

Neurologie des carnivores domestiques

Le diagnostic histologique
des gliomes canins.
Que peut nous apprendre la médecine
humaine ?



Académie Vétérinaire de France, 21 avril 2011
Dr Marie-Anne COLLE



Prérequis pour comprendre les tumeurs cérébrales

Disponibilité du tissu tumoral

(limitations: anesthésie, localisation encéphalique)


- ! Initialement autopsies
- ! 1884: exérèse chirurgicale d'une tumeur cérébrale
- ! 1918 & 1927: visualisation pré-opératoire par pneumographie et artériographie
- ! Années 70-80: développement du scanner et de l'IRM

Classification et score des tumeurs cérébrales: passé et présent

- ! Concept (1838): comparaison des critères de la tumeur avec ceux du tissu normal
- ! 1926: "*classification of the tumors of the glioma group on a histogenesis basis with a correlated study of prognosis*" par Bailey et Cushing
- => critères histologiques observés dans les tumeurs gliales par comparaison avec les cellules gliales matures

Classification et score des tumeurs cérébrales: passé et présent

- ! 1949: classification des gliomes par Kernohan: 4 grades pour les gliomes
- ! 1979: classification de l'OMS => groupe d'experts neuropathologistes menés par Klaus Zülch (3 grades de malignité)
- ! 2000 et 2007: adaptation de la classification de l'OMS par Paul Kleihues.

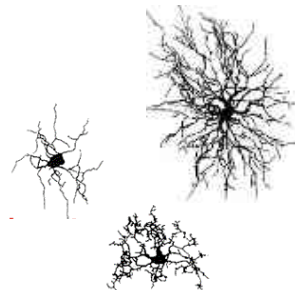


Gliomes= tumeurs primitives du système
nerveux central
composées de cellules tumorales de phénotype
semblable aux cellules gliales



Les cellules gliales

- Astrocytes
- Oligodendrocytes
- Microgliocytes (ou cellules microgliales)



•!Quelle est la cellule d'origine?

Cellules souches neurales résidentes : zone sous-ventriculaire germinative

•!Comment reconnaître la cellule tumorale comme exprimant les caractéristiques phénotypiques de la cellule gliale?

- Critères cellulaires HES
- Marqueurs immunohistochimiques (GFAP, ...)

Pourquoi un score histologique ?

- ! Moyen de **prédire le comportement biologique** des tumeurs afin d'**orienter le choix thérapeutique** (utilisation d'une radiothérapie ou d'un protocole de chimiothérapie spécifique)
- ! Echelle de malignité: 4 grades (OMS)
 - ! **Grade I**: potentiel prolifératif faible (résection chirurgicale seule)
 - ! **Grade II**: croissance infiltrante => risque de récurrence
Astrocytomes diffus de bas grade, oligodendrogliome
 - ! **Grade III**: évidences de malignité (atypie cytonucléaires, IM) => radiothérapie et/ou chimiothérapie
Astrocytomes & oligodendrogliomes anaplasiques
 - ! **Grade IV**: critères cytologiques de malignité: activité mitotique intense, nécrose => évolution rapidement fatale
Glioblastome

Limites du score histologique

Pas de prise en compte de l'infiltration tumorale (prélèvements stéréotaxiques multiples)

= > Système de Sainte-Anne/Mayo Clinic (C. Daumas-Duport)

4 critères cotés de 0 à 1:

- ! atypies nucléaires
- ! mitoses
- ! prolifération endothélio-capillaire
- ! nécrose

Grade final: addition des cotations des 4 critères

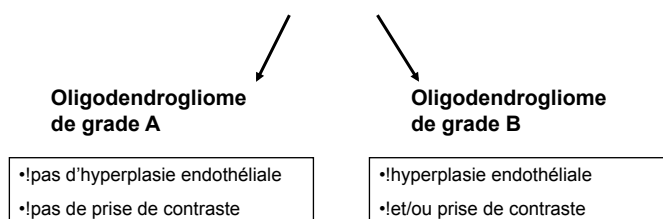
- ! Grade I: 0 paramètre
- ! Grade II: 1 paramètre
- ! Grade III: 2 paramètres
- ! Grade IV: 3 ou 4 paramètres

=>Vrai problème : homogénéité des séries de patients inclus dans les protocoles thérapeutiques

Le score histologique: partie d'une combinaison de critères multiples (cliniques et radiologiques) ?

⇒! Révision du "grading" de St Anne/Mayo Clinic pour les oligodendrogliomes

⇒! proposition de 2 groupes de pronostic différent sur des critères histologiques et d'imagerie (prise de contraste au scanner, à l'IRM).



Vrai question : identification des oligodendrocytes.
Comment distinguer un oligodendrocyte, d'un astrocyte, d'un glioblaste ou d'un neurocyte ?

Vers une classification moléculaire des gliomes: des avancées mais surtout des espoirs

Immunohistochimie, cytogénétique classique, hybridation moléculaire *in situ* fluorescente (Fish), hybridation génomique comparative (CGH), puces ADN, biologie moléculaire, techniques de microdissection des coupes histologiques

⇒! Recherche de **facteurs prédictifs** de **pronostic** et de **sensibilité** des gliomes aux **traitements** chimo- et/ou radiothérapeutiques

2 exemples:

•! Glioblastomes & Oligodendrogliomes

Vers une classification moléculaire des gliomes: des avancées mais surtout des espoirs

- ! **Glioblastomes:**
 - ! primitifs (*de novo*): surexpression/amplification de l'EGFR, mutation du GST PTEN, délétion de p16, monosomie du chromosome 10
 - ! Secondaires: mutations du GST p53, délétion du 10q et du 19q

- ! **Oligodendrogliomes (bas/haut grade) :** s/gpe avec délétions en 1p et 19q corrélié à une bonne chimiosensibilité
- ! **Oligodendrogliomes anaplasiques** répartis en 4 s/gpes pronostiques et thérapeutiques:
 - ! 1) perte combinée 1p et 19q: réponse marquée et durable à la chimiothérapie, survie prolongée indépendamment d'une radiothérapie
 - ! 2) délétion 1p: réponse à la chimiothérapie moins prolongée et survie plus courte
 - ! 3) pas de délétion 1p:
 - ! Mutation p53: bonne réponse à la chimiothérapie mais récidence rapide
 - ! Pas de mutation de p53: mauvaise réponse à la chimiothérapie, cliniquement et biologiquement très agressives

Que savons-nous des gliomes canins ?

- ! Tumeurs gliales: cellules tumorales ressemblant aux cellules gliales "normales"

- ! Origine des cellules controversée: cellules souches neurales résidentes ? Zone ventriculaire germinative: cible potentiel de gliomagénèse ?

- ! Classification histologique: fondée sur la reconnaissance du type cellulaire tumoral



Classification OMS-1999

Koestner A., Bilzer T., Fatzer R., Schulman F.Y., Summers B.A., Van Winkle T.J. **Histological classification of Tumors of the nervous system of domestic animals.** In: WHO International Classification of Tumors of Domestic Animals. Second series. Volume V. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C., 1999

Gliomes

Tumeurs du tissu neuroépithélial :

- Tumeurs Astrocytaires : Astrocytomes
- Tumeurs Oligodendrogiales : Oligodendrogliomes
- Autres Gliomes

Tumeurs Astrocytaires

- ! 10% de toutes les tumeurs primitives du SNC
- ! Moyenne d'âge lors du diagnostic : 8,6 +/- 3,3 ans
- ! Astrocytomes intracrâniens sont les plus fréquents
- ! Glioblastomes représentent 5% des astrocytomes
- ! Prédisposition raciale: brachycéphales (boxers, Boston Terrier)
- ! Pas de prédisposition sexuelle
- ! Pas d'association avec syndromes familiaux (neurofibromatose de type 1 et 2 associée avec une augmentation de l'incidence des astrocytomes)

Tumeurs Astrocytaires

–!Astrocytome de **bas grade** (bien différencié) :

- ! Protoplasmique
- ! Fibrillaire,
- ! Gémistocytaire

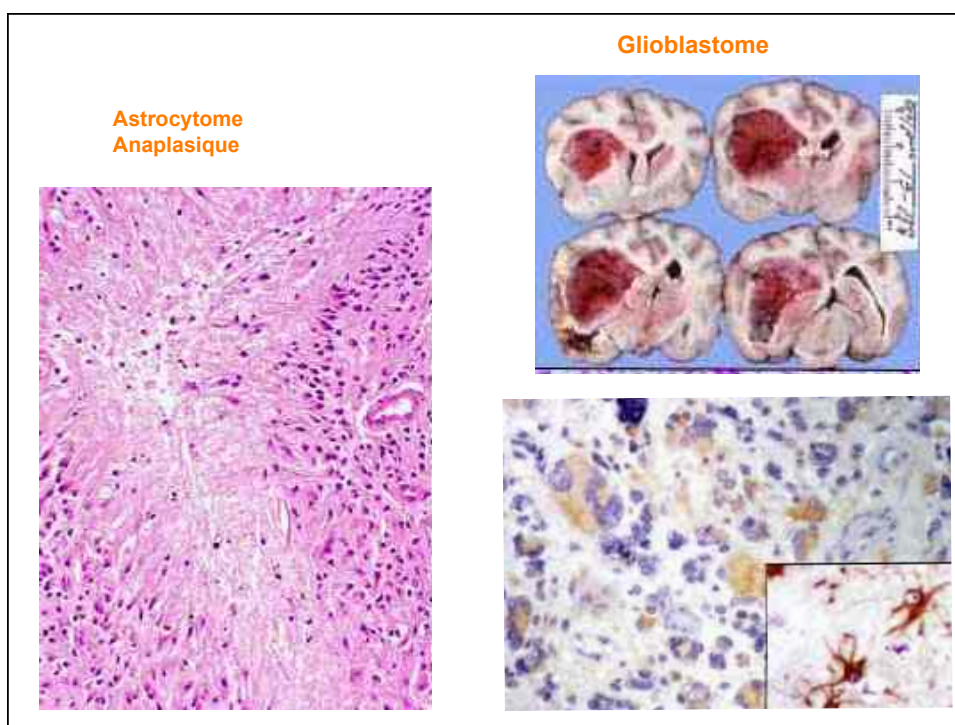
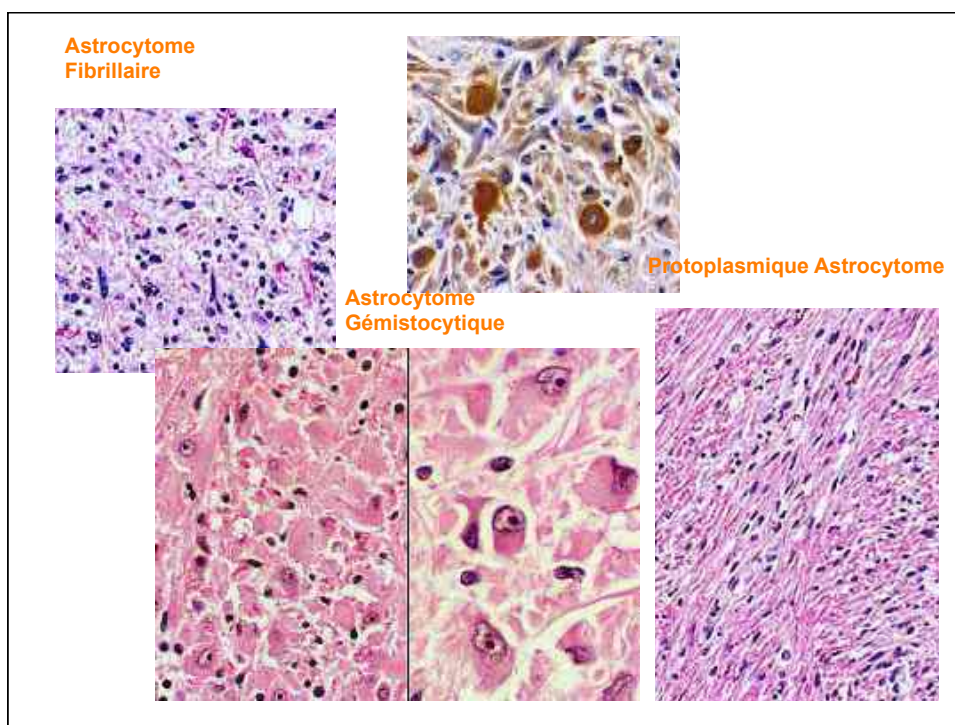
–!Astrocytome de **grade intermédiaire** (anaplasique)

–!Astrocytome de **haut grade** (Glioblastome)

⇒!Convexité des hémisphères cérébraux, lobe piriforme, thalamus, hypothal.

Tumeurs Astrocytaires





Tumeurs Astrocytaires

- ! **Variants humains non encore décrits chez l'animal:**
 - ! Pilocytique
 - ! Xanthoastrocytome....
- ! **Type histologique mixte** dans la plupart des tumeurs

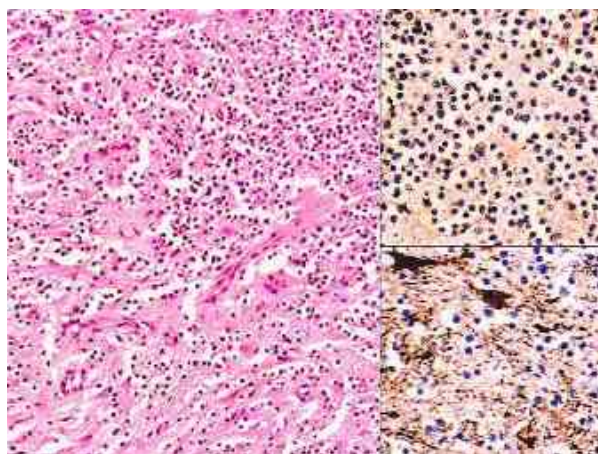
Tumeurs oligodendrogiales

- ! 14% de toutes les tumeurs primitives du SNC (sur-représentation des races brachycéphales aux USA)
- ! Prédilection raciale: brachycéphales (boxers, Boston Terrier)
- ! Pas de prédisposition sexuelle

Tumeurs oligodendrogiales



Autres gliomes : OLIGOASTROCYTOME



DD : 2 composantes tumorales
vs
1 composante oligo tumorale + astrocytose

Autres Gliomes

- ! Gliosarcome
- ! Gliomatose cerebri
- ! Spongioblastome

Données moléculaires chez le chien

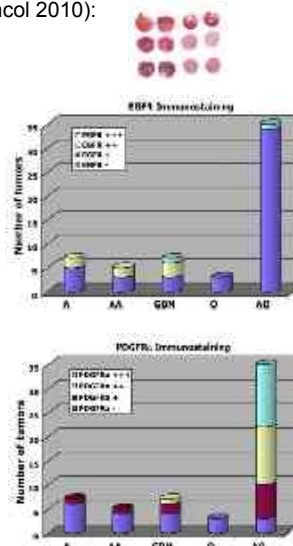
- ! Etude immunohistochimique de l'expression d'EGFR, PDGFR a et IGFBP2 sur lames *microarray* dans gliomes canins (Higgins *et al*, J Neurooncol 2010):

- ! 55 gliomes (classification OMS 2007, gliomes humains):
 - ! 19 astrocytomes: grade IV (GBM) n = 7; grade III n = 5; and grade II, n = 7
 - ! 38 oligodendrogliomes: grade III (anaplastic) n = 35 or low grade II n = 3

- ! Expression d'EGFR:
 - ! 57% of GBMs, 40% des astrocytomes de grade III
 - ! 28% des astrocytomes de grade II

- ! Expression de PDGFR a:
 - ! 94% des oligodendrogliomes anaplasiques (grade III)

- ! Expression de IGFBP2:
 - ! 71% des GBM, 60% des astrocytomes de grade III,
 - ! 28% des astrocytomes de grade II
 - ! 48% des oligodendrogliomes anaplasiques (grade III),
 - ! 32% oligodendrogliomes

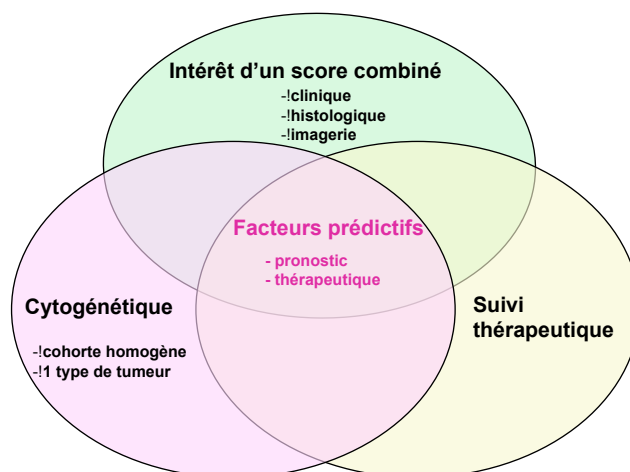


Données moléculaires chez le chien

- ! Etude immunohistochimique et génétique de l'expression de p53 et EGFR dans les astrocytomes canins (Stoica *et al*, Vet Pathol 2004):
 - ! 31 astrocytomes (classification OMS animal, 1999):
 - *! 11 astrocytomes de bas grade diffus
 - *! 5 astrocytomes anaplasiques
 - *! 12 GBMs
 - *! 2 astroblastomes et astrocytome pilocytique
 - ! 25 astrocytomes expriment P53 et 23 % EGFR
 - *! 57% of GBMs, 40% des astrocytomes de grade III et 28% des astrocytomes de grade II
 - ! Mutation ponctuel de p 53 dans 1 astrocytome sur les 12 examinés en PCR

- ! Etude par puce ADN des gènes impliqués dans les tumeurs primitives du CNS (Thomson *et al*, Vet Pathol 2005):
 - *! 5 gliomes (classification OMS animal, 1999): 1GBM, 1 astrocytome diffus, 2 oligoastrocytomes, 1 oligodendroglome,

Pour aller plus loin....



Laboratory Investigation (2008) 88, 18–26
© 2008 USCAP, Inc. All rights reserved 0021-6837/08 \$13.00

PERSPECTIVE

'One medicine—one pathology': are veterinary and human pathology prepared?

Robert D Cardiff^{1,2}, Jerrold M Ward³ and Stephen W Barthold^{1,2,4}