

APPORT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MÉNINGIOMES ?

Dr J. Engelhardt
CCA – Neurochirurgie
CHU de Bordeaux

Introduction

- Tumeur primitive du SNC la plus fréquente ($> 1/3$). IA : 6,52 / 100 000 (Registre de la Gironde)
- Classification OMS 2016 : marqueurs moléculaires pour la plupart des tumeurs cérébrales... mais pas les méningiomes (15 sous-types et 3 grades)
 - ✓ Grade I : 85%. 20% de récurrence à 20 ans
 - ✓ Grade II : 13%. 50% de récurrence à 5 ans
 - ✓ Grade III : 2%. Survie médiane : 18 mois
- Diagnostic et grading sur critères morphologiques =>
 - ✓ Limites diagnostiques : variabilité inter-observateur et biais d'échantillonnage
 - ✓ limites pronostiques : discordance entre grading (I, II) et l'évolution. Aucune valeur pronostique des sous-types histologiques
 - ✓ Limites thérapeutiques : EANO Guidelines 2016 => pas de standard de traitement adjuvant pour les grade 2 Simpson I à III : observation ou radiothérapie
- Intérêt de la biologie moléculaire : diagnostique, pronostique, thérapeutique

Rappel

Aberrations chromosomiques

- Perte / gain chromosomique
- Délétion – codélétion / amplification - duplication
- Translocation
- Inversion



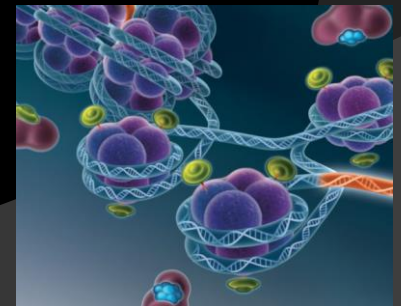
Mutations génétiques

- Gènes suppresseur de tumeur / proto-oncogènes.
- Cycle cellulaire, mitose/apoptose
- Métabolisme énergétique
- Molécules d'adhésion...



Modifications épigénétiques

- Méthylation de la cytosine (îlots CpG)
- Acétylation des histones



Historique

1967.
Monosomie
X22
méningiomes
sporadiques

1993. Gène NF2 (X22)
neurofibromatose type 2

1994. LOH NF2
méningiomes
sporadiques (60%)

2013. Mutations
TRAF7, KLF4, AKT1,
SMO méningiomes
nonNF2

2016. Nouvelle
classification OMS
des tumeurs du
SNC

Historique

Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas

Martin H. Rutledge^{1,2,3}, Julie Sarrazin¹, Shyam Rangaratnam⁴, Catherine M. Phelan¹, Elspeth Twist¹, Philippe Merel⁵, Olivier Delattre⁵, Gilles Thomas⁵, Magnus Nordenskjöld⁶, V. Peter Collins^{2,6}, Jan P. Dumanski³ & Guy A. Rouleau^{1,4}

1967.
Monosomie
X22
méningiomes
sporadiques

1993. Gène NF2 (X22)
neurofibromatose type 2

1994. LOH NF2
méningiomes
sporadiques (60%)

2013. Mutations
TRAF7, KLF4, AKT1,
SMO méningiomes
nonNF2

2016. Nouvelle
classification OMS
des tumeurs du
SNC

Historique

Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas

Martin H. Rutledge^{1,2,3}, Julie Sarrazin¹, Shyam Rangaratnam⁴, Catherine M. Phelan¹, Elspeth Twist¹, Philippe Merel³, Olivier Delattre³, Gilles Thomas⁵, Magnus Nordenskjöld¹, V. Peter Collins^{5,6}, Jan P. Dumanski³ & Guy A. Rouleau^{1,4}

1967.
Monosomie
X22
mningiomes
sporadiques

1993. Gène NF2 (X22)
neurofibromatose type 2

1994. LOH NF2
mningiomes
sporadiques (60%)

2013. Mutations
TRAF7, KLF4, AKT1,
SMO mningiomes
nonNF2

2016. Nouvelle
classification OMS
des tumeurs du
SNC

Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, and *SMO*

Victoria E. Clark,¹ E. Zeynep Erson-Omay,¹ Akdes Serin,¹ Jun Yin,² Justin Cotney,² Koray Özduman,³ Timuçin Avşar,⁴ Jie Li,⁵ Phillip B. Murray,¹ Octavian Henegariu,² Salha Yilmaz,¹ Jennifer Moliterno Günel,⁶ Geneive Carrion-Grant,¹ Baran Yilmaz,² Conor Grady,² Bahattin Tanrikulu,⁷ Mehmet Bakırcoğlu,¹ Hande Kaymakçalan,⁸ Ahmet Okay Çağlayan,² Leman Sencar,¹ Emre Ceyhan,¹ A. Fatih Atik,⁷ Yaşar Bayrı,⁷ Hanwen Bai,¹ Luis E. Kolb,¹ Ryan M. Hebert,¹ S. Bulent Omay,¹ Ketu Mishra-Gorur,¹ Muirim Choi,² John D. Overton,⁹ Eric C. Holland,¹⁰ Shrikant Mane,^{2,9} Matthew W. State,¹¹ Kaya Bilgüvar,¹ Joachim M. Baehring,¹² Philip H. Gutin,⁶ Joseph M. Piepmeyer,¹³ Alexander Vortmeyer,⁵ Cameron W. Brennan,¹⁴ M. Necmettin Pamir,³ Türker Kılıç,¹⁵ Richard P. Lifton,^{2,16} James P. Noonan,^{2,17} Katsuhito Yasuno,⁷ Murat Günel^{1,18*}

Historique

Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas

Martin H. Rutledge^{1,2,3}, Julie Sarrazin¹, Shyam Rangaratnam⁴, Catherine M. Phelan¹, Elspeth Twist¹, Philippe Merel³, Olivier Delattre³, Gilles Thomas⁵, Magnus Nordenskjöld¹, V. Peter Collins^{5,6}, Jan P. Dumanski³ & Guy A. Rouleau^{1,4}

1994. LOH NF2
mningiomes
sporadiques (60%)

1993. Gène NF2 (X22)
neurofibromatose type 2

1967.
Monosomie
X22
mningiomes
sporadiques

2013. Mutations
TRAF7, KLF4, AKT1,
SMO mningiomes
nonNF2

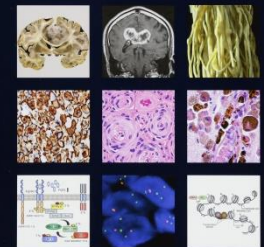
2016. Nouvelle
classification OMS
des tumeurs du
SNC

Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO

Victoria E. Clark,¹ E. Zeynep Erson-Omay,¹ Akdes Serin,¹ Jun Yin,² Justin Cotney,² Koray Özduman,³ Timuçin Avşar,⁴ Jie Li,⁵ Phillip B. Murray,¹ Octavian Henegariu,² Salha Yilmaz,¹ Jennifer Moliterno Günel,⁶ Geneive Carrion-Grant,¹ Baran Yilmaz,⁷ Conor Grady,² Bahattin Tanrikulu,⁷ Mehmet Bakırcoğlu,¹ Hande Kaymakçalan,⁸ Ahmet Okay Çağlayan,² Leman Sencar,² Emre Ceyhan,¹ A. Fatih Atik,⁷ Yaşar Bayrı,⁷ Hanwen Bai,¹ Luis E. Kolb,¹ Ryan M. Hebert,³ S. Bulent Omay,¹ Ketu Mishra-Gorur,¹ Muirim Choi,² John D. Overton,⁹ Eric C. Holland,¹⁰ Shrikant Mane,^{2,9} Matthew W. State,¹¹ Kaya Bilgüvar,¹ Joachim M. Baehring,¹² Philip H. Gutin,⁶ Joseph M. Piepmeier,¹³ Alexander Vortmeyer,⁵ Cameron W. Brennan,¹⁴ M. Necmettin Pamir,³ Türker Kılıç,¹⁵ Richard P. Lifton,^{2,16} James P. Noonan,^{2,17} Katsuhito Yasuno,⁷ Murat Günel^{1,18*}

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System

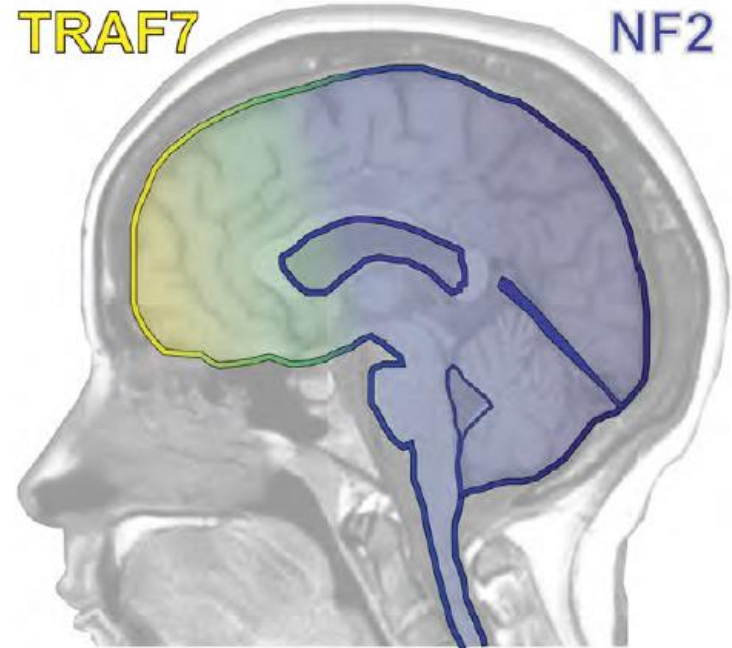
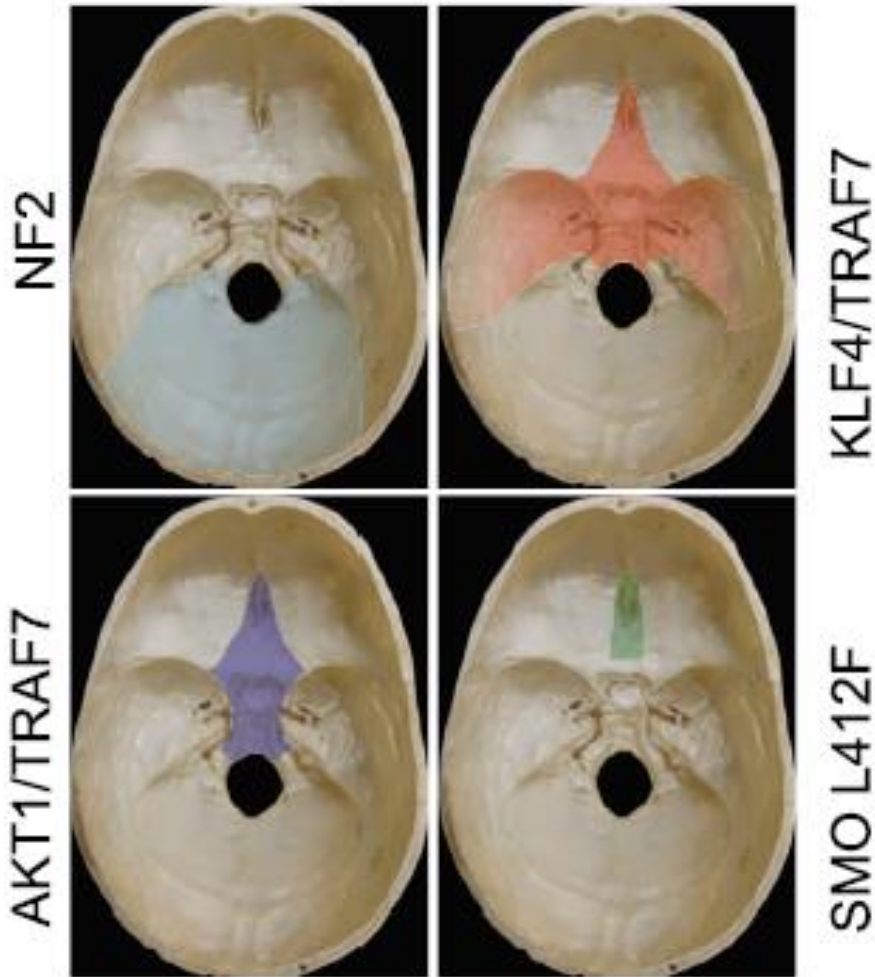
David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Omar D. Wiestler, Roberto K. Cavenee, David W. Ellison, Dominique Figarella-Branger, Aisling Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deining



« Classification » moléculaire des méningiomes

	non-22q loss				22q loss	
	<i>TRAF7</i> <i>PI3K</i> signalling	<i>KLF4</i>	Sonic hedgehog	<i>POLR2A</i>	<i>NF2</i> mutant	non- <i>NF2</i>
Predominant histology	Meningothelial Transitional	Secretory	Meningothelial	Meningothelial	Atypical Transitional Fibroblastic	Atypical Transitional Fibroblastic
Predominant localization	Skull base (anterior fossa)	Skull base	Skull base (olfactory groove)	Skull base (tuberculum sellae)	Convexity	Convexity
Genetic alterations	<i>AKT1</i> E17K <i>PIK3CA</i> <i>PIK3R1</i> <i>TRAF7</i>	<i>KLF4</i> <i>TRAF7</i>	<i>SMO</i> <i>SUFU</i> <i>PRKAR1A</i>	<i>POLR2A</i>	<i>NF2</i> <i>SMARCB1</i> <i>TERT</i>	1p loss <i>CDKN2A</i>
Methylation class	MC ben-2	MC ben-2	MC ben-2	N/A	All	MC ben-1 MC ben-3 MC int MC mal
Clinical course	Favorable	Favorable	Favorable	N/A	Mixed	Mixed

Mutations \leftrightarrow localisation



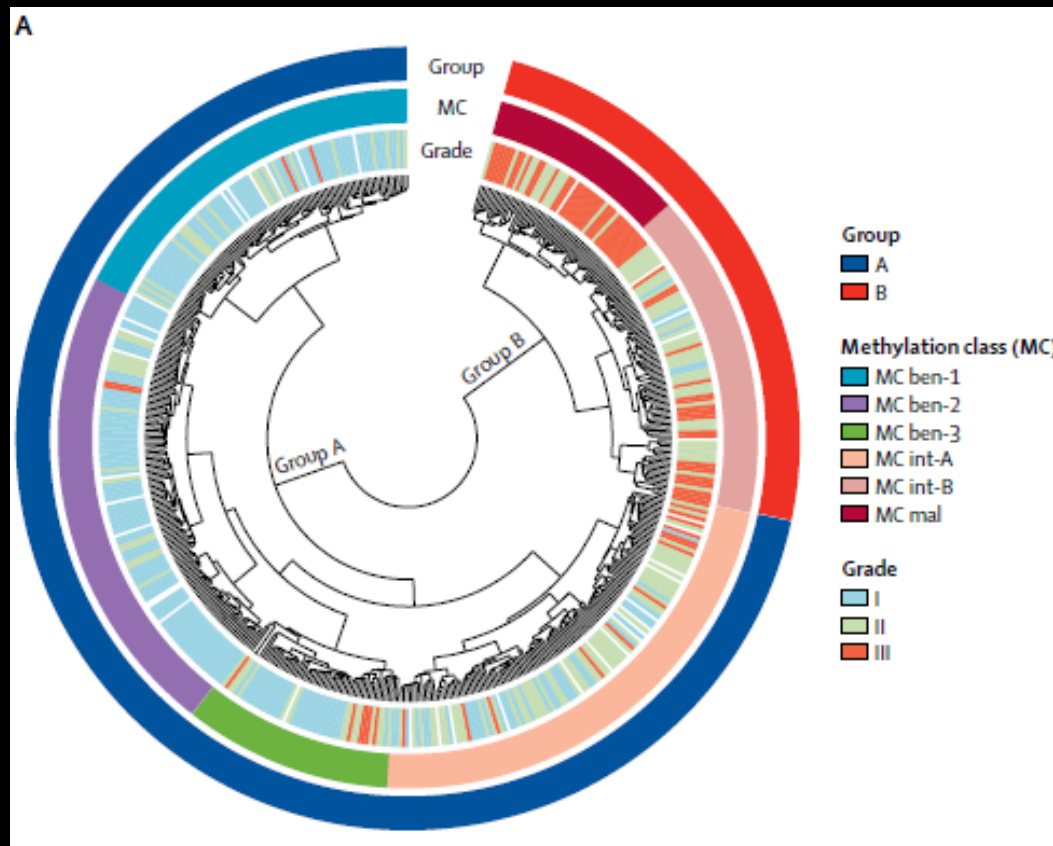
Limites de la stratification par mutation

- ⊙ Pas de stratification du risque dans les NF2
⇒ obstacle majeur (60% des méningiomes)
- ⊙ Exceptions :
 - AKT1, TRAF7/KLF4, SMO => bon pronostic
 - Mutation du promoteur TERT => mauvais pronostic
- ⊙ Un certain nombre de mutations dans les méningiomes récidivants sont acquises à la récurrence
⇒ pas de valeur pronostique sur la tumeur initiale...
- ⊙ La seule corrélation avec le génotype : localisation
- ⊙ Il manque une brique pour la classification moléculaire

Classification selon le « méthylome »

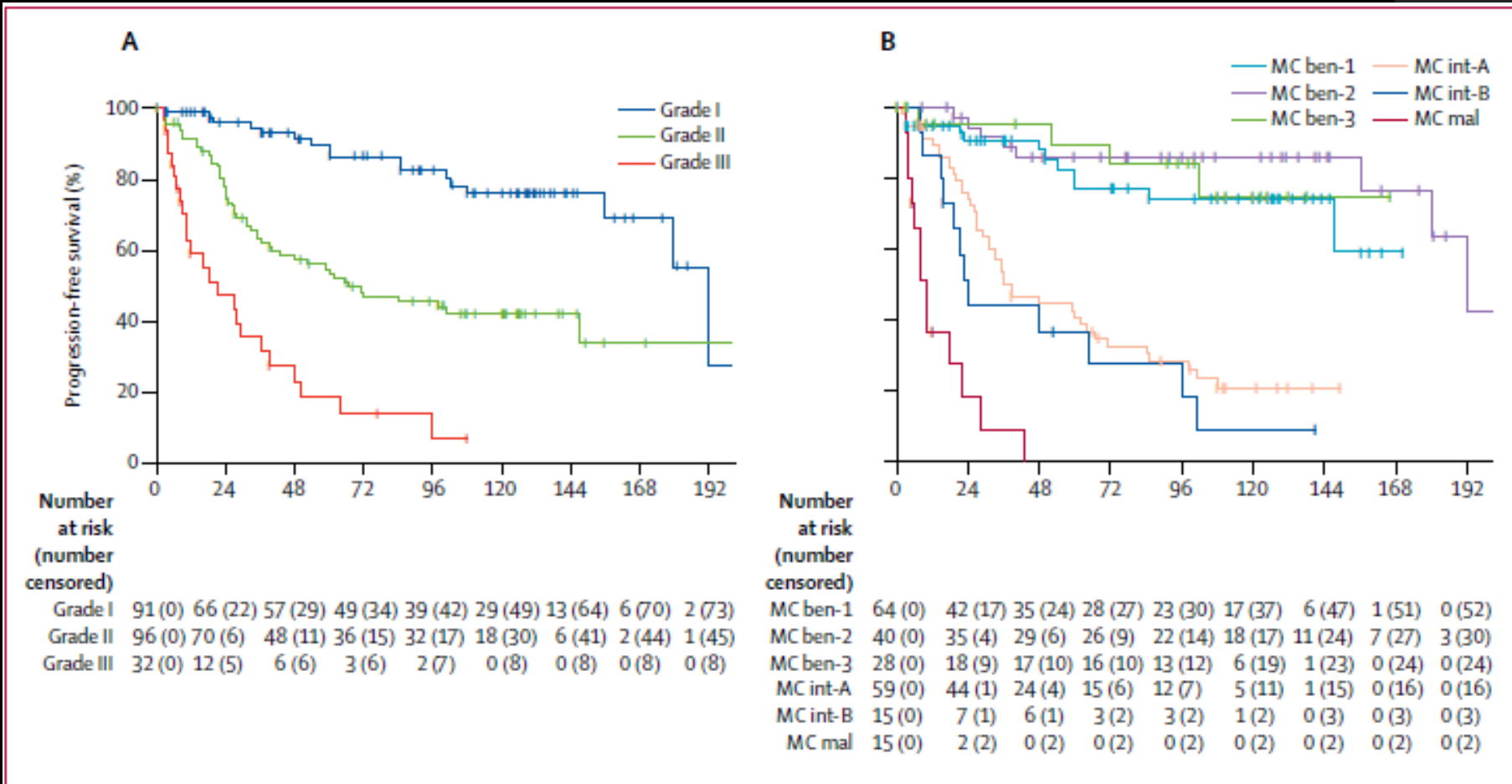
DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis

- Genome-wide DNA methylation profile. Unsupervised clustering.
- 497 méningiomes



DNA methylation \Leftrightarrow grade

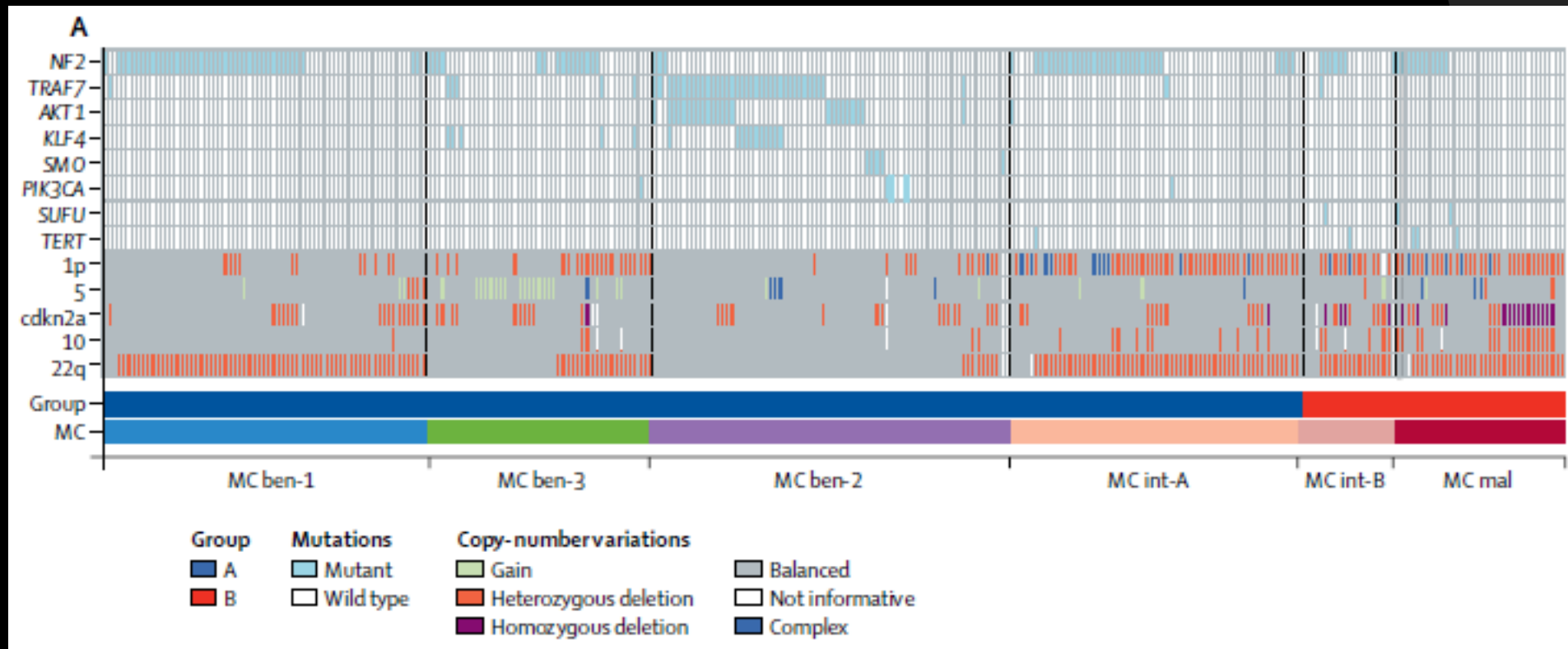
Classification selon le « méthylome »



DNA methylation \Leftrightarrow PFS

Classification selon le « méthylome »

- Sequencing panel on 53 genes (303 méningiomes)



DNA methylation \Leftrightarrow known recurrent mutations

Classification selon le « méthylome »

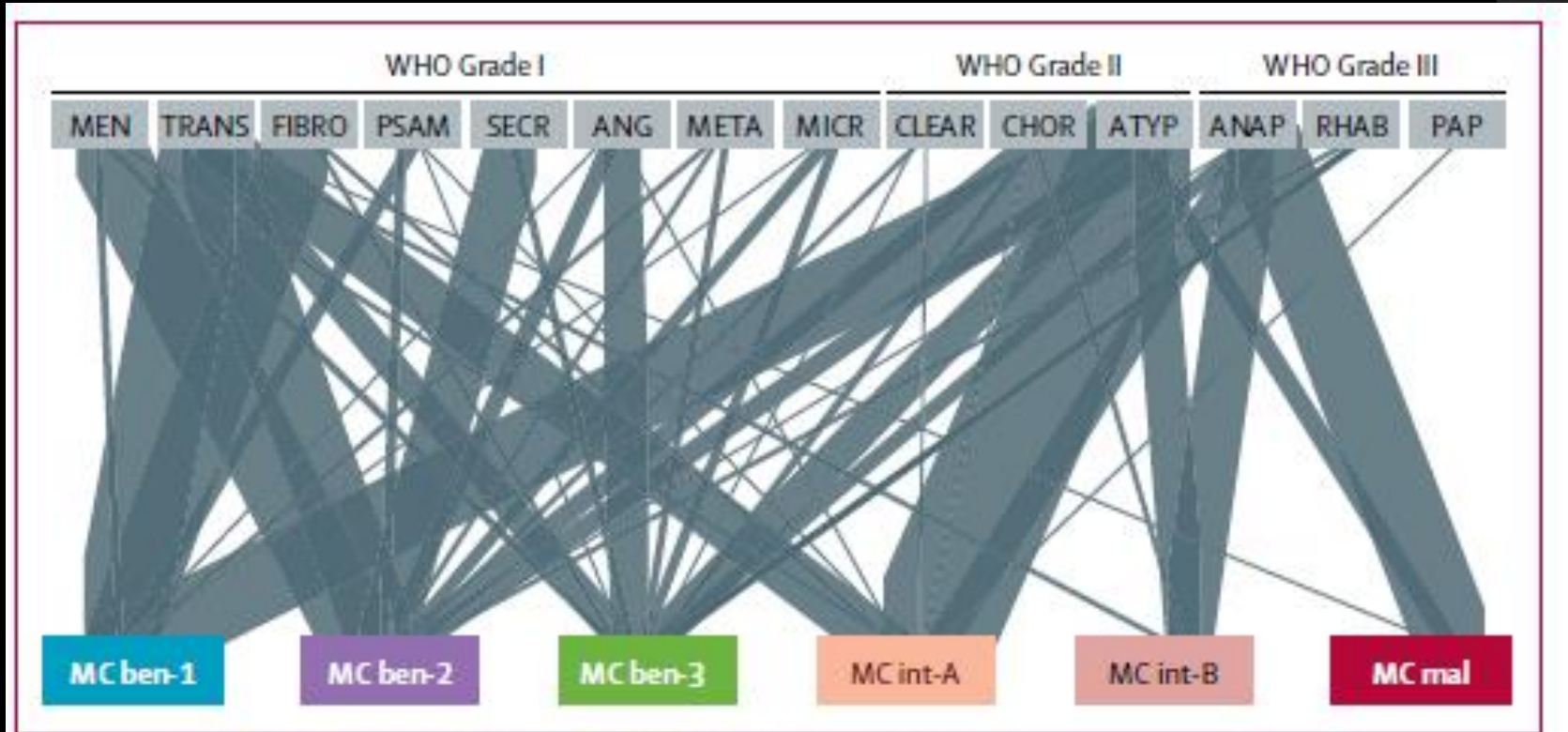
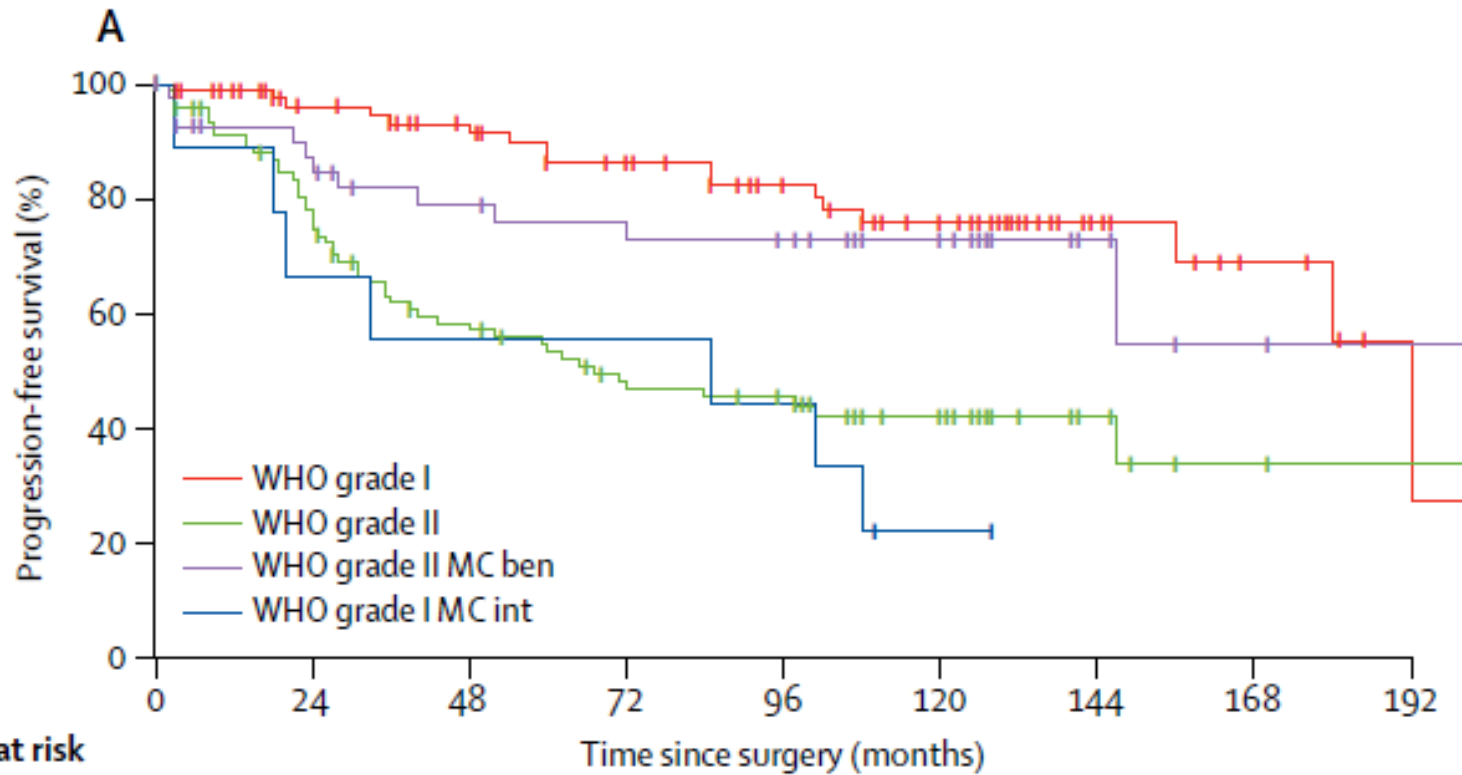


Figure 3: Association of histological meningioma subtypes and MCs

MC=methylation class. MEN=meningotheial. TRANS=transitional. FIBRO=fibroblastic. PSAM=psammomatous. SECR=secretory. ANG=angiomatous. META=metaplastic. MICR=microcystic. CLEAR=clear cell. CHOR=chordoid. ATYP=atypical. ANAP=anaplastic. RHAB=rhabdoid. PAP=papillary.

DNA methylation <=> histological sub-types

Classification selon le « méthylome »

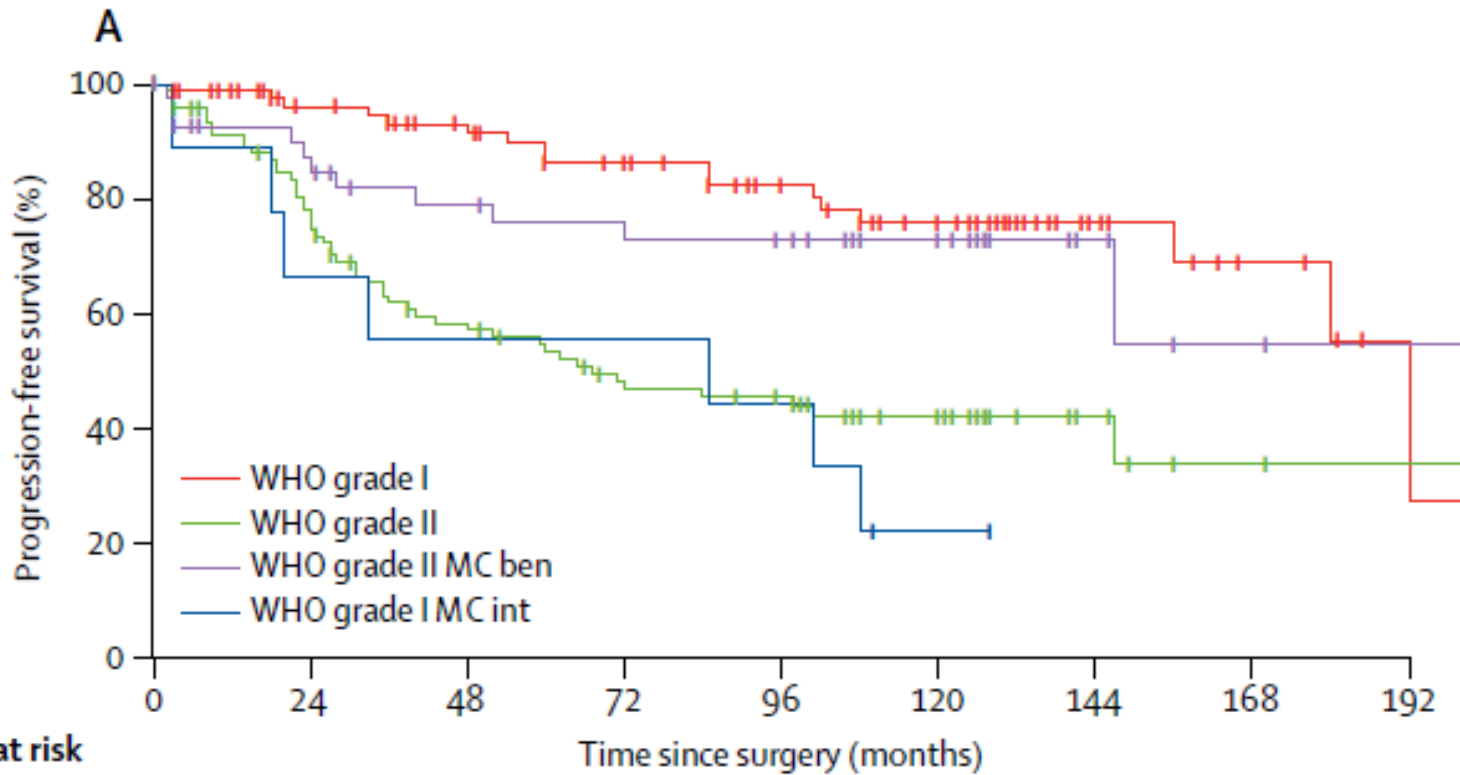


Number at risk
(number censored)

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Grade I	91 (0)	66 (22)	57 (29)	49 (34)	39 (42)	29 (49)	13 (64)	6 (70)	2 (73)
Grade II	96 (0)	70 (6)	48 (11)	36 (15)	32 (17)	18 (30)	6 (41)	2 (44)	1 (45)
Grade II MC ben	43 (0)	33 (5)	27 (8)	25 (9)	23 (10)	13 (21)	5 (28)	2 (30)	1 (31)
Grade I MC int	9 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

DNA methylation \Leftrightarrow discordance
grade / MC classe

Classification selon le « méthylome »

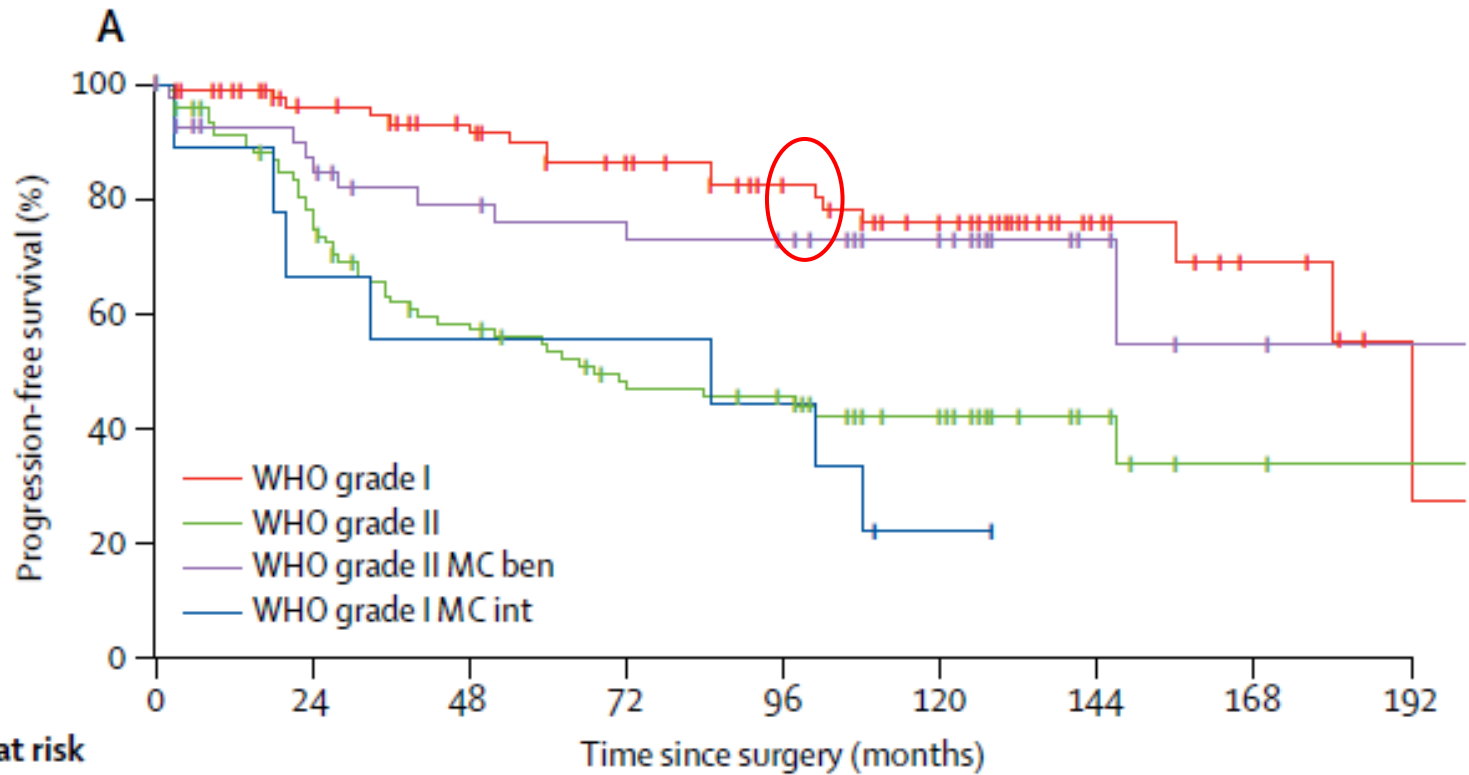


Number at risk
(number censored)

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Grade I	91 (0)	66 (22)	57 (29)	49 (34)	39 (42)	29 (49)	13 (64)	6 (70)	2 (73)
Grade II	96 (0)	70 (6)	48 (11)	36 (15)	32 (17)	18 (30)	6 (41)	2 (44)	1 (45)
Grade II MC ben	43 (0)	33 (5)	27 (8)	25 (9)	23 (10)	13 (21)	5 (28)	2 (30)	1 (31)
Grade I MC int	9 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

DNA methylation \Leftrightarrow discordance
grade / MC classe

Classification selon le « méthylome »

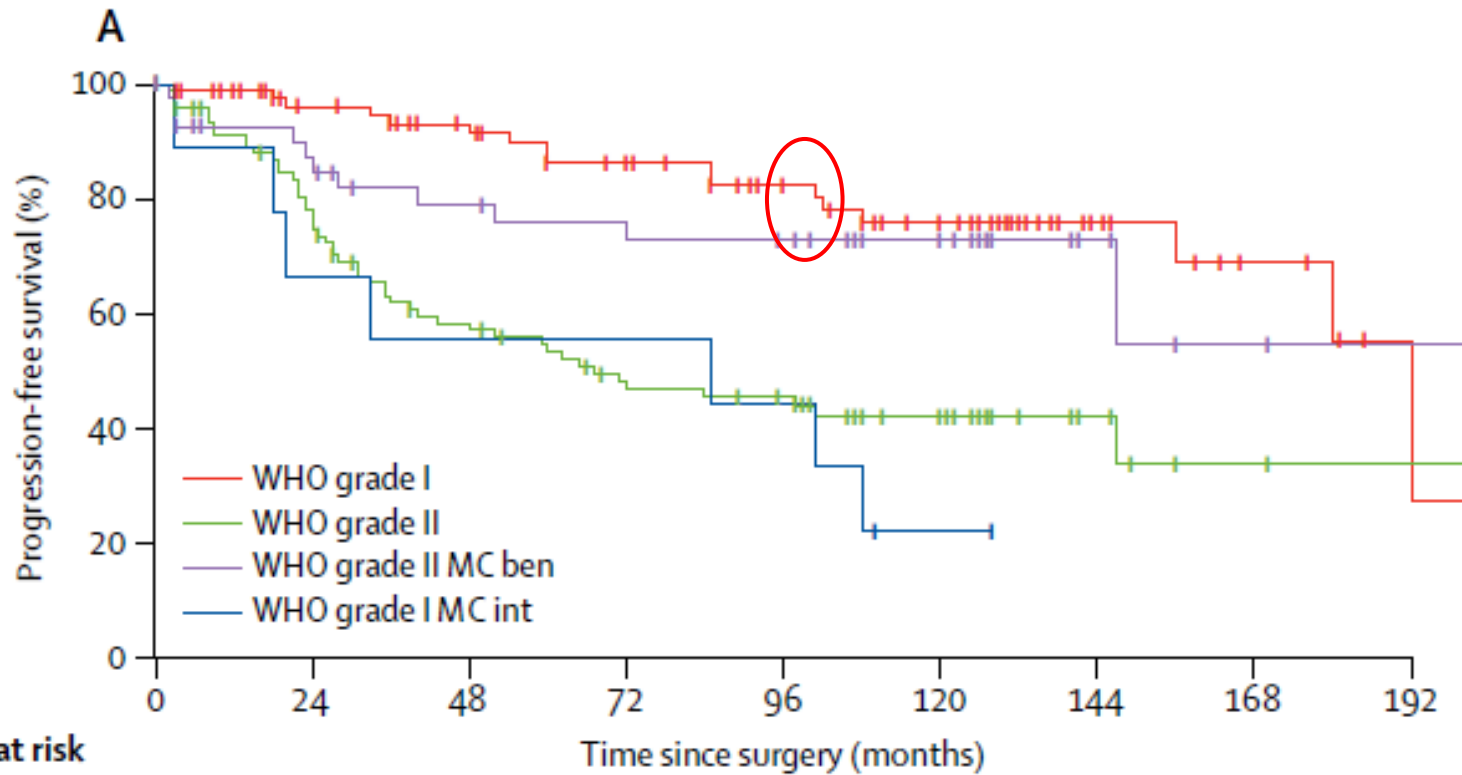


Number at risk
(number censored)

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Grade I	91 (0)	66 (22)	57 (29)	49 (34)	39 (42)	29 (49)	13 (64)	6 (70)	2 (73)
Grade II	96 (0)	70 (6)	48 (11)	36 (15)	32 (17)	18 (30)	6 (41)	2 (44)	1 (45)
Grade II MC ben	43 (0)	33 (5)	27 (8)	25 (9)	23 (10)	13 (21)	5 (28)	2 (30)	1 (31)
Grade I MC int	9 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

DNA methylation \Leftrightarrow discordance
grade / MC classe

Classification selon le « méthylome »

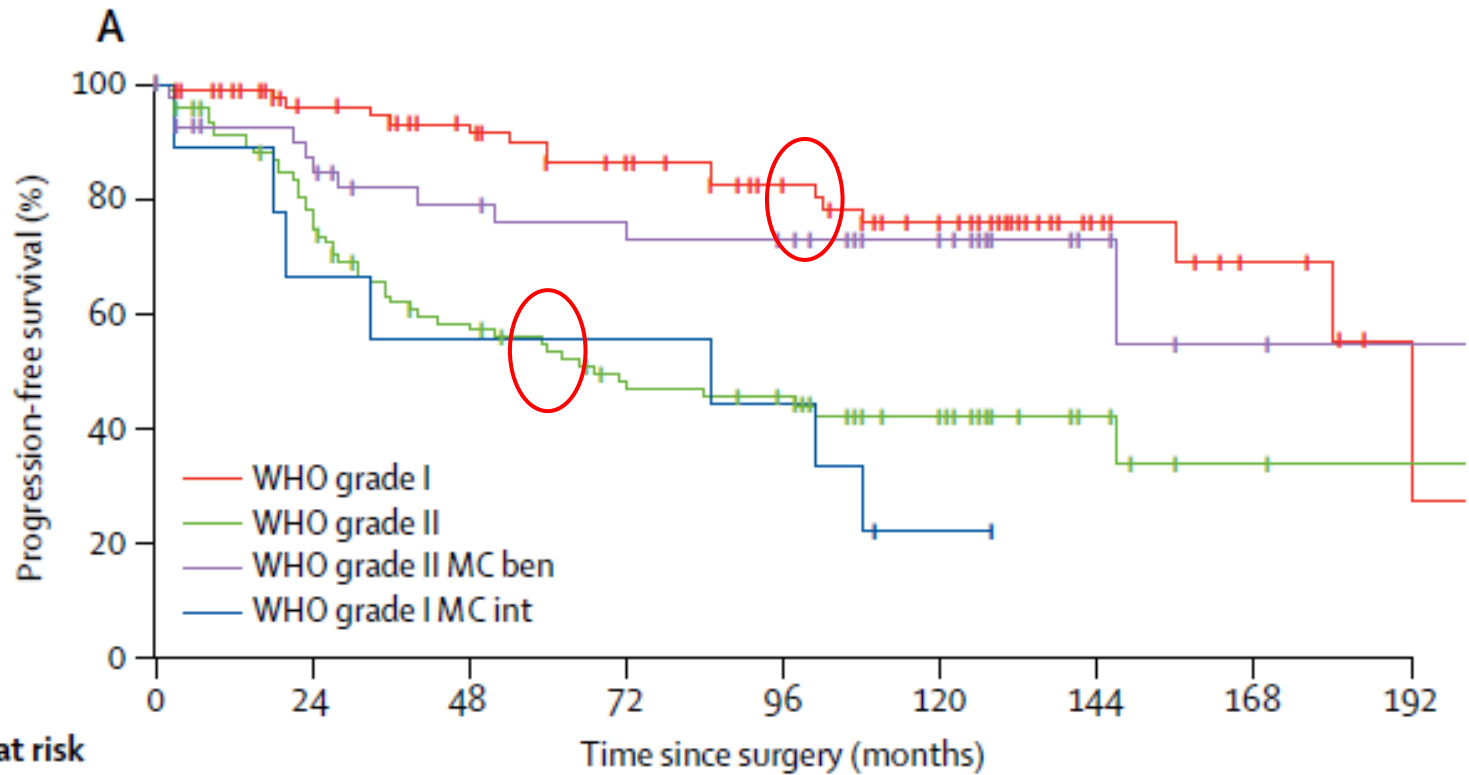


Number at risk
(number censored)

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Grade I	91 (0)	66 (22)	57 (29)	49 (34)	39 (42)	29 (49)	13 (64)	6 (70)	2 (73)
Grade II	96 (0)	70 (6)	48 (11)	36 (15)	32 (17)	18 (30)	6 (41)	2 (44)	1 (45)
Grade II MC ben	43 (0)	33 (5)	27 (8)	25 (9)	23 (10)	13 (21)	5 (28)	2 (30)	1 (31)
Grade I MC int	9 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

DNA methylation \Leftrightarrow discordance
grade / MC classe

Classification selon le « méthylome »

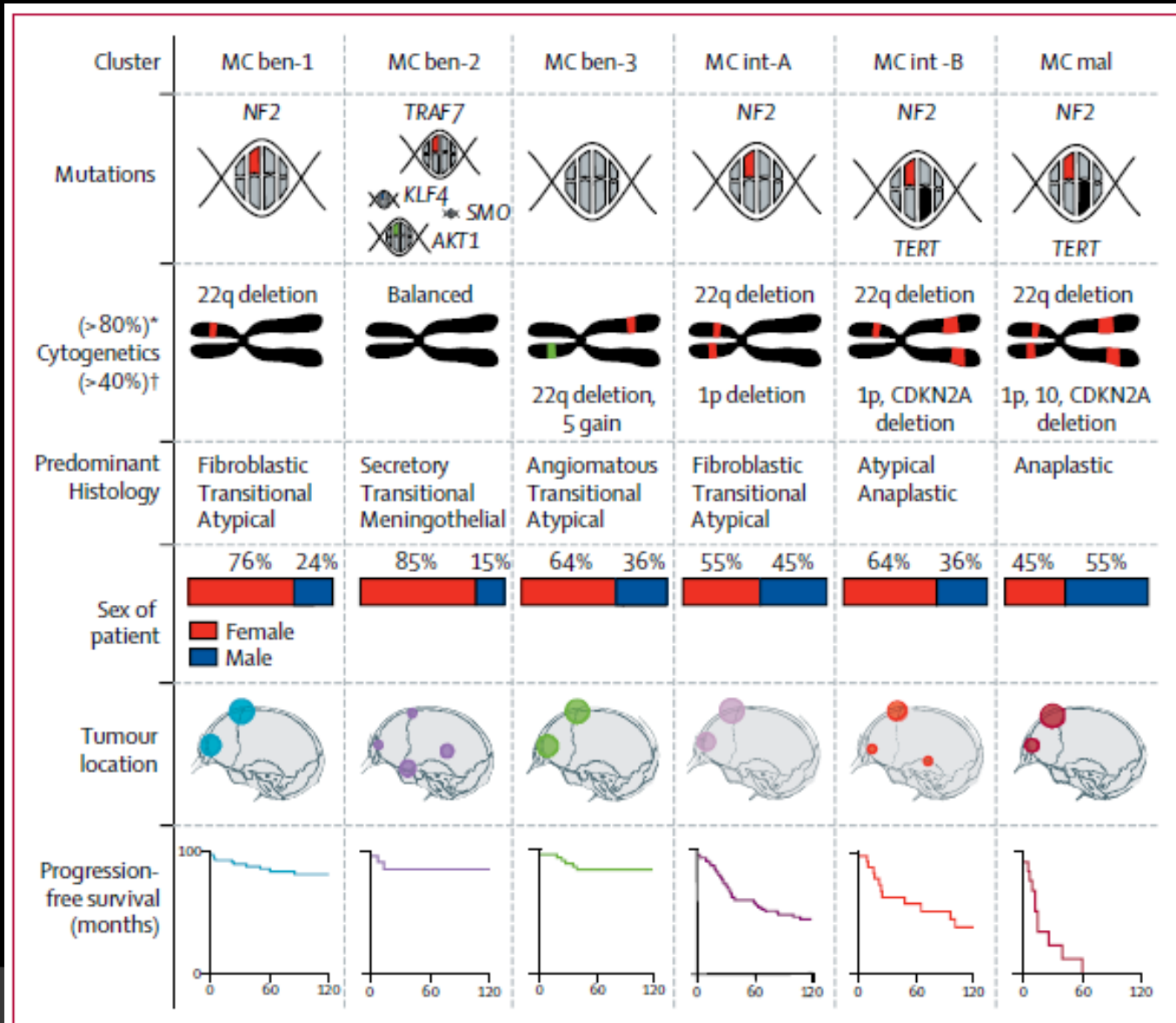


Number at risk
(number censored)

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Grade I	91 (0)	66 (22)	57 (29)	49 (34)	39 (42)	29 (49)	13 (64)	6 (70)	2 (73)
Grade II	96 (0)	70 (6)	48 (11)	36 (15)	32 (17)	18 (30)	6 (41)	2 (44)	1 (45)
Grade II MC ben	43 (0)	33 (5)	27 (8)	25 (9)	23 (10)	13 (21)	5 (28)	2 (30)	1 (31)
Grade I MC int	9 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

DNA methylation \Leftrightarrow discordance
grade / MC classe

Classification selon le « méthylome »



Classification selon le « méthylome »

- Critère de jugement (PFS)
 - ✓ Imprécis, subjectif
 - ✓ Croissance lente et continue
 - ✓ OS → plus robuste, cliniquement plus parlant pour les méningiomes agressifs.
- Facteurs de confusion
 - ✓ Profil (épi)génétique ↔ Localisation ↔ qualité de la résection
 - Simpson disponible chez 97 patients / 228.
 - Aucune influence d'après une analyse multivariée mais...
 - ✓ Radiothérapie adjuvante avant la récurrence ?
 - Aucun mot dessus...

Et les thérapies ciblées ?

Targeted Pathway	Agent	Phase	Dates of the Study	Trial Identifier
→ SMO	Vismodegib	II	August 2015–present	NCT02523014
→ FAK	GSK2256098	II	August 2015–present	NCT02523014
→ mTORC1/2	AZD2014	II	August 2016–present	NCT02831257
→ mTOR	Everolimus	I	June 2013–present	NCT01880749
Somatostatin + radionuclide	90-YDOTA tyr3-Octreotide	II	September 2017–present	NCT03273712
PD-1	Nivolumab	II	March 2016–present	NCT02648997
PDL-1	Pembrolizumab	II	November 2017–present	NCT03279692
PDL-1 + proton radiation	Avelumab	II	January 2018–present	NCT03267836
→ MEK1/2	Selumetinib	II	March 2017–present	NCT03095248
→ Histone Deacetylase	AR-42	I	September 2017–present	NCT02282917
→ CDK4/6	Ribociclib	I	October 2016–present	NCT02933736

Source: ClinicalTrials.gov.

Et les thérapies ciblées ?

⊙ Echec des essais cliniques

➤ Compréhension de la physiopathologie et cibles

➤ Limites méthodologiques

- ✓ Nature « indolente » des grade I => temps pour objectiver la récurrence >> durée d'un essai clinique « classique »
- ✓ Grade I multirécidivant, grade II, grade III => faible incidence => tous inclus dans les essais pour augmenter la puissance
 - ✓ Hétérogénéité des patients (tumeurs) inclus ≠ classes moléculaires
- ✓ Définition de la récurrence, critères d'évaluation (Dmax, Volume) => pas de comparabilité entre les essais

Conclusion

- ◎ Intérêt de la biologie moléculaire en pratique :
 - ✓ Stratification pronostique des patients
 - Adapter la surveillance
 - Mieux cibler les indications de la radiothérapie
 - Créer des groupes homogènes de patients pour les essais cliniques
 - ✓ Cibles thérapeutiques
 - Sur des patients « ciblés »

A lire

- ◎ Articles princeps
 - Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. Rutledge et al. **Nature Genetics**
 - Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. Clark et al. **Science**
 - DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. Sahm et al. **The Lancet Oncology**
- ◎ Articles de revue
 - Molecular genetics of meningiomas: Building the roadmap towards personalized therapy. Peyre et Kalamarides. **Neurochirurgie**
 - Management of meningioma. Euskirchen et Peyre. **La Presse Médicale**
 - Medical management of meningioma in the era of precision medicine. Gupta et al. **Neurosurgical Focus**
 - Epigenetics: a new tool for meningioma management? Kalamarides et Sanson. **The Lancet Oncology**
- ◎ Pour rêver
 - Emerging Medical Treatments for Meningioma in the Molecular Era. Nigim et al. **Biomedicines**