تمت معايتها بمصلحة جراحة الدماغ ومصلحة العلاج بالأشعة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 4 سنوات (2010-2014) ؛ تم تأكيد التشخيص من خلال دراسة نسيجية.

يتعلق الامر برجلين يبلغان من العمر 43 و 53 عاما. سيطرت متلازمة ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة و العجز الحركي على الأعراض السريرية. كان تموضع الورم صدغي يساري في الحالة الأولى، و أمامي يساري في الحالة الثانية. العنصر الساركومي كان من نوع ساركومة ليفية في كلتا الحالتين. خضع كلا المريضين إلى استئصال كلي للورم تلاه العلاج الإشعاعي المساعد. توفي مريض سبعة أشهر بعد العملية الجراحية، في حين مازال الآخر على قيد الحياة منذ أكثر من أربع سنوات بدون أي أعراض سريرية أو إشعاعية تدل على عودة الورم.

من خلال هاتين الحالتين وعبر قراءة في النصوص الطبية، ناقش مختلف الخصائص التشريحية والسريرية وكذا الجوانب التشخيصية والعلاجية لهذا الورم النادر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Louis DN, Hiroko Ohgaki, Otmar D, Wiestler., Webster K, et al.
Gliosarcoma. In: Tumors of the nervous system.
Lyon: IARC Press; 2007, 33–49.
- [2] Han SJ, Yang I, Tihan T, Chang SM, Parsa AT.
Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis.
J Neurosurg 2010; 112: 26–32.
- [3] Meis Jm, Martz Kl, Nelson Js.
Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26
radiation therapy oncology group cases.
Cancer 1991; 67: 2342–9.
- [4] Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A.
Gliosarcoma: a clinical study.
Radiother Oncol. 2001; 61: 57–64.
- [5] Perry Jr, Ang Lc, Bilbao Jm, Muller Pj.
Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma.
Cancer 1995; 75: 2910–8.
- [6] Han SJ, Yang I, Otero JJ, Ahn BJ, Tihan T, McDermott MW ,et al
Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30
consecutive patients.
J Neurosurg 2010; 112: 990–6.
- [7] Morantz Ra, Feigin I, Ransohoff J.
Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma.
J Neurosurg. 1976; 45: 398–408.

[8] Kleihues P, Burger Pc, Aldape Kd. Gliosarcoma. In; Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler Od, Cavenee Wk, eds.

World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed.

Lyon, France: IARC Press; 2007: 48–9.

[9] Feigin Ih, Gross Sw.

Sarcoma arising in glioblastoma of the brain.

Am J Pathol ; 1955, 31: 633–53

[10] Sreenan Jj, Prayson Ra. Gliosarcoma.

A study of 13 tumors, including p53 and CD34 immunohistochemistry.

Arch Pathol Lab Med. 1997 ; 121:129–33.

[11] D. Figarella–Branger, C. Colin, B. Coulibaly, B. Quilichini , A. Maues De Paula, C. Fernandez, C. Bouvier,

Classification histologique et moléculaire des gliomes

Revue neurologique 164 ; 2008 ; 505 –515.

[12] Sarkar C., Sharma Mc., Sudha K., Gaikwad S., Varma A.

Clinico–pathological study of 29 cases of gliosarcoma with special reference to two unique variants.

Indian j Med Res, 1997; 100 : 229–35.

[13] Galanis E., Buckner Jc., Dinapoli Rp., Scheithauer Bw., Jenkins Rb., Wang Ch. Et Al.

Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Results.

J Neurosurg, 1998 ; 89 : 425–30.

[14] Miller C, Perry A.

Glioblastoma: morphologic and molecular genetic diversity.

Arch Pathol Lab Med 2006 ; 131: 397–406.

[15] Salvati M, Lenzi J, Brogna C et al.

Childhood's gliosarcomas: pathological and therapeutical considerations on three cases and critical review of the literature.

Childs Nerv Syst . 2006 ; 22: 1301–6.

[16] Ohgaki H, Biernat W., Reis Rm., Hegi Me., Kleihues P., In Kleihues P, Et Al.

Pathology And Genetics Of Tumours Of The Nervous System.

International Agency For Research On Cancer Press, Lyon, 2000 ; 42–4.

[17] Meis Jm., Ho Kl., Nelson Js.

Gliosarcomas: A Histological And Immunohistochemical Reaffirmation.

Mod Pathol , 1990; 3 : 19–24.

[18] Nita H, Hayase H, Moriyama Y, Yamashita J.

Gliosarcoma of the posterior cranial fossa : MRI finding.

Neuroradiology, 1993 ; 35 : 279–280.

[19] Kawaguchi S, Kashiwaba T, Shimoyama M, Kobayashi N, Fukushi Y, Tokuda

Two autopsied cases of radiation–induced gliosarcoma.

No Shinkei Geka 19 : 285–290, 1991.

[20] Sung Kyoung Moon, Eui Jong Kim, Woo Suk Choi, Chang Woo Ryu, Bong Jin Park , Juhie Lee .

Gliosarcoma of the Cerebellar Hemisphere: a Case Report and Review of the Literature.

Korean J Radiol, 2010 ; 11: 566–570.

[21] Moiyadi A, Sridhar E, Jalali R.

Intraventricular gliosarcoma: unusual location of an uncommon tumor.

J Neurooncol , 2010; 96: 291–294.

[22] Govindan A, Bhat DI, Mahadevan A, et al.

An unusual case of intraventricular gliosarcoma.

Clin Neuropathol; 2009 ; 28: 379–83.

[23] Wen–Yuan Hsu, Yu–Kang Chang, Chien–Feng Li, Jyh –Ching Chen, Chien–Yu Chen, Wen–Sheng Tzeng .

Unusual Location of Uncommon Tumor: one case report of intraventricular gliosarcoma .

J Radiol Sci ; 2012; 37: 179–184.

[24] Parekh Hc., O'donovan Dg., Sharma Rr., Keogh Aj.

Primary Cerebral Gliosarcoma : Report Of 17 Cases.

Br J Neurosurg, 1995; 9: 171–178.

[25]] Cubero–Rego., Deoc M,Arzyaga I.,Garchia V., Borrajero I.

Gliosarcoma Presentacion De Cinco Casos Y Revision De La Bibliografia.

Rev Neurol , 2002 ; 35: 698–99.

[26] Smith Dr., Hardman Jm., Earle Km.

Contiguous Glioblastoma Multiforme And Fibrosarcoma With Extracranial Metastasis.

Cancer, 1969 ; 24: 270–76.

[27] Chanalet S, Lebrun–Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M.

Clinical symptoms and imaging study diagnosis of intracranial tumours.

Neurologie 1, 2004 : 91–122.

[28] Biernat W., Aguzzi A., Sure U., Grant Jw., Kleihues P., Hegi Me.

Identical Mutations Of The P53 Tumor Suppressor Gene In The Gliomatous And The Sarcomatous Components Of Gliosarcomas Suggest A Common Origin From Glial Cells.

J Neuropathol Exp Neurol ,1995 ; 54 : 651–56.

[29] Ohgaki H, Biernat W., Reis Rm., Hegi Me., Kleihues P., In Kleihues P., Et Al.

Pathology And Genetics Of Tumours Of The Nervous System.

International Agency For Research On Cancer Press, Lyon, 2000; 42–44.

[30] Vecchio F., Giordano R., De Zanche L., De Caro R., Maggioni F., Zanchin G.
Intracranial Sarcoma With Reactive Glioma: A Clinicopathological Case Report.
Eur Neurol, 1988; 28 : 301–5.

[31] Machuca N., Prevedello D., Blind Pop L., Haratz S., Araujo Jr., Bleggi Lf.
Gliosarcoma Report Of Four Cases With Immunohistochemical Findings.
Arquivos De Neuro-Psiquiatria, 2004; 62 : 312–17.

[32] Chatel M., Frenay M., Lebrun C., Bourg V., Fauchon F.
Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes.
EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17–210–B–30 , 2005.

[33] Hayashi K, Ohara N, Jeon HJ, Akagi S, Takahashi K, Akagi T, Namba S.
Gliosarcoma with features of chondroblastic osteosarcoma.
Cancer, 1993; 72 : 850–5.

[34] Lee Yy., Castillo M. Nauert C., Moser Rp.
Computed tomography in gliosarcoma.
Am J Neuroradiol, 1985 ; 6: 527–31.

[35] Maiuri F., Stella L., Benvenuti D., Giamundo A., Pettinato G.
Cerebral gliosarcomas : correlation of computed tomographic findings, surgical aspect, pathological features, and prognosis.
Neurosurgery, 1990 ; 26 : 261–7.

[36] Mekni A, Ben Haha Bellil S, Bouraoui S et al.
Tumeur inhabituelle du système nerveux central.
Ann Pathol 2003; 23 :185–6.

[37] Cervoni L, Celli P.
Cerebral Gliosarcoma: Prognostic Factors.
Neurosurg Rev, 1996 ; 12: 93–6.

- [38] Kurosaki M., Taniura S., Tanaka S., Takenobu A., Watanabe T., Horie Y.
Gliosarcoma Associated with a Huge Cyst,
Neurol Med Chir (Tokyo) , 2000; 40: 581–4.
- [39] Barresi V, Cerasoli S, Morigi F, Cremonini Am, Volpini M, Tuccari G.
Gliosarcoma with features of osteoblastic osteosarcoma: a review.
Arch Pathol Lab Med. 2006 ; 130 : 1208–11.
- [40] Aatakis S., Stuckey S., SIU K, Mclean C.
Gliosarcoma with osteosarcomatous differentiation.
Journal of Clinical Neuroscience, 2004 ; 11: 650–6.
- [41] Bi–Yun Zhang, Hong Chen, Dao–Ying Geng, Bo Yin, Yu–Xin Li, Ping Zhong, Jin–
Song Wu, and Xiao–Qiang Wang .
Computed Tomography and Magnetic Resonance Features of Gliosarcoma : A Study
of 54 Cases .
J Comput Assist Tomogr, 2011; 35: 667– 73.
- [42] Valeria Barresi, Serenella Cerasoli, Federico Morigi, Anna Maria Cremonini,
Mirco Volpini, Giovanni Tuccari .
Gliosarcoma With Features of Osteoblastic Osteosarcoma
Arch Pathol Lab Med–Vol 130, August 2006.
- [43] Wen Py., Teoh Sk., Black Pm.
Clinical imaging and laboratory diagnosis of brain tumors.
In: Kaye AH, Laws ER (eds) Brain Tumors. second edn. Churchill Livingstone, London,
2001; 229–31.
- [44] Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J.
Preliminary evaluation of fluid–attenuated inversion–recovery MR in the diagnosis of
intracranial tumors.
AJNR Am J Neuroradiol, 1996 ; 17: 1081–6.

[45] Dwyer Kw., Naul Lg., Hise Jh.

Gliosarcoma: MRI features.

J Comput Assist Tomogr, 1996; 20: 719-723.

[46] Watanabe N., Okada E., Shimizu M., Noguchi K., Endo S., Futatsuya R. Et Al.

Gliosarcoma with thallium-201 SPECT.

Ann Nucl Med , 2000; 14: 391-3.

[47] Wen Py., Teoh Sk., Black Pm.

Clinical imaging and laboratory diagnosis of brain tumors.

In: Kaye AH, Laws ER (eds) Brain Tumors. Second edn. Churchill Livingstone, London, 2001; 229 -31.

[48] Salvati M, Caroli E, Raco A, Giangaspero F, Delfini R, Ferrante L, et al.

Analysis of 11 cases do two sub-types exist?

Neurooncol , 2005 ; 74 : 59-63.

[49] P Van Rensburg, Mb Chb M Van Rensburg, Frcr, Franzcr

Glioblastoma multiforme has many faces ,

South African Journal of Radiology, Vol 16, No 3 (2012) : 94-9.

[50] Jack Cr, Bhansali Dt, Chason JI, Boulos Rs, Mehta Ba, Patel SI Et Al.

Angiographic features of gliosarcoma.

Am J Neuroradiol , 1987; 8 : 117-22.

[51] Kim KT, Black KL, Marciano D, Mazziotta JC, Guze BH, Grafton S et al.

Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors : methods and results .

J Nucl Med, 31 : 1990 , 965-9.

[52] Oriuchi N , Tomiyoshi K , Inoue T, Ahmad K, Sarwar M, Tokunaga M, et al.

Independent thallium-201 accumulation and fluorine-18-fluorodeoxyglucose metabolism in glioma.

J Nucl Med, 37: 457-62, 1996.

[53] Taki S., Kakuda K., Kakuma K., Kobayashi K., Ohashi M, Ito S.
Thallium-201 SPECT in the differential diagnosis of brain tumors.
Nucl Med Commun, 1999 ; 20 : 637-45.

[54] Mohamed AKSIM

Gliosarcome intracrânien (A propos de 2 cas et revue de la littérature)
Thèse de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Casablanca ; 2006 N°44.

[55] Vlodavsky E, Konstantinesku M, Soustiel Jf.

Gliosarcoma with liposarcomatous differentiation: the new member of the
lipidcontaining brain tumors family.
Arch Pathol Lab Med, 2006 ; 130 : 381-4.

[56] Mathews T., Moossy J.

Gliomas containing bone and cartilage.
J Neuropathol Exp Neurol ,1974 ; 33 : 456-71.

[57] Paulus W., Jellinger K.

Mixed glioblastoma and malignant mesenchymoma, a variety of gliosarcoma.
Histopathology , 1993; 22 : 277- 79.

[58] Lieberman KA, Fuller CE, Caruso RD, Schelper RL.

Postradiation gliosarcoma with osteosarcomatous components.
Neuroradiology 2001; 43 :555-58.

[59] Dong Song K., Shin Kwang K., Je Geuh C.

Gliosarcoma :A Case with Unusual Epithelial Feature.
J korean Mrd sci ,1999 ; 14 : 345-50.

[60] Mork Sj., Rubinstein Lj., Kepes Jj., Perentes E., Udhoff Df.

Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas II. Squamous differentiation of
epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas.
J Neuropathol Exp Neurol, 1988 ; 47 : 101-18.

[61] Richman Av., Balis Ga., Maniscalco Je.

Primary intracerebral tumor with mixed chondrosarcoma and glioblastoma – gliosarcoma or sarcoglioma?

J Neuropathol Exp Neurol, 1980 ; 39 : 329–35.

[62] Tahri R , Boulahroud O, Setti k , Oukabli M , El Ochi MR, Akhaddar A, Boucetta M, Albouzidi A .

Gliosarcome secondaire : à propos d'un cas.

Annales de pathologie 2012 32, 147–150.

[63] Malone Jc, Brown Kz, Parker Jc Jr. Pathologic quiz case.

Gliosarcoma containing malignant fibrohistiocytic, osseous, and chondroid elements.

Arch Pathol Lab Med. 1999 ; 123 : 358–60.

[64] Actor B, Cobbers JM, Buschges R, Wolter M, Knobbe CB, Lichter P, et al.

Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components.

Genes Chromosomes Cancer 2002; 34 : 416–27.

[65] Parwani av, berman d, burger pc, ali sz.

Gliosarcoma: cytopathologic characteristics on fine–needle aspiration (FNA) and intraoperative touch imprint.

Diagn Cytopathol. 2004 Feb ; 30 (2) : 77–81.

[66] Horiguchi H., Hirose T., Kannuki S., Nagahiro S., Sano T.

Gliosarcoma. An immunohistochemical, ultrastructural and fluorescence in situ hybridization study.

Pathol Int, 1998 ; 48: 595–602.

[67] McComb R, Jones TR, Pizzo SV, Bigner DD .

Immunohistochemical detection of factor VIII/von Willebrand factor in hyperplastic endothelial cells in glioblastoma multiforme and mixed glioma–sarcoma.

J Neuropathol Exp Neurol (1982) 41: 479–89.

[68] Wharton S, Whittle IR, Collie DA, Bell HS, Ironside JW .

Gliosarcoma with areas of primitive neuroepithelial differentiation and extracranial metastasis.

Clin Neuropathol 2001 20 : 212-18.

[69] Feigin Ih., Allen Lb., Lipkin L., Gross Sw.

The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels within brain tumors and its sarcomatous transformation.

Cancer, 1958; 11: 264 - 77.

[70] Feigin Ih., Ransohoff J., Liebermann A.

Sarcoma arising on oligodendroglioma of the brain.

J Neuropathol Exp Neurol, 1976; 35: 679-84.

[71] Haddad Sf., Moore Sa., Schelper Rl., Goeken Ja.

Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme.

J Neuropathol Exp Neurol ,1992 ; 51: 488-92.

[72] Kochi N., Budka H.

Contribution of histiocytic cells to sarcomatous development of the gliosarcoma: an immunohistochemical study.

Acta Neuropathol (Berl) , 1987 ; 73: 124-130.

[73] Mckeever Pe., Fligiel Se., Varani J., Castle Rl., Hood Tw.

Products of cells cultured from gliomas : VII. Extracellular matrix proteins of gliomas which contain glial fibrillary acidic protein.

Lab Invest, 1989 ; 60 : 286-8.

[74] Louis Dn., Hedley-Whyte Et., Martuza Rl.

Sarcomatous proliferation of the vasculature in a subependymoma.

Acta Neuropathol (Berl), 1989; 78: 332-5.

[75] Boerman Rh., Anderl K., Herath J., Borrell T., Johnson N., Schaeffer–Klein J., Et Al..

The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations.

J Neuropathol Exp Neurol, 1996; 55 : 973–81.

[76] Kaschten B., Flandroy P., Reznik M., Hadelin H., Stevenart A.

Radiation–induced gliosarcoma: a case report and review of the literature.

J Neurosurg ,1995; 83 : 154–62.

[77] Kleihues P, Ohgaki H.

Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumours. Toxicol Pathol, 2000; 28: 164–70.

[78] Reis Rm, Könü–lebleblicioglu D, Lopes Jm, Kleihues P, Ohgaki H.

Genetic profile of gliosarcomas.

Am J Pathol. 2000 ; 156 : 425–32.

[79] Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME

Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells.

J Neuropathol Exp Neuro, 1995; 54 : 651–6.

[80] Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, di Patre PL, et al.

Genetic pathways to glioblastoma: a population–based study.

Cancer Res, 2004 ; 64 : 6892–9.

[81] Paulus W, Bayas A, Ott G, Roggendorf W.

Interphase cytogenetics of glioblastoma and gliosarcoma.

Acta Neuropathol. 1994 ; 88 : 420–5.

[82] Averbach P.

Mixed intracranial sarcomas: rare forms and a new association with previous radiation therapy.

Ann Neurol, 4: 229–33, 1978.

[83] Dropcho EJ.

Central nervous system injury by therapeutic irradiation.

Neurol Clin 9 : 969–88 , 1991.

[84] Shapiro S, Mealey J Jr, Sartorius C.

Radiation–induced malignant gliomas.

J Neurosurg , 71: 77–82 , 1989.

[85] Schrantz JL, Araoz CA.

Radiation induced meningeal fibrosarcoma.

Arch Pathol , 93:26–31, 1972.

[86] Seunggu J. Han, B.S. Isaac Yang, M.D., Tarik Tihan, M.D., Susan M. Chang, M.D., and Andrew T. Parsa, M.D., Ph.D.

Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis.

J Neurosurg , 112: 26–32 , 2010.

[87] Beute BJ, Fobben ES, Hubschmann O, Zablow A, Eanelli T, Solitare GB.

Cerebellar gliosarcoma: report of a probable radiation–induced neoplasm.

AJNR Am J Neuroradiol. 12: 554–6, 1991.

[88] Jager B, Schuhmann MU, Schober R, Kortmann RD, Meixensberger J.

Induction of gliosarcoma and atypical meningioma 13 years after radiotherapy of residual pilocytic astrocytoma in childhood.

Pediatr Neurosurg , 44: 153–8, 2008.

[89] Kepes JJ, Bastian FO, Weber ED.

Gliosarcoma developing from an irradiated ependymoma.

Acta Neuropathol 92:515– 519, 1996

[90] Lach M, Wallace CJ, Krcek J, Curry B.

Radiation-associated gliosarcoma.

Can Assoc Radiol J ; 47: 209-12, 1996.

[91] Malde R, Jalali R, Muzumdar D

Gliosarcoma occurring 8 years after treatment for a medulloblastoma.

Childs Nerv Syst , 20 : 243-6, 2004.

[92] Pasquier B, Couderc P, Pasquier D, Panh MH, N'Golet A.

Sarcoma arising in oligodendroglioma of the brain.

Cancer, 42: 2753-8 , 1978.

[93] Beaumont T, Kupsky WJ, Barger GR, Sloan AE.

Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature.

J Neurooncol , 83 : 39-46 , 2007.

[94] Deb P, Sharma MC, Chander B, Mahapatra AK, Sarkar C.

Giant cell glioblastoma multiforme: report of a case with prolonged survival and transformation to gliosarcoma.

Childs Nerv Syst , 22: 314-9, 2006.

[95] Slowik F, Balogh I.

Extracranial spreading of glioblastoma multiforme.

Zentralbl Neurochir , 41 : 57-68 , 1980.

[96] Weaver D, Vandenberg S, Park TS, Jane JA.

Selective peripancreatic sarcoma metastases from primary gliosarcoma. Case report.

J Neurosurg , 61: 599-601, 1984.

[97] Han SJ, Yang I, Tihan T, Prados MD, Parsa AT.

Primary gliosarcoma. key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity.

J Neurooncol , 2010 ; 96: 313-20.

[98] Chang SM et al.

Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma.

JAMA 2005 ; 293 (5) : 557-64.

[99] Feigin Ih., Budzilovich Gn.

Sarcoma arising in metastatic carcinoma in the brain.

Cancer, 1984 ; 54 : 2047-50.

[100] Engelhard HH, Grootuis DG.

The blood-brain barrier: structure, function, and response to neoplasia.

Berger MS, Wilson CB : The Gliomas. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 115-121.

[101] Khan Em., Pandey R., Gupta S., Mittal P.

Gliosarcomas: pathological spectrum.

Indian J Cancer, 1994; 31: 118-123.

[102] P. Menei, P. Metellus .

Surgical treatment of glioblastomas

Neurochirurgie , 56 (2010) , 477-82.

[103] Earnest F., Kelly Pj., Scheithauer Bw., Kall Ba., Cascino Tl., Ehman RI Et Al.

Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy.

Radiology, 1988 ; 166 : 823-7.

[104] Jellinger K., Kothbauer P., Volc D, Vollmer R, Weiss R.

Combination chemotherapy (COMP protocol) and radiotherapy of anaplastic supratentorial gliomas.

Acta Neurochir (Wien), 1979; 51: 1-13.

[105] S. Ammari , F. Bidault , Rana , F. Dhermain , J. Domont , C. Dromain.

Méthodes d'évaluation de la réponse tumorale des glioblastomes -

Société française de radiologie, Congrès 2013.

[106] Joubert A.

Radiothérapie par rayonnement synchrotron en présence d'agent de contraste iodé.
Essais précliniques, effets moléculaires et cellulaires sur l'endothélium vasculaire.
Thèse de doctorat – Université Joseph Fourier. 2004.

[107] Haberer.S, Assouline. A, Mazon. J-J.

Gliomes cérébraux Malignant gliomas.
Cancer/Radiothérapie , 14 Suppl. 1 ; 2010 ; S14-S22.

[108] Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al.

Supratentorial low grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation.
J Clin Oncol , 15 : 1294-301, 1997.

[109] Psimaras D, Delattre JY.

Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas.
Cancer Radiother, 2008 ; 12: 695-700.

[110] Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, et al.

Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial lowgrade glioma. A phase II study.
Radiother Oncol, 49 : 49-54, 1998.

[111] Raney RB Jr, Tefft M, Newton WA et al..

Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites: a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study.
Cancer , 59 : 147-55, 1987.

[112] Schutte J, Kellner R, Seeber S.

Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: experience at the West Germany Tumour Center, Essen.
Cancer Chemother Pharmacol , 31: (Suppl 2) 194-8, 1993.

[113] Rodriguez F, Scheithauer BW, Jenkins R, Burger PC, Rudzinskiy P, Vlodavsky E, Schooley A, Landolfi J.

Gliosarcoma arising in oligodendroglial tumors (“oligosarcoma”): a clinicopathologic study.

Am J Surg Pathol , 31: 351–62 (2007).

[114] Gary V. Walker , Mark R. Gilbert, Sujit S. Prabhu , Paul D. Brown , Mary Frances McAleer .

Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice . J Neurooncol, (2013) 112 : 83–89.

[115] Stupp R., VandenBent MJ., Hegi ME.

Optimal role of temozolomid in the treatment of malignant glioma . curr Neurol Neurosci Rep, 2005; 3: 198–206.

[116] Ochs K, Kaina B.

Apoptosis induced by DNA damage O6 methylguanine is Bcl-2 and caspase-9/3 regulated and Fas/caspase- independent.

Cancer Res, 2000; 60 : 5815– 24.

[117] Gary V. Walker, Mark R. Gilbert, Sujit S. Prabhu, Paul D. Brown, Mary Frances McAleer.

Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice . J Neurooncol , 2013 , 112:83–89.

[118] Prados MD, Chang SM, Butowski N, DeBoer R, Parvataneni R, Carliner H, Kabuubi P, Ayers–Ringler J, Rabbitt J, Page M, Fedoroff A, Sneed PK Berger MS, McDermott MW, Parsa AT, Vandenberg S, James CD, Lamborn KR, Stokoe D, Haas–Kogan DA.

Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma.

J Clin Oncol (2009) 27: 579– 84.

[119] Salzman M.

Experimental therapy for brain tumors.

Kaye AH, Laws ER (eds) Brain Tumors. second edn. Churchill Livingstone, London 2001; 408-409.

[120] Paul Db., Read Sb., Kulprathipanja Nv., Gomez Gg., Kleusmidt Bk., Schitz Pm Et Al .

relevance to cellular therapy with alloreactive cytotoxic T lymphocytes.

J Neurooncol. 2003 ; 64: 89-99.

[121] D'amato Rj., Loughnan Ms., Flynn E, Folkman J.

Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.

Proc Natl Acad Sci, 1994 ; 91: 4082-5.

[122] Barres Ba, Hart Ik, Coles Hsr, Et Al.

Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage.

Cell, 1992; 70: 31-46.

[123] Winkler P, Buttner A, Tomezzoli A, Weis S.

Histologically repeatedly confirmed gliosarcoma with long survival: review of literature and report of a case.

Acta Neurochir (2000) 142 : 91-5

[124] Schiffer D, Giordana MT, Mauro A, Migheli A.

GFAP, FVIII/Rag, laminin, and fibronectin in gliosarcomas: an immunohistochemical study.

Acta Neuropathol 63: 108-16 , 1984.

[125] Kevin R. Kozak, Anand Mahadevan, and John S. Moody .

Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history , and factors associated with outcome.

Neuro-Oncology , 11, 183-91, 2009 .

[126] El Malki M, Lakhdar A, Badre L, Elatta H, Naja A, Sami A, Et Al.

Gliosarcome à propos d'un cas.

Neurochirurgie 2005 ; N 51 : 179–82.

[127] Cerame Ma., Guthikonda M., Kohli Cm.

Extraneural Metastases In Gliosarcoma : A Case Report And Review Of The Literature.

Neurosurgery, 1985 ; 17 : 413–8.

[128] Witwer Bp, Salamat Ms, Resnick Dk.

Gliosarcoma Metastatic To The Cervical Spinal Cord: Case Report And Review Of The Literature.

Surg Neurol, 2000 ; 54 : 373–9.

[129] Ehrenreich T, Devlin JF.

A complex of glioblastoma and spindle–cell sarcoma with pulmonary metastases.

Arch Pathol , 1958 ; 66 : 536–49.

[130] Thomas L. Beaumont Æ William J. Kupsky Æ Geoffrey R. Barger Æ Andrew E. Sloan .

Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature .

J Neurooncol , (2007) 83: 39–46.