

Hémangiopéricytomes et tumeurs fibreuses solitaires méningées

Association des NeuroOncologues d'Expression Française



Rédacteurs : LOTTIN-GRADOS Marine, ESCANDE Alexandre, PEYRE Matthieu, MAURAGE Claude-Alain, SEVESTRE Henri, PENEL Nicolas, CHAUFFERT Bruno,

1. Généralités :

- ❖ Les hémangiopéricytomes ou tumeurs fibreuses solitaires méningées (TFS/HMP) sont des sarcomes. (*Schöffski, 2020*)
- ❖ Ils représentent moins de 1 % des tumeurs intracrâniennes et 2 à 4 % des tumeurs méningées. (*Cohen, 2020*)
- ❖ Il s'agit de tumeurs à prédominance masculine apparaissant vers l'âge de cinquante ans. Environ 10% des TFS/HMP méningées surviennent chez l'enfant. (*Cohen, 2020*)
- ❖ Les TFS/HMP sont localisées dans 80% des cas au niveau supra-tentorial dont 40% au niveau para-sagittal. La fosse postérieure est la seconde localisation avec 15 % des cas. Il a été décrit des localisations médullaires, de l'épiphyse, du 3^{ème} ventricule ou de l'angle ponto-cérébelleux. (*Park, 2013*)
- ❖ Ces tumeurs dérivent des péricytes de Zimmerman, cellules murales contractiles se disposant autour des capillaires et participant au contrôle du flux sanguin cérébral, au maintien de la barrière hémato-encéphalique et à la régulation de l'immunité intracérébrale. (*Cohen, 2020*)
- ❖ Les TFS/HMP sont agressives avec des taux de récurrence locale et locorégionale pouvant atteindre 91 % à 15 ans (*Cohen, 2020*). En outre, des métastases intracrâniennes ou extra-neurales peuvent apparaître jusque 16 ans après le diagnostic, avec un risque cumulé de 64 % à 15 ans. (*Kim, 2003*)

- ❖ Les métastases extra-neurales se localisent principalement au niveau des os, du poumon et du foie. Elles peuvent aussi survenir au niveau du rein, du pancréas, des surrénales et plus rarement du sein, de la thyroïde et des ganglions lymphatiques. (*Kim, 2003*)

2. Clinique

- ❖ Les TFS/HMP se manifestent en général par un syndrome d'hypertension intracrânienne.
- ❖ La survenue de crises d'épilepsie, d'hémorragie intracérébrale, d'un déficit sensitivomoteur ou d'autres symptômes comme une amputation du champ visuel sont possibles (*Park, 2013*)
- ❖ Une hypoglycémie paranéoplasique peut révéler la maladie. Ceci est lié à la modification de l'expression des hormones Insulin Growth Factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2) qui entraîne une inhibition de la néoglucogénèse hépatique (syndrome de Doegge-Potter). (*Schöffski, 2020*)

3. Anatomopathologie

a) Généralités

L'hémangiopéricytome a été longtemps considéré comme une tumeur distincte histologiquement de la tumeur fibreuse solitaire. Les deux tumeurs partagent cependant le même événement oncogénique, l'inversion chromosomique au niveau du locus 12q13 qui est responsable de la fusion des protéines STAT6 et NAB2. Devant cet événement génique commun et des caractéristiques histologiques et pronostiques semblables, HMP et TFS ont été regroupées en une entité unique à partir de 2016, dénommée «tumeur fibreuse solitaire/hémangiopéricytome méningé». (*Schöffski, 2020*)

b) Histologie et classifications

- ❖ Il s'agit d'une tumeur hyper-vascularisée à base d'implantation leptoméningée (*Macagno, 2019*)
- ❖ Les TFS/HMP sont composées de cellules ovoïdes et fusiformes avec une matrice collagène dont l'abondance est variable. Les cellules tumorales s'arrangent classiquement autour d'une vascularisation ramifiée en bois de cerf. (*Macagno, 2019*)

❖ L'abondance de la matrice collagène, la cellularité et la présence ou non de nécrose influencent le pronostic.

❖ Il existe plusieurs classifications histopronostiques dont les plus utilisées sont :

○ La classification OMS 2016 :

- Le grade I , avec plus de plages de collagène et une cellularité moindre, était précédemment diagnostiqué comme tumeur fibreuse solitaire.
- Le grade II, avec une cellularité plus importante, moins de plages de collagène et des vaisseaux en « bois de cerf », correspondait à l'ancien hémangiopéricytome.
- Le grade III, avec au moins 5 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (* 400) correspondait à l'hémangiopéricytome anaplasique. (Macagno, 2019)

○ Le « grading de Marseille » révisé: (Macagno, 2019)

	Mitoses par 10 champs	Nécrose
Grade I	< 5	indépendant
Grade II	≥ 5	Absence
Grade III	≥ 5	Présence

c) Immunohistochimie :

❖ La fusion des protéines NAB2-STAT6 permet la détection de STAT6 au niveau nucléaire en immunohistochimie, ce qui confirme le diagnostic de TFS/HMP dans la quasi-totalité des cas. (Macagno, 2019)

❖ A la différence des méningiomes, les TFS/HMP sont caractérisées par une expression intense de CD34, faible de l'EMA et l'absence d'expression du SSTR2A, (Li et al, 2017) , de la protéine S100, de la progestérone et de l'anticorps anti-facteur VIII. (Tayoro, 2008)

d) Oncogénèse:

- ❖ L'inversion chromosomique au niveau du locus 12q13 engendre la fusion des protéines NAB2 et STAT 6 et l'activation inhabituelle de la transcription du facteur de croissance EGR. (*Schöffski, 2020*)
- ❖ Le variant de fusion NAB2 exon 6/STAT6 et exons 16-17 est associée à un grade histopronostique OMS 2016 plus élevé ainsi qu'à une tendance à la diminution de survie globale. (*Vogels, 2019*)
- ❖ La mutation du promoteur de gène TERT (telomerase reverse transcriptase) au sein des TFS/HMP méningés n'impacte pas sur le pronostic contrairement aux localisations extra-crâniennes. (*Vogels, 2019*)

4. Imagerie

Le bilan radiologique doit comprendre :

- Un scanner cérébral, sans et avec injection de contraste, comprenant une fenêtre parenchymateuse et osseuse.
- Une IRM avec une séquence T1 sans contraste, une séquence T1 3D avec injection de gadolinium, une séquence T2 et une séquence diffusion.

La réalisation d'une angiographie est optionnelle. Un bilan d'extension par TEP au FDG peut-être réalisé si nécessaire

a) Scanner

- ❖ Il s'agit de tumeurs extra-axiales bien limitées, généralement localisées au niveau parasagittal, du sillon latéral ou de la fosse postérieure.
- ❖ La base d'implantation méningée peut être large comme pour les méningiomes mais certaines TFS/HMP présentent un caractère pédiculé.
- ❖ Elles sont multilobulées, hétérogènes, isodenses, voire hyperdenses spontanément. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement hétérogène de la lésion. Elles se caractérisent par un œdème péritumoral minime, une lyse osseuse en regard de la tumeur, l'absence d'hyperostose et la présence exceptionnelle de calcification tumorale. (*Tayoro, 2008*)

b) IRM

- ❖ En séquence T1, les lésions sont classiquement isointenses.

- ❖ En séquence T2, la tumeur est fréquemment isointense mais présente parfois une composante discrètement hyperintense
- ❖ Après injection de gadolinium, il existe un rehaussement précoce dont l'hétérogénéité dépend du volume de nécrose au sein de la tumeur. L'extension de la prise de contraste en périphérie de la masse tumorale méningée est appelé « signe de la queue d'aronde ». Il s'agit, cependant d'une image aspécifique, compatible avec toutes les tumeurs méningées vascularisées.
- ❖ La séquence de diffusion peut permettre le diagnostic de TFS/HMP par le calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC). La valeur moyenne minimale du coefficient ADC des hémangiopéricytomes est supérieure à celle des méningiomes, se traduisant par une lésion plus hypo-intense pour les TFS/HMP
- ❖ Il y a parfois une lyse osseuse péri-tumorale, l'absence d'hyperostose et de calcifications intratumorales. (Tayoro, 2008)

c) Angiographie (optionnelle)

Cette technique est essentiellement pratiquée en cas d'embolisation pré-opératoire.

Les TFS/HMP se caractérisent par :

- Une vascularisation par de multiples petits vaisseaux irréguliers provenant de l'artère carotide interne et de l'artère vertébrale, contrairement aux méningiomes dont la vascularisation provient de l'artère carotide externe
- Une prise de contraste intense et de longue durée liée à une circulation intratumorale lente contrastant avec celle des méningiomes. (Tayoro, 2008)

d) Tomographie par émission de positons

- La TEP au 18F-fluorodésoxyglucose (TEP-18F-FDG) ne permet pas de distinguer les TFS/HMP des méningiomes. (Ito, 2012)
- ❖ L'utilisation de la TEP à la Choline peut aider au diagnostic de récurrence intracrânienne. (Ito, 2012)
- ❖ La TEP-18F-FDG permet la recherche de localisations à distance avec une intensité de fixation plus importante si le grade histologique tumoral est plus élevé.

5. Chirurgie

- ❖ L'intervention chirurgicale doit être la plus complète possible.

- ❖ Une résection chirurgicale complète permet la diminution du taux de récurrence locale ainsi qu'une tendance à l'augmentation de la survie globale. Elle n'influence cependant pas la survenue de métastases à distance. (*Dufour, 2001*)
- ❖ La qualité de l'exérèse est définie par les critères de Simpson comme les méningiomes. Une résection de grade I selon Simpson est considérée comme complète et comprend une résection macroscopique de la tumeur, de l'os et de la dure-mère en regard. (*Cohen, 2020*)
- ❖ En cas de résection complète impossible du fait de l'infiltration d'un axe vasculaire qui ne peut être sacrifié ou d'un saignement per opératoire, l'objectif doit être la résection la plus large possible. (*Kim, 2003*)
- ❖ Pour limiter le saignement peropératoire, il peut être discuté une embolisation pré-opératoire. Elle réduit la morbi-mortalité liée à la chirurgie. Son impact sur la survie globale ou sans récurrence est inconnu. (*Park, 2013*)
- ❖ Une imagerie de contrôle devra être réalisée systématiquement après la chirurgie à la recherche de complications post-opératoire ou de reliquat tumoral. Il s'agira idéalement d'une IRM

6. Radiothérapie en situation adjuvante

- ❖ Une radiothérapie adjuvante doit être réalisée car il y a un bénéfice prouvé en termes de contrôle local et locorégional. (*Dufour, 2001*)
- ❖ L'impact de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale est discuté mais ne doit pas amener à renoncer à sa réalisation. (*Rutkowski, 2010*)
- ❖ La radiothérapie conformationnelle 3D a été la technique la plus utilisée mais l'IMRT est possible. (*Combs, 2005*)
- ❖ Il n'existe pas consensus dans la littérature concernant la dose et les marges. Il semble pertinent de retenir les mêmes critères que ceux utilisés pour la radiothérapie adjuvante des méningiomes.
- ❖ La dose doit être comprise entre 50 et 60 Gy (*Combs, 2005*) :
 - 54 Gy pour les TFS/HMP de grade I/II
 - 59.8 Gy pour les TFS/HMP de grade III ou s'il y a une tumeur résiduelle
 - L'augmentation de la dose doit être discutée lorsqu'il existe un reliquat tumoral après chirurgie d'une TFS/HMP de grade III

- ❖ La planification doit comprendre :
 - Un scanner avec coupe jointive de 2 mm avec injection
 - Une IRM avec et sans injection de gadolinium comprenant une séquence T2 flair.
- ❖ Concernant le volume de traitement :
 - Le GTV correspond à la lésion prenant le gadolinium ou le lit opératoire sur l'IRM de centrage
 - S'il s'agit d'un stade I/II, le CTV correspondra au lit ou au GTV + 0.5 cm
 - S'il s'agit d'un stade III, le CTV correspondra au lit ou au GTV + 1 cm
 - Le PTV sera adapté selon la technique de traitement, les contentions et les techniques d'imagerie de repositionnements quotidiennes.

7. Formes récidivantes et/ou métastatiques

L'efficacité des chimiothérapies est médiocre. L'utilisation de certaines thérapies ciblées est prometteuse mais n'a pas encore prouvé un contrôle tumoral à long terme.

Le caractère métastatique d'emblée de la maladie ne doit pas faire renoncer aux traitements locaux qui permettent de limiter les complications locales.

a) Chirurgie

- ❖ Une nouvelle intervention chirurgicale doit être rediscutée
- ❖ Cette chirurgie devra être complète ou la plus maximaliste possible

b) Radiothérapie

- ❖ Une irradiation du second lit opératoire devra être discutée
- ❖ Une réirradiation par radiothérapie stéréotaxique est possible et a montré un bénéfice en termes de contrôle local lors de la réalisation d'une dose marginale moyenne d'au moins 15 Gy. (*Sheehan, 2002*)
- ❖ Cette technique est recommandée lorsque la taille tumorale est inférieure à 25 mm. (*Dufour, 2001*)

c) Chimiothérapie

- ❖ Les TFS/HMP sont des tumeurs peu chimiosensibles.

- ❖ La majorité des protocoles de chimiothérapie sont basées sur les anthracyclines. Une stabilisation de courte durée peut être obtenue. Très peu de réponses partielles sont observées. (*Park, 2013*)

d) Thérapies ciblées

La fusion des protéines NAB2 et STAT6 engendre la désinhibition du facteur de croissance EGR. Cependant, il n'existe actuellement pas de thérapie ciblant l'EGR ou la protéine NAB2.

1. Anti-angiogéniques

- ❖ L'association temozolomide-bevacizumab a été étudiée chez 14 patients. 79 % ont présenté une réponse partielle selon les critères de Choi. Il y a eu stabilité chez 14% et une progression chez 7 % des patients. Le design de cette étude ne permettait pas de savoir si c'était le bévacizumab ou son association avec le témozolomide qui permettait la réponse. (*Park, 2011*).
- ❖ A noter que le bevacizumab ne possède pas d'AMM dans cette indication

2. Inhibiteur de tyrosine kinase :

❖ Le **pazopanib** (VOTRIENT®) :

- Dans une étude de phase II sur 36 patients dont 5 présentaient une localisation de TFS/HMP intracrânienne, 51 % des patients ont présenté une réponse partielle, 26 % une maladie stable, et 23 % une maladie progressive selon les critères Choi. (*Martin-Broto, 2019*)
- Dans une autre étude sur 34 patients ayant une TFS, il y a eu 58 % de réponses partielles et 39 % de stabilité selon les critères de Choi. Cette étude de phase II à la méthodologie rigoureuse incite au choix du pazopanib comme traitement de première intention des TFS évolués. Cependant il n'y avait pas d'hémangiopéricytome dans cette étude. (*Martin-Broto, 2020*)
- Une étude rétrospective rapporte 9 patients porteurs de TFS, avec 0% de réponses selon les critères RECIST mais 50 % selon ceux de Choi lors d'un traitement par pazopanib en première ou deuxième ligne. (*Ebata, 2018*)
- Le pazopanib possède une AMM pour le traitement de sous-types histologiques de sarcomes avancés des tissus mous, préalablement traités par chimiothérapie

ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo-) adjuvant (niveau de preuve IB)

- ❖ L'**axitinib** (INLYTA ®) a été évalué en phase II chez 17 patients dont certains avaient déjà reçu du pazopanib. Il y a eu 41 % de réponses partielles selon les critères de Choi (Stacchiotti S, Simeone N, 2019)

En attendant les résultats des essais cliniques en cours, et compte-tenu du faible niveau de preuve ainsi que du manque de données spécifiques, il peut être proposé de manière pragmatique :

- 1) Une 1^{ère} ligne par doxorubicine +/- dacarbazine
- 2) Une 2^{ème} ligne par pazopanib conformément à son AMM
- 3) Pour les patients présentant une contre-indication cardiovasculaire à la doxorubicine et au pazopanib: la dacarbazine
- 4) Le recours à la radiothérapie en cas de maladie oligométastatique, d'oligo-progression ou de métastases symptomatiques

8. Surveillance :

- ❖ Après réalisation du traitement chirurgical et/ou de la radiothérapie, une surveillance radiologique par IRM annuelle est nécessaire pendant une durée d'au moins 10 ans en raison des fréquents rechutes tardives

9. Essais cliniques :

- ❖ Une étude de phase II étudie la protonthérapie dans les méningiomes et hémangiopéricytomes intra-craniens. (NCT01117844)
- ❖ Une étude de phase II étudie l'éribuline dans les tumeurs fibreuses solitaires progressives. (NCT03840772)
- ❖ Une étude de phase II comparant la trabectedine à l'association dacarbazine et doxorubicine est en cours de recrutement. (NCT03023124)
- ❖ Un essai de phase II évalue l'impact de l'immunothérapie par pembrolizumab comme traitement des récurrences ou des progressions de TFS/HMP ou des méningiomes. (NCT03016091)

L'essentiel :

- Les tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes méningés (TFS/HMP) sont des tumeurs rares et agressives dont les récurrences locales et locorégionales sont fréquentes.
- La distinction radiologique avec les méningiomes est difficile. L'imagerie doit inclure une IRM avec injection de gadolinium.
- Le diagnostic anatomopathologique est facilité grâce à l'expression nucléaire de STAT6.
- Un traitement multimodal doit comprendre une chirurgie la plus complète possible associée à une radiothérapie adjuvante
- Une surveillance prolongée par IRM est nécessaire
- Les récurrences locales doivent être traitées selon les possibilités (nouvelle chirurgie, radiothérapie stéréotaxique)
- Le traitement des formes disséminées est difficile. La chimiosensibilité est médiocre. Les thérapies ciblées anti-angiogénique sont possibles et potentiellement efficaces (pazopanib dans le cadre de l'AMM sarcome).

10. Bibliographie

- Cohen-Inbar O.
Nervous System Hemangiopericytoma.
Can J Neurol Sci. 2020;47:18-29.
- Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D.
Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. Cancer. 2005;104:2457-65.
- Dufour H, Métellus P, Fuentes S, Murracchiole X, et al.
Meningeal Hemangiopericytoma: A Retrospective Study of 21 Patients with Special Review of Postoperative External Radiotherapy.
Neurosurgery. 2001;48:756-63.
- Ebata T, Shimoi T, Bun S, Miyake M et al.
Efficacy and Safety of Pazopanib for Recurrent or Metastatic Solitary Fibrous Tumor.
Oncology. 2018;94:340-4.
- Ito S, Yokoyama J, Yoshimoto H, Yazawa M, et al.
Usefulness of Choline-PET for the detection of residual hemangiopericytoma in the skull base: comparison with FDG-PET.
Head Face Med. 2012;8:3.
- Kim JH, Jung H-W, Kim Y-S u, Kim CJ, et al.
Meningeal hemangiopericytomas.
Surgical Neurology. 2003;59:47-53.
- Li XL, Fu WW, Zhang S, Chen DY, et al.
Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma of central nervous system: a clinicopathologic analysis of 71 cases.
Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2017;46:465-70.

- Macagno N, Vogels R, Appay R, Colin C, et al.
Grading of meningeal solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas: analysis of the prognostic value of the Marseille Grading System in a cohort of 132 patients.
Brain Pathology. 2019;29:18-27.
- Martin-Broto J, Stacchiotti S, Lopez-Pousa A, Redondo A, et al.
Pazopanib for treatment of advanced malignant and dedifferentiated solitary fibrous tumour: a multicentre, single-arm, phase 2 trial.
The Lancet Oncology. 2019;20:134-44.
- Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Le Cesne A, et al.
Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial.
Lancet Oncol. 2020;21:456-66.
- Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, et al.
Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor: Temozolomide/Bevacizumab Therapy in HPC/SFT.
Cancer. 2011;117:4939-47.
- Park B-J, Kim Y-I, Hong Y-K, Jeun S-S et al
Clinical analysis of intracranial hemangiopericytoma.
J Korean Neurosurg Soc. 2013;54:309-16.
- Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Aranda D, et al.
Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma.
JNS. 2010;113:333-9.
- Schöffski P, Timmermans I, Hompes D, Stas M, et al.

Clinical Presentation, Natural History, and Therapeutic Approach in Patients with Solitary Fibrous Tumor: A Retrospective Analysis.

Sarcoma. 2020; 2020:1385978.

- Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD.
Radiosurgery for Treatment of Recurrent Intracranial Hemangiopericytomas.
Neurosurgery. 2002;51:905-11.
- Stacchiotti S, Simeone N, Lo Vullo S, Morosi C et al.
Activity of axitinib in progressive advanced solitary fibrous tumour: Results from an exploratory, investigator-driven phase 2 clinical study.
Eur J Cancer. 2019;106:225-33.
- Tayoro K, Cottier JP, Jan M, Herbreteau D.
Imagerie des hémangiopéricytomes méningés.
J Radiol. 2002 ;83:459-465.
- Vogels R, Macagno N, Griewank K, Groenen P, et al.
Prognostic significance of NAB2–STAT6 fusion variants and TERT promotor mutations in solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas of the CNS: not (yet) clear.
Acta Neuropathol. 2019;137:679-82.