

# Quoi de neuf dans la prise en charge des tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes des méninges ?

---

## *What's new in the management of meningeal solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma ?*

Marine LOTTIN <sup>1</sup>, Alexandre ESCANDE <sup>2</sup>, Matthieu PEYRE <sup>3</sup>,  
Henri SEVESTRE <sup>4</sup>, Claude Alain MAURAGE <sup>5</sup>, Bruno CHAUFFERT <sup>1</sup>, Nicolas PENEL <sup>6</sup>

1. Service d'Oncologie Médicale, CHU Amiens, France.
2. Service Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, Lille, France.  
Faculté de Médecine, H.Warembourg, Université de Lille, France  
Laboratoire CRISAL, UMR 9189, Université de Lille, Villeneuve d'Ascq, Lille
3. Sorbonnes Universités, Service de Neurochirurgie, CHU La Pitié Salpêtrière, Paris, France.
4. Service d'Anatomie Pathologique, CHU Amiens, France.
5. Service d'Anatomie Pathologique, CHRU Lille, France.
6. Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, et Université de Lille, Lille, France.

**Auteur correspondant :** Marine LOTTIN

Service d'Oncologie médicale, CHU Amiens, France.

Mail : [lottin.marine@chu-amiens.fr](mailto:lottin.marine@chu-amiens.fr)

## RÉSUMÉ

Les tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes des méninges sont des tumeurs mésenchymateuses et donc des sarcomes. Elles représentent moins d'un pour cent des tumeurs intracrâniennes. Elles dérivent des péricytes de Zimmerman qui permettent la contraction des capillaires. Ce sont des tumeurs à prédominance masculine, apparaissant vers la cinquantaine. Elles sont révélées le plus souvent par un syndrome d'hypertension intracrânienne. Des caractéristiques sur le scanner et en IRM permettent de les suspecter par rapport aux autres tumeurs méningées. Les hémangiopéricytomes méningés étaient considérés comme distincts des tumeurs fibreuses solitaires méningées jusqu'en 2016. La classification OMS de 2016 a regroupé ces tumeurs en une seule entité suite à la découverte d'une inversion chromosomique commune au niveau du locus 12q13 du chromosome 12 avec une fusion NAB2-STAT6. Ceci entraîne l'expression nucléaire de STAT6 qui est facilement détectable en immunohistochimie. Un traitement multimodal est recommandé pour la prise en charge des tumeurs localisées. Il comprend une chirurgie macroscopiquement complète suivie d'une radiothérapie adjuvante. Les rechutes sont fréquentes et plus souvent locales que métastatiques. Elles peuvent être tardives, ce qui impose un suivi prolongé. Lors des récurrences locales, une nouvelle chirurgie et/ou une radiothérapie stéréotaxique peuvent être proposées. Les formes disséminées sont de mauvais pronostic avec une faible sensibilité aux chimiothérapies classiques à bases d'anthracyclines. Des thérapies ciblées anti-angiogéniques, telles que le pazopanib, sont en cours d'évaluation et paraissent intéressantes pour le contrôle tumoral.

**Mots clés :** Hémangiopéricytomes/tumeurs fibreuses solitaires méningés ; fusion NAB2-STAT6 ; thérapies ciblées ; pazopanib.

## Liste des abréviations

95 % IC : intervalle de confiance à 95 %  
18F-FDG : 18F-fluorodésoxyglucose  
ADC : coefficient de diffusion apparent  
CAV : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine  
EGF : Early Growth Factor  
GTR : Gross Tumor Resection  
IGF : Insulin Growth Factor  
ICE : Ifosfamide, Cisplatine, Etoposide  
IMRT : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité  
NAB 2 : NGFI-A Binding protein 2  
RVT : réduction du volume tumoral  
SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results  
STAT 6 : Signal Transducer and Activator of Transcription 6  
STR : subtotal tumor resection  
TEP : tomographie par émission de positons  
TERT : telomerase reverse transcriptase  
TFS/HMP : tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes

UH : unité Hounsfield  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## INTRODUCTION

Les tumeurs fibreuses solitaires méningées/hémangiopéricytomes (TFS/HMP) représentent moins d'un pour cent des tumeurs intracrâniennes et de deux à quatre pour cent des tumeurs méningées [1].

Les TFS ont été initialement décrites au niveau des tissus mous en 1942 par *Stout et Murray*. Il s'agit de sarcomes rares qui dérivent des péricytes de Zimmerman. Les péricytes sont des cellules murales contractiles se disposant autour des capillaires. Au niveau du cerveau, les péricytes assurent en partie le contrôle du flux sanguin cérébral, le maintien de la barrière hémato-encéphalique et la régulation de l'immunité intracérébrale [1].

Les tumeurs fibreuses solitaires étaient distinguées des hémangiopéricytomes méningés jusqu'en 2016. La découverte d'une altération génétique identique entraînant la fusion des protéines *Signal Transducer And Activator Of Transcription 6* (STAT6) et *NGFI-A Binding Protein 2* (NAB2), a permis de les regrouper en une entité unique, nommée « tumeur fibreuse solitaire/hémangiopéricytome » [2].

Nous exposerons ici les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et radiologiques de ces tumeurs avant de détailler les thérapeutiques actuelles.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les tumeurs fibreuses solitaires/hémangiopéricytomes représentent moins d'un pour cent des tumeurs du système nerveux et deux à quatre pour cent des tumeurs méningées [1, 3]. L'étude de *Byoung-Joo Park et al.*, estime un ratio d'une TFS/HMP pour 46 méningiomes [4].

Il s'agit d'une entité tumorale à prédominance masculine, dont l'âge moyen de survenue varie, selon les études, de 42 à 52 ans et l'âge médian de 40 à 47 ans. Environ dix pour cent des TFS/HMP surviennent chez l'enfant [3, 5, 6].

Il n'y a pas de facteur de risque endogène ou exogène établi [7].

La survie globale fluctue selon les études. *Melone et al.* observent une survie globale à cinq ans de 94 % et de 72 % à dix ans, alors que *Guthrie et al.* rapportent une survie globale de seulement 67 % à cinq ans, de 40 % à dix ans et de 23 % à quinze ans [3, 5].

## PRÉSENTATION CLINIQUE

### Localisation

Les TFS/HMP méningés sont localisés dans 80 % des cas en supratentorial dont 40 % au niveau parasagittal. La fosse postérieure représente la seconde localisation la plus fréquente (15 % des cas) [6]. Il est plus rarement décrit une atteinte spinale, de l'épiphyse, du troisième ventricule ou de l'angle ponto-cérébelleux [1, 4].

### Symptômes

Un syndrome clinique d'hypertension intracrânienne comprenant des céphalées révèle le plus fréquemment la maladie [4, 6]. La survenue de crises d'épilepsie, d'hémorragie intracérébrale ou l'apparition d'un déficit sensitivomoteur sont des manifestations moins fréquentes [4, 8].

Enfin, l'hypoglycémie peut être un mode de révélation. Il s'agit alors d'un syndrome paranéoplasique lié à la modulation de l'expression des hormones *Insulin Growth Factor 1* et *2* (IGF1 et IGF2) entraînant une inhibition de la néoglucogenèse hépatique (syndrome de Doegg-Potter). Ce mode de découverte est plus fréquent pour les TFS extra-cérébrales, notamment pour les localisations pleurales [7, 9].

### Métastases extra-neurales

Les rechutes métastatiques en dehors du névraxe sont une particularité des TFS/HMP [1, 10]. Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont osseuses, pulmonaires ou hépatiques [1, 3, 6, 7]. D'autres localisations métastatiques sont plus rares comme le rein, le pancréas, les surrénales, le sein, la thyroïde et les ganglions lymphatiques [1, 11]. L'incidence des métastases varie selon les études de 11,1 % à 38,9 % [1, 10]. Ceci est principalement lié à la différence de durée de suivi au sein des études, l'apparition de métastases pouvant ne survenir que huit à seize ans après le diagnostic [1, 11]. Ainsi, *Guthrie et al.* retrouvent une probabilité croissante de développer des métastases extra-neurales au cours du suivi ; 13% à cinq ans, 33 % à dix ans et 64 % à quinze ans [3]. Les tumeurs de grade histopathologique III selon la classification OMS 2016 sont associées à un risque plus élevé de métastases [1, 11]. Un suivi clinique-radiologique prolongé des patients présentant une TFS/HMP méningée est donc indispensable.

## IMAGERIE

Le principal diagnostic différentiel clinico-radiologique est le méningiome.

### Caractéristiques scanographiques

En tomodensitométrie, les TFS/HMP méningés sont, comme les méningiomes, des tumeurs extra-axiales bien limitées [8]. Leur localisation ne diffère pas de celle des méningiomes. Tous deux peuvent s'insérer sur l'ensemble des méninges sus- et sous-tentorielles [3, 4]. Bien que la base d'implantation méningée puisse être large, comme pour les méningiomes, certaines TFS/HMP ont un caractère pédiculé [8]. La majorité des TFS/HMP sont des tumeurs multilobulées, hétérogènes, isodenses voire hyperdenses spontanément. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement intense et hétérogène de la lésion en raison du caractère hypervasculaire de ces tumeurs (figure 1) [1, 8].

Enfin, les TFS/HMP présentent un œdème péritumoral minime ainsi qu'une lyse osseuse fréquente en regard de la tumeur, contrairement aux méningiomes. Les TFS/HMP sont aussi caractérisés par l'absence d'hyperostose et de calcifications intratumorales [4, 8].

### Spécificités sur les séquences d'IRM

Les TFS/HMP sont classiquement isointenses en T1. Sur les séquences T2, les tumeurs sont fréquemment isointenses. Elles peuvent être hypointenses sur les séquences T2 lors de lésions avec une composante fibreuse. Inversement, les tumeurs peuvent être hyperintense en T2 lors d'une hypercellularité [1, 4, 8]. L'association des composantes fibreuses et hypercellulaires séparées par une bande collagène se traduit radiologiquement par le signe du « yin-yang », pouvant aider au diagnostic de tumeur fibreuse solitaire intracrânienne. Après injection de gadolinium, il est observé un rehaussement précoce et intense dont l'hétérogénéité dépend du volume de nécrose au sein de la tumeur (figure 1) [8]. L'extension de la prise de contraste en périphérie de la masse tumorale méningée est appelée « signe de la queue d'aronde » ou « *dural tail sign* ». Ce signe n'est pas spécifique et peut être présent devant toute masse méningée vascularisée [1, 8]. Selon certaines études, l'absence de ce signe pourrait même orienter vers le diagnostic de tumeur fibreuse solitaire en cas de masse extra-axiale atypique [8].

La distinction entre méningiome et hémangiopéricytome peut être facilitée par les séquences de diffusion. Le calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC), réalisé en routine sur ce type de séquence, reflète le degré de mobilité des molécules d'eau. La valeur moyenne

minimale du coefficient ADC des hémangiopéricytomes est supérieure à celle des méningiomes. Ceci se traduit, sur la séquence pondérée en diffusion, par une lésion globalement plus hypointense lorsqu'il s'agit d'un hémangiopéricytome [4].

La lyse osseuse péri tumorale, l'absence d'hyperostose et de calcification intra tumorale sont aussi des spécificités observées sur les séquences d'IRM de TFS/HMP [1, 8].

### Évaluation radiologique de la réponse tumorale

Les critères de Choi, établis en 2004, semblent permettre d'évaluer au mieux la réponse tumorale radiologique des TFS/HMP aux thérapies ciblées. Outre les modifications de la taille tumorale, ces critères prennent aussi en compte l'évolution, au sein des lésions, de la densité en unité Hounsfield (UH) après injection de produit de contraste [12]. Les critères RECIST, en revanche, prennent uniquement en compte le diamètre des lésions cibles dans l'évaluation de la réponse [13]. Cependant, RECIST demeure la référence afin d'évaluer, en imagerie, la réponse tumorale aux traitements pour les sarcomes des tissus mous [13].

Plusieurs arguments prônent l'utilisation des critères de Choi dans le cadre de ces tumeurs hypervasculaires. Premièrement, la mesure de la densité tumorale en UH permet l'estimation de la quantité et de la fonctionnalité de la vascularisation intratumorale, contribuant à une meilleure évaluation de la réponse de ces tumeurs hypervasculaires. Deuxièmement, certaines thérapies ciblées sont connues pour induire une nécrose tumorale importante pouvant faire conclure à tort à une augmentation du volume tumoral. La prise en compte de la densité intratumorale en UH grâce aux critères de Choi permet de mieux distinguer la pseudo-progression liée à la nécrose tumorale d'une progression tumorale réelle [12, 13].

L'imagerie de perfusion (IRM) est une technique innovante d'évaluation de la réponse tumorale appréciant l'angiogenèse. Cependant, il n'y a actuellement pas d'étude concernant cette nouvelle technique dans l'évaluation de la réponse des TFS/HMP méningés.

### Angiographie

Les TFS/HMP présentent des caractéristiques angiographiques :

- Une vascularisation par de multiples petits vaisseaux irréguliers
- Une vascularisation provenant de l'artère carotide interne et de l'artère vertébrale contrairement aux méningiomes dont la vascularisation provient de l'artère carotide externe
- Une vascularisation possible par les branches piales issues de l'artère cérébrale antérieure

- Une prise de contraste intense et de longue durée liée à une circulation intratumorale lente contrastant avec celle des méningiomes [1, 8].

### Tomographie par émission de positons

Les études évaluant la TEP au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) pour distinguer les TFS/HMP des méningiomes se sont avérées négatives. Un autre traceur, le 11C-méthionine, a montré une forte fixation mais pour un seul cas d'hémangiopéricytome intracrânien et a permis la distinction entre tumeur bénigne et TFS/HMP [14].

Dans le cadre de la recherche de récurrence intracrânienne, l'utilité de la TEP au 18F-FDG est limitée compte tenu de la fixation cérébrale physiologique. En revanche, il y a possibilité de détecter une récurrence intracrânienne grâce à la TEP à la Choline [15].

La détection de localisations à distance grâce à la TEP-18F-FDG est possible. Un grade histologique tumoral plus élevé paraît corrélé à l'intensité de la fixation du traceur [15].

## **BIOPATHOLOGIE**

### Généralités

Les TFS/HMP sont des tumeurs hypervasculaires, à base d'implantation leptoméningée décrite pour la première fois au niveau méningé par *Stout et al.* en 1949 [1, 4]. L'hémangiopéricytome a été initialement considéré comme une tumeur bien distincte histologiquement de la tumeur fibreuse solitaire quelle que soit la localisation [1]. Ces deux tumeurs sont regroupées en une seule entité depuis 2013 au niveau des tissus mous. Leur regroupement au niveau méningé a suscité de nombreux débats devant leur distinction historique et un pronostic différent en termes de récurrence et de métastases à distance [2].

Ces deux tumeurs présentent une inversion chromosomique au niveau du locus 12q13 responsable de la fusion des protéines STAT6 et NAB2, ce qui entraîne l'expression nucléaire de STAT6 en immunohistochimie. Devant ce même événement génique et le partage de caractéristiques histologiques et pronostiques, ces tumeurs ont été rassemblées en une entité unique à partir de 2016, et dénommées « tumeur fibreuse solitaire/hémangiopéricytome méningé » [2].

Outre leurs similarités génétiques et immunohistochimiques, *Apra et al.* apportent un argument supplémentaire en faveur du regroupement. Ils observent la progression de cinq tumeurs fibreuses solitaires méningées bénignes en hémangiopéricytomes malins selon

l'ancienne nomenclature. La découverte d'une possible progression histologique d'une tumeur à une autre conforte leur regroupement en une seule entité [16].

### Aspects histologiques

Composées de cellules ovoïdes et fusiformes, ces tumeurs possèdent une matrice collagène dont l'abondance est variable. Les cellules s'arrangent classiquement autour d'une vascularisation ramifiée en bois de cerf (Figure 2) [4, 16].

### Classifications histopronostiques

Elles tiennent compte de l'abondance de la matrice collagène, de la cellularité et de la présence ou non de nécrose.

#### **Classification histopronostique de Marseille (2012) :**

La classification de Marseille 2012 décrit quatre grades histopronostiques prenant en compte l'hypercellularité, le nombre de mitoses pour dix champs au fort grossissement et la présence ou non de nécrose.

Le grade I présente moins de cinq mitoses ou cinq mitoses par dix champs sans hypercellularité et sans nécrose. Le grade IIa correspond à moins de cinq mitoses ou cinq mitoses par dix champs sans nécrose, indépendamment de l'hypercellularité. Le grade IIb présente strictement plus de cinq mitoses par dix champs, sans nécrose et indépendamment de l'hypercellularité. Le grade III correspond à strictement plus de cinq mitoses par dix champs associés à une hypercellularité et à la présence de nécrose [2].

#### **Classification histopronostique OMS 2016**

Trois grades histopronostiques sont détaillés par la classification OMS 2016.

Le grade I présente un nombre de plage de collagène plus important et une cellularité peu importante et était anciennement diagnostiqué comme tumeur fibreuse solitaire. Le grade II correspond à une cellularité plus importante et un nombre de plage de collagène inférieur avec des vaisseaux comprenant des cellules en « bois de cerf », correspondant à l'ancien hémangiopéricytome. Le grade III présente une cellularité d'au moins cinq mitoses pour dix champs au fort grossissement (\*400) et correspond à l'hémangiopéricytome anaplasique [2].

#### **Classification histopronostique de Marseille révisée (2018)**

La classification histopronostique de Marseille est révisée en 2018 compte tenu d'une définition peu claire de la nécrose du grade I dans la classification de Marseille 2012, d'un seuil d'activité mitotique différent des autres classifications et devant l'absence de définition de l'hypercellularité et de la surface microscopique nécessaire au compte de mitoses [2].



L'absence d'impact pronostic et la grande variabilité inter-observateur de l'hypercellularité ont amené au retrait de ce critère dans la nouvelle classification. Le grade I correspond à moins de cinq mitoses par dix champs indépendamment de la nécrose. Le grade II correspond à au moins cinq mitoses par dix champs sans nécrose. Le grade III correspond à au moins cinq mitoses par dix champs associés à la présence de nécrose [2].

### Immunohistochimie

La surexpression nucléaire de la protéine STAT 6 est secondaire à la fusion des protéines NAB2-STAT6. Cette expression est présente dans la quasi-totalité des TFS/HMP. L'absence d'expression ne permet pas d'éliminer le diagnostic. La sensibilité et spécificité de cet immunomarquage sont jugées excellente selon la littérature internationale avec des valeurs allant respectivement de 98 % à 100 % et de 88 % à 97 % [17]. On sait aussi que la technique doit être mise au point soigneusement afin d'éviter une expression aberrante dans différents tissus normaux ou pathologiques [18] (Figure 2).

D'autres caractéristiques immunohistochimiques permettent de distinguer les TFS/HMP des méningiomes. Dans les TFS/HMP, l'expression de CD34 est intense, celle de l'EMA est faible. On note l'absence d'expression de la protéine S100, du SSTR2A et du récepteur de la progestérone [8, 14, 15].

### Biologie moléculaire

Il existe divers variants de fusion des protéines NAB2-STAT6 dont les plus communs sont :

- NAB2 exons 6-7 et STAT6 exons 16-17
- NAB2 exons 4 et STAT6 exons 2-3 [17, 18, 19]

Ils peuvent être détectés grâce aux techniques de biologie moléculaire comme le séquençage de l'exome entier, le séquençage de l'ARN ou l'hybridation *in situ* en fluorescence mais la technique la plus fréquemment utilisée est la RT-PCR [17, 19, 20]. Malgré une forte concordance entre l'expression nucléaire de STAT 6 en immunohistochimie et la détection des variants de fusion NAB2-STAT6 en RT-PCR, l'utilisation systématique de la biologie moléculaire à visée diagnostique reste complexe dans les TFS/HMP et nécessite des études supplémentaires [17].

Plusieurs études ont mesuré l'impact pronostic des divers variants de fusion [18, 20]. La présence du variant de fusion NAB2 exon 6/STAT6 exons 16-17 est associée, selon *Vogels et al.*, à un grade histopronostique OMS 2016 plus élevé ainsi qu'à une tendance à la diminution de survie globale [18]. Certains auteurs rapportent que la présence du variant NAB2 exon

4/STAT6 exon 2 est associée à une localisation tumorale thoracique, des patients plus âgés, un index mitotique plus bas et un meilleur pronostic. Ils observent aussi un lien entre la présence du variant NAB2 exon 6/STAT6 exon 16 et une localisation tumorale extra-thoracique, des patients plus jeunes ainsi qu'un pronostic plus sombre [20]. *Martin-Broto et al.* notent une moins bonne survie globale associée à ces deux variants de fusion, confortant ainsi les données de *Vogels et al* [20].

## ONCOGÉNÈSE

Les gènes *NAB2* et *STAT6* sont tous les deux situés sur le locus 12q13 du chromosome 12 [16]. Le rôle de la protéine NAB2 est la répression de la transcription du facteur de transcription et de croissance *EGR1/2* (*Early growth factor*) [16, 19]. La protéine STAT6 joue un rôle immuno-modulateur. L'inversion chromosomique au niveau du locus 12q13 engendre la fusion des protéines NAB2 et STAT6 et l'activation inappropriée de la transcription du facteur de croissance EGR et de ses gènes cibles [16]. Les gènes cibles identifiés sont les gènes *IGF2* et *FGF2*, possédant un rôle dans la croissance cellulaire, ainsi que le récepteur à tyrosine kinase FGFR1 [19, 21, 22]. La surexpression du gène *IGF2* observée au sein des TFS/HMP provient potentiellement de la transcription inappropriée d'EGR. Elle peut ainsi induire une prolifération et une différenciation cellulaire aboutissant à la tumorigénèse [19, 21, 23]. Le gène *IGF2* est aussi soumis à l'empreinte parentale [21]. Une perte de cette empreinte peut entraîner la surexpression de la protéine codée par le gène soumis à empreinte [21]. Ainsi, un lien entre la surexpression d'*IGF2* et la perte de l'empreinte génomique est suggéré [21, 23].

ALDH1 est une protéine caractéristique de la cellule souche tumorale dont la surexpression au sein des TFS/HMP pourrait participer à l'oncogénèse et à leur chimiorésistance [21, 23]. *Bertucci et al.* notent la surexpression de gènes impliqués dans l'oncogénèse comme *EGFR* et *JAK2*, pour lesquels des études confirmant leur lien avec les TFS/HMP sont nécessaires avant la réalisation d'essais thérapeutiques [23].

La mutation du promoteur de gène télomérase reverse transcriptase (TERT) peut, quant à elle, influencer le pronostic [2, 18]. Elle est associée à une survenue plus rapide de métastases et une diminution de la survie sans maladie dans les TFS/HMP des tissus mous. Cependant l'impact pronostic de cette mutation au sein des TFS/HMP méningés n'a pas été observé dans l'étude récente de *Vogels et al* [18].

## MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES INITIALES

### Généralités

Les modalités thérapeutiques des TFS/HMP sont peu standardisées. Elles reposent essentiellement sur l'analyse de séries rétrospectives, de petites cohortes multicentriques et l'analyse de la base de données SEER (Surveillance, *Epidemiology and End Results*) [1, 6, 24]. Le risque de récurrence locale et locorégionale est élevé, variant entre 38,7 % et 91 % selon la thérapeutique initiale.

La prise en charge des TFS/HMP repose sur un traitement multimodal associant une chirurgie complète suivie d'une radiothérapie adjuvante [1, 4, 5, 6, 25]. Les traitements locaux demeurent la pierre angulaire de la prise en charge des tumeurs récidivantes jusqu'à ce qu'ils ne soient plus possibles. Les TFS/HMP présentent une chimiosensibilité médiocre. De nombreuses thérapies ciblées sont étudiées pour traiter les formes disséminées [9, 13, 26-30].

### Chirurgie

Il y a deux types de résections chirurgicales :

- La résection macroscopique complète ou « *gross tumor resection* » (GTR). Elle est inspirée des grades de Simpson utilisés dans le cadre du traitement des méningiomes. La résection GTR correspond à une résection de grade I ou II selon la classification de Simpson. Il s'agit d'une résection macroscopique de la tumeur, avec une résection de l'os et de la dure-mère en regard [1].
- La résection subtotale ou « *subtotal tumor resection* » (STR). Elle est exécutée lorsque la première technique n'est pas réalisable. Elle correspond aux grades III et IV selon la classification de Simpson [1, 4].

La localisation tumorale est un des critères pour le choix entre les deux types de résection. Cependant, les TFS/HMP se développent fréquemment au niveau de la base du crâne ainsi qu'au niveau des sinus veineux, notamment du sinus caverneux. La morbi-mortalité d'une chirurgie de type GTR liée à la localisation tumorale entraîne parfois l'interruption du geste initialement programmé. Outre la localisation, un saignement per opératoire peut écourter une chirurgie programmée pour être complète [1]. L'interruption de la résection GTR est associée à une diminution la survie globale [1, 31].

Les TFS/HMP présentent un risque élevé de récurrence locale et loco-régionale [4, 11, 25]. La grande majorité des récurrences surviennent au niveau de la localisation tumorale initiale [11].

Plusieurs études ont évalué le lien entre la qualité de résection chirurgicale, le taux de récurrence et le délai avant leur survenue (Tableau 1). *Kim et al.*, ont observé un taux de récurrence local de 38,7 % chez 31 patients. Selon cette étude, une chirurgie GTR permet l'amélioration significative du taux de survie sans récurrence à cinq ans (72,7 % versus 20,8 %,  $p = 0,0060$ ) mais aussi du délai avant récurrence (111 mois versus 43 mois,  $p < 0,05$ ) [11]. *Soyuer et al.* observent un taux de récurrence locale globale de 61 % chez 29 patients. Ce taux plus important est probablement lié à la proportion importante de chirurgie partielle au sein de leur étude (34 %). Le taux de survie sans récurrence à cinq ans est significativement meilleur en cas de chirurgie GTR (84 %) comparativement à une chirurgie STR (38 %) ( $p = 0,0034$ ) [6]. L'étude de *Melone et al.*, sur 43 patients, confirme l'augmentation du délai sans récurrence après une chirurgie GTR (117 mois versus 54 mois,  $p = 0,0025$ ), indépendamment du traitement adjuvant [5]. *Guthrie et al.* observent aussi un taux de récurrence globale élevé à 66 % chez 44 patients. La proportion de chirurgie STR de 39 % au sein de leur étude s'approche de celle de *Soyuer et al.* Malgré l'amélioration du taux de survie sans récurrence liée à une chirurgie complète, il n'est cependant pas observé de différence en termes de délai sans récurrence (48 mois versus 54 mois) [3].

Au total, la réalisation d'une chirurgie macroscopiquement complète semble améliorer le contrôle local en termes de survie sans récurrence et de délai avant la survenue de celle-ci.

L'impact de la qualité de la résection chirurgicale sur la survie globale reste cependant débattu (Tableau 1). Certains auteurs rapportent une amélioration de la survie globale lors de la réalisation d'une chirurgie GTR comparativement à une chirurgie STR [3, 5, 31]. Selon, *Guthrie et al.*, la survie globale passe de 65 mois lors d'une résection partielle à 109 mois lors d'une chirurgie GTR ( $p = 0,08$ ). *Rutkowski et al.* font aussi ce constat dans leur méta-analyse comprenant 563 patients. La survie globale était de 13 ans suite à une chirurgie GTR contre 9,7 ans lors d'une résection partielle, indépendamment de la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ( $p < 0,05$ ). *Melone et al.* tirent les mêmes conclusions avec une survie globale de 235 mois après chirurgie GTR contre 175 mois lors d'une chirurgie partielle ( $p = 0,047$ ) [3, 5, 31]. En revanche, d'autres études comme celle de *Soyuer et al.* réfutent l'impact de la qualité de résection sur la survie globale [6].

Bien qu'il soit difficile de conclure, il existe donc une tendance à l'amélioration de la survie globale si la résection chirurgicale est complète.

S'agissant de la survenue de métastases à distance, plusieurs études montrent l'absence d'influence de la qualité de la résection sur ce paramètre [3, 5, 25].

### Embolisation préopératoire

Un saignement abondant per-opératoire provenant des vaisseaux intracrâniens, représente un des défis de la chirurgie de ces tumeurs. Le saignement provoque parfois l'interruption de l'intervention et donc l'impossibilité de la résection de type GTR prévue [9].

L'embolisation préopératoire de la tumeur peut réduire ce risque de saignements. Elle permet de réduire la morbi-mortalité liée à la chirurgie [4]. Aucune étude n'a cependant étudié l'impact de cette technique sur la survie globale ou sans récurrence.

### Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie conformationnelle 3D a été la technique la plus utilisée [3, 6, 31]. *Combs et al.* ont cependant rapporté un bénéfice en survie globale sur 37 patients grâce à la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) et à la radiothérapie stéréotaxique fractionnée. La survie globale est élevée au sein de cette étude, atteignant 100 % à cinq ans et 64 % à 10 ans [14, 32].

Un bénéfice en termes de contrôle local est observé par plusieurs études quand la radiothérapie externe est faite à une dose comprise entre 50 et 60 Gy [1, 3, 5-7, 11, 25, 32] (Tableau 1). Les marges de traitement sont débattues allant de 5 mm jusqu'à 20 mm [3, 32]. *Dufour et al.* notent chez 21 patients une diminution drastique de la récurrence locale à 12,5 % lors de l'adjonction de radiothérapie adjuvante à la chirurgie (dose fractionnée de 50 à 64 Gy) contre 88 % de rechute locale lors de la réalisation d'une chirurgie GTR seule ( $p < 0,05$ ) [25]. La revue de la littérature par *Stessin et al.*, à propos de 76 patients, confirme l'amélioration de la survie sans récurrence grâce à une radiothérapie adjuvante à une dose supérieure à 50 Gy [24, 31]. Cette étude constate cependant l'absence de différence de survie sans récurrence lors d'une chirurgie GTR seule ou de chirurgie STR associée à une radiothérapie adjuvante.

L'influence de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale a aussi été étudiée (Tableau 1). *Guthrie et al.* rapportent une amélioration significative de la survie sans récurrence de 34 à 75 mois ( $p < 0,05$ ) après la réalisation d'une radiothérapie adjuvante mais la différence est non significative en termes de survie globale compte tenu du manque de puissance (62 à 92 mois,  $p > 0,2$ ). La méta-analyse de *Rutkowski et al.* montre une diminution

de la survie globale de 18,6 ans à quatre ans lors de l'utilisation de dose supérieure à 50 Gy ( $p < 0,01$ ). Ceci est expliqué par l'inclusion de patients à partir de 1954 et donc par l'utilisation de techniques anciennes, potentiellement plus toxiques [3, 11, 24, 25, 31, 32].

La radiothérapie adjuvante est donc actuellement une pierre angulaire du traitement multimodal des TFS/HMP localisées. Elle semble apporter un bénéfice en termes de contrôle local et locorégional. Cependant, son impact sur la survie globale reste non établi.

## **PRISE EN CHARGE DES RÉCIDIVES**

### Les facteurs pronostiques de récurrence

Les récurrences sont fréquentes au niveau local, locorégional, voire à distance malgré un traitement initial multimodal et optimal [3, 4, 11, 25, 32, 33].

Les principaux facteurs pronostiques de récurrence sont :

- la localisation tumorale. Les tumeurs de la fosse postérieure et des sinus intracrâniens, ont un délai moyen de récurrence de cinq ans versus 10,6 ans pour les autres localisations ( $p < 0,05$ ) [5].
- la taille tumorale. Les tumeurs de plus de sept centimètres ont un délai de récurrence moyen de trois ans versus 13,1 ans ( $p < 0,05$ ) [5].
- le grade histologique élevé [1, 34]. Le délai de récurrence est plus précoce de 6,3 ans par rapport aux grades histologiques faibles selon *Ecker et al.* ( $p = 0,04$ )
- l'apparition de la première récurrence avant 35 ans est un facteur péjoratif [1].

L'âge au diagnostic et le genre n'influencent pas en revanche le pronostic [3, 6].

### La chirurgie

Elle doit toujours être discutée si elle possible sans séquelle majeure [1].

### La radiothérapie stéréotaxique

Un traitement par radiothérapie stéréotaxique apporte un bénéfice en survie pour les tumeurs résiduelles ou récidivantes [1, 5, 10, 33, 34]. Une taille tumorale inférieure à 25 mm et l'emploi d'une dose marginale moyenne de 15 Gy permettent le meilleur contrôle local [1, 25] (Tableau 2). L'étude de *Sheehan et al.* sur 14 patients montre une diminution de 50 % du volume tumoral chez 80 % des patients à la suite d'une dose unique de 15 Gy [1, 33]. Ces données sont confirmées par *Kano et al.* qui rapportent, sur 20 patients, une amélioration de la survie sans progression à cinq ans après une dose supérieure à 14 Gy (75,4 % vs 56,3 %,  $p = 0,0023$ ) [35].

## La chimiothérapie

Plusieurs schémas ont été étudiés dans le cadre de maladies métastatiques, comportant en général des anthracyclines (Tableau 3). *Beadle et Hillcoat* ont décrit quatre cas d'hémangiopéricytomes traités par doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> et dacarbazine 600-700 mg/m<sup>2</sup>. Deux patients ont initialement présenté une réponse objective à l'imagerie mais insuffisante pour être considérée comme une réponse partielle selon RECIST. Un patient a présenté une amélioration des symptômes en lien avec la pathologie sans évaluation radiologique. Une progression rapide sans réponse à la chimiothérapie est rapportée chez le dernier patient. Il est noté une durée de réponse courte sous traitement. Trois des quatre patients sont décédés au cours du suivi suite à une progression de la maladie ou à une toxicité cardiaque de la doxorubicine [26]. *Park et al.* ont étudié des combinaisons de chimiothérapie basées soit sur la doxorubicine, soit sur la gemcitabine, soit sur le paclitaxel. Sur 21 patients, aucun n'a présenté de réponse complète ou partielle mais 89 % ont présenté une stabilisation. La survie sans progression moyenne était de 4,6 mois avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 4 mois et 5,3 mois (95 % IC = 4,0–5,3 mois) et la survie globale à partir du début de la chimiothérapie était de 22,8 mois (95 % IC = 3,1–42,6 mois). [36]. La survie sans progression qui est courte sous chimiothérapie contraste avec une survie globale relativement longue, approchant les deux ans. Ces chiffres rappellent que ces tumeurs sont d'évolution relativement lente.

*Martinez et al.* ont rapporté un bénéfice clinique de la trabectedine chez un patient en quatrième ligne de traitement [7]. *Khalifa et al.* ont étudié la trabectedine en deuxième ou troisième ligne de traitement chez 11 patients présentant des TFS/HMP des tissus mous métastatiques. Une réponse partielle est notée chez un patient (9,1 %) et une stabilisation chez sept patients (72,7 %) selon RECIST. La survie sans progression moyenne était de 11,6 mois (95 % IC = 2,0-15,2 mois) et la survie globale de 22,3 mois (95 % IC = 9,1 mois-non atteint) [22].

La chimiothérapie a aussi été étudiée pour des tumeurs récidivantes non métastatiques mais inaccessibles à un traitement local (Tableau 3). L'étude de *Chamberlain et al.* sur 15 patients a testé l'utilisation de chimiothérapie à partir de la première rechute locale. Différentes lignes de chimiothérapie ont été réalisées (première ligne : cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (CAV), deuxième ligne par interféron alpha, troisième ligne : ifosfamide, cisplatine, étoposide (ICE)). La survie globale était de 14 mois (95 % IC = 2-24 mois). Après la première ligne de traitement, il était noté 13 % de réponses partielles, 60 % de maladies

stables et 26 % de progressions. Cette efficacité modeste était aussi observée en deuxième ligne [1, 27].

Au total, les TFS/HMP méningés métastatiques ou récidivantes peuvent être considérées comme peu chimiosensibles.

### Voies de signalisation et thérapies ciblées

#### **La surexpression de l'hormone IGF2 et la voie de signalisation Akt/mTOR**

Un lien entre la surexpression de l'hormone *insuline growth factor 2* (IGF2) et la pathogénèse des tumeurs fibreuses solitaires a été observé quelle que soit la localisation tumorale. L'IGF2 permet l'activation du récepteur *insuline growth factor 1* (IGF1). Il a été observé un arrêt de la prolifération cellulaire in vitro lors de l'inhibition des récepteurs à l'IGF1 [7, 9].

L'autre voie de signalisation activée dans les TFS/HMP est Akt/mTOR. Une étude de phase I a ainsi étudié l'association entre un inhibiteur de récepteur de l'IGF1, le figitumumab et un inhibiteur de mTOR, l'éverolimus. Une réponse partielle a été obtenue chez un patient présentant une tumeur fibreuse solitaire métastatique [9].

Le développement des inhibiteurs du récepteur IGF1 a cependant été interrompu en raison des résultats décevants observés en oncologie thoracique (Tableau 4).

#### **Les anti-angiogéniques**

Les TFS/HMP sont des tumeurs hyper-vascularisées [1]. Trois voies majeures sont impliquées dans l'angiogénèse et représentent des cibles potentielles :

- La voie VEGF-VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor* et son récepteur)
- La voie NOTCH-DLL4 qui permet la croissance tumorale par une meilleure perfusion sanguine et possède aussi des propriétés oncogéniques.
- La voie EphB4-EPhrinB2, qui possède des propriétés angiogéniques et la capacité d'augmenter l'invasion tumorale.

*Park et al.* ont étudié chez 14 patients présentant une TFS/HMP, l'association du témozolomide et du bévacicumab, un anticorps monoclonal inhibiteur du VEGF utilisé dans les glioblastomes. 42,9 % des patients présentaient une localisation tumorale méningée. Une réponse partielle a été observée selon les critères de Choi chez 79 % des patients, une stabilité chez 14 % et une progression chez 7 %. La survie sans progression moyenne selon les critères de Choi était de 9,7 mois (95 % IC = 7,31-non atteinte). Le design de l'étude ne permet



cependant pas de savoir si l'efficacité thérapeutique est liée à l'emploi du bevacizumab seul ou plutôt à son association avec le témozolomide [13] (Tableau 4).

Suite à cette étude, *De Lemos et al.* ont étudié l'association du témozolomide et du bévacizumab chez 14 patients présentant une TFS/HMP. La proportion de TFS/HMP méningés au sein de l'étude était de 28,6 %. Une stabilité a été observée chez 71,4 % des patients selon RECIST. La survie sans progression était de 17 mois. La différence de survie sans progression entre les deux études peut s'expliquer par l'inclusion de moins de tumeurs de haut grade et méningés dans l'étude de *De Lemos et al.* [37]

### **Les inhibiteurs de tyrosine kinase**

La fusion des protéines NAB2 et STAT6 provoque l'activation inappropriée du facteur de croissance EGR. Cependant, il n'existe actuellement pas de thérapie ciblant EGR ou NAB2.

D'autres cibles potentielles découlant de la voie de signalisation EGR sont étudiées.

L'imatinib a permis une réponse chez un patient présentant une tumeur fibreuse solitaire de la plèvre exprimant PDGFR alpha et PDGFR beta en immunohistochimie [7]. Le sorafenib et le sunitinib ont montré un bénéfice clinique au sein de plusieurs études les TFS/HMP des tissus mous [7].

Dans un modèle de xénogreffe de TFS, le pazopanib avait une activité modérée (21 % de réduction du volume tumoral (RVT) de même que l'axitinib (RVT 51 %). Le régorafénib était la molécule la plus active (RVT 95 %). Le sorafenib, le bévacizumab et le sunitinib donnaient respectivement des RVT de 78, 70 et 65 %. Le volet clinique de cette étude analysait le pazopanib chez six patients présentant une TFS/HMP des tissus mous. Une réponse partielle, deux stabilisations et trois progressions de la maladie ont été enregistrées selon les critères de Choi. Trois stabilisations et trois progressions de la maladie étaient décrites si l'évaluation de la réponse était faite selon RECIST [12].

Un essai de phase II a évalué l'efficacité du pazopanib pour les TFS/HMP chez 36 patients indépendamment de la localisation initiale. Les tumeurs méningées représentaient 14 % de la population. Selon les critères de Choi, 51 % ont présenté une réponse partielle, 26 % une maladie stable et 23 % une maladie progressive. La survie sans progression était de 5,6 mois (95 % IC = 4,51–6,62) selon les critères de Choi [28].

Un essai prospectif de phase II a évalué l'efficacité du pazopanib chez 31 patients présentant une TFS typique. Il s'agissait d'une première ligne de traitement chez 79 % des patients. Une réponse partielle a été notée chez 58 % des patients, une stabilité chez 39 % et une

progression chez 3 % selon les critères de Choi. La survie sans progression moyenne était de 9,8 mois (95 %IC = 7,2-12,3 mois) selon les critères de Choi. La survie globale moyenne estimée lors d'une analyse *post hoc* était de 49,8 mois (95 %IC = 8,2-91,3 mois). La différence de survie sans progression entre les deux essais de phase II peut s'expliquer par l'inclusion de tumeurs moins agressives dans le second essai de *Martin-Broto* et al [20].

*Apra et al.* ont rapporté deux réponses partielles sous pazopanib chez deux patients atteints de TFS/HMP méningés multirécidivants inaccessibles aux traitements locaux. Ils suggèrent ainsi une meilleure efficacité du pazopanib au niveau des localisations méningées comparativement aux localisations extra-neurales [29].

Une étude de phase II a étudié l'axitinib chez 17 patients présentant une TFS avancée, dont quatre avaient une localisation méningée. Sept patients avaient déjà reçu un traitement par pazopanib et deux autres un traitement par sunitinib. Selon les critères de Choi, 41,2 % des patients ont présenté une réponse partielle, 35,3 % une stabilisation et 23,5 % une progression. Les auteurs concluent à l'intérêt de l'axitinib pour les TFS malignes progressives [30].

Au total, les thérapies ciblées semblent permettre une stabilisation, voire des réponses tumorales meilleures que la chimiothérapie. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'arsenal des molécules ciblées dans le cadre des TFS/HMP méningés (Tableau 4).

## **PERSPECTIVES ET ESSAIS CLINIQUES**

- Une étude de phase II étudie la protonthérapie dans les méningiomes et hémangiopéricytomes intracrâniens (NCT01117844).
- Pour la chimiothérapie, une étude de phase II étudie l'éribuline dans les tumeurs fibreuses solitaires progressives (NCT03840772). Une autre étude de phase II compare la trabectedine à l'association dacarbazine et doxorubicine (NCT03023124).
- Un essai de phase II évalue l'impact d'une immunothérapie anti-PD1 par le pembrolizumab dans les récurrences de TFS/HMP et des méningiomes (NCT03016091).
- L'association du pembrolizumab à un schéma métronomique du cyclophosphamide a été étudiée dans un essai de phase II comprenant 50 patients présentant divers sarcomes des tissus mous à un stade avancé. Le seul cas de réponse partielle observé

correspondait à une TFS. En outre, il s'agissait de la seule tumeur exprimant PDL1 à plus de 10 % au niveau des cellules immunes [38].

## **EN PRATIQUE**

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

- Une première ligne par doxorubicine associée ou non à la dacarbazine.
- Une deuxième ligne par pazopanib, conformément à son AMM pour les sarcomes.
- Pour les patients présentant une contre-indication cardiovasculaire à la doxorubicine et au pazopanib, la dacarbazine ou la trabectedine sont des options envisageables.
- Le recours à la radiothérapie en cas de maladie oligométastatique, d'oligo-progression ou de métastases symptomatiques.

## **CONCLUSION**

Les TFS/HMP méningés représentent une entité unique rare, difficile à distinguer cliniquement et radiologiquement des méningiomes. Le diagnostic anatomopathologique a été révolutionné par la découverte de la surexpression nucléaire de STAT 6, conséquence de la fusion des protéines NAB 2-STAT 6. Une prise en charge multimodale par une chirurgie la plus complète possible et une radiothérapie adjuvante permet de limiter le risque de rechute locale. Le diagnostic des rechutes, potentiellement multiples, doit se faire précocement grâce à un suivi prolongé par IRM. Les rechutes locales font l'objet de traitements locaux (nouvelle chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) lorsqu'ils sont possibles. La chimiosensibilité est faible. Les thérapies ciblées sont un espoir thérapeutique mais leur évaluation doit se poursuivre dans le cadre d'essais cliniques.

## **Conflits d'intérêt**

Les auteurs n'ont pas de lien d'intérêt à déclarer

## RÉFÉRENCES

1. Cohen-Inbar O *et al.* Nervous System Hemangiopericytoma. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(1):18-29.
2. Macagno N, Vogels R, Appay R, Colin C, Mokhtari K, French CNS SFT/HPC Consortium, *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(1):18- 27.
3. Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery.* 1989;25(4):514-22.
4. Park B-J, Kim Y-I, Hong Y-K, Jeun S-S, Lee K-S, Lee Y-S. Clinical analysis of intracranial hemangiopericytoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;54(4):309-16.
5. Melone AG, D'Elia A, Santoro F, Salvati M, Delfini R, Cantore G, *et al.* Intracranial Hemangiopericytoma-Our Experience in 30 Years: A Series of 43 Cases and Review of the Literature. *World Neurosurgery.* 2014;81(3-4):556- 62.
6. Soyuer S, Chang EL, Selek U, McCutcheon IE, Maor MH. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature. *Cancer.* 2004;100(7):1491-7.
7. Penel N, Amela EY, Decanter G, Robin Y-M, Marec-Berard P. Solitary Fibrous Tumors and So-Called Hemangiopericytoma. *Sarcoma.* 2012;2012:1- 6.
8. Clarençon F, Bonneville F, Rousseau A, Galanaud D, Kujas M, Naggara O, *et al.* Intracranial solitary fibrous tumor: Imaging findings. *European Journal of Radiology.* 2011;80(2):387-94.
9. Quek R, Wang Q, Morgan JA, Shapiro GI, Butrynski JE, Ramaiya N, *et al.* Combination mTOR and IGF-1R Inhibition: Phase I Trial of Everolimus and Figitumumab in Patients with Advanced Sarcomas and Other Solid Tumors. *Clinical Cancer Research.* 2011;17(4):871-9.
10. Kim BS, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I. Gamma knife radiosurgery for residual or recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2017;35:35- 41.
11. Kim JH, Jung H-W, Kim Y-S, Kim CJ, Hwang S-K, Paek SH, *et al.* Meningeal hemangiopericytomas. *Surgical Neurology.* 2003;59(1):47- 53.
12. Stacchiotti S, Tortoreto M, Baldi GG, Grignani G, Toss A, Badalamenti G, *et al.* Preclinical and clinical evidence of activity of pazopanib in solitary fibrous tumour. *European Journal of Cancer.* 2014;50(17):3021-8.
13. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, Conrad CA, Lazar AJ, *et al.* Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor.

14. Ciliberti MP, D'Agostino R, Gabrieli L, Nikolaou A, Sardaro A. The radiation therapy options of intracranial hemangiopericytoma: An overview and update on a rare vascular mesenchymal tumor. *Oncol Rev.* 2018;12(2):354.
15. Ito S, Yokoyama J, Yoshimoto H, Yazawa M, Kazuo K, Hanaguri 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.
16. Apra C, Mokhtari K, Cornu P, Peyre M, Kalamarides M. Intracranial solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas: first report of malignant progression. *Journal of Neurosurgery.* 2018;128(6):1719- 24.
17. Rekhi B, Shetty O, Tripathi P, Bapat P, Ramadwar M, Bajpai J, *et al.* Molecular characterization of a series of solitary fibrous tumors, including immunohistochemical expression of STAT6 and NATB2-STAT6 fusion transcripts, using Reverse Transcriptase(RT)-Polymerase chain reaction(PCR) technique: An Indian experience. *Pathology - Research and Practice.* 2017;213(11):1404-11.
18. 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(4):679- 82.
19. Robinson DR, Wu Y-M, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung Y-S, *et al.* Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45(2):180-5.
20. Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Le Cesne A, Hindi N, Luna P, *et al.* Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21(3):456-66.
21. Hajdu M, Singer S, Maki RG, Schwartz GK, Keohan ML, Antonescu CR. IGF2 over-expression in solitary fibrous tumours is independent of anatomical location and is related to loss of imprinting. *J Pathol.* 2010;221(3):300-7.
22. Khalifa J, Ouali M, Chaltiel L, Le Guellec S, Le Cesne A, Blay J-Y, *et al.* Efficacy of trabectedin in malignant solitary fibrous tumors: a retrospective analysis from the French Sarcoma Group. *BMC Cancer.* 2015;15(1):700.
23. Bertucci F, Bouvier-Labit C, Finetti P, Metellus P, Adelaide J, Mokhtari K, *et al.* Gene expression profiling of solitary fibrous tumors. *PLoS ONE.* 2013;8(5):64497.
24. Stessin AM, Sison C, Nieto J, Raifu M, Li B. The role of postoperative radiation therapy in the treatment of meningeal hemangiopericytoma-Experience from the SEER database. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2013;85(3):784-90
25. Dufour H, Métellus P, Fuentes S, Murracciole X, Régis J, Figarella-Branger D, *et al.* Meningeal hemangiopericytoma: a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. *Neurosurgery.* 2001;48(4):75
26. Beadle CF, Hillcoat BL. Treatment of advanced malignant hemangiopericytoma with combination adriamycin and dtic: A report of four cases. *J Surg Oncol.* 1983;22(3):167-70.
27. Chamberlain MC, Glantz MJ. Sequential salvage chemotherapy for recurrent intracranial hemangiopericytoma. *Neurosurgery.* 2008;63(4):720- 7.

28. Martin-Broto J, Stacchiotti S, Lopez-Pousa A, Redondo A, Bernabeu D, de Alava E, *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(1):134-44.
29. Apra C, Alentorn A, Mokhtari K, Kalamarides M, Sanson M. Pazopanib efficacy in recurrent central nervous system hemangiopericytomas. *J Neurooncol*. 2018;139(2):369- 72.
30. Stacchiotti S, Simeone N, Lo Vullo S, Morosi C, Greco FG, Gronchi A, *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.
31. Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Aranda D, Mills SA, Barani IJ, *et al.* Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma. *JNS*. 2010;113(2):333-9.
32. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. *Cancer*. 2005;104(11):2457- 65
33. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery*. 2002;51(4):905- 11.
34. Ecker RD, Marsh WR, Pollock BE, Kurtkaya-Yapicier Ö, McClelland R, Scheithauer BW, *et al.* Hemangiopericytoma in the central nervous system: treatment, pathological features, and long-term follow up in 38 patients. *Journal of Neurosurgery*. 2003;98(6):1182-7 .
35. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Adjuvant stereotactic radiosurgery after resection of intracranial hemangiopericytomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008;72(5):1333-9.
36. Park MS, Ravi V, Conley A, Patel SR, Trent JC, Lev DC, *et al.* The role of chemotherapy in advanced solitary fibrous tumors: a retrospective analysis. *Clin Sarcoma Res*. 2013;3(1):7.
37. De Lemos ML, Kang I, Schaff K. Efficacy of bevacizumab and temozolomide therapy in locally advanced, recurrent, and metastatic malignant solitary fibrous tumour: A population-based analysis. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(6):1301-4.
38. Toulmonde M, Penel N, Adam J, Chevreau C, Blay J-Y, Le Cesne A, *et al.* Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):93.

## **LEGENDE DES FIGURES:**

### **Figure 1 : Aspect radiologique des TFS/HMP.**

A. Scanner sans injection en coupe axiale retrouvant une masse de la fosse postérieure multilobulée, hétérogène, hyperdense spontanément associé à un œdème péri-tumoral. B. IRM séquence T1 en coupe axiale retrouvant une masse occipitale droite iso-intense hétérogène

avec perte de signal en son sein C. IRM séquence T2 en coupe axiale montrant un masse occipitale droite isointense hétérogène, multilobulée, d'implantation large D. IRM séquence T1 après injection de gadolinium en coupe axiale retrouvant une prise de contraste hétérogène de la masse occipitale droite.

**Figure 2 : Aspect histologique et immuno-histochimique des TFS/HMP.**

A. Prolifération tumorale avec cellules fusiformes et vascularisation en « bois de cerf ». (Hématoxyline Eosine Safran (HES) B. Prolifération tumorale avec hypercellularité composée de cellules ovoïdes au sein d'une matrice collagène peu abondante (HES) C. Marquage nucléaire de l'anticorps anti-STAT6 intense et diffus.

Figure 1 :

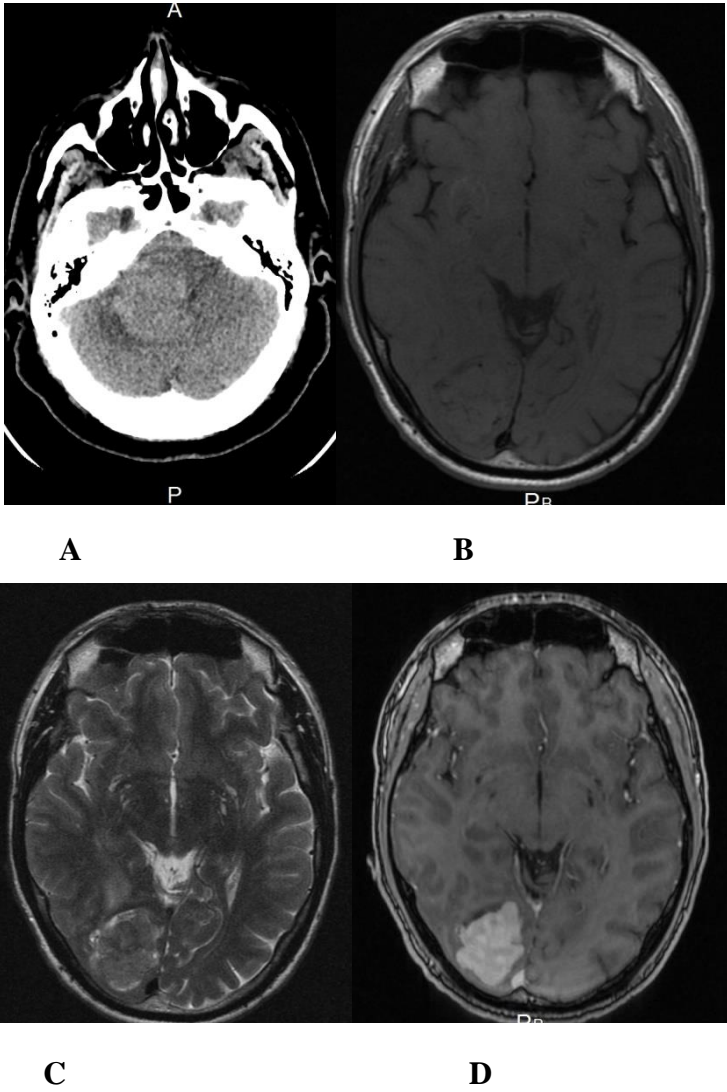




Figure 2 :

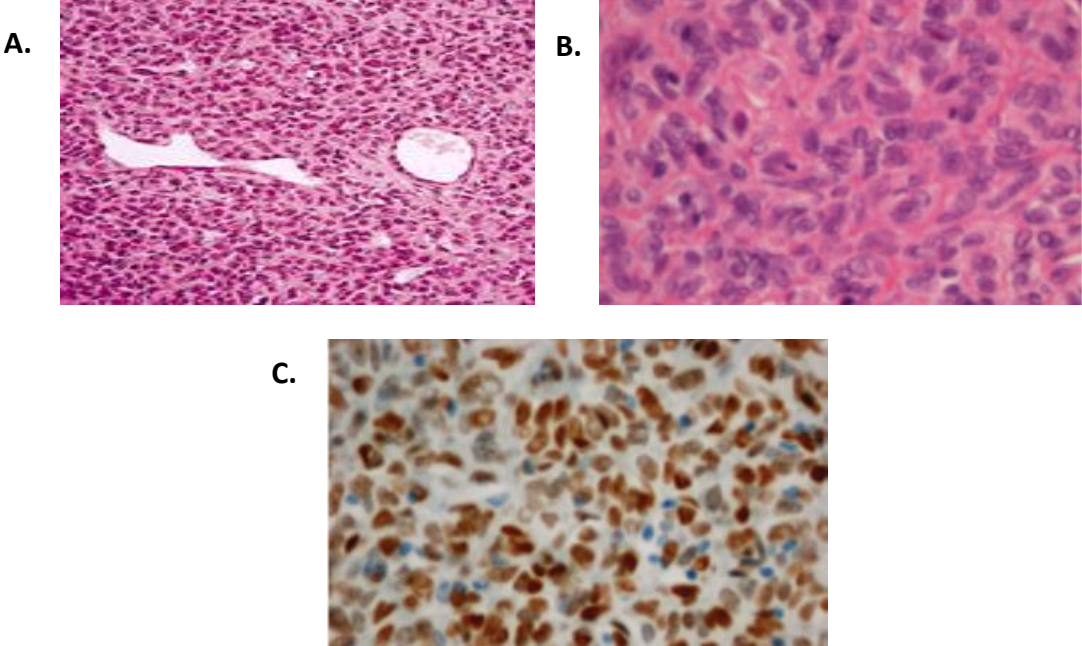


Tableau n° 1 : Revue de la littérature sur le traitement local par chirurgie et radiothérapie.

| Auteur (citation)            | Période de suivi | Nombre de patient | Délai avant récurrence                   | Récurrence locale à 5 ans (%) | Survie globale à 5 ans (%) | Conclusion de l'étude   |
|------------------------------|------------------|-------------------|--|-------------------------------|----------------------------|---|
| <i>Guthrie et al. (3)</i>    | 1938-1987        | 44                | 75 mois versus<br>34 mois                | 65                            | 67                         | GTR $\searrow$ récurrence<br>RT adjuvante $\searrow$ récurrence après GTR et STR<br>(86% vs 52%, p = 0,05)                            |
| <i>Rutkowski et al. (31)</i> | 1954-2009        | 194               | ND                                       | ND                            | 82                         | GTR : bénéfique survie<br>RT adjuvante : Absence de bénéfice en survie<br>$\searrow$ survie globale si RT > 50 Gy                     |
| <i>Combs et al. (32)</i>     | 1984-2004        | 25                | ND                                       | PFS à 5 ans : 61%             | 100                        | RT adjuvante $\nearrow$ OS + PFS  |
| <i>Dufour et al. (25)</i>    | 1965-1999        | 21                | ND                                       | ND                            | ND                         | Récurrence : 12% (RT) vs 88% (sans RT) : p = 0,05<br>Mortalité : 0% (RT) vs 55% (sans RT)   |
| <i>Kim et al. (11)</i>       | 1982-1999        | 31                | ND                                       | 59.2                          | 96                         | GTR $\searrow$ récurrence<br>GTR + RT : tendance à $\searrow$ récurrence  |
| <i>Soyuer et al. (6)</i>     | 1979-1999        | 25                | 63 mois (délai moyen)                    | 68 (contrôle local)           | 85                         | GTR > STR en PFS : 84% vs 38% (p = 0,0034)<br>- Pas de différence d'OS<br>RT adjuvante : pas de différence significative PFS + OS     |
| <i>Stessin et al. (24)</i>   | 1990-2008        | 76                | ND                                       | ND                            | 91 (CSS)                   | GTR > STR en OS (p = 0,03)<br>GTR + RT : tendance à $\nearrow$ OS<br>(p = 0,051)<br>STR + RT adjuvante : $\nearrow$ OS<br>(p = 0,017) |
| <i>Park et al. (4)</i>       | 1995-2013        | 13                | 10,7 mois versus<br>85 mois<br>p = 0,052 | PFS = 62%                     | ND                         | GTR > STR en récurrence<br>RT : Tendance $\searrow$ récurrence locale   |
| <i>Melone et al. (5)</i>     | 1980-2010        | 43                | 72 mois                                  | PFS = 51%                     | 94                         | RT adjuvante $\nearrow$ contrôle local (p = 0,04)<br>RT adjuvante : pas de différence d'OS p = 0,2<br>GTR $\nearrow$ OS p = 0,05      |

Abréviations : RT : radiothérapie ; ND : non disponible ; OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; CSS : survie spécifique ; GTR : chirurgie complète ; STR : chirurgie partielle

Tableau n°2 : Revue de la littérature concernant la radiothérapie stéréotaxique dans le cadre des récurrences.

| Auteur (citation)          | Période de suivie | Nombre de patient | Dose (Gy) | Contrôle local (%) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|--------------------|
| <i>Sheehan et al. (33)</i> | 1987-2001         | 14                | 15        | 80                 |
| <i>Ecker et al. (34)</i>   | 1990-2000         | 15                | 16        | 93                 |
| <i>Kano et al. (35)</i>    | 1989-2006         | 20                | 15        | 72,4               |
| <i>Kim et al. (10)</i>     | 2002-2014         | 18                | 16        | 80                 |

Tableau n°3 : Revue de la littérature concernant la chimiothérapie au sein des TFS/HMP.

| Auteur                         | Année     | Nombre de patient | Localisation du primitif | Traitement  | Survie Globale (mois)             | Réponse complète (%) | Réponse partielle (%) | Progression (%) | Stabilisation (%) |
|--------------------------------|-----------|-------------------|--------------------------|---|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|
| <i>Beadle et Hillcoat</i> (26) | 1983      | 4                 | ND                       | doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> + dacarbazine 600 mg- 700 mg/m <sup>2</sup> | ND                                | 0                    | 50                    | 25              | 25                |
| <i>Chamberlain et al.</i> (27) | 1987-2007 | 15                | IC                       | Toutes lignes confondues  | 14<br>IC 95% [2-24]               | ND                   | ND                    | ND              |                   |
|                                |           |                   |                          | CAV (n=15)  | ND                                | 0                    | 13                    | 27              | 60                |
|                                |           |                   |                          | Interferon alpha (n=9)  | ND                                | 0                    | 44                    | 0               | 56                |
|                                |           |                   |                          | ICE (n=5)   | ND                                | 0                    | 0                     | 100             | 0                 |
| <i>Park et al.</i> (36)        | 1994-2007 | 21                | TM + IC                  | Combinaison à base de doxorubicine, de paclitaxel ou de gemcitabine           | 22.8<br>IC 95% [3,1-42,6]         | 0                    | 0                     | 89              | 11                |
| <i>Khalifa et al</i> (22)      | 2008-2013 | 11                | TM                       | Trabectidine  | 22.3<br>IC 95% [9.1; non atteint] | 0                    | 9.1                   | 18.2            | 72.7              |

Abréviations : ND : non disponible ; TM : TFS/HMP des tissus mous ; IC : TFS/HMP intracrânien ; TM + IC : TFS/HMP des tissus mous et intracrânien. CAV : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine ; ICE : ifosfamide, cisplatine, étoposide ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95%

**Tableau n°4 : Revue de la littérature concernant les thérapies ciblées des TFS/HMP.**

| Auteur (citation)               | Année     | Type d'étude  | Nombre de patient | Molécule   | Primitif       | Survie globale (mois) | Réponse complète (%) | Réponse partielle (%) | Stabilité (%) | Progression (%) |
|---------------------------------|-----------|---------------|-------------------|--|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| <i>Quek et al. (9)</i>          | 2009-2010 | Phase I       | 18                | Figitumumab + everolimus                                 | Sarcome avancé | ND                    | ND                   | 5                     | 95            | ND              |
| <i>Park et al. (13)</i>         | 2005-2007 | Rétrospective | 14                | temozolomide 150 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 5 mg/kg | TM+IC          | 24,3                  | 0                    | 79                    | 14            | 7               |
| <i>Stachioti et al. (12)</i>    | 2012-2013 | Rétrospective | 6                 | pazopanib 800 mg/j                                       | TM             | ND                    | 0                    | 0                     | 50            | 50              |
| <i>Martin Broto et al. (28)</i> | 2014-2016 | Phase II      | 36                | pazopanib 800 mg/j                                       | TM+IC          | ND                    | 0                    | 51                    | 26            | 23              |
| <i>Apra et al. (29)</i>         | 2018      | Cas clinique  | 2                 | pazopanib  | IC             | ND                    | 0                    | 100                   | 0             | 0               |
| <i>Stachioti et al. (30)</i>    | 2018      | Phase II      | 17                | axitinib   | TM+IC          | 25.3                  | 0                    | 41.2                  | 35.3          | 23.5            |
| <i>De Lemos et al (37)</i>      | 2006-2016 | Rétrospective | 14                | Temozolomide 150mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 5mg/kg   | TM+IC          | 45                    | 0                    | 21.4                  | 71.4          | 7.1             |
| <i>Martin Broto et al (20)</i>  | 2014-2018 | Phase II      | 31                | Pazopanib 800 mg/j                                       | ND             | 49.8                  | 0                    | 58                    | 39            | 3               |

**Abréviations :** ND : non disponible ; TM : TFS/HMP des tissus mous ; IC : TFS/HMP intracrânien ; TM + IC : TFS/HMP des tissus mous et intracrâniens