

Intérêt pronostique du Ki67 : comparaison de l'indice de prolifération entre les méningiomes avec et sans infiltration du tissu glial

Prognostic value of Ki67: comparison of the proliferation index between meningiomas with and without infiltration of glial tissue

Alia Zehani, Ines Chelly, Slim Haouet, Nidhameddine Kchir

Service d'anatomopathologique - hôpital la Rabta / faculté Médecine Tunis

R É S U M É

Introduction : Les méningiomes sont des tumeurs d'évolution lente, développées à partir des cellules arachnoïdiennes. Certains méningiomes posent des problèmes de prise en charge en raison de leur caractère récidivant qui peut être secondaire au potentiel agressif de la tumeur. Le recours à l'immunohistochimie, en particulier l'analyse de l'indice de prolifération est utile pour prédire le risque de récurrences.

Objectif : Comparer l'indice de prolifération entre les méningiomes de grade I et les méningiomes de grade II infiltrant le tissu glial.

Méthodes: Nous rapportons une étude rétrospective de 20 cas de méningiomes se répartissant en 10 méningiomes grade I et 10 méningiomes grade II infiltrant le parenchyme glial. Une étude immunohistochimique a été réalisée à l'aide de l'anticorps Mib-1 afin d'évaluer l'indice de prolifération.

Résultats: Notre série était constituée de 11 femmes et 9 hommes. L'âge moyen était de 60 ans. Pour les méningiomes de grade I, l'indice de prolifération variait entre 1 et 15% avec une moyenne de 3,1%. L'intensité du marquage est faible dans sept cas et moyenne dans trois cas. Pour les méningiomes de grade II, l'indice de prolifération variait entre 1% et 20% avec une moyenne de 6,8%. L'intensité du marquage est faible dans trois cas, moyenne dans trois cas et forte dans quatre cas.

Conclusion: Le recours à l'immunohistochimie pour évaluer l'indice de prolifération Ki67 devient indispensable. Une nouvelle classification intégrant des critères histologiques et immunohistochimiques est nécessaire.

M o t s - c l é s

Méningiome; immunohistochimie; ki67; pronostic

S U M M A R Y

Background: Although generally considered benign, meningiomas can cause significant morbidity and mortality. Histologic grade is the most useful morphologic predictor of recurrence.

Objectives: To compare Ki67 labeling index between meningioma grade I and meningioma grade II with brain invasion.

Methods: We analyzed 20 primary meningioma, 10 of which were grade I and 10 of which were grade II. Ki67 proliferative indices were determined in all cases.

Results: The patient population consisted of 9 males and 11 females with mean age of 60 years. For meningioma grade I, the Ki67 labeling index varied between 1 and 15% with an average of 3.1%. A diagnosis of grade II meningiomas was made solely on the basis of brain invasion. The immunohistochemical study noted that the Ki67 index varied between 1 and 20% with an average of 6.8%.

Conclusion: The Ki67 labeling index shows a significant increase from grade I to grade II. It may provide useful prognostic information.

K e y - w o r d s

Meningioma; immunohistochemistry; Ki67; prognosis

Les méningiomes sont des tumeurs d'évolution lente, développées à partir des cellules arachnoïdiennes. Ils représentent 15 à 20% des tumeurs intracrâniennes (1). Certains méningiomes posent des problèmes de prise en charge en raison de leur caractère récidivant qui peut être secondaire au potentiel agressif de la tumeur. Ces méningiomes peuvent récidiver même si l'exérèse chirurgicale est complète (2). Le rôle du pathologiste est d'identifier les formes ayant un potentiel de récurrence ou de comportement malin. En effet, le potentiel de récurrence dépend du grade histopathologique (3). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les méningiomes sont classés en trois grades de malignité croissante en fonction des critères exclusivement histologiques (4). Le recours à l'immunohistochimie, en particulier l'analyse de l'indice de prolifération cellulaire est utile pour prédire le risque de récurrences (5). L'objectif de notre travail est de comparer l'indice de prolifération Ki67 entre les méningiomes infiltrant le parenchyme glial de grade II avec les méningiomes de grade I qui ne présentent pas d'infiltration et déterminer ainsi l'intérêt de l'évaluation du ki67 dans le grading des méningiomes.

MÉTHODES

Nous rapportons une étude descriptive, rétrospective de 20 cas de méningiomes colligés dans le service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'Hôpital la Rabta sur une période de 8 ans. Ils se répartissent en 10 méningiomes de grade I et 10 méningiomes de grade II infiltrant le parenchyme glial. La classification utilisée était celle de l'OMS 2016 (Tableau 1). Toutes les pièces opératoires proviennent du service de neurochirurgie de l'institut de neurologie.

Tableau 1: Classification OMS 2016

Les critères définissant un méningiome de grade II:
-Meningiomes atypiques :
• La présence de 4 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grossissement
• Et/ou 3 critères parmi les 5 suivants : hypercellularité ; petites cellules avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; nucléoles proéminents ; perte de l'architecture lobulaire ; foyers de nécrose
• Méningiomes infiltrant le parenchyme cérébral.
-Meningiomes choroïdaux ou à cellules claires
Les critères définissant un méningiome de grade III:
-Meningiomes anaplasiques
• La présence de 20 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grossissement
• Et/ou un aspect histologique de franche malignité évoquant un carcinome, un mélanome malin ou sarcome de haut grade.
-Meningiomes papillaires ou rhabdoïdes

Nous avons exclu les méningiomes atypiques de grade II, qui présentent les critères histologiques suivants : l'index mitotique dépassant 4 mitoses par dix champs au fort grossissement, la nécrose, l'hypercellularité, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, la présence de nucléoles proéminents et la perte de l'architecture lobulaire. Nous n'avons pas inclus les méningiomes de grade II de forme histologique particulière tels que le méningiome à cellules claires et le méningiome choroïde ainsi que les méningiomes de grade III.

Tous nos prélèvements ont été fixés au formol puis inclus en paraffine. Ils ont été coupés à 4 microns puis colorés à l'hématoxyline-éosine. Les coupes histologiques ont été examinées au microscope optique conventionnel. Nous avons sélectionné 20 blocs de paraffine correspondant à 10 méningiomes grade I et 10 méningiomes grade II. Une étude immunohistochimique a été réalisée dans tous les cas. Les coupes tissulaires de 3 à 4 microns d'épaisseur ont été confectionnées et montées sur des lames en verre sialinisées. La technique immunohistochimique utilisée était celle de la streptavidine-biotine complexe. On a utilisé l'anticorps Mib-1 (Ki67) afin d'évaluer l'indice de prolifération en tenant compte de l'intensité du marquage. L'index de prolifération Ki67 est évalué en comptant les cellules marquées sur un échantillon de 1000 cellules, choisies dans les zones de plus forte densité de cellules positives. Cet index a été exprimé en pourcentage

RÉSULTATS

Notre série était constituée de 11 femmes et 9 hommes avec un sex ratio de 0,8. L'âge moyen était de 60 ans avec des extrêmes allant de 55 à 65 ans. Pour les méningiomes de grade I, l'âge moyen était de 61 ans. Il était de 59 ans pour les méningiomes de grade II. Le type de prélèvement était une exérèse totale de la tumeur adressée en plusieurs fragments. A l'aspect macroscopique, les fragments étaient d'aspect nodulaire, blanchâtre et de consistance ferme. Des prélèvements étaient réalisés pour l'étude histologique et immunohistochimique afin de typer la lésion et la grader. Les 10 méningiomes de grade I correspondaient à des méningiomes méningothéliomateux [Figure 1]. La prolifération était organisée en cordons ou lobules réalisant par endroits des enroulements ou whorls. Les cellules tumorales étaient arrondies ou polyédriques, à limites imprécises, à cytoplasme éosinophile fibrillaire. Les noyaux étaient ovoïdes, allongés, à chromatine vésiculeuse renfermant par endroits des pseudo-inclusions en rapport avec une invagination cytoplasmique. Dans les 10 autres cas, on notait une infiltration du tissu glial sous la forme de lobules et d'amas au sein du tissu cérébral ce qui permet de les classer en grade II [Figure 2].

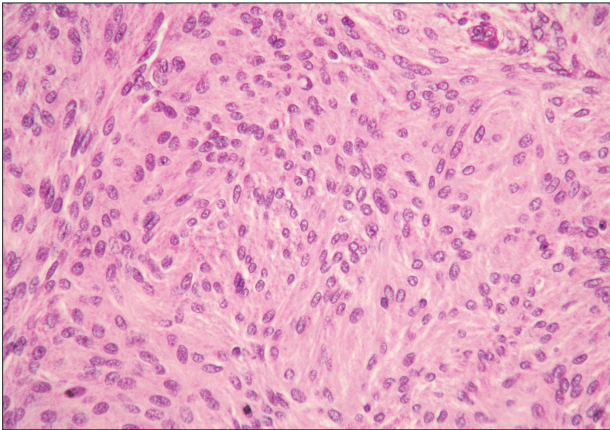


Figure 1 : Méningiome grade I (HEx40) : cellules méningothéliales, à cytoplasme éosinophile, aux noyaux vésiculeux réguliers sans atypies ni mitoses

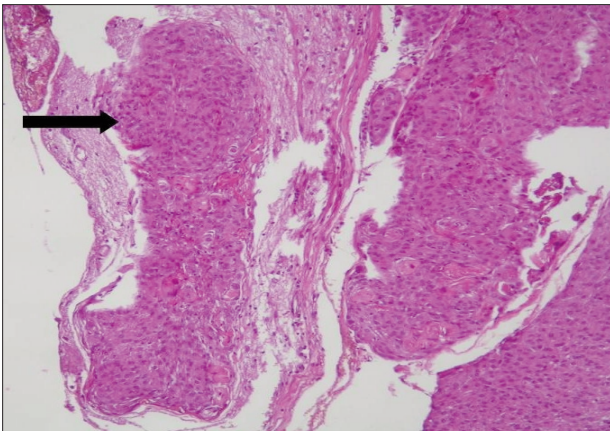


Figure 2 : Méningiome grade II (HEx40) : Infiltration du parenchyme glial par des massifs tumoraux (Flèche)

Dans tous les cas, on n'observait pas de foyers de nécrose ni de critères d'anaplasie. L'index mitotique ne dépassait pas 4 mitoses par 10 champs au fort grossissement.

L'étude immunohistochimique avait permis de déterminer l'indice de prolifération dans tous les cas. Pour les méningiomes de grade I, l'indice de prolifération variait entre 0 et 15% avec une moyenne de 3,1%. Il était de 1% dans 4 cas, 2% dans un seul cas, 5% dans 2 cas et 15% dans un seul cas [Figure 3]. Deux méningiomes n'étaient pas marqués par le ki-67. L'intensité du marquage était faible (+) dans sept cas et moyenne dans trois cas (++) . Pour les méningiomes de grade II, l'indice de prolifération variait entre 1% et 20% avec une moyenne de 6,8%. Il était de 1% dans 5 cas, 5% dans un seul cas, 10% dans un seul cas, 15% dans deux cas et 20% dans un seul cas [Figure 4]. L'intensité du marquage était faible (+) dans trois cas, moyenne (++) dans trois cas et forte (+++) dans quatre cas.

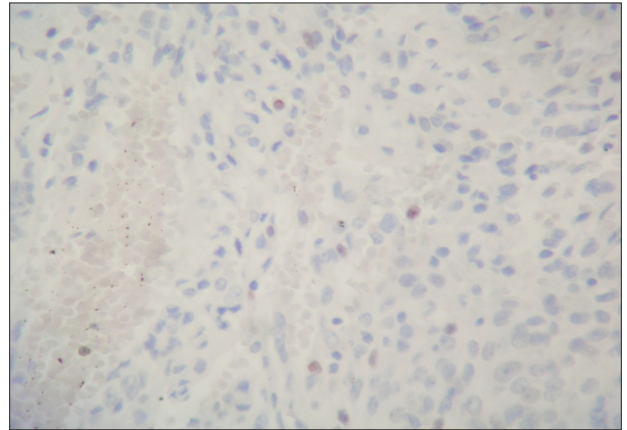


Figure 3 : Méningiome grade I (Immunohistochimie) : index Ki67 1% avec un marquage nucléaire faible

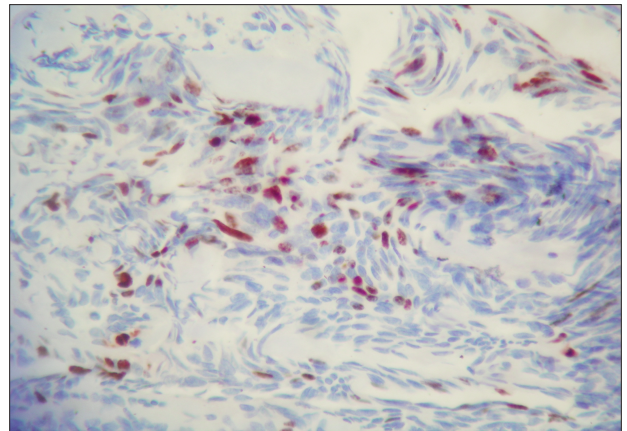


Figure 4 : Méningiome grade II (Immunohistochimie) : index Ki67 20% avec un marquage nucléaire intense

DISCUSSION

Dans notre étude, on a montré que l'indice de prolifération était plus élevé dans les méningiomes de grade II infiltrant le parenchyme glial par rapport aux méningiomes de grade I. On peut donc conclure qu'un index de prolifération élevé traduit un comportement clinique plus agressif de la tumeur. Ce paramètre doit être intégré dans le grading des méningiomes qui reste jusqu'à ce jour uniquement histologique.

Les méningiomes surviennent à tout âge avec un pic de fréquence aux 6-7ème décennies et une prédominance féminine. Une plus grande fréquence masculine est rapportée dans les formes atypiques et anaplasiques (6). Dans notre série, on note une légère prédominance féminine comme décrit dans la littérature.

Les méningiomes sont des tumeurs généralement d'évolution bénigne, à croissance le plus souvent lente.

Ils réalisent des nodules arrondis, à base d'implantation dure-mérienne nette. Ils sont généralement entourés d'une mince capsule fibreuse. Dans certaines formes agressives, des expansions tumorales vont envahir le cortex avoisinant (7).

Sur le plan histologique, les méningiomes sont des tumeurs polymorphes. La dernière classification de l'OMS 2016 décrit 16 types histologiques différents répartis en 3 grades de malignité (4). Ce grade permet de déterminer le potentiel de récurrences des méningiomes (8). Les critères d'histopronostic, évalués systématiquement devant tout méningiome sont: l'activité mitotique avec un seuil significatif à 4 mitoses par 10 champs au fort grossissement, l'hypercellularité, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, la présence de nucléoles proéminents, la perte de l'architecture lobulaire, la nécrose en carte géographique et l'envahissement cérébral.

Les méningiomes de grade I sont les plus fréquents représentant environ 90% des cas. Ils présentent un potentiel de récurrence bas (13%). Les méningiomes de grade II représentent 5 à 10% des méningiomes (5). Ils se comportent comme des tumeurs de malignité intermédiaire et ont des délais de récurrence plus courts. Le potentiel de récurrence s'élève à 30%. Ces formes sont en recrudescence, du fait de la modification des critères d'histopronostic. Ils correspondent aux méningiomes atypiques et à des formes histologiques particulières (chordoides et à cellules claires). L'infiltration du parenchyme glial est définie par l'extension de massifs ou de cordons tumoraux dans le tissu nerveux adjacent, à travers la méninge et une continuité avec la tumeur (4). Les formations tumorales isolent des îlots de parenchyme nerveux, le plus souvent facilement identifiables. L'infiltration du tissu glial est associée à un risque élevé de récurrences et un taux de mortalité similaire aux autres formes de méningiomes atypiques.

Afin d'améliorer l'adéquation entre le grading et le potentiel récidivant des méningiomes, différents marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés (9,10,11). L'analyse de l'index Ki67 a été proposée dans de nombreux travaux comme une aide à la détermination du grade des méningiomes (12). Ce critère n'est pas retenu dans la classification de l'OMS en raison du manque de reproductibilité de la technique et de la variabilité de la valeur seuil utilisée pour classer la tumeur en potentiellement agressive ou non. En effet, le méningiome grade II infiltrant le tissu glial exprime plus fortement et plus intensément le Ki67 que le grade I. Dans la littérature, la valeur moyenne est de 3,8% pour les méningiomes de grade I. Elle est de 7,2% pour les grades II et elle passe à 14,7% pour les grades III (13). Si cet index dépasse 20%, il est associé à une évolution péjorative et une survie courte. Dans notre série, la valeur moyenne était de 3,1% dans le grade I et de 6,8% dans le grade II. On remarque que l'index ki-67 varie avec le

grade histologique et que ce marqueur de prolifération cellulaire apporte des informations utiles dans le grading histologique des méningiomes. Cependant, son interprétation doit être rigoureuse. Certaines études suggèrent aussi que l'index de prolifération qui dépasse 4% présente un risque élevé de récurrences semblable aux méningiomes atypiques (5).

D'autres études ont montré l'intérêt d'autres marqueurs immunohistochimiques pour évaluer le pronostic et le potentiel de récurrences des méningiomes tels que la P40, la périostine, le MCM6 ou les récepteurs progestéroniques (14,15).

CONCLUSION

L'examen histologique seul ne permet pas toujours de prédire l'évolution. Le recours à l'immunohistochimie pour évaluer l'indice de prolifération Ki67 devient indispensable. La détermination de l'index ki-67 pourrait être un élément distinctif entre les méningiomes de grade I et les méningiomes de grade II, permettant une prise en charge plus adéquate de ces tumeurs. Une nouvelle classification intégrant des critères histologiques et immunohistochimiques est nécessaire. Néanmoins, notre étude présente quelques limites. Il s'agit d'une étude d'une petite série de patients. D'autres études portant sur un nombre plus important de patients seraient nécessaires à ce sujet pour pouvoir bien évaluer l'apport de l'immunohistochimie.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Martin N, Mokhtari K. Les tumeurs intracrâniennes. Sauramps médicale ; 2009. pages 377-411.
2. Mawrin C, Perry A, Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 2010; 99(3):379-91.
3. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1045-54.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Reifenberger G, von Deimling A. Health Organisation classification of tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2016. p.163.
5. Vranic A, Popovic M, Cor A, Prestor B, Pizem J. Mitotic Count, Brain Invasion, and Location Are Independent Predictors of Recurrence-Free Survival in Primary Atypical and Malignant Meningiomas: A Study of 86 Patients. *Neurosurgery* 2010; 67:1124–1132.
6. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363: 1535-43.
7. Alahmadi H, Croul SE. Pathologie and genetics of meningiomas. *Semin Diagn Pathol* 2011; 28: 314-24.
8. Barresi V1, Caffo M2, Tuccari G. Classification of human meningiomas: lights, shadows, and future perspectives. *J Neurosci Res.* 2016; 94: 1604-12.
9. Guadagno E, Del Basso De Caro M, Pignatiello S, Sciammarella C, Solari D, Cappabianca P and al. Expression of p40 (Δ Np63) protein in meningiomas, an unexpected finding: immunohistochemical study and evaluation of its possible prognostic role. *J Neurooncol.* 2016; 129: 405-13.
10. Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. ki-67 proliferative index predicts Clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology* 2007; 27: 114-20.
11. Gauchotte G1, Vigouroux C, Rech F, Battaglia-Hsu SF, Soudant M, Pinelli C and al. Expression of minichromosome maintenance MCM6 protein in meningiomas is strongly correlated with histologic grade and clinical outcome. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 283-91.
12. Ozen O, Demirhan B, Altinörs N. Correlation between histological grade and MIB-1 and p53 immunoreactivity in meningiomas. *Clin Neuropathol.* 2005; 24: 219-24.
13. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A. Meningiomas. In: David N. Louis Ohgaki H, Wiestler DO, K. Cavenee W. Health Organisation classification of tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2007. p.163.
14. Wolfsberger S, Doostkam S, Boecker-Schwarz HG, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA and al. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2004; 27: 238-45.
15. Liu Y, Shi J, Chen M, Cao YF, Liu YW, Pan J and al. Periostin: a novel prognostic predictor for meningiomas. *J Neurooncol.* 2015; 121: 505-12.