

# Méningiomes et VEGF : une bonne cible ?

Matthieu Peyre, Michel Kalamarides

Service de neurochirurgie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

Institut national de la santé et de la recherche médicale, U975,

Equipe neuro-oncologie expérimentale, Institut du cerveau et de la moelle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris France

<michel.kalamarides@psl.aphp.fr>

## Méningiomes et principes de traitement

Les méningiomes sont les tumeurs primitives du système nerveux central les plus fréquentes dans la population de plus de 35 ans. Ils sont deux fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Une grande partie de ces tumeurs est histologiquement bénigne (75 % de grade I de l'OMS) mais il existe des formes plus agressives (grades II et III de l'OMS). Les méningiomes de grade I présentent des taux de récurrence faibles, variant de 4 à 20 % à 10 ans en fonction de la localisation tumorale et donc de la difficulté de la chirurgie initiale [1]. Les méningiomes de grade II présentent des taux de récurrence beaucoup plus élevés, de 28 % après un suivi moyen de 3,2 ans, et des taux actuariels de récurrence de 41 % à 5 ans et 48 % à 10 ans, sur une série de 108 patients traités par exérèse chirurgicale maximale [2]. La survie à 10 ans des patients porteurs de méningiomes agressifs est de 62 % pour ceux de grade II ; elle est de 40 % à 5 ans pour ceux de grade III [3].

Le diagnostic est simple sur l'IRM (figure 1). Le traitement des méningiomes repose essentiellement sur la chirurgie des tumeurs radiologiquement évolutives ou symptomatiques. La radiothérapie et la radiochirurgie sont des traitements dont les indications sont variables et le bénéfice à long terme non encore clairement établi.

## Alternatives médicamenteuses

Il n'existe actuellement aucune chimiothérapie efficace dans le traitement des méningiomes, quel que soit leur grade. Du fait de l'existence de récepteurs hormonaux à la surface des cellules tumorales, des thérapies anti-hormonales ont été proposées mais sans efficacité. L'hydroxyurée a été proposée dans le traitement des méningiomes sur la base d'une efficacité *in vitro*, généralement après l'échec de la radiothé-

rapie, dans tous les grades tumoraux. Aucune réponse radiologique n'a pu être observée [4]. D'autres chimiothérapies classiques ont été testées dans le traitement des méningiomes sans démontrer non plus leur efficacité (témozolomide, irinotecan).

Des thérapies ciblées ont également fait l'objet d'essais. L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase actif sur PDGFR a été testé pour des méningiomes récidivants, divisés en deux cohortes : bénin/atypique et malin. Sur 23 patients inclus, 19 ont pu être évalués, avec 10 cas de progression tumorale et 9 cas de stabilisation, sans observation de réponse radiologique [5]. Cette étude souffre toutefois de plusieurs faiblesses qui rendent son interprétation difficile : l'inclusion de méningiomes de grades différents, le flou sur les modalités de mesure des tumeurs et l'existence de mesures volumétriques, l'absence d'histoire naturelle des tumeurs et la présence de chimiothérapies antérieures pouvant modifier la biologie des tumeurs.

Deux essais ont été conduits dans les méningiomes avec des inhibiteurs d'EGFR (gefitinib, erlotinib) sur un total de 25 patients. Aucune réponse objective n'a pu être observée dans ces deux études [6].

## Méningiomes et VEGF

Les méningiomes sont des tumeurs très vascularisées, essentiellement alimentées par des branches méningées. Une vascularisation piale peut aussi être observée dans les méningiomes plus agressifs infiltrant le parenchyme cérébral [7]. Le degré de vascularisation des méningiomes, mesuré par l'index de densité micro-vasculaire, a par ailleurs été corrélé au grade histologique et à la survenue d'une récurrence, de manière indépendante de la chirurgie. Le VEGF A (*Vascular endothelial growth factor A*) et son récepteur régulent la néovascularisation tumorale dans les tumeurs cérébrales. L'expression de VEGF est retrouvée dans 84 % des méningiomes et celle de VEGFR dans 67 % d'entre eux. Le lien entre expres-

sion de VEGF ou VEGFR et grade tumoral reste toutefois incertain, car variable selon les études [8].

## Traitement par bevacizumab

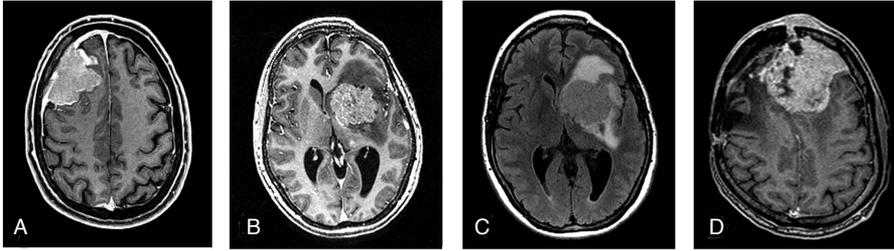
### Données rétrospectives

Une association entre expression élevée du VEGF et de ses récepteurs et méningiomes récidivants et en croissance ne suffit pas bien entendu à en faire une relation de cause à effet. C'est cependant sur ces bases que des thérapies anti-VEGF ont été proposées à des patients avec des méningiomes agressifs. Pour l'instant, même si de nombreux patients ont été traités par bevacizumab, seuls 3 *case-reports* et 3 séries rétrospectives concernant le traitement par bevacizumab de méningiomes ont été publiés.

En 2010, Puchner *et al.* [9] ont rapporté le premier cas d'utilisation du bevacizumab pour un méningiome. Ils ont traité par bevacizumab (10 mg/kg tous les 15 jours) une patiente qui récidivait d'un méningiome de grade III hyper-agressif malgré plusieurs chirurgies et radiothérapie. Six semaines après le début du traitement, la tumeur prenant le contraste a diminué ainsi que l'hypersignal T2 flair en rapport avec l'œdème péri-tumoral. Pendant les 6 mois de traitement (bien supporté), l'effet bénéfique a été maintenu.

Wilson et Heth [10] ont rapporté un cas de régression d'un méningiome de grade I partiellement réséqué, lors d'un traitement associant du paclitaxel et du bevacizumab chez une patiente porteuse d'un cancer du sein. La réduction tumorale a persisté le temps du traitement.

Nous avons rapporté en 2011 le cas d'une patiente avec neurofibromatose de type 2 (NF2) que nous avons mise sous bevacizumab (5 mg/kg tous les 15 jours) pour traiter un schwannome vestibulaire en croissance [11]. Le traitement a été efficace mais surtout, nous avons eu la surprise de voir un effet significatif sur un méningiome asymptomatique non opéré. Le méningiome qui avait grossi de 38 % sur l'année précédente (atteignant 7,3 cm<sup>3</sup>) a diminué de 22 % en volume au bout de 15 mois. Par contre, les autres méningiomes plus petits, qui étaient stables, n'ont pas diminué de volume sous traitement. Cette observation peut être expliquée par le lien entre progression tumorale et développement d'une angiogenèse tumorale. La réduction tumorale pourrait être expliquée par l'expression élevée de VEGF et du récepteur 1 du VEGF dans les méningiomes à croissance rapide [12].



**Figure 1.** Imagerie par résonance magnétique de méningiomes en coupes axiales. A, B et D : séquences T1 gadolinium ; C : séquences T2flair du cas B. A : méningiome de la convexité, frontale droite sans œdème associé. B et C : méningiome hypervascularisé : nombreux vaisseaux visibles en intra-tumoral en B associé à une vaste plage d'œdème péri-tumoral en C. D : méningiome de grade III récidivant.

Dans la première série publiée, Nayak *et al.* ont administré du bevacizumab avec l'objectif primaire de réduire la taille de méningiomes de grade II et III [13]. Cette cohorte consistait en 15 patients avec de multiples chirurgies (médiane de 3) et plusieurs sessions de radiothérapie, ce qui est commun chez ces patients. De plus, 7 patients avaient reçu diverses chimiothérapies dont aucune n'a jamais montré d'intérêt dans ce type tumoral. Le nombre médian de cycles de bevacizumab a été de 9 sur 18 semaines. La survie médiane sans progression (PFS) a été de 6,5 mois, et cette PFS à 6 mois était de 44 %. Deux patients ont montré une réduction tumorale modeste de la prise de contraste pendant que les autres tumeurs restaient stables. Six patients ont eu une réduction de l'hypersignal T2 péri-tumoral, suggérant une diminution de l'œdème péri-tumoral. Cinq patients se sont améliorés cliniquement, 9 sont restés inchangés et un patient s'est aggravé. À noter une hémorragie intratumorale dans 3 cas. Nous avons observé une telle hémorragie chez un patient porteur d'un méningiome de grade III échappant à tout contrôle que nous avons traité par bevacizumab. Nous avons dû opérer le patient en urgence avec récupération partielle.

Dans une étude similaire, Lou *et al.* [14] ont traité 14 patients avec du bevacizumab comme dernière solution pour une progression de méningiome. Treize patients avaient eu au moins une chirurgie, de la radiothérapie ou radiochirurgie, des chimiothérapies ou des thérapies ciblées comme l'octreotide. Un patient avec un méningiome multifocal a eu une réponse partielle. Alors que les méningiomes ont progressé chez 2 patients, 11 ont eu une stabilisation. La PFS médiane et la PFS à 6 mois étaient de 12,2 mois et 80 % pour les patients avec méningiomes de grade I, et de 15,8 mois et 87,5 % pour les patients avec méningiome de grade II/III. L'effet sur l'œdème péri-tumoral n'a pas été rapporté. Dans une étude plus récente, Nunes *et al.* [15] ont rapporté les résultats du traitement par bevacizumab (5 mg/kg tous les

15 jours) de 15 patients avec NF2 ayant 48 méningiomes de grade inconnu car non opérés, mais *a priori* de grade I. Le bevacizumab a été en effet montré comme efficace pour certains schwannomes vestibulaires chez ces patients, indication principale. L'effet sur l'œdème péri-tumoral n'a pas été rapporté ; 29 % des méningiomes ont montré une réponse radiographique (régression volumétrique de plus de 20 %) avec un temps médian de réponse de 15 mois. La PFS médiane et PFS à 6 mois étaient de 20 mois et 93 % sur une analyse par patient respectivement. La conclusion des auteurs a été que le bevacizumab est très peu efficace sur les méningiomes associés au NF2 mais ce ne sont pas des méningiomes en croissance qui ont été traités.

Ainsi, pour l'instant, très peu de données ont été publiées concernant l'activité anti-angiogénique et anti-tumorale des thérapies ciblées anti-VEGF dans les méningiomes. De toute façon, il y a globalement très peu de recherche sur les méningiomes, par rapport à d'autres types tumoraux. Cependant, les différents cas rapportés de façon rétrospective suggèrent que le bevacizumab pourrait être un traitement efficace. Le biais de tous ces cas est la variabilité des grades et donc de la vitesse de progression et du retentissement clinique, non comparés en pré- et post-traitement, ce qui montre clairement la nécessité d'établir des critères propres aux méningiomes [16]. Cependant même si une grande partie des patients a été traitée lourdement, l'évolution sous bevacizumab peut être comparée favorablement par rapport aux autres séries de patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée, la PFS médiane allant de 2 à 15 mois. Une diminution de l'œdème péri-tumoral sur des séquences IRM T2 a été notée chez seulement 40 % des patients, mais ceux-ci se sont alors améliorés ou sont restés au moins stables. L'absence de réponses chez les autres patients suggère fortement que la thérapie anti-VEGF n'est bénéfique que dans certaines conditions comme la présence d'un apport vasculaire

par la pie-mère et un rapport VEGF-A/semaphorine-3A élevé. Des évaluations ultérieures sont nécessaires pour déterminer quels patients pourraient répondre à cette thérapie.

## Études prospectives

Plusieurs essais cliniques basés sur des thérapies ciblées anti-VEGF-A ou VEGFR-2 pour des patients avec des méningiomes récidivants sont en cours aux États-Unis. Deux phases II évaluant le bevacizumab en monothérapie (NCT01125046) ou en combinaison avec l'everolimus, inhibiteur de m-TORC1 (NCT00972335), ont terminé le recrutement des patients. Des petites molécules inhibant le VEGFR-2 et le PGDFR, comme le sunitinib (NCT00589784) et le vatalanib (NCT00348790), sont aussi en cours d'évaluation en phase II, les patients ayant été déjà inclus. Enfin, une phase II évaluant l'effet du bevacizumab pour réduire les effets au niveau du système nerveux central de la radiothérapie des méningiomes (NCT00492089) a été terminée mais non encore publiée.

## Conclusion

Les méningiomes sont des tumeurs vasculaires exprimant le VEGF. Des résultats d'études prospectives sur l'intérêt du bevacizumab dans des cas de récidives de méningiomes sont en attente.

**Liens d'intérêts :** M. Kalamarides : bourse de recherche Roche-Angiogenèse.

## Références

1. Nakasu, *et al. Brain Tumor Pathol* 2009 ; 26 : 69-72.
2. Aghi, *et al. Neurosurgery* 2009 ; 64 : 56-60.
3. Rogers, *et al. J Neurooncol* 2010 ; 99 : 393-405.
4. Chamberlain, *et al. J Neurooncol* 2012 ; 104 : 765-71.
5. Wen, *et al. Neuro Oncol* 2009 ; 11 : 853-60.
6. Norden, *et al. J Neurooncol* 2009 ; 96 : 211-7.
7. Alvernia, *et al. J Neurosurg* 2011 ; 115 : 491-8.
8. Lamszus, *et al. Neurosurgery* 2000 ; 46 : 938-47.
9. Puchner *et al. Ann Oncol* 2010 ; 21 : 2445-2446.
10. Wilson *et al. J Clin Neurosci* 2012 ; 19 : 468-469.
11. Goutagny *et al. Ann Oncol* 2011 ; 22 : 990-991.
12. Panagopoulos *et al. J Neurooncol* 2008 ; 89 : 73-87.
13. Nayak *et al. J Neurooncol* 2012 ; 109 : 187-193.
14. Lou *et al. J Neurooncol* 2012 ; 109 : 63-70.
15. Nunes *et al. PLoS One* 2013 ; 8 : e5994.
16. Kaley *et al. Neuro Oncol* 2014 Feb 25; [Epub ahead of print].