

Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes: quels changements?

Drs JEAN PHILIPPE BROULAND^a et ANDREAS F. HOTTINGER^{b, c}

Rev Med Suisse 2017; 13: 1805-9

La nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central amène un grand renouveau puisqu'elle prend maintenant en compte des données de biologie moléculaire et aboutit à un «diagnostic intégré». Elle définit ainsi des groupes diagnostiques plus homogènes en termes de pronostic et de valeur prédictive à un traitement, notamment pour les gliomes. Après un rappel sur le concept de cette nouvelle classification, les notions de base sur la génétique moléculaire des gliomes et l'application pratique du diagnostic intégré, une analyse de l'impact de cette classification sur le diagnostic et le devenir des gliomes portés à l'Institut universitaire de pathologie du CHUV d'octobre 2015 à novembre 2016 est rapportée.

Revised WHO classification 2016 of gliomas: what's new?

The revised WHO classification 2016 of central nervous system tumors incorporates molecular biomarkers in addition to histological features in an «integrated diagnosis». Thus, it refines classification with more homogenous diagnosis groups in order to improve prognosis and to guide treatment, notably for gliomas. This article first summarized the new concept of this revised classification, some basis of the molecular genetics of gliomas and practical application of the «integrated diagnosis». It analyses the impact of this classification on the diagnosis and outcome of gliomas performed at the University Institute of Pathology – CHUV, Lausanne from October 2015 to November 2016.

INTRODUCTION

Concepts de la nouvelle classification

La précédente classification, OMS 2007, des tumeurs du système nerveux central (SNC) était essentiellement basée sur un concept histogénétique, c'est-à-dire sur la ressemblance microscopique des cellules tumorales avec un constituant du tissu cérébral normal et leur degré de différenciation. Cette caractérisation était fondée sur des critères morphologiques en coloration standard (Hématoxyline-Eosine, HE), souvent complétés par des études immunohistochimiques (IHC), voire ultrastructurales. Suite aux avancées majeures de ces dernières années dans le domaine de la génétique des tumeurs, la nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs du SNC ne se base plus seulement sur des critères morphologiques, mais incorpore également des paramètres molé-

laire aboutissant à un «diagnostic intégré» en plusieurs strates.¹ Son but est de définir des groupes tumoraux homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement puisque les données de la littérature montrent que la classification moléculaire est mieux corrélée avec l'évolution clinique que celle histologique, notamment pour les gliomes.^{2,3}

Cette classification 2016 des gliomes sépare les tumeurs diffuses astrocytaires ou oligodendrogiales et les autres tumeurs astrocytaires (astrocytome pilocytique, astrocytome pilomyxoïde, astrocytome à cellules géantes épendymaires et xanthoastrocytomes pléomorphes). Les tumeurs épendymaires et celles glioneuronales (gliomes choroïdes du 3^e ventricule, gliomes angiocentriques et astroblastomes) sont également reclassées.

Dans cette nouvelle classification des tumeurs du SNC, la définition du grade histopronostic des tumeurs a également été modifiée, mais pas celle des gliomes diffus qui reste basée sur des notions de cellularité, nombre de mitoses, présence de vaisseaux anormaux et de foyers de nécrose.

Au final, chaque tumeur ainsi caractérisée devrait être classée dans l'une des catégories définies par la classification. Cependant, pour le cas où les tests moléculaires ou d'IHC s'avèrent non contributifs ou non réalisables, ou si une tumeur testée ne rentre pas dans l'une des catégories bien définies, des catégories diagnostiques dites «NOS» (not otherwise specified) persistent dans la classification (tableau 1).

NOTIONS DE BASE SUR LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES GLIOMES

Plusieurs marqueurs moléculaires sont connus de longue date en neuro-oncologie et ont été utilisés jusqu'à présent comme marqueurs pronostiques de survie ou prédictifs à la réponse à certains traitements. La classification OMS 2016 utilise ces marqueurs non pas comme marqueurs à l'intérieur d'une même catégorie de maladies, mais comme critères de définition des différentes catégories.

Mutations des gènes *IDH1* et *IDH2*

Une des nouveautés de la classification OMS 2016 est la distinction de différents types de gliomes, avec des comportements biologiques et cliniques différents, selon leur statut mutationnel de gènes, *IDH1* et *IDH2*, codant pour deux isoformes de l'enzyme isocitrate déshydrogénase (IDH).³ Ces mutations induisent la production d'alpha-cétoglutarate et aboutissent à un phénotype d'hyperméthylation. Il est postulé

^a Département de pathologie, Institut universitaire de pathologie, ^b Département des neurosciences cliniques, ^c Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne jean-philippe.brouland@chuv.ch

TABLEAU 1	Classification OMS 2016 des tumeurs gliales
------------------	--

En italique: entité provisoire.

Grades	Tumeurs diffus astrocytaires et oligodendrogiales
II	Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémistocytique, <i>IDH</i> -muté
<i>II</i>	<i>Astrocytome diffus, IDH-non muté</i>
II	Astrocytome diffus, NOS
III	Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté
<i>III</i>	<i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté</i>
III	Astrocytome anaplasique, NOS
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome <i>Glioblastome épithélioïde</i>
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -muté
IV	Glioblastome, NOS
IV	Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté
II	Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codéletion 1p-19q
II	Oligodendrogliome, NOS
III	Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codéletion 1p-19q
<i>III</i>	<i>Oligodendrogliome anaplasique, NOS</i>
<i>II</i>	<i>Oligoastrocytome, NOS</i>
<i>III</i>	<i>Oligoastrocytome anaplasique, NOS</i>
Autres tumeurs astrocytaires	
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique
Tumeurs épendymaires	
I	Subépendymome
I	Ependymome myxopapillaire
I	Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanacytique
II ou III	Ependymome, <i>RELA</i> fusion-positif
III	Ependymome anaplasique
Autres gliomes	
II	Gliome choroïde du 3 ^e ventricule
I	Gliome angiocentrique
-	Astroblastome

que ce phénotype inhibe des oncogènes suppresseurs de tumeurs, induisant le développement des gliomes.

Dans la nouvelle classification, les gliomes mutés pour *IDH1* ou *IDH2* sont regroupés sous le terme de «*IDH*-muté». Ces mutations sont fréquentes dans les gliomes diffus puisqu'elles surviennent dans 87 et 83% respectivement des gliomes de grades II et III et 85% des glioblastomes secondaires.⁴ Le statut «*IDH*-muté» est un facteur de meilleur pronostic pour les gliomes de grades II, III et IV.⁵

Le statut mutationnel d'*IDH* s'évalue habituellement par étude IHC sur coupe de tissu fixé et inclus en paraffine mettant en évidence une protéine mutante *IDH1*-R132H qui est présente dans 94% des tumeurs «*IDH*-muté». ^{6,7} En cas de négativité, un autre type de mutation du gène *IDH1* ou *IDH2*, plus rare, est recherché par séquençage de l'ADN.

Codéletion 1p/19q

Il s'agit d'une perte complète de 1p et 19q consécutive à une translocation (1; 19)(q10; p10). Anciennement, cette codéletion identifiait un sous-groupe d'oligodendrogliomes associés à un meilleur pronostic et à une valeur prédictive positive à la réponse à la chimiothérapie par des agents alkylants.⁸ Dans la nouvelle classification, sa présence est nécessaire pour établir le diagnostic d'oligodendrogliome. Cette codéletion peut se mettre en évidence par méthode FISH.

Mutations d'*ATRX* et du promoteur de *TERT*

Parmi les processus de survie des cellules tumorales, celles-ci peuvent notamment maintenir de façon anormale la longueur de leurs télomères et donc ainsi échapper à la sénescence répliquative habituelle, c'est-à-dire le raccourcissement des télomères à chaque mitose survenant à l'état normal. Dans l'oncogenèse des gliomes, deux mécanismes mutuellement exclusifs interviennent: les mutations du promoteur de *TERT* (C228T et C250T) et les mutations d'*ATRX* (Alpha-Thalassaemia/mental Retardation syndrome X-linked).⁹ A l'état normal, l'expression de la protéine *ATRX* est ubiquitaire. Sa perte d'expression (mutuellement exclusive avec la codéletion de 1p-19q) caractérise le phénotype astrocytaire et peut être mise en évidence par technique d'IHC qui révèle une absence de marquage des cellules tumorales, reflétant la mutation du gène dans 80% des cas.

Mutations des gènes des histones H3

Il s'agit de mutations spécifiques et mutuellement exclusives des gènes *H3F3A* et *HIST1H3B* codant respectivement pour les histones H3.3 et H3.1 et surtout observées dans les gliomes diffus pédiatriques de la ligne médiane, du tronc cérébral et du thalamus.^{10,11} La mutation de l'histone H3.3 ou H3.1 entraîne une perte de la triméthylation en position 27 (H3K27me3) et de son expression qui peut être visualisée par méthode d'IHC. Un autre moyen diagnostique est la mise en évidence directe de la protéine mutée H3K27M, également par méthode d'IHC.

Méthylation du promoteur de la O⁶-méthylguanine transférase

La O⁶-méthylguanine transférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN, notamment des dommages induits par les agents alkylants tels que le témozolomide. La méthylation du promoteur de cette enzyme entraîne son inactivation et par voie de conséquence une meilleure efficacité de la chimiothérapie par une absence de réparation.^{12,13} Elle représente ainsi un bon marqueur prédictif à la réponse aux agents alkylants des glioblastomes. Elle est présente dans environ 40% des cas. Pour les gliomes de grade III, la méthylation du promoteur MGMT est en général corrélée à la présence du phénotype d'hyperméthylation induit par les mutations *IDH* et représente donc plutôt un marqueur pronostique.

Altérations des glioblastomes (GBM), «*IDH*-non muté»

Les GBM «*IDH*-non muté» présentent de nombreuses altérations génétiques très hétérogènes. Les plus caractéristiques

sont un gain de 7p et une perte de 10q, et/ou une amplification de l'*EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor). Cette dernière s'observe dans 40% des GBM «*IDH*-non mutés»¹⁴ et pourrait avoir un intérêt prédictif au traitement par immunothérapie. D'autres voies peuvent être affectées telles les voies du récepteur tyrosine kinase/Ras/PI(3) K, p53 et rétinoblastome, mais actuellement sans implication clinique.

«**DIAGNOSTIC INTÉGRÉ**»

Le «diagnostic intégré» est porté sur des fragments de biopsie-exérèse (chirurgie ouverte) ou sur des microbiopsies à l'aiguille fine après repérage. Ces prélèvements doivent être impérativement accompagnés par une feuille de renseignements avec notamment le contexte clinique, la localisation anatomique de la lésion, les aspects radiologiques (notion de prise de contraste) et les éventuelles hypothèses diagnostiques évoquées.

En pratique, l'analyse de tous les marqueurs n'est pas applicable et le neuropathologiste doit utiliser des algorithmes diagnostiques pour hiérarchiser les examens complémentaires sur la base de données épidémiologiques (figure 1).¹⁵⁻¹⁸

La première étape est de porter le diagnostic histologique de gliome diffus selon des critères morphologiques et l'aide de

l'IHC grâce à des anticorps spécifiques de lignée cellulaire tels que la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) exprimée par les astrocytes, oligodendrocytes et cellules épendymaires.

La deuxième étape est la confrontation de l'aspect histologique (oligodendrogliome, astrocytome, oligoastrocytome, glioblastome) avec des données moléculaires obtenues soit par IHC pour l'identification directe de mutations (*IDH1* R132H, *H3K27M*) ou prédictive du statut mutationnel de certains gènes (*ATRX*, *p53*); soit par techniques de biologie moléculaire pour détecter des altérations génétiques (codélation 1p/19q, gain du 7p, perte du 10q, amplification de *EGFR*; recherche de mutations minoritaires des gènes de *IDH*, mutations des histones *H3.1* et *H3.3* et mutation du promoteur de *TERT*).

La troisième étape est l'établissement du grade en rapport avec les critères histo-pronostiques propres à chaque voie moléculaire.

Ainsi, d'un point de vue pratique, cette nouvelle classification implique plusieurs changements majeurs pour le neuropathologiste et le clinicien. Le neuropathologiste se doit: 1) d'adopter une gestion drastique des prélèvements, parfois de très petite taille, puisque les demandes techniques sont de plus en plus nombreuses; 2) une modification des libellés dans les rapports de pathologie et 3) pour certains centres de pathologie, la nécessité d'une adaptation technique ou d'une mise à

FIG 1 Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales
Selon la classification 2016 de l'OMS.

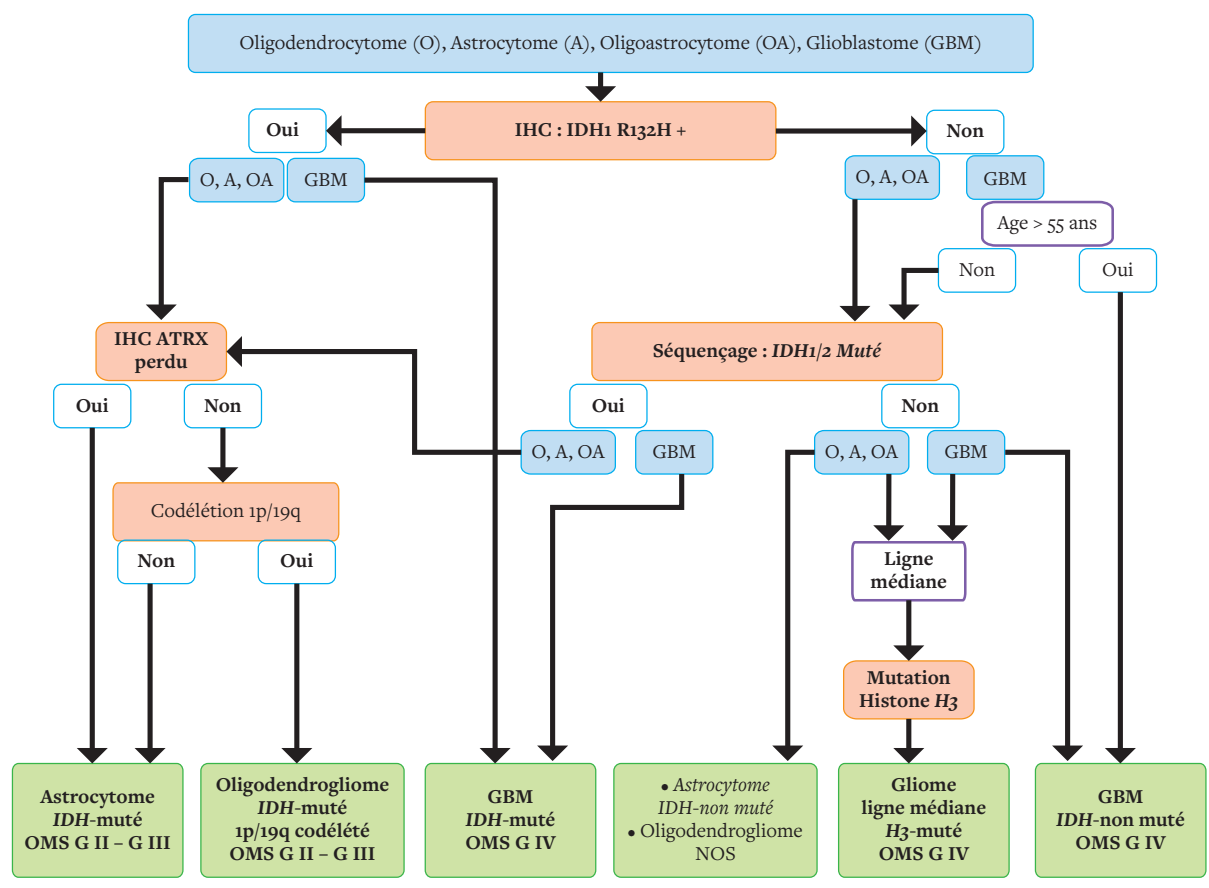


TABLEAU 2 Gliomes diffus diagnostiqués à l'IUPA d'octobre 2015 à novembre 2016

Diagnosics selon les critères morphologiques de la classification des tumeurs du SNC OMS 2007 (diagnostic morphologique) et la classification OMS 2016 (diagnostic intégré).

IUPA: Institut universitaire de pathologie.

En italique: entités provisoires.

Diagnosics morphologiques	n	Diagnosics intégrés selon la classification OMS 2016	n
Astrocytome diffus, grade II	5	→ Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté, grade II <i>Astrocytome diffus, IDH-non muté, grade II dont 2 cas pédiatriques</i>	2 3
Astrocytome diffus, grade III	6	→ Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté, grade III <i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté, grade III</i>	2 4
Oligodendrogliome, grade II	8	→ Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté, 1p-19q codéletés, grade II Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté, grade II	7 1
Oligodendrogliome, grade III	6	→ Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté, 1p-19q codéletés, grade III <i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté, grade III</i>	5 1
Oligoastrocytome, grade II	5	→ Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté, grade II <i>Astrocytome diffus, IDH-non muté, grade II</i> Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté, 1p-19q codéletés, grade II	2 2 1
Oligoastrocytome, grade III	3	→ Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté, grade III <i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté, grade III</i>	2 1
Glioblastome	44	→ Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté, grade IV Glioblastome, <i>IDH</i> -muté, grade IV	40 4

niveau des techniques de biologie moléculaire. Heureusement, un certain nombre de paramètres génétiques inclus dans cette classification peuvent être évalués par méthode IHC ou hybridation in situ fluorescente (FISH), techniques assez couramment répandues.

Cette nouvelle classification permet ainsi d'aboutir à la définition de groupes moléculaires homogènes avec des caractéristiques pronostiques plus claires et mieux séparées. Ainsi, les glioblastomes et les astrocytomes de grades II et III sont séparés en deux catégories selon la présence ou non de mutation des gènes *IDH*. Elle élimine aussi l'entité d'«oligoastrocytomes» qui doit être reclassée dans une catégorie astrocytaire ou oligodendrogliale en fonction de l'absence ou présence de codéletion 1p/19q et/ou d'une perte d'expression d'*ATRX*.

ANALYSE DES TUMEURS DU SNC EXAMINÉES À L'IUPA D'OCTOBRE 2015 À NOVEMBRE 2016

Afin d'évaluer de manière concrète l'impact de cette nouvelle classification dans notre démarche diagnostique, les tumeurs cérébrales reçues à l'Institut universitaire de pathologie (IUPA) de Lausanne d'octobre 2015 à novembre 2016 ont été revues. Ainsi, parmi les 387 prélèvements du secteur de neuropathologie, 259 ont été motivés pour un syndrome tumoral. Les lésions les plus représentées étaient les tumeurs d'origine gliale (n = 86), les méningiomes (n = 64) et les métastases (n = 54). Le diagnostic de tumeur gliale a été porté sur 60 biopsies-exérèses et 26 à l'aiguille.

Parmi les tumeurs gliales, 79 ont été diagnostiquées chez l'adulte (75 gliomes diffus, 3 épendymomes et 1 subépendymome) et 7 chez l'enfant (< 18 ans) (3 astrocytomes pilocytiques, 2 astrocytomes diffus de grade II et 2 épendymomes).

Parmi les 44 glioblastomes, 4 (9%) présentaient un statut «*IDH*-muté» (tableau 2) avec une moyenne d'âge inférieure à

55 ans, entrant ainsi dans la catégorie des glioblastomes secondaires. 36 des 40 glioblastomes «*IDH*-non muté» ont fait l'objet d'une recherche de méthylation du promoteur de *MGMT*; 20 présentaient une méthylation et un était non évaluable, soit un taux de méthylation de 55,5%, ce qui est plus élevé que ce qui est rapporté dans la littérature.^{12,13}

Le «diagnostic intégré» a permis de reclasser les 8 cas d'oligoastrocytomes en quatre astrocytomes, *IDH*-muté, grade II ou III; trois astrocytomes, *IDH*-non muté, grade II ou III et un oligodendrogliome, *IDH*-muté, 1p-19q codéletés, grade II, et un cas d'oligodendrogliome (sans codéletion 1p-19q) en astrocytomes diffus, grade II.

Cette analyse montre que, sous la nouvelle classification OMS 2016, la majorité des tumeurs cérébrales se trouvent reclassées dans des groupes nouveaux. De manière intéressante, 12/33 gliomes de grades II et III (36,36%) ont été reclassés en gliomes *IDH*-non mutés (wild type). Ces tumeurs ont un pronostic particulièrement sombre, indépendamment du grade OMS.² De plus, 2/14 oligodendrogliomes de grade II ou III ont été reclassés en astrocytomes, suite à l'absence de codéletion 1p/19q. Pour le clinicien, ces reclassifications permettent de mieux définir le pronostic de leur patient et d'adapter les options thérapeutiques. Cette nouvelle classification a cependant le désavantage de compliquer la lecture des futurs essais cliniques, puisque ceux-ci ne pourront plus être comparés avec ceux plus anciens au vu de populations de base différentes.

CONCLUSION

L'adoption de la nouvelle classification 2016 des tumeurs du SNC de l'OMS permet pour le clinicien une meilleure prise en charge des patients présentant une tumeur gliale car elle détermine des groupes diagnostiques plus homogènes basés sur une voie moléculaire avec ses propres critères pronostiques

et prédictifs. Quant aux neuropathologistes, ils devront relever le défi de porter un diagnostic sur des prélèvements de plus en plus petits, car devant être « divisés » pour les diagnostics histologique, immunohistochimique et de pathologie moléculaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

La nouvelle classification 2016 de l'OMS des tumeurs du système nerveux central et notamment des tumeurs gliales:

- aboutit à un « diagnostic intégré »
- prend en compte des paramètres moléculaires
- entraîne la disparition de certaines entités comme les gliomes mixtes ou oligoastrocytomes
- permet une stratification plus homogène des tumeurs gliales en termes de valeurs pronostique et prédictive
- demande une mise à niveau des neuropathologistes et des cliniciens pour appréhender les nouveaux concepts moléculaires mis en place
- demande une gestion drastique des prélèvements

- 1 ** HO DNL, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumors of the central nervous system. Revised 4th edition ed 2016.
 - 2 Reuss DE, Kratz A, Sahm F, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 2015;130:407-17.
 - 3 * Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129:867-73.
 - 4 Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-73.
 - 5 Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009;27:4150-4.
 - 6 van den Bent MJ, Hartmann C, Preusser M, et al. Interlaboratory comparison of IDH mutation detection. *J Neurooncol* 2013;112:173-8.
 - 7 Capper D, Zentgraf H, Bals J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol* 2009;118:599-601.
 - 8 * Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:809-27.
 - 9 Amorim JP, Santos G, Vinagre J, Soares P. The role of ATRX in the alternative lengthening of Telomeres (ALT) phenotype. *Genes (Basel)* 2016;7.
 - 10 Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012;124:439-47.
 - 11 Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014;46:444-50.
 - 12 Weller M. Temozolomide and MGMT forever? *Neuro Oncol* 2010;12:219-20.
 - 13 Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010;6:39-51.
 - 14 Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:829-48.
 - 15 Cai J, Zhang C, Zhang W, et al. ATRX, IDH1-R132H and Ki-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors. *Oncoscience* 2016;3:258-65.
 - 16 Cai J, Zhu P, Zhang C, et al. Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. *Oncotarget* 2016;7:16384-95.
 - 17 Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, et al. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2016;33:107-16.
 - 18 * Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol* 2013;126:443-51.
- * à lire
** à lire absolutement