

SEPTEMBRE 2020

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

CONDUITES À TENIR DEVANT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉNINGIOME DE GRADE II ET III

/thésaurus

RECOMMANDATIONS ÉLABORÉES PAR LE RÉSEAU RENOCLIP-LOC (EX TUCERA - RÉSEAU TUMEURS CÉRÉBRALES RARES) AVEC LE SUPPORT LOGISTIQUE ET MÉTHODOLOGIQUE DES RÉSEAUX RÉGIONAUX DE CANCÉROLOGIE ONCO-NOUVELLE-AQUITAINE ET ONCO-AURA ET EN PARTENARIAT AVEC L'ASSOCIATION DES NEURO-ONCOLOGUES D'EXPRESSION FRANÇAISE (ANOCEF), LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NEUROPATHOLOGIE (SFNP), LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RADIOTHÉRAPIE ONCOLOGIQUE (SFRO) ET LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NEUROCHIRURGIE (SFNC) ET VISANT À OBTENIR LE LABEL INCA.

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document a été élaboré par le réseau RENOCLIP-LOC (ex TUCERA - réseau Tumeurs Cérébrales Rares) avec le support logistique et méthodologique des Réseaux régionaux de cancérologie onco-Nouvelle-Aquitaine et Onco-AURA et en partenariat avec l'Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF), la Société française de neuropathologie (SFNP), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société française de neurochirurgie (SFNC).

Il a reçu le label de l'Institut national du cancer par décision de son président (N° 2020-7, en date du 25/09/2020) publiée au bulletin officiel Santé protection sociale et solidarité.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect de la procédure de labellisation et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.

Il a bénéficié du soutien financier d'Unicancer dans le cadre du programme des recommandations.



Ce document doit être cité comme suit : © *Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III / Thésaurus*, septembre 2020.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE	5
PORTEUR DU PROJET ET GROUPE DE TRAVAIL.....	7
Porteur du projet.....	7
Partenaires	7
Groupe de travail.....	7
Coordination.....	7
1. INTRODUCTION	8
2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION	9
2.1. Objectifs et cibles.....	9
2.1.1. Objectifs	9
2.1.2. Cibles	9
2.2. Matériel et méthodes.....	9
2.3. Sélection bibliographique	10
2.4. Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (tableau 1)	11
2.5. Relecture nationale	11
2.6. Actualisation des recommandations	11
2.7. Modalités de diffusion	12
2.8. Gestion des liens d'intérêts des experts	12
2.9. Accompagnement de l'INCa	12
3. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	13
4. FACTEURS DE RISQUE	14
4.1. Facteurs intrinsèques	14
4.2. Facteurs extrinsèques.....	14
4.3. Conclusion des données de la littérature et recommandations.....	15
4.3.1. Conclusion des données de la littérature	15
4.3.2. Recommandations.....	15
5. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE	16
5.1. Anatomie pathologique	16
5.1.1. Macroscopie	16
5.1.2. Classification anatomo-pathologique des méningiomes et établissement du grade selon l'OMS 2016 (22) ..	16
5.1.3. Autres critères histopathologiques corrélés au pronostic.....	19
5.1.4. Marqueurs immunohistochimiques	19
5.1.5. Conclusion des données de la littérature et recommandations.....	22
5.2. Biologie moléculaire	23
5.2.1. Principales anomalies moléculaires des méningiomes.....	23
5.2.2. Analyses moléculaires pouvant être utiles à visée théranostique.....	29
5.2.3. Analyses moléculaires pouvant être utiles à visée pronostique.....	29
5.2.4. Conclusion des données de la littérature et recommandations.....	29
6. RADIOLOGIE.....	31
6.1. Critères radiologiques prédictifs des méningiomes de grades II-III.....	31
6.2. Suivi radiologique des méningiomes de grades II et III	31
6.3. Conclusion des données de la littérature et recommandations.....	32
6.3.1. Conclusion des données de la littérature	32
6.3.2. Recommandations.....	32

7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	34
7.1. Chirurgie	34
7.1.1. Modalités d'exérèse des méningiomes de grades II-III et classification la plus adaptée à leur évaluation	34
7.1.2. Nouvelles technologies chirurgicales à même d'améliorer la qualité d'exérèse des méningiomes de grades II et III	36
7.1.3. Modalités de prise en charge chirurgicale des récidives	36
7.1.4. Conclusion des données de la littérature et recommandations	36
7.2. Radiothérapie conformationnelle normofractionnée, radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée	37
7.2.1. Indications d'irradiation postopératoire	37
7.2.2. Conclusion des données de la littérature et recommandations	39
7.2.3. Modalités d'irradiation décrites dans la littérature et facteurs pronostiques	39
7.2.4. Conclusion des données de la littérature et recommandations	41
7.2.5. Complications du traitement par radiothérapie conformationnelle	41
7.2.6. Conclusion des données de la littérature et recommandations	42
7.2.7. Place des autres techniques d'irradiation (curiethérapie, protonthérapie, carbonethérapie...) dans la prise en charge des méningiomes de grades II et III	42
7.2.8. Conclusion des données de la littérature et recommandations	42
7.3. Traitements systémiques	43
7.3.1. Chimiothérapie	44
7.3.2. Hormonothérapie	45
7.3.3. Analogues de la somatostatine	45
7.3.4. Thérapies ciblées	46
7.3.5. Immunothérapie	47
7.3.6. Axes de développement thérapeutique	54
7.3.7. Conclusion des données de la littérature et recommandations	54
ANNEXE 1 : Arbre décisionnel anatomopathologique	56
ANNEXE 2 : Arbre décisionnel du traitement des méningiomes de grade II	57
ANNEXE 3 : Arbre décisionnel du traitement des méningiomes de grade III	58
ANNEXE 4 : RELECTEURS	59
BIBLIOGRAPHIE	60

GLOSSAIRE

ADC	Coefficient de diffusion apparente
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
AKT1	v-Akt murine thymoma viral
AFSOS	Association francophone des soins oncologique de support
ANOCEF	Association des neuro-oncologues d'expression française
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
BAP1	(or BRCA1) Brca Associated Protein
BCCSS	British Childhood Cancer Survivor Study
BRAF	Gène responsable de la synthèse de la protéine B-Raf
CAS	Somme des anomalies cytogénétiques
CBTRUS	Registre américain des tumeurs cérébrales primitives
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CD-15	Cluster of Differentiation 15 or carbohydrate antigen LNFIII (Lacto-N-Fucopentaose)
CDKN2A/2B	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B
CEA	Carcinoembryonic antigen
CEVOREM	Combination of Everolimus and Octreotide LAR in Aggressive Recurrent Meningiomas
CGH-array	Comparative Genomic Hybridization
CISS	Constructive Interference in Steady State (MRI sequence)
c-KIT	Tyrosine-protein Kinase KIT or CD117 or SCFR (stem cell growth factor receptor)
C-MET	Tyrosine-protein Kinase MET or HGFR (hepatocyte growth factor receptor)
CNV	Copy Number Variation
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy gene or dystrophin
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DREAM	Dimerization partner, RB-like, E2F And multi-vulval class B
EBM	Evidence Based Medecine
EGFR	Epidermal Growth Factor
EMA	Epithelial Membrane Antigen
EORTC	European Organisation for Cancer Research and Treatment
FIESTA	Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition
FISH	Fluorescence in Situ Hybridization
FLT	Fluorothymidine
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
Gy	Gray
H3K27me3	Trimethylation of Histone H3 lysine 27
HAS	Haute Autorité de santé
HGF	Hepatocyte growth factor, HGFreceptor = HGF-MET = c-MET
HR	Hormon Receptor / Hazard Ratio
HU	Hydroxyurée
IC	Indice de confiance
ICRU 91	International Commission on Radiation Units and Measurements
INCa	Institut national du cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Ki-67	(or MIB1) Kiel protein 67
KLF4	Kruppel-like Factor 4
LINAC	LINear Accelerator
MC	Classe de Méthylation
MCM	Mini Chromosome Maintenance
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
NF2	Neurofibromatose de type 2
NP	Niveau de preuve
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAX	PAired boX gene 3, 8
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PFS	Progressive Free Survival
PHH3	PhosphoHistone H3
PI3KCA	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-Kinase CAlytic
POLR2A	Polymerase 2 Responsible for Synthesizing messenger RNA

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

RANO	Revised Assessment for Neuro-Oncology
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RENOCLIP	Réseau national de neuro-oncologie clinico-pathologique
RET	REarranged during Transfection
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
RRC	Réseau régional de cancérologie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Result program
SHH	Voie Sonic-Hedgehog
SMARCE1	SWI/SNF Related Matrix Associated Actin Dependent Regulator of Chromatin subfamily E, member 1
SMO	Smoothened gene
SNF	Sucrose Non Fermentable or SWI/SNF (switch/SNF) chromatin
SNP-array	Single Nucleotid Polymorphism array
SOX10	Sry bOX transcription factor 10
SSP	Survie sans progression
STAT6	Signal Transducer and Activator of Transcription 6 gene
STTR2A	Récepteur de la Somatostatine 2A
SUFU	Suppressor of Fused Homolog
SWOG	SouthWest Oncology Group (USA)
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TGR	Tumor Growth Rate (TGR % per day)
TIMP3	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3
TP73	Tumor Protein 73
TRAF7	TNF (tumor necrosis factor) Receptor-Associated Factor 7
TTF1	tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
TUCERA	Réseau des tumeurs cérébrales rares
VEGF	Vascular Epidermal Growth Factor
VEGFR	Vascular Epidermal Growth Factor Receptor
VS	Versus

PORTEUR DU PROJET ET GROUPE DE TRAVAIL

Porteur du projet

RENOCLIP-LOC (ex TUCERA - Réseau des tumeurs cérébrales rares) :
LOISEAU Hugues, Neurochirurgie, CHU Bordeaux

Partenaires

ANOCEF : **Hoang Xuan KHÊ**, président
Réseau régional de cancérologie de Nouvelle-Aquitaine onco-Nouvelle-Aquitaine
Réseau régional de cancérologie Rhône-Alpes-Auvergne onco-AURA

Groupe de travail

Neurochirurgiens

BALOSSIER Anne, Neurochirurgie, APHM La Timone, Marseille
GUYOTAT Jacques, Neurochirurgie, CHU Lyon
JOUANNEAU Emmanuel, Neurochirurgie, CHU Lyon
JOUBERT Christophe, Neurochirurgie, HIA Sainte-Anne, Toulon
KALAMARIDES Michel, Neurochirurgie, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris
LUBRANO Vincent, Neurochirurgie, CHU Toulouse
PEYRE Matthieu, Neurochirurgie, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris
SACKO Oumar, Neurochirurgie, CHU Toulouse

Neuro-pathologistes

BUREL-VANDENBOS Fanny, Neuro-pathologie, CHU Nice
GAUCHOTTE Guillaume, Neuro-pathologie, CHU Nancy
LABROUSSE François, Neuro-pathologie, CHU Limoges
LECHAPT Emmanuèle, Neuro-pathologie, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Neuro-Sainte-Anne, Paris

Oncologue radiothérapeute

PASQUIER David, Radiothérapie, Centre Oscar-Lambret (Unicancer), Lille

Neuro-oncologues

FABBRO Michel, Neuro-oncologie, Institut du cancer de Montpellier (Unicancer)
LE RHUN Émilie, Neuro-oncologie, CHRU Lille
VAULEON Élodie, Neuro-oncologie, Centre Eugène-Marquis (Unicancer), Rennes

Neuro-radiologue

GUILLEVIN Rémy, Neuro-radiologie, CHU Poitiers

Coordination

Coordination scientifique

LOISEAU Hugues, Neurochirurgie, CHU Bordeaux

Coordination méthodologique

FARSI Fadila, médecin directeur, Onco-AURA

Coordination organisationnelle

DIGUE Laurence, médecin coordonnateur, Onco-Nouvelle-Aquitaine
SANSANO Awa, chargée de projet, Onco-Nouvelle-Aquitaine

Suivi du projet par l'Institut national du cancer

DUPERRAY Marianne, directrice, Direction des Recommandations et du Médicament
KRIM Nadia, chargée de mission, Direction des Recommandations et du Médicament
VERMEL Christine, responsable de la mission qualité et conformité de l'expertise

1. INTRODUCTION

Les méningiomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central et de ses enveloppes, représentant à eux seuls plus du tiers de l'ensemble de ces tumeurs. Certains types de méningiomes sont particuliers et constituent des tumeurs rares, dont le pronostic peut être sensiblement plus péjoratif. Ainsi, un système de grades, de I à III, censé représenter une augmentation du risque de récurrence, est utilisé pour les méningiomes. Si les méningiomes de grade III sont d'authentiques tumeurs cancéreuses, les méningiomes de grade II constituent des entités dont le pronostic est plus complexe à définir et pour lesquels les modalités thérapeutiques de prise en charge ne sont pas parfaitement hiérarchisées, car ne reposant pas sur des données de type *Evidence Based Medicine* (EBM).

Les méningiomes de grade II et de grade III ont été inclus dans le réseau des tumeurs cérébrales rares (ex TUCERA) actuellement dénommé RENOCLIP-LOC. RENOCLIP-LOC est issu de la fusion de plusieurs réseaux (dont TUCERA, tous labellisés en 2010) à l'issue de l'appel à candidature « Labellisation des réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte, intégrant l'organisation de la double lecture des tumeurs malignes de l'enfant » de 2019. L'établissement de référentiels de bonnes pratiques cliniques est une des missions de cet appel à candidature. Dans ce cadre, le réseau de tumeurs cérébrales rares (ex TUCERA) est chargé de produire des référentiels dans tous les sous-types histologiques de tumeurs cérébrales rares. Le premier thème défini a été celui des méningiomes de grades II et III.

2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

2.1. Objectifs et cibles

2.1.1. OBJECTIFS

Ce document a été élaboré par le réseau RENOCLIP-LOC (ex TUCERA – réseau Tumeurs Cérébrales Rares) avec le support logistique et méthodologique des Réseaux régionaux de cancérologie onco-Nouvelle-Aquitaine et OncoAURA. Ce projet bénéficie d'un suivi et d'un soutien logistique de l'INCa pour leur élaboration afin d'obtenir le label de l'Institut. L'objectif du projet est de mettre à la disposition des praticiens des recommandations de bonnes pratiques portant sur les conduites à tenir diagnostiques, thérapeutiques et les modalités de surveillance traitées selon les angles suivants : épidémiologie, anatomopathologie, biologie moléculaire, radiologie, chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux.

Les soins de supports et les toxicités liés aux traitements et à leur prise en charge font l'objet de travaux disponibles sur les sites de l'INCa et de l'AFSOS (Association francophone des soins oncologiques de support) et ne sont pas abordés dans ce référentiel.

2.1.2. CIBLES

❖ Patients concernés par le référentiel

Ce référentiel concerne le diagnostic, la thérapeutique et le suivi des patients adultes atteints d'un méningiome de grade II ou de grade III. Il s'appuie essentiellement sur des données recueillies chez l'adulte, car les méningiomes de grade II et de grade III survenant chez l'enfant sont exceptionnels.

❖ Professionnels de santé concernés par le référentiel

Ce référentiel est destiné à tous les acteurs du diagnostic et de la thérapeutique impliqués dans la prise en charge des méningiomes, afin de faciliter leurs échanges lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de premier niveau et RCP de recours et leurs propositions de conduite à tenir ; il concerne plus particulièrement, sur un plan médical, les neurochirurgiens, les neuro-oncologues, les oncologues radiothérapeutes et les oncologues médicaux qui doivent s'appuyer sur l'*Evidence Based Medicine* pour diagnostiquer, traiter et suivre leurs patients.

2.2. Matériel et méthodes

La méthodologie utilisée est celle d'élaboration de recommandations de bonnes pratiques proposée par la Haute Autorité de santé (HAS), disponible sur son site^{1,2}. Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur :

- une revue exhaustive de la littérature (stratégie bibliographique prédéfinie, analyse critique méthodologique de la littérature, rédaction des conclusions des données de la littérature et leur niveau de preuve) ;
- l'avis argumenté des experts.

En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature est jugé insuffisant et qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, la recommandation est basée sur un accord d'experts.

En novembre 2017, une réunion de lancement du projet après validation par l'INCa, réunissant les membres du groupe de travail, a permis de structurer le référentiel. Huit chapitres ont été définis : épidémiologie, facteurs de risque, anatomopathologie, biologie moléculaire, radiologie, chirurgie, radiothérapie et traitements systémiques.

¹ Rédaction de l'argumentaire scientifique - Élaboration de recommandations de bonne pratique et des recommandations - Fiche méthodologique de la HAS - décembre 2010.

² Méthode Recommandations pour la pratique clinique - Élaboration de recommandations de bonne pratique - Fiche méthodologique de la HAS - décembre 2010.

Le groupe de travail multidisciplinaire a été constitué de cinq sous-groupes qui se sont réunis jusqu'en juillet 2020 :

- Neurochirurgie : 16 membres
- Neuro-pathologie : 6 membres
- Radiothérapie : 5 membres
- Neuro-oncologie : 6 membres
- Neuro-radiologie : 1 membre

2.3. Sélection bibliographique

Comme pour de nombreuses tumeurs rares, du fait de la faible incidence des méningiomes de grades II et III, il n'existe actuellement pas de publications à haut niveau de preuve ou de grandes études randomisées. L'élaboration de ce référentiel est faite à partir de l'analyse critique de la bibliographie disponible (case reports, études rétrospectives et prospectives). De plus, et compte tenu des modifications successives survenues dans les classifications histologiques, les séries utilisant pour les méningiomes de grades II et III une classification antérieure à celle l'OMS de 2007 ne sont pas pertinentes.

En particulier, un article de synthèse (*systematic review*) dans le domaine et un article de recommandations européennes ont servi de base à ce référentiel (1) ; (2). L'article de synthèse de Sun et coll. publié début 2015 a été analysé par 4 relecteurs désignés par le coordonnateur (3 Neurochirurgiens et un méthodologiste) en amont de la constitution de la bibliographie, avec la grille de relecture HAS des revues de synthèse, et a été validé comme faisant le point des études disponibles depuis 2007. La date de départ de constitution de la bibliographie pour l'élaboration des préconisations en termes de démarches diagnostique et thérapeutique a donc été choisie au 01/07/2014, 6 mois avant sa publication, après établissement d'une équation de recherche (cf. infra).

Ce travail s'appuie sur une revue exhaustive de la littérature sur une période allant de juillet 2014 à février 2020, avec plusieurs mises à jour des requêtes. Les équations de recherche ont été définies par les experts avec l'appui logistique du département Bonnes pratiques de l'INCa. Les bases de données consultées étaient : *PubMed*, *Medline*, *Cochrane library*, *Cochrane database of systematic reviews*.

- L'équation de recherche initiale utilisée sur PubMed, pour permettre d'intégrer un élément discriminant (grades II et III), est la suivante : « *anaplastic meningioma AND/OR atypical meningioma AND/OR malignant meningioma AND/OR clear cell, papillary meningioma AND/OR rhabdoid meningioma AND/OR chordoid meningioma AND/OR grade II meningioma AND/OR grade III meningioma* » du 01/07/2014 au 11/02/2020.
- Les critères d'exclusion des études ont été définis *a priori* puis affinés à la lecture des abstracts. Les études ont été exclues sur la base des critères suivants : études pharmacologiques, études générales sur les techniques et technologies (chirurgicales, imagerie...).
- Une procédure de sélection des 154 abstracts issus de la première recherche sur PubMed a été mise en œuvre. Les articles ont été classés en différentes thématiques : articles généraux, épidémiologie, stratégies diagnostiques (anatomopathologie et biologie moléculaire) ; stratégies thérapeutiques (radiologie, techniques chirurgicales, radiothérapie, radiochirurgie, traitements médicaux). Une relecture par les sous-groupes d'experts par spécialité constitués au sein du groupe de travail (18 personnes au total) a été organisée. Cela a représenté 3 à 38 abstracts par sous-groupe selon le thème. Chaque abstract envoyé à chaque relecteur était, suivant le cas, retenu ou éliminé (rejet systématiquement justifié). Selon la majorité obtenue de oui ou de non, l'article était retenu ou éliminé. S'il n'y avait pas de consensus entre les relecteurs désignés, alors une lecture par une tierce personne a été effectuée pour trancher. L'ensemble des grilles de relecture est colligé dans un fichier Excel.
- Cette recherche a été complétée d'une recherche *Medline*, réalisée avec la même équation de recherche pour la même période juillet 2014 à février 2020. Les termes « grades II et III » ne faisant pas partie du thesaurus *Medline*, le résultat de la recherche est plus large et inclut parfois dans les séries, des méningiomes de grade I. Il a été retrouvé 16 méta-analyses/synthèses méthodiques et 444 autres études, mais pas de recommandation pour la pratique clinique.

2.4. Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (tableau 1)

Chaque article sélectionné par les experts a été analysé selon les principes de la lecture critique. Les conclusions des articles et de l'analyse de la littérature ont été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve a été affecté selon l'échelle proposée par la HAS. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, de A à C selon l'échelle proposée par la HAS. Dans un certain nombre de cas, la sélection bibliographique n'a pas retrouvé de données avec un niveau de preuve suffisant pour répondre à la question clinique. Le groupe de travail a précisé les limites des données disponibles en signalant clairement l'incertitude dans les recommandations pour la pratique clinique (RPC) (accord d'experts).

Tableau 1. Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations selon la HAS

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1	A
<ul style="list-style-type: none"> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées 	Preuve scientifique établie
Niveau 2	B
<ul style="list-style-type: none"> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte 	Présomption scientifique
Niveau 3	C
<ul style="list-style-type: none"> Études cas-témoins 	Faible niveau de preuve
Niveau 4	
<ul style="list-style-type: none"> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas 	

2.5. Relecture nationale

Les propositions de recommandations et l'argumentaire complet ont été envoyés à 85 relecteurs pour une relecture effectuée entre le 15/06/2020 et le 29/06/2020. Les relecteurs ont été identifiés par 11 réseaux régionaux de cancérologie (RRC) et 7 sociétés savantes.

Ces relecteurs ont été sollicités par mail et leurs retours se sont faits sous format électronique. L'évaluation a été réalisée à l'aide d'un questionnaire rempli en ligne (Sphinx®) préparé par l'INCa.

Les retours de la relecture nationale ont été discutés lors de la dernière réunion du groupe de travail, le 10 juillet 2020.

La liste des relecteurs est présentée en annexe 4.

2.6. Actualisation des recommandations

Une veille scientifique sera effectuée par le groupe de travail tous les ans. Une actualisation des recommandations se fera tous les 3 ans à partir de la parution des recommandations. En cas de publications majeures ou de données impliquant la modification d'une ou plusieurs recommandations, une actualisation plus précoce sera proposée.

2.7. Modalités de diffusion

Les recommandations seront facilement identifiables sous la forme d'un résumé (synthèse). Cette synthèse sera diffusée sous forme papier dans les différents congrès nationaux des sociétés savantes impliquées. Le thésaurus et la synthèse reprenant les conduites à tenir seront mis à disposition en ligne et en accès libre sur les sites internet de l'INCa, de l'ANOCEF et des réseaux régionaux de cancérologie.

2.8. Gestion des liens d'intérêts des experts

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 ;
- le code de déontologie de l'INCa ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'INCa³.

Les experts du groupe de travail ont participé *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts proposés par le coordonnateur disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et les informations les concernant disponibles dans la base "Transparence santé"⁴. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts⁵ au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE⁶.

2.9. Accompagnement de l'INCa

Le projet a été suivi par le département Bonnes pratiques de l'Institut national du cancer. L'équipe de l'Institut a assuré et veillé au respect de la prévention et gestion des conflits d'intérêts, accompagné le coordonnateur dans le déroulement du projet et assisté à des réunions du groupe de travail.

L'Institut a apporté un soutien méthodologique et logistique à différentes étapes, notamment : aide logistique ou pour la recherche bibliographique ; accompagnement dans la gestion de projet ; mise à disposition d'outils (grilles d'analyse méthodologique, modèle d'argumentaires) ; aide pour la mise en œuvre de la relecture nationale ; aide sur la conception graphique, les illustrations et la réalisation de la maquette du document final.

Des points réguliers ont été organisés entre la coordination et les correspondants de l'Institut afin de s'assurer du respect du cahier des charges, de la note de cadrage et de la méthodologie d'élaboration.

³ <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

⁴ <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

⁵ Les notions de lien et de conflit d'intérêts sont définies par la charte de l'expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée... Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. »

⁶ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence annuelle des méningiomes est sous-estimée du fait de la structure même des registres épidémiologiques. En effet, un patient ne peut pas être enregistré plus d'une fois pour la même tumeur ou pour le même type de tumeur. Par extension, l'incidence des méningiomes de grades II et III est d'analyse particulièrement difficile car toutes les récurrences, pouvant correspondre à une modification du grade, ne sont pas toujours opérées et ne peuvent, de surcroît, pas être enregistrées.

Les modifications apportées dans les classifications histologiques successives impactent certainement ces chiffres d'incidence. De plus, il n'y a pas de données disponibles issues de relectures systématiques et exhaustives.

Malgré ces limites, des estimations ont été faites grâce au registre américain des tumeurs cérébrales primitives (acronyme anglo-saxon – CBTRUS) et grâce au programme américain SEER (pour Surveillance, Epidemiology, and End Result program) qui concerne plus spécifiquement les cancers. Ainsi, l'incidence annuelle des méningiomes de grade II est de 0,3/100 000 ((3) – données du CBTRUS) et de 0,32/100 000 ((4)- données issues du SEER). L'incidence annuelle des méningiomes de grade III est de 0,06/100 000 ((3) - données issues du registre américain CBTRUS) et de 0,12/100 000 ((4) - données issues du SEER).

En termes de tendance, les méningiomes de grade II ont une augmentation annuelle de 3,6 % et les méningiomes de grade III présentent une diminution annuelle de 0,13 % ((3) - données issues du CBTRUS).

Indexés à certaines localisations, les méningiomes spinaux sont de grade II ou de grade III dans respectivement 2,5 % et 1,4 % du nombre total des cas de cette localisation, dont l'incidence annuelle est de 0,33/100 000, sans augmentation notable au cours de la période étudiée (2006-2010 – données du registre américain – CBTRUS) (5).

4. FACTEURS DE RISQUE

4.1. Facteurs intrinsèques

Il existe plusieurs syndromes de susceptibilité tumorale caractérisés par la présence de méningiomes : la neurofibromatose de type 2 (*NF2*), les syndromes de Cowden, Werner et Gorlin. Il existe également des formes familiales de méningiomatoses.

La neurofibromatose de type 2 est une maladie autosomique dominante avec une incidence de 1/33 000 naissances, liée à des mutations du gène *NF2*, situé sur le chromosome 22q12. La sévérité des manifestations cliniques varie d'un patient à l'autre mais la pénétrance à 60 ans est presque de 100 %. Les schwannomes du nerf vestibulaire, habituellement bilatéraux, représentent la lésion cardinale de la maladie. Les méningiomes sont la seconde tumeur la plus fréquente et sont retrouvés chez 60 % des patients. Les méningiomes survenant chez les patients *NF2* sont préférentiellement situés à la convexité et le long de la faux (pour 72 % des cas). Ces méningiomes ont des taux de croissance faibles : moins de 1 mm/an dans 65,7 % des cas. Les méningiomes *de novo*, apparus au cours du suivi, sont rares et caractérisés par une plus grande agressivité clinique, avec un taux de croissance statistiquement plus élevé et une fréquence d'œdème cérébral associé plus importante. Dans une série française, sur l'ensemble des patients porteurs de *NF2* pris en charge, 45,9 % ont subi une intervention pour l'exérèse d'un méningiome au cours du suivi. Sur l'ensemble des méningiomes suivis, 23 % ont été opérés. Parmi les méningiomes opérés, 24 % étaient de grade II et 5 % de grade III (6).

Les méningiomes multiples familiaux sont une maladie rare et hétérogène qui inclut des formes de mosaïcisme somatique de *NF2* mais également des formes de méningiomes familiaux multiples non associés à *NF2* qui se caractérisent par une absence de réarrangement chromosomique et dont l'origine génétique reste pour l'instant inconnue.

Tous ces syndromes génétiques exposent à la formation de méningiomes de tous grades, à l'exception des mutations familiales du gène *SMARCE1* associées exclusivement à des méningiomes à cellules claires, un sous-type de méningiomes de grade II ((7), (8), (9)). Il est intéressant de noter que certains syndromes génétiques liés à des mutations impliquées dans les méningiomes sporadiques de haut grade (notamment *BAP1*) n'exposent pas systématiquement les patients atteints à des méningiomes agressifs. Cette observation implique que le moment de survenue de la mutation peut influencer sur le grade histologique de la tumeur ((10), (11)) (NP4).

4.2. Facteurs extrinsèques

Il existe deux principaux facteurs de risques environnementaux exposant à la formation de méningiomes : les progestatifs de synthèse et les radiations ionisantes.

Le rôle des traitements progestatifs a été considérablement étudié ces dernières années.

Si l'exposition à l'acétate de cyprotérone a permis d'identifier qu'une dose cumulée de 60 g multipliée par 30 le risque de survenue d'un méningiome, le rapport de l'ANSM⁷ (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) de juin 2019 reste prudent à propos d'une éventuelle augmentation des méningiomes de grade II et de grade III. Il indique aussi, qu'au cours du temps, le pourcentage de méningiomes opérés a diminué, passant de 74 % pour les méningiomes diagnostiqués avant 2014 à 59 % au-delà, témoignant de leur régression après interruption du traitement. En termes de comparaisons internationales, les courbes d'incidence des registres montrent une tendance assez similaire, avec une augmentation de l'incidence annuelle aux États-Unis, qui plafonne à partir de 2009 selon les données du SEER (12) et celles du CBTRUS (13). L'acétate de cyprotérone n'y est pas commercialisé. En revanche, il est possible que les progestatifs de synthèse aient une distribution différente de celles de l'Europe. La distribution des grades des méningiomes survenant chez des patients sous progestatifs de synthèse ne diffère pas de celle observée dans les méningiomes sporadiques et il n'existe donc actuellement aucun argument épidémiologique pour impliquer les progestatifs de synthèse dans la survenue des méningiomes de grade II et III (14) (NP4).

⁷ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-Resultats-de-l-enquete-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>

Les méningiomes radio-induits se divisent en deux catégories : les tumeurs secondaires à une irradiation cérébrale dans l'enfance, à haute dose (cancer ; dose de 22 à 87 Gy), et les tumeurs liées à des doses plus faibles (irradiation pour les teignes du cuir chevelu ; dose de 5 à 8 Grays). Une récente méta-analyse (15) portant sur 211 cas de méningiomes radio-induits des deux groupes montre que ces tumeurs sont majoritairement de grade I (140/211, 66 %), les méningiomes de grade II (55/211, 26 %) et III (10/211, 4,7 %) étant plus fréquents que dans les cas sporadiques, ce qui a été confirmé dans certaines séries monocentriques (16) (NP4). Cette distribution relativement proche des grades histologiques par rapport aux cas sporadiques masque en réalité une agressivité clinique plus élevée, bien démontrée par les études rétrospectives sur les cohortes d'enfants irradiés pour un cancer pédiatrique et atteints de méningiomes radio-induits. Ces études soulignent la fréquence des séquelles neurologiques et une mortalité plus élevée que dans les méningiomes sporadiques.

Ainsi, dans la cohorte nord-américaine CCSS (*Childhood Cancer Survivor Study*) regroupant 169 cas de méningiomes radio-induits, un peu plus de 88 % des patients ont ou auront des séquelles neurologiques d'expressions variées (17). Dans la cohorte BCCSS (*British Childhood Cancer Survivor Study*) regroupant 137 cas de méningiomes radio-induits, la survie à 5 ans est de l'ordre de 84 %, contre 94 % dans le CBTRUS (13) pour des tranches d'âge au diagnostic assez similaires (18) (NP4).

4.3. Conclusion des données de la littérature et recommandations

4.3.1. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Il n'est pas parfaitement démontré que la prise de progestatifs de synthèse expose à un risque accru de méningiomes et encore moins de méningiomes de grades II ou III (NP4). Une irradiation encéphalique augmente le risque de survenue de méningiomes de grades II et III et justifie le principe d'une surveillance (NP4).

4.3.2. RECOMMANDATIONS

Il n'est pas recommandé d'effectuer un dépistage génétique chez les patients atteints de méningiomes de grades II et III, hormis dans le cas de méningiomes spinaux et rachidiens multiples à cellules claires avec la recherche de la mutation de *SMARCE1* (accord d'experts).

La prise de progestatifs de synthèse n'expose pas à un risque accru de méningiomes de grades II et III (accord d'experts).

Il est recommandé de réaliser une surveillance tous les 5 ans des patients ayant eu une irradiation encéphalique (accord d'experts).

5. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE

5.1. Anatomie pathologique

Dans le cadre du réseau RENOCLIP-LOC, il est recommandé d'adresser en relecture systématique tous les méningiomes de grade III, les méningiomes chordoïdes et à cellules claires, et tout méningiome posant un problème de *grading*. Une relecture RENOCLIP-LOC peut être également demandée par les cliniciens, ou par le patient, quelle que soit l'histopathologie.

5.1.1. MACROSCOPIE

❖ La cryoconservation

Il est conseillé de congeler une partie du prélèvement d'une tumeur méningée d'allure agressive ou d'aspect inhabituel en peropératoire, en vue d'éventuelles analyses moléculaires, des tumeurs non méningiomateuses pouvant s'observer au niveau des méninges, comme des sarcomes ou lymphomes par exemple (qui doivent faire l'objet d'une congélation systématique selon les recommandations de bonnes pratiques HAS⁸-2009) ((19), (20)) (NP4).

❖ Principes de prise en charge macroscopique d'une tumeur méningée

La prise en charge macroscopique d'une tumeur méningée a trois objectifs (21) :

- assurer un échantillonnage permettant une analyse la plus exhaustive possible afin de ne pas méconnaître une composante minoritaire d'intérêt pronostique ;
- prélever de façon adaptée l'interface avec le parenchyme cérébral, afin de rechercher une invasion du parenchyme cérébral ;
- congeler une partie du prélèvement.

Les étapes macroscopiques sont les suivantes (21) :

- description macroscopique : taille, consistance, aspect ;
- congélation d'un fragment tumoral (cf. supra) ;
- repérage de la dure-mère et, si visible, du parenchyme cérébral ;
- échantillonnage perpendiculaire à la surface (rapports avec le parenchyme cérébral) et perpendiculaire à la dure-mère ;
- si ≤ 5 cm de grand axe : inclusion en totalité ;
- si > 5 cm : environ 2 cassettes / blocs par cm, inclure si possible en totalité l'interface méningiome / cerveau par des sections perpendiculaires.

5.1.2. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES MENINGIOMES ET ETABLISSEMENT DU GRADE SELON L'OMS 2016 (22)

❖ Sous-types histologiques

Les méningiomes présentent sur le plan histopathologique une grande variabilité morphologique.

⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/cryopreservation_-_recommandations.pdf

Le pathologiste s'attachera à rechercher des signes de différenciation méningothéliale, bien qu'elle soit inconstante dans certains sous-types et dans les méningiomes de haut grade :

- caractéristiques cytologiques : noyaux ovalaires, pseudo-inclusions, limites cytoplasmiques floues ;
- caractéristiques architecturales : enroulements concentriques.

Les sous-types histologiques suivants sont reconnus dans la classification OMS 2016 (22) :

- sous-types de méningiomes n'ayant pas d'impact sur le grade :
 - méningothélial ;
 - fibroblastique ;
 - transitionnel ;
 - psammomateux ;
 - angiomateux ;
 - sécrétoire ;
 - microkystique (pouvant présenter des dystrophies nucléaires parfois marquées, à ne pas confondre avec des signes d'atypie ou d'anaplasie) ;
 - métaplasique (osseux, cartilagineux, lipomateux, xanthomateux, myxoïde – à ne pas confondre avec un méningiome chordoïde) ;
 - riche en lymphocytes et plasmocytes.

Les sous-types histologiques ayant un impact potentiel sur le pronostic sont ceux susceptibles de changer le grade selon l'OMS 2016 (22) :

- sous-types faisant classer par définition la tumeur en grade II sous condition que cette composante soit majoritaire :
 - Méningiome à cellules claires :
 - localisation préférentielle dans la fosse postérieure ;
 - architecture diffuse ;
 - cellules rondes ou polygonales au cytoplasme clarifié riche en glycogène (PAS positif) ;
 - épais faisceaux de collagène périvasculaires et interstitiels ;
 - diagnostics différentiels : méningiome microkystique, carcinome à cellules claires, infiltration macrophagique.
 - Méningiome chordoïde :
 - architecture trabéculaire ou cordonale ;
 - matrice mucoïde ;
 - cellules éosinophiles souvent vacuolisées ;
 - infiltrat inflammatoire chronique fréquent ;
 - diagnostics différentiels : méningiome avec métaplasie myxoïde, chordome.
- sous-types faisant classer par définition la tumeur en grade III sous condition que cette composante soit majoritaire :
 - Méningiome papillaire :
 - pseudopapilles péri-vasculaires : perte de cohésion avec rassemblement périvasculaire des cellules tumorales, espaces périvasculaires dépourvus de noyaux (aspect ressemblant aux pseudo-rosettes périvasculaires observées dans les épendymomes) ;
 - parfois associé à des aspects rhabdoïdes ;
 - diagnostics différentiels : autres types de méningiome avec artéfacts, carcinome.

➤ **Méningiome rhabdoïde :**

- noyaux excentrés contenant un gros nucléole ;
- cytoplasme renfermant une inclusion éosinophile paranucléaire ;
- en l'absence de critères d'agressivité ou de malignité, un méningiome rhabdoïde ne devrait pas être classé d'emblée en méningiome de grade III, mais sera classé sur la base des critères classiques d'établissement du grade selon l'OMS. Un commentaire peut préciser qu'en raison d'un contingent rhabdoïde potentiellement plus agressif, une surveillance étroite est recommandée ;
- diagnostics différentiels : tumeur rhabdoïde/tératoïde atypique, métastase d'un carcinome.

L'une des difficultés est la relativement faible reproductibilité concernant les diagnostics de méningiome chordoïde, papillaire ou rhabdoïde (23) (NP2).

L'OMS recommande de ne retenir le diagnostic d'un de ces sous-types histologiques que lorsque cette composante est majoritaire, c'est-à-dire plus de 50 % de la tumeur. La valeur pronostique du caractère focal ou diffus de la composante chordoïde n'a cependant pas été démontrée ((24), (25)) (NP2). Pour les méningiomes avec composante(s) papillaire et/ou rhabdoïde, l'abondance (plus ou moins de 50 %) de la composante papillaire ou rhabdoïde serait corrélée au pronostic (26) (NP4). Ainsi, même si minoritaire (inférieure à 50 %), au sein d'une lésion de grade I, il est recommandé de signaler l'existence d'une composante à cellules claires, chordoïde, papillaire ou rhabdoïde, bien que la signification pronostique ne soit pas bien établie. Il conviendra alors de grader ces lésions sur la composante majoritaire, selon les autres critères de l'OMS (22) (NP2).

❖ **Détermination du grade selon l'OMS**

Certains sous-types histologiques, s'ils sont majoritaires au sein de la tumeur, impliquent d'emblée un classement en méningiome de grade II (cellules claires, chordoïde) ou III (papillaire, rhabdoïde).

L'établissement du grade selon l'OMS est par ailleurs basé sur des critères morphologiques majeurs et/ou mineurs (22).

Méningiome atypique (grade II)

Un méningiome sera classé en méningiome atypique (grade II) s'il présente l'un des critères majeurs suivants :

- Indice mitotique supérieur ou égal à 4 mitoses pour 1,6 mm² et strictement inférieur à 20 mitoses pour 1,6 mm² (compte sur 10 champs consécutifs de 0,16 mm²) ;
- Invasion du parenchyme cérébral : projections irrégulières de structures tumorales dans le parenchyme cérébral, sans interposition de leptoméninges ; recours optionnel si besoin à l'immunohistochimie avec l'anticorps anti-GFAP pour détecter la présence de parenchyme cérébral (21) et/ou réalisation de coupes étagées (27) (NP2)

Et/ou s'il présente au moins 3 des 5 critères mineurs suivants :

- perte de l'architecture lobulée (architecture diffuse) ;
- hypercellularité ;
- nucléoles proéminents ;
- nécrose tumorale ;
- aspect à petites cellules.

L'identification de certains de ces critères mineurs présente cependant une reproductibilité faible à modérée, concernant en particulier la perte de l'architecture lobulée, l'aspect à petites cellules, et l'hypercellularité ((23), (28)) (NP2).

Il n'y a pas de consensus quant à la surface ou la proportion minimale pour retenir ces critères comme significativement présents. On retiendra donc ces critères comme présents même si observés focalement au sein de la tumeur (22).

Méningiome anaplasique (grade III)

Un méningiome sera classé en méningiome anaplasique ou malin (grade III) s'il présente l'un des critères majeurs suivants (22) :

- indice mitotique supérieur ou égal à 20 mitoses pour 1,6 mm² (compte sur 10 champs consécutifs de 0,16 mm²).
- aspect de franche anaplasie (pseudo « -carcinomateux », « -sarcomateux » ou « -mélanomateux »).

La présence d'un aspect de franche anaplasie sans augmentation du nombre de mitoses présente cependant une valeur pronostique discutable. Le pronostic est, dans ce cas, meilleur que celui des méningiomes avec au moins 20 mitoses /1,6 mm² (29) (NP4). De plus, l'appréciation par le pathologiste du caractère franchement anaplasique aurait une reproductibilité modérée (23) (NP2).

Le groupe de travail souligne que l'aspect histologique des méningiomes peut être modifié dans des circonstances cliniques particulières qui peuvent conduire à surévaluer le grade du méningiome. Notamment, l'embolisation préopératoire peut entraîner une nécrose secondairement associée à la présence d'atypies nucléaires, d'une augmentation de taille des nucléoles et d'une prolifération accrue. De même un antécédent de radiothérapie cérébrale peut également conduire à la présence de larges foyers de nécrose associés à des modifications de la vascularisation. Enfin, les méningiomes récidivants présentent souvent un plan de clivage avec le cerveau moins net, empêchant d'évaluer avec précision si l'existence d'une invasion cérébrale est liée à la tumeur elle-même ou à l'antécédent de chirurgie. La classification anatomopathologique actuelle ne permet pas d'évaluer précisément le risque de récurrence de ces tumeurs.

5.1.3. AUTRES CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES CORRELES AU PRONOSTIC

L'indice mitotique, au sein même des groupes des méningiomes de grade II et de grade III, est corrélé de façon indépendante à la survie et doit donc être systématiquement évalué, même si d'autres critères d'atypie ou d'anaplasie sont présents ((30), (31), (32)) (NP2).

Selon une étude préliminaire, l'hyperplasie endothéliale et la prolifération endothéliocapillaire pourraient avoir un intérêt pronostique, seule l'hyperplasie endothéliale étant une variable indépendante en analyse multivariée (28) (NP4).

Dans les méningiomes atypiques, l'invasion de l'os a été décrit comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic, imposant ainsi un échantillonnage adéquat des pièces de résection osseuse parfois associées (33) (NP4).

Concernant l'invasion du parenchyme cérébral, sa valeur pronostique indépendamment du grade OMS reste débattue. Une étude a cependant montré sa valeur pronostique péjorative dans les méningiomes atypiques (33) (NP2).

Un score histopronostique a été récemment proposé par Bertero et coll. dans les méningiomes de haut grade (II-III), présentant une corrélation significative avec la survie globale et sans progression. Ce score est basé sur la présence de nucléoles proéminents, d'une architecture diffuse et de foyers hautement prolifératifs identifiés avec l'anticorps anti-Ki-67 (34) (NP1).

Un arbre décisionnel anatomopathologique est proposé en annexe 1.

5.1.4. MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES

❖ Diagnostic positif

Marqueurs immunohistochimiques indiqués pour confirmer le diagnostic de méningiome

Le recours à l'immunohistochimie à visée diagnostique n'est pas systématique, d'autant plus qu'il n'existe actuellement aucun marqueur spécifique de méningiome. Le groupe de travail souligne que même si certains marqueurs immunohistochimiques peuvent aider à établir le diagnostic dans les cas difficiles, l'échantillonnage de la tumeur à la recherche de secteurs de différenciation méningothéliale reste essentiel.

L'EMA (*Epithelial Membrane Antigen*) est un marqueur classique mais peu spécifique (marquage membranaire ou cytoplasmique). Son expression est hétérogène, parfois faible et inconstante, en particulier dans les méningiomes de grades II et III.

STTR2A (récepteur de la somatostatine 2A) est un marqueur robuste (marquage membranaire ou cytoplasmique diffus), cependant non entièrement spécifique des méningiomes (exprimé en particulier dans le parenchyme nerveux, certaines tumeurs neuroendocrines, les tumeurs à cellules dendritiques folliculaires, certains carcinomes et certains sarcomes). Le marquage reste observé dans les méningiomes de grade III pouvant ainsi avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel, en association avec d'autres marqueurs ((35), (36)) (NP2).

Le panel EMA, STTR2A et récepteurs de la progestérone est le plus utile au diagnostic de méningiome, dans les formes de diagnostic difficile. Cependant, la perte d'expression des récepteurs à la progestérone est fréquemment observée dans les méningiomes de grade III qui peuvent de plus exprimer des marqueurs « aberrants » comme les cytokératines ((35), (36)) (NP2).

Le diagnostic de méningiome à cellules claires est facilité par le marquage anti-*SMARCE1* (expression normale nucléaire), la perte d'expression de *SMARCE1* étant un marqueur sensible et spécifique des méningiomes à cellules claires, y compris dans les formes sporadiques ((37), (38)) (NP1).

Les patients avec mutation germinale de *BAP1* étant à risque de développer des méningiomes de haut grade ou de cytologie rhabdoïde, il est conseillé de rechercher la perte d'expression de *BAP1* par immunohistochimie, chez les patients ayant des antécédents de mélanome uvéal ou méningé, de mésothéliome, de carcinome à cellules claires ou de cancer papillaire de la thyroïde (11) (NP4). Il n'y a pas encore de recommandation officielle en ce qui concerne l'étude systématique de l'expression de *BAP1* dans les méningiomes sporadiques avec contingent rhabdoïde ou de grade III mais la perte d'expression pourrait également constituer un outil pour le diagnostic et le pronostic de certains méningiomes avec contingent rhabdoïde (11) (NP4).

Anticorps utiles pour éliminer les principaux diagnostics différentiels (Figure 1)

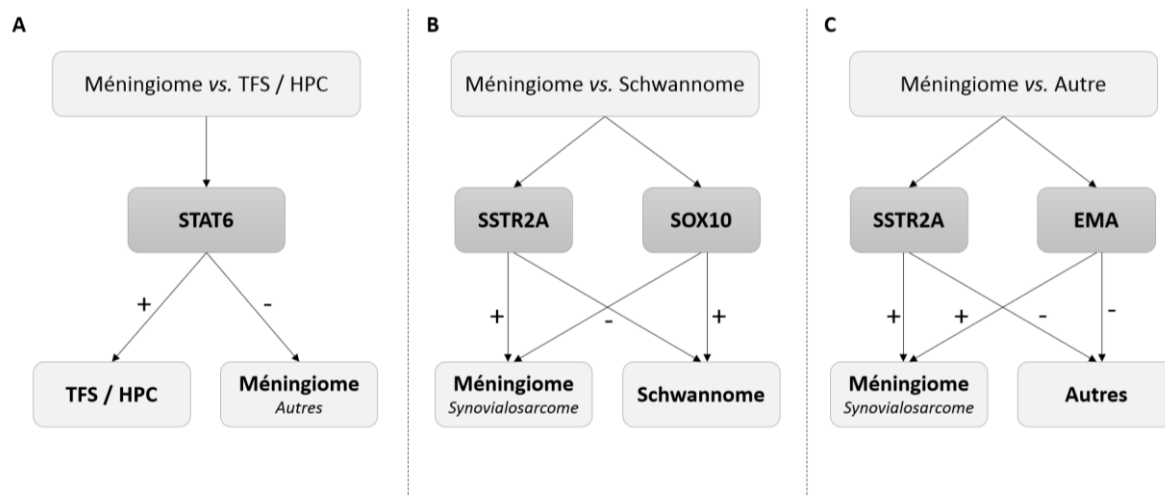
Certains diagnostics différentiels ne pourront être écartés que par la réalisation d'une étude immunohistochimique spécifique :

- STAT6 : tumeur fibreuse solitaire/hémangiopéricytome
- SOX10 : mélanome et schwannome
- CD99 : tumeurs de la famille Ewing, etc.

Le diagnostic différentiel entre méningiome anaplasique et métastase d'un carcinome peut parfois poser problème, d'autant plus qu'une expression des cytokératines est possible dans le méningiome anaplasique (39). Certains marqueurs comme Ber-EP4, CEA, B72.3 et CD-15 seraient plus spécifiques du carcinome (39). La recherche de marqueurs plus spécifiques d'organe peut aussi être indiquée (TTF1, PAX8, ...).

Dans certains cas, il sera nécessaire de réaliser des techniques de biologie moléculaire, à la recherche notamment de transcrits des sarcomes (sarcome d'Ewing, synovialosarcome, ...).

Figure 1 : Algorithme immunohistochimique pour le diagnostic différentiel entre méningiome et (A) tumeur fibreuse solitaire / hémangiopéricyctome (TFS / HPC), (B) schwannome, ou (C) les autres diagnostics différentiels, d'après Boulagnon-Rombi et coll. (35)



❖ Marqueurs pronostiques

L'index de prolifération évalué par le Ki-67/MIB-1 est en général bien corrélé au grade mais n'est pas validé par l'OMS, en raison de la difficulté à établir des seuils précis, du fait notamment d'un manque de reproductibilité de la technique entre laboratoires. Ce marqueur reste cependant à ce jour celui le plus étudié et le plus utilisé en routine dans les méningiomes, bien qu'il n'y ait pas à ce jour de recommandation officielle préconisant son utilisation systématique. Concernant le mode d'évaluation de l'index Ki-67, le débat reste ouvert : comptage manuel ou analyse d'images ; comptage dans plusieurs champs de façon aléatoire ou dans les hot spots ((40), (41)) (NP2). Ainsi, les valeurs de l'index Ki-67 en fonction du grade se chevauchent considérablement, en particulier dans le groupe des méningiomes de grade II/III (index compris entre 2-20 % pour les méningiomes de grade II ; 7-32 % pour les méningiomes de grade III (42) (NP4). Les données de la littérature suggèrent cependant que l'index Ki-67 est un facteur indépendant associé à la survie sans progression et à la survie globale. On admet que les méningiomes dont l'index de prolifération est > 4 % sont associés à un risque de récurrence plus élevé, similaire à un méningiome de grade II. Les patients avec méningiomes dont l'index est > 20 % auraient une survie similaire à ceux avec méningiomes de grade III (22). Dans le groupe des méningiomes de grade II, l'index Ki-67 serait un marqueur prédictif de l'efficacité de la radiothérapie postopératoire sur le contrôle local et la survie avec cependant des seuils différents selon les études ((43), (44)) (NP4). Ki-67 est exprimé dans toutes les phases du cycle cellulaire sauf en G0.

D'autres marqueurs de prolifération ont été rapportés comme pronostiques, dans la littérature mais ne sont pas utilisés en routine. Les protéines MCM (minichromosome maintenance) jouent un rôle dans l'initiation de la synthèse et de la réplication de l'ADN. MCM2 (45), MCM6 (46) et MCM7 (47) seraient des marqueurs de récurrence (NP4).

Les anticorps anti-phosphohistone H3 (PHH3) sont spécifiques de la protéine centrale histone H3 lorsqu'elle est phosphorylée au niveau de la sérine 10 ou 28. Ils seraient utiles comme marqueur de mitose pour différencier les figures mitotiques des corps apoptotiques et les débris caryorrhéctiques, car l'histone H3 phosphorylée n'est pas détectée pendant l'apoptose ((48), (49)) (NP2). Comme pour l'index Ki-67, les immunomarquages anti-PHH3 posent un problème de reproductibilité technique et d'interprétation inter-observateurs (46). D'autres études semblent nécessaires avant de pouvoir conseiller son utilisation en routine (22).

La perte de triméthylation de l'histone H3.3 évaluée par l'étude immunohistochimique (H3K27me3) serait un facteur de risque de récurrence dans les méningiomes atypiques, retrouvé dans environ 10 % des cas, et pourrait ainsi être utile dans ces tumeurs, en complément des autres critères (50) (NP2). La perte d'expression de H3K27me3 est de plus associée à une survie globale plus courte dans les méningiomes anaplasiques (51) (NP4).

5.1.5. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Dans le cadre du réseau RENOCLIP-LOC, il est préconisé d'adresser en relecture systématique tous les méningiomes de grade III, les méningiomes chordoïdes et à cellules claires, et tout méningiome posant un problème de grading (NP4).

À l'examen histologique, selon la classification OMS 2016, le diagnostic de méningiome atypique (grade II) repose sur des critères majeurs (indice mitotique d'au moins 4 mitoses pour 1,6 mm², invasion du parenchyme cérébral) ou mineurs (au moins 3 critères parmi : perte de l'architecture lobulée, hypercellularité, nucléoles proéminents, nécrose tumorale, aspect à petites cellules). Le diagnostic de méningiome anaplasique (grade III) sera porté devant la présence d'aspects de franche anaplasie, et/ou d'un indice mitotique supérieur ou égal à 20 mitoses pour 1,6 mm². Certains aspects histologiques feront par définition classer la tumeur en grade II (chordoïde, cellules claires) ou III (papillaire), si majoritaires (NP2).

Le recours à l'immunohistochimie à visée diagnostique n'est pas systématique, d'autant plus qu'il n'existe actuellement aucun marqueur spécifique de méningiome. Si certains marqueurs immunohistochimiques peuvent aider à établir le diagnostic dans les cas difficiles, l'échantillonnage de la tumeur à la recherche de secteurs de différenciation méningothéliale reste essentiel (NP4).

❖ Recommandations

Il est recommandé d'adresser en relecture systématique tous les méningiomes de grade III, les méningiomes chordoïdes et à cellules claires, et tout méningiome posant un problème de *grading*, dans le cadre du réseau RENOCLIP-LOC (accord d'experts).

Il est conseillé de congeler une partie du prélèvement d'une tumeur méningée d'allure agressive ou d'aspect inhabituel en peropératoire, en vue d'éventuelles analyses moléculaires (accord d'experts).

Pour la prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse de tumeurs méningées, il est recommandé de réaliser un échantillonnage représentatif (≤ 5 cm de grand axe : inclusion en totalité ; > 5 cm : environ 2 cassettes / blocs par cm (accord d'experts)), se concentrant sur l'interface méningiome / cerveau par des sections perpendiculaires (grade B).

Si certains marqueurs immunohistochimiques et la biologie moléculaire peuvent dans les cas difficiles aider à établir le diagnostic ou éliminer certains diagnostics différentiels, l'échantillonnage de la tumeur à la recherche de secteurs de différenciation méningothéliale reste essentiel (accord d'experts).

Lorsque l'étude immunohistochimique s'avère nécessaire afin de confirmer la nature méningothéliale de la lésion, il est recommandé de réaliser le panel EMA, STTR2A et récepteurs de la progestérone (grade B).

À visée pronostique, la détermination de l'index de prolifération à l'aide de l'anticorps anti-Ki-67 est recommandée à titre systématique (grade B).

La recherche de la perte d'expression de H3K27me3, associée à un mauvais pronostic, peut également être proposée afin de préciser le pronostic (grade C).

Un compte rendu standardisé est recommandé (accord d'experts).

La fiche actuelle de compte-rendu standardisé anatomopathologique et moléculaire (www.anocef.org) va faire l'objet d'une collaboration avec la Direction de l'observation, des sciences des données et de l'évaluation de l'INCa, qui travaille avec le CNpath et les sociétés savantes sur des modèles standardisés.

5.2. Biologie moléculaire

Les critères histologiques sont insuffisants pour prédire l'histoire naturelle des méningiomes. Certains méningiomes de grade I récidivent avec une fréquence élevée et leur identification permettrait de proposer un traitement plus agressif et/ou une surveillance plus étroite (52) (NP4). À l'inverse, des méningiomes de haut grade (II ou III) peuvent rester indolents et les patients pourraient éviter un "sur-traitement". De nouveaux marqueurs sont donc nécessaires pour mieux prédire le risque de récurrence. L'autre défi est de développer de nouvelles stratégies de traitement, en particulier pour les récurrences de méningiomes déjà opérés et irradiés qui se retrouvent en impasse thérapeutique (53) (NP4).

Le risque de récurrence est corrélé à l'instabilité génomique, qui est un des éléments clés de distinction entre les méningiomes de grade I et les méningiomes de grades II-III (54) (NP4). Au cours des dix dernières années, les études génétiques à haut débit (*whole-exome sequencing*, *whole-genome sequencing*) portant sur les méningiomes se sont multipliées et ont permis d'identifier un noyau de gènes mutés associés à un pourcentage significatif de méningiomes et d'en définir des sous-types moléculaires distincts (55–57) (NP4). Ces résultats ont mis en lumière de potentielles cibles thérapeutiques et incitent au développement d'une classification histo-moléculaire des méningiomes.

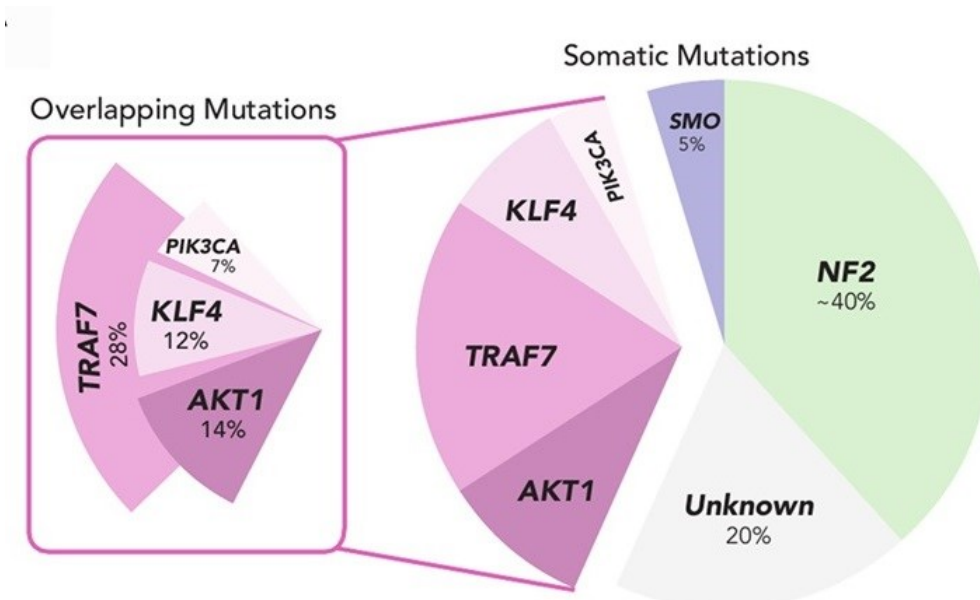
Bien qu'il n'y ait pas encore à ce jour de recommandations formelles pour les études moléculaires des méningiomes en routine, nous proposons de rapporter ici les anomalies moléculaires connues pour avoir un rôle pronostique, diagnostique et/ou de cible thérapeutique potentielle, et qui seront possiblement de futurs candidats pour une classification histo-moléculaire.

5.2.1. PRINCIPALES ANOMALIES MOLECULAIRES DES MENINGIOMES

Mutations identifiant des sous-types distincts de méningiomes

Les analyses de séquençage à haut débit ont permis de définir quatre grands sous-groupes de méningiomes selon le profil des mutations : les mutations de *NF2*, les mutations de *TRAF7*, les mutations sur la voie Sonic-Hedgehog (gènes *SMO* et *SUFU*), et les mutations de *POLR2A* ((55), (56)). Dans le groupe *TRAF7* muté, d'autres mutations peuvent être présentes (gènes *AKT1*, *KLF4*, *PI3KCA*) et sont associées à des phénotypes et des risques de récurrence variables. La fréquence des différentes mutations est rapportée dans la figure 2.

Figure 2 : Fréquence des mutations dans les méningiomes, d'après Bi et coll. (58)



Mutations de *NF2*

Les anomalies du gène *NF2* sont les plus fréquentes. Le gène *NF2* est muté ou délété dans 40 à 60 % des méningiomes (58). Ce gène, localisé en 22q, code pour la merline. De multiples hotspots de mutation ont été rapportés. Ce gène est impliqué dans la neurofibromatose de type 2 mais aussi dans de nombreux méningiomes sporadiques (58). L'inactivation de *NF2* est probablement un événement précoce de la pathogénèse des méningiomes sporadiques, fréquemment observée dans les méningiomes de grade I mais aussi dans les méningiomes de haut grade (II et III) (54). Les méningiomes mutés *NF2* sont surtout de type transitionnel ou fibroblastique (55). Leurs localisations sont diverses : convexité, faux, base du crâne (postérieure) ou spinale. Les méningiomes familiaux mutés *NF2* (59) touchent des sujets plus jeunes et sont volontiers multiples (6).

La recherche de mutation constitutionnelle de *NF2* est recommandée dans le cadre d'une consultation génétique dans les situations suivantes :

- méningiome < 30 ans ;
- méningiomes multiples ;
- plusieurs tumeurs du SNC, en particulier l'association de méningiomes (unique ou multiples) et de schwannomes vestibulaires, ou l'association de méningiomes avec un schwannome ou un épendymome intra-médullaire.

En cas de suspicion de neurofibromatose de type 2, une consultation d'oncogénétique est indiquée (NP2).

Mutations de *TRAF7*

Parmi les méningiomes non mutés pour *NF2*, les mutations du gène *TNF receptor-associated factor 7 (TRAF7)* sont les plus fréquentes. Elles sont observées dans environ 20 % des méningiomes (12 à 25 %) et sont hautement spécifiques de ce type de tumeur. Différentes mutations ont été décrites prédominant dans le domaine WD40 (55).

Les méningiomes avec mutation de *TRAF7* sont surtout des méningiomes de grade I, localisés à la base du crâne (60). Les mutations de *TRAF7* sont exclusives des mutations de *NF2*, de la perte du chromosome 22, des mutations de *SMO* et de *POLR2A* (56). Elles sont soit isolées, soit associées à d'autres mutations touchant les gènes *AKT1*, *KLF4* ou *PIK3CA*, ces dernières étant exclusives les unes des autres. Le pronostic est dépendant de la mutation associée (60).

Mutations de *KLF4*

Le gène *Kruppel-like factor 4 (KLF4)* code pour un facteur de transcription de pluripotence (61). La mutation K409Q du gène *KLF4* est décrite dans 9 à 15 % des méningiomes de grade I, toujours en association avec une mutation de *TRAF7* (55). Elles sont spécifiques des méningiomes sécrétoires (97 %) (62).

Mutations de *AKT1*

Le proto-oncogène *v-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (AKT1)* est muté dans 7 à 12 % des méningiomes, avec E17K comme principale mutation. Elle est associée à une mutation de *TRAF7* dans 60 % des cas (56), et exclusive des mutations de *NF2*, *KLF4* et *SMO*. Les méningiomes avec mutation de *AKT1* sont essentiellement de grade I, beaucoup plus rarement de grade II ou III (63). Ils prédominent à la base antérieure du crâne, et sont préférentiellement de type méningothélial. D'après l'étude de Sahm et coll., la positivité de l'immunomarquage de SFRP1 permettrait d'identifier les méningiomes mutés *AKT1* (63) (NP4).

La mutation de *AKT1* a pour conséquence d'activer la voie oncogénique PI3K/AKT/mTOR (64), ce qui suggère que les inhibiteurs de cette voie pourraient avoir un intérêt dans le traitement de méningiomes atteints de cette mutation. Sa présence serait associée à une récurrence plus précoce ((64), (65)) mais des études sur de plus larges séries sont nécessaires pour le confirmer.

Mutations de *PIK3CA*

Des mutations du gène *PIK3CA* sont rapportées dans 7 % des méningiomes non mutés pour *NF2* et associées à une mutation de *TRAF7* dans 60 % des cas. Elles sont exclusives des mutations de *NF2*, *AKT1* et *SMO*. Elles entraînent une activation de la voie PI3K/AKT/ mTOR (56).

Les méningiomes avec mutation de *PIK3CA* prédominent au niveau de la base du crâne et sont préférentiellement des méningiomes de grade I de type transitionnel ou méningothélial. Leur incidence augmente chez les femmes sous traitement hormonal au long cours (> 1an) (66) (NP4). Des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR ont montré une efficacité dans le traitement de cancers du sein avec mutation *PIK3CA*^{H1047R} (67) (NP2). Ainsi, ces inhibiteurs pourraient avoir un intérêt dans le traitement de méningiomes mutés de haut grade ou d'exérèse incomplète (60).

Mutations de *SMO*

Deux principales mutations du gène *Smoothed (SMO)* sont décrites dans les méningiomes : L412F (70 %) et W535L (15 %) ((50), (59)). Elles sont responsables d'une activation de la voie Sonic-Hedgehog (SHH). Les mutations de *SMO* sont quasi exclusives des mutations de *NF2*, *TRAF7* et de la perte du chromosome 22.

Ces mutations touchent 6 % des méningiomes de grade I, essentiellement des méningiomes de la base antérieure du crâne, sur la ligne médiane, incluant les méningiomes olfactifs (65). Dans les méningiomes olfactifs avec mutation de *SMO*, la mutation L412F est la plus fréquente et associée à un risque de récurrence plus élevé et à une taille tumorale plus importante, comparativement aux autres méningiomes dans la même région (méningiomes avec mutation de *AKT1* et méningiomes sans mutation de *AKT1* et de *SMO*). Enfin, il existe des cas de méningiomes avec mutation germinale de *SUFU*, un autre gène impliqué dans la voie SHH (59).

Mutations de *POLR2A*

Le gène *POLR2A* code pour une sous-unité de la ARN polymérase II. Récemment, deux mutations de *POLR2A*, G403K et L438_H439del ont été identifiées dans 6 % des méningiomes (56). Elles apparaissent exclusives de toutes les autres mutations déjà connues. Les méningiomes avec mutation de *POLR2A* sont plutôt de type méningothélial, de grade I et ont une prédilection pour la selle turcique. Elles sont associées à un risque de récurrence faible.

Mutations du complexe SWI/SNF et autres mutations germinales

En plus du gène *NF2* dont les mutations germinales induisent la neurofibromatose de type 2, de nombreux autres syndromes familiaux sont responsables du développement de méningiomes. Certains gènes en particulier codent pour des protéines du complexe SWI/SNF, impliqué dans le remodelage de la chromatine. Un des gènes de ce complexe, *SMARCB1*, localisé en 22q11, est muté dans des familles atteintes de méningiomes multiples et de schwannomatose. Dans la schwannomatose, les mutations de *SMARCB1* n'induisent pas une perte complète de la protéine, et cela se traduit en immunohistochimie par un mosaïcisme d'expression (68). Des mutations de *SMARCB1* ont été rapportées dans 1 à 3 % des méningiomes de grade I ((69), (70), (57)). Les méningiomes étaient de type transitionnel ou méningothéliaux. La perte d'expression de la protéine en immunohistochimie n'a jamais été démontrée.

Des mutations dans un autre gène du complexe SWI/SNF, *SMARCE1*, sont rapportées dans des familles atteintes de méningiomes multiples, de localisation spinale et intracrânienne. De manière intéressante, les mutations de *SMARCE1* sont spécifiquement associées aux méningiomes à cellules claires, qu'ils soient familiaux ou sporadiques. La mutation de *SMARCE1* est responsable d'une perte d'expression de la protéine et il a été montré que cette perte d'expression en immunohistochimie était un marqueur sensible et spécifique pour identifier ce sous-type de méningiome de diagnostic souvent difficile (38) (NP4).

❖ Événements génétiques et épigénétiques associés aux méningiomes de grade II et III

Mutations somatiques spécifiques des méningiomes de grade II et III

Il existe très peu de mutations somatiques spécifiques des méningiomes de grades II et III. Le principal événement génétique reste l'inactivation bi-allélique du gène *NF2*, beaucoup plus fréquente que dans les méningiomes de grade I, puisqu'elle concerne 75 à 85 % des tumeurs (54). Parmi les altérations génomiques spécifiques des méningiomes de grades II et III, on retrouve des mutations du gène *DMD* (71) et des gènes du complexe SWI/SNF parmi lesquelles *SMARCB1* (72) dans les méningiomes de grade II et *ARID1A* (73) dans les méningiomes de grade III, à une fréquence toutefois faible. L'inactivation bi-allélique du locus *CDKN2AB* est un événement plus tardif dans la progression, contemporain du passage à l'anaplasie dans des méningiomes agressifs (52).

Instabilité génomique

Le risque de récurrence est corrélé à l'instabilité génomique, qui est un des éléments clés de distinction entre les méningiomes de grade I et les méningiomes de grades II et III ((60), (74), (75)). Parmi les anomalies génomiques quantitatives (gains, pertes), la perte d'un chromosome 22 est la plus fréquente et peut être observée quel que soit le grade. Classiquement, les méningiomes de grade I sont diploïdes ou présentent une perte isolée d'un chromosome 22, à l'exception des méningiomes angiomateux qui se caractérisent par une fréquente polysomie, en particulier au niveau du chromosome 5. L'accumulation d'autres anomalies quantitatives est généralement associée à des grades plus élevés, le nombre d'anomalies augmentant avec le grade. Il n'y a pas d'anomalie spécifiquement associée à un grade, bien que la perte du 9p, en particulier du locus de *CDKN2A* et *CDKN2* en 9p21, soit un marqueur de malignité, généralement associée aux méningiomes de grade III (75). La majorité des anomalies sont des pertes, les plus fréquentes étant 1p et 14q (observées dans 50 % des grades II et quasi 100 % des grades III), suivies des pertes 6q, 9p, 10p ou 10q, 16q, 18q. Des gains sont aussi décrits, notamment en 1q, 5, 12, 15q, 17q, 20q et 22q, et même des amplifications en 6p21-p22, 16p13, 13q33, 17 et 19. Les anomalies les plus fréquentes sont représentées sur la figure 3. Les anomalies quantitatives sont fréquentes dans les méningiomes radio-induits et dans les méningiomes irradiés.

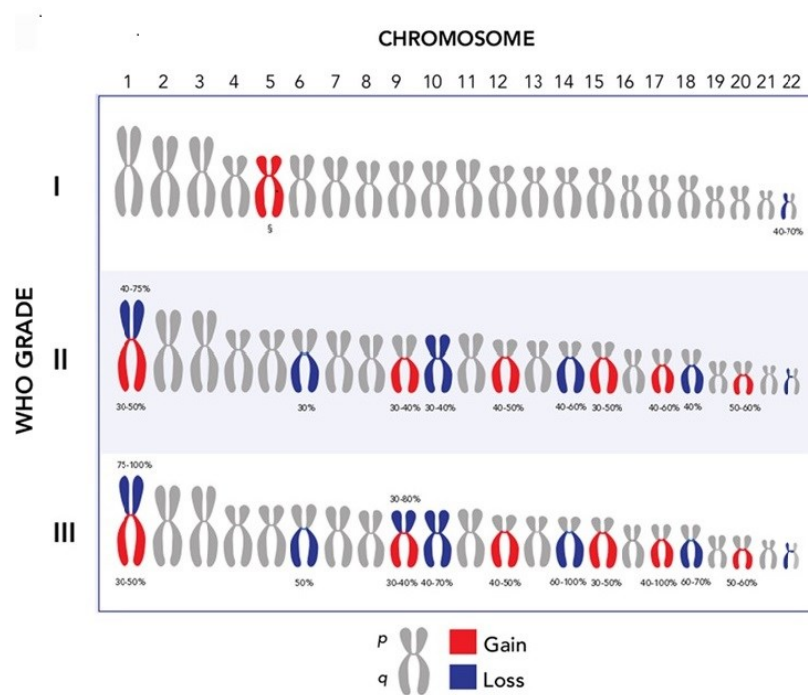
La fréquence des anomalies quantitatives varie selon la localisation : elles sont plus nombreuses dans les méningiomes de la faux et parasagittaux, rares dans les méningiomes de la base du crâne proches de la ligne médiane, et intermédiaires au niveau de la convexité et la partie latérale de la base du crâne.

Plusieurs études ont montré que le risque de récurrence était lié au nombre d'anomalies quantitatives ((71), (72)) et proposent de les intégrer pour stratifier le risque (NP3). L'étude de Domingues et coll. a porté sur 302 méningiomes de différents grades avec une durée de suivi médiane de 5 ans (76) (NP4). Le risque de récurrence était stratifié selon un score combinant 5 critères dont le nombre d'anomalies chromosomiques quantitatives. Le risque de récurrence augmentait de manière indépendante selon l'âge (< 55 ans), le grade tumoral, le nombre d'anomalies chromosomiques, la taille tumorale (> 50 mm), la localisation (risque plus élevé pour les localisations intraventriculaires et la base du crâne). Les anomalies chromosomiques étaient réparties en 4 groupes associés à un risque de récurrence croissant : profil diploïde, monosomie 22 isolée, autre monosomie isolée, profil complexe (≥ 2 anomalies). Le score global permettait de stratifier 4 groupes à risque distinct. Il restait valable pour stratifier le risque au sein des grades I.

Dans le groupe des méningiomes atypiques ayant bénéficié d'une exérèse complète, Aizer et coll. (77) ont établi un score cytogénétique (CAS = somme des anomalies cytogénétiques). Ils ont montré que plus le nombre d'anomalies (CAS) était élevé, plus le risque de récurrence augmentait. Ce risque augmentait de 50 % pour chaque anomalie supplémentaire. Le CAS médian (3,5) a été utilisé comme seuil pour séparer les méningiomes à scores CAS élevés des méningiomes à scores CAS bas. Il y avait une différence significative de risque de récurrence entre les deux groupes ainsi définis. Les auteurs proposent qu'un tel score pourrait servir à identifier les méningiomes atypiques qui nécessitent une radiothérapie adjuvante et pour stratifier les patients dans les études cliniques (NP4).

Les anomalies génomiques quantitatives apparaissent donc comme un critère important à prendre en compte pour améliorer la capacité à prédire le risque évolutif des méningiomes et à stratifier ce risque.

Figure 3 : Anomalies chromosomiques selon les grades, d'après Bi et coll. (58).



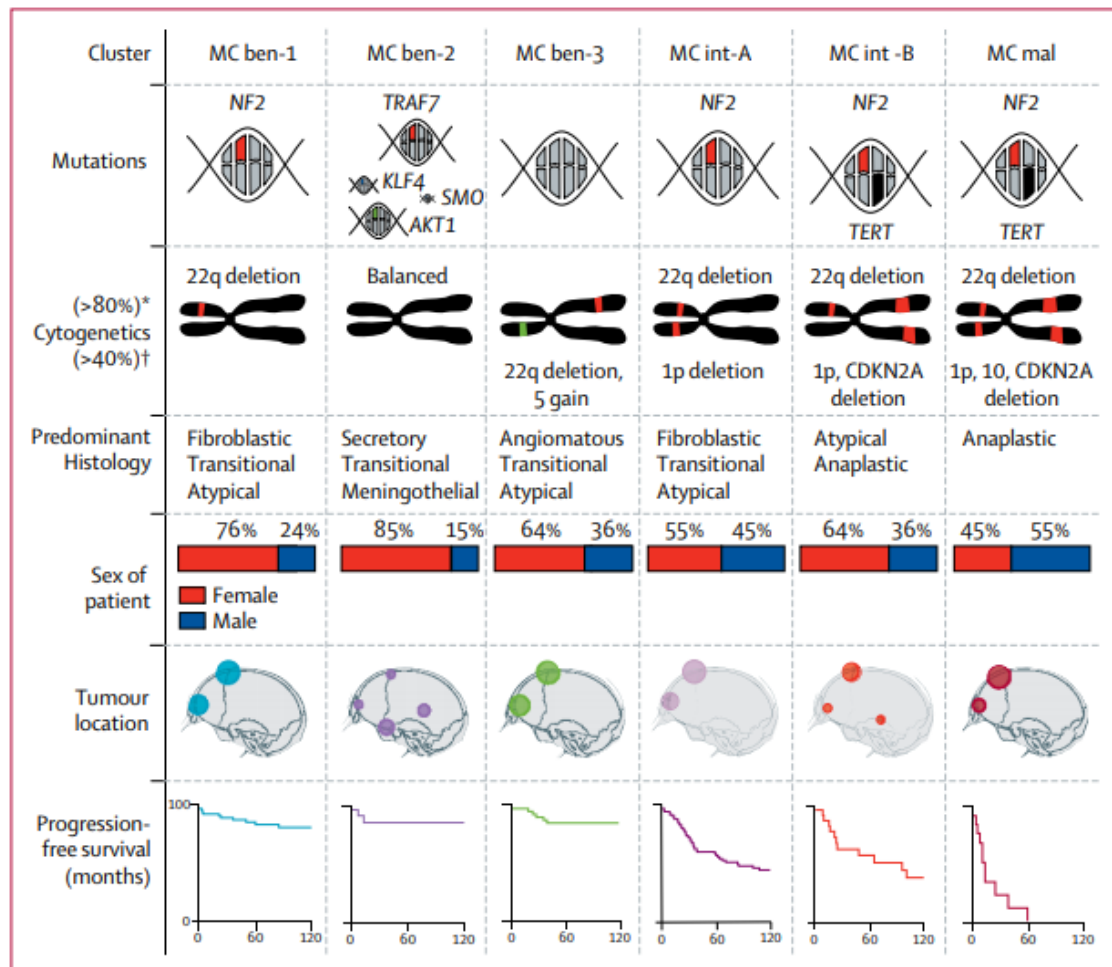
Profil transcriptomique

En dehors de l'augmentation des aberrations chromosomiques, le faible nombre de mutations somatiques spécifiques des méningiomes de grade II et III a poussé plusieurs équipes à rechercher des marqueurs transcriptomiques de la progression tumorale. Plusieurs études ont ainsi pu mettre en évidence le rôle du facteur de transcription FOXM1 dans la progression tumorale ((72), (78), (79)). La perte de la fonction répressive du complexe DREAM a également pu être associée aux cas de méningiomes agressifs, quel que soit leur grade histologique (79).

Profil épigénétique

À l'échelle individuelle, les gènes les plus différenciellement méthylés dans les méningiomes histologiquement agressifs sont *TIMP3* (Tissue inhibitor of metalloproteinase 3), *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), et *TP73* (tumor protein 73) qui sont hyperméthylés dans 10 % des cas. Dans un contexte où l'étude des signatures globales de méthylation a pu démontrer son utilité dans la classification des tumeurs cérébrales, plusieurs études indépendantes ont récemment révélé l'intérêt de sous-groupes de méthylation dans la classification des méningiomes à visée pronostique, les groupes de méthylation associés à un mauvais pronostic permettant de transcender la classification histologique, jugée imparfaite (80). Au total 6 classes de méthylation (MC) ont été identifiées dont 3 classes d'évolution "bénigne" (MC ben-1, MC ben-2 et MC ben-3), 2 classes de pronostic intermédiaire (MC int-A et MC int-B) et une classe maligne (MC mal) (figure 4). La grande majorité des méningiomes de grade I sont retrouvés dans les MC bénignes et les méningiomes de grade III prédominent dans la MC maligne. De manière intéressante, les grades II se retrouvent éparpillés dans les trois groupes, montrant l'hétérogénéité des méningiomes de grade II en termes d'agressivité. Cette observation souligne les limites du *grading* histologique, en particulier dans le groupe des méningiomes de grade II. Le principal écueil de ces études reste l'application de ces classes de méthylation en pratique clinique courante, en raison du coût des analyses et de leur caractère non accessible en routine dans la plupart des centres et non remboursée. La perte de la triméthylation de l'histone H3K27, moins coûteuse et disponible en immunohistochimie, a également démontré son important rôle pronostique péjoratif, mais n'est présente que dans une faible fraction des tumeurs (50).

Figure 4 : Vue schématique des 6 classes de méthylation des méningiomes et de leurs caractéristiques moléculaires et cliniques, d'après Sahm et coll. (80).



Mutations du promoteur de TERT

Le gène *TERT* (*Telomerase reverse transcriptase*) code pour la télomérase, dont le rôle est de maintenir la longueur des télomères. L'allongement des télomères est un mécanisme majeur impliqué dans l'immortalisation des cellules cancéreuses. Des mutations du promoteur de *TERT* sont détectées dans 6 % des méningiomes, de localisation variable (base du crâne ou convexité). Deux sites en particulier sont mutés, C228T et C250T, où a lieu la fixation des facteurs de transcription avec pour conséquence une surexpression du gène *TERT*, ce qui favorise le maintien de la longueur des télomères dans les cellules de méningiome.

Quatre-vingts pour cent des mutations de *TERT* surviennent en association avec des altérations de *NF2*. Les mutations du promoteur de *TERT* sont plus fréquentes dans les méningiomes de haut grade (grades II et III) et dans les méningiomes récidivants. Elles intéressent 6 % des méningiomes de grade II et 20 % des méningiomes de grade III. Dans les méningiomes de haut grade (II ou III), elles sont associées à un risque de récurrence plus élevé. Elles ont été rapportées aussi dans des méningiomes de grade I (1,7 %) et sont alors corrélées à une augmentation du risque de récurrence et à une transformation en grade plus élevé ((81), (29), (82)) (NP2). Dans l'étude de Sahm et coll. (63), la survie sans récurrence en cas de mutation de *TERT* est réduite à 10 mois contre 179 mois en l'absence de mutation. Les auteurs recommandent de tester les mutations du promoteur de *TERT* de manière systématique pour tout méningiome, quel que soit son grade, de faire l'analyse sur de multiples territoires en raison de l'hétérogénéité tumorale, et de la renouveler à chaque exérèse. Il n'y a pas encore de consensus international au sujet de ces recommandations. La mise en évidence de ces mutations semble particulièrement pertinente en cas de méningiome de grade II ou III pour adapter la surveillance et le traitement. La présence de mutation de *TERT* est un meilleur facteur prédictif de récurrence que le grade histologique. Elle doit inciter à une surveillance plus étroite et à considérer le méningiome comme agressif.

5.2.2. ANALYSES MOLECULAIRES POUVANT ETRE UTILES A VISEE THERANOSTIQUE

Parmi les mutations décrites dans les méningiomes, certaines sont de potentielles cibles de thérapies ciblées : les mutations de *SMO*, de *PI3KCA* et de *AKT1*. Ces mutations sont essentiellement rapportées dans les méningiomes de la base du crâne, qui bien qu'ils correspondent le plus souvent à des méningiomes de grade I, ont un risque de récurrence majoré en raison des difficultés à obtenir une exérèse complète dans cette localisation. La recherche de ces mutations pourrait être utile en cas de méningiome de la base du crâne récidivant non accessible à un traitement local. Elle serait alors à la demande de la RCP de neuro-oncologie.

5.2.3. ANALYSES MOLECULAIRES POUVANT ETRE UTILES A VISEE PRONOSTIQUE

Les méningiomes de grade II sont ceux pour lesquels il y a le plus de débats concernant l'attitude thérapeutique. C'est probablement dans ce groupe que les outils permettant de mieux prédire le risque de récurrence sont le plus utiles à ce jour.

Pour les méningiomes hors base du crâne, il est démontré que le risque de récurrence augmente avec le nombre d'anomalies chromosomiques quantitatives (CNV). Etant donné l'hétérogénéité des méningiomes de grade II en termes d'agressivité, la détermination du nombre de CNV peut être utile pour en préciser le risque évolutif. Il faut au préalable avoir éliminé le diagnostic de méningiome angiomateux (qui montre classiquement de multiples anomalies, sans caractère péjoratif). La grande majorité des méningiomes de grade II comportent au moins 2 CNV, le plus souvent 22q et 1p. Un méningiome de grade II avec > 3 CNV est à considérer comme à haut risque de récurrence (77) (NP1). Les meilleures techniques de détection sont les techniques pangénomiques, telles que la CGH-array ou la SNP-array, qui doivent être privilégiées (77). Elles peuvent détecter toutes les délétions (y compris la délétion *CDKN2A/2B*) ainsi que les gains chromosomiques et sont applicables en routine sur tissus fixés et inclus en paraffine. Néanmoins, elles ne sont pas accessibles à tous les centres. À défaut, des alternatives comme la FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*) pourraient être envisagées, mais sont moins performantes. Les anomalies minimales à rechercher seraient les pertes 1p, 6q, 14q, 22q (les plus fréquentes), la perte 9p (inclut le locus *CDKN2A* associé à un profil plus agressif). Les résultats sont à interpréter après avoir éliminé formellement un méningiome angiomateux qui est un méningiome de grade I classiquement associé à des anomalies chromosomiques multiples, sans caractère péjoratif (77). La recherche d'une polysomie 5, habituelle dans les méningiomes angiomateux, peut être recherchée en cas de doute (83) (NP4).

Les profils de CNV pourraient être recherchés à la demande de la RCP de neuro-oncologie en fonction de leurs éventuels impacts sur le choix des thérapies.

La recherche de mutation du promoteur de *TERT* peut aussi être utile pour préciser le risque évolutif des méningiomes de grade II.

Enfin, la détermination du méthylome afin de prédire le potentiel de récurrence des méningiomes trouvera probablement une place de choix dans l'avenir après équipement des plateformes françaises.

5.2.4. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Les principales anomalies moléculaires à visée pronostique ou théranostique sont répertoriées dans le tableau 2.

Tableau 2. Principales anomalies moléculaires à visée pronostique ou théranostique

Anomalies moléculaires	Rationnel	Indications	Technique
Mutations <i>SMO</i> <i>AKT1</i> <i>PI3KCA</i>	Potentielles cibles thérapeutiques dans les méningiomes de la base du crâne	Méningiomes de la base du crâne récidivants	Séquençage
Anomalies génomiques quantitatives (CNV)	CNV > 3 associé à un haut risque de récurrence	Méningiomes de grade II hors base du crâne	CGH ou SNP- array À défaut techniques ciblant au minimum 1p, 6q, 14q, 22q
Mutation du promoteur de hTERT	Associée à un risque plus élevé de récurrence	Méningiomes de grade II	Séquençage

L'utilité des marqueurs moléculaires et du méthylome dans les stratégies de stratification du risque reste encore à valider par de futures études (NP4).

Il faut rester attentif aux travaux concernant le méthylome qui n'ont pas encore d'intérêt thérapeutique/théranostique (NP4).

❖ **Recommandations**

En cas de suspicion de neurofibromatose de type 2, une consultation d'oncogénétique est recommandée (grade B).

En cas de neurofibromatose de type 2 (*NF2*), une surveillance est recommandée (accord d'experts).

Il n'est pas recommandé de réaliser de façon systématique la recherche des anomalies moléculaires. Elle doit être demandée par la RCP de neuro-oncologie en fonction de potentielles implications dans les décisions thérapeutiques (accord d'experts).

Il serait souhaitable de mettre en place une réflexion nationale pour organiser l'équité d'accès aux explorations théranostiques (accord d'experts).

La fiche actuelle de compte-rendu standardisé anatomopathologique et moléculaire (www.anocef.org) va faire l'objet d'une collaboration avec la direction de l'Observation, des sciences des données et de l'évaluation de l'INCa, qui travaille avec le CNpath et les sociétés savantes sur des modèles standardisés.

6. RADIOLOGIE

Le diagnostic radiologique de méningiome repose sur l'imagerie standard et ne pose pas de problème en pratique clinique courante.

Si l'aspect en imagerie est suffisamment robuste pour évoquer un diagnostic de méningiome (à tel point que certains sont traités sans confirmation histologique), l'établissement du grade ne peut actuellement être établi avec une sensibilité et une spécificité suffisante (NP4).

6.1. Critères radiologiques prédictifs des méningiomes de grades II-III

Depuis l'apparition de l'IRM à la fin des années 80, plusieurs études d'imagerie se sont donc focalisées sur les critères prédictifs du grade histologique. L'imagerie de diffusion avec analyse quantitative de l'ADC (coefficient de diffusion apparente) de la tumeur comme de son environnement pourrait permettre une discrimination sur le grade histologique (84) (NP4), certaines études ne retenant toutefois pas son intérêt (85) (NP4). De même, l'imagerie de perfusion de premier passage permet, par l'analyse combinée des index de perfusion tumoraux et péritumoraux, une meilleure discrimination (86) (NP4). Il convient de noter que les paramètres IRM, issus d'études sur des populations numériquement faibles, permettent par leur combinatoire d'augmenter la performance diagnostique globale de l'examen par résonance magnétique nucléaire. Par ailleurs, ces examens comprennent des séquences simples à acquérir dans tous les centres d'imagerie, sur des durées d'examen qui restent faibles, et dont les informations peuvent être traitées subséquentement. Suite aux études sur la perfusion et la spectroscopie ((84–86)), des scores prédictifs de la croissance des méningiomes ont été proposés, basés sur plusieurs critères radiologiques (taille, signal T2, calcification, œdème tumoral) sans que ces scores aient pu à l'heure actuelle être validés dans des cohortes indépendantes, ni corrélés avec le grade histologique (87) (NP4). Une méta-analyse a par ailleurs récemment *poolé* l'ensemble des études d'histoire naturelle des méningiomes en analyse volumétrique et montré qu'il n'existait aucune donnée bibliographique solide pour corrélérer la vitesse de croissance volumétrique des tumeurs avec le grade histologique (88) (NP4).

L'imagerie nucléaire a également été évaluée dans la prédiction du grade histologique. Plusieurs études ((89), (90)) ont notamment montré le rôle prédictif du ratio de fixation de la tumeur par rapport à la substance grise (TGR) avec un seuil de TGR > 1 pour différencier les méningiomes bénins des méningiomes atypiques (NP4). Ces deux études divergent toutefois sur la sensibilité de ce paramètre et d'autres études ont remis en cause la validité même du TGR (91) (NP4).

Plus récemment, les technologies d'apprentissage profond par réseaux de neurones ont également été appliquées à l'évaluation préopératoire du *grading* histologique des méningiomes (92) ou à la prédiction de la récurrence (93) sans que ces algorithmes aient pu être validés dans des cohortes indépendantes actuellement (NP4).

6.2. Suivi radiologique des méningiomes de grades II et III

Les méningiomes de grades II et III sont avant tout caractérisés par un taux de récurrence plus élevé et plus précoce que ceux de grade I. La question se pose donc en pratique clinique d'adapter la fréquence de suivi au grade histologique, en s'adaptant également à l'existence ou non d'un résidu postopératoire.

L'IRM est, en l'absence de contre-indication, l'examen de référence (NP4).

L'analyse d'une série de 29 patients atteints de méningiomes agressifs multi-opérés (11 grade II, 18 grade III) montre que dans cette sous-population très précise, le délai de progression tumorale est très court, de 3,7 mois en médiane, justifiant une surveillance rapprochée tous les 3 mois pour les grades III et les grades II en deuxième récurrence (53) (NP4). Le taux de croissance tumorale dans cette série était en moyenne de 10,4 cm³/an, à comparer au taux de 0,8 cm³/an habituellement observé dans les méningiomes de grade I de découverte fortuite (94) (NP4). Pour les méningiomes de grade II, une série de 70 patients opérés avec ou sans radiothérapie postopératoire a conduit à définir un volume plancher de 8,76 cm³ comme facteur de risque d'échec de traitement (95) (NP4). Ce volume correspond toutefois à une sphère de 2,5 cm de diamètre, résidu de taille conséquente rarement rencontré en pratique clinique, et donc peu utile pour guider l'établissement de recommandations.

Concernant la surveillance, il est évident que connaître l'histoire naturelle de la tumeur qui s'exprime principalement par sa vitesse de croissance est un élément essentiel dans la prise en charge, ce qui est admis depuis longtemps (96).

Les intervalles entre chaque contrôle morphologique n'obéissent à aucune règle établie. Chaque clinicien a ses propres délais et les adapte en fonction de la cinétique antérieure de croissance et du grade histologique du méningiome (NP4). Le groupe de travail estime qu'une évaluation radiologique peut être faite dans la période postopératoire immédiate et/ou à trois mois, puis de manière semestrielle, et, ensuite, adaptée au cas par cas.

L'obtention d'une mesure fiable et reproductible demeure un élément de première importance qui n'entre pas dans le champ de ce référentiel. En neuro-oncologie, différentes mesures sont effectuées (analyse du plus grand diamètre dans les trois plans de l'espace, extrapolation du volume à partir de ces données ou mesure directe du volume). En revanche, les données de la littérature sont très claires : une analyse volumétrique est la méthode de référence pour objectiver une croissance ou une décroissance au cours du temps (97) (NP4). Cette démarche, appliquée (ou qui devrait l'être) aux tumeurs gliales malignes (98), d'évolution imprévisible et aux métastases cérébrales ((99), (100)) est clairement défendue pour objectiver une croissance ou décroissance au cours du temps, pour l'étude des facteurs prédictifs de croissance, la compréhension de l'histoire naturelle de ces pathologies et l'évaluation de la réponse au traitement. Concernant les méningiomes, l'analyse volumétrique est vigoureusement défendue par le groupe de travail RANO avec des recommandations sur l'évaluation de la réponse au traitement pour les méningiomes (97). Plus récemment, il a été mis au point des méthodes de segmentation et de calcul automatique du volume des tumeurs permettant de diminuer la contrainte technique et de temps représentée par le calcul du volumique ((101), (102)). Ces méthodes sont basées sur des techniques d'apprentissage profond (*deep learning*, branche de l'intelligence artificielle basée sur les réseaux de neurones) ou sur des techniques à base de modèles déformables reposant sur un maillage. Malgré ces données, l'analyse volumétrique ne fait pas partie de la pratique courante en neuro-oncologie alors qu'il existe pourtant sur le marché un grand nombre de logiciels permettant de segmenter et de calculer le volume d'une lésion (103).

La raison de ce paradoxe vient du fait qu'une segmentation manuelle est, d'une part, fastidieuse et consommatrice de temps et, d'autre part, souffre d'un manque de reproductibilité inter-opérateur et inter-logiciel (104). Ainsi, les critères internationaux utilisés pour évaluer la réponse radiologique à un traitement antitumoral (critères RECIST et spécifiquement RANO pour les tumeurs cérébrales, actualisés en 2009 et 2010) respectivement, sont encore basés sur la mesure bidimensionnelle des tumeurs dans deux axes orthogonaux ((105), (106)) (NP1).

6.3. Conclusion des données de la littérature et recommandations

6.3.1. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE

L'imagerie préopératoire des méningiomes de grades II et III repose sur l'IRM standard en l'absence de contre-indication, aucune autre méthode d'imagerie diagnostique fiable et reproductible ne permettant actuellement l'évaluation préopératoire du diagnostic histologique des méningiomes (NP2).

L'IRM standard ne permet pas actuellement de définir avec une précision suffisante le grade histologique du méningiome (NP4).

Une analyse volumétrique semble intéressante mais difficile à pratiquer en routine (NP4).

6.3.2. RECOMMANDATIONS

L'IRM standard est recommandée pour réaliser l'imagerie préopératoire des méningiomes de grades II et III (grade B).

La réalisation des séquences rapides telles que la diffusion et la perfusion peut être proposée pour apporter une aide au diagnostic, selon le protocole décrit en encadré (accord d'experts).

Le suivi en postopératoire des patients atteints de méningiomes de grade II en récurrence et des patients atteints de méningiomes de grade III est recommandé avec une fréquence plus élevée, à discuter au cas par cas (accord d'experts).

Une analyse volumétrique est recommandée en particulier lors des essais cliniques (accord d'experts).

Protocole d'imagerie recommandé
T1W
Hypersignal lésionnel spontané ? (Remaniement hémorragique densité cellulaire élevée)
Anomalie de signal osseuse adjacente ?
T2W / séquences FLAIR
Remaniements kystiques intralésionnels
Œdème intra axial réactionnel, effet de masse
Diffusion
Index combiné ADC intra et périlésionnel
Séquence de perfusion de premier passage
Évaluation de l'index perfusionnel (rCBV) combiné intra/péritumoral
Effet de susceptibilité magnétique (sang/calcifcations)
T1 post gadolinium
Extension méningée/localisations multiples
Hétérogénéité tumorale
Perméabilité veineuse selon topographie

7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique est résumée dans les annexes 2 et 3.

7.1. Chirurgie

La chirurgie reste le principal traitement des méningiomes. La technique chirurgicale repose sur quelques principes communs à toutes les localisations tumorales :

- craniotomie centrée sur le méningiome exposant le plus largement possible la base d'insertion durale, au-delà de la prise de contraste, optimisée par la neuronavigation afin de mieux prendre en compte les éléments vasculaires de voisinage, d'usage courant pour la résection chirurgicale en neurochirurgie ;
- abord initial de la base d'insertion durale permettant une dévascularisation précoce de la tumeur lorsque c'est possible ;
- exérèse alternant un évidement central et un isolement progressif à la périphérie du plan de clivage avec le parenchyme adjacent permettant d'effondrer la tumeur sur elle-même tout en exposant et contrôlant la vascularisation sous-piale, retrait de la dure-mère d'insertion et de l'os envahi.

Comme dans toutes les bonnes pratiques de chirurgie de tumeurs cérébrales, l'opérateur doit adresser au laboratoire d'anatomopathologie des fragments représentatifs de la tumeur (et non altérés par la procédure chirurgicale) afin d'optimiser le diagnostic et le *grading* du méningiome (NP4) (cf. chapitre "Anatomie pathologique").

L'évaluation des résultats de la chirurgie des méningiomes de grade II est limitée d'une part par la refonte des critères diagnostiques WHO en 2007, avec une incidence de méningiomes atypiques actuellement 5 fois plus importantes que par le passé (20-35 % contre 5 %), et d'autre part par l'hétérogénéité des séries rétrospectives rapportées (23) (NP3).

7.1.1. MODALITES D'EXERERE DES MENINGIOMES DE GRADES II-III ET CLASSIFICATION LA PLUS ADAPTEE A LEUR EVALUATION

Dans la plupart des séries sur le pronostic des patients atteints de méningiomes, deux systèmes d'évaluation sont utilisés pour évaluer la qualité de la résection chirurgicale : la classification de Simpson fondée sur la résection de la base d'implantation durale et de l'extension osseuse (107) (NP3), et l'exérèse tumorale selon 4 niveaux (résection complète (> 95 % du volume), subtotale (50 à 95 % du volume), partielle (<50%) et biopsie simple). L'exérèse tumorale selon 4 niveaux est intéressante, mais il faut noter que les seuils varient selon les études, et certaines regroupent les grades 1 à 3 de Simpson en résection complète.

Pendant la décennie écoulée, l'intérêt pronostique de la classification de Simpson a été réévalué voire remis en cause par plusieurs publications, essentiellement dans les méningiomes de grade I. Dans les méningiomes de grades II et III, une seule étude a pu conclure à une absence de différence statistiquement significative sur la survie globale en fonction du degré de résection mais a pu montrer une différence significative dans la survie sans progression pour les grades II (Simpson 1 vs Simpson 2 vs Simpson 3/4) (108) (NP3).

Les autres études évaluant la chirurgie des méningiomes de grades II et III ont pour la plupart utilisé la classification en 4 niveaux. Dans leur méta-analyse, Sun et coll. relèvent l'intérêt d'une exérèse complète pour les méningiomes de grade II amenant à une meilleure survie sans progression à 5 ans (59 – 90 %) plutôt qu'une exérèse subtotale (30-70 %) (109) (NP4). Cette tendance est également retenue par Paldor et coll. (110) (NP4) et Hammouche et coll. (111) (NP4) avec une meilleure survie sans progression à 5 ans après exérèse complète plutôt qu'après exérèse subtotale. Ces résultats sont corroborés par ceux de Aizer et coll. (77) (NP4) qui affirment à partir de leur série que l'exérèse complète est associée à une meilleure survie globale à 5 ans comparée à l'exérèse subtotale pour les méningiomes de grade II (respectivement 91,3 % (IC 95 % : 86,2 %-94,5 %) et 78,2 % (IC 95 % : 70,0 %-84,3 %)) et de grade III (respectivement 64,5 % (95 % CI, 45,9 %-78,1 %) et 41,1 % (95 % CI, 17,9 %-63,1 %)). Ils avancent que l'exérèse complète est à l'origine d'une moindre mortalité quelle que soit la cause pour les méningiomes de grade II (HR : 0,39 ; IC 95 % : 0,23-0,67 ; p < 0,001) et de grade III (HR : 0,35 ; IC 95 % : 0,15-0,81 ; p < 0,01).

Néanmoins Sun et coll. nuancent l'objectif de la chirurgie d'exérèse en fonction de la localisation tumorale pouvant conduire à une morbidité chirurgicale majorée et introduisent le concept de *maximal safe resection* (1) (NP4). Ainsi, l'opportunité d'une exérèse subtotalaire selon une modalité moins agressive chez des patients sélectionnés est mise en avant. Ils fondent par ailleurs cette attitude sur le fait qu'ils n'arrivent pas à déterminer dans leur méta-analyse la supériorité de l'exérèse subtotalaire versus une biopsie dans ce cas. Cette nuance en référence au double système d'évaluation de la qualité de résection est précisée : l'intérêt d'une résection Simpson 1 plutôt que 2 ou 3 demeure controversé, avec des résultats clivants pour Hammouche et coll. (111), soulignés par ailleurs par Paldor et coll. (110) (NP4), en faveur d'une résection maximale, contrairement aux résultats d'Hardesty et coll. et d'Hasselid et coll. rapportant 85 % et 89 % de survie sans progression après respectivement une exérèse Simpson 1-2 ou 3-4 ((112), (113)) (NP4). Pour Sun et coll., il convient donc de définir un objectif chirurgical accessible et raisonnable : viser la résection la plus complète possible tout en évitant toute (sur-) morbidité chirurgicale (109) (NP4). Une étude illustre cette attitude sur une série de 28 patients atteints de méningiomes atypiques au niveau de la base du crâne : la qualité de la résection conserve un impact favorable sur la survie sans progression (exérèse complète : 71,4 % vs exérèse subtotalaire : 35,7 %, $p = 0,011$) (114) (NP4). Les auteurs relèvent des complications après résection de deux méningiomes pétro-clivaux et un sphénoïdal (respectivement paralysies faciales et hémiparésie), amenant à nuancer l'objectif chirurgical optimal de résection complète en fonction de la complication postopératoire attendue.

❖ Méningiomes de grade II

Pour les méningiomes de grade II, une exérèse chirurgicale de type Simpson 1 semble augmenter l'espérance de vie en comparaison des exérèses Simpson 2 et 3 (115) (NP4). Ce résultat est également rapporté dans la revue de la littérature de Choy et coll. (25) (NP4) qui cible une cohorte de 221 patients atteints de méningiomes choroïdes (grade II selon la classification OMS 2007) et conclut à l'importance d'une résection macroscopiquement complète comme principal facteur prédictif de contrôle local.

Une série de 60 méningiomes choroïdes montre des résultats en défaveur d'une résection partielle : une résection de grade Simpson 3 ou 4 était un facteur indépendant d'une survie sans progression plus courte ($p = 0,008$; HR 4,191, IC 95 % [1,443-12,168]) (24) (NP4).

Zhang et coll. distinguent, parmi les méningiomes de grade II, ceux à cellules claires (116). Les patients masculins de cette série ayant bénéficié d'une résection subtotalaire ou n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante en postopératoire ont un plus grand risque de récurrence. Les auteurs préconisent ainsi une chirurgie de type exérèse complète en première intention et mettent en avant l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante (NP4).

❖ Méningiomes de grade III

Dans le cas des méningiomes de grade III, la qualité de l'exérèse chirurgicale n'améliore la survie que modérément, sans différence statistiquement significative de survie entre les patients ayant bénéficié d'exérèses Simpson 1 et d'exérèses de grades plus élevés (115) (NP4). Dans l'étude de Sughrue et coll. portant sur 34 patients opérés d'un méningiome de grade III, la survie est même plus importante chez les patients ayant bénéficié d'une exérèse subtotalaire par rapport aux patients ayant bénéficié d'une exérèse complète (107 mois vs 50 mois ; $p = 0,035$) (117). Ce résultat se confirme également pour les chirurgies de la récurrence (77 vs 42 mois ; $p = 0,005$). Cette observation est, d'après les auteurs, indépendante du délai de radiothérapie postopératoire et du score de Karnofsky initial, suggérant que l'exérèse complète est associée chez ces patients à un risque plus élevé de morbidité postopératoire qui compromet la survie globale (NP4).

Dans l'étude de Fong et coll. ciblant une cohorte de patients atteints de méningiomes papillaires (grade III), la résection macroscopiquement complète (exérèse complète, 23 patients) s'accompagne de moins de récurrences comparée à la résection subtotalaire (exérèse subtotalaire, 6 patients) (118) (NP4). Par ailleurs les auteurs concluent que la radiothérapie adjuvante associée à une exérèse complète augmente la survie comparativement à l'exérèse complète seule. Ils précisent cette même tendance sur les résections subtotalaires. Sa portée en reste néanmoins limitée de par la rareté du sous type histologique et le faible effectif (29 patients) (NP4).

Dans une série de 43 méningiomes de grade III, pris en charge de 2002 à 2012 mais classés selon l'OMS 2007, excluant a priori les sous-types spécifiques (rhabdoïde et papillaire), une exérèse de type Simpson 1 ou 2 améliorerait la survie sans progression (119) (NP4). L'analyse multi variée faisait ressortir la qualité de l'exérèse, par ailleurs dépendante de la localisation, comme un facteur pronostique sur la survie sans progression mais pas sur la survie globale.

7.1.2. NOUVELLES TECHNOLOGIES CHIRURGICALES A MEME D'AMELIORER LA QUALITE D'EXERERE DES MENINGIOMES DE GRADES II ET III

Dans le but d'améliorer la qualité de l'exérèse chirurgicale et donc de limiter la récurrence, plusieurs innovations chirurgicales ont été introduites dans la décennie écoulée. La fluorescence peropératoire à l'instar de ce qui a été proposé pour la chirurgie des gliomes malins et la neurochirurgie vasculaire a fait l'objet d'un certain nombre d'études. Trois molécules ont été particulièrement étudiées : le 5ALA, la fluorescéine, et le vert d'indocyanine. Une revue récente de la littérature sur leur utilisation dans les méningiomes conclut toutefois qu'il n'existe pas actuellement de preuve que la fluorescence peropératoire améliore la qualité d'exérèse chirurgicale des méningiomes (120) (NP4).

7.1.3. MODALITES DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES RECIDIVES

La chirurgie des récurrences de méningiomes est plus délicate, avec des zones adhérentes, remaniées et une diminution de la visibilité du plan de clivage avec le parenchyme adjacent. Il existe alors un risque accru de complications postopératoires : ischémie, œdème et déficits neurologiques.

Cette chirurgie est toutefois la règle pour les méningiomes de grades II et III. Il a pu être montré dans une étude rétrospective que la chirurgie à la récurrence améliorait la survie (53 vs 25 mois ; $p = 0,02$) (117) (NP4). Il faut toutefois noter que, dans cette même étude, l'âge moyen des patients opérés à la récurrence était statistiquement moins élevé que dans le groupe des patients non opérés.

Dans leur revue de la littérature, Buttrick et coll. placent également la chirurgie comme l'option thérapeutique de première intention en cas de récurrence ou de progression du résidu tumoral (121) (NP4). Klinger et coll. rapportent également la chirurgie comme étant l'option thérapeutique privilégiée lors de la récurrence, le plus souvent associée à une radiothérapie adjuvante, dans leur série rétrospective (122) (NP4).

La question de l'objectif d'exérèse de cette chirurgie se pose toutefois à la récurrence. Dans une série de 938 méningiomes opérés dont 109 à la récurrence, il a pu être montré que dans ce sous-groupe, ni la classification de Simpson ni la classification en 4 niveaux d'exérèse n'étaient corrélées au risque de récurrence tumorale. Il existe donc des arguments, bien que faibles, pour ne pas réaliser une chirurgie plus agressive à la récurrence que lors de l'exérèse initiale (123) (NP4).

7.1.4. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

La chirurgie des méningiomes de grades II et III repose sur les mêmes systèmes de classification que la chirurgie des méningiomes de grade I (NP4).

L'exérèse chirurgicale doit être la plus complète possible, de type Simpson 1 et une résection complète reste l'objectif à atteindre sous réserve d'une sur-morbidité nulle liée aux gestes d'exérèse maximalistes (NP4).

Comme dans toutes les bonnes pratiques de chirurgie de tumeurs cérébrales, l'opérateur doit adresser au laboratoire d'anatomopathologie des fragments représentatifs de la tumeur et non altérés par la procédure chirurgicale afin d'optimiser le diagnostic et le *grading* du méningiome (NP4). La chirurgie reste la première option thérapeutique dans les récurrences de méningiomes de grade II et III, sans modifier les objectifs d'exérèse (NP4).

❖ Recommandations

La chirurgie des méningiomes de grades II et III repose sur les mêmes systèmes de classification que la chirurgie des méningiomes de grade I (accord d'experts).

Il est recommandé de réaliser pour un méningiome de grade II et III une exérèse la plus complète possible (Simpson 1/résection complète), sans compromettre l'avenir fonctionnel du patient, selon les standards actuels de techniques chirurgicales (accord d'experts).

Une chirurgie d'exérèse maximale est recommandée en première intention à la récurrence des méningiomes de grades II et III (accord d'experts).

Comme dans toutes les bonnes pratiques de chirurgie de tumeurs cérébrales, l'opérateur doit adresser au laboratoire d'anatomopathologie des fragments représentatifs de la tumeur et non altérés par la procédure chirurgicale afin d'optimiser le diagnostic et le *grading* du méningiome (accord d'experts).

7.2. Radiothérapie conformationnelle normofractionnée, radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

Les modalités principales d'irradiation utilisées dans la prise en charge des méningiomes de grades II et III sont la radiothérapie conformationnelle (avec ou sans modulation d'intensité) et la radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie ou radiothérapie hypofractionnée) ((109), (124)). La proposition de recommandations pour la prise en charge en radiothérapie des méningiomes de grades II et III se heurte à plusieurs limites, d'une part l'évolution des critères histologiques qui rend difficile l'analyse rétrospective des séries antérieures à la classification de 2000, d'autre part le faible niveau de preuve des études publiées dans cette situation clinique (séries rétrospectives, faibles effectifs, hétérogénéité des patients inclus en terme de localisation tumorale, de qualité d'exérèse chirurgicale, de délai entre exérèse et radiothérapie, et du protocole de radiothérapie).

La radiochirurgie est définie par une irradiation en dose unique dans un espace déterminé par un système de coordonnées (espace stéréotaxique). Parallèlement à la radiochirurgie, des techniques de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée se sont développées, permettant le traitement de lésions de plus gros volumes ou au contact de structures à risque. L'intérêt majeur des techniques stéréotaxiques réside dans leur caractère focal avec une très bonne conformité et un gradient de dose élevé. Comme pour la radiothérapie, la proposition de recommandations pour la radiochirurgie se heurte au faible niveau de preuve des études publiées, uniquement rétrospectives, monocentriques, de faible effectif, hétérogènes quant à la localisation tumorale, à la qualité d'exérèse, au délai entre exérèse et irradiation, et à la procédure.

7.2.1. INDICATIONS D'IRRADIATION POSTOPÉRATOIRE

❖ Radiothérapie conformationnelle normofractionnée

Le rôle de la radiothérapie postopératoire dans la prise en charge des méningiomes de grade II demeure un sujet à controverse. Cela tient d'une part à l'évolution des critères histologiques qui rend difficile l'analyse rétrospective des séries antérieures à la classification de 2000, d'autre part au faible niveau de preuve des études publiées (125).

Concernant la place de la radiothérapie adjuvante après exérèse complète des méningiomes de grade II, les données de la littérature sont contradictoires. Trois études rétrospectives ont montré une absence de bénéfice sur la survie sans progression et globale ((126), (127), (128)) (NP4). De la même façon, une série rétrospective incluant 2 514 patients a montré l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale (129) (NP4). Dans une revue de la littérature incluant 757 patients, Hasan et coll. concluaient à l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale et sur la survie sans progression (130) (NP4). En revanche, Aizer et coll. et Komotar et coll. ont rapporté, dans des études rétrospectives, une diminution du taux de récurrence, sans augmentation de la survie globale ((131), (132)) (NP4). Piscevic et coll. et Bagshaw et coll. dans des études rétrospectives incluant respectivement 75 et 59 patients rapportaient quant à eux une augmentation significative de la survie globale et de la survie sans progression en cas de radiothérapie adjuvante après exérèse complète ((133), (134)) (NP4).

Dans une étude non randomisée de phase II et observationnelle de l'EORTC, les patients présentant un méningiome de grade II et III étaient traités selon le grade de l'OMS et la qualité de l'exérèse. Les exérèses Simpson 1 à 3 étaient regroupées et considérées comme complètes, avec une hypothèse de survie sans récurrence à 3 ans de plus de 70 % après une radiothérapie normofractionnée à la dose de 60 Gy. Au total 78 patients ont été inclus de 2008 à 2013, et la publication rapporte les résultats chez les 56 patients présentant un méningiome de grade II avec une exérèse de grade 1 à 3. L'âge médian était de 54 ans ; la dose médiane délivrée était de 60 Gy en 30 séances, avec des techniques de radiothérapie conformationnelle avec (50 %) ou sans (46,4 %) modulation d'intensité. Avec un suivi médian de 5,1 ans, la survie sans récurrence et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 88,7 % (IC 95 % : 76,5-94,8), et 98,2 % (IC 95 % = 87,6-99,7). Le taux de symptômes tardifs de grade III ou plus était de 14,3 % ; six événements ont été reliés à la radiothérapie (135) (NP3).

Un autre groupe collaborateur (RTOG) a publié une étude prospective concernant les patients présentant un méningiome de grade II. L'essai NRG 0539 a évalué la survie sans progression à ans des patients de risque intermédiaire (grade II de l'OMS après exérèse Simpson grade 1 à 3, grade I en récurrence quelle que soit la qualité de l'exérèse). Le volume cible était le lit tumoral et toute lésion nodulaire avec des marges minimale et maximales de 8 et 15 mm respectivement. La dose était de 54 Gy selon un schéma normofractionné délivrée avec des techniques de radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité. Parmi les 52 patients inclus de 2009 à 2012 et ayant reçu le traitement établi dans le protocole, à savoir une radiothérapie conformationnelle normofractionnée avec modulation d'intensité pour 44 patients et sans pour 8 patients respectivement, 48 étaient analysables pour la survie sans récurrence. La survie sans récurrence et la survie globale étaient respectivement de 93,8 % et 96 % à 3 ans. Trente-six et 16 patients présentaient un méningiome de grade II *de novo* et une récurrence de méningiome de grade I respectivement. Le pronostic n'était pas significativement différent entre ces deux groupes ($p = 0,52$, HR = 0,56, 95 % IC = 0,09-3,35) mais les effectifs étaient faibles. Treize (25,5 %) et 7 (13,7 %) patients ont présenté des complications tardives de grades II et I respectivement ; aucune complication de grade III n'a été rapportée, en faveur de l'utilisation de la radiothérapie avec modulation d'intensité selon les auteurs Rogers et coll. (136) (NP3). Ces deux essais prospectifs rapportent des taux élevés de survie sans récurrence après exérèse de type Simpson 1 à 3, suivie d'une radiothérapie pour un méningiome de grade II, mais ne comportaient pas de groupe comparateur, et ne permettent pas de confirmer cette indication avec le niveau de preuve le plus élevé (NP3).

Dans une méta-analyse incluant 43 études, Delgado-Lopez et Corrales-Garcia ont conclu que la place de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II après exérèse complète restait controversée, avec peu d'études rapportant un gain de survie ou de survie sans récurrence. Selon les auteurs, une surveillance rapprochée peut être discutée dans cette indication, d'autant plus s'il s'agit de patients à risque de complications post-radiothérapie (patients âgés, co-morbidités, proximité d'organes à risque...) (124) (NP3).

Une étude multicentrique prospective randomisée EORTC 1308 comparant une radiothérapie adjuvante (60 Gy en 30 séances) à une surveillance après résection complète (Simpson 1 à 3) est actuellement en cours (https://www.eortc.org/research_field/clinical-detail/1308/) (137). Dans cette étude, seuls les scores Simpson 4 et 5 sont considérés en résection incomplète alors qu'habituellement dans la littérature les Simpson 3 à 5 sont considérés en résection incomplète. L'objectif principal est la survie sans récurrence.

Concernant la place de la radiothérapie adjuvante après exérèse incomplète des méningiomes de grade II, les 3 plus grandes séries rétrospectives publiées incluant respectivement 114, 79 et 46 patients concluaient à l'absence de bénéfice sur la survie sans récurrence et globale, en comparaison à une surveillance initiale ((138), (111), (127)) (NP4). Néanmoins les auteurs nuançaient leur conclusion en indiquant un biais important de sélection, les patients adressés pour une radiothérapie postopératoire présentant des tumeurs plus agressives et une qualité d'exérèse moindre (138). En revanche, Wang et coll., Choi et coll. et Piscevic et coll. ont montré un bénéfice significatif de la radiothérapie adjuvante en cas d'exérèse subtotale sur la survie sans récurrence et sur la survie globale ((133), (139), (140), (129)) (NP4). De la même façon, dans une méta-analyse incluant 757 patients provenant de 14 études rétrospectives, Hasan et coll. rapportaient une augmentation significative de la survie sans récurrence à 5 ans, en comparaison à une surveillance initiale (73 % vs 62 %, $p < 0,005$), sans augmentation de la survie globale. Les auteurs rapportaient également une augmentation de 8 mois du délai moyen avant récurrence (130) (NP4). Delgado-Lopez et Corrales-Garcia concluaient dans leur revue de la littérature à un bénéfice de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II après exérèse incomplète (124) (NP3).

Concernant la place de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des méningiomes de grade III, seule une étude rétrospective n'a montré aucun bénéfice de la radiothérapie adjuvante quelle que soit la qualité de l'exérèse chirurgicale (141) (NP4). Néanmoins, dans cette étude rétrospective, de nombreux facteurs confondants compliquent l'analyse des données (type d'irradiation, délai, qualités de l'exérèse...). Aussi, la plupart des auteurs de séries rétrospectives s'accordent sur l'intérêt de la radiothérapie conformationnelle normofractionnée précoce sur la survie globale ((106), (120)) (NP4) et la survie sans progression ((131), (140), (141)) (NP4). Les mêmes conclusions sont rapportées dans la revue de la littérature de Delgado-Lopez et Corrales-Garcia (124) (NP3).

❖ Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

Concernant l'intérêt d'une irradiation adjuvante dans la prise en charge des méningiomes de grade II suite à une exérèse complète (Simpson 1 et 2), Hardesty et coll. et Liu et coll. n'ont montré aucun bénéfice de la radiochirurgie adjuvante en comparaison à la surveillance simple ((92), (117)) (NP4).

Concernant la prise en charge en cas d'exérèse partielle, alors que Harris et coll. et Cho et coll. rapportent un meilleur contrôle local en cas de traitement précoce sur les résidus de méningiomes de grade II ((144), (145)) (NP4), Sun et coll. ne rapportent aucune différence de contrôle entre les patients traités en postopératoire immédiat et ceux traités à la récurrence (146) (NP4). Dans une revue systématique, Lagman et coll. rapportent un bénéfice de la radiochirurgie adjuvante en cas d'exérèse partielle. Néanmoins la qualité de cette étude est très faible, les résultats ayant été calculés en moyennant les résultats des articles publiés, sans prise en compte des effectifs respectifs, et la période d'étude très longue, de 1979 à 2016. Aucune comparaison avec la radiothérapie conformationnelle normofractionnée n'est disponible (147) (NP4).

7.2.2. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

La littérature ne permet pas de conclure quant à la place de la radiothérapie conformationnelle normofractionnée adjuvante en cas d'exérèse chirurgicale complète des méningiomes de grade II (NP3).

La radiothérapie conformationnelle normofractionnée semble montrer une augmentation de la survie sans récurrence après exérèse incomplète des méningiomes de grade II (NP3).

La radiothérapie conformationnelle a une place mieux définie dans la prise en charge des méningiomes de grade III, pour lesquels elle est proposée en postopératoire quel que soit le degré d'exérèse (NP3).

Les données de la littérature sur l'utilisation de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont plus rares que celles concernant la radiothérapie conformationnelle normofractionnée (NP4). En effet, si la plupart des données sont rétrospectives, celles concernant la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont beaucoup moins nombreuses, et le suivi plus court.

❖ Recommandations

Pour les méningiomes de grade II après exérèse complète, une radiothérapie conformationnelle normofractionnée adjuvante doit être discutée, au cas par cas, en RCP (grade C).

Pour les méningiomes de grade II après exérèse incomplète, une radiothérapie conformationnelle normofractionnée postopératoire est recommandée (grade C).

Pour les méningiomes de grade III, et quel que soit le statut de l'exérèse, une radiothérapie conformationnelle normofractionnée postopératoire est recommandée (grade C).

La place de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des méningiomes de grades II et III ne peut faire l'objet d'une recommandation, du fait des données limitées disponibles à ce jour et doit être discutée au cas par cas en RCP (accord d'experts).

7.2.3. MODALITES D'IRRADIATION DECRITES DANS LA LITTERATURE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

❖ Radiothérapie conformationnelle normofractionnée

Concernant la prise en charge des méningiomes de grade II, les protocoles les plus employés dans la littérature utilisent des doses de 54 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy ((125), (132)). Aucune donnée ne permet à ce jour de définir la dose d'irradiation optimale. Dans une étude rétrospective Wang et coll. n'ont pas mis en évidence de différence significative de survie globale et de survie sans progression entre les patients recevant une dose > 54Gy et ceux recevant une dose < 54 Gy (148) (NP4).

Dans une revue de la littérature en 2014, Kaur et coll. rapportaient une survie sans progression locale médiane à 5 ans de 54,2 % (38-100 %), et une survie globale à 5 ans de 67,5 % (51-100 %) (125) (NP4). Les facteurs pronostiques de contrôle tumoral les plus fréquemment rapportés sont la qualité de l'exérèse tumorale ((87),

(103), (108), (115)), le volume tumoral (140), la localisation tumorale (140), l'envahissement du parenchyme cérébral (146), la présence de nécrose au sein de la tumeur (146), l'âge > 60 ans (138) et un index Ki-67 élevé ((115), (126)). Pour les méningiomes de grade III, la survie sans progression locale médiane à 5 ans était de 48 % (29-80 %), et la survie globale à 5 ans de 55,6 % (27-80,8 %) (125) (NP4). Le meilleur contrôle à long terme était obtenu avec une dose de 60 Gy (125) (NP4).

❖ Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

Comme pour la radiothérapie, la difficulté d'analyse repose sur le faible niveau de preuve des études publiées (séries rétrospectives, très faibles effectifs, hétérogénéité des patients inclus en termes de localisation tumorale, de qualité d'exérèse chirurgicale, de délai entre exérèse et radiochirurgie).

Deux systèmes de contention sont utilisés pour les traitements en radiochirurgie : soit une fixation à l'aide d'un cadre à prise osseuse (cadre de stéréotaxie de Leksell) pour la radiochirurgie Gammaknife ou LINAC, soit une contention par masque thermoformé pour la radiochirurgie Cyberknife, LINAC ou Gammaknife. La plupart des séries publiées en radiochirurgie utilisent la technologie Gammaknife. Classiquement les traitements par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont effectués à l'aide d'un masque thermoformé.

Une imagerie multimodale incluant une IRM en séquence 3D T1-gadolinium, généralement associée à une séquence écho de gradient à haute résolution en coupes fines sans et avec injection (ex : CISS ou FIESTA) pour les lésions situées au niveau des citernes au contact des nerfs crâniens est utilisée pour le planning d'irradiation ((150), (151)). Un scanner doit être également réalisé avec un recalage des images stéréotaxiques afin de s'affranchir de la distorsion de l'IRM.

La plupart des études en radiochirurgie rapportent des doses marginales moyennes de 14 Gy à 20 Gy à l'isodose 40 % à 60 % pour les méningiomes de grade II et 16 Gy à 22 Gy pour ceux de grade III (152). Les doses prescrites en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sont habituellement de 20 Gy à 30 Gy à l'isodose 80 % en 3 fractions et de 25 Gy à 40 Gy à l'isodose 80 % en 5 fractions ou plus ((153), (154), (155)). La définition du volume tumoral varie selon les études. Alors que certains auteurs incluent dans le volume cible les méninges adjacentes à l'insertion tumorale ou « queue de comète », Bulthuis et coll. n'ont pas montré d'augmentation du risque de progression locale en l'absence d'inclusion de la « queue de comète » dans le volume d'irradiation (156) (NP4).

Le contrôle tumoral est défini comme une stabilité ou réduction du volume tumoral au cours du suivi (150). Une récurrence locale est définie par une progression tumorale au sein du volume irradié (157). Pour les méningiomes de grade II, le taux de contrôle local rapporté dans la littérature varie de 45,5 % à 85,7 % et la survie sans progression locale à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans respectivement de 74,0 % à 95,7 %, 39,0 % à 83,5 %, 36,0 % à 88,0 %, et 16,0 % à 85,0 % ((108), (127–129), (133–141)) (NP4). Pour les méningiomes de grade III, le taux de contrôle local rapporté dans la littérature varie de 21,0 % à 66,7 % et la survie sans progression locale à 1 an, 2 ans, et 3 ans respectivement de 35 % à 76,2 %, 10 % à 25,4 %, et 0 % à 57 % ((127), (142), (151), (152), (156), (160), (161)) (NP4).

Les facteurs de bon pronostic rapportés sont : l'âge du patient (< 50-60 ans) ((122), (123), (127), (131), (135), (141)), son état général (score de Karnofsky > 90) (165), le sexe féminin ((127), (143)), la dose marginale d'irradiation (> 14 Gy en dose unique) ((121), (122), (127), (134), (136), (137)), la qualité du planning (index de conformité) (157). Les facteurs de mauvais pronostic les plus fréquemment rapportés sont un antécédent de méningiome de grade I (167), l'envahissement osseux (167), le sous-type histologique (méningiomes chordoïdes, à cellules claires) (139), le nombre de chirurgies d'exérèse précédemment réalisées ((120), (123)) le volume tumoral (> 10-14,6 cm³) ((88), (102–104), (106), (107)), la présence de nécrose tumorale et d'atypies cytonucléaires (13), le nombre de mitoses (> 8/10 champs), le taux de prolifération (MIB-1 > 8 %) (162) et un traitement antérieur par radiothérapie ((88–90), (92), (100), (102), (106–109)). La puissance de ces études étant limitée (analyses essentiellement univariées), le niveau de preuve de ces facteurs pronostiques est très faible (NP4).

Quelle que soit la technique (radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée), le report des doses selon les recommandations de l'ICRU 91 est conseillé (171) (NP2).

7.2.4. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Pour la radiothérapie conformationnelle normofractionnée, la survie locale sans progression est supérieure pour les méningiomes de grade II vs grade III (NP4). Les facteurs pronostiques les plus fréquemment rapportés concernent l'agressivité clinique ou anatomopathologique de la lésion, la qualité d'exérèse, et la dose de radiothérapie (NP4). La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée n'a été décrite que dans quelques séries, pour les lésions plus volumineuses ou à proximité des voies optiques. Les doses d'irradiation varient de 20 Gy à 30 Gy à l'isodose 80 % en 3 fractions et de 25 Gy à 40 Gy à l'isodose 80 % en 5 fractions ou plus. Les données sont limitées et la littérature ne permet pas de déterminer un volume et une dose optimale (NP4).

Le niveau de preuve des modalités d'utilisation de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée est très faible. Les données sont limitées et la littérature ne permet pas d'en déterminer les indications ni les modalités de réalisation optimales (NP4).

Aucune étude n'a comparé l'efficacité de la radiochirurgie versus radiothérapie fractionnée ou hypofractionnée, ou de la radiochirurgie versus la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée dans la prise en charge des méningiomes de grades II ou III et le niveau de preuve est très faible (NP4). Pour les méningiomes de grade II, une dose marginale d'irradiation (isodose de prescription 50 %) en dose unique de 14 Gy à 16 Gy est décrite (NP4).

Pour les méningiomes de grade III, une dose marginale (isodose de prescription 50 %) en dose unique de 14 Gy à 18 Gy est décrite (NP4).

Le report des doses selon les recommandations de l'ICRU 91 quelle que soit la technique (radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée) est conseillé (NP2).

❖ Recommandations

Pour les méningiomes de grade II, une dose de 54-60 Gy en radiothérapie conformationnelle normofractionnée est recommandée (grade C).

Pour les méningiomes de grade III, une dose de 60 Gy est recommandée en fractions de 1,8 à 2 Gy sur 5 à 7 semaines (grade C).

Le volume cible comprend la maladie macroscopique si présente, le lit opératoire et une marge de 1 à 2 cm pour la prise en compte de la maladie microscopique méningée. Les marges peuvent être asymétriques, plus importantes au niveau des extensions méningées, de l'éventuel envahissement osseux et moins important au niveau cérébral. Une marge infra centimétrique peut être utilisée pour les méningiomes de grade II (grade C).

Une technique permettant la meilleure épargne cérébrale (modulation d'intensité, arc thérapie dynamique ou autres si le gain dosimétrique est important) est recommandée (grade C).

7.2.5. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

❖ Radiothérapie conformationnelle

Dans la littérature, les complications de la radiothérapie les plus fréquemment rapportées sont : une radionécrose (0,1-23,2 %) (125), une alopecie (4,2 %) (125), une asthénie, des vertiges, un érythème cutané (133), une dégradation visuelle, une atteinte cognitive (1,7-4,2 %) ((104), (112)), un œdème périlésionnel (133), un hypopituitarisme (jusqu'à 50 % à 10 ans) (125), et des crises d'épilepsie induites (8,3 %) (125), avec un risque de toxicité globale allant de 3,4 à 16,7 % (125). Mais ces données proviennent de séries, dont certaines sont anciennes, ayant utilisé des techniques maintenant obsolètes ((125), (130)) (NP4).

❖ Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

Les limites de la radiochirurgie classiquement retenues sont le volume tumoral (> 10 cm³) ou plus grand diamètre (< 3 cm) et la dose aux voies optiques (< 8 Gy) ((172), (150)). Le risque principal lié au traitement par radiochirurgie est l'œdème radio-induit. Celui-ci varie selon les séries de 3,5 % à 8,6 % ((127), (134), (135), (150)). Ce risque est majoré en cas de volume tumoral > 8-10 cm³ (172), d'œdème sur l'imagerie prétraitement, de dose

marginale d'irradiation > 16 Gy, pour les tumeurs de la convexité et de l'étage antérieur et chez les patients âgés de plus de 60 ans ((174), (170)). Un traitement par corticoïdes ne sera instauré qu'en cas d'œdème symptomatique. Ce risque est plus important pour les traitements par radiochirurgie qu'en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (175). Concernant les autres complications, Wang et coll. ont rapporté un risque d'épilepsie séquellaire de 6,5 % et de radionécrose de 11,1 % (176) et Hanakita et coll., un taux de neuropathies trigéminées induites de 4,5 % (165). Ce risque était majoré en cas de dose d'irradiation marginale supérieure à 18 Gy (165).

7.2.6. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Les complications les plus fréquentes avec la radiothérapie conformationnelle normofractionnée sont l'asthénie et l'œdème radio-induit (NP4). Le risque de leuco-encéphalopathie reste faible (NP4). Les doses et les toxicités de cette technique de radiothérapie rapportées dans les études qui permettraient de discuter le bénéfice/risque sont anciennes (techniques obsolètes) (NP4).

Les complications les plus fréquentes en radiochirurgie sont l'œdème radio-induit et le risque d'épilepsie. Ces risques sont majorés pour des doses d'irradiation marginale supérieure à 16-18 Gy et de volume > 10 cm³ (NP4). La dose marginale d'irradiation en dose unique (isodose de prescription 50 %) doit être inférieure à 18 Gy afin de limiter la toxicité.

Les risques de complications sont réduits en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée en particulier pour les lésions de plus grand volume (NP4).

❖ Recommandations

Aucun traitement médicamenteux prophylactique des complications de la radiothérapie, comme la corticothérapie, n'est recommandé suite à une irradiation, quelle que soit la technique (grade C).

7.2.7. PLACE DES AUTRES TECHNIQUES D'IRRADIATION (CURIETHERAPIE, PROTONTHERAPIE, CARBONETHERAPIE...) DANS LA PRISE EN CHARGE DES MENINGIOMES DE GRADES II ET III

Concernant la curiethérapie, Magill et coll. ont rapporté dans une étude rétrospective incluant 42 patients une survie médiane de 3,5 ans (taux de survie à 2 et 5 de 87 % et 39 %) et de 2,3 ans (taux de survie à 2 et 5 de 52 % et 32 %) pour les patients atteints de méningiomes de grades II et III, respectivement (177). Le taux de complications est relativement élevé avec 19 % de radionécroses, 14,2 % de défaut de cicatrisation nécessitant une reprise chirurgicale, 7,1 % d'infection de cicatrice et 4,7 % de pseudoméningocèle (NP4).

Deux revues de la littérature récentes ont évalué l'intérêt de la protonthérapie et de la carbonethérapie dans la prise en charge des méningiomes de grades II et III ((178), (179)) analysant respectivement 8 et 5 études (180–187). Les auteurs concluaient à l'intérêt de ces techniques avec un contrôle tumoral de 59,6 % et de 46,7 %-86 % à 5 ans ((178), (179)). De plus, les auteurs concluaient à une faible toxicité précoce et à long terme de ces techniques par rapport à la radiothérapie conformationnelle normofractionnée. Néanmoins, les études incluses dans ces revues restent de faible effectif avec un suivi relativement court. L'intérêt de ces techniques est à évaluer dans des séries de plus grande ampleur (NP4).

7.2.8. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Il existe à ce jour peu de données permettant de définir la place des techniques d'irradiation alternatives (curiethérapie, protonthérapie, carbonethérapie, ...) dans la prise en charge des méningiomes de grades II et III (NP4).

❖ Recommandations

Le recours à la curiethérapie et carbonothérapie n'est pas recommandé en première intention (accord d'experts).

Le recours aux techniques de protonthérapie et carbonothérapie pourra être discuté au cas par cas en RCP en cas de non-respect des contraintes dosimétriques avec les autres techniques et devra, autant que faire se peut, faire l'objet d'une inclusion dans un essai clinique prospectif (accord d'experts).

7.3. Traitements systémiques

Il existe un réel besoin de stratégie thérapeutique dans cette population tel que cela a été observé lors de l'essai EORTC 1320, qui a recruté 90 patients en 2 ans (188). Les traitements systémiques pour la prise en charge des méningiomes récidivants non accessibles à un traitement focal par chirurgie ou radiothérapie reposent sur des descriptions de cohortes rétrospectives de patients ou de rares études prospectives. Plusieurs limites rendent l'interprétation difficile du fait des faibles effectifs et de nombreux biais avec notamment l'inclusion de méningiomes de grades OMS différents dans les mêmes cohortes. De plus, les critères de classification OMS des méningiomes ont évolué, la définition de la progression après chirurgie et/ou radiothérapie, l'utilisation de critères d'évaluation non homogènes, l'inclusion de patients à différents stades de l'évolution de leur maladie multi-traitée, complexifient l'interprétation des études (189).

Peu de données sur la survie globale sont disponibles. Lors de l'analyse intermédiaire réalisée par le groupe RANO, les méningiomes de grade I récidivant après chirurgie et radiothérapie et recevant un traitement systémique avaient un pronostic sombre, avec une survie sans progression à 6 mois allant de 0 % à 67 % selon les traitements utilisés (189).

L'activité des traitements systémiques utilisés pour le traitement des méningiomes de grade II récidivant est également incertaine.

Des critères d'évaluation tumorale ont été proposés par le groupe RANO (189). L'analyse de la littérature leur a permis de constater que le critère d'efficacité le plus souvent cité correspondait à la survie sans progression à 6 mois (189). Ainsi, le pourcentage de survie sans progression à 6 mois dans les différentes séries est estimé entre 26 et 29 % pour les méningiomes. Selon ces chiffres, un agent pourra être considéré comme efficace si le taux de survie à 6 mois est supérieur à 50 % pour les grades I et supérieur à 35 % pour les grades II et III (189) (NP4) (tableau 3). L'intérêt de la survie sans progression à 6 mois seule, ou combinée à la réponse radiologique a été confirmé comme critère de jugement pour l'évaluation des approches pharmacologiques des méningiomes résistants multi-traités (190) (NP4).

Tableau 3. Taux de survie sans progression à 6 mois déterminant l'intérêt d'un agent systémique dans la prise en charge des méningiomes récidivants ou évolutifs - Adapté de Kaley et coll. (189)

Survie sans progression (SSP) à 6 mois	Méningiome grade I	Méningiome grades II et III
Taux de référence	29 %	26 %
Taux signant un intérêt probable de la molécule	> 50 %	> 35 %

Différents agents ont été étudiés : les cytostatiques (hydroxyurée (HU), témozolomide, irinotécan, combinaison de cyclophosphamide + adriamycine + vincristine, trabectedine), l'immunothérapie (interféron alpha), l'hormonothérapie (tamoxifène, mifépristone (RU-486), acétate de mégestrol, acétate de médroxy-progestérone), les analogues de la somatostatine, les thérapies ciblées (erlotinib, géfitinib, sunitinib, valatinib, imatinib, bévacizumab).

Le tableau 4 résume l'ensemble des études, avec niveaux de preuve pour chaque molécule. Les deux seuls essais randomisés disponibles permettent d'affirmer avec un niveau de preuve suffisant que le traitement à l'étude ne peut être recommandé ((191), (188)) (NP2).

7.3.1. CHIMIOThERAPIE

❖ Hydroxyurée

L'hydroxyurée a été étudiée dans plusieurs cohortes de patients avec un méningiome récidivant ((192), (193), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201)). Avec cet agent, le taux de réponse radiologique est faible, voire nul. Une stabilité de la maladie peut être néanmoins obtenue (195). La survie sans progression à 6 mois est rarement rapportée dans les études. Dans une cohorte de 60 méningiomes initialement de grade I et récidivant, la survie sans progression à 6 mois était de 10 % (202). Dans une autre cohorte de 25 méningiomes de grades II ou III, la survie sans progression à 6 mois était de 3 % (201). Les médianes de survie sans progression dans les différentes séries varient de 13 mois à 77 mois, tous grades OMS confondus, de 4 à 90 mois pour les méningiomes de grade I et de 2 à 45 mois pour les grades II/III ((195), (196), (200), (202), (201)).

Dans les différentes cohortes, l'HU était globalement bien tolérée, avec principalement des toxicités hématologiques (anémie, lymphopénie, thrombopénie) ou une fatigue. Des arrêts précoces ont été rapportés mais restent rares.

L'HU a également été évaluée dans une cohorte de 21 patients avec méningiomes récidivant ou progressif traités par irradiation (55,8-59,4 Gy) et HU concomitant (20 mg/kg) pour une durée de 3 mois (197). Une stabilisation de la maladie était observée dans 77 % des cas. Les survies sans progression à 1 et 2 ans étaient respectivement de 84 % et 72 %. Au moment de la publication, 6 des 21 méningiomes progressaient avec une médiane de temps de progression de 14,7 mois.

En conclusion, l'activité de l'HU apparaît très limitée dans cette population de méningiomes récidivants non accessibles à un traitement par chirurgie ou radiothérapie (à discuter en RCP).

❖ Témzolomide

Aucune activité du témozolomide n'a été observée dans une cohorte de 16 patients présentant un méningiome de grade I récidivant. La survie sans progression à 6 mois était de 0 %. Le temps médian avant progression était de 5 mois et la survie médiane était de 7 mois (203). Par ailleurs, des toxicités de grade III étaient rapportées avec notamment une anémie (25 %), une fatigue (18,7 %), une neutropénie (37,5 %), des crises d'épilepsie (6,3 %) et une thrombocytopénie (18,7 %) (203). Cet agent n'a pas démontré d'efficacité dans la prise en charge des méningiomes récidivants non accessibles à un traitement par chirurgie ou radiothérapie.

❖ Irinotécan

Dans une autre cohorte de 16 méningiomes de grade I récidivants, la survie sans progression à 6 mois était de 6 %, n'atteignant pas un seuil significatif (204). Le temps médian avant progression était de 5 mois et la survie médiane de 7,5 mois. Des toxicités de grade III étaient observées : diarrhées (19 %), granulocytopenie (19 %), leucopénie (16 %), thrombopénie (10 %), anémie (10 %). L'efficacité semble donc limitée pour les méningiomes récidivants non accessibles à un traitement par chirurgie ou radiothérapie.

❖ Combinaison Cyclophosphamide, Adriamycine et Vincristine

La combinaison a été évaluée chez 10 patients en tant que traitement adjuvant après chirurgie et radiothérapie (205). La survie sans progression à 6 mois n'était pas rapportée. Le temps médian avant progression était de 4,6 ans et la survie globale de 5,3 ans. Des toxicités notamment hématologiques étaient observées malgré une toxicité acceptable. Ces résultats sont difficiles à interpréter en raison d'un faible nombre de patients, de l'absence de groupe contrôle et de l'utilisation du traitement systémique en adjuvant de chirurgie et radiothérapie.

❖ Trabectédine

L'essai randomisé de phase II EORTC 1320 a évalué l'efficacité antitumorale de la trabectédine dans les méningiomes récidivants de grade II ou III (188). Dans cet essai une progression radiologique d'au moins 25 % sur un an ou l'apparition de nouvelles lésions devait être documentée et la maladie devait être mesurable à l'inclusion (188). Une randomisation 2 : 1 était effectuée entre trabectédine et traitement standard local. L'objectif principal était la survie sans progression. Quarante-vingt-dix patients ont été randomisés, 55 méningiomes de grade II et 35 méningiomes de grade III. Les traitements locaux étaient principalement de

l'hydroxyurée et du bévacicumab. La médiane de survie sans progression était de 2,4 mois dans le groupe trabectedine et de 4,2 mois dans le groupe contrôle (HR 1,42, 80 % CI 1,00-2,03, p = 0,204). La médiane de survie était de 11,4 mois dans le groupe trabectedine et de 10,6 mois dans le groupe contrôle ((HR 0,98, 95 % CI 0,54-1,76, p = 0,94). Par ailleurs une toxicité significativement plus importante était observée dans le groupe trabectedine. Ce traitement ne peut donc pas être recommandé pour le traitement des méningiomes récidivants qui ne sont plus accessibles à un traitement local (NP2).

7.3.2. HORMONOTHERAPIE

Différents agents ont été évalués : mifépristone (RU-486), tamoxifène, acétate de mégésterol ((206), (207), (208), (209), (210), (211), (212)). La survie sans progression à 6 mois n'est généralement pas disponible dans les différentes cohortes rapportées.

Une étude de phase III randomisée en double aveugle contre placebo du SWOG a évalué l'efficacité de la mifépristone (191). Dans cet essai, les médianes de survie sans progression n'étaient pas différentes entre les 2 groupes de méningiomes de grade I non opérables : 10 mois pour les 80 patients traités par mifépristone versus 11 mois pour les 84 patients traités par placebo. Des réponses volumétriques de 22 % à 72 % ont cependant été observées dans 3 cas avec une durée de réponse prolongée après 5 à 9 ans de traitement (210).

Des stabilités ont été notées sous tamoxifène, une médiane de survie sans progression de 15,1 mois sous traitement par tamoxifène était rapportée dans une cohorte de 21 patients (212). Des stabilités mais aucune réponse n'a été identifiée sous acétate de mégésterol ou acétate de médroxy-progestérone ((207), (206)).

Bien que bien tolérés, ces traitements n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité significative dans la prise en charge des méningiomes récidivants non accessibles à un traitement par chirurgie ou radiothérapie.

7.3.3. ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

Les analogues des récepteurs à la somatostatine (somatostatine, pasiréotide, octréotide, sandostatine LAR (*Long Acting Release* ou *forme retard*), (90) Y-DOTATOC and (177) Lu-DOTATOC ont été évalués dans plusieurs études ((213), (214), (215), (216), (217), (218)). La survie sans progression à 6 mois variait de 32 % à 44 % tous grades de méningiomes confondus ((213), (216)). Dans l'essai de Norden et coll. utilisant du pasiréotide LAR, la survie sans progression à 6 mois était de 50 % pour les méningiomes de grade I et de 17 % pour les méningiomes de grades II et III (216). Dans la cohorte de Simo et coll. utilisant de l'octréotide, la survie sans progression à 6 mois était de 44,4 % pour les grades II/III inclus (215).

Dans la cohorte de Norden et coll., la fixation d'octréotide ne prédisait par la réponse au traitement ; cependant l'expression de récepteur somatostatine 3 prédisait de meilleures survies sans progression et survie globale (216). Dans une autre étude, la fixation élevée du traceur était un facteur associé à une meilleure survie des patients (217). La tolérance à ces agents est généralement bonne.

Les analogues de la somatostatine semblent avoir une efficacité limitée pour la prise en charge des méningiomes récidivants non accessibles à un traitement par chirurgie ou radiothérapie.

❖ Évérolimus et combinaison évérolimus/octréotide

Une synergie a été démontrée *in vitro* entre évérolimus et octréotide (ciblant le récepteur à la somatostatine sst2) sur des lignées cellulaires issues de méningiomes frais dont des lignées issues de méningiomes de grade II/III, incitant à réaliser un essai clinique (219). L'étude CEVOREM (*Combination of Évérolimus and Octréotide LAR in Aggressive Recurrent Meningiomas*) (NCT02333565) a recruté 20 patients avec un méningiome de grade I (n = 2), II (n = 10) ou III (n = 8) progressant et non éligibles à un traitement local. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de la combinaison évérolimus + somatostatine sur la survie sans progression à 6 mois (220). La médiane de survie sans progression à 6 mois était de 55 % (95 % CI 31,3-73,5 %) et à 12 mois de 30 % (95 % CI 12,2-50,1). La PFS médiane était de 6,6 mois, la probabilité de survie globale à 12 mois était de 75 %. Les principales toxicités étaient des stomatites, des rashes, des douleurs abdominales et des diarrhées, nausées et vomissements. Ces résultats sont à confirmer dans une étude plus large.

7.3.4. THERAPIES CIBLEES

❖ Sunitinib

Le sunitinib cible le VEGF, platelet derived growth factor (PDGF), c-KIT, FLT, macrophage colony-stimulating factor (CSF-1R), and RET. Son efficacité a été évaluée dans une étude de phase II évaluant une cohorte de 36 méningiomes de grade II/III récidivant après chirurgie et radiothérapie. Le sunitinib était administré à 50 mg/jour pendant 28 jours suivi de 14 jours de pause.

La survie sans progression à 6 mois était de 42 %, atteignant ainsi l'objectif initial. La médiane de survie sans progression était de 5,2 mois et la médiane de survie globale de 24,6 mois. La médiane de survie sans progression était de 1,4 mois si la tumeur n'exprimait pas le VEGFR2 et de 6,4 mois si la tumeur exprimait le VEGFR2 ($p < 0,05$). Le VEGFR2 pourrait représenter un marqueur potentiel de réponse au traitement. Une toxicité non négligeable est à signaler : 60 % des patients avaient une toxicité de grade III ou plus. Des hémorragies intratumorales étaient observées dans 8 % des cas, les autres toxicités étaient principalement gastro-intestinales. Une réduction de dose a dû être réalisée dans 32 % et une sortie d'étude pour toxicité était réalisée pour 22 % des patients (221). Ces résultats paraissent encourageants, et incitent à la réalisation d'essais randomisés.

❖ Bévacicumab

L'efficacité du bévacizumab, anti-VEGF, a été rapportée à travers quelques case reports ((222), (223), (224)) et dans plusieurs cohortes avec des méningiomes de grades I à III ((225), (226), (227), (228), (229), (230), (231)). Dans une cohorte, le bévacizumab était associé à du témozolomide ou à de l'étoposide (225), alors que dans deux autres, les patients étaient porteurs d'une neurofibromatose de type 2 ((227), (229)).

Les médianes de survie sans progression étaient de 6,5 à 22 mois. Les survies sans progression à 6 mois étaient de 85 % tous grades confondus, de 80 % dans les méningiomes récidivant de grade I et de 43,8 % à 87,5 % pour les méningiomes récidivants de grade II ((225), (226), (232)). Les médianes de survie sans progression allaient de 15 à 18 mois, tous grades confondus, et étaient de 12,2 mois pour les grades I récidivants et de 6,5 à 15,8 mois pour les grades II/III récidivants ((225), (226), (227)). La médiane de survie atteignait 15 mois pour les grades II/III récidivants dans la cohorte de Nayak et coll. (226). Des hémorragies intratumorales ont été rapportées. Aucune toxicité inattendue n'était observée. Il faut enfin souligner que l'effet anti-œdémateux du bévacizumab autorise une amélioration clinique et permet de réduire la dose de corticoïdes (233). Ces résultats semblent ainsi particulièrement prometteurs, mais doivent être confirmés dans des études randomisées. Une revue de la littérature reprenant 92 patients a montré une PFS de 73 % (44-93) et une PFS médiane de 16,8 mois (6,5-22 mois) (234).

Dans une étude sur 34 patients (23 méningiomes de grade II, 11 méningiomes de grade III) traités par différents traitements systémiques (bévacizumab, chimiothérapie cytotoxique, analogues de la somatostatine, inhibiteurs de tyrosine kinase), une réduction de 51 % du diamètre et de 14 % du volume confirmait l'activité du traitement systémique (235). Les inhibiteurs de la voie VEGF, notamment sunitinib, valatinib, bévacizumab, ont montré une activité potentielle dans de petites séries non contrôlées. Dans la cohorte de Furtner et coll., la réduction tumorale était la plus importante sous bévacizumab avec une réduction de 80 % du diamètre et de 59 % du volume. Une réduction de l'œdème péri-tumoral était observée sous bévacizumab, contrairement aux autres agents systémiques (235). Le sunitinib, le valatinib et le bévacizumab semblent avoir une meilleure efficacité par rapport aux autres approches, qui reste néanmoins à démontrer dans des essais randomisés (189). Des essais de phase II sont actuellement clos dans les méningiomes récidivants tous grades confondus (NCT01125046, NCT00972335).

❖ Géfinitib et Erlotinib

Le géfinitib et l'erlotinib ciblent l'EGFR. Dans une étude de 25 méningiomes récidivant (9 méningiomes de grade II, 8 méningiomes de grade III), la survie sans progression à 6 mois était de 28 % tous grades de méningiomes confondus, de 25 % pour les grades I et de 29 % pour les grades II et III (236). La médiane de survie sans progression était de 10 semaines tous grades confondus, de 9 semaines pour les grades I et de 16 semaines pour les grades II/III. La médiane de survie globale était de 23 mois tous grades confondus, de 13 mois pour les grades I et de 33 mois pour les grades II et III. La tolérance était bonne, les principales toxicités étaient cutanées

et intestinales (diarrhées). L'efficacité de ces agents paraît donc limitée. Aucune donnée n'est disponible actuellement après traitement par cétuximab ou panitumumab (2 anti-EGFR) dans les méningiomes récidivants.

❖ **Imatinib**

Quelques cohortes ont évalué l'efficacité de l'imatinib, inhibiteur de PDGFR et c-KIT, BCR-ABL, CSF-1R dans les récidives de méningiomes ((237), (238)). La survie sans progression à 6 mois variait de 29,4 % à 66,7 % quel que soit le grade du méningiome, alors que dans l'étude de Wen et coll, elle était de 45 % pour les méningiomes de grade I et de 0 % pour les méningiomes de grades II et III. L'imatinib était bien toléré.

La combinaison imatinib et HU a été étudiée dans une cohorte de méningiomes (239). La survie sans progression à 6 mois était de 61,9 % tous grades confondus, de 87,5 % pour les grades I et de 46,2 % pour les grades II.

❖ **Valatanib**

L'efficacité du vatalanib (PTK787/ZK22584), un inhibiteur VEGFR1-3, a été évaluée dans une cohorte de 24 méningiomes (dont 14 méningiomes de grade II et 8 de grade III) et un hémangiopéricytome. La survie sans progression à 6 mois était de 37,5 % tous grades confondus, de 64,3 % dans les grades II et de 37,5 % dans les grades III (240). Les toxicités de grade III au moins concernaient principalement une fatigue, une hypertension artérielle et des anomalies du bilan hépatique. Cet agent pourrait donc avoir une efficacité dans la prise en charge des méningiomes récidivants.

7.3.5. IMMUNOTHERAPIE

❖ **Interféron alpha**

L'efficacité de l'interféron alpha a été évaluée dans deux cohortes de patients, la première étudiant 35 méningiomes de grade I récidivants et la deuxième 35 méningiomes de grade II ou III récidivants ((241), (242)). La survie sans progression à 6 mois était de 54 % pour la cohorte de grade I et de 17 % pour la cohorte de grade II/III. La toxicité était principalement marquée par une fatigue. L'interféron alpha pourrait ainsi avoir un rôle pour la prise en charge des récidives de grade I, mais ces résultats nécessitent une confirmation dans une étude randomisée.

❖ **Inhibiteurs de checkpoint**

Quelques éléments laissent penser que les inhibiteurs de checkpoint pourraient avoir un rôle dans la prise en charge des méningiomes, notamment de haut grade (essai en cours) ((243), (244)). En l'absence de données suffisantes, l'immunothérapie n'est cependant pas recommandée en dehors d'essai clinique.

Tableau 4. Principales cohortes de plus de 10 patients avec traitements systémiques pour les méningiomes de grades I, II, III récidivants, avec niveaux de preuve

Auteurs	Type d'étude	Traitement systémique	Nombre de patients	Type de méningiome	Meilleure réponse radiologique	Survie sans progression à 6 mois	Survie sans progression	Survie globale	Niveau de preuve
Hydroxyurée									
Mason 2002 (193)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée 20 mg/kg/jour	20	I, n = 18 ; II, n = 3 ; III, n = 1	grade I : réponse partielle : 1 (8 %), stabilité : 12 (92 %) grade II : progression : 3 (100 %) grade III : progression : 1 (100 %)	NR	NR	NR	4
Rosenthal 2002 (194)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée 20 mg/kg/jour	15	I, n = 16 ; II, n = 1 ; pas de preuve histologique, n = 4	pas de réponse radiologique stabilité : 11/15 (73,3 %) progression : 4/15 (26,6 %) arrêt pour toxicité : 1	NR	NR	NR	4
Newton 2004 (195)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée 20 mg/kg/jour	21	I, n = 16 ; II, n = 1 ; pas de preuve histologique, n = 4	pas de réponse radiologique stabilité : 18/20 (90 %) progression : 2/20 (10 %)	NR	tous grades : 44 mois (range 2-82)	NR	4
Loven 2004 (196)	cohorte prospective	Hydroxyurée 20 mg/kg/jour	12	I, n = 12 (10 patients évaluables)	pas de réponse radiologique stabilité : 1 (10 %) progression : 9 (90 %) arrêt pour toxicité	NR	13 mois (range 4-24)	NR	4
Hahn 2005 (197)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée 1 500 mg/jour + radiothérapie	21	I, n = 13, II/III, n = 4, pas de preuve histologique, n = 4	grade I : pas de réponse radiologique stabilité : 10/13 (77 %) progression 3/13 (23 %) grade II/III : pas de réponse radiologique stabilité : 3/4 (75 %)	NR	Tous grades : 14,7 mois (range 2,5-43,7)	NR	4
Swinnen 2009 (199)	phase II	Hydroxyurée 20 mg/kg/jour	28	I, n = 26	pas de réponse radiologique stabilité : 20/26 (77 %) progression : 6/26 (23 %)	NR	27 mois	NR	4
Chamberlain 2011 (202)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée (1 000 mg/m ² en 2 prises/jour)	60	I, n = 60	pas de réponse radiologique stabilité : 21/60 (35 %) progression : 39/60 (65 %)	10 %	4 mois (range 3-12 mois)	NR	4

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

Kim 2012 (162)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée (1 000 mg/m ² /jour)	13	I, n = 8 ; II, n = 5	pas de réponse radiologique stabilité : 10/13 (77 %) progression : 3/13 (23 %)	NR	Tous grades 77 mois (range 8-128) grade I : 90 mois grade II : 45 mois	NR	4
Chamberlain 2012 (201)	cohorte rétrospective	Hydroxyurée (1 000 mg/m ² /jour)	35	II, n = 22 ; III, n = 13	pas de réponse radiologique stabilité : 15/35 (42 %) progression : 20/35 (57 %)	3 %	Tous grades : 2 mois (95 % IC 1,6-2,4)	Tous grades : 8 mois grade II : 10 mois grade III : 6 mois	4
Temozolomide									
Chamberlain 2004 (203)	phase II	Temozolomide	16	I, n = 16	pas de réponse radiologique SD : 13/16 (81 %) PD : 3/16 (19 %)	0 %	5 mois (range 2,5-5)	7 mois (95 % IC 7 à 8)	4
Irinotécan									
Chamberlain 2006 (204)	cohorte rétrospective	Irinotécan 600 mg/m ² /jour	16	I, n = 16	pas de réponse radiologique stabilité : 13/16 (81 %) progression : 3/16 (19 %)	6 %	5 mois (range 2,5-5)	7,5 mois (range 4-13) 95 % IC 7-8	4
Cyclophosphamide + Adriamycine + Vincristine									
Chamberlain 1996 (205)	cohorte prospective	Cyclophosphamide, Adriamycine, et Vincristine (CAV) après chirurgie et radiothérapie	14	IIII, n = 14	réponse partielle : 3/14 (21,5 %) stabilité : 11/14 (78,5 %)	NR	4,6 ans (range 2,2-7,1)	5,3 ans (range 2,6-7,6)	4
Trabectédine									
Preusser 2019 (188)	phase II randomisée	Trabectédine (n = 57) versus traitement local standard (n = 29)	90	II, n = 55 ; III, n = 35	contrôle pas de réponse radiologique stabilité : 13 (59,1 %) progression : 9 (40,9 %) Trabectédine réponse partielle : 1 (1,8 %) stabilité : 21 (36,8 %) progression (50,9 %)	contrôle 29,1 % Trabectédine : 21,1 %	Contrôle : 4,2 mois Trabectédine : 2,4 mois p = 0,204	Contrôle : 10,6 mois Trabectédine : 11,4 mois groupe p = 0,94	2

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

Hormonothérapie									
Goodwin 1993 (212)	phase II	Tamoxifène	21 (19 évaluables)	grade non rapporté	réponse partielle : 3/19 (16 %) stabilité : 6/19 (32 %) progression : 10/19 (52 %)	NR	15,1 mois	NR	4
Grunberg 2006 (209)	cohorte prospective	Mifépristone (200 mg/jour)	28	I, n = 13 ; II/III, n = 2 ; pas d'histologie, n = 4	réponse mineure : 8/28	NR	NR	NR	4
Ji 2015 (191)	phase III randomisée double aveugle	Mifépristone (200 mg/jour) RT avant inclusion Placebo : 25/84 (30 %) Mifépristone : 22/80 (27,5 %)	placebo : 84 Mifépristone : 80	Placebo : II, n = 9, inconnu, n = 75 Mifépristone : II, n = 8 ; non connu, n = 72	NR		Placebo : 11 mois (95 % IC, 6 à 18) Mifépristone : 10 mois (95 % IC, 7 à 13) p = 0,9	Placebo : 12 ans Mifépristone : 8 ans p = 0,84	1
Analogues de la Somatostatine									
Chamberlain 2007 (213)	cohorte prospective	Somatostatine	16	I, n = 8 ; II, n = 3 ; III, n = 5	réponse : 5 (31 %) stabilité : 5 (31 %) progression : 6 (38 %)	tous grades : 44 %	tous grades : 5 mois (range 2-20)	7,5 mois (range 3-20)	4
Johnson 2011 (214)	phase II	Octréotide	12	I, n = 3 ; II, n = 3 ; III, n = 5	pas de réponse radiologique stabilité : 9/12 (75 %) progression : 3/12 (25 %)	NR	tous grades : 17 semaines	2,7 ans (22 J-9,4 ans)	4
Norden 2015 (216)	phase II	Pasiréotide RT antérieure : grade I : 17,9 %, grade II : 11,7 %	28	I, n = 16 ; II, n = 12 ; III, n = 6	pas de réponse radiologique stabilité : 24/28 (75 %) grade I : 81 %, grade II/III : 67 %	32 % grade I : 50 % grade II/III : 17 %	18 semaines (95 % IC 10-20) grade I : 26 semaines (95 % IC 12-43) grade II/III : 15 semaines (95 % IC 8-20)	tous grades : non atteint grade I : non atteint grade II/III 26 mois (19,2-39,5)	4
Marincek 2015 (217)	phase II	(90)Y-DOTATOC et (177)Lu-DOTATOC RT antérieure : 1 patient (2,9 %)	34	grade non reporté	stabilité : 23/34 (67 %) progression : 11/34 (34 %)	NR	NR	8,6 ans	4

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

Gerster-Gilliéron 2015 (218)	phase II	(90)Y-DOTATOC	15	I, n = 9 ; II, n = 2 ; III, n = 1	Stabilité : 13/15 (86,7 %) Progression : 2/15 (13,3 %)	tous grades : 44 %	tous grades : 5 mois	NR	4
Géfitinib/Erlotinib									
Norden 2010 (236)	phase II	Géfitinib (500-1 000 mg/jour), n = 16 (64 %) Erlotinib (150 mg/jour), n = 9 (36 %)	28 (25 éligibles)	II, n = 9 ; III, n = 8	pas de réponse radiologique stabilité : 8 (32 %) progression : 20 (68 %)	28 % (grade I : 25 %, grade II/III : 29 %)	10 semaines (95 % IC 8-20) (grade I : 9 semaines (95 % IC 7-87), grade II/III : 16 semaines (95 % IC 8-23))	23 mois (95 % IC 11-non atteint) grade I : 13 mois (95 % IC 5-non atteint) grade II/III : 33 mois (95 % IC 12-non atteint)	4
Imatinib									
Wen 2009 (237)	phase II	Imatinib 600-800 mg/jour	23	I, n = 12 ; II, n = 5 ; III, n = 5	pas de réponse radiologique stabilité : 9/19 (47 %) progression : 10/19 (53 %)	tous grades 29,4 % grade I : 45 % grade II/III : 0 %	tous grades : 2 mois (range 0,7-34) grade I : 3 mois (range 1,1-34) grade II/III : 2 mois (range 0,7-3,7)	NR	4
Reardon 2012 (239)	cohorte prospective	Imatinib (400-500 mg/jour) + HU (500 mgX2/jour)	21	I, n = 6, II/III, n = 13	pas de réponse radiologique stabilité 14 (67 %) progression 7 (33 %)	tous grades 61,9 % (95 % IC 38,1-78,8) grade I : 87,5 % (95 % IC 38,7-98,1) grade II/III : 46,2 % (95 % IC 19,2-69,6)	tous grades 7 mois (95 % IC 3,8-9,2) grade I : 13,9 mois (95 % IC 4,1-20,3) grade II/III : 5,3 mois (95 % IC 1,8-8,7)	tous grade : 66 mois (95 % IC 20,7-66) grade I 66 mois (95 % IC 42-66) grade II/III : 20,9 mois (95 % IC 4,6-non atteint)	4

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

Sunitinib									
Kaley 2015 (221)	phase II	Sunitinib (50 mg/jour 4 semaines on, 2 semaines off)	36	II, n = 30 ; III, n = 6	stabilité : 25/35 (71 %) (grade II : 20 grade III : 5) réponse : 2/3 (5 % (grade II)) progression : 8/35 (grade II : 7 grade III : 1)	tous grades : 42 % (95 % IC 27-59,7)	tous grades : 5,2 mois (95 % IC 2,8-8,3 mois)	24,6 mois (95 % IC 16,5-38,4 mois)	4
Valatinib									
Raizer 2014 (240)	phase II	Valatinib (500 mg X2/jour)	25	I, n = 2 ; II, n = 14 ; III, n = 8 ; hémangiopéricytome, n = 1	stabilité : 15/22 (68,2 %) stabilité IRM mais détérioration clinique : 2 (9,1 %) progression : 5/22 (22,7 %)	tous grades : 54,4 % (32,1-72,4) grade II : 64,3 % grade III : 37,5 %	tous grades : 7 mois grade II : 7,6 mois grade III : 3,6 mois	tous grades : 26 mois grade II : 26 mois grade III : 23 mois	4
Bévacizumab									
Lou 2012 (225)	cohorte rétrospective	Bévacizumab alone : 4 patients (29 %), Bévacizumab + Chimiothérapie : 10 (71 %)	15	I, n = 5 ; II, n = 5 ; III, n = 3 (inconnu = 1)	stabilité : 11/15 (74 %) réponse partielle : 2/15 (13 %) progression : 2/15 (13 %)	tous grades : 85,7 % (95 % IC 53,9 - 96,2) grade I : 80 % 95 % IC 20,4-96,9 grade II/III : 67 % (95 % IC 38,7-98,1)	tous grades : 17,9 mois (95 % IC 8,5- ∞) grade I : 12,2 mois (95 % IC 1,1 - 27,2) grade II/III : 15,8 mois (95 % IC 5,5 - 17,9)	non atteint	4
Nayak 2012 (226)	cohorte rétrospective	Bévacizumab 10 mg/kg/14 jours	15	II, n = 6 ; III, n = 9	pas de réponse radiologique stabilité : 13/15 (66,7 %) progression 2/15 (13 %)	tous grades : 43,8 % (95 % IC, 15,7-69,1 %)	tous grades : 6,5 mois (95 % IC 2,5 - 7,2 mois)	15 mois (95 % IC 10-22 mois)	4
Nunes 2013 (227)	cohorte rétrospective	Bévacizumab 5 mg/kg/14 jours	15	pas de preuve histologique, patients avec NF2	Réponse : 14/48 (29 %)	85 %	15 mois	NR	4
Grimm 2015 (232)	phase 2	Bévacizumab 5 mg/kg/14 jours pendant 6 mois puis Bévacizumab 15 mg/kg/21 jours	40	bénin, n = 15, atypique, n = 22, malin, n = 13	réponse partielle : bénin 0 % ; atypique : 5 % ; malin : 0 % stabilité : bénin 100 % ; atypique 85 % ; malin 82 % progression ; bénin 0 % ; atypique ; 10 % ; malin 18 %	bénin : 87 % atypique : 77 % malin : 46 %	bénin : 22,5 mois atypique : 15,3 mois Malin : 3,7 mois	bénin : 35,6 mois atypique : non atteint malin : 12,4 mois	4

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

Combinaison									
Shih 2016 (231)	phase 2	Bévacizumab (10 mg/kg/14 jours) + Évérolimus (10 mg/jour)	18 (17 évaluables)	I : n = 5 (29 %) ; II, n = 7 (41 %) ; III, n = 4 (24 %) ; inconnu, n = 1 (6 %)	pas de réponse stabilité 15/17 (88 %) progression : 1 (6 %) 1 décès précoce après 1 cycle (6 %)	69 %	22 mois (95 % IC 4,5 – 26,8) grade I : 17,6 mois (95 % IC 0,9-26,4) grade II/III : 22 mois (95 % IC 4,27-23,8)	NR	4
Graillon 2020 (220)	phase II	Évérolimus (10 mg/jour)/Octréotide (30 mg IM tous les 28 jours)	20	I, n = 2 ; II, n = 27 ; III, n = 8	réduction volumétrique d'au moins 10 % : 4/19	58,2 % (95 % IC 33,5-76,5 %)	NR	NR	4
Interféron alpha									
Muhr 2001 (245)	cohorte prospective	Interféron alpha 1,5-5 million IU sc/jour	12	I, n = 6 ; II, n = 1 ; III, n = 3	NR	NR	NR	NR	4
Chamberlain 2008 (241)	phase 2	Interféron alpha 10 million unités/m ² tous les 2 jours	35	I, n = 35	pas de réponse radiologique stabilité : 22/35 (63 %) progression : 13/35 (37 %)	54 %	7 mois (range 2-24) 95 % IC 4,9-9,1	8 mois (range 3-28) 95 % IC 5,6-10,4	4
Chamberlain 2013 (242)	cohorte rétrospective	Interféron alpha 10 million unités/m ² tous les 2 jours	46	II, n = 33 ; III, n = 13	pas de réponse radiologique stabilité : 22/35 (63 %) progression : 13/35 (37 %)	17 % (95 % IC 0,07 – 0,3)	12 semaines (95 % IC 8 – 20)	3 mois (95 % IC 1 – 4)	4

IC Intervalle de confiance ; NR non reporté ; HU hydroxyurée

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

7.3.6. AXES DE DEVELOPPEMENT THERAPEUTIQUE

Une meilleure connaissance des marqueurs biologiques des méningiomes est nécessaire au développement de nouvelles approches thérapeutiques. La mise en évidence de potentielles cibles thérapeutiques, telles que NF2/merlin loss, AKT1, SMO, PIK3CA, EGF/VEGFR2, BRAF, TERT laisse espérer des progrès dans la prise en charge des patients présentant un méningiome évolutif non accessible à une chirurgie ou une radiothérapie. Ainsi, un cas de réponse prolongée à l'AZD5363 a été rapporté chez un patient présentant une mutation AKT1E17K (246). Une efficacité du dabrafénib, inhibiteur de BRAF, a également été rapportée chez un patient présentant un méningiome de grade III avec mutation V600E, une perte de CDKN2A/2 et APC I1307K (247).

Des essais thérapeutiques sont progressivement mis en place. Par exemple, un essai évalue l'efficacité du vismodégib et d'un inhibiteur de FAK en cas de présence de mutation SMO et NF2 respectivement (NCT02523014). Un autre essai évalue la combinaison d'alpelisib (inhibiteur de PI3KCA) et tramétinib (inhibiteur MEK) (NCT03631953).

Il est important de pouvoir évaluer ces nouvelles approches potentielles dans des essais cliniques rigoureux.

7.3.7. CONCLUSION DES DONNEES DE LA LITTERATURE ET RECOMMANDATIONS

❖ Conclusion des données de la littérature

Les traitements systémiques pour la prise en charge des méningiomes récidivants non accessibles à un traitement focal par chirurgie ou radiothérapie reposent sur des descriptions de cohortes rétrospectives de patients ou de rares études prospectives (NP : cf. tableau 4). Plusieurs limites rendent l'interprétation difficile du fait des faibles effectifs et de nombreux biais avec notamment l'inclusion de méningiomes de grade OMS différents dans les mêmes cohortes. De plus, les critères de classification OMS des méningiomes ont évolué, la définition de la progression après chirurgie et/ou radiothérapie, l'utilisation de critères d'évaluation non homogènes, l'inclusion de patients à différents stades de l'évolution de leur maladie multi-traitée, complexifient l'interprétation des études.

L'hydroxurée (HU), le témozolomide, l'irinotécan, la combinaison cyclophosphamide, adriamycine et vincristine, l'interféron alpha, les analogues de l'octréotide seuls, l'hormonothérapie (mifépristone, acétate de mégésterol), les inhibiteurs de tyrosine kinases (imatinib, erlotinib et géfitinib) n'ont pas montré d'efficacité significative dans les méningiomes récidivants (NP4).

À ce jour, seuls les antiangiogéniques (bévacizumab et sunitinib) ou l'association des analogues de la somatostatine aux anti-mTOR (sandostatine et everolimus) mettent en évidence une possible efficacité, à confirmer dans des essais cliniques randomisés (NP4).

Le développement de la connaissance des données de biologie moléculaire devrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme la mise en évidence des mutations *SMO* et *AKT1* qui pourraient représenter une cible thérapeutique potentielle. Il semble donc important de réaliser un stockage des échantillons lors des différentes cohortes ou études de méningiomes.

La réalisation d'essais cliniques randomisés respectant des critères d'inclusion précis est nécessaire.

❖ Recommandations

Pour les méningiomes récidivants pour lesquels il existe une preuve d'évolutivité et non accessibles à un traitement focal par chirurgie ou radiothérapie :

- Il est recommandé d'informer les patients du pronostic sévère d'un diagnostic de méningiome récidivant pour lequel un traitement systémique est discuté (accord d'experts).
- Il est recommandé d'informer les patients de l'absence de données avec un haut de niveau de preuve lorsqu'un traitement systémique est initié (accord d'experts).
- Un traitement par mifépristone n'est pas recommandé (grade A).
- Un traitement par trabectedine n'est pas recommandé (grade B).

- Une inclusion dans les essais cliniques^{9 10 11} est recommandée en priorité si cela est possible (accord d'experts).
- Les traitements qui peuvent être proposés en première intention sont le bévacizumab, le sunitinib, la combinaison évérolimus-octréotide (accord d'experts).¹²

Le choix du traitement doit être discuté selon les avancés de la littérature et la balance bénéfice-risque pour le patient (accord d'experts). Il doit être administré par des équipes qualifiées.

Il est recommandé de valider l'indication de traitement systémique en RCP de neuro-oncologie de recours (accord d'experts). En cas de difficulté particulière rencontrée par la RCP au niveau local, une RCP nationale peut aider à la prise de décision (matthieu.peyre@aphp.fr).

La fiche actuelle de RCP (www.anocef.org) va faire l'objet d'une collaboration avec la direction de l'Observation, des sciences des données et de l'évaluation de l'INCa, qui travaille avec le CNpath et les sociétés savantes sur des modèles standardisés.

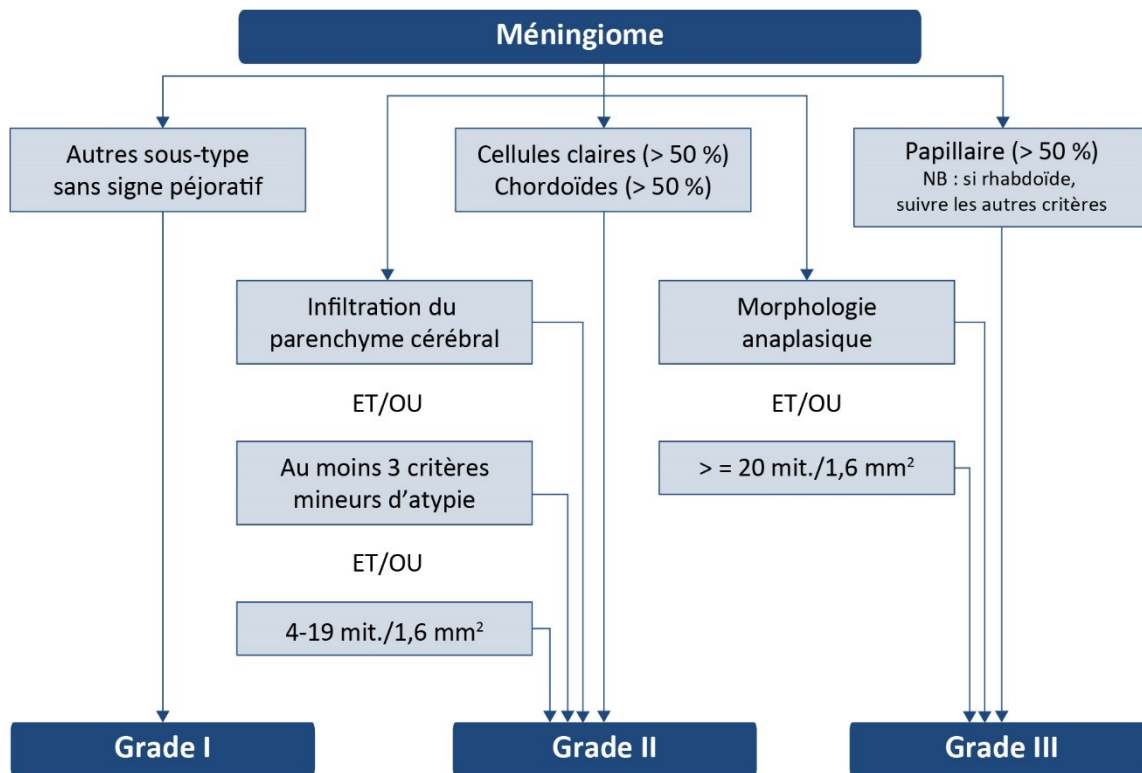
⁹ <https://clinicaltrials.gov/>

¹⁰ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>

¹¹ <https://www.anocef.org/?pageID=628524f063fe66743d6b840007ca0c4b>

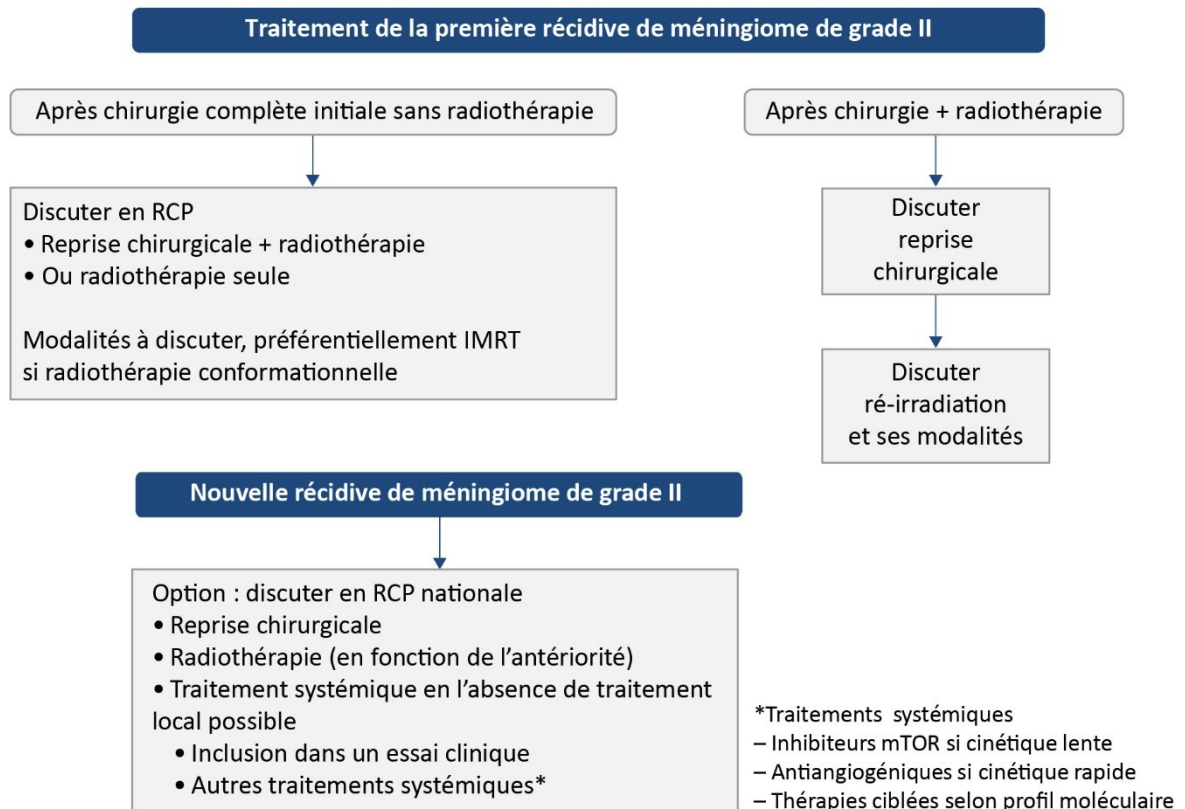
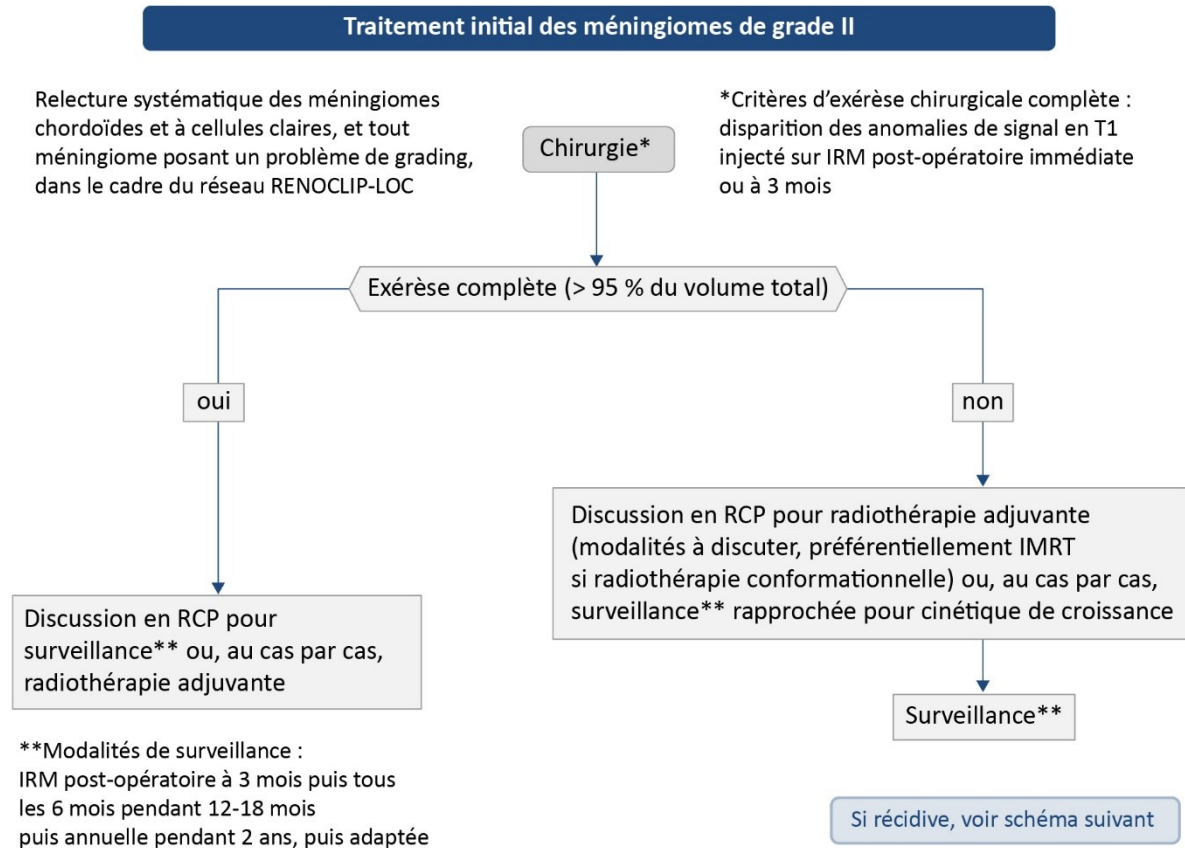
¹² Il est à noter que ces médicaments n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des méningiomes de grades II et III.

ANNEXE 1 : Arbre décisionnel anatomopathologique



Mit. : mitose

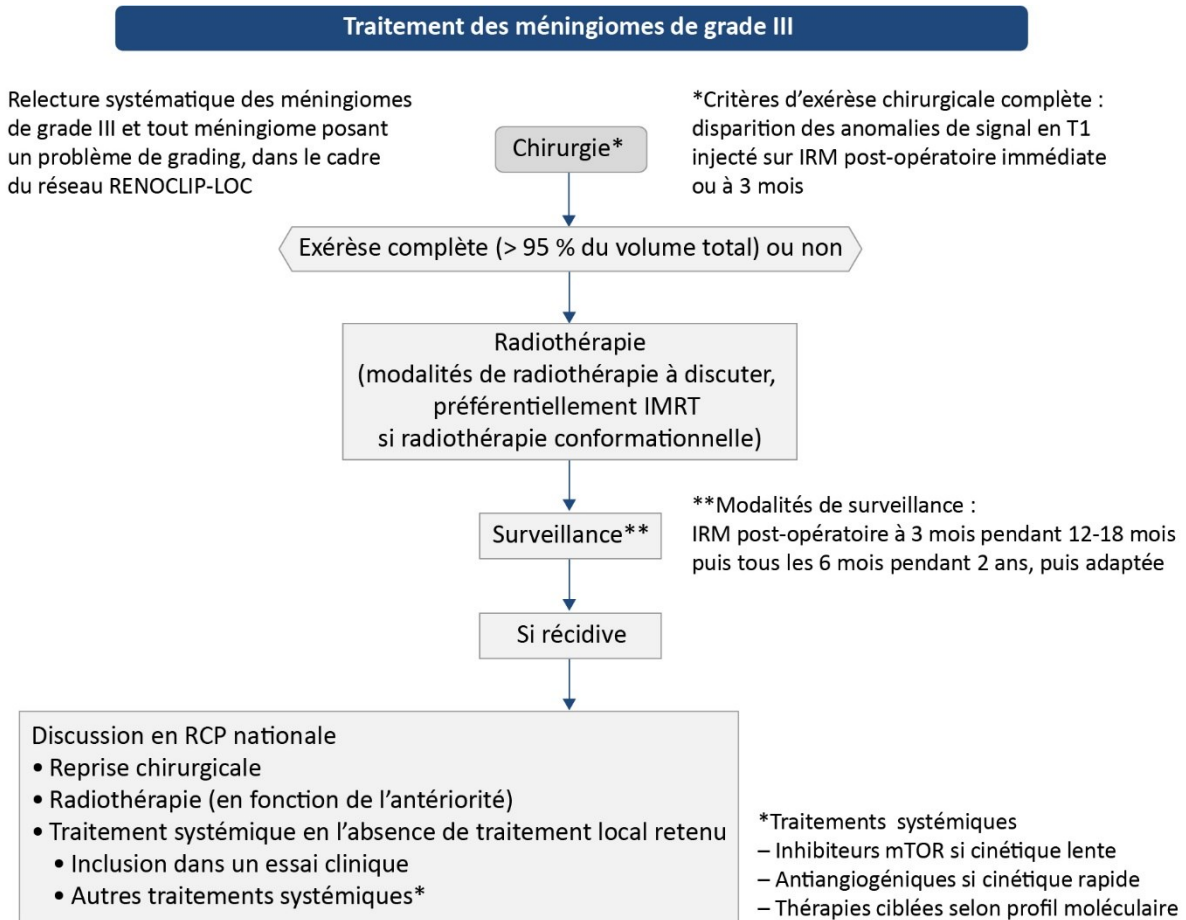
ANNEXE 2 : Arbre décisionnel du traitement des méningiomes de grade II



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

ANNEXE 3 : Arbre décisionnel du traitement des méningiomes de grade III



ANNEXE 4 : RELECTEURS

Titre	Nom	Prénom	Spécialité	Etablissement/Ville/Cabinet
Dr	ATTAL	Justine	Oncologue radiothérapeute	IUCT Oncopôle Toulouse
Dr	BAUCHET	Luc	Neurochirurgien	Hôpital Gui-de-Chauliac, CHU Montpellier
Dr	BIELLE	Franck	Anatomocytologiste	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
Dr	BOETTO	Julien	Neurochirurgien	CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier
Dr	BONDIAU	Pierre-Yves	Oncologue radiothérapeute	Centre Antoine-Lacassagne, Nice
Dr	BOONE	Mathieu	Neurologue	CHU Amiens-Picardie
Dr	BOUSQUET	Olivier	Neurochirurgien	Hôpital privé Dijon-Bourgogne, CHU Dijon
Dr	CHAPET	Sophie	Oncologue radiothérapeute	CHU Tours
Dr	CHARISSOUX	Marie	Oncologue radiothérapeute	Institut du cancer de Montpellier
Pr	CHAUFFERT	Bruno	Oncologue médical	CHU Amiens
Pr	CLAVERE	Pierre	Oncologue radiothérapeute	CHU Limoges
Pr	COTTON	Francois	Radiologue	Hospices civils de Lyon
Dr	CURTIT	Elsa	Oncologue médical	CHRU Jean-Minjoz, Besançon
Dr	DHERMAIN	Frédéric	Oncologue radiothérapeute	Gustave-Roussy, Villejuif
Dr	DI STEFANO	Anna-Luisa	Neurologue	Hopital Foch, Suresnes
Dr	DISSAUX	Gurvan	Oncologue radiothérapeute	CHRU Brest
Dr	EIMER	Sandrine	Anatomocytologiste	CHU Bordeaux Pellegrin
Dr	FARAH	Walid	Neurochirurgien	CHU Dijon / Hôpital François Mitterrand Dijon
Dr	FEUVRET	Loïc	Oncologue radiothérapeute	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
Dr	FRECHE	Bernard	Médecin généraliste professeur associé	Faculté de Médecine et de pharmacie de Poitiers
Dr	GAUMIER	Annabelle	Oncologue radiothérapeute	CH Brive-la-Gaillarde
Dr	GRIMAUD	Jérôme	Neurologue	Hôpital Louis-Pasteur, Chartres
Dr	GUY	Jean-Baptiste	Oncologue radiothérapeute	Centre de Radiothérapie Marie-Curie, Valence
Pr	IDBAIH	Ahmed	Neurologue	APHP Sorbonne université, Paris
Dr	JACQUET	Jean-Pierre	Médecin généraliste	Saint-Jean-d'Arvey
Dr	JECKO	Vincent	Neurochirurgien	CHU Bordeaux
Pr	KANTOR	Guy	Oncologue radiothérapeute	Institut Bergonie, Bordeaux
Dr	KERR	Christine	Oncologue radiothérapeute	Institut du cancer de Montpellier
Dr	LECOUILLARD	Isabelle	Oncologue radiothérapeute	Centre Eugene-Marquis, Rennes
Dr	LESUEUR	Paul	Oncologue radiothérapeute	Centre François-Baclesse, Caen
Dr	RAMIREZ	Carole	Neurologue	CHU Nord Saint-Etienne
Dr	RHLIOUCH	Hassan	Oncologue radiothérapeute	Centre Marie-Curie / Hôpital privé Arras-les-Bonnettes
Pr	RIGAU	Valérie	Anatomocytologiste	CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier
Dr	ROYER	Philippe	Oncologue radiothérapeute	Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
Pr	SANSON	Marc	Neurologue	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
Pr	SEIZEUR	Romuald	Neurochirurgien	CHRU Brest
Dr	TAHA	Said	Neurochirurgien	CHU de la Réunion, Saint-Pierre
Dr	VAULEON	Enora	Oncologue médical	CHU Lille
Dr	VEREZAN	Ovidiu	Oncologue radiothérapeute	Centre Henri-Becquerel, Rouen
Dr	VERLUT	Clotilde	Neurologue	CHRU Jean-Minjoz, Besançon
Pr	VOGIN	Guillaume	Oncologue radiothérapeute	Centre Francois-Baclesse, Caen / Centre national de radiothérapie du Luxembourg
Dr	WAVASSEUR	Thomas	Neurochirurgien	CHU Bordeaux-Pellegrin
Dr	YACOUBI	Mohammed	Oncologue radiothérapeute	CHR Metz-Thionville

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

BIBLIOGRAPHIE

1. SUN (SQ), HAWASLI (AH), HUANG (J), CHICOINE (MR), KIM (AH). *An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and III meningiomas*. Neurosurg Focus. Mars 2015 ; 38(3) : E3.
2. GOLDBRUNNER (R), MINNITI (G), PREUSSER (M), JENKINSON (MD), SALLABANDA (K), HOUDART (E), et al. *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas*. Lancet Oncol. 2016 ; 17 (9) : e383-391.
3. KSHETTRY (VR), OSTROM (QT), KRUCHKO (C), AL-MEFTY (O), BARNETT (GH), BARNHOLTZ-SLOAN (JS). *Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States*. Neuro-Oncol. Août 2015 ; 17 (8) : 1166-73.
4. DOLECEK (TA), DRESSLER (EVM), THAKKAR (JP), LIU (M), AL-QAISI (A), VILLANO (JL). *Epidemiology of meningiomas post-Public Law 107-206 : The Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act*. Cancer. 15 juillet 2015 ; 121(14) : 2400-10.
5. KSHETTRY (VR), HSIEH (JK), OSTROM (QT), KRUCHKO (C), BENZEL (EC), BARNHOLTZ-SLOAN (JS). *Descriptive Epidemiology of Spinal Meningiomas in the United States*. Spine. 1^{er} août 2015 ; 40(15) : E886-889.
6. GOUTAGNY (S), BAH (AB), HENIN (D), PARFAIT(B), Grayeli (AB), Sterkers (O et al). *Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients : clinical, radiological, and molecular features*. Neuro-Oncol. août 2012 ; 14(8) : 1090-6.
7. SMITH (MJ), O'SULLIVAN (J), BHASKAR (SS), Hadfield (KD), Poke (G), Caird (J et al). *Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas*. Nat Genet. Mars 2013 ; 45(3) : 295-8.
8. GERKES (EH), FOCK (JM), DEN DUNNEN (WFA), VAN BELZEN (MJ), VAN DER LANS (CA), HOVING (EW et al). *A heritable form of SMARCE1-related meningiomas with important implications for follow-up and family screening*. Neurogenetics. Avril 2016 ; 17(2) : 83-9.
9. KERR (K), QUALMANN (K), ESQUENAZI (Y), HAGAN (J), KIM (DH). *Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease*. Neurosurgery. 01 2018 ; 83(6) : 1107-18.
10. ABDEL-RAHMAN (MH), PILARSKI (R), CEBULLA (CM), MASSENGILL (JB), CHRISTOPHER (BN), BORU (G et al). *Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers*. J Med Genet. Décembre 2011 ; 48(12) : 856-9.
11. SHANKAR (GM), ABEDALTHAGAFI (M), VAUBEL (RA), MERRILL (PH), NAYYAR (N), GILL (CM et al). *Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas*. Neuro-Oncol. 01 2017 ; 19(4) : 535-45.
12. LIN (D), LIN(J), DENG (X), LI (W), LI (D), YIN (B et al). *Trends in intracranial meningioma incidence in the United States, 2004-2015*. Cancer Med. Oct 2019 ; 8(14) : 6458-67.
13. OSTROM (QT), CIOFFI (G), GITTLEMAN (H), PATIL (N), WAITE (K), KRUCHKO (C et al). *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016*. Neuro-Oncol. 01 2019 ; 21(Suppl 5) : v1-100.
14. COWPPLI-BONY (A), BOUVIER (G), RUÉ (M), LOISEAU (H), VITAL (A), Lebailly (P et al). *Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature*. Cancer Causes Control CCC. Mai 2011 ; 22(5) : 697-714.
15. YAMANAKA (R), HAYANO (A), KANAYAMA (T). *Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature*. World Neurosurg. Janvier 2017 ; 97 : 635-644.e8.
16. FELICETTI (F), FORTUNATI (N), GARBOSSA (D), BIASIN (E), RUDÀ (R), DANIELE (D et al). *Meningiomas after cranial radiotherapy for childhood cancer: a single institution experience*. J Cancer Res Clin Oncol. Juillet 2015 ; 141(7) : 1277-82.
17. BOWERS (DC), MOSKOWITZ (CS), CHOU (JF), MAZEWSKI (CM), NEGLIA (JP), ARMSTRONG (GT et al). *Morbidity and Mortality Associated With Meningioma After Cranial Radiotherapy: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2017 ; 35(14) : 1570-6.
18. TAYLOR (AJ), FROBISHER (C), ELLISON (DW), REULEN (RC), WINTER (DL), TAYLOR (RE et al). *Survival after second primary neoplasms of the brain or spinal cord in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1^{er} décembre 2009 ; 27(34) : 5781-7.
19. DREVELEGAS (A). *Extra-axial brain tumors*. Eur Radiol. Mars 2005 ; 15(3) : 453-67.
20. JOHNSON (MD), POWELL (SZ), BOYER (PJ), WEIL (RJ), MOOTS (PL). *Dural lesions mimicking meningiomas*. Hum Pathol. Décembre 2002 ; 33(12) : 1211-26.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

- Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

21. PIZEM (J), VELNAR (T), PRESTOR (B), MLAKAR (J), POPOVIC (M). *Brain invasion assessability in meningiomas is related to meningioma size and grade, and can be improved by extensive sampling of the surgically removed meningioma specimen.* Clin Neuropathol. Octobre 2014 ; 33 (5) : 354-63.
22. LOUIS (DN), PERRY (A), REIFENBERGER (G), VON DEIMLING (A), FIGARELLA-BRANGER (D), CAVENEE (WK et al). *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.* Acta Neuropathol (Berl). 2016 ;131(6) : 803-20.
23. ROGERS (CL), PERRY (A), PUGH (S), VOGELBAUM (MA), BRACHMAN (D), MCMILLAN (W et al). *Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539.* Neuro-Oncol. Avril 2016 ; 18(4) : 565-74.
24. YANG (Y), LI (D), CAO (X-Y), HAO (S-Y), WANG (L), WU (Z et al). *Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors of Chordoid Meningioma: Radiological and Pathological Features in 60 Cases of Chordoid Meningioma.* World Neurosurg. Septembre 2016 ; 93 : 198-207.
25. CHOY (W), AMPIE (L), LAMANO (JB), KESAVABHOTLA (K), MAO (Q), PARSA (AT et al). *Predictors of recurrence in the management of chordoid meningioma.* J Neurooncol. Janvier 2016 ; 126(1) : 107-16.
26. KIM (J-K), JUNG (T-Y), JUNG (S), LEE (K-H), KIM (S-K), LEE (EJ). *Meningiomas with Rhabdoid or Papillary Components : Prognosis and Comparison with Anaplastic Meningiomas.* J Korean Neurosurg Soc. Juillet 2016 ; 59(4) : 357-62.
27. BACKER-GRØNDAHL (T), MOEN (BH), ARNLI (MB), TORSETH (K), TORP (SH). *Immunohistochemical characterization of brain-invasive meningiomas.* Int J Clin Exp Pathol. 2014 ; 7(10) : 7206-19.
28. LING (C), POUGET (C), RECH (F), PFLAUM (R), TREFFEL (M), BIELLE (F et al). *Endothelial Cell Hypertrophy and Microvascular Proliferation in Meningiomas Are Correlated with Higher Histological Grade and Shorter Progression-Free Survival.* J Neuropathol Exp Neurol. 01 2016 ; 75(12) : 1160-70.
29. PEYRE (M), GAUCHOTTE (G), GIRY (M), FROELICH (S), PALLUD (J), GRAILLON (T et al). *De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors.* Neuro-Oncol. 05 2018 ; 20(8) : 1113-21.
30. CHAMPEAUX (C), DUNN (L). *World Health Organization Grade II Meningioma: A 10-Year Retrospective Study for Recurrence and Prognostic Factor Assessment.* World Neurosurg. 2016 ; 89 : 180-6.
31. KIM (MS), KIM (KH), LEE (EH), LEE (YM), LEE (S-H), KIM (HDet al). *Results of immunohistochemical staining for cell cycle regulators predict the recurrence of atypical meningiomas.* J Neurosurg. Novembre 2014 ;121(5) : 1189-200.
32. OLAR (A), WANI (KM), SULMAN (EP), MANSOURI (A), ZADEH (G), WILSON (CD et al). *Mitotic Index is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Meningioma.* Brain Pathol Zurich Switz. Mai 2015 ; 25(3) : 266-75.
33. CHEN (WC), MAGILL (ST), WU (A), VASUDEVAN (HN), MORIN (O), AGHI (MK et al). *Histopathological features predictive of local control of atypical meningioma after surgery and adjuvant radiotherapy.* J Neurosurg. 06 2018 ;130(2) : 443-50.
34. BERTERO (L), DALLA DEA (G), OSELLA-ABATE (S), BOTTA (C), CASTELLANO (I), MORRA (I et al). *Prognostic Characterization of Higher-Grade Meningiomas: A Histopathological Score to Predict Progression and Outcome.* J Neuropathol Exp Neurol. 1 mars 2019 ; 78(3) : 248-56.
35. BOULAGNON-ROMBI (C), FLEURY (C), FICHEL (C), LEFOUR (S), MARCHAL BRESSENOT (A), GAUCHOTTE (G). *Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics.* J Neuropathol Exp Neurol. 01 2017 ; 76(4) : 289-98.
36. MENKE (JR), RALEIGH (DR), GOWN (AM), THOMAS (S), PERRY (A), TIHAN (T). *Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen.* Acta Neuropathol (Berl). Septembre 2015 ; 130(3) : 441-3.
37. SMITH (MJ), AHN (S), LEE (J-I), BULMAN (M), PLESSIS (D DU), SUH (Y-L). *SMARCE1 mutation screening in classification of clear cell meningiomas.* Histopathology. Avril 2017 ; 70(5) : 814-20.
38. TAUZIEDE-ESPARIAT (A), PARFAIT (B), BESNARD (A), LACOMBE (J), PALLUD (J), TAZI (S et al). *Loss of SMARCE1 expression is a specific diagnostic marker of clear cell meningioma: a comprehensive immunophenotypical and molecular analysis: SMARCE1 a marker of clear cell meningioma.* Brain Pathol. Juillet 2018 ; 28(4) : 466-74.
39. LIU (Y), STURGIS (CD), BUNKER (M), SAAD (RS), TUNG (M), RAAB (SS et al). *Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma.* Mod Pathol. Septembre 2004 ; 17(9) : 1129-33.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

40. SWIDERSKA-CHADAJ (Z), MARKIEWICZ (T), GRALA (B), LORENT (M). *Content-based analysis of Ki-67 stained meningioma specimens for automatic hot-spot selection*. *Diagn Pathol*. Décembre 2016 ; 11(1) : 93.
41. NIELSEN (LAG), BANGSØ (JA), LINDAHL (KH), DAHLROT (RH), HJELMBORG (JVB), HANSEN (S et al). *Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification*. *Diagn Pathol*. 9 juin 2018 ; 13(1) : 38.
42. ABRY (E), THOMASSEN (IØ), SALVESEN (ØO), TORP (SH). *The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study*. *Pathol Res Pract*. 15 décembre 2010 ; 206(12) : 810-5.
43. CHOI (Y), LIM (DH), YU (JI), JO (K), NAM (D-H), SEOL (HJ et al). *Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma*. *Am J Clin Oncol*. Janvier 2018 ; 41(1) : 18-23.
44. ENDO (T), NARISAWA (A), ALI (HSM), MURAKAMI (K), WATANABE (T), WATANABE (M et al). *A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma*. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 ; 158(9) : 1661-7.
45. HUNT (DPJ), FREEMAN (A), MORRIS (LS), BURNET (NG), BIRD (K), DAVIES (TW et al). *Early recurrence of benign meningioma correlates with expression of mini-chromosome maintenance-2 protein*. *Br J. Neurosurg*. Janvier 2002 ; 16(1) : 10-5.
46. GAUCHOTTE (G), VIGOUROUX (C), RECH (F), BATTAGLIA-HSU (S-F), SOUDANT (M), PINELLI (C et al). *Expression of minichromosome maintenance MCM6 protein in meningiomas is strongly correlated with histologic grade and clinical outcome*. *Am J Surg Pathol*. Février 2012 ; 36(2) : 283-91.
47. WINTHER (TL), TORP (SH). *MCM7 expression is a promising predictor of recurrence in patients surgically resected for meningiomas*. *J Neurooncol*. Février 2017 ; 131(3) : 575-83.
48. PURIPAT (N), LOHARAMTAWEEHONG (K). *Phosphohistone H3 (PHH3) as a surrogate of mitotic figure count for grading in meningiomas: a comparison of PHH3 (S10) versus PHH3 (S28) antibodies*. *Virchows Arch Int J Pathol*. Janvier 2019 ; 474(1) : 87-96.
49. FUKUSHIMA (S), TERASAKI (M), SAKATA (K), MIYAGI (N), KATO (S), SUGITA (Y et al). *Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases*. *Brain Tumor Pathol*. Octobre 2009 ; 26(2) : 51-7.
50. KATZ (LM), HIELSCHER (T), LIECHTY (B), SILVERMAN (J), ZAGZAG (D), SEN (R et al). *Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence*. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018 ; 135(6):955-63.
51. GAUCHOTTE (G), PEYRE (M), POUGET (C), CAZALS-HATEM (D), POLIVKA (M), RECH (F et al). *Prognostic Value of Histopathological Features and Loss of H3K27me3 Immunolabeling in Anaplastic Meningioma: A Multicenter Retrospective Study*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 24 mai 2020 ; nlaa038.
52. GOUTAGNY (S), YANG (HW), ZUCMAN-ROSSI (J), CHAN (J), DREYFUSS (JM), PARK (PJ et al). *Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status*. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2010 ; 16(16) : 4155-64.
53. PEYRE (M), ZANELLO (M), MOKHTARI (K), BOCH (A-L), CAPELLE (L), CARPENTIER (A et al). *Patterns of relapse and growth kinetics of surgery- and radiation-refractory meningiomas*. *J Neurooncol*. Mai 2015 ; 123(1) : 151-60.
54. BI (WL), GREENWALD (NF), ABEDALTHAGAFI (M), WALA (J), GIBSON (WJ), AGARWALLA (PK et al). *Genomic landscape of high-grade meningiomas*. *Npj Genomic Med*. Décembre 2017 ; 2(1) : 15.
55. CLARK (VE), ERSON-OMAY (EZ), SERIN (A), YIN (J), COTNEY (J), OZDUMAN (K et al). *Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO*. *Science*. 1 mars 2013 ; 339(6123) : 1077-80.
56. CLARK (VE), HARMANCI (AS), BAI (H), YOUNGBLOOD (MW), LEE (TI), BARANOSKI (JF et al). *Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas*. *Nat Genet*. 2016 ; 48(10) : 1253-9.
57. BRASTIANOS (PK), HOROWITZ (PM), SANTAGATA (S), JONES (RT), MCKENNA (A), GETZ (G et al). *Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations*. *Nat Genet*. Mars 2013 ; 45(3) : 285-9.
58. BI (WL), ZHANG (M), WU (WW), MEI (Y), DUNN (IF). *Meningioma Genomics: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications*. *Front Surg [Internet]*. 6 juillet 2016 [cité 29 mai 2020] ; 3. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fsurg.2016.00040/abstract>
59. PEREIRA (BJA), DE ALMEIDA (AN), PAIVA (WS), TEIXEIRA (MJ), MARIE (SKN). *Impact of radiotherapy in atypical meningioma recurrence: literature review*. *Neurosurg Rev*. Septembre 2019 ; 42(3) : 631-7.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

60. PROCTOR (DT), RAMACHANDRAN (S), LAMA (S), SUTHERLAND (GR). *Towards Molecular Classification of Meningioma: Evolving Treatment and Diagnostic Paradigms*. World Neurosurg. Novembre 2018 ; 119 : 366-73.
61. BI (WL), WU (WW), SANTAGATA (S), REARDON (DA), DUNN (IF). *Checkpoint inhibition in meningiomas*. Immunotherapy. 2016 ; 8 (6) : 721-31.
62. REUSS (DE), PIRO (RM), JONES (DTW), SIMON (M), KETTER (R), KOOL (M ET AL). *Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations*. Acta Neuropathol (Berl). Mars 2013 ;125(3) : 351-8.
63. SAHM (F), BISSEL (J), KOELSCH (C), SCHWEIZER (L), CAPPER (D), REUSS (D et al). *AKT1E17K mutations cluster with meningotheial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry*. Acta Neuropathol (Berl). Novembre 2013 ; 126(5):757-62.
64. YESİLÖZ (Ü), KIRCHES (E), HARTMANN (C), SCHOLZ (J), KROPF (S), SAHM (F et al). *Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence*. Neuro-Oncol. Août 2017 ; 19(8) : 1088-96.
65. BOETTO (J), BIELLE (F), SANSON (M), PEYRE (M), KALAMARIDES (M). *SMO mutation status defines a distinct and frequent molecular subgroup in olfactory groove meningiomas*. Neuro-Oncol. 12 janvier 2017 ; now276.
66. PEYRE (M), FEUVRET (L), SANSON (M), NAVARRO (S), BOCH (A-L), LOISEAU (H et al). *Diffuse midline skull base meningiomas: identification of a rare and aggressive subgroup of meningiomas*. J Neurooncol. Juillet 2017 ; 133(3) : 633-9.
67. ANDRÉ (F), CIRUELOS (E), RUBOVSKY (G), CAMPONE (M), LOIBL (S), RUGO (HS et al). *Alpelisib for PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med. 16 mai 2019 ; 380(20) : 1929-40.
68. HULSEBOS (TJM), PLOMP (AS), WOLTERMAN (RA), ROBANUS-MAANDAG (EC), BAAS (F), WESSELING (P). *Germline Mutation of INI1/SMARCB1 in Familial Schwannomatosis*. Am J Hum Genet. Avril 2007 ;80(4) :805-10.
69. RIESKE (P). *Molecular heterogeneity of meningioma with INI1 mutation*. Mol Pathol. 1^{er} Octobre 2003 ; 56(5) :299-301.
70. SCHMITZ (U), MUELLER (W), WEBER (M), SÉVENET (N), DELATTRE (O), DEIMLING (A VON). *INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9*. Br J Cancer. 15 janvier 2001 ; 84(2) : 199-201.
71. JURATLI (TA), MCCABE (D,) NAYYAR (N), WILLIAMS (EA), SILVERMAN (IM), TUMMALA (SS et al). *DMD genomic deletions characterize a subset of progressive/higher-grade meningiomas with poor outcome*. Acta Neuropathol (Berl). 2018 ; 136(5) : 779-92.
72. HARMANCI (AS), YOUNGBLOOD (MW), CLARK (VE), COŞKUN (S), HENEGARIU (O), DURAN (D, et al). *Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas*. Nat Commun. 14 2017 ; 8:14433.
73. COLLORD (G), TARPEY (P), KURBATOVA (N), MARTINCORENA (I), MORAN (S), CASTRO (M et al). *An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures*. Sci Rep. 10 2018 ; 8(1) : 13537.
74. BI (WL), ABEDALTHAGAFI (M), HOROWITZ (P), AGARWALLA (PK), MEI (Y), AIZER (AA et al). *Genomic landscape of intracranial meningiomas*. J Neurosurg. 2016 ; 125(3) : 525-35.
75. BI (WL), PRABHU (VC), DUNN(IF). *High-grade meningiomas: biology and implications*. Neurosurg Focus. 2018 ; 44(4) : E2.
76. DOMINGUES (PH), SOUSA (P), OTERO (Á), GONÇALVES (JM), RUIZ (L), DE OLIVEIRA (C et al). *Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype*. Neuro-Oncol. mai 2014 ; 16(5) : 735-47.
77. AIZER (AA), ABEDALTHAGAFI (M), BI (WL), HORVATH (MC), ARVOLD (ND), AL-MEFTY (O et al). *A prognostic cytogenetic scoring system to guide the adjuvant management of patients with atypical meningioma*. Neuro-Oncol. Février 2016 ; 18(2) : 269-74.
78. VASUDEVAN (HN), BRAUNSTEIN (SE), PHILLIPS (JJ), PEKMEZCI (M), TOMLIN (BA), WU (A et al). *Comprehensive Molecular Profiling Identifies FOXM1 as a Key Transcription Factor for Meningioma Proliferation*. Cell Rep. 27 2018 ; 22(13) : 3672-83.
79. PATEL (AJ), WAN (Y-W), AL-OURAN (R), REVELLI (J-P), CARDENAS (MF), ONEISSI (M et al). *Molecular profiling predicts meningioma recurrence and reveals loss of DREAM complex repression in aggressive tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A. 22 2019 ; 116(43) : 21715-26.
80. SAHM (F), SCHRIMPF (D), STICHEL (D), JONES (DTW), HIELSCHER (T), SCHEFZYK (S et al). *DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis*. Lancet Oncol. 2017 ; 18(5) : 682-94.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

81. SAHM (F), SCHRIMPF (D), OLAR (A), KOELSCHE (C), REUSS (D), BISSEL (J et al). *TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma*. J Natl Cancer Inst. Mai 2016 ; 108(5).
82. MIRIAN (C), DUUN-HENRIKSEN (AK), JURATLI (T), SAHM (F), SPIEGL-KREINECKER (S), PEYRE (M et al). *Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Avril 2020 ; 91(4) : 378-87.
83. ABEDALTHAGAFI (MS), MERRILL (PH), BI (WL), JONES (RT), LISTEWNIK (ML), RAMKISSOON (SH et al). *Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5*. Oncotarget. 15 novembre 2014 ; 5(21) : 10596-606.
84. AZIZYAN (A), EBOLI (P), DRAZIN (D), MIROCHA (J), MAYA (MM), BANNYKH (S). *Differentiation of benign angiomatous and microcystic meningiomas with extensive peritumoral edema from high grade meningiomas with aid of diffusion weighted MRI*. BioMed Res Int. 2014 ; 2014 : 650939.
85. SANTELLI (L), RAMONDO (G), DELLA PUPPA (A), ERMANI (M), SCIENZA (R), D'AVELLA (D et al). *Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas*. Acta Neurochir (Wien). Août 2010 ; 152(8):1315-9 ; discussion 1319.
86. ZIKOU (A), ALEXIOU (GA), GOUSSIA (A), KOSTA (P), XYDIS (V), VOULGARIS (S et al). *The role of diffusion tensor imaging and dynamic susceptibility perfusion MRI in the evaluation of meningioma grade and subtype*. Clin Neurol Neurosurg. Juillet 2016 ; 146 : 109-15.
87. LEE (EJ), KIM (JH), PARK (ES), KIM (Y-H), LEE (JK), HONG (SH et al). *A novel weighted scoring system for estimating the risk of rapid growth in untreated intracranial meningiomas*. J Neurosurg. Novembre 2017 ; 127(5) : 971-80.
88. FOUNTAIN (DM), SOON (WC), MATYS (T), GUILFOYLE (MR), KIROLOS (R), SANTARIUS (T). *Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review*. Acta Neurochir (Wien). 2017 ; 159(3) : 435-45.
89. CREMERIUS (U), BARES (R), WEIS (J), SABRI (O), MULL (M), SCHRÖDER (JM et al). *Fasting improves discrimination of grade 1 and atypical or malignant meningioma in FDG-PET*. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Janvier 1997 ; 38(1) : 26-30.
90. LEE (JW), KANG (KW), PARK (S-H), LEE (SM), PAENG (JC), CHUNG (J-K et al). *18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Octobre 2009 ; 36(10) : 1574-82.
91. IUCHI (T), IWADATE (Y), NAMBA (H), OSATO (K), SAEKI (N), YAMAURA (A et al). *Glucose and methionine uptake and proliferative activity in meningiomas*. Neurol Res. Octobre 1999 ; 21(7) : 640-4.
92. ZHU (Y), MAN (C), GONG (L), DONG (D), YU (X), WANG (S et al). *A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma*. Eur J Radiol. Juillet 2019 ; 116 : 128-34.
93. NASSIRI (F), MAMATJAN (Y), SUPPIAH (S), BADHIWALA (JH), MANSOURI (S), KARIMI (S et al). *DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management*. Neuro-Oncol. 11 2019 ; 21(7) : 901-10.
94. NAKAMURA (M), ROSER (F), MICHEL (J), JACOBS (C), SAMIII (M). *The natural history of incidental meningiomas*. Neurosurgery. Juillet 2003 ; 53(1) : 62-70 ; discussion 70-71.
95. SHAKIR (SI), SOUHAMI (L), PETRECCA (K), MANSURE (JJ), SINGH (K), PANET-RAYMOND (V et al). *Prognostic factors for progression in atypical meningioma*. J Neurosurg. Novembre 2018 ; 129(5) : 1240-8.
96. COLLINS (VP), LOEFFLER (RK), TIVEY (H). *Observations on growth rates of human tumors*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. Novembre 1956 ; 76(5) : 988-1000.
97. HUANG (RY), BI (WL), WELLER (M), KALEY (T), BLAKELEY (J), DUNN (I, ET AL). *Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*. Neuro-Oncol. 1^{er} janvier 2019 ; 21(1):26-36.
98. SORENSEN (AG), PATEL (S), HARMATH (C), BRIDGES (S), SYNNOTT (J), SIEVERS (A et al). *Comparison of Diameter and Perimeter Methods for Tumor Volume Calculation*. J Clin Oncol. 15 janv 2001 ; 19(2) : 551-7.
99. BAUKNECHT (H-C), ROMANO (VC), ROGALLA (P), KLINGEBIEL (R), WOLF ©, BORNEMANN (L et al). *Intra- and Interobserver Variability of Linear and Volumetric Measurements of Brain Metastases Using Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Invest Radiol*. Janvier 2010 ; 45(1) : 49-56.
100. PALLUD (J), TAILLANDIER (L), CAPELLE (L), FONTAINE (D), PEYRE (M), DUCRAY (F et al). *Quantitative Morphological Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Low-Grade Glioma: A Plea for Systematic Measurement of Growth Rates*. Neurosurgery. Septembre 2012 ; 71(3) : 729-40.
101. AKKUS (Z), GALIMZIANOVA (A), HOOGI (A), RUBIN (DL), ERICKSON (BJ). *Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions*. J Digit Imaging. Août 2017 ; 30(4):449-59.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

102. KICKINGEREDER (P), ISENSEE (F), TURSUNOVA (I), PETERSEN (J), NEUBERGER (U), BONEKAMP (D et al). *Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicentre, retrospective study*. *Lancet Oncol*. Mai 2019 ; 20(5) : 728-40.
103. DE HOOP (B), GIETEMA (H), VAN GINNEKEN (B), ZANEN (P), GROENEWEGEN (G), PROKOP (M). *A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: What is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations*. *Eur Radiol*. Avril 2009 ; 19(4) : 800-8.
104. LAUKAMP (KR), THIELE (F), SHAKIRIN (G), ZOPFS (D), FAYMONVILLE (A), TIMMER (M ET AL). *Fully automated detection and segmentation of meningiomas using deep learning on routine multiparametric MRI*. *Eur Radiol*. Janvier 2019 ; 29(1) : 124-32.
105. EISENHAUER (EA), THERASSE (P), BOGAERTS (J), SCHWARTZ (LH), SARGENT (D), FORD (R et al). *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*. Janvier 2009 ; 45(2) : 228-47.
106. WEN (PY), MACDONALD (DR), REARDON (DA), CLOUGHESY (TF), SORENSEN (AG), GALANIS (E et al). *Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*. *J Clin Oncol*. 10 avr 2010 ; 28(11) : 1963-72.
107. SIMPSON (D). *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Février 1957 ; 20(1) : 22-39.
108. GOUSIAS (K), SCHRAMM (J), SIMON (M). *The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management*. *J Neurosurg*. 2016 ; 125(3) : 551-60.
109. SUN (SQ), CAI (C), MURPHY (RKJ), DEWEES (T), DACEY (RG), GRUBB (RL et al). *Management of atypical cranial meningiomas, part 2: predictors of progression and the role of adjuvant radiation after subtotal resection*. *Neurosurgery*. Octobre 2014 ; 75(4) : 356-63 ; discussion 363.
110. PALDOR (I), AWAD (M), SUFARO (YZ), KAYE (AH), SHOSHAN (Y). *Review of controversies in management of non-benign meningioma*. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. Septembre 2016 ; 31 : 37-46.
111. HAMMOUCHE (S), CLARK (S), WONG (AHL), ELDRIDGE (P), FARAH (JO). *Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment*. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. Août 2014 [cité 4 avril 2020] ; 156(8) : 1475-81. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s00701-014-2156-z>
112. HARDESTY (DA), WOLF (AB), BRACHMAN (DG), MCBRIDE (HL), YOUSSEF (E, NAKAJI (P et al). *The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection: Clinical article*. *J Neurosurg* [Internet]. Août 2013 [cité 5 juillet 2018] ; 119(2) : 475-81. Disponible sur : <http://thejns.org/doi/10.3171/2012.12.JNS12414>
113. HASSELEID (BF), MELING (TR), RØNNING (P), SCHEIE (D), HELSETH (E). *Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal*. *J Neurosurg*. Décembre 2012 ; 117(6) : 999-1006.
114. WANG (Y-C), CHUANG (C-C), WEI (K-C), HSU (Y-H), HSU (P-W), LEE (S-T et al). *Skull base atypical meningioma: long term surgical outcome and prognostic factors*. *Clin Neurol Neurosurg*. Janvier 2015 ; 128 : 112-6.
115. PALMA (L), CELLI (P), FRANCO (C), CERVONI (L), CANTORE (G). *Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases*. *Neurosurg Focus*. Avril 1997 ; 2(4) : E5.
116. ZHANG (H, MA L), WANG (Y-B), SHU (C), KUANG (W), HUANG (Y-A et al). *Intracranial Clear Cell Meningiomas: Study on Clinical Features and Predictors of Recurrence*. *World Neurosurg*. Janvier 2017 ; 97 : 693-700.e11.
117. SUGHRUE (ME), SANAI (N), SHANGARI (G), PARSA (AT), BERGER (MS), MCDERMOTT (MW). *Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas*. *J Neurosurg*. Août 2010 ; 113(2) : 202-9.
118. FONG (C), NAGASAWA (DT), CHUNG (LK), VOTH (B), CREMER (N), THILL (K et al). *Systematic Analysis of Outcomes for Surgical Resection and Radiotherapy in patients with Papillary Meningioma*. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. août 2015 ; 76(4) : 252-6.
119. CAO (X), HAO (S), WU (Z), WANG (L), JIA (G), ZHANG (L, et al). *Treatment Response and Prognosis After Recurrence of Atypical Meningiomas*. *World Neurosurg*. Octobre 2015 ; 84(4) :1014-9.
120. DIJKSTRA (BM), JELTEMA (H-R), KRUIJFF (S), GROEN (RJM). *The application of fluorescence techniques in meningioma surgery—a review*. *Neurosurg Rev*. Décembre 2019 ; 42(4):799-809.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

121. BUTTRICK (S), SHAH (AH), KOMOTAR (RJ), IVAN (ME). *Management of Atypical and Anaplastic Meningiomas*. *Neurosurg Clin N Am*. Avril 2016 ; 27(2) : 239-47.
122. KLINGER (DR), FLORES (BC), LEWIS (JJ), HATANPAA (K), CHOE (K), MICKEY (B et al). *Atypical Meningiomas: Recurrence, Reoperation, and Radiotherapy*. *World Neurosurg*. Septembre 2015 ; 84(3) : 839-45.
123. SCHIPMANN (S), SCHWAKE (M), SPORNS (PB), VOß (KM), SICKING (J), SPILLE (DC et al). *DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management*. *World Neurosurg*. Novembre 2018 ; 119 : e589-97.
124. DELGADO-LÓPEZ (PD), CORRALES-GARCÍA (EM). *Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review*. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 10 juillet 2020 [cité 17 juillet 2020] ; Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s12094-020-02434-3>
125. KAUR (G), SAYEGH (ET), LARSON (A), BLOCH (O), MADDEN (M), SUN (MZ et al). *Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review*. *Neuro-Oncol* [Internet]. 1^{er} mai 2014 [cité 4 avr 2020] ; 16(5) : 628-36. Disponible sur : <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/nou025>
126. GRAFFEO (CS), LEEPER (HE), PERRY (A), UHM (JH), LACHANCE (DJ), BROWN (PD et al). *Revisiting Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of World Health Organization Grade II Meningioma*. *World Neurosurg* [Internet]. Juillet 2017 [cité 4 avril 2020] ; 103 : 655-63. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875017306034>
127. REDDY (AK), RYOO (JS), DENYER (S), MCGUIRE (LS), MEHTA (AI). *Determining the role of adjuvant radiotherapy in the management of meningioma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis*. *Neurosurg Focus* [Internet]. Juin 2019 [cité 4 avril 2020] ; 46(6) : E3. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/46/6/article-pE3.xml>
128. JENKINSON (MD), WAQAR (M), FARAH (JO), FARRELL (M), BARBAGALLO (GMV), MCMANUS (R et al). *Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma*. *J Clin Neurosci* [Internet]. Juin 2016 [cité 4 avril 2020] ; 28 : 87-92. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586815006633>
129. WANG (C), KAPREALIAN (TB), SUH (JH), KUBICKY (CD), CIPOREN (JN), CHEN (Y, et al). *Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma*. *Neuro-Oncol* [Internet]. Septembre 2017 [cité 5 juillet 2018] ; 19(9):1263-70. Disponible sur : <http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/9/1263/3084410/Overall-survival-benefit-associated-with-adjuvant>
130. HASAN (S), YOUNG (M), ALBERT (T), SHAH (AH), OKOYE (C), BREGY (A et al). *The Role of Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of Atypical Meningiomas*. *World Neurosurg* [Internet]. Mai 2015 [cité 4 avril 2020] ; 83(5) : 808-15. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875014014089>
131. AIZER (AA), ARVOLD (ND), CATALANO (P), CLAUS (EB), GOLBY (AJ), JOHNSON (MD et al). *Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma*. *Neuro-Oncol*. Novembre 2014 ; 16(11) : 1547-53.
132. KOMOTAR (RJ), IORGULESCU (JB), RAPER (DMS), HOLLAND (EC), BEAL (K), BILSKY (MH et al). *The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas*. *J Neurosurg*. Octobre 2012 ; 117(4) : 679-86.
133. PIŠĆEVIĆ (I), VILLA (A), MILIĆEVIĆ (M), ILIĆ (C), NIKITOVIĆ (M), CAVALLO (LM et al). *The Influence of Adjuvant Radiotherapy in Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Series of 88 patients in a Single Institution*. *World Neurosurg* [Internet]. Juin 2015 [cité 4 avril 2020] ; 83(6) : 987-95. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187887501500128X>
134. BAGSHAW (HP), BURT (LM), JENSEN (RL), SUNEJA (G), PALMER (CA), COULDWELL (WT et al). *Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas*. *J Neurosurg*. juin 2017 ; 126(6):1822-8.
135. WEBER (DC), ARES (C), VILLA (S), PEERDEMAN (SM), RENARD (L), BAUMERT (BG et al). *Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042)*. *Radiother Oncol*. Août 2018 ; 128(2) : 260-5.
136. ROGERS (L), ZHANG (P), VOGELBAUM (MA), PERRY (A), ASHBY (L), MODI (JM et al). *Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539*. *J Neurosurg*. Juillet 2018 ; 129(1) : 35-47.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

137. JENKINSON (MD), JAVADPOUR (M), HAYLOCK (BJ), YOUNG (B), GILLARD (H), VINTEN (J et al). *The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials* [Internet]. Décembre 2015 [cité 5 juillet 2018] ; 16(1). Disponible sur : <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-1040-3>
138. YOON (H), MEHTA (MP), PERUMAL (K), HELENOWSKI (IB), CHAPPELL (RJ), AKTURE (E et al). *Atypical meningioma: randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy*. *J Cancer Res Ther*. Mars 2015 ; 11(1) : 59-66.
139. LIU (X), SHAN (B), WANG (M), XU (J). *World Health Organization Grade II Meningiomas: The Role of Adjuvant/Salvage Gamma Knife Surgery After Initial Surgery and Prognostic Factor Assessment*. *World Neurosurg* [Internet]. Janvier 2018 [cité 10 novembre 2019] ; 109 : e352-62. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875017316947>
140. CHOI (Y), LIM (DH), JO (K), NAM (D-H), SEOL (HJ), LEE (J-I). *Efficacy of postoperative radiotherapy for high grade meningiomas*. *J Neurooncol* [Internet]. Septembre 2014 [cité 4 avril 2020] ; 119(2) : 405-12. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s11060-014-1507-1>
141. STESSIN (AM), SCHWARTZ (A), JUDANIN (G), PANNULLO (SC), BOOCKVAR (JA), SCHWARTZ (TH et al). *Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis*. *J Neurosurg*. Octobre 2012 ; 117(4) : 669-75.
142. DURAND (A), LABROUSSE (F), JOUVET (A), BAUCHET (L), KALAMARIDÈS (M), MENEI (P et al). *WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors*. *J Neurooncol* [Internet]. Décembre 2009 [cité 7 avril 2020] ; 95(3) : 367-75. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s11060-009-9934-0>
143. CAIN (SA), SMOLL (NR), VAN HEERDEN (J), TSUI (A), DRUMMOND (KJ). *Atypical and malignant meningiomas: Considerations for treatment and efficacy of radiotherapy*. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. Novembre 2015 ; 22(11) : 1742-8.
144. HARRIS (AE), LEE (JYK), OMALU (B), FLICKINGER (JC), KONDZIOLKA (D), LUNSFORD (LD). *The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas*. *Surg Neurol* [Internet]. Octobre 2003 [cité 21 septembre 2019] ; 60(4) : 298-305. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090301903003203>
145. CHO (M), JOO (J-D), KIM (IA), HAN (JH), OH (CW), KIM (C-Y). *The Role of Adjuvant Treatment in patients with High-Grade Meningioma*. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 1^{er} septembre 2017 [cité 10 novembre 2019] ; 60(5) : 527-33. Disponible sur : <http://jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2016.1111.009>
146. SUN (SQ), CAI (C), MURPHY (RKJ), DEWEES (T), DACEY (RG), GRUBB (RL et al). *Radiation Therapy for Residual or Recurrent Atypical Meningioma: The Effects of Modality, Timing, and Tumor Pathology on Long-Term Outcomes*. *Neurosurgery*. Juillet 2016 ; 79(1) : 23-32.
147. LAGMAN (C), BHATT (NS), LEE (SJ), BUI (TT), CHUNG (LK), VOTH (BL et al). *Adjuvant Radiosurgery Versus Serial Surveillance Following Subtotal Resection of Atypical Meningioma: A Systematic Analysis*. *World Neurosurg* [Internet]. Février 2017 [cité 5 juillet 2018] ; 98 : 339-46. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875016311652>
148. WANG (C), KAPREALIAN (TB), SUH (JH), KUBICKY (CD), CIPOREN (JN), CHEN (Y et al). *Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma*. *Neuro-Oncol*. 1^{er} septembre 2017 ; 19(9) : 1263-70.
149. CHOI (Y), LIM (DH), YU (JI), JO (K), NAM (D-H), SEOL (HJ et al). *Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma: Am J Clin Oncol* [Internet]. Août 2015 [cité 4 avril 2020] ; 1. Disponible sur : <http://journals.lww.com/00000421-900000000-99124>
150. ABOUKAIS (R), ZAIRI (F), LEJEUNE (J-P), LE RHUN (E), VERMANDEL (M), BLOND S et al. *Grade 2 meningioma and radiosurgery*. *J Neurosurg* [Internet]. Mai 2015 [cité 15 septembre 2019] ; 122(5) : 1157-62. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/122/5/article-p1157.xml>
151. VALERY (CA), FAILLOT (M), LAMPROGLOU (I), GOLMARD (J-L), JENNY(C), PEYRE (M et al). *Grade II meningiomas and Gamma Knife radiosurgery : analysis of success and failure to improve treatment paradigm*. : 8.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

152. DING (D), STARKE (RM), HANTZMON (J), YEN (C-P), WILLIAMS (BJ), SHEEHAN (JP). *The role of radiosurgery in the management of WHO Grade II and III intracranial meningiomas*. Neurosurg Focus [Internet]. Décembre 2013 [cité 10 novembre 2019] ; 35(6) : E16. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/35/6/article-pE16.xml>
153. ZHANG (M), HO (AL), D'ASTOUS (M), PENDHARKAR (AV), CHOI (CYH), THOMPSON (PA et al). *CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Atypical and Malignant Meningiomas*. World Neurosurg [Internet]. Juillet 2016 [cité 5 juillet 2018] ; 91 : 574-581.e1. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875016300924>
154. CHOI (CYH), SOLTYS (SG), GIBBS (IC), HARSH (GR), JACKSON (PS), LIEBERSON (RE et al). *Cyberknife Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Atypical (Who Grade II) Cranial Meningiomas*. Neurosurgery [Internet]. 1^{er} novembre 2010 [cité 5 juillet 2018] ; 67(5) : 1180-8. Disponible sur : <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/67/5/1180/2563858>
155. MENIAI-MERZOUKI (F), BERNIER-CHASTAGNER (V), GEFFRELOT (J), TRESCH (E), LACORNERIE (T), COCHE-DEQUEANT (B et al). *Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for patients with Intracranial Meningiomas: impact of radiotherapy regimen on local control*. Sci Rep. 12 2018 ; 8(1) : 13666.
156. BULTHUIS (V), HANSENS PATRICKEJ, LIE (S), VAN OVERBEEKE (J). *Gamma Knife radiosurgery for intracranial meningiomas: Do we need to treat the dural tail? A single-center retrospective analysis and an overview of the literature*. Surg Neurol Int [Internet]. 2014 [cité 15 septembre 2019] ; 5(9) : 391. Disponible sur : <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/gamma-knife-radiosurgery-for-intracranial-meningiomas-do-we-need-to-treat-the-dural-tail-a-single-center-retrospective-analysis-and-an-overview-of-the-literature/>
157. ATTIA (A), CHAN (MD), MOTT (RT), RUSSELL (GB), SEIF (D), DANIEL BOURLAND (J et al). *Patterns of failure after treatment of atypical meningioma with gamma knife radiosurgery*. J Neurooncol [Internet]. Mai 2012 [cité 5 juillet 2018] ; 108(1) : 179-85. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s11060-012-0828-1>
158. EL-KHATIB (M), EL MAJDOUB (F), HOEVELS (M), KOCHER (M), MÜLLER (R-P), STEIGER (H-J et al). *Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas*. Acta Neurochir (Wien) [Internet]. Septembre 2011 [cité 5 juillet 2018] ; 153(9) : 1761-7. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s00701-011-1073-7>
159. FERRARO (DJ), FUNK (RK), BLACKETT(J), JU (MR), DEWEES (TA), CHICOINE (MR et al). *A retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas*. Radiat Oncol [Internet]. 2014 [cité 15 septembre 2019] ; 9(1) : 38. Disponible sur : <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-9-38>
160. HANAKITA (S), KOGA (T), IGAKI (H), MURAKAMI (N), OYA (S), SHIN (M et al). *Role of Gamma Knife surgery for intracranial atypical (WHO Grade II) meningiomas*. J Neurosurg [Internet]. Décembre 2013 [cité 15 septembre 2019] ; 119(6) : 1410-4. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/119/6/article-p1410.xml>
161. HARDESTY (DA), WOLF (AB), BRACHMAN (DG), MCBRIDE (HL), YOUSSEF (E), NAKAJI (P et al). *The impact of adjuvant stereotactic radiosurgery on atypical meningioma recurrence following aggressive microsurgical resection*. J Neurosurg [Internet]. Août 2013 [cité 15 septembre 2019] ; 119(2) : 475-81. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/119/2/article-p475.xml>
162. KIM (JW), KIM (DG), PAEK (SH), CHUNG (H-T), MYUNG (JK), PARK (S-H et al). *Radiosurgery for Atypical and Anaplastic Meningiomas: Histopathological Predictors of Local Tumor Control*. Stereotact Funct Neurosurg [Internet]. 2012 [cité 5 juillet 2018] ; 90(5) : 316-24. Disponible sur : <https://www.karger.com/Article/FullText/338253>
163. POLLOCK (BE), STAFFORD (SL), LINK (MJ), GARCES (YI), FOOTE (RL). *Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: Treatment results on the basis of a 22-year experience*. Cancer [Internet]. 15 février 2012 [cité 5 juillet 2018] ; 118(4) : 1048-54. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.26362>
164. REFAAT (T), GENTILE (M), SACHDEV (S), DALAL (P), BUTALA (A), GUTIONTOV (S et al). *Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Grade 2 Meningiomas*. J Neurol Surg Part B Skull Base [Internet]. août 2017 [cité 10 novembre 2019] ; 78(04) : 288-94. Disponible sur : <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597834>
165. HANAKITA (S), KOGA (T), IGAKI (H), MURAKAMI (N), OYA (S), SHIN (M et al). *Role of Gamma Knife surgery for intracranial atypical (WHO Grade II) meningiomas: Clinical article*. J Neurosurg [Internet]. Décembre 2013 [cité 5 juillet 2018] ; 119(6) : 1410-4. Disponible sur : <http://thejns.org/doi/10.3171/2013.8.JNS13343>

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

- Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

166. WANG (Y-C), CHUANG (C-C), WEI (K-C), CHANG (C-N), LEE (S-T), WU (C-T et al). *Long Term Surgical Outcome and Prognostic Factors of Atypical and Malignant Meningiomas*. Sci Rep [Internet]. Décembre 2016 [cité 5 juillet 2018] ; 6(1). Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/srep35743>
167. FERRARO (DJ), FUNK (RK), BLACKETT (J), JU (MR), DEWEES (T)A, CHICOINE (MR et al). *A retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas*. Radiat Oncol [Internet]. 2014 [cité 15 septembre 2019] ; 9(1) : 38. Disponible sur : <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-9-38>
168. POLLOCK BE, STAFFORD SL, LINK MJ, GARCES YI, FOOTE RL. *Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas : Treatment results on the basis of a 22-year experience*. Cancer [Internet]. 15 février 2012 [cité 29 septembre 2019] ; 118(4) : 1048-54. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.26362>
169. PRZYBYLOWSKI (CJ), RAPER (DMS), STARKE (RM), XU (Z), LIU (KC), SHEEHAN (JP). *Stereotactic radiosurgery of meningiomas following resection: Predictors of progression*. J Clin Neurosci [Internet]. Janvier 2015 [cité 15 septembre 2019] ; 22(1) : 161-5. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586814005542>
170. COHEN-INBAR (O), LEE (C), SHEEHAN (JP). *The Contemporary Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas*. Neurosurg Clin N Am [Internet]. Avril 2016 [cité 17 septembre 2019] ; 27(2) : 215-28. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1042368015001205>
171. 7. *Prescribing, Recording, and Reporting*. J Int Comm Radiat Units Meas [Internet]. 1^{er} décembre 2014 [cité 1^{er} décembre 2019] ; 14(2) : 101-9. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jicru/article/14/2/101/4035822>
172. HAN (M-S), JANG (W-Y), MOON (K-S), LIM (S-H, KIM (I-Y), JUNG (T-Y et al). *Is Fractionated Gamma Knife Radiosurgery a Safe and Effective Treatment Approach for Large-Volume (>10 cm³) Intracranial Meningiomas?* World Neurosurg [Internet]. mars 2017 [cité 13 octobre 2019] ; 99 : 477-83. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875016313687>
173. HUFFMANN (BC). *Gamma knife surgery for atypical meningiomas*. J Neurosurg. 2005 ; 102 : 4.
174. UNGER (KR), LOMINSKA (CE), CHANYASULKIT (J), RANDOLPH-JACKSON (P), WHITE (RL), AULISI (E et al). *Risk Factors for Posttreatment Edema in patients Treated With Stereotactic Radiosurgery for Meningiomas: Neurosurgery* [Internet]. Mars 2012 [cité 5 juillet 2018] ; 70(3) : 639-45. Disponible sur : <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-lookup/doi/10.1227/NEU.0b013e3182351ae7>
175. MORGAN (TM), ZAENGER (D), SWITCHENKO (JM), EATON (BR), CROCKER (IR), ALI (AN et al). *Fractionated Radiotherapy Is Associated with Lower Rates of Treatment-Related Edema than Stereotactic Radiosurgery in Magnetic Resonance Imaging-Defined Meningiomas*. World Neurosurg [Internet]. Janvier 2019 [cité 5 octobre 2019] ; 121 : e640-6. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875018322344>
176. WANG (W-H), LEE (C-C), YANG (H-C), LIU (K-D), WU (H-M, SHIAU (C-Y et al). *Gamma Knife Radiosurgery for Atypical and Anaplastic Meningiomas*. World Neurosurg. mars 2016 ; 87 : 557-64.
177. MAGILL (ST), LAU (D), RALEIGH (DR), SNEED (PK), FOGH (SE), MCDERMOTT (MW). *Surgical Resection and Interstitial Iodine-125 Brachytherapy for High-Grade Meningiomas: A 25-Year Series*. Neurosurgery. 01 2017 ; 80(3) : 409-16.
178. COGGINS (WS), PHAM (NK), NGUYEN (AV), BRANCH (DW), GUILLET (JY), KORST (G et al). *A Systematic Review of Ion Radiotherapy in Maintaining Local Control Regarding Atypical and Anaplastic Meningiomas*. World Neurosurg [Internet]. Décembre 2019 [cité 8 avril 2020] ; 132 : 282-91. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875019323058>
179. WU (A), JIN (MC), MEOLA (A), WONG (H), CHANG (SD). *Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review*. Neurosurg Focus [Internet]. Juin 2019 [cité 8 avril 2020] ; 46(6) : E12. Disponible sur : <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/46/6/article-pE12.xml>
180. ADEBERG (S), HARRABI (SB), VERMA (V), BERNHARDT (D), GRAU (N), DEBUS (J et al). *Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions*. Radiat Oncol Lond Engl. 1^{er} décembre 2017 ; 12(1) : 193.
181. BOSKOS (C), FEUVRET (L), NOEL (G), HABRAND (J-L), POMMIER (P), ALAPETITE (C et al). *Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1^{er} octobre 2009 ; 75(2) : 399-406.

182. CHAN (AW), BERNSTEIN (KD), ADAMS (JA), PARAMBI (RJ), LOEFFLER (JS). *Dose escalation with proton radiation therapy for high-grade meningiomas*. *Technol Cancer Res Treat*. Décembre 2012 ; 11(6) : 607-14.
183. COMBS (SE), HARTMANN (C), NIKOGHOSYAN (A), JÄKEL (O), KARGER (CP), HABERER (T et al). *Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas*. *Radiother Oncol* [Internet]. Avril 2010 [cité 8 avril 2020] ; 95(1) : 54-9. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016781401000006X>
184. EL SHAFIE (RA), CZECH (M), KESSEL (KA), HABERMEHL (D), WEBER (D), RIEKEN (S et al). *Evaluation of particle radiotherapy for the re-irradiation of recurrent intracranial meningioma*. *Radiat Oncol Lond Engl*. 8 mai 2018 ; 13(1) : 86.
185. HANSEN (TM), BARTLETT (GK), MCMULLEN (KP), MCDONALD (MW). *Atypical and Anaplastic Meningiomas: Comparison of Outcomes Between Photon and Proton Radiation Therapy*. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. Novembre 2015 [cité 8 avril 2020] ; 93(3) : E61. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301615014297>
186. MCDONALD (MW), PLANKENHORN (DA), MCMULLEN (KP), HENDERSON (MA), DROPCHO (EJ), SHAH (MV et al). *Proton therapy for atypical meningiomas*. *J Neurooncol* [Internet]. Mai 2015 [cité 8 avril 2020] ; 123(1) : 123-8. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s11060-015-1770-9>
187. MOZES (P), DITTMAR (JO), HABERMEHL (D), TONNDORF-MARTINI (E), HIDEGHETY (K), DITTMAR (A et al). *Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation*. *Acta Oncol Stockh Swed*. Mars 2017 ; 56(3) : 431-7.
188. PREUSSER (M), SILVANI (A), LE RHUN (E), SOFFIETTI (R), LOMBARDI (G), SEPÚLVEDA (JM et al). *Trabectedin for recurrent WHO grade II or III meningioma: A randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG)*. *J Clin Oncol*. 20 mai 2019 ; 37(15_suppl) : 2007-2007.
189. KALEY (T), BARANI (I), CHAMBERLAIN (M), MCDERMOTT (M), PANAGEAS (K), RAIZER (J et al). *Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review*. *Neuro-Oncol*. Juin 2014 ; 16(6) : 829-40.
190. HUANG (RY), UNADKAT (P), BI (WL), GEORGE (E), PREUSSER (M), MCCracken (JD et al). *Response assessment of meningioma: 1D, 2D, and volumetric criteria for treatment response and tumor progression*. *Neuro-Oncol*. 14 février 2019 ; 21(2) : 234-41.
191. JI (Y), RANKIN (C), GRUNBERG (S), SHERROD (AE), AHMADI (J), TOWNSEND (J et al). *Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1^{er} décembre 2015 ; 33(34) : 4093-8.
192. SCHRELL (UM), RITTIG (MG), ANDERS (M), KOCH (UH), MARSCHALEK (R), KIESEWETTER (F et al). *Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea*. *J Neurosurg*. Mai 1997 ; 86(5) : 840-4.
193. MASON (WP), GENTILI (F), MACDONALD (DR), HARIHARAN (S), CRUZ (CR), ABREY (LE). *Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma*. *J Neurosurg*. Août 2002 ; 97(2) : 341-6.
194. ROSENTHAL (MA), ASHLEY (DL), CHER (L). *Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea*. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. Mars 2002 ; 9(2) : 156-8.
195. NEWTON (HB), SCOTT (SR), VOLPI (C). *Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up*. *Br J Neurosurg*. Octobre 2004 ; 18(5) : 495-9.
196. LOVEN D, HARDOFF R, SEVER ZB, STEINMETZ AP, GORNISH M, RAPPAPORT ZH, et al. *Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea*. *J Neurooncol*. Avril 2004 ; 67(1-2) : 221-6.
197. HAHN (BM), SCHRELL (UMH), SAUER (R), FAHLBUSCH (R), GANSLANDT (O), GRABENBAUER (GG). *Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study*. *J Neurooncol*. sept 2005 ; 74(2) : 157-65.
198. WESTON (GJ), MARTIN (AJ), MUFTI (GJ), STRONG (AJ), GLEESON (MJ). *Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study*. *Skull Base Off J North Am Skull Base Soc Al*. Août 2006 ; 16(3) : 157-60.
199. SWINNEN (LJ), RANKIN (C), RUSHING (EJ), LAURA (HF), DAMEK (DM), BARGER (GR). *Phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma* (Southwest Oncology Group S9811). *J Clin Oncol*. 20 mai 2009 ; 27(15_suppl) : 2063-2063.
200. KIM (M-S), YU (D-W), JUNG (Y-J), KIM (SW), CHANG (C-H), KIM (O-L). *Long-term follow-up result of hydroxyurea chemotherapy for recurrent meningiomas*. *J Korean Neurosurg Soc*. Décembre 2012 ; 52(6) : 517-22.
201. CHAMBERLAIN (MC). *Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma*. *J Neurooncol*. Avril 2012 ; 107(2) : 315-21.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

202. CHAMBERLAIN (MC), JOHNSTON (SK). *Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series*. J Neurooncol. Septembre 2011;104(3) : 765-71.
203. CHAMBERLAIN (MC), TSAO-WEI (DD), GROSHEN (S). *Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma*. Neurology. 13 avril 2004 ; 62(7) : 1210-2.
204. CHAMBERLAIN (MC), TSAO-WEI (DD), GROSHEN (S). *Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma*. J Neurooncol. Juillet 2006 ; 78 (3) : 271-6.
205. CHAMBERLAIN (MC). *Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas*. J Neurosurg. Mai 1996 ; 84(5) : 733-6.
206. JÄÄSKELÄINEN (J), LAASONEN (E), KÄRKKÄINEN (J), HALTIA (M), TROUPP (H). *Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases*. Acta Neurochir (Wien). 1986 ; 80(1-2) : 35-41.
207. GRUNBERG (SM), WEISS (MH). *Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma*. J Neurooncol. Février 1990 ; 8(1) : 61-5.
208. GRUNBERG (SM), WEISS (MH), SPITZ (IM), AHMADI (J), SADUN (A), RUSSELL (CA et al). *Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone*. J Neurosurg. Juin 1991 ; 74(6) : 861-6.
209. GRUNBERG (SM), WEISS (MH), RUSSELL (CA), SPITZ (IM), AHMADI (J), SADUN (A et al). *Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma*. Cancer Invest. Décembre 2006 ; 24(8) : 727-33.
210. TOUAT (M), LOMBARDI (G), FARINA (P), KALAMARIDES (M), SANSON (M). *Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the antiprogestosterone receptor agent mifepristone (RU486)*. Acta Neurochir (Wien). Octobre 2014 ;156(10) : 1831-5.
211. MARKWALDER (TM), SEILER (RW), ZAVA (DT). *Antiandrogenic therapy of meningiomas-a pilot study*. Surg Neurol. Septembre 1985 ; 24(3) : 245-9.
212. GOODWIN (JW), CROWLEY (J), EYRE (HJ), STAFFORD (B), JAECKLE (KA), TOWNSEND (JJ). *A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study*. J Neurooncol. Janvier 1993 ; 15(1) : 75-7.
213. CHAMBERLAIN (MC), GLANTZ (MJ), FADUL (CE). *Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue*. Neurology. 4 septembre 2007 ; 69(10) : 969-73.
214. JOHNSON (DR), KIMMEL (DW), BURCH (PA), CASCINO (TL), GIANNINI ©, WU (W et al). *Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma*. Neuro-Oncol. Mai 2011 ; 13(5) : 530-5.
215. SIMÓ (M), ARGYRIOU (AA), MACIÀ (M), PLANS (G), MAJÓS (C), VIDAL (N et al). *Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy*. Cancer Chemother Pharmacol. Mai 2014 ; 73(5) : 919-23.
216. NORDEN (AD), LIGON (KL), HAMMOND (SN), MUZIKANSKY (A), REARDON (DA), KALEY (TJ et al). *Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma*. Neurology. 20 janvier 2015 ; 84(3) : 280-6.
217. MARINCEK (N), RADOJEWSKI (P), DUMONT (RA), BRUNNER (P), MÜLLER-BRAND (J), MAECKE (HR et al). *Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial*. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Février 2015 ; 56(2) : 171-6.
218. GERSTER-GILLIÉRON (K), FORRER (F), MAECKE (H), MUELLER-BRAND (J), MERLO (A), CORDIER (D). *90Y-DOTATOC as a Therapeutic Option for Complex Recurrent or Progressive Meningiomas*. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Novembre 2015 ; 56(11) : 1748-51.
219. GRAILLON (T), DEFILLES (C), MOHAMED (A), LISBONIS(C), GERMANETTI (A-L), CHINOT (O, et al). *Combined treatment by octreotide and everolimus: Octreotide enhances inhibitory effect of everolimus in aggressive meningiomas*. J Neurooncol. Août 2015 ; 124(1) : 33-43.
220. GRAILLON (T), SANSON (M), CAMPELLO (C), IDBAIH (A), PEYRE (M), PEYRIÈRE (H et al). *Everolimus and Octreotide for patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial*. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1^{er} février 2020 ; 26(3) : 552-7.
221. KALEY (TJ), WEN (P), SCHIFF (D), LIGON (K), HAIDAR (S), KARIMI (S et al). *Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma*. Neuro-Oncol. Janvier 2015 ;17(1) : 116-21.

222. WILSON (TJ), HETH (JA). *Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer*. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. mars 2012 ; 19(3) : 468-9.
223. BOSTRÖM (JP), SEIFERT (M), GRESCHUS (S), SCHÄFER (N), GLAS (M), LAMMERING (G et al). *Bevacizumab treatment in malignant meningioma with additional radiation necrosis. An MRI diffusion and perfusion case study*. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft Al. Avril 2014 ; 190(4) : 416-21.
224. LY (KI), HAMILTON (SR), ROSTOMILY (RC), ROCKHILL (JK), MRUGALA (MM). *Improvement in Visual Fields After Treatment of Intracranial Meningioma With Bevacizumab*. J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. Décembre 2015 ; 35(4) : 382-6.
225. LOU (E), SUMRALL (AL), TURNER (S), PETERS (KB), DESJARDINS (A), VREDENBURGH (JJ et al). *Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series*. J Neurooncol. Août 2012 ; 109(1) : 63-70.
226. NAYAK (L), IWAMOTO (FM), RUDNICK (JD), NORDEN (AD), LEE (EQ), DRAPPATZ (J et al). *Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab*. J Neurooncol. Août 2012 ; 109(1) : 187-93.
227. NUNES (FP), MERKER (VL), JENNINGS (D), CARUSO (PA), DI TOMASO (E), MUZIKANSKY (A et al). *Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients*. PloS One. 2013 ; 8(3) : e59941.
228. HAWASLI (AH), RUBIN (JB), TRAN (DD), ADKINS (DR), WAHEED (S), HULLAR (TE et al). *Antiangiogenic agents for nonmalignant brain tumors*. J Neurol Surg Part B Skull Base. Juin 2013 ; 74(3) : 136-41.
229. ALANIN (MC), KLAUSEN (C), CAYE-THOMASEN (P), THOMSEN (C), FUGLEHOLM (K), POULSGAARD (L et al). *Effect of bevacizumab on intracranial meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2 - a retrospective case series*. Int J Neurosci. Novembre 2016 ; 126(11) : 1002-6.
230. FURUSE (M), NONOGUCHI (N), KAWABATA (S), MIYATA (T), TOHO (T), KUROIWA (T et al). *Intratumoral and peritumoral post-irradiation changes, but not viable tumor tissue, may respond to bevacizumab in previously irradiated meningiomas*. Radiat Oncol Lond Engl. 30 juillet 2015 ; 10 : 156.
231. SHIH (KC), CHOWDHARY (S), ROSENBLATT (P), WEIR (AB), SHEPARD (GC), WILLIAMS (JT et al). *A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma*. J Neurooncol. 2016 ; 129(2) : 281-8.
232. GRIMM (SA), KUMTHEKAR (P), CHAMBERLAIN (MC), SCHIFF (D), WEN (PY), IWAMOTO (FM et al). *Phase II trial of bevacizumab in patients with surgery and radiation refractory progressive meningioma*. J Clin Oncol. 20 mai 2015 ; 33(15_suppl) : 2055-2055.
233. MAWRIN (C), CHUNG (C), PREUSSER (M). *Biology and clinical management challenges in meningioma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet. 2015 ; e106-115.
234. FRANKE (AJ), SKELTON (WP), WOODY (LE), BREGY (A), SHAH (AH), VAKHARIA (K et al). *Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas: A systematic analysis and literature review*. Surg Neurol Int. 2018 ; 9 : 133.
235. FURTNER (J), SCHÖPF (V), SEYSTAHL (K), LE RHUN (E), RUDÀ (R), ROELCKE (U et al). *Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma*. Neuro-Oncol. Mars 2016 ; 18(3) : 401-7.
236. NORDEN (AD), RAIZER (JJ), ABREY (LE), LAMBORN (KR), LASSMAN (AB), CHANG (SM et al). *Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma*. J Neurooncol. Janvier 2010 ; 96(2) : 211-7.
237. WEN (PY), YUNG (WKA), LAMBORN (KR), NORDEN (AD), CLOUGHESY (TF), ABREY (LE et al). *Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08)*. Neuro-Oncol. Décembre 2009 ; 11(6) : 853-60.
238. HORAK (P), WÖHRER (A), HASSLER (M), HAINFELLNER (J), PREUSSER (M), MAROSI (C). *Imatinib mesylate treatment of recurrent meningiomas in preselected patients: a retrospective analysis*. J Neurooncol. Septembre 2012 ; 109(2) : 323-30.
239. REARDON (DA), NORDEN (AD), DESJARDINS (A), VREDENBURGH (JJ), HERNDON (JE), COAN (A et al). *Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma*. J Neurooncol. Janvier 2012 ; 106(2) : 409-15.
240. RAIZER (JJ), GRIMM (SA), RADEMAKER (A), CHANDLER (JP), MURO (K), HELENOWSKI (I et al). *A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas*. J Neurooncol. Mars 2014 ; 117(1) : 93-101.
241. CHAMBERLAIN (MC), GLANTZ (MJ). *Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas*. Cancer. 15 octobre 2008 ; 113(8) : 2146-51.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III ► THÉSAURUS

242. CHAMBERLAIN (MC). *IFN- α for recurrent surgery- and radiation-refractory high-grade meningioma: a retrospective case series*. CNS Oncol. Mai 2013 ; 2(3) : 227-35.
243. DU (Z), ABEDALTHAGAFI (M), AIZER (AA), MCHENRY (AR), SUN (HH), BRAY (M-A et al). *Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma*. Oncotarget. 10 mars 2015 ; 6(7) : 4704-16.
244. BI (WL), WU (WW), SANTAGATA (S), REARDON (DA), DUNN (IF). *Checkpoint inhibition in meningiomas*. Immunotherapy. 2016 ; 8 (6) : 721-31.
245. MUHR (C), GUDJONSSON (O), LILJA (A), HARTMAN (M), ZHANG (ZJ), LÅNGSTRÖM (B). *Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography*. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. Août 2001 ; 7(8) : 2269-76.
246. WELLER (M), ROTH (P), SAHM (F), BURGHARDT (I), SCHUKNECHT (B), RUSHING (E) et al). *Durable Control of Metastatic AKT1-Mutant WHO Grade 1 Meningothelial Meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363*. J Natl Cancer Inst. 01 2017 ; 109(3) : 1-4.
247. MORDECHAI (O), POSTOVSKY (S), VLODAVSKY €, ERAN (A), CONSTANTINI (S), DOTAN (E et al). *Metastatic rhabdoid meningioma with BRAF V600E mutation and good response to personalized therapy: case report and review of the literature*. Pediatr Hematol Oncol. Avril 2015 ; 32(3) : 207-11.



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

Réalisation : Desk

ISBN : 978-2-37219-642-0

ISBN net : 978-2-37219-643-7

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2020

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr