

Méningiomes

Tronc commun Neuro-Oncologie

- Généralités
- Anatomico-pathologie
- Imagerie - Evaluation réponse
- Techniques chirurgicales
- Techniques de radiothérapie
- Traitements symptomatiques
- Essais cliniques

1. Généralités

- Les méningiomes sont des tumeurs bénignes extraparenchymateuses développées à partir de la crête neurale. Ils représentent 20 % des tumeurs primitives cérébrales
- Le sex-ratio est de 2 femmes/1 homme.
- Le pic de fréquence se situe vers la 5^{ème} décennie.

1.1. Les facteurs prédisposants sont

1.1.1. Génétiques

- Les mutations du gène NF2 (chromosome 22) favorisent la survenue de cette entité tumorale (méningiomes multiples préférentiellement).

1.1.2. Radiations ionisantes

- Le méningiome radio-induit ne peut être suspecté que s'il se situe dans le champ irradié, après une latence d'au moins 5 ans et avec une histologie différente de la tumeur initialement irradiée.
- Il s'agit de la tumeur radio-induite cérébrale la plus fréquente (5 fois plus fréquente que le gliome ou le sarcome).
- Les lésions sont plus volontiers multiples, atypiques et récidivantes.

1.2. Récepteurs hormonaux

- La présence de récepteurs principalement à la progestérone est suggérée par la prédominance féminine et l'accroissement tumoral volontiers plus rapide pendant la grossesse. Les données sont moins claires pour les récepteurs œstrogéniques.

2. Anatomico-pathologie

Ces tumeurs reposent sur la prolifération des cellules des villosités arachnoïdiennes s'invaginant en doigt de gant dans les veines et les sinus durs. Ils prédominent sur les grandes voies de drainage veineux des méninges.

2.1. Macroscopie

- Macroscopiquement, la tumeur apparaît bosselée, charnue, dense, blanchâtre, refoulant les structures de voisinage ou les entourant sans les envahir (hyper-ostose en regard fréquente).

2.2. Microscopie

Classification OMS selon le type histologique
Grade I : méningothélial, fibroblastique, transitionnel (ou mixte), psammomateux, angiomateux, microkystique, sécrétoire, riche en lympho-plasmocytes, métaplasique
Grade II : chordoïde, à cellules claires, atypique*
Grade III : Papillaire, rhabdoïde, anaplasique**

- * les critères histologiques définissant un méningiome atypique sont :
 - la présence de 4 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grandissement
 - et/ou 3 critères parmi les 5 suivants : hypercellularité ; petites cellules avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; nucléoles proéminents ; population cellulaire en nappes sans micro-architecture ; foyers de nécrose
 - et/ou invasion du parenchyme cérébral.
- ** les critères histologiques définissant un méningiome anaplasique sont :
 - la présence de 20 mitoses au minimum pour 10 champs à fort grandissement
 - et/ou un aspect histologique de franche malignité évoquant un carcinome, un mélanome malin ou sarcome de haut grade.
- La classification OMS vise à déterminer le potentiel agressif et récidivant d'un méningiome. Elle est imparfaite puisqu'il existe un défaut d'adéquation entre les grades et les récives observées, en partie liée à la subjectivité de certains critères. A noter qu'il existe une évolutivité possible de certains méningiomes pouvant se transformer pour passer de bénin à atypique ou malin.

2.3. Grading histologique

- Afin de contourner les difficultés de grading histologique liées à la subjectivité de certains critères et afin d'améliorer l'adéquation entre le grading et le potentiel récidivant, différents marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés. Le plus probant est le **Ki67 ou MIB1 Labelling index** intéressant une protéine nucléaire et représentant les cellules en phase de prolifération. Son application est rendu difficile notamment en raison d'un manque de méthode standardisée. Cette étude immuno-histochimique peut être réalisée sur des prélèvements fixés au formol.

Grade I : index MIB-1/Ki67 moyen à 3,8 %.
Grade II : index MIB-1/Ki67 moyen à 7,2 %.
Grade III : index MIB-1/Ki67 moyen à 14,7 %.

- D'autres marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés avec des résultats intéressants restant à valider mais manquent encore d'application clinique. Par exemple, une perte d'expression de la phosphatase alcaline est retrouvée de façon significative dans les méningiomes de grade OMS II et III et est associée à un index de prolifération plus élevé. Cette modification d'ordre biomoléculaire résulterait de la délétion d'un gène situé sur le bras court du chromosome 1. Ainsi une perte d'expression de la phosphatase alcaline correspondrait à une monosomie 1 et témoignerait alors indirectement de la délétion sur le

bras court d'un potentiel gène suppresseur de tumeur non identifié à l'heure actuelle. Cette étude enzymologique ne peut être réalisée que sur des prélèvements à l'état frais ou congelés, issus d'une tumorotheque.

- On décrit habituellement 80 % de méningiomes de grade I, 17,5 % de méningiomes de grade II et 2,5 % de méningiomes de grade III (Perry, Mahmood, Sade, Jääskeläinen).

2.4. Topographie

29 % au niveau de la convexité
20 % parasagittal
27 % base du crâne
9 % faux

2.5. Facteurs pronostic

2.5.1. Histologie

Histologie
Grading OMS 1 > 2 > 3
Index mitotique faible
Labelling index < 4%

2.5.2. Qualité de l'exérèse chirurgicale - Grading Simpson et grading IRM post opératoire à 4 mois

	Simpson chir	IRM M4 post-op
Stade 1	Exérèse complète et exérèse de l'insertion dure-mère	Pas de résidu visible
Stade 2	Exérèse complète et coagulation de l'insertion dure-mère	Pas de résidu visible
Stade 3	Résection complète sans exérèse ou coagulation de l'insertion dure-mère ou de l'extension extra-durale	Pas de résidu visible
Stade 4	Exérèse sub-totale	Résidu < 20 mL
Stade 5	Exérèse partielle ou biopsie	Résidu > 20 mL

2.5.3. Topographie

- Les localisations au niveau de la base du crâne ou du cône orbitaire permettent difficilement une exérèse complète avec un taux de récurrence supérieur aux autres localisations. Dans ces localisations, la radiothérapie doit être systématiquement discutée.

2.5.4. Indice de Karnofsky > 70.

2.5.5. Age > 40 ans.

3. Stratégies thérapeutiques

3.1. Chirurgie

- Le traitement chirurgical est le **traitement de référence**.
- Cependant l'exérèse est incomplète dans 20 à 40 % des cas.
- Le taux de progression est directement corrélé à la qualité de l'exérèse :

Taux de progression post-op	5 ans	10 ans	15 ans
Exérèse complète	10 %	20 %	30 %
Exérèse incomplète	30 %	60 %	90 %

3.2. Radiothérapie

- Notion d'effet dose : efficacité si dose ≥ 54 Gy ([Haie-Meder](#))
- Notion d'effet volume : survie sans progression : 40 % si T >5 cm ; 93 % si T <5 cm.
- La radiothérapie est devenu le traitement de référence pour certaines localisations. Ainsi en cas de méningiomes de la gaine du nerf optique ou de méningiome du sinus caverneux, il s'agit le plus souvent de tumeurs peu agressives bien contrôlées par la radiothérapie alors que la chirurgie peut avoir de lourdes conséquences fonctionnelles. Lorsque l'aspect radiologique et l'histoire clinique sont caractéristiques, on peut être amené à proposer une radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RSF) en première intention sans preuve histologique voire une prise en charge combinant une chirurgie subtotale et conservatrice associée à une RSF complémentaire en cas de volume particulièrement important ([Litre, Milker-Zabel, Litré, Walsh](#)).
- Dans la mesure du possible, une anatomo-pathologie doit être obtenue surtout si le clinicien ne dispose d'aucune imagerie antérieure permettant d'avoir une notion d'évolutivité (attention aux diagnostics différentiels type lymphomes, nodule de neurosarcoïdose...).
- En cas d'évolution clinique, l'apparition d'une atteinte d'un nerf de la base du crâne doit conduire à une prise en charge rapide, le taux de récupération étant d'autant plus important que la prise en charge est rapide ([Maire et al, Noel et al](#)).
- Les indications d'une radiothérapie complémentaire suite à l'exérèse d'un méningiome sont discutées en concertation pluridisciplinaire au cas par cas selon le grade OMS, l'étendue de résection, la présence de critères péjoratifs tels qu'une infiltration osseuse ou du parenchyme cérébral.

Techniques

- La technique utilisée fera appel soit à la RT conformationnelle 3D, soit à la RCMI avec ou sans tomothérapie, soit à la RT en conditions stéréotaxiques. Le choix sera guidé par le volume-cible et la distance aux organes sensibles de proximité. Le fractionnement est le plus souvent conventionnel (27 à 30 fractions) mais les méningiomes de petit volume peuvent être traités en hypofractionnement (1 à 5 fractions) en conditions stéréotaxiques.
- Les techniques complexes de radiothérapie devront toujours être proposées en cas de méningiome de la base du crâne et/ou avec proximité d'organes à risques, cela pour

réduire le risque de séquelles.

Volumes et doses

Méningiome de grade I-II	
54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy, 5j/7, pour les grades I	
54 Gy en 27 fractions de 2 Gy, 5j/7, pour les grades II	
	GTV : volume visualisé ± lit opératoire sur IRM en séquence T1 + gadolinium
	CTV : GTV + 5 mm corrigé aux structures anatomiques
	PTV : CTV + 3-5 mm
Méningiome de grade III	
60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, 5j/7	
	GTV : volume visualisé ± lit opératoire sur IRM en séquence T1 + gadolinium
	CTV : GTV + 10-20 mm sur les méninges et 5-10 mm dans l'os ou le parenchyme corrigé aux structures anatomiques
	PTV : CTV + 3-5 mm

(Noël 00 ; Maire 01).

- Les marges pour obtenir le CTV et le PTV sont décidées par les équipes en fonction de leurs habitudes, des moyens de contentions dont ils disposent et de l'évaluation de leurs pratiques.

Efficacité

- La radiothérapie induit plus une stabilisation tumorale qu'une disparition.
- Les facteurs prédictifs d'efficacité sont l'absence de signes fonctionnels neurologiques initiaux, le grading histologique, le volume, la topographie, la qualité de l'exérèse.
- La réponse est lente (70 % de réponse radiologique à 5 ans, 88 % à 8 ans).

	Survie globale 5 ans	Taux rechute à 10 ans	Contrôle Local 15 ans	Survie Spcfq 15 ans
Chirurgie complète		4 à 23 %	76 %	88 %
Chirurgie partielle	59 %	60 à 82 %	30 %	51 %
Chirurgie part + RT	77 à 88 %	18 à 45 %	87 %	86 %

(Taylor; Barbaro; Mahmood; Miralbell; Condra).

Indications

- Aucune étude n'a à ce jour prouvé l'intérêt d'une radiothérapie post opératoire après exérèse incomplète d'un méningiome bénin (Etude EORTC 26021 interrompue prématurément).
- La radiothérapie a montré son efficacité après exérèse complète ou incomplète d'un méningiome de grade II ou III (Noël, 00 ; Boskos, 09).
- En cas de décision de surveillance d'un méningiome de grade I ou II, il ne faut pas attendre que le volume lésionnel soit trop important (taux de récurrence après RT post chir supérieur si vol >60 cm³) (Milker-Zabel *et al* 2005), ni laisser s'installer des troubles neurologiques.

Effets secondaires

- Toute irradiation intéressant l'axe hypothalamo-hypophysaire nécessite un **bilan endocrinien** avant radiothérapie, puis annuel pendant 10 à 15 ans.
- **Surveillance ophtalmologique** : annuelle en cas d'irradiation du chiasma ou d'un nerf optique avec réalisation d'un champ visuel annuel pendant deux ans puis tous les deux ans.
- Surveillance audiométrique si oreille interne dans faisceaux d'irradiation (méningiome sinus caverneux ou angle ponto-cérébelleux).
- Nausées, céphalées, alopecie.
- Troubles amnésiques en cas d'irradiation > 45 Gy des lobes temporaux.

3.3. Chimiothérapie

- Il n'existe pas de chimiothérapie de référence.
- L'hydroxyurée a été proposée par certains auteurs ([Mason, 2002](#)). Les antiprogéstatifs et l'interféron ont également été discutés avec des résultats incertains.

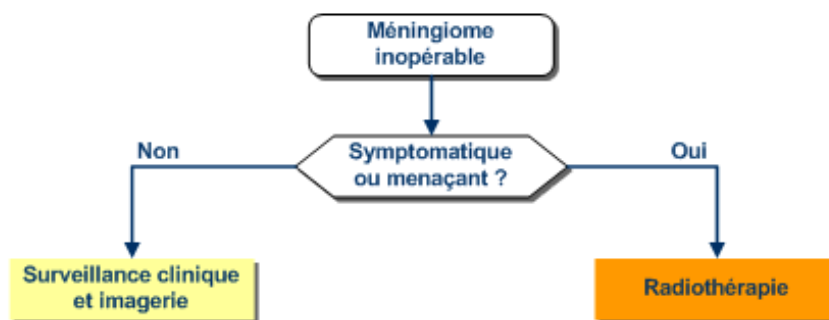
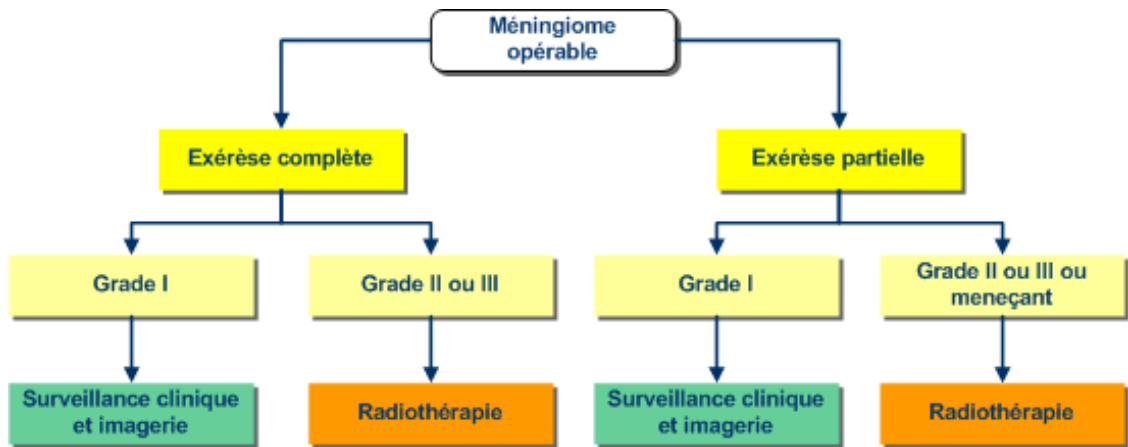
3.4. Surveillance

- De croissance lente, la surveillance d'un méningiome s'effectue par un **TDM ou une IRM**, en l'absence de signes fonctionnels :
 - Tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis 1 fois par an pendant 5 ans, puis tous les 2 ans pendant 5 ans, en cas de **grade I**
 - Tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis 1 fois par an pendant 15 ans, en cas de **grade II ou III**
 - Surveillance endocrinienne hypothalamo-hypophysaire annuelle pendant 10 à 15 ans en cas d'**irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire**

3.5. Traitement des méningiomes radio-induits

- La chirurgie devra être discutée dans tous les cas en l'absence le plus souvent d'alternative thérapeutique.

3.6. Arbres décisionnels



Bibliographie

- Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, *et al.*
Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas.
Neurosurgery 1987;20(4):525-8.
- Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, *et al.*
Combined proton and photon conformal radiotherapy for Intracranial atypical and malignant meningioma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009.
- Bouvier C, Liprandi A, Colin C, Giorgi R, *et al.*
Lack of alkaline phosphatase activity predicts meningioma recurrence.
Am J Clin Pathol 2005; 124:252-258.
- Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, *et al.*
Benign meningiomas : primary treatment selection affects survival.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997. 1;39(2):427-36.
- Cozzi L, Clivio A, Bauman G, Cora S, *et al.*
Comparaison of advanced irradiation techniques with photons for benign intracranial tumours.
Radiotherapy and Oncology 80 (2006) 268-273.

- Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, *et al.*
High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base- of-skull meningiomas: long-term results.
J.Clin.Oncol. 2001; 19: 3547-3553.
- Dufour H, Muracciole X, Métellus P, Régis J, *et al.*
Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery : is there an alternative to aggressive tumor removal?
Neurosurgery 2001; 48: 285-294.
- Haie-Meder C, Brunel P, Cioloca C, Meder JF, *et al.*
[Role of radiotherapy in the treatment of meningioma]
Bull Cancer Radiother. 1995;82(1):35-9.
- Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A.
Atypical and anaplastic meningiomas : radiology surgery, radiotherapy, and outcome.
Surg Neurol 1986; 25:233-242.
- Khoo VS, Adams EJ, Saran F, Bedford JL, *et al.*
A Comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46(5):1309-17.
- Litré CF, Colin P, Noudel R, Peruzzi P, *et al.*
Fractionated stereotactic radiotherapy treatment of cavernous sinus meningiomas : a study of 100 cases.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15;74(4):1012-7. Epub 2008 Dec 30 .
- Litré CF, Noudel R, Colin P, Sherpereel B, *et al.*
Fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningioma : eight cases (In French).
Neurochirurgie 2007;53:333-8.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK *et al.*
The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.
Acta Neuropathol. 2007 Aug;114(2):97-109.
- Lulis E, Gutmann DH.
Meningioma : an update.
Curr Opin Neurol. 2004;17(6):687-92.
- Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM.
Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment.

Acta Neurochir (Wien) 1994;126(2-4):53-8.

- Maire JP, Liguoro D, San Galli F.
Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume cible anatomoclinique (CTV) dans la radiothérapie des tumeurs bénignes de la base du crâne.
Cancer Radiother. 2001.
- Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM.
Atypical and malignant meningiomas : a clinicopathological review.
Neurosurgery 1993; 33:955-963.
- Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, *et al.*
Meningioma.
Crit Rev Oncol Hematol. 2008;67(2):153-71 .
- Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, *et al.*
Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma.
J Neurosurg. 2002;97(2):341-6.
- Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, , Debus J *et al.*
Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas.
J Neurooncol 2009;94:419e24.
- Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W *et al.*
Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma : long-term experience and prognostic factors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 1;61(3):809-16.
- Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, *et al.*
The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas.
J Neurooncol 1992;13(2):157-64.
- Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A.
Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors : intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. 1;47(4):1111-9.
- Müller P, Henn W, Niedermayer I, Ketter R, *et al.*
Deletion of chromosome 1p and loss of expression of alkaline phosphatase indicate progression of meningiomas.
Clin Cancer Res 1999 ; 5(11):3569-77.

- Noel G, Renard A, Valéry C, Mokhtari K, *et al.*
Role of radiotherapy in the treatment of cerebral meningiomas.
Cancer Radiother. 2001;5(3):217-36.
- Perry A, Stafford S, Scheithauer BW, Suman VJ, *et al.*
Meningioma grading : an analysis of histological parameters.
Am J Surg Pathol 1997; 21:1455-1465.
- Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, Nagel S, *et al.*
World Health Organization Grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine.
Neurosurgery 2007; 61:1194–1198.
- Taylor BW Jr, Marcus RB Jr, Friedman WA, Ballinger WE Jr, *et al.*
The meningioma controversy : postoperative radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988;15(2):299-304.
- Uy NW
Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. 1;53(5):1265-70.
- Walsh MT, Couldwell WT.
Management options for cavernous sinus meningiomas.
J Neurooncol. 2009 May;92(3):307-16. Epub 2009 Apr 9. Review.