



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Les méningiomes : mise au point sur les connaissances actuelles

Meningiomas: A review of current knowledge

J. Boetto^{a,*}, C. Birzu^b, M. Kalamarides^{b,c}, M. Peyre^{b,c}, M. Sanson^{b,d}

^a Département de neurochirurgie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHRU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France

^b CRICM INSERM U1127 CNRS UMR 7225, institut du cerveau, Paris, France

^c Service de neurochirurgie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

^d Service de neuro-oncologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Méningiome
Progestatifs
Diagnostic
Classification histologique
Traitement

Keywords:
Meningioma
Progesterin
Diagnosis
Histological classification
Treatment

RÉSUMÉ

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes, représentant plus d'un tiers des tumeurs primitives du système nerveux central. Développés au dépens des méninges, ils sont généralement histologiquement bénins et bénéficient d'un suivi radioclinique par IRM ou d'un traitement par exérèse chirurgicale avec de bons résultats. Cependant, 20 % d'entre eux se présentent sous la forme de tumeurs plus agressives représentant un défi à la fois pour l'évaluation du pronostic et pour le choix des traitements. Les avancées dans la caractérisation moléculaire et génétique des méningiomes ont permis d'appréhender de nouveaux facteurs pronostiques et de découvrir de potentielles cibles pour des traitements ciblés dans les formes réfractaires à la chirurgie et à la radiothérapie. Cette mise au point synthétise les connaissances épidémiologiques, moléculaires et histologiques, et les modalités de diagnostic et de traitement des méningiomes, ainsi que le lien entre les progestatifs et les méningiomes à la lumière des recommandations récentes de l'Agence nationale de sécurité du médicament.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.
Tous droits réservés.

ABSTRACT

Meningiomas are the most frequent among intracranial tumors, and represent more than 30% of primitive central nervous system neoplasms. Arising from the meninges, they are generally benign lesions and can be treated by either radio-clinical follow-up or surgical resection with excellent outcome. However, more than 20% of meningiomas harbor atypical or malignant features and represent challenges for both prognostic evaluation and therapeutic strategy. The discovery of the genetic and epigenetic landscapes of meningiomas enabled the identification of new prognostic markers and potential therapeutic targets for refractory meningiomas. This review summarizes current epidemiology, histological and molecular characteristics, diagnosis and treatments for meningiomas, and highlights the close relationship between the development of meningiomas and hormonal intake, as illustrated by recent recommendations of the "Agence Nationale de Sécurité du Médicament", the French national drug safety agency.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS.
All rights reserved.

1. Introduction

Les méningiomes sont les tumeurs primitives du système nerveux central les plus fréquentes [1]. Ils se présentent généralement

sous la forme de lésions à croissance lente développées au dépens des méninges, les enveloppes du système nerveux central. Leur cellule d'origine est vraisemblablement une cellule méningée progénitrice arachnoïdienne capable d'induire les différents sous-types histologique [2]. Généralement perçus comme des tumeurs bénignes posant peu de problèmes diagnostiques ou thérapeutiques, les méningiomes sont cependant associés à une morbidité significative, par les symptômes liés à leur histoire naturelle ou

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : j-boetto@chu-montpellier.fr (J. Boetto).

à la morbidité des traitements mis en place [3]. Par ailleurs, les méningiomes ont été mis sur le devant de l'actualité en raison d'un sur-risque de développement en cas d'exposition prolongée aux progestatifs de synthèse à haute dose comme l'acétate de cyprotérone, qui ont été largement prescrits dans les décennies passées en France [4].

Cette revue s'attache à résumer les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, et moléculaires des méningiomes, ainsi que leur lien avec les hormones sexuelles. Elle résume également la stratégie diagnostique et thérapeutique, en spécifiant la conduite à tenir dans les situations de prescriptions de progestatifs en fonction des contextes cliniques rencontrés dans cette pathologie.

2. Épidémiologie

Les méningiomes (analysés histologiquement) représentent 37,6 % de l'ensemble des lésions et 53,3 % des lésions bénignes du système nerveux central (SNC) [1]. L'incidence des méningiomes augmente avec l'âge (18,69/100 000 après 40 ans versus 0,16/100 000 avant 20 ans), et l'âge moyen au diagnostic est égal à 66 ans. Les études issues des travaux d'autopsie rapportent un taux de découverte fortuite de méningiomes d'environ 2 à 3 % dans la population générale [5]. Ils sont par ailleurs mis en évidence de manière fortuite dans 1 % des IRM cérébrales réalisées [3]. Les méningiomes sont plus fréquents chez les femmes : le sex-ratio est égal à 2,33/1 pour les méningiomes bénins et 1,12/1 pour les méningiomes plus agressifs.

Plusieurs facteurs de risques sont associés au développement des méningiomes :

- l'exposition aux radiations ionisantes : les méningiomes sont les tumeurs radio-induites du système nerveux les plus fréquentes. Le risque de développer un méningiome est de 6 à 10 fois supérieur à la population générale [6]. Les méningiomes radio-induits sont en général multiples, histologiquement plus agressifs que dans la population générale, et avec des taux de récurrence plus élevés [7] ;
- les hormones sexuelles : le rôle des hormones (œstrogènes, progestérone et androgènes) dans la genèse des méningiomes a été étudié de manière extensive et fait l'objet d'un chapitre spécifique dans cette revue (cf. chapitre Méningiomes et hormones) ;
- les syndromes familiaux : si la majorité des méningiomes apparaissent de manière sporadique, certains syndromes familiaux sont associés au développement de méningiomes. Ils ont fourni des indications précieuses dans l'étude des mécanismes à l'origine de la tumorigenèse méningée :
 - la neurofibromatose de type 2 (NF2) est le syndrome familial le plus fortement associé au développement de méningiomes [8]. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante causée par une mutation du gène *NF2* sur le chromosome 22q12. La moitié des patients atteints de NF2 vont développer un méningiome au cours de leur vie. Les méningiomes des patients NF2 sont généralement multiples, précoces (avec un âge moyen de découverte estimé à 30 ans), et peuvent appartenir à tous les grades de l'OMS [9],
 - le syndrome de Gorlin est une maladie autosomique dominante liée à une mutation activatrice d'un des composants de la voie Sonic Hedgehog (PTCH1) qui associe le développement de carcinomes baso-cellulaires, de médulloblastomes et un sur-risque de développement de méningiomes. Cinq pourcent des patients atteints présentent des méningiomes [10],
 - les syndromes familiaux associés à des mutations de SMARCB1 et SMARCE1, des sous-unités du complexe remodelant la chromatine SWI/SNF : les mutations germinales de ces gènes sont à l'origine de méningiomatoses

familiales. Les patients présentant des mutations germinales de SMARCE1 sont porteurs de méningiomes intracrâniens à cellules claires et de méningiomes spinaux [11],

- d'autres syndromes sont associés à un sur-risque de développer un méningiome : syndromes de Cowden, Protée, Li-Fraumeni, Turcot, Gardner, Rubinstein-Taybi, et néoplasie multiple endocrinienne de type 1 (NEM1) [12].

3. Classification histologique et moléculaire

3.1. Classification histologique de l'OMS de 2016

La classification de l'OMS de 2016 classe les méningiomes en 15 sous-types histologiques répartis en 3 grades pronostiques sur la base de critères histologiques (Tableau 1) [13]. Les grades sont corrélés au pronostic en termes de risque de récurrence et de survie globale. Ils sont à la base des prises de décision pour les traitements à mettre en œuvre.

Les méningiomes de grade I (bénins), représentent 80 % des méningiomes et ont un profil d'évolutivité plutôt indolent [1,3,13]. Les méningiomes de grade II (atypiques) et III (anaplasiques) représentent respectivement 17,7 % et 1,7 % des méningiomes, et présentent des taux de récurrence beaucoup plus importants (taux de survie relative à 10 ans de 90 % et de 30 %, respectivement) [14].

Le taux de prolifération évalué par le Ki-67 représente également un bon marqueur prédictif du risque de récurrence, même s'il n'apparaît pas de manière formelle dans la classification de l'OMS. Contrairement aux gliomes, aucun marqueur moléculaire ou génétique n'apparaît dans cette classification [13]. Cependant, une nouvelle classification intégrant les principaux marqueurs moléculaires devrait voir le jour courant 2021.

3.2. Caractérisation génétique et moléculaire des méningiomes

3.2.1. Anomalies cytogénétiques

L'instabilité chromosomique est une altération moléculaire extrêmement fréquente et caractérise les méningiomes récidivants ou de mauvais pronostic [15]. L'accumulation d'aberrations cytogénétiques est associée à des méningiomes de plus haut grade et à un risque de récurrence supérieur, expliquant que les méningiomes de haut grade présentent des profils cytogénétiques plus altérés que les méningiomes bénins (6,9 évènements versus 1,7 évènement, respectivement) [16].

L'évènement cytogénétique le plus fréquent est la perte du chromosome 22q, où est situé le gène *NF2*, qui concerne environ 50 % des méningiomes bénins et 75 à 85 % des méningiomes atypiques ou anaplasiques [17]. Les méningiomes bénins ne présentent en général aucune autre anomalie cytogénétique.

La perte du 1p (dont la fréquence augmente également avec le grade histologique) est également très fréquente et implique les gènes *TP73*, *CDKN2C*, *RAD54*, *EPB41*, *GADD45A* et *ALPL* [16]. La perte du 14q, entraînant l'inactivation des gènes *NDGR2* et *MEG3*, est la troisième anomalie cytogénétique en fréquence. L'association de la perte du 1p et du 14q est un facteur pronostique indépendant du risque de récurrence et de progression [15].

Enfin, la perte homozygote du 9p est spécifiquement associée aux méningiomes anaplasiques. Elle entraîne l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs *CDKN2A*, *p14^{ARF}* et *CDKN2B* [18,19]. Les autres anomalies chromosomiques décrites sont la perte du 6q, du 10q et du 18q ; le gain du 1p, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q ; et l'amplification du 17q (Tableau 1).

3.2.2. Mutations somatiques de NF2

La mutation du gène *NF2*, un gène suppresseur de tumeur codant pour la protéine Merlin, est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans les méningiomes sporadiques (environ 50 % des

Tableau 1
 Classification anatomo-pathologique des méningiomes selon l'OMS (2016), principaux événements génétiques associés et pronostic des méningiomes en fonction du grade.

	Grade I	Grade II	Grade III
Sous-type histologique	Méningothélial Fibroblastique Transitionnel Psammomateux Angiomateux Microkystique Sécrétoire Riche en lymphoplasmocytes Métablasique	Atypique À cellules claires Chordoïde	Anaplasique Rhabdoïde Papillaire
Critères diagnostiques	< 4 mitoses par 10CFG	4 à 19 mitoses par 10CFG Ou Invasion cérébrale Ou 3 des 5 éléments : Perte d'architecture/Rapport NC élevé/Nucléoles proéminents/Hypercellularité/Nécrose	> 20 mitoses par 10CFG Ou Aspect malin (carcinomateux, sarcomateux, mélanocytaire)
Principaux événements génétiques associés	Mutations <i>NF2</i> , <i>TRAF7</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>KLF4</i> , <i>AKT1</i> , <i>SMO</i> , <i>POLR2A</i> Perte 22q	Mutations <i>NF2</i> , <i>TRAF7</i> , <i>SMARCB1</i> , <i>SMARCE1</i> , <i>TERT</i> Perte 1p, 6q, 10q, 14q, 18q Gain 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q	Mutation <i>NF2</i> , <i>TERT</i> <i>BAP1</i> Perte 9p (<i>CDKN2AB</i>) Amplification 17q Perte H3K27me3
Taux de survie relative à 10 ans	96 %	90 %	30 %
Taux de récurrence à 5 ans	6 %	17 %	30 %

CFG : champs à fort grossissement ; NC : nucléocytoplasmique.

cas) [20]. Elle est en général associée à une perte d'hétérozygotie du chromosome 22 entraînant une inactivation bi-allélique de *NF2*. La perte de la fonction de la protéine Merlin se traduit par une perte de l'inhibition de contact à l'échelle cellulaire, ainsi que par une activation de voies intracellulaires de la prolifération, de la survie, du remodelage du cytosquelette et de la migration. La mutation de *NF2* est également associée à l'activation de plusieurs voies de signalisations oncogéniques comme RAS, PI3K/AKT/mTOR, Hippo ou Notch [21].

Les altérations de *NF2* sont également les événements génétiques les plus fréquents dans les méningiomes de grade II et III, ce qui en fait l'évènement driver prépondérant dans la tumorigenèse méningée [20]. La mutation de *NF2* est par ailleurs plus fréquente dans les méningiomes de sous-type fibroblastique et de topographie parasagittale et intraventriculaire [22].

3.2.3. Mutations somatiques non liée à *NF2*

Environ 40 % des méningiomes sporadiques sont indépendants de l'inactivation de *NF2* et sont liés à d'autres mutations découvertes lors d'études de séquençages de haut débit de larges cohortes de méningiomes. Ces études ont abouti à la caractérisation de sous-groupes mutationnels co-exclusifs, en lien avec des topographies et des sous-types histologiques majoritaires, liés à des mutations de *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *POLR2A*, ou à des composants des voies Sonic Hedgehog (SHH) ou PIK3 [23]. Ces mutations concernent généralement des méningiomes de grade I situés à la base du crâne, qui présentent une stabilité chromosomique (très peu de perte ou de gain de bras chromosomique), et surviennent en dehors de tout évènement lié à *NF2* (Tableau 2). La différence de répartition des groupes mutationnels en fonction de la topographie pourrait refléter la différence d'origine embryologique de la méninge (mésodermique à la base du crâne versus neuroectodermique à la convexité). Elle suggère un lien important entre les mécanismes en jeu durant embryologie méningée et ceux induisant un phénotype tumoral à l'âge adulte [2].

3.2.4. Mutation du promoteur de *TERT*

Des mutations du promoteur de *TERT* (télomérase reverse transcriptase) sont retrouvées dans 6,4 % des méningiomes et sont

associées aux méningiomes de haut grade : elles concernent 1,7 %, 5,7 % et 20 % des méningiomes de grade I, II et III respectivement [24]. Elles sont un facteur pronostique défavorable puisqu'elles sont associées à une diminution du temps de survie sans récurrence et de survie globale. Elles sont également un marqueur de progression tumorale puisqu'elles sont associées aux méningiomes ayant récidivé sous la forme d'un méningiome de plus haut grade (marqueur de progression tumorale) [24,25].

3.2.5. Modifications épigénétiques

Afin de pallier les limitations de l'évaluation du pronostic grâce à la seule classification actuelle de l'OMS, de nouvelles classifications issues de données épigénétiques ont vu le jour [26-28]. Les profils de méthylation de l'ADN permettent de poser avec certitude le diagnostic de méningiome dans les cas histologiquement douteux, et de mieux identifier les méningiomes de grade I susceptibles de récidiver sous la forme d'un méningiome de haut grade. De plus, ils permettent de déterminer le risque de récurrence avec une meilleure précision que la classification de l'OMS [28].

Une dérégulation de la liaison de l'ADN aux histones est également impliquée dans la tumorigenèse méningée : la perte de la triméthylation de la lysine 27 de l'histone 3 (H3K27me3) est associée à un risque supérieur de récurrence [29]. Enfin, des mutations affectant les régulateurs épigénétiques KDM5C et KDM6A (histones deméthylases) sont présentes dans 8 % des méningiomes [30].

4. Méningiomes et hormones

4.1. Méningiomes et hormones sexuelles

Les arguments qui suggèrent l'association entre les hormones sexuelles et le développement de méningiomes sont nombreux. Les méningiomes sont plus fréquents chez les femmes avec un sex-ratio tout âge confondu de 2,3/1 dont le maximum (3,15/1) est atteint chez les femmes en âge de procréer [1]. Ils ont tendance à augmenter en volume durant la phase lutéale du cycle menstruel, durant les protocoles de fécondation in vitro, ou durant la grossesse, et à régresser spontanément en période de post-partum [31,32]. Ils expriment des récepteurs hormonaux à la progestérone, aux

Tableau 2

Synthèse des principales mutations somatiques à l'origine des méningiomes et des phénotypes histologiques et topographiques associés.

Mutation	Cluster mutationnel	Fréquence (%)	Grade	Sous-type	Topographie
NF2	NF2/Perte 22q	40–60	I, II, III	Fibroblastique	Convexité/Faux du cerveau/Tente du cervelet
SMARCB1	NF2/Perte 22q	5	I–II, III	Atypique	Faux du cerveau
TRAF7	TRAF7	15–25	I–II	Méningothelial/Sécrétoire (+KLF4)	Base du crâne
KLF4	TRAF7	9–12	I	Sécrétoire	Base du crâne
AKT1	PI3K	7–12	I	Méningothelial	Base du crâne antérieure
SMO	SHH	1–5	I	Méningothelial	Base du crâne antérieure
PIK3CA	PI3K	3–4	I–II	Méningothelial	Base du crâne
POLR2A	–	5	I	Méningothelial	Base du crâne
SUFU	SHH	<1	I	Méningothelial	Base du crâne

NF2 : Neurofibromin 2 ; SWI/SNF : switch/sucrose non-fermentable ; SMARCB1 : somatic SWI/SNF related matrix associated actin-dependent regulation of chromatin subfamily B member 1 protein ; TRAF7 : TNF receptor-associated factor 7 ; KLF4 : Kruppel-like factor 4 ; AKT1 : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 ; SMO : smoothened homologue ; PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha ; POLR2A : RNA polymerase II subunit A ; SUFU : Suppressor of fused.

œstrogènes et aux androgènes dans 80 %, 40 % et 40 % des cas respectivement [33]. Une association modérée a été retrouvée entre le développement de cancer du sein et de méningiomes [34].

De nombreuses études ont étudié l'impact de la prise médicamenteuse d'hormones sexuelles comme la contraception orale ou le traitement hormonal substitutif sur le développement des méningiomes. À l'heure actuelle, aucune preuve formelle ne permet d'affirmer que l'utilisation d'une contraception orale est associée à un sur-risque de développer un méningiome [35]. En effet, aucune association n'a été retrouvée entre l'utilisation présente ou passée de contraceptifs oraux et le risque de méningiomes.

En revanche, la prise d'un traitement hormonal substitutif est associée à un risque relatif de développer un méningiome de 1,35 (IC95 % : 1,21–1,49), la prise de progestérone étant un facteur de risque indépendant de développer des méningiomes dans ce cadre-là [36,37]. L'impact prédominant de la progestérone a été confirmé par la mise en évidence d'un sur-risque significatif de développer des méningiomes lors de la prise de progestatifs de synthèse à haute dose comme l'acétate de cyprotérone (ACP), l'acétate de chlormadinone (ACC) ou d'acétate de nomegestrol (ACN) [4].

4.2. Méningiomes et progestatifs de synthèse

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse possédant un puissant effet anti-androgénique, ayant l'AMM en France dans le traitement des cancers de la prostate non opérables ou des paraphilies chez l'homme, et dans le traitement de l'hirsutisme et de l'hyper androgénie sévère avec un retentissement majeur sur la vie sociale chez la femme, en particulier chez des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (à une dose de 50 mg/jour). Il a également été utilisé hors AMM pour le traitement hormonal des personnes transgenres féminines, de l'acné en lien avec des signes d'hyperandrogénie, du traitement hormonal substitutif ou comme contraceptif oral [4]. Les trois mécanismes d'action principaux de l'ACP sont l'inhibition compétitive des récepteurs de la testostérone, l'inhibition de la production de la testostérone, et une activité progestérone-like [38].

Depuis 2007, de nombreuses séries ont rapporté l'augmentation du risque de développer des méningiomes lors d'un usage prolongé (5 à 30 ans) de hautes doses d'acétate de progestérone (25 mg–100 mg journaliers) [39,40]. Une étude épidémiologique de large ampleur a permis de mettre en évidence une augmentation très significative du risque de survenue d'un méningiome chez les femmes traitées par ACP pendant de longues périodes à forte dose. Le risque est multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes au-delà de 6 mois d'utilisation à une dose de 25 mg/jour ou plus, et par 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 g d'ACP [4,41].

Toutes les études concordent pour montrer que le risque de méningiome est proportionnel à la dose cumulée (dépendant de la durée de traitement et du dosage quotidien).

Les méningiomes développés sous ACP présentent des particularités cliniques et radiologiques.

Ils se développent chez des patientes en moyenne plus jeunes (48 ans), sont dans 50 % des cas multiples, et sont développés au niveau des étages antérieur et moyen de la base du crâne (risque spécifique multiplié par 47) [4,39,42]. L'analyse histologique des méningiomes développés sous ACP montre qu'il s'agit de méningiomes de grade I, exprimant dans 98 % des cas les récepteurs à la progestérone. D'autre part, leur analyse moléculaire a montré une très nette surreprésentation des mutations de *PIK3CA* (35 % versus 7 % dans les séries sans ACP), et de *TRAF7*, et l'absence de méningiome muté *NF2* [42]. Cette modification du profil mutationnel suggère un modèle biologique spécifique de développement des méningiomes hormono-dépendants. Elle reflète les mécanismes en jeu dans d'autres cancers hormono-dépendants, puisque des mutations de *PIK3CA* sont rencontrées dans les adénocarcinomes endométriaux ou mammaires présentant des récepteurs aux hormones sexuelles [43].

Après arrêt du traitement par ACP, environ 70 à 80 % des méningiomes se stabilisent ou régressent. Des cas de régression spectaculaire ont été rapportés, sans doute en lien avec une diminution très significative de la vascularisation (Fig. 1) [44]. Par ailleurs, le risque de développer un méningiome diminue significativement un an après l'arrêt de l'ACP, puisqu'il est estimé à 1,8 dans le groupe de patientes exposées au long cours [4].

Récemment, des cas de méningiomes ont été rapportés chez des patientes sous traitement par acétate de chlormadinone ou acétate de nomegestrol, dans le cadre du traitement de pathologies gynécologiques comme l'endométriose ou les troubles du cycle menstruel [45,46]. Un rapport récent de l'ANSM conclut sur la base des déclarations de pharmacovigilance à un risque multiplié par 3,4 et 3,3 respectivement pour les femmes exposées plus de 6 mois, avec une forte relation dose-effet. Il est estimé que le nombre de femmes opérées de méningiomes attribuables à ces molécules est de 100 cas par an [47].

Ces études ont abouti à des recommandations spécifiques concernant la prescription de ces molécules, d'autant plus que la plupart des patientes bénéficiaient de ces traitements hors-AMM comme le traitement de l'acné ou la contraception orale [41]. Elles associent des restrictions d'AMM, l'obligation de faire figurer sur la notice le risque de méningiomes, et une surveillance particulière chez patientes sous traitement (cf. chapitre traitement).

5. Diagnostic

Les symptômes révélateurs des méningiomes sont aspécifiques, dépendent de leur topographie de développement, et sont en lien avec la compression des structures neurologiques ou vasculaires adjacentes. Les symptômes les plus fréquents amenant au diagnostic sont les céphalées (33,3–36,7 %), un déficit des nerfs

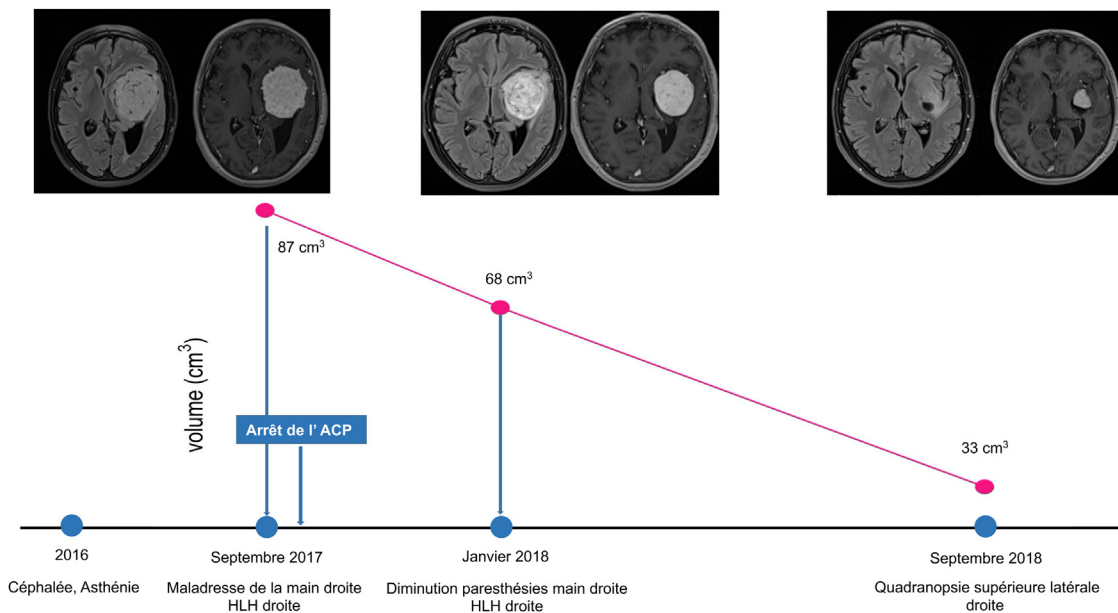


Fig. 1. Exemple de régression d'un méningiome de l'aile sphénoïdale gauche après arrêt de l'acétate de cyprotérone (ACP). Les différents examens d'IRM montrent une décroissance volumétrique de 300 % en un an, associée à une diminution de l'œdème péri-lésionnel sur les séquences FLAIR. La patiente a présenté par ailleurs une amélioration significative de la symptomatologie.

crâniens (28,8–31,3 %), une manifestation épileptique (16,9–24 %), un trouble cognitif (14,4 %), un déficit neurologique (11,1 %), des vertiges (9,8 %), des troubles ataxiques (6,3 %), des troubles sensitifs (5,6 %), une exophtalmie (2 %) ou une syncope (1 %) [48,49].

Les méningiomes sont généralement diagnostiqués grâce à un scanner ou une IRM cérébrale ou médullaire avec injection de produit de contraste. Ils se présentent généralement sous la forme d'une masse arrondie solitaire développée au dépend de la dure-mère, présentant un très fort rehaussement après injection de produit de contraste. L'aspect typique en IRM est iso-intense en séquence T1, iso ou hyper-intense en séquence T2 ou FLAIR, et rehaussé de manière intense et homogène par le Gadolinium (Fig. 2). Un élargissement de la dure-mère au contact du méningiome (appelé signe de la queue de comète) est présent dans 72 % des cas en séquence T1 après injection de Gadolinium, mais il n'est pas spécifique des méningiomes et peut être présent dans les autres pathologies tumorales dures [50]. Le scanner permet de rechercher la présence de calcifications intra tumorales ou de remaniements osseux en regard du méningiome (hyperostose ou envahissement osseux tumoral).

La topographie de développement est généralement classée en fonction du site supposé d'origine selon les topographies suivantes : convexité (en regard de la face latérale des hémisphères cérébraux, 20–37 %), para-sagittal (en regard de la face médiale des hémisphères cérébraux, 13–22 %), base du crâne (43–51 %), spinaux (7–12 %), intraventriculaire (1–5 %), orbitaire (<1–2 %) et localisation ectopique (<1 %) [49]. Le risque de métastase est excessivement faible (environ 0,1 %) et concerne généralement mais pas exclusivement les méningiomes de grade III. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les poumons et la plèvre (60 %), suivis par les sites osseux, hépatiques, ganglionnaires et rénaux [51].

En cas de difficulté diagnostique avec d'autres lésions méningées (métastatiques, onco-hématologiques, infectieuses ou inflammatoires), l'expression des récepteurs de la somatostatine de Type 2 (SSTR2) par les méningiomes permet l'utilisation de marqueurs comme le 68Ga-DOTATE ou le 68Ga-DOTATOC comme traceur de tomographie à émission de positrons pour corroborer le diagnostic [52]. L'aspect caractéristique en imagerie conventionnelle et la topographie permettent dans la majorité des cas de poser

Tableau 3

Classification de Simpson permettant de définir la qualité de l'exérèse chirurgicale.

Grade 1	Résection complète incluant la dure-mère d'insertion et l'os pathologique
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la dure-mère d'insertion
Grade 3	Résection complète sans coagulation de la dure-mère d'insertion
Grade 4	Résection incomplète
Grade 5	Décompression/Biopsie

le diagnostic sans preuve histologique. Cependant, le diagnostic de certitude reste anatomopathologique et permet de décider de la séquence thérapeutique en fonction du grade OMS et de la qualité de l'exérèse.

6. Traitement

6.1. Stratégie générale

Le traitement d'un méningiome est décidé au cas par cas et inclut les modalités suivantes : la surveillance radio-clinique, l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique, et plus rarement la chimiothérapie.

Un traitement conservateur par surveillance radio-clinique régulière est la règle pour les patients porteurs d'un méningiome de découverte fortuite et asymptomatique. Le suivi régulier permet de s'assurer de l'absence de développement de symptôme et/ou de croissance radiologique. L'association européenne de neuro-oncologie recommande un suivi à 6 mois, puis annuel pendant 5 ans et biannuel par la suite [53].

L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix pour les lésions symptomatiques, croissantes, ou menaçantes du point de vue neurologique. Une exérèse chirurgicale complète permet la guérison de 70 à 80 % des patients [3]. Cependant, une exérèse complète n'est pas toujours possible, en particulier pour les méningiomes situés à la base du crâne et ceux envahissant les sinus veineux ou le tissu neurovasculaire cérébral. La qualité de l'exérèse, définie par le score

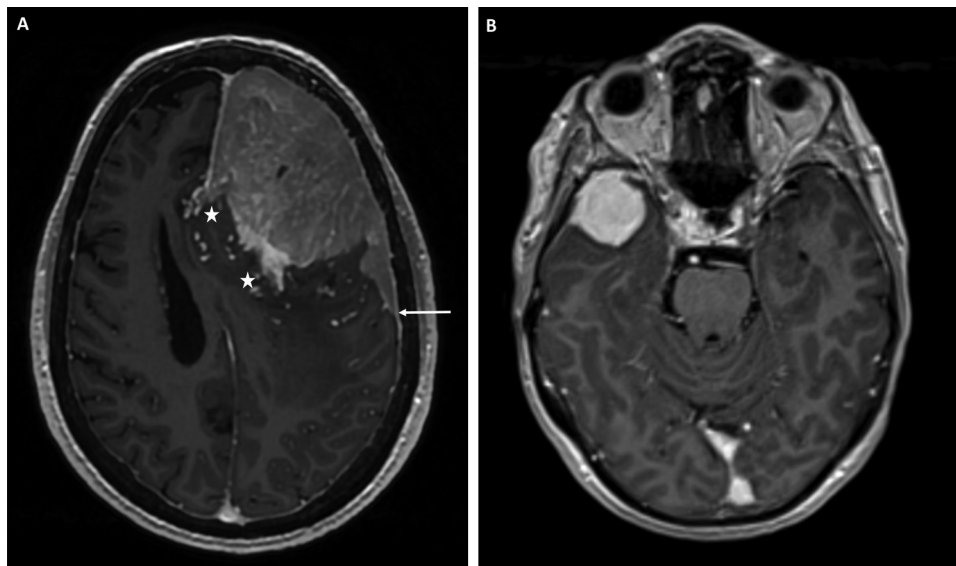


Fig. 2. A. Exemples de l'aspect en IRM (séquence T1 après injection de gadolinium) d'un méningiome frontal gauche invasif au niveau du cortex cérébral (étoiles blanches). Notez l'aspect plus hétérogène de la prise de contraste et la présence du signe de la queue de comète (Flèche blanche). B. Exemples de l'aspect en IRM (séquence T1 après injection de gadolinium) d'un méningiome temporal droit.

de Simpson (Tableau 3), doit être appréciée grâce au compte rendu chirurgical et à une IRM post opératoire d'évaluation.

Grâce aux progrès de l'anesthésie et de la micro neurochirurgie, le taux de résection complète ainsi que la morbidité globale de ces procédures ont été améliorées au cours du temps [54]. Par ailleurs, le devenir fonctionnel des patients est prioritaire sur la qualité de l'exérèse. L'exérèse chirurgicale est cependant associée à une morbidité non négligeable puisque 12,3 % des patients développent des déficits neurologiques nouveaux et que jusqu'à 40 % des patients peuvent développer des troubles cognitifs ou émotionnels [55]. Par ailleurs, le risque de développer une épilepsie de novo après chirurgie d'un méningiome est d'environ 15 % [3].

Le traitement par radiothérapie première d'un méningiome est parfois décidé devant une contre-indication chirurgicale, un refus de la chirurgie, ou devant certains méningiomes invasifs à risque vasculaire.

La place de la radiothérapie après exérèse d'un méningiome de grade I est en général réservée au traitement d'une récurrence (ou de la croissance d'un résidu chirurgical) non accessible à la chirurgie. Dans ce cadre-là, les modalités de la radiothérapie (radiochirurgie, radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée ou radiothérapie fractionnée conventionnelle) dépendent du volume de la lésion et de sa proximité avec des organes à risque [3,53].

Étant donné le risque élevé de récurrence des méningiomes de grade III (50 à 80 % à 5 ans), la radiothérapie est systématiquement proposée en adjuvant à la chirurgie, quel que soit le degré d'exérèse. Dans ce cadre-là, la radiothérapie fractionnée est généralement préférée [53].

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes de grade II est le domaine le plus controversé, et des variations de pratiques existent entre les différents centres. De manière générale, la radiothérapie diminue le risque de récurrence des méningiomes de grade II opérés. Elle est proposée en cas de récurrence tumorale ou de résection incomplète, voire de manière systématique en cas d'exérèse complète [53]. Des essais randomisés sont en cours afin d'évaluer la place et le timing optimal de la radiothérapie dans ce cadre très spécifique [56].

Dans les rares cas de méningiomes réfractaires récidivants malgré les traitements conventionnels, un traitement systémique par chimiothérapie est proposé, en dépit d'un faible niveau de preuve et d'une faible efficacité [57]. En France, ces cas bénéficient d'une RCP

nationale spécifique (OMEGA) et les traitements les plus fréquemment administrés sont le Bevacizumab (Avastin), ou l'association d'un analogue de la somatostatine (Ocréotide) et d'un inhibiteur de mTOR (Everolimus) [58,59]. La mifépristone (RU486), un traitement anti-progestatif, n'a pas montré d'efficacité dans le traitement des méningiomes « tout venant » [60].

6.2. Stratégie chez les patientes sous progestatifs

Concernant la prise en charge des patientes en lien avec les traitements progestatifs, des recommandations exhaustives ont été publiées [41,47]. Les seules molécules à être contre-indiquées en cas d'antécédent ou de découverte de méningiome sont l'acétate de cyprotérone (Diane, Androcur, Climene et leurs génériques), l'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques, Zoely), l'acétate de chlormadinone (Luteran et génériques) et la dydrogesterone (Duphaston). Les patientes qui se voient prescrire ces traitements doivent bénéficier d'un suivi par IRM cérébrales régulières.

En présence d'un méningiome, ces traitements doivent être arrêtés et la prise d'un autre traitement hormonal (dispositif intra-utérin au levonorgestrel, contraception estroprogestative ou microprogestatif) doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre le gynécologue/endocrinologue et le neurochirurgien.

Enfin, l'attitude de surveillance radio-clinique doit être adoptée en première intention devant la présence d'un méningiome même symptomatique chez une patiente traitée par ces médicaments devant la très forte probabilité d'une régression spontanée à l'arrêt du traitement.

7. Conclusion-Perspectives

Les méningiomes sont les tumeurs primitives du système nerveux les plus fréquentes et posent en général peu de problèmes diagnostiques. Malgré un très bon taux de contrôle tumoral dans la grande majorité des cas grâce à l'exérèse chirurgicale, environ 20 % d'entre eux présentent des profils histologiques, moléculaires et évolutifs plus agressifs nécessitant l'emploi de traitements adjuvants comme la radiothérapie. La caractérisation génétique et épigénétique des méningiomes a permis l'identification de marqueurs pronostiques plus précis qui seront vraisemblablement intégrés dans la future classification de l'OMS, ainsi que des cibles

thérapeutiques accessibles à des thérapies ciblées ou des traitements par immunothérapie. De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours afin de trouver des traitements médicaux efficaces, absolument nécessaires à la prise en charge des rares cas de méningiomes agressifs. Ils permettront également de définir la place optimale de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes atypiques. Des protocoles de radiothérapie métabolique ciblant les récepteurs à la somatostatine sont également en cours de mise en place (Luthatera). Enfin, compte tenu de la large prescription de progestatifs de synthèse à action anti-androgénique à haute dose chez plus de 400 000 femmes en France et du sur-risque de méningiome qui leur est associé, l'ANSM a proposé des recommandations spécifiques permettant de prendre en charge ces patientes et de limiter le risque de développement de méningiomes. Cette thématique représente un vrai enjeu de santé publique et l'ensemble de la communauté médicale pourra y être confrontée.

Financement

J.B. est financé par le « Poste accueil » de l'Inserm. C.B. bénéficie d'un financement par l'association de recherche sur les tumeurs cérébrales (ARCT).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol* 2020;22:iv1–96.
- [2] Boetto J, Peyre M, Kalamarides M. Meningiomas from a developmental perspective: exploring the crossroads between meningeal embryology and tumorigenesis. *Acta Neurochir (Wien)* 2021;163:57–66.
- [3] Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122:4–23.
- [4] Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* 2021;372:n37.
- [5] Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol* 1987;27:319–22.
- [6] Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;99:307–14.
- [7] Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S. Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus* 2008;24:E7.
- [8] Smith MJ, Higgs JE, Bowers NL, Halliday D, Paterson J, Gillespie J, et al. Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven gene mutations: clear positional effect of mutations, but absence of female severity effect on age at onset. *J Med Genet* 2011;48:261–5.
- [9] Smith MJ. Germline and somatic mutations in meningiomas. *Cancer Genet* 2015;208:107–14.
- [10] Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299–308.
- [11] Smith MJ, Wallace AJ, Bennett C, Hasselblatt M, Elert-Dobkowska E, Evans LT, et al. Germline SMARCE1 mutations predispose to both spinal and cranial clear cell meningiomas. *J Pathol* 2014;234:436–40.
- [12] Kerr K, Qualmann K, Esquenazi Y, Hagan J, Kim DH. Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease. *Neurosurgery* 2018;83:1107–18.
- [13] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;131:803–20.
- [14] Holleczek B, Zampella D, Urbschat S, Sahn F, von Deimling A, Oertel J, et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol* 2019;62:101562.
- [15] Aizer AA, Abedalthagafi M, Bi WL, Horvath MC, Arvold ND, Al-Mefty O, et al. A prognostic cytogenetic scoring system to guide the adjuvant management of patients with atypical meningioma. *Neuro-Oncol* 2016;18:269–74.
- [16] Weber RG, Boström J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14719–24.

- [17] Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, Coşkun S, Henegariu O, Duran D, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun* 2017;8.
- [18] Goutagny S, Yang HW, Zucman-Rossi J, Chan J, Dreyfuss JM, Park PJ, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of meningioma malignant progression dependent on the underlying NF2 status. *Clin Cancer Res* 2010;16:4155–64.
- [19] Boström J, Meyer-Puttliitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, et al. Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 2001;159:661–9.
- [20] Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 2018;14:106–15.
- [21] Mota M, Shevde LA. Merlin regulates signaling events at the nexus of development and cancer. *Cell Commun Signal CCS* 2020;18:63.
- [22] Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 2013;339:1077–80.
- [23] Youngblood MW, Duran D, Montejó JD, Li C, Omay SB, Özdoğan K, et al. Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas. *J Neurosurg* 2019;1–10.
- [24] Sahn F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
- [25] Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol Zurich Switz* 2014;24:184–9.
- [26] Nassiri F, Amatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro-Oncol* 2019;21:901–10.
- [27] Olar A, Wani KM, Wilson CD, Zadeh G, DeMonte F, Jones DTW, et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017;133:431–44.
- [28] Sahn F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:682–94.
- [29] Katz LM, Hielscher T, Liechty B, Silverman J, Zagzag D, Sen R, et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol (Berl)* 2018;135:955–63.
- [30] Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 2013;45:285–9.
- [31] Chakravarthy V, Kaplan B, Gospodarev V, Myers H, De Los Reyes K, Achiriloaie A, et al. Case Report and Literature Review of Pregnancy-Associated Meningioma. *World Neurosurg* 2018;114:e1261–5.
- [32] Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg* 2016;124:137–40.
- [33] Portet S, Banor T, Bousquet J, Simonneau A, Flores M, Ingrand P, et al. New Insights into Expression of Hormonal Receptors by Meningiomas. *World Neurosurg* 2020;140:e87–96.
- [34] Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer* 2002;94:1626–35.
- [35] Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008;99:185–90.
- [36] Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136:2369–77.
- [37] Blitshteyn S, Crook JE, Jaekle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol* 2008;26:279–82.
- [38] Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63:463–92.
- [39] Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:1741–6.
- [40] Malaize H, Samoyeau T, Zanella M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *J Neurooncol* 2021;152:279–88.
- [41] Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : Résultats de l'enquête de pharmacovigilance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acétate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-génériques-et-risque-de-meningiome-Résultats-de-l-enquête-de-pharmacovigilance-Point-d-Information> [consulté le 12 fév, 2020].
- [42] Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol* 2018;29:681–6.
- [43] Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol* 2016;2:1565–73.

- [44] Kalamarides M, Peyre M. Dramatic Shrinkage with Reduced Vascularization of Large Meningiomas After Cessation of Progestin Treatment. *World Neurosurg* 2017;101 [e7-814.e10].
- [45] Champagne P-O, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:589-92.
- [46] Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:761-5.
- [47] Dossier thématique - Lutényl/Lutéran - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran> [consulté le 20 avr, 2021].
- [48] Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006-2010. *Neurochirurgie* 2018;64:15-21.
- [49] Magill ST, Young JS, Chae R, Aghi MK, Theodosopoulos PV, McDermott MW. Relationship between tumor location, size, and WHO grade in meningioma. *Neurosurg Focus* 2018;44:E4.
- [50] Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougère C, Schmidt NO, et al. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. *Neuro-Oncol* 2019;21:i44-61.
- [51] Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, Weingart J, Olivi A, Huang J, et al. Metastatic Atypical and Anaplastic Meningioma: A Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2017;101:47-56.
- [52] Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro-Oncol* 2017;19:1576-87.
- [53] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016;17:e383-91.
- [54] Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E, Smoll NR. Meningioma Surgery-Are We Making Progress? *World Neurosurg* 2019;125:e205-13.
- [55] van der Vossen S, Schepers VPM, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JMA, Post MWM. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med* 2014;46:430-7, <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1795>.
- [56] Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:519.
- [57] Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro-Oncol* 2014;16:829-40.
- [58] Graillon T, Sanson M, Campello C, Idbaih A, Peyre M, Peyrière H, et al. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clin Cancer Res* 2020;26:552-7.
- [59] Le Van T, Graillon T, Jacob J, Vauleon E, Feuvret L, Boch A-L, et al. Multimodal management of surgery- and radiation-refractory meningiomas: an analysis of the French national tumor board meeting on meningiomas cohort. *J Neurooncol* 2021;153(1):55-64.
- [60] Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015;33:4093-8.