

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Place du TEMOZOLOMIDE dans le traitement des adénomes
hypophysaires agressifs et carcinomes hypophysaires
Expérience lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 21/04/2021 à 18h00
au Pôle Formation
par **Camille DUHAMEL**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Claude-Alain MAURAGE

Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT

Monsieur le Docteur DUBOIS François

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Christine CORTET

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES SCHÉMAS ET TABLEAUX	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	2
RÉSUMÉ.....	4
1. INTRODUCTION.....	5
1.1. Adénomes agressifs et carcinomes hypophysaires	5
1.1.1. Adénomes hypophysaires agressifs.....	6
1.1.1.1. Caractéristiques cliniques, immuno-histochimiques et radiologiques	6
1.1.1.2. Classés sur les marqueurs de prolifération seuls	6
1.1.1.3. Selon l'association de critères histologiques et morphologiques	7
1.1.2. Carcinomes hypophysaires	8
1.1.3. Traitements conventionnels et résistance	9
1.1.3.1. Traitement chirurgical	9
1.1.3.2. Radiothérapie	9
1.1.3.3. Traitement médical	10
1.1.3.3.1. Adénomes lactotropes	11
1.1.3.3.2. Adénomes somatotropes.....	11
1.1.3.3.3. Adénomes corticotropes	12
1.1.3.4. Chimiothérapies.....	12
1.2. Le TEMOZOLOMIDE (TMZ)	13
1.2.1. Généralités.....	13
1.2.2. Système de réparation de l'ADN.....	13
1.2.3. Mécanismes d'action du TMZ	15
1.2.4. TMZ : utilisation en oncologie.....	15
1.2.5. Principaux résultats pour les tumeurs hypophysaires	16
1.2.6. Protocoles thérapeutiques.....	18
1.2.6.1. Place actuelle dans l'arsenal thérapeutique	18
1.2.6.2. Protocole	19
1.2.6.3. Association avec la radiothérapie	19
1.2.6.4. Durée de traitement.....	20
1.2.6.5. Délai de la réponse tumorale.....	21
1.2.7. Effets indésirables du TMZ.....	21
1.2.8. Mécanismes de résistance au TMZ	22
1.2.8.1. Rôle de l'O6 méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT)	22
1.2.8.2. Rôle du système de réparation de l'ADN.....	24
1.2.9. Résistance acquise au TMZ.....	26
1.3. Nouvelles options thérapeutiques.....	26
1.3.1. Association TMZ et CAPECITABINE	26
1.3.2. Traitements anti-angiogéniques	27
1.3.2.1. Mécanismes d'action	27
1.3.2.2. Cas rapportés	28
1.3.3. Inhibiteurs de la tyrosine kinase	29
1.3.3.1. Mécanismes d'action	29

1.3.3.2. Cas rapportés	30
1.3.4. Inhibiteurs MTOR	31
1.3.5. Radiothérapie interne vectorisée ou PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy)	33
1.3.5.1. Mécanismes d'action	33
1.3.5.2. Cas rapportés	34
1.3.6. Immunothérapie	35
1.3.6.1. Physiopathologie et mécanismes	35
1.3.6.2. Cas rapportés dans la littérature.....	36
1.3.6.2.1. Sous association de NIVOLUMAB (anti PD1) et IPILIMUMAB (anti CTLA4)	36
1.3.6.2.2. Sous PEMBROLIZUMAB (anti PD1) seul.....	37
1.3.6.3. Facteurs de réponse ou de résistance	38
1.3.6.4. Radiothérapie et immunothérapie.....	39
1.3.7. Traitements focaux.....	39
1.4. Objectifs du travail	40
2. MÉTHODES ET PATIENTS.....	41
2.1. Méthode	41
2.2. Matériels.....	41
2.2.1. Recueil des données.....	41
2.2.2. Méthylation de O6 méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT) ..	42
2.2.3. Expression de MutS Homolog 6 (MSH6)	43
2.3. Patients	43
2.3.1. Patient #1	43
2.3.2. Patient #2.....	46
2.3.3. Patient #3.....	51
2.3.4. Patient #4.....	53
2.3.5. Patient #5.....	55
2.3.6. Patient #6.....	58
2.3.7. Patient #7.....	61
2.3.8. Patient #8.....	64
2.3.9. Patient #9.....	67
3. RÉSULTATS.....	70
3.1. Description de la population	70
3.2. Temozolomide	71
3.2.1. Description de la population au moment de l'initiation du TMZ	71
3.2.2. Premier traitement par TMZ	72
3.2.3. Statut tumoral après arrêt du TMZ	73
3.2.4. Thérapeutiques après TMZ.....	74
3.2.5. Effets secondaires.....	75
3.3. Marqueurs de prolifération.....	75
3.4. Taux de méthylation du promoteur de MGMT	76
3.5. Expression de MSH6.....	77
4. DISCUSSION.....	78
4.1. Les patients	78

4.2. Le Temozolomide	80
4.3 Mécanismes de résistance	80
4.3. Mauvais pronostic	83
4.4. Comment améliorer le pronostic ?	83
4.4.1. Initiation plus précoce du TMZ	83
4.4.2. Allongement du traitement par TMZ.....	84
4.5. Perspectives thérapeutiques.....	85
4.6. Avantages et limites de notre étude	86
5. CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	88

INDEX DES SCHÉMAS ET TABLEAUX

Schéma 1: Lignées cellulaires et facteurs de transcription (1).....	5
Schéma 2: Les protéines du système MMR (Dr Frédéric Bibeau).....	14
Schéma 3: Mécanismes d'action de MGMT (48).....	22
Schéma 4: Cytotoxicité du TMZ et MGMT (9)	25
Schéma 5: Principales voies cellulaires impliquées dans la tumorigénèse hypophysaire et cibles thérapeutiques (86)	31
Schéma 6: Principes de la radiothérapie interne vectorisée (86).....	33
Tableau 1: Caractéristiques générales de la population (n = 9)	70
Tableau 2: Description de la population avant initiation du TMZ	71
Tableau 3: Evolution des marqueurs de prolifération au cours des chirurgies pour les carcinomes hypophysaires	75
Tableau 4: Taux de méthylation du promoteur de MGMT et réponse tumorale.....	76
Tableau 5: Expression de MSH6	77
Tableau 6: Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature	78
Graphique 1: Nombre de cycles par patient	73

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU	5-Fluoro-uracile
AEG	Altération de l'état général
BAV	Baisse de l'acuité visuelle
BER	Base Excision Repair
CFG	Champ à Fort Grossissement
CPI	Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ESE	European Society of Endocrinology
HBT	Hémianopsie Bi-Temporale
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IRS1	Insulin Receptor Substrate 1
MAP Kinase	Mitogen Activated Protein Kinase
MGMT	O6 MéthylGuanine-DNA MethylTransferase
MMR	MisMatch Repair
MSH6	MuS Homolog 6
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NER	Nucleotide Excision Repair
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PI3K	Phosphoinositide 3 Kinase
PiNETs	Tumeurs hypophysaires neuroendocrines
POMc	Proiomélanocortine
PRL	Prolactine
PRRT	Peptide Receptor Radionuclide therapy
PTEN	Phosphatase and Tensing Homolog
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
SF1	Steroidogenic Factor 1
SST	Récepteur de la Somatostatine

TDM TAP	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TEP ¹⁸ FDG	Tomographie par émission de positons au 18-fluororo-déoxy-glucose
TEP ⁶⁸ Ga-DOTATOC	Tomographie par émission de positons au ⁶⁸ Ga-DOTATOC
TK	Tyrosine kinase
TMZ	Temozolomide
TNE	Tumeurs Neuro Endocrines
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

RÉSUMÉ

Contexte : Les adénomes hypophysaires, en majorité bénins, peuvent présenter des caractéristiques agressives (cliniques, radiologiques, histologiques) avec résistance aux traitements conventionnels et plus rarement développer des lésions métastatiques. Le Temozolomide (TMZ) est le seul traitement ayant fait preuve d'efficacité dans leur prise en charge. L'objectif était de rapporter l'efficacité du TMZ, discuter des protocoles thérapeutiques, de sa place au sein de l'arsenal thérapeutique et des facteurs pronostics de réponses en comparant nos données à celles de la littérature.

Matériels et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique menée au sein du CHU de Lille. Tous les patients ayant bénéficié du TMZ dans le cadre de leur pathologie hypophysaire ont été inclus.

Résultats : 9 patients ont été inclus dont 4 présentant un carcinome hypophysaire. Le délai entre le diagnostic de pathologie hypophysaire et l'introduction de TMZ était compris entre 2 et 219 mois. 7 patients ont reçu du TMZ seul (150mg/m² ou 200mg/m² 5jours/28) et 2 un protocole STUPP (association radiothérapie et TMZ 75mg/m²/j) suivi du TMZ seul. 3/9 ont présenté une réponse partielle, 4/9 une stabilité, 2/9 une progression tumorale. Le nombre de cycle médian reçu était de 12 (entre 3 et 22). 1 patient a présenté un échappement sous TMZ (22 cycles) et 4, une rechute entre 4 et 32 mois après arrêt du TMZ. Parmi les 2 patients ayant bénéficié du protocole STUPP : une est en réponse partielle persistante à 5 ans de l'arrêt du TMZ, la deuxième, en cours de traitement, est en réponse partielle trois mois après la fin de la radiothérapie. Un 2^{ème} traitement par TMZ a été réalisé chez 3/5 des patients avec progression tumorale hypophysaire chez 2.

1 seul patient présentait une forte méthylation du promoteur de MGMT (27%), associée à une réponse partielle. Une absence de méthylation était constatée chez 2 non répondeurs et 1 patient en réponse partielle.

Avant exposition au TMZ, l'expression de MSH6 était conservée chez 5/5 des patients dont 2 ayant présenté une progression sous TMZ. Après exposition au TMZ, une perte d'expression était observée chez 2/3 des patients (homogène chez un et hétérogène chez un) et s'accompagnait d'un échec de réponse à un 2^{ème} traitement. Elle était conservée avant et après exposition au TMZ chez un patient non répondeur.

Conclusion : Le TMZ a permis d'augmenter la survie des adénomes hypophysaires agressifs et des carcinomes hypophysaires. Néanmoins, notre étude confirme les rechutes fréquentes et la faible efficacité d'un 2^{ème} traitement. Les mécanismes de résistance restent mal compris. L'association concomitante à la radiothérapie, une initiation plus précoce et un délai de traitement prolongé du TMZ pourraient améliorer la réponse au TMZ. Le développement de nouvelles thérapeutiques est indispensable.

1. INTRODUCTION

1.1. Adénomes agressifs et carcinomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires, renommés en 2017 tumeurs hypophysaires neuroendocrines (PitNETs) représentent 10 à 15 % des tumeurs intra cérébrales et constituent la deuxième cause de tumeurs cérébrales après les gliomes.

Jusqu'en 2017, les adénomes étaient classés uniquement selon leur expression biologique et leur expression hormonale en immunohistochimie. La nouvelle classification propose d'utiliser l'étude en immunohistochimie des facteurs de transcriptions pour déterminer la nature des adénomes (cf schéma 1).

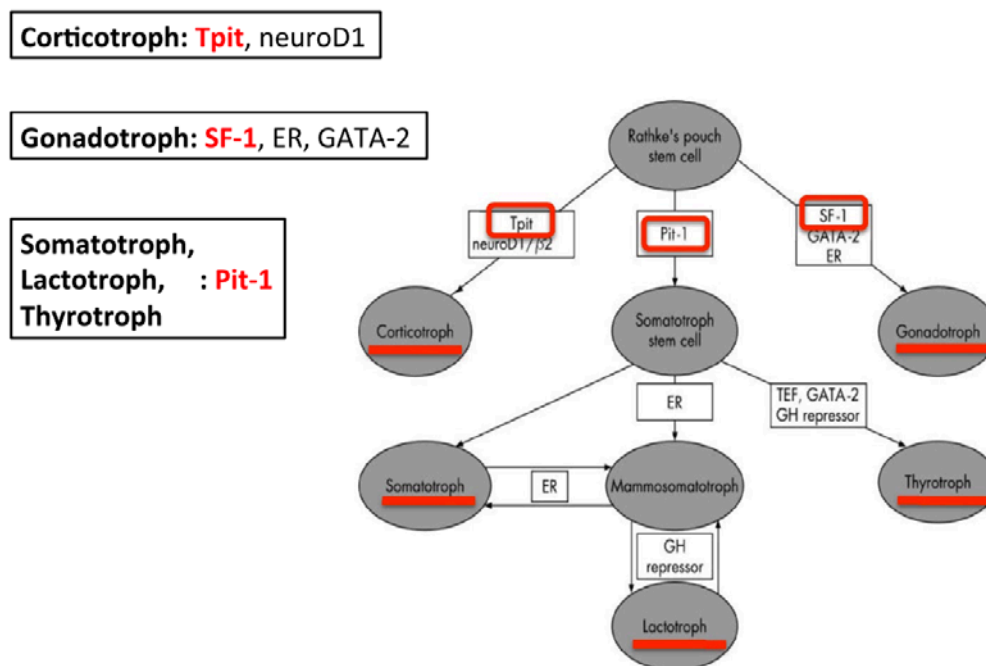


Schéma 1: Lignées cellulaires et facteurs de transcription (1)

Les adénomes sont en grande majorité bénins caractérisés par une croissance tumorale lente et une réponse aux traitements conventionnels (chirurgie, radiothérapie et traitement médical). Certains adénomes vont cependant présenter un comportement agressif avec une résistance aux thérapies conventionnelles et

beaucoup plus rarement développer des lésions métastatiques posant le diagnostic de carcinome.

1.1.1. Adénomes hypophysaires agressifs

Plusieurs définitions d'adénome agressif ont été proposées au cours des dernières années.

1.1.1.1. Caractéristiques cliniques, immuno-histochimiques et radiologiques

Certaines caractéristiques cliniques sont associées à une plus grande agressivité :

- Le délai court entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la tumeur hypophysaire évoquant une croissance tumorale rapide
- La dissociation entre le volume tumoral important et le caractère peu ou pas sécrétant de l'adénome
- La récurrence rapide post opératoire (inférieure à 6 mois)

Certains sous types tumoraux au comportement plus agressif sont également décrits :

- Les adénomes à cellule de crooke
- Les adénomes corticotropes silencieux
- Les adénomes plurihormonaux exprimant PIT1
- Les adénomes lactotropes chez l'homme
- Les adénomes somatotropes « sparsely granulated »

1.1.1.2. Classés sur les marqueurs de prolifération seuls

En 2014, l'OMS proposait le terme d'adénome hypophysaire atypique, basé uniquement sur les marqueurs de proliférations. Ainsi étaient distingués les adénomes présentant, un Ki-67 supérieur à 3%, une expression diffuse de p53 et un index mitotique élevé. Ces critères étaient cependant peu précis et sans valeur prédictive satisfaisante.

Certains adénomes atypiques ne présentaient pas de caractère agressif et inversement. En effet, des Ki-67 très variables ont été décrits dans les adénomes

agressifs et les carcinomes hypophysaires variant de 0 à 80%. De même, il est décrit des adénomes agressifs ou carcinomes avec un p53 négatif (1).

Par conséquent, la prévalence des adénomes atypiques variait dans les études entre 2,5 et 15% et leur impact pronostic n'a pas été établi (2)(3).

Les marqueurs de proliférations seuls sont donc insuffisants pour prédire le comportement tumoral.

1.1.1.3. *Selon l'association de critères histologiques et morphologiques*

Environ 30-45% des adénomes sont invasifs vers les sinus caverneux et/ou le sinus sphénoïdal. L'invasion n'est pas synonyme d'agressivité et n'est pas forcément associée à un risque de progression ou de résistance au traitement médical.

En 2015, avait été proposée une classification associant les facteurs de proliférations (2 parmi les éléments suivants : Ki-67>3%, plus de 2 mitoses pour 10 champs et/ou plus de 10 noyaux p53 positifs pour 10 champs) à l'invasivité de la lésion tumorale vers les sinus caverneux et/ou le sinus sphénoïdal.

Cinq grades étaient définis :

- *Grade 1a* : tumeur non invasive
- *Grade 1b* : tumeur non invasive et proliférative
- *Grade 2a* : tumeur invasive
- *Grade 2b* : tumeur invasive et proliférative
- *Grade 3* : tumeur métastatique

Dans une étude rétrospective comprenant 410 patients présentant un adénome hypophysaire, il était retrouvé une progression tumorale 12 fois plus fréquente dans le groupe de grade 2b par rapport au groupe 1a. Par ailleurs, le pronostic dépendait du sous-type hormonal avec une relation plus importante pour les adénomes corticotropes et lactotropes (4). Ces résultats ont été confirmés dans une étude prospective comprenant 374 patients : le grade 2b, représentant 8,8% des patients de l'étude, présentait un risque de récurrence ou de progression 3,7 fois plus élevé par rapport au groupe 1a (5). Cette classification a également été validée par des équipes différentes (6)(7).

Ainsi, la nouvelle dénomination (OMS 2017) élimine la notion d'adénome atypique et la remplace par celle d'adénome agressif. L'European Society of Endocrinology (ESE) a proposé de définir les adénomes hypophysaires agressifs comme des lésions invasives, évolutives, avec récurrences multiples et progression tumorale malgré l'utilisation optimale des outils thérapeutiques standards (chirurgie, traitements médicaux bien conduits et radiothérapie). La plupart de ces tumeurs présentent des marqueurs de proliférations anormaux (Ki-67>3% et/ou plus de 2 mitoses pour 10 champs et/ou plus de 10 noyaux pour 10 champs fortement positifs pour p53) mais ce n'est pas constant.

1.1.2. Carcinomes hypophysaires

Les carcinomes hypophysaires sont rares et représentent 0,2% des tumeurs hypophysaires. Ils surviennent préférentiellement entre 40 et 60 ans avec un âge moyen au diagnostic de 44 ans (8).

Il n'existe pas de critères morphologiques ou anatomopathologiques permettant de différencier un adénome agressif d'un carcinome hypophysaire.

Le diagnostic repose uniquement sur la présence de métastases, cérébrospinales ou systémiques nécessitant une confirmation anatomopathologique pour confirmer l'origine hypophysaire. Les localisations les plus fréquentes sont : le cortex cérébral et le cervelet ainsi qu'au niveau ganglionnaire, hépatique, osseux et pulmonaire. La majorité des carcinomes sont fonctionnels avec une prévalence plus importante pour les corticotropes (40%) suivis par les carcinomes à prolactine (35%) et les non sécrétant (20%). Les carcinomes somatotropes (6%) et thyroïdiques (1%) sont plus rares (9). Dans la cohorte de l'ESE, plus récente, les carcinomes corticotropes et à prolactine représentaient respectivement 47,5 et 37,5%, 7,5% pour les adénomes immunonégatifs, 5% et 2,5% pour les carcinomes somatotropes et gonadotropes. Les carcinomes évoluent classiquement à partir d'un macroadénome. Un cas de microadénome à prolactinome évoluant en carcinome a été décrit (10).

La période de latence entre le diagnostic d'adénome hypophysaire et l'évolution métastatique est souvent longue. Dans les cas rapportés, elle est très variable avec une médiane d'environ 5 ans, mais pouvant varier de 3 mois à 18 ans. Il est de plus décrit une latence de survenue différente selon le type sécrétoire avec une latence

deux fois plus longue pour les carcinomes corticotropes en comparaison aux carcinomes à prolactine (latence médiane de 9,5 et 4,7 ans respectivement) (11). Il a été rapporté 5 cas de carcinome non fonctionnel avec une latence de survenue inférieure à 1 mois (12).

1.1.3. Traitements conventionnels et résistance

1.1.3.1. *Traitement chirurgical*

L'exérèse chirurgicale, par un neurochirurgien expérimenté, est le traitement de choix pour la majorité des adénomes hypophysaires à l'exception des prolactinomes sensibles aux agonistes dopaminergiques. Dans le cas des adénomes agressifs, il n'est que rarement curatif notamment du fait de l'invasion tumorale rendant l'exérèse complète quasi-impossible. Des chirurgies itératives sont le plus souvent nécessaires. Dans la cohorte de l'ESE, environ 50% des patients avaient eu au moins deux chirurgies et 28% plus de quatre (13).

Néanmoins, celles-ci peuvent permettre d'obtenir une réduction de la masse tumorale, de la sécrétion biologique, une amélioration des signes cliniques mais également une décompression des voies visuelles.

1.1.3.2. *Radiothérapie*

Après une exérèse chirurgicale, les adénomes au comportement agressif vont récidiver plus ou moins rapidement. La radiothérapie est ainsi souvent discutée en seconde intention notamment en cas de persistance d'un reliquat tumoral volumineux, de marqueurs histologiques d'agressivité ou de récurrence tumorale rapide.

Il existe différentes techniques de radiothérapie utilisées dans les adénomes hypophysaires : la radiothérapie conformationnelle multifractionnée, la radiothérapie multifractionnée stéréotaxique, la radiothérapie cyberknife, la radiochirurgie ou encore la protonthérapie (encore d'accès restreint pour la pathologie hypophysaire).

La radiochirurgie permet de délivrer à la cible tumorale, en une seule séance, une quantité d'énergie élevée, avec décroissance de dose rapide en dehors de la cible, en épargnant au maximum le parenchyme sain adjacent. Cependant, celle-ci est

réservée à des volumes tumoraux bien individualisés, de moins de 3cm, et nécessite une distance suffisante entre la cible et les voies optiques (à plus de 5mm) afin de délivrer une dose inférieure à 8-10 Gy sur le chiasma ou les nerfs optiques. Elle est plus souvent utilisée en deuxième intention sur des récurrences tumorales localisées en dehors des zones irradiées une première fois. L'insuffisance antéhypophysaire est l'effet secondaire le plus fréquent avec une prévalence d'environ 25% des cas.

La radiothérapie conformationnelle multifractionnée est la plus souvent utilisée dans le cas des adénomes agressifs.

Dans la cohorte ESE, 91% des adénomes agressifs ou carcinomes hypophysaires avaient reçu au moins une séance de radiothérapie et 30% deux ou plus.

La radiothérapie permet l'obtention d'un contrôle tumoral dans plus de 90% des cas et une réponse biologique variable selon le type d'adénome d'environ 50% selon les études (14). L'obtention de la réponse biologique est retardée, retrouvée dans une étude. Kong et al retrouvaient une réponse biologique complète après un délai médian de 63 mois en cas de radiothérapie conformationnelle et 26 mois en cas de radiochirurgie (15).

La radiothérapie n'est pas dénuée d'effets secondaires. Ces effets sont en majorité tardifs, survenant à plus de 10 ans de la radiothérapie et augmentent avec la dose de radiation limitant la réalisation de radiothérapies itératives notamment en cas d'adénome agressif. L'insuffisance antéhypophysaire est l'effet secondaire le plus fréquent avec une prévalence estimée à 30-60% à 10 ans pour la radiothérapie conventionnelle et à environ 25% pour la radiochirurgie (16). D'autres effets tardifs ont été décrits pour la radiothérapie conformationnelle comme les maladies cérébro-vasculaires avec un risque multiplié par 3 en cas de dose supérieure à 50 gray (Gy), les tumeurs cérébrales secondaires avec un risque d'environ 1 à 3% à 20 ans. Les atteintes cognitives potentielles sont plus débattues. Les troubles visuels semblent plus fréquents pour la radiochirurgie mais restent cependant faibles en cas de dose délivrée au chiasma inférieure à 10 Gy.

1.1.3.3. *Traitement médical*

Les traitements médicaux jouent un rôle clé dans le traitement des adénomes hypophysaires notamment sécrétant tant sur le contrôle tumoral que sur la sécrétion

biologique. Les adénomes hypophysaires agressifs ou carcinomes présentent des récurrences multiples et/ou progression tumorale malgré des traitements médicaux bien conduits.

1.1.3.3.1. *Adénomes lactotropes*

Le traitement de première intention des adénomes à prolactine repose sur les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline et quinagolide. Leur efficacité sécrétoire et anti tumorale est retrouvée dans 90% des cas.

Il n'existe pas de définition consensuelle de la résistance aux agonistes dopaminergiques. La définition proposée par l'endocrine society (Melmed 2011) est l'absence de normalisation du taux de prolactine et une diminution du volume tumoral de moins de 50% aux doses maximales tolérées (17).

Sous Cabergoline, une résistance partielle est rapportée dans 17% des adénomes à prolactine et complète dans 6% (18). Le sexe masculin et l'invasion tumorale sont associés à une plus grande résistance.

1.1.3.3.2. *Adénomes somatotropes*

En cas d'exérèse incomplète ou de contre-indication chirurgicale, le traitement médical de 1^{ère} intention repose sur les analogues de la somatostatine de première génération (octréotide, lanréotide) dont la posologie peut être augmentée au maximum jusque 40mg/28j pour l'Octréotide LP et 120mg tous les 21 jours pour le Lanréotide LP.

Une résistance au traitement est définie comme une absence de normalisation biologique et/ou une progression tumorale ou une diminution tumorale inférieure à 20%.

Une méta-analyse retrouvait une réponse biologique dans 55% des cas (19).

Une réponse tumorale (réduction supérieure à 20%) était décrite chez 52% des patients en 1^{ère} ligne thérapeutique et 21% en traitement adjuvant après la chirurgie (20). En cas de réponse partielle, l'association de cabergoline aux analogues de 1^{ère}

génération permettait l'obtention d'une normalisation biologique dans environ 50% des cas (21)

En cas de résistance, les analogues de deuxième génération (pasireotide) ont prouvé leur supériorité avec dans une étude une normalisation de l'IgF1 dans 31% contre 19% des cas sous analogues de 1^{ère} génération (22). Dans une autre étude, le pasiréotide permettait un contrôle biologique chez 20% des patients résistants aux analogues de 1^{ère} génération (23).

En cas d'absence de contrôle hormonal, un antagoniste du récepteur de la GH (pegvisomant) peut être utilisé avec une efficacité comprise entre 65 et 95% des cas selon les études (24)(25)(26)

1.1.3.3. *Adénomes corticotropes*

Si le traitement de première intention repose sur l'exérèse chirurgicale, les traitements médicaux restent de mise en l'absence de contrôle de la maladie.

Les adénomes corticotropes expriment pour la plupart le récepteur SST5 et des récepteurs dopaminergiques. Dans un essai de phase 3, le pasiréotide permettait l'obtention d'une normalisation du cortisol libre urinaire chez 26% des patients à 6 mois (27). Dans une méta-analyse la cabergoline permettait une normalisation de l'hypercorticisme dans environ 35% des cas (28).

En cas d'absence de contrôle biologique, les inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne (kétokonazole, métyrapone) ou encore le mitotane, agent adrénolytique sont également utilisés.

1.1.3.4. *Chimiothérapies*

Plusieurs chimiothérapies ont été testées avec des résultats cependant décevants. Aucune étude à grande échelle n'a été réalisée. Parmi les cas cliniques de la littérature, aucun cas de réponse totale n'a été à ce jour rapporté. Dans la très grande majorité des cas, il existe une progression tumorale sous traitement.

Quelques cas de réponses partielles ou de stabilité tumorale ont cependant été décrits comme par exemple :

- *L'association LOMUSTINE et 5-Fluorouracile (5FU)* : 1 seule réponse pour un adénome lactotrope agressif sur 7 patients (29)
- *L'association CARBOPLATINE et ETOPOSIDE* : 1 cas de régression partielle décrit pour un carcinome corticotrope silencieux (30)
- *L'association CYCLOPHOSPHAMIDE, ADRIAMYCINE et 5FU* : 1 cas de réduction de métastases pulmonaires de 50% pour un carcinome thyroïdienne après une cure puis reprise évolutive sous chimiothérapie à demi dose (31)
- *L'association PROCABAZINE et ETOPOSIDE* : 1 cas de stabilité tumorale pendant 1 an pour un carcinome à prolactine (32).

A ce jour, une seule chimiothérapie a fait preuve de son efficacité dans le traitement des adénomes hypophysaires agressifs : le TEMOZOLOMIDE (TMZ).

1.2. Le TEMOZOLOMIDE (TMZ)

1.2.1. Généralités

Le TMZ est un agent alkylant cytotoxique appartenant à la famille des imidazoles, dérivé de la DACARBAZINE. C'est une molécule lipophile de petite taille pouvant passer la barrière hémato-encéphalique qui constitue donc une molécule de choix pour le traitement des tumeurs cérébrales. La biodisponibilité est proche de 100% permettant une prise orale du traitement. Il possède une demi vie courte de 1,8 heure nécessitant une prise quotidienne.

1.2.2. Système de réparation de l'ADN

De nombreux agents cytotoxiques vont induire des lésions au niveau de l'ADN comme des modifications des bases conduisant à des mésappariements des 2 brins de l'ADN ou encore des cassures d'un seul ou des deux brins de l'ADN. Si les dommages de l'ADN ne sont pas réparés, ils vont entraîner des cassures de l'ADN conduisant à la mort cellulaire par apoptose. Les principaux systèmes de réparation de l'ADN sont :

- La réparation par excision de bases (BER)
- La réparation par excision de nucléotides (NER)
- La réparation des mésappariements (mismatch repair soit MMR) comprenant 4 enzymes principales : MSH2, MSH6, MLH1 et PMS2.

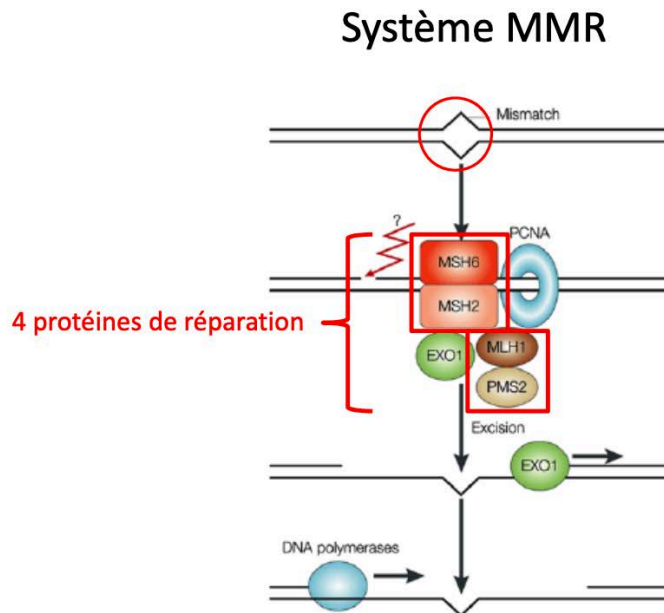


Schéma 2: Les protéines du système MMR (Dr Frédéric Bibeau)

Dans les cancers, ces différents systèmes sont souvent inactivés contribuant à la progression tumorale. En effet, lorsque ce système ne fonctionne pas, les erreurs de copies s'accumulent au fur et à mesure des divisions cellulaires avec un risque de transformation tumorale. Par exemple, le syndrome de Lynch ou HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) résulte d'une mutation constitutionnelle inactivatrice d'un gène composant le système MMR, et prédispose au cancer colorectal mais également à d'autres cancers extra coliques.

Au contraire, les systèmes de réparation de l'ADN peuvent être suractivés dans la tumeur et leur conférer ainsi une résistance aux agents chimio toxiques dont l'efficacité repose sur leur capacité à générer des dommages à l'ADN.

1.2.3. Mécanismes d'action du TMZ

Une fois absorbé, le TMZ va être hydrolysé à pH physiologique en sa forme active le monomethyltriazène (MTIC), lui-même hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide et en méthyldiazonium.

Le TMZ va entraîner des lésions au niveau de l'ADN en transférant un groupement méthyl sur les bases puriques :

- en position N7 des guanines (N7-MeG)
- en position N3 des adénines (N3-MeA)
- en position O6 des guanines (O6-MeG)

Les N7-MeG ne sont pas cytotoxiques contrairement aux N3-MeA et O6-MeG. Les N7-MeG et N3-MeA vont être rapidement réparées par excision de base via le système de réparation de l'ADN (BER).

Ainsi, la cytotoxicité du TMZ est surtout liée à la méthylation en O6 de l'ADN. Celle-ci entraîne un mésappariement du double brin de l'ADN entre l'O6-MeG et la thymine controlatérale ce qui active le système de réparation des mésappariements (MMR). Le MMR ne reconnaît cependant pas la guanine méthylée, qui va rester en place, mais uniquement la thymine. Les différents échecs du MMR avec excision/réinsertion de la thymine vont se solder par une cassure de l'ADN et donc un arrêt du cycle cellulaire avec apoptose.

La cytotoxicité du TMZ dépend donc de la méthylation en O6 de l'ADN mais également du système de réparation de l'ADN.

1.2.4. TMZ : utilisation en oncologie

Le TMZ est la chimiothérapie de référence utilisée depuis plus de 15 ans dans le traitement des glioblastomes. Le glioblastome est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente dont le pronostic est péjoratif avec une médiane de survie inférieure à 18 mois. LE TMZ a démontré sa supériorité en comparaison à d'autres chimiothérapies en prolongeant la survie de quelques mois (33).

Le TMZ est également utilisé pour des tumeurs neuroendocrines (TNE) notamment pancréatiques mais aussi pulmonaires, digestives... L'association TMZ/CAPECITABINE dans le cadre de TNE pancréatiques métastatiques permettait

l'obtention d'une réponse partielle chez 70% et d'une stabilité tumorale chez 27% avec une survie médiane sans progression de 18 mois (34).

1.2.5. Principaux résultats pour les tumeurs hypophysaires

La première expérience du TMZ pour une tumeur hypophysaire a été publiée en 2006 à propos d'un macroprolactinome agressif avec un ki67 entre 40-60% en progression après cinq chirurgies et une radiothérapie. Le TMZ avait permis l'obtention d'une amélioration clinique, biologique (prolactine à 30ng/ml contre 1838ng/ml) et radiologique avec une diminution en taille de la tumeur et un remaniement nécrotico-hémorragique (35).

Par la suite, plus d'une centaine de cas ont été rapportés.

Nous rapportons ci-dessous quelques-unes des plus grandes séries.

Une des premières séries publiées fut celle de Bengtsson et al, en 2015. Ils rapportaient 24 patients issus de 4 pays d'Europe du Nord (Suède, Danemark, Belgique et Pays bas). Ils retrouvaient 9,5% de réponse complète (2/21), 38% de réponse partielle (8/21) et 14% de stabilité (3/21). 29% (6/21) des patients initialement répondeurs avaient présenté une rechute avec un délai suivi médian chez les répondeurs de 32,5 mois après arrêt du TMZ (4-91). Une reprise du TMZ chez 3 patients s'était soldée par un échec thérapeutique chez deux d'entre eux et une efficacité moindre chez le troisième (36).

Par la suite, plusieurs auteurs avaient rapporté l'expérience de leur propre pays.

Losa et al, en 2015 présentaient une série italienne de 31 patients. Ils décrivaient une réponse partielle dans 35% des cas (11/31), une stabilité dans 45% des cas (14/31) et une progression dans 19% des cas (6/31). Cependant 52% des patients initialement répondeur avaient présenté une rechute. Le délai moyen de suivi après initiation du TMZ était de 43 mois (24-72). (37)

Lasolle et al, dans une cohorte française de 43 patients, retrouvaient une réponse tumorale et/ou hormonale dans 51% des cas (22/43), une stabilité dans 23% des cas (10/43) et une progression tumorale dans 26% des cas (11/43).

Une rechute était décrite chez 52% des patients répondeurs après la fin du traitement par TMZ (14/27) avec un délai médian de survenu de 15 mois (0-57). 7 patients avaient bénéficié d'un deuxième traitement par TMZ sans efficacité. Dans l'étude, le délai suivi médian après arrêt du TMZ était de 18 mois chez les répondeurs (0-72) (38).

Elbelt et al, dans une cohorte allemande de 46 patients publiée en 2019, retrouvaient une régression tumorale chez 33% des patients (15/46), une stabilité tumorale dans 37% des cas (17/46) et une progression dans 30% des cas (14/46). Parmi les patients répondeurs ayant fini leur premier traitement par TMZ, 54% (15/28) avaient présenté une rechute avec une médiane de survenue de 16 mois (1-69) après initiation du TMZ. Un second traitement de TMZ a été réalisé chez 8 avec des données morphologiques disponibles chez 4 patients : 3 ont présenté une progression tumorale et 1 une diminution de la vitesse de progression. Le délai moyen de suivi après arrêt du TMZ était de 32 mois (2-137) (39).

En 2016, Yan Ji et al, publiaient une revue de la littérature avec 57 patients (données de suivi disponible chez 54). Ils retrouvaient 7% (4/54) de réponse complète (disparition de la lésion tumorale), 52% de réponse partielle (réduction tumorale supérieure à 50%) et 22% de stabilité (40).

Néanmoins, un biais de recrutement est possible car les auteurs ont tendance à publier préférentiellement les cas de réponse et non d'échec.

La plus grande série disponible à ce jour est celle publiée dans l'EJE (European Journal of Endocrinology) en 2018 par McCormack et al regroupant 166 patients (125 adénomes agressifs, 40 carcinomes hypophysaires et 1 adénome non classé) ayant reçu du TMZ. Les patients étaient issus de 67 centres dont 17 pays Européen, l'Argentine, l'Australie, le Brésil, la Colombie, le Japon et les USA.

95% des patients (157/166) avaient reçu du TMZ en première ligne de chimiothérapie avec : 70% de patients répondeurs, avec une réponse complète dans 6% des cas (9/157), partielle dans 31% (49/157), une stabilité dans 33% (52/157) et une progression dans 30% des cas (n=47). Les résultats étaient similaires entre les adénomes hypophysaires agressifs et les carcinomes.

La diminution du volume tumoral était plus fréquente dans les adénomes fonctionnels que dans les non fonctionnels (45% contre 17%, p 0,01). De même, Yan Ji et al,

retrouvaient une réponse tumorale de respectivement 73% et 60% pour les adénomes à prolactine et corticotropes contre 40% pour les adénomes non fonctionnels (40). Comme dans d'autres séries (5)(36), il n'était pas retrouvé de corrélation entre le ki-67 et la réponse tumorale.

Parmi les 148 patients ayant fini leur premier traitement par TMZ, 25% avaient présenté une rechute avec une médiane de survenue après TMZ de 12 mois (1-60). Le délai médian de suivi après arrêt du TMZ était de 21 mois (0-102). Le taux de rechute était comparable dans les différents sous-groupes, peu importe la réponse initiale (complète, partielle ou stabilité). 24/38 patients ont bénéficié d'un deuxième essai de traitement par TMZ avec des résultats disponibles chez 18 d'entre eux : une progression avait été constatée chez 61% (11/18) en faveur d'une résistance secondaire.

Enfin, un décès était rapporté chez 28% des adénomes hypophysaires agressifs et 42,5% des carcinomes avec un délai médian de survenue depuis le diagnostic de 11 ans (1-31). Par ailleurs, la mortalité la plus élevée était retrouvée chez les patients ayant progressé sous TMZ avec 55% de décès (26/47). Aucun décès n'était déclaré chez les patients ayant présenté une réponse complète au TMZ (13).

Nous constatons donc des taux de réponse au TMZ lors du premier traitement variable entre 45 et 80% selon les études. Cependant, il est décrit dans 25 à 52% des cas soit un échappement tumoral soit une rechute secondaire après l'arrêt du TMZ. La réalisation d'un deuxième traitement par TMZ est moins efficace.

1.2.6. Protocoles thérapeutiques

1.2.6.1. *Place actuelle dans l'arsenal thérapeutique*

Le TMZ est initié en dernier recours après échec des traitements conventionnels. Dans la cohorte publiée dans l'ESE, 97% des patients avaient bénéficié d'au moins une chirurgie et 50% plus de 2. De même, 91% avaient bénéficié d'au moins une séance de radiothérapie et 30% plus de 2 (13).

L'ESE recommande l'utilisation du TMZ en première ligne de chimiothérapie (44).

1.2.6.2. *Protocole*

Le protocole de traitement pour les adénomes agressifs ou carcinomes hypophysaires est le même que celui utilisé dans les glioblastomes. Le traitement consiste ainsi en une prise orale quotidienne de TMZ pendant 5 jours tous les 28 jours. Le TMZ est administré à la dose de 150mg/m² lors du premier cycle puis majoré à 200mg/m² en l'absence d'effets secondaires sévères.

Pour les glioblastomes, d'autres protocoles ont montré leur bénéfice : 50-75mg/m² en administration quotidienne, 150mg/m² 7 jours sur 14 ou encore 100mg/m² 21 jours sur 28.

Dans la cohorte de l'ESE, deux patients avaient reçu une dose quotidienne de 50mg/m² et un patient une dose de 140mg/m² 21 jours sur 28.

A ce jour, une seule publication rapporte pour les tumeurs hypophysaires, l'expérience du TMZ à la dose de 75mg/m² 21 jours sur 28 pour 7 patients avec l'obtention de 2 cas de réponse complète, 3 cas de stabilité tumorale et 1 cas de progression tumorale (41). Il n'existe pas d'étude comparant différents schémas d'administration ou différentes posologies en termes d'efficacité anti tumorale ou de toxicités.

1.2.6.3. *Association avec la radiothérapie*

Le caractère radio sensibilisant du TMZ avait été prouvé in vitro sur des cellules de gliomes humaines (42). Le TMZ permettait de bloquer les cellules tumorales dans des phases du cycle cellulaire radiosensibles soit en G2/M, d'augmenter les cassures de l'ADN induites par la radiothérapie et favorisait donc la mort cellulaire. Cet effet n'était visible que lors d'une prise concomitante du TMZ à la radiothérapie et non lors d'une prise séquentielle.

En 2005, Stupp avait démontré pour les glioblastomes la supériorité de l'association TMZ + radiothérapie en comparaison à la radiothérapie seule avec une survie médiane de 14,6 mois contre 12,1 mois et à 2 ans de 26,5 mois contre 10,4 mois (43).

Ainsi le protocole STUPP associe dans le traitement des glioblastomes :

- Radiothérapie (60 Gy en 30 fractions de 2 Gy quotidiennes 5 jours par semaine pendant 6 semaines soit 42 jours)

- TMZ en administration quotidienne à 75mg/m² pendant toute la durée de la radiothérapie suivie du TMZ en adjuvant pendant 6 mois.

Il n'existe pas d'étude comparant le TMZ seul à l'association TMZ + radiothérapie.

Dans la cohorte ESE, la réponse tumorale était meilleure dans le groupe ayant bénéficié d'une radiothérapie concomitante (14 patients dont 6 selon le protocole STUPP) avec une réponse tumorale complète ou partielle de 71% contre 34% dans le reste de la population (13). Ces résultats suggèrent donc un effet supérieur du protocole STUPP au TMZ en monothérapie pour les pTNETs mais concernent néanmoins un effectif faible de patients.

L'ESE suggère ainsi de privilégier un protocole STUPP en cas de dose maximale de radiothérapie non dépassée (44).

1.2.6.4. *Durée de traitement*

Initialement, la durée de traitement classiquement réalisée était de 6 à 12 cycles comme pour les glioblastomes.

Dans la cohorte de l'ESE, la médiane de traitement était de 9 mois (1-36). Une faible proportion, 13%, avait reçu le TMZ de manière prolongée entre 18 et 36 mois. La plus longue durée de traitement était associée à une meilleure réponse antitumorale (13). Cela peut s'expliquer par le maintien prolongé essentiellement chez les patients répondeurs mais peut également impliquer une modification des pratiques au cours du temps. Lassolle et al rapportaient également une médiane de survie sans progression supérieure chez les patients traités pendant plus de 12 cycles comparée à ceux traités moins de 12 cycles (57 mois contre 18 mois) (38).

D'autres études ont rapporté des durées de traitement supérieure à un an. Bengtsson et al rapportaient 4 patients traités entre 14 et 23 cycles avec après arrêt du TMZ, la persistance d'une réponse complète à 91 mois chez un et une stabilité à 12 mois chez un, une progression tumorale à 16 mois chez un et un décès à 16 mois chez le dernier (cause non mentionnée) (36). De même, Lizzul et al rapportaient 8 patients traités avec une médiane de 25,5 cycles (entre 14 à 45) dont 3 étaient encore en cours de traitement. Après arrêt du TMZ, 2 restaient stabilisés (réponse partielle) et 3 avaient progressé (45).

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation concernant la durée du traitement par TMZ au-delà des six premiers cycles.

Au vu du nombre de rechutes, de la moindre efficacité du TMZ lors d'un deuxième traitement et des faibles autres options thérapeutiques, des auteurs ont suggéré de maintenir le TMZ jusqu'à apparition d'un échappement tumoral, en l'absence d'effets secondaires (46).

1.2.6.5. *Délai de la réponse tumorale*

Bengtsson et al décrivaient une première réponse tumorale après un délai médian de 3 mois (entre 1 et 6 mois) (36). Dans la cohorte italienne, la réponse tumorale survenait pour tous les patients dans les 3 mois après initiation du TMZ (37). Lizzul et al décrivaient chez 4 patients, une réponse tumorale maximale à 3 mois chez un patient, 6 mois chez 2 patient et 9 mois chez 1 (45).

Dans la cohorte ESE, le délai pour l'obtention d'une réponse radiologique maximale était rapporté chez 39 patients. Elle survenait à 3 mois chez 23% des patients mais à 6 mois chez 59% des patients (13).

Ainsi, l'ESE recommande de faire une première évaluation biologique et radiologique à 3 mois et d'arrêter le TMZ à 3 mois si le bilan est en faveur d'une progression tumorale (44).

1.2.7. Effets indésirables du TMZ

Le TMZ est globalement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont : généraux (asthénie), digestifs (nausées vomissements) et médullaires (cytopénies). Dans la cohorte large de l'ESE, 21% d'effets secondaires sont rapportés (9% de cytopénies, 7% d'asthénie et 6% de nausées vomissements) contre 54% dans la cohorte de Bengtsson (13)(36). Dans les 2 études, l'arrêt du TMZ pour effet indésirable était respectivement de 11% et 13%.

Afin de pallier aux nausées/vomissements, il est conseillé d'associer de façon systématique un antiémétique 30 minutes avant chaque prise de TMZ.

Pour débuter la chimiothérapie, il est nécessaire que les plaquettes soient supérieures à 100 G/l et les leucocytes supérieurs à 1 500/mm³. L'ESE recommande ainsi la réalisation d'une NFS le 22^e jour de chaque cycle. En cas de leucopénie inférieure à 1 000/mm³, de thrombopénie inférieure à 50 G/l ou d'une autre toxicité de grade 3 (à l'exception de l'alopecie ou des nausées vomissements) une réduction de dose devra être réalisée. La persistance de toxicités à la dose minimale recommandée de 100mg/m² devra faire arrêter le TMZ.

1.2.8. Mécanismes de résistance au TMZ

1.2.8.1. Rôle de l'O6 méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT)

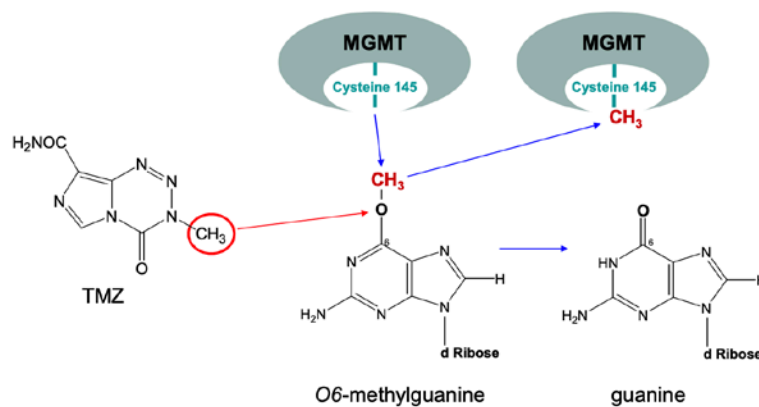


Schéma 3: Mécanismes d'action de MGMT (48)

L'O6 méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN. MGMT est capable de retirer les groupements méthyl en position O6 des guanines, permettant ainsi de contrecarrer l'action du TMZ (cf schéma 3). Ainsi, la réparation de l'ADN par MGMT est à l'origine d'une résistance au TMZ. L'expression de MGMT est ubiquitaire avec une variation d'expression selon les tissus. Une expression plus forte a été décrite dans les tissus tumoraux avec une variation selon le type tumoral.

L'expression de MGMT est contrôlée par un promoteur. Le promoteur de MGMT est une région riche en CpG et donc susceptible d'être méthylé. La présence de

méthylations au niveau de ce dernier entraîne une mise en silence du gène de MGMT et donc une absence d'expression de MGMT et donc une meilleure efficacité du TMZ. Classiquement, l'expression de MGMT est considérée faible si inférieure à 10%, intermédiaire entre 10 et 90% et élevée si supérieure à 90%.

Pour les glioblastomes, une expression faible de MGMT ainsi qu'une méthylation forte de son promoteur sont des facteurs reconnus de bonne réponse (47)(48). Le statut méthylé du promoteur de MGMT est observé dans environ 30 à 88% des glioblastomes. La médiane de survie globale des patients avec promoteur de MGMT méthylé était augmentée à 23,4 mois contre 12,6 mois avec une survie à 5 ans de 13,8% contre 8,3% (47).

Pour les adénomes hypophysaires, les résultats sont plus discutés.

Dans l'étude de Bengtsson et al, l'expression médiane de MGMT en immunohistochimie chez les répondeurs était plus faible (9%) en comparaison aux non répondeurs (93%) (36). Lasolle et al retrouvaient aussi une expression médiane de MGMT plus faible chez les patients répondeurs (9,5%) comparé aux non répondeurs (30%), mais la différence n'était pas significative (38).

Dans une revue de la littérature, Raverot et al retrouvaient une relation entre l'expression de MGMT et la réponse tumorale uniquement dans 67% des cas : une expression faible de MGMT était associée à une réponse tumorale ou biologique dans 65% des cas, et une expression intermédiaire ou élevée était associée à l'absence de réponse dans 69% des cas. 31% des patients répondeurs avaient donc une expression intermédiaire ou élevée de MGMT. Ainsi, il ne faisait pas de l'expression faible de MGMT un prérequis pour le traitement au TMZ (49).

De même, McCormack et al retrouvaient une expression faible de MGMT chez uniquement 46% des répondeurs et une expression élevée chez 76% des non répondeurs (13).

La méthylation du promoteur de MGMT a été moins étudiée dans les adénomes hypophysaires. Certaines études ont retrouvé une corrélation inverse (attendue) entre la méthylation du promoteur de MGMT et le taux d'expression de MGMT (49) (50). Cependant, dans d'autres études, aucune corrélation n'était retrouvée (38)(37). Raverot et al retrouvaient une corrélation entre la méthylation du promoteur de MGMT

et l'expression de MGMT en immunohistochimie dans uniquement 57,1% des cas (4/7) (51). Ces résultats semblent suggérer la présence d'autres sites de méthylations du promoteur de MGMT non explorés ou d'autres mécanismes de régulation de MGMT expliquant son expression ou non.

L'impact de la méthylation du promoteur de MGMT sur la réponse tumorale est controversé. Dans une revue de la littérature, la méthylation du promoteur de MGMT n'était pas associée à la réponse tumorale sous TMZ (52). D'autres cas de patients répondeurs au TMZ avec absence de méthylation du promoteur de MGMT ont été décrits (53).

Dans chaque étude, les analyses étaient réalisées sur des petits effectifs rendant difficile de tirer une conclusion.

Enfin, certaines études se sont intéressées à l'impact de MGMT sur la récurrence et l'invasion tumorale. Widhalm et al retrouvaient une corrélation entre un taux d'expression bas de MGMT et la progression tumorale après première chirurgie : expression basse chez 50% dans le groupe récurrence tumorale contre 24% dans le groupe sans progression (54). Cependant, dans cette étude, un taux d'expression était considéré bas si inférieur à 50% contre 10% dans la majorité des autres études. McCormack, dans une cohorte de 88 patients, ne retrouvait pas d'association entre un taux d'expression faible de MGMT inférieur à 10% et l'invasion ou la récurrence tumorale (50).

Aux vues des données contradictoires de la littérature et du peu d'autres alternatives thérapeutiques, l'ESE recommande de ne pas exclure les patients avec un statut de MGMT défavorable (expression élevée en immunohistochimie ou absence de méthylation du promoteur) (44).

1.2.8.2. *Rôle du système de réparation de l'ADN*

Une déficience dans le système de réparation de l'ADN a été retrouvée dans de nombreux cancers. Comme vu précédemment, les enzymes de réparation de l'ADN

jouent un rôle clé dans la cytotoxicité des chimiothérapies ciblant l'ADN comme le TMZ (cf schéma 4). Une déficience dans le MMR est responsable d'une incapacité pour les cellules à détecter les dommages sur l'ADN et donc à activer l'apoptose en réponse à ces altérations. Ce mécanisme est ainsi à l'origine de résistances aux agents cytotoxiques ciblant l'ADN.

In vitro, des déficits dans le système MMR dans les cellules gliales étaient associés à une résistance au TMZ (55).

Il a été démontré qu'une perte d'expression de MSH6 était associée à une résistance au TMZ pour les glioblastomes indépendamment du statut de MGMT (56).

Dans le cadre des tumeurs hypophysaires agressives, une étude retrouvait une corrélation entre l'immunopositivité nucléaire de MSH6 et la réponse au TMZ (57). Une perte d'expression de MSH2 a également été retrouvée (36).

Nous disposons de peu de données actuellement. Les autres enzymes de réparation ont par ailleurs peu été étudiées.

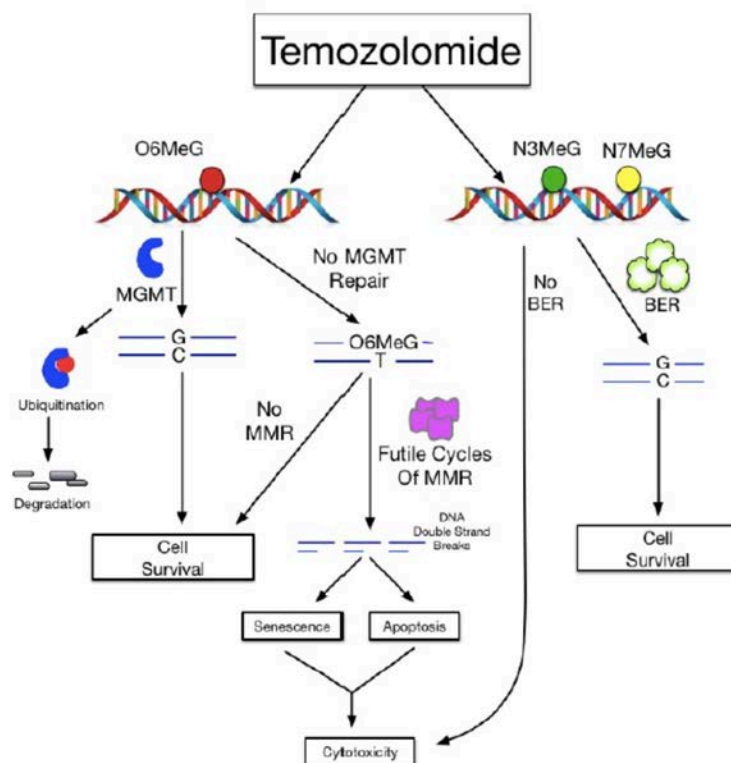


Schéma 4: Cytotoxicité du TMZ et MGMT (9)

1.2.9. Résistance acquise au TMZ

Nous avons vu qu'un second traitement par TMZ après une pause thérapeutique semblait moins efficace en faveur de l'acquisition d'une résistance secondaire.

Une explication à cette résistance est le développement de mutations somatiques conférant une résistance de la tumeur au TMZ. Ce phénomène est décrit dans de nombreux cancers avec l'apparition d'une progression tumorale après une phase initiale de chimiosensibilité.

Dans les glioblastomes : l'apparition de mutations de MSH6 était retrouvée après exposition au TMZ chez 26% des patients devenus résistants dans une étude (55) et 50% dans une autre (56). Par ailleurs, la réinduction in vitro, de l'expression de MSH6 dans les cellules gliales permettait la restauration d'une sensibilité au TMZ (55).

Dans les adénomes hypophysaires : la perte d'expression de MSH6 dans un carcinome à prolactine était concomitante avec l'apparition d'une résistance au TMZ (58). De même, l'apparition de plus de 5000 mutations somatiques, dont MSH6, dans les métastases hépatiques d'un carcinome corticotrope résistant au TMZ, n'existant pas dans la tumeur primitive avant chimiothérapie était retrouvée (59).

1.3. Nouvelles options thérapeutiques

Le TMZ a constitué un progrès dans la prise en charge des adénomes agressifs. Cependant, tous les patients ne sont pas répondeurs et les rechutes sont nombreuses, il est donc nécessaire de développer d'autres thérapeutiques.

1.3.1. Association TMZ et CAPECITABINE

Au même titre que dans d'autres TNE, quelques patients avec tumeurs hypophysaires ont bénéficié d'un traitement associant CAPECITABINE et TEMOZOLOMIDE (CAPTEM) pour les tumeurs hypophysaires. La CAPECITABINE est un agent cytotoxique, précurseur du 5-FU.

In vitro, il était retrouvé une action synergique du TEMOZOLOMIDE en association avec le 5-FU sur les cellules corticotropes (60).

Une étude rapportait le cas de 4 tumeurs corticotropes hypophysaires avec persistance d'une réponse prolongée chez 3 (4,5 ans, 32 et 45 mois) et une progression 5,5 mois après l'arrêt chez 1 (61). Un autre article présentait 2 tumeurs corticotropes (dont un carcinome) avec stabilité tumorale prolongée pendant 22 mois chez un et chez le deuxième, stabilité tumorale pendant 20 mois suivi d'une récurrence tumorale avec reprise du CAPTEM et obtention d'une réponse tumorale partielle après 7 cycles (60). Dans l'étude ESE, 3 patients avaient été traités par CAPTEM en première ligne thérapeutique avec réponse partielle chez 1, stabilité chez 1 et progression chez 1. Deux autres cas d'échecs ont été publiés pour 2 adénomes corticotropes (62)(63).

L'utilisation de CAPECITABINE seule après échec ou échappement du TMZ n'a pas démontré d'efficacité (13)(51).

Il n'existe pas d'études comparant CAPTEM par rapport au TMZ seul.

1.3.2. Traitements anti-angiogéniques

1.3.2.1. Mécanismes d'action

Les traitements anti-angiogéniques sont utilisés avec succès dans de nombreux cancers. En effet, pour se développer, les cellules tumorales vont utiliser des vaisseaux préexistants ou en former de novo. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et son récepteur, VEGF-R (*vascular endothelial growth factor receptor*) ont un rôle clé dans l'angiogenèse tumorale et constituent des cibles thérapeutiques de choix. Une expression faible de VEGF était classiquement décrite dans les adénomes hypophysaires comparée au tissu hypophysaire sain pouvant contribuer à leur évolution lente. Une étude retrouvait une expression plus élevée de VEGF dans les carcinomes en comparaison aux adénomes (64). Par ailleurs, l'expression de VEGF semblait également dépendre de la sécrétion hormonale puisque celle-ci était plus élevée dans les adénomes gonadotropes, lactotropes et non fonctionnels (65). Une association entre l'expression de VEGF/VEGF-R et le risque d'extension ou de récurrence tumorale avait été également décrite (66). Dans le modèle murin, un traitement par anti VEGF était associé à une diminution du volume tumoral hypophysaire et de la sécrétion hormonale (67). Il avait également été démontré in

vitro une diminution du VEGF dans les cellules non fonctionnelles répondant aux analogues de la somatostatine (68).

1.3.2.2. *Cas rapportés*

Plusieurs cas ont été publiés sous BEVACILIZUMAB (anticorps monoclonal anti VEGF) et un cas sous APATINIB (anti VEGF-R), soit en monothérapie soit en association avec d'autres thérapeutiques. 11 réponses (réponse partielle ou stabilité) sur 15 ont été rapportées à ce jour.

➤ *Sous BEVACILIZUMAB seul (10mg/kg/2semaines)*

- Stabilité pendant 18 mois puis progression pour un adénome non fonctionnel agressif (69)
- Stabilité morphologique persistante à 26 mois pour un carcinome corticotrope silencieux en progression métastatique en association avec une radiothérapie focale osseuse (traitements préalables : 5 chirurgies, 1 radiothérapie, TMZ) (70).
- Échec pour 2 patients avec un décès survenu 2 et 4 mois après l'initiation du traitement (69)
- Stabilité clinique initiale puis décès secondaire à des complications post-chirurgicales (traitements préalables : 5 chirurgies, radiothérapie, surrénalectomie bilatérale, TMZ) (71)
- Dans l'étude de l'ESE : un cas de stabilité et un cas progression en 2^{ème} et 3^{ème} ligne thérapeutique

➤ *Sous APATINIB (0,425g/jour) + TMZ*

- Réduction de volume supérieure à 90% d'un adénome somatotrope agressif avec persistance de réponse à 31,5 mois (traitements préalables : 4 chirurgies, ki-67 5-10% et 1 radiothérapie stéréotaxique) (72)

➤ *Sous BEVACILIZUMAB (10mg/kg/2semaines) + TMZ*

- Stabilité tumorale à 8 ans pour un carcinome corticotrope métastatique au niveau osseux et méningé (traitements préalables : 2 chirurgies hypophysaires et 1 exérèse de métastase osseuse, 1 radiothérapie métastatique) (73)

- Stabilité tumorale à 6 mois d'un carcinome corticotrope métastatique au niveau osseux (traitements préalables : 2 chirurgies, une surrénalectomie bilatérale, 1 radiothérapie et TMZ)
- Rémission tumorale et biologique persistante à 5 ans d'un carcinome corticotrope métastatique au niveau pulmonaire avec disparition du nodule pulmonaire unique 8 semaines après le début du traitement. Un protocole STUPP avait été associé. (traitements préalables : 1 chirurgie, 1 radiothérapie, ki-67 50%) (74)
- Dans la publication de l'ESE : 2 réponses partielles avec TMZ en 1^{ère} et 2^{ème} ligne et progression chez un 3^{ème}

➤ *Sous PASIREOTIDE + BEVACILIZUMAB*

- Stabilité tumorale et réponse biologique partielle à 6 mois pour un carcinome corticotrope (traitements préalables : 3 chirurgies, une surrénalectomie bilatérale, 2 radiothérapies et TMZ) (75)

Les thérapies ciblant le VEGF pourraient être prometteuses dans le traitement des adénomes agressifs ou des carcinomes hypophysaires, notamment en association avec le TMZ.

1.3.3. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

1.3.3.1. Mécanismes d'action

EGFR (Epidermal Growth Factor) et HER2 sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase dont l'activation va aboutir à l'activation des voies de signalisation (MAP kinase (Mitogen activated protein kinase), PI3K (phosphoinositide 3 Kinase)..) via une cascade de phosphorylation et ainsi entraîner la transcription de gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire.

La surexpression d'EGFR est associée à un pronostic péjoratif dans de nombreux cancers (sein, poumon, glioblastome...).

Le LAPATINIB est un double inhibiteur tyrosine kinase, anti EGFR et anti HER2.

L'expression d'EGFR est retrouvée à différents degrés dans la glande pituitaire et les adénomes hypophysaires. Il a été retrouvé une surexpression d'EGFR dans 55% des

adénomes corticotropes avec une corrélation entre le taux d'expression d'EGFR et le taux hormonal. De plus, la surexpression d'EGFR était significativement plus élevée dans les adénomes corticotropes récidivants (76). In vitro, le LAPATINIB entraînait une diminution de l'ARNm codant pour la POMC (propiomélanocortine) dans les cellules tumorales corticotropes et donc de la sécrétion hormonale ainsi qu'une réduction de leur prolifération cellulaire (77). Chez des souris, le LAPATINIB était associé à une réduction plasmatique des taux d'ACTH et d'EGFR ainsi qu'à une diminution du volume tumoral (78). L'absence de surexpression d'EGFR semblait associée à une non réponse (77).

De même, dans les prolactinomes une surexpression d'EGFR mais aussi de HER2 a été décrite. L'induction chez les souris d'une hyper expression d'EGFR ou d'HER2 dans les cellules lactotropes était responsable du développement d'un prolactinome (79). Chez ces souris, le LAPATINIB entraînait une baisse de la prolactine et du volume tumoral. Une efficacité supérieure du LAPATINIB sur le GEFITINIB, anti EGFR seul, était retrouvée du fait de sa double inhibition (80).

1.3.3.2. *Cas rapportés*

Il est décrit dans la littérature, 10 cas avec une stabilisation tumorale à 6 mois pour 4 et un échec chez 6 :

- Deux études rapportaient 6 macroprolactinomes résistants aux agonistes dopaminergiques ayant bénéficiés du LAPATINIB (81) (82). Quatre patients avaient présenté une stabilité tumorale à 6 mois dont 3 avec une réponse biologique partielle et 2 patients ont présenté une progression tumorale et biologique. Le taux d'expression somatique d'EGFR ou d'HER2 n'était pas renseigné.
- Dans la cohorte de l'ESE, les 4 patients ayant reçu un inhibiteur TK (tyrosine kinase) en seconde ligne ont tous présenté une progression tumorale.

Nous ne disposons pas actuellement d'autres données à plus grande échelle ou sur une plus longue période.

1.3.4. Inhibiteurs MTOR

La voie PI3 Kinase (PI3K) est une des voies de signalisation les plus connues avec la voie MAP kinase (MAPK). Après activation du récepteur transmembranaire (via par exemple un facteur de croissance), PI3K, hétérodimère à activité TK, catalyse la production de phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate (PIP3) en phosphorylant phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate (PIP2) et aboutissant au recrutement d'AKT. PTEN (Phosphatase and Tensing Homolog) constitue un point de contrôle régulateur de cette étape en déphosphorylant PIP3. AKT va pouvoir stimuler mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), protéine impliquée dans le contrôle de la traduction des ARN messagers. De manière physiologique, l'activation de mTOR est associée à l'augmentation de la phosphorylation d'IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1) qui va inhiber AKT.

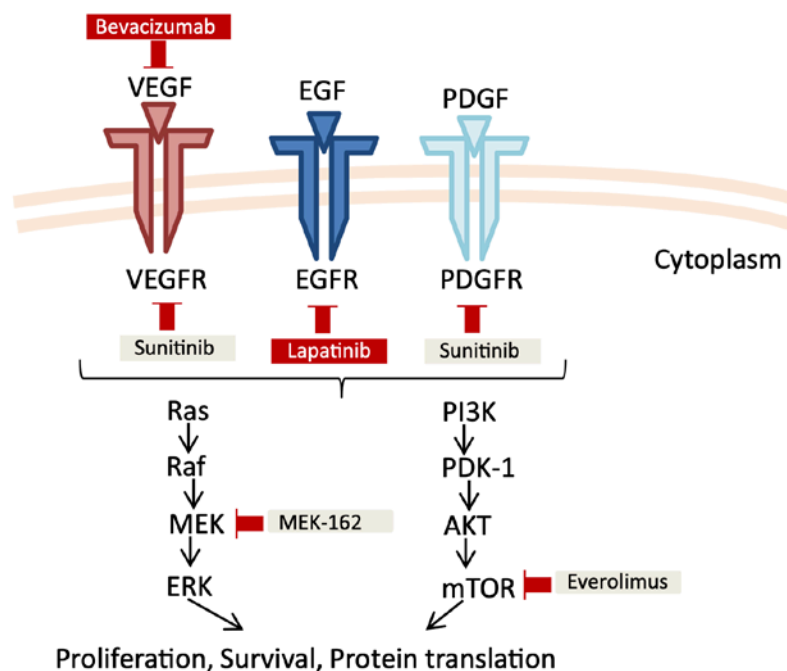


Schéma 5: Principales voies cellulaires impliquées dans la tumorigénèse hypophysaire et cibles thérapeutiques (86)

Ainsi les tumeurs présentant des mutations en amont de mTOR comme AKT (mutations activatrices ou surexpression) ou PTEN (mutations inactivatrices) vont

présenter une activation constitutive de la voie PI3K et sont donc des cibles de traitement idéales.

Il a été décrit, comme dans de nombreux cancers, une sur-activation de la voie PI3K/AKT dans les adénomes hypophysaires suggérant leur implication dans la tumorigénèse hypophysaire (83).

Il a été retrouvé la présence de mutations somatiques ainsi que des amplifications de la voie PI3K dans respectivement 10% et 21% des adénomes hypophysaires (84). La surexpression d'AKT est la plus décrite et est retrouvée de manière significativement plus importante dans les adénomes non fonctionnels (85).

L'EVEROLIMUS est un inhibiteur oral de mTOR qui a prouvé son efficacité dans plusieurs cancers dont les tumeurs neuro-endocrines notamment pancréatiques (86). L'inhibition de mTOR entraîne une inhibition de la voie PI3K et donc de la transcription cellulaire.

Des études *in vitro* montraient sous EVEROLIMUS une diminution de la survie cellulaire de 40% via une stimulation de l'apoptose dans les adénomes non fonctionnels (87).

A ce jour, un seul cas de réponse sous EVEROLIMUS en monothérapie a été décrit pour un macroprolactinome non préalablement traité par TMZ avec diminution du taux de prolactine et stabilité morphologique pendant un an (88).

Cependant, les quelques autres cas décrits rapportent tous une progression sous EVEROLIMUS en monothérapie (13)(89). Une des hypothèses expliquant cette résistance est que l'inhibition du complexe mTOR s'accompagne d'une inhibition de IRS1 et donc d'une inhibition du rétrocontrôle de la voie Pi3K aboutissant à une augmentation de la phosphorylation d'AKT et donc de la voie PI3K (84). Ce mécanisme a été décrit pour le moment uniquement dans les cellules corticotropes et non fonctionnelles.

Il a été démontré, *in vitro*, que l'OCTREOTIDE ou le PASIREOTIDE via leur liaison au récepteur à la somatostatine permettaient de contrer l'augmentation d'AKT en stimulant IRS-1 et donc de restaurer la sensibilité à l'inhibiteur mTOR dans les cellules tumorales humaines non fonctionnelles et dans les cellules tumorales corticotropes de souris (87) (90). Cette association a permis d'augmenter la survie chez les TNE pancréatiques métastatiques du fait de leur expression de SST2 (Récepteur de la Somatostatine 2) (91).

Un seul cas de carcinome corticotrope traité par cette association a été rapporté mais une seule injection d'OCTREOTIDE a été réalisée du fait d'une intolérance se soldant par une progression tumorale à 3 mois.

Enfin, les inhibiteurs mTOR permettraient de sensibiliser les cellules aux rayonnements ionisants. L'inhibition de mTOR combinée à une radiothérapie 2,5 Gy in vitro, entraînait une réduction de la viabilité cellulaire significativement plus importante en comparaison à une radiothérapie seule de 2,5 ou 10 Gy (92). L'association radiothérapie et EVEROLIMUS a permis l'obtention d'une stabilité tumorale pendant plus de 6 mois pour un carcinome corticotrope résistant au TEMOZOLOMIDE (62).

Les premiers résultats sont peu concluants pour le moment.

1.3.5. Radiothérapie interne vectorisée ou PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy)

1.3.5.1. Mécanismes d'action

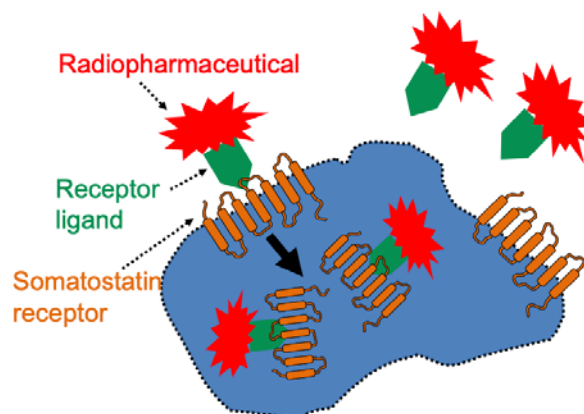


Schéma 6: Principes de la radiothérapie interne vectorisée (86)

80% des TNE expriment des récepteurs à la somatostatine notamment le SST2. Le principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) est d'injecter par voie intraveineuse un isotope radiomarqué qui va se fixer sur le SST2 et ensuite être internalisé dans la cellule tumorale. L'objectif étant d'administrer des doses d'irradiations dans les cellules tumorales cibles sans irradier le tissu environnant. La radiothérapie interne vectorisée a rencontré un grand succès pour les TNE gréliqués ou duodéno-

pancréatiques. L'essai randomisé de phase III a démontré pour les TNE gréliques une diminution du risque de progression de 79% dans le groupe ¹⁷⁷LU-DOTATATE comparativement au groupe témoin sous OCTREOTIDE avec une survie sans progression de 28,4 mois contre 8,5 mois (93).

Les radionucléides développés se lient de manière préférentielle au SST2. Il a été démontré une corrélation significative entre le taux de SUV de la TEP (68) GA-DOTATOC et le taux d'expression de SST2 uniquement pour différentes TNE (94).

Ainsi, pour qu'un patient soit éligible au traitement, il doit présenter une TNE bien différenciée, évolutive, exprimant le récepteur SST2.

Le tissu hypophysaire sain ainsi que les adénomes expriment 5 sous types de SSTR dont l'expression va être variable selon le type d'adénome.

1.3.5.2. *Cas rapportés*

Environ 20 cas d'adénomes hypophysaires agressifs ayant bénéficiés d'une RIV ont été rapportés dans la littérature. Les résultats sont cependant pour le moment moins concluants par rapport aux TNE digestives avec 14 cas d'échecs décrits sur les 20 (95)(36)(96).

Trois cas de réponse tumorale ont à ce jour été décrits : une amélioration clinique et radiologique après 4 cycles chez un prolactinome géant avec persistance d'une stabilité à 2 ans (97), une réponse tumorale et biologique partielle chez un macroadénome somatotrope à 1 an (98) et une diminution du volume tumoral après 5 cycles (15cm³ contre 63cm³) (96). Nous ne disposons pour aucun des 3 patients de données histologiques quant à l'agressivité tumorale. Aucun n'avait reçu du TMZ au préalable.

Des cas de stabilité tumorale ont également été rapportés avec un suivi à 8 ans pour un macroadénome non fonctionnel (99) et à 3 ans pour un carcinome non fonctionnel (100).

La présence de SST2 était pour tous confirmée en pré thérapeutique par la réalisation d'une imagerie métabolique (scintigraphie à l'octréotide ou TEP (68) GA DOTATOC). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour identifier les facteurs de réponse. Il pourrait également être intéressant de développer des radionucléides se

fixant à d'autres sous-types de SSTR. Cependant, ce traitement n'a pas l'AMM et reste non accessible en France.

1.3.6. Immunothérapie

1.3.6.1. Physiopathologie et mécanismes

Ces dernières années ont vu l'essor de nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses dans l'arsenal thérapeutique de multiples cancers avec le développement des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (CPI) visant à lever l'inactivation des lymphocytes T (LT) médiée par les récepteurs inhibiteurs CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) et PD1 (Programmed cell death 1) et son ligand principal PD-L1 (Programmed death Ligand 1). L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de multiples cancers résistants aux thérapies conventionnelles en prolongeant la survie notamment des mélanomes métastatiques ou des néoplasies pulmonaires qui étaient jusqu'alors traités par chimiothérapie en dernier recours.

Pour réguler la réponse immunitaire et ainsi assurer l'homéostasie lymphocytaire T, il existe de nombreux points de contrôle à la surface des LT activés qui sont des complexes de récepteurs/ligands et qui interviennent dans la régulation du système immunitaire. Les plus connus sont les récepteurs CTLA4 et PD1. Les cellules tumorales au cours de leur progression vont ainsi développer des stratégies d'échappement en utilisant ces points de contrôle pour échapper à la réponse anti-tumorale.

Les patients traités par CPI peuvent développer des effets secondaires auto-immuns et notamment des hypophysites. L'expression ectopique de CTLA4 a été retrouvée dans les cellules hypophysaires. L'association anti CTLA4 et anti PD1/PDL1 est associée à une meilleure réponse anti-tumorale, au prix d'effets secondaires plus fréquents.

Le micro-environnement tumoral joue un rôle primordial dans la tumorigénèse. Il a été retrouvé au sein des adénomes hypophysaires une infiltration lymphocytaire de CD8+ et de PDL1. L'expression de PDL1 était plus fréquente pour les adénomes fonctionnels que non fonctionnels (55,8% contre 34,3%) et était plus élevée dans les adénomes primaires que dans les récives. De plus, était retrouvée une corrélation entre le taux

de PDL1 et l'infiltration lymphocytaire mais également avec le taux hormonal (101). Il n'était pas retrouvé de corrélation entre le ki-67 et PDL1. (102)
Ces résultats suggèrent une potentielle efficacité des CPI dans la tumorigénèse hypophysaire.

1.3.6.2. Cas rapportés dans la littérature

1.3.6.2.1. Sous association de NIVOLUMAB (anti PD1) et IPILIMUMAB (anti CTLA4)

Il y a eu à présent 5 cas rapportés dans la littérature de double immunothérapie NIVOLUMAB (3mg/kg) et IPILIMUMAB (1mg/kg). Le protocole était de 4 ou 5 cycles de double immunothérapie avec poursuite par NIVOLUMAB (3 mg/kg) seul toutes les 2 semaines.

- *Cas 1 (premier cas publié en 2018)* : Patient présentant un carcinome corticotrope avec métastases hépatiques. Après 5 cycles était observée une réponse biologique avec une décroissance de l'ACTH de 45 550 à 66pg/ml et une réponse tumorale avec diminution de 59% pour la lésion hypophysaire et de 92% pour la lésion métastatique. La décroissance de l'ACTH était très rapide, divisée par 10 dès le 1^{er} cycle. A 6 mois de suivi, la patiente était toujours en réponse biologique et tumorale. L'expression de PDL1 au sein de la métastase était négative (59)
- *Cas 2 (publié en 2020)* : Patient présentant un carcinome corticotrope traité préalablement par une chirurgie, deux radiothérapies, une surrénalectomie bilatérale et du TMZ. A quasi un an d'immunothérapie, l'ACTH était passée de 419 à 293pg/ml et le volume tumoral était resté stable. L'expression de PDL1 dans la tumeur n'était pas renseignée.
- *Cas 3* : Réponse tumorale dissociée initiale puis échappement tumoral chez une patiente présentant un carcinome corticotrope, incluse dans notre étude (patient #1). L'Immunoexpression de PDL1 était négative (103).

- Cas 4 : Échec chez une patiente présentant un adénome à prolactine agressif traité préalablement par trois chirurgies, une radiothérapie et du TMZ. L'immunothérapie était arrêtée après 2 cures devant une progression biologique et radiologique (103).
- Cas 5 : Réponse initiale avec progression secondaire chez une patiente présentant un carcinome à prolactine silencieux traité préalablement par 3 chirurgies, une radiothérapie, une exérèse chirurgicale et radiothérapie à visée métastatique et échec du TMZ. Après 2 cures de NIVOLUMAB IPILIMUMAB, la patiente a présenté une néphrite auto-immune d'évolution favorable sous corticothérapie et a poursuivi le NIVOLUMAB seul. Après une réponse tumorale initiale avec une stabilité pendant 8 mois, elle a présenté une progression tumorale. Une tentative de reprise de l'IPILIMUMAB a été réalisée mais avec récurrence d'une néphrite et aussi d'une hépatite auto-immune après 3 cycles avec une progression tumorale. Le traitement a donc été arrêté. L'immunoexpression de PDL1 était négative (104).

1.3.6.2.2. *Sous PEMBROLIZUMAB (anti PD1) seul*

Il y a eu 5 cas rapportés sous anti PD1 en monothérapie par PEMBROLIZUMAB 200mg toutes les 3 semaines.

- Cas 1 : Patient présentant un carcinome corticotrope traité préalablement par deux chirurgies, une radiothérapie et du TMZ. Le traitement a été arrêté après 4 cycles devant l'apparition d'une progression tumorale rapide. L'immunoexpression de PDL1 était négative. L'analyse NGS (séquençage haut débit) mettait en évidence une charge mutationnelle importante avec une perte d'expression de MSH6 et MSH2 (105).
- Cas 2 : Patient présentant un carcinome corticotrope traité préalablement par 4 chirurgies, 3 radiothérapies, 1 radiofréquence hépatique, 2 cures de TMZ/CAPECITABINE et une surrénalectomie bilatérale. Vingt-neuf cures de PEMBROLIZUMAB ont permis l'obtention d'une réponse tumorale avec une

diminution de 60% de la masse hypophysaire, une diminution en taille de la métastase osseuse temporale et une réponse biologique complète avec une ACTH indétectable (85pg/ml en pré traitement). Il persistait une stabilité tumorale 22 mois après la dernière cure, soit 42 mois après la première cure. L'immunoexpression de PDL1 était également négative. L'analyse NGS mettait en évidence une charge mutationnelle importante sur pièce opératoire après TMZ, dont une perte d'expression de MSH2 et MSH6. (106)

- Cas 3: Patient présentant un carcinome corticotrope traité préalablement par deux chirurgies et du TMZ. 15 cures de PEMBROLIZUMAB ont permis l'obtention d'une réponse biologique partielle avec une diminution de 32% du volume des métastases hépatiques. Il était décrit une majoration de l'ACTH de 2 000 pg/ml à 27 460pg/ml au cours des 3 premiers mois puis une diminution progressive jusqu'à 428pg/ml à 1 an. L'immunoexpression de PDL1 était négative. (106)
- Cas 4: Patient présentant un carcinome corticotrope silencieux traité préalablement par 4 chirurgies, 2 radiothérapies hypophysaires, 1 radiothérapie osseuse et du TMZ. Après 6 cures, il présentait une aggravation visuelle malgré une stabilité tumorale RECIST hypophysaire ayant entraîné une sortie de l'étude. L'immunoexpression de PDL1 était négative. Le panel NGS réalisé ne retrouvait pas de mutations. (106)
- Cas 5: Patient présentant un carcinome à prolactine dont les traitements préalables n'étaient pas renseignés. Le PEMBROLIZUMAB a été arrêté devant l'apparition d'une progression biologique et radiologique sous traitement. L'immunoexpression de PDL1 était négative. L'analyse NGS retrouvait une charge mutationnelle intermédiaire (106).

1.3.6.3. *Facteurs de réponse ou de résistance*

Dans les cas rapportés, l'expression tumorale de PDL1 ne semblait pas être un facteur de réponse. En effet celle-ci était négative pour tous les patients lorsqu'elle

était recherchée même chez les patients répondeurs à l'immunothérapie. A Lin et al suggéraient que les mutations somatiques induites par l'exposition au TMZ pourraient rendre la tumeur plus sensible à l'immunothérapie (59). Il a été décrit une corrélation entre la perte d'expression des enzymes de réparation de l'ADN et l'efficacité de l'immunothérapie anti PD1 dans d'autres néoplasies (107). Néanmoins, dans les 2 cas présentés ci-dessus avec charges mutationnelles importantes, un seul a développé une réponse tumorale.

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour confirmer l'efficacité et l'intérêt de l'immunothérapie dans la pathologie hypophysaire et éventuellement identifier des facteurs prédictifs de réponse.

1.3.6.4. *Radiothérapie et immunothérapie*

Une étude in vivo dans le modèle murin retrouvait une augmentation de l'expression de PDL1 après irradiation des cellules tumorales en comparaison aux cellules non irradiées. L'administration concomitante d'anti PDL1 à une radiothérapie entraînait une majoration de l'immunité lymphocytaire associée à une régression tumorale (108). L'association radiothérapie et immunothérapie pourrait être intéressante mais reste à confirmer.

1.3.7. Traitements focaux

Pour les foyers métastatiques, l'ESE recommande de combiner les thérapeutiques systémiques à des traitements locorégionaux : exérèse métastatique, radiothérapie focale, radiofréquence ou encore chimio embolisation

Ces traitements peuvent être de grand secours en cas de réponse tumorale dissociée avec progression métastatique isolée et permettent ainsi de poursuivre la thérapie systémique en cours plutôt que de conclure à une inefficacité.

1.4. Objectifs du travail

L'objectif de notre étude était de :

- Décrire la population lilloise de patients présentant un adénome hypophysaire agressif ou un carcinome hypophysaire ayant été traités par du TEMOZOLOMIDE
- Décrire les protocoles thérapeutiques utilisés
- Rapporter les résultats cliniques, biologiques et radiologiques
- Rechercher des facteurs pronostiques de réponse
- Confronter nos résultats à ceux de la littérature et discuter de la place du TMZ dans le traitement des adénomes agressifs.

2. MÉTHODES ET PATIENTS

2.1. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique.

Nous avons inclus les patients, suivis au CHU de Lille, ayant reçu du TMZ lors du traitement d'un adénome hypophysaire agressif ou d'un carcinome hypophysaire.

2.2. Matériels

2.2.1. Recueil des données

Les différentes informations ont été recueillies via les dossiers médicaux papiers ou informatisés des patients. Le suivi était réalisé pour la plupart en hôpital de jour dans le service d'endocrinologie. Les patients étaient suivis en moyenne tous les 3, 6 ou 12 mois selon l'évolution tumorale.

Nous avons ainsi collecté les données épidémiologiques, radiologiques, immuno-histochimiques, la symptomatologie clinique ainsi que les marqueurs histologiques d'agressivité (ki-67, p53 et index mitotique). Les traitements associés (chirurgie, radiothérapie, traitement médical) étaient relevés.

L'évolution de la réponse biologique et tumorale (IRM hypophysaire) en parallèle des traitements était recueillie.

Nous avons repris les critères de réponse proposés dans la cohorte européenne rapportée par McCormack et al :

- Une réponse tumorale complète était définie par l'absence de reliquat tumoral,
- Une réponse partielle comme une diminution de plus de 30% du volume tumoral,
- Une stabilité comme une régression inférieure à 30% ou une progression inférieure à 10%,
- Une progression comme une croissance tumorale supérieure à 10%.
- Une réponse biologique complète comme une normalisation du taux hormonal,

- Une réponse biologique partielle comme une réduction hormonale supérieure à 20%, - Une stabilité biologique comme une diminution ou progression inférieure à 20%,
- Une progression biologique comme une majoration supérieure à 20%.

2.2.2. Méthylation de O6 méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT)

Le statut de méthylation du promoteur du gène MGMT a été mis en évidence sur de l'ADN extrait à partir de coupes de paraffines sélectionnées d'un bloc tumoral riche en cellules tumorales (kit Quiagen ADN FFPE). Pour réaliser cette analyse, une quantité d'ADN de 100ng était nécessaire.

L'ADN extrait a été traité pendant 12 à 16 heures avec un réactif de conversion : le bisulfite de sodium (kit EZ DNA méthylation). Le bisulfite convertit les cytosines non méthylées en uracile alors que les cytosines méthylées sont insensibles au traitement. Cela permet donc de distinguer les séquences méthylées des séquences non méthylées. Ensuite, l'ADN converti était analysé par PCR-pyroséquençage. La région d'intérêt du promoteur est amplifiée par PCR grâce à des amorces localisées de part et d'autre de la région d'intérêt permettant l'amplification des brins méthylés et non méthylés. L'uracile est remplacé par une thymidine alors que la cytosine méthylée est remplacée par une cytosine. Les quatre nucléotides sont ajoutés de manière séquentielle.

Cinq CpG situés sur le promoteur de MGMT dans une région proche de l'exon 1 étaient analysés et la moyenne des pourcentages de méthylation sur ces 5 CpG était ensuite calculée.

La technique de pyroséquençage a démontré sa supériorité par rapport à d'autres techniques car elle permet une meilleure reproductibilité et une meilleure sensibilité (109).

2.2.3. Expression de MutS Homolog 6 (MSH6)

Une recherche d'expression de MSH6 en immunohistochimie a été réalisée chez les trois patients ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale après exposition au TMZ. L'analyse était réalisée sur la pièce opératoire pré et post exposition au TMZ.

2.3. Patients

2.3.1. Patient #1

En septembre 2001, était découvert un macroadénome corticotrope invasif (25*23*20mm) chez une patiente de 42 ans qui présentait des céphalées, une prise pondérale associée à un diabète et une hypertension. Le cortisol libre urinaire (CLU) était augmenté à 212microg/24h (N :20-110) et l'ACTH à 115pg/ml (N<46).

En décembre 2001, une première exérèse chirurgicale partielle était réalisée confirmant le diagnostic d'adénome corticotrope (Ki-67 2%, p53 négatif, pas de mitose).

En novembre/décembre 2003, devant la persistance d'un reliquat et d'une ATCH augmentée à 150pg/ml, était réalisée une radiothérapie conformationnelle (50 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy) avec obtention d'une réponse biologique partielle et une stabilité du reliquat.

A partir de 2006, nouvelle évolutivité avec progression tumorale et biologique conduisant à la réalisation d'une deuxième chirurgie (mitoses rares) en mars 2007 suivie d'une radiochirurgie gammaknife (25 Gy).

Entre juillet 2009 et juin 2010, devant l'absence de contrôle, 10 cycles de TMZ étaient réalisés (150mg/m² lors du 1^{er} cycle puis 200mg/m² lors du 2^{ème} cycle diminué à 150mg/m² à partir du 3^{ème} cycle devant une thrombopénie de grade 2, espacement des cycles à 5 semaines à partir du 7^{ème} cycle pour thrombopénie grade 2). Une réponse tumorale était constatée dès le 3^{ème} cycle et biologique dès le 6^{ème} cycle.

En décembre 2012, soit 30 mois après arrêt du TMZ, le reliquat progressait de nouveau.

En mai 2013, le TMZ était repris pour 3 cycles (150mg/m² toutes les 5 semaines, thrombopénie de grade 3 après le 3^{ème} cycle ayant nécessité une transfusion) non efficace avec progression tumorale franche.

En octobre 2013, une 3^{ème} chirurgie était donc réalisée (marquage intense de ACTH, Ki-67 5%, p53 2%, 5 mitoses pour 10 CFG).

Entre 2014 et 2017, plusieurs traitements médicaux avaient été mis en place successivement sans efficacité : pasireotide (600micro 2/j puis 900microg 2/j) entre avril 2014 et août 2015, cabergoline (2mg/semaine) entre août 2015 et janvier 2016, hydroxyurea (1500mg/j) entre novembre 2016-février 2017.

En mars/avril 2017, elle bénéficiait de nouveau d'une radiothérapie conformationnelle multifractionnée (45Gy en 25 fractions de 1,8).

En novembre 2018, la patiente était hospitalisée pour asthénie, amaigrissement de 10 kg, mélanodermie et majoration du ptosis droit avec diplopie. L'ACTH était augmentée à 11191pg/ml contre 398pg/ml en mai 2018, sans progression de la lésion hypophysaire. La TEP ¹⁸FDG retrouvait un hypermétabolisme en regard de 3 lésions hépatiques, d'une lésion lytique occipitale et d'une lésion du corps vertébral de T2. Le scanner abdomino-pelvien confirmait la présence de 5 lésions hépatiques dont les plus volumineuses étaient mesurées à 45 et 30mm. La biopsie hépatique confirmait le diagnostic de métastase hypophysaire (Ki-67 10%, p53 7%, absence de PDL1).

En février 2019 : était notée une progression des lésions métastatiques (45 et 30mm) mais également de la lésion hypophysaire (37*32*41mm).

Après validation en RCP nationale, une immunothérapie par IPILIMUMAB (1mg/kg) et NIVOLUMAB (3mg/kg) toutes les 3 semaines était débutée pour 5 cycles.

Une diminution rapide et importante de l'ACTH était constatée dès le 1^{er} cycle (1036pg/ml contre 13 813pg/ml).

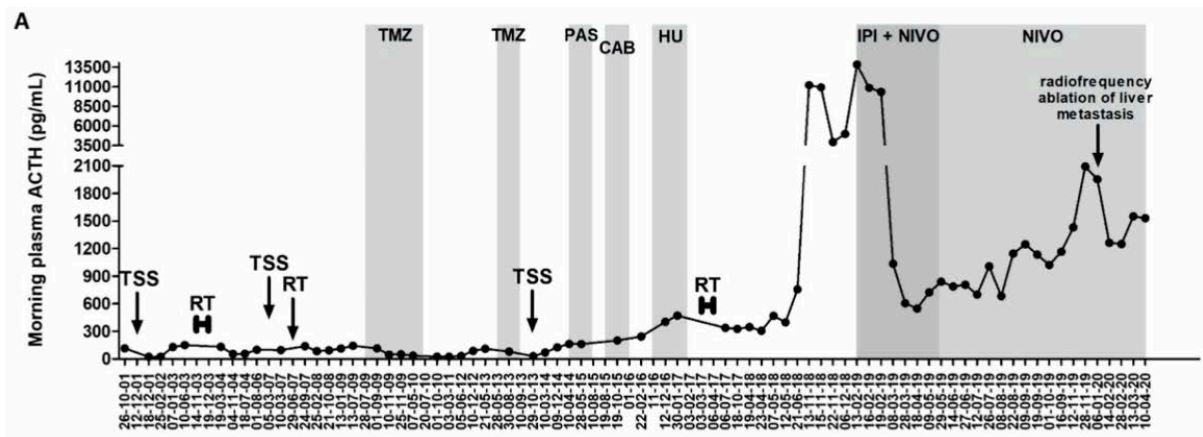
Après 3 cycles, était constatée une réponse tumorale sur la lésion hypophysaire (29*23*42mm), les lésions hépatiques pré existantes (2 cibles : 14 et 13mm),

disparition de la lésion de T2 mais était retrouvée l'apparition d'une lésion hépatique hypermétabolique de 11mm.

A partir de mai 2019, le NIVOLUMAB seul (3mg/kg/2semaines) était poursuivi. Après une stabilité initiale de l'ACTH, celle-ci se majorait de nouveau à partir du 4^{ème} cycle. Les métastases hépatiques pré existantes étaient restées stables mais la 6^{ème} lésion apparue sous NIVOLUMAB progressait (22mm en novembre 2019) conduisant à la réalisation d'un traitement par radiofréquence en février 2020. En juillet 2019, était constatée une majoration discrète de la lésion hypophysaire (29*25*45mm), confirmée en février 2020 (38*28*54mm).

La patiente décéda en avril 2020.





*Évolution du taux d'ACTH en parallèle des traitements (103)
 (Abréviations : CAB-cabergoline, HU-hydroxyurea, RT-radiothérapie, TSS-chirurgie transsphénoïdale, IPI-ipilimumab, NIVO-nivolumab, PAS-pasireotide)*

2.3.2. Patient #2

En décembre 2006, un patient de 38 ans consultait pour des céphalées d'apparition brutale associées à une baisse de l'acuité visuelle (3/10 à droite et 1/20 à gauche) et une HBT (Hémianopsie Bitemporale). L'IRM mettait en évidence une volumineuse lésion intra sellaire à développement supra sellaire comprimant le chiasma optique, invasif au niveau des deux sinus caverneux et du sinus sphénoïdal. La prolactine était augmentée à 2 246ng/mL (<22).

Un traitement par NORPROLAC 75microg/j était alors instauré en urgence permettant initialement une amélioration clinique et biologique avec à 8 jours du début traitement une AV (acuité visuelle) à 7/10 à droite et gauche et une prolactine diminuée à 989ng/ml.

Cependant, 20 jours plus tard, malgré une bonne prise du traitement, la prolactine se majorait de nouveau à 1612ng/ml et l'examen ophtalmologique s'aggravait (AV 5/10 à droite et 6/10 à gauche). L'IRM hypophysaire témoignait de l'absence de diminution de taille du macroadénome.

En janvier 2007, une exérèse chirurgicale par voie basse était réalisée (immunoréactivité faible pour la prolactine, Ki-67 13%, nombreuses mitoses). En post opératoire, la prolactine était à 1 177ng/ml et de la cabergoline était introduite, progressivement majorée jusque 1,5mg par semaine.

A 1 mois post opératoire, l'examen ophtalmologique s'était amélioré tant sur l'acuité visuelle (10/10 à gauche et 8/10 à droite) que sur le champ visuel (scotome hémianopsique temporal). La prolactine restait élevée à 1 627ng/ml et la cabergoline était majorée à 0,5mg par jour.

A 3 mois post opératoire, l'examen ophtalmologique s'aggravait de nouveau (AV 4/10 à gauche, début de pâleur papillaire gauche au fond d'œil et récurrence de l'HBT) et la prolactine était à 2 960ng/ml. L'IRM confirmait la majoration du reliquat adénomateux dans sa portion supra sellaire.

En mai 2007, une deuxième exérèse chirurgicale était donc réalisée par voie haute (marquage modéré pour la prolactine, Ki 67 12%, pas de mitose, rares foyers de nécrose).

A 1 mois post opératoire, l'IRM retrouvait un reliquat volumineux avec majoration de l'effet de masse sur le chiasma optique (48*41*44mm). L'examen ophtalmologique objectivait une AV à 1/20 à droite, 9/10 à gauche et une hémianopsie temporale droite complète avec rétrécissement de l'isoptère central en nasal.

En juin/juillet 2007, une radiothérapie multifractionnée était réalisée (54 Gy en 30 séances de 1,8 Gy). Devant les signes d'agressivité cliniques, radiologiques et anatomopathologiques, une chimiothérapie par TMZ était discutée.

Cependant, la réévaluation 2 mois après la fin de la radiothérapie retrouvait une normalisation de l'AV associée à une diminution de la prolactine à 401ng/ml. L'IRM retrouvait une légère diminution du reliquat mesuré 36*38*27mm avec apparition de remaniements nécrotiques. Ces résultats avaient conduit à ne pas proposer le TMZ à ce stade.

Par la suite, la prolactine avait progressivement diminué jusqu'à 86ng/ml sous cabergoline et le reliquat tumoral était resté stable.

En juillet 2010, la prolactine se majorait à nouveau, sous cabergoline (0,5mg/j), à 775ng/ml. L'IRM confirmait la progression du reliquat et objectivait également une évolution métastatique avec l'apparition d'une lésion du vertex cérébral fronto-pariétal droit. La cabergoline était majorée à 1mg par jour.

En septembre 2010, une exérèse de la lésion confirmait la métastase hypophysaire (partiellement immunoréactif pour la prolactine, ki-67 27%, p53% 1%, index mitotique 7/10 CFG).

Le bilan d'extension (TDM thoraco-abdomino-pelvien, TEP FDG et scintigraphie osseuse) objectivait 3 nodules pulmonaires mesurés à 10,10 et 4mm ainsi que des adénomégalies médiastino-hilaires.

Devant l'évolution métastatique, une chimiothérapie par TMZ était débutée et 18 cycles étaient réalisés entre octobre 2010 et février 2012.

Après 3 cycles de TMZ : la prolactine était à 42ng/ml contre 378ng/ml en pré TMZ, le reliquat hypophysaire était stable. Le scanner thoracique retrouvait une diminution en taille des adénomégalies, avec disparition d'un micronodule de 4mm, diminution d'un nodule de 10 à 8mm avec stabilité du troisième.

Ces 18 cycles de TMZ avaient permis l'obtention d'une diminution de la prolactine jusque 30ng/ml, d'une stabilité de la lésion hypophysaire et d'une réponse pulmonaire quasi-totale avec la persistance d'un nodule unique de 4mm.

Le patient avait présenté comme effets secondaires une asthénie de grade 1 et des nausées de grade 1.

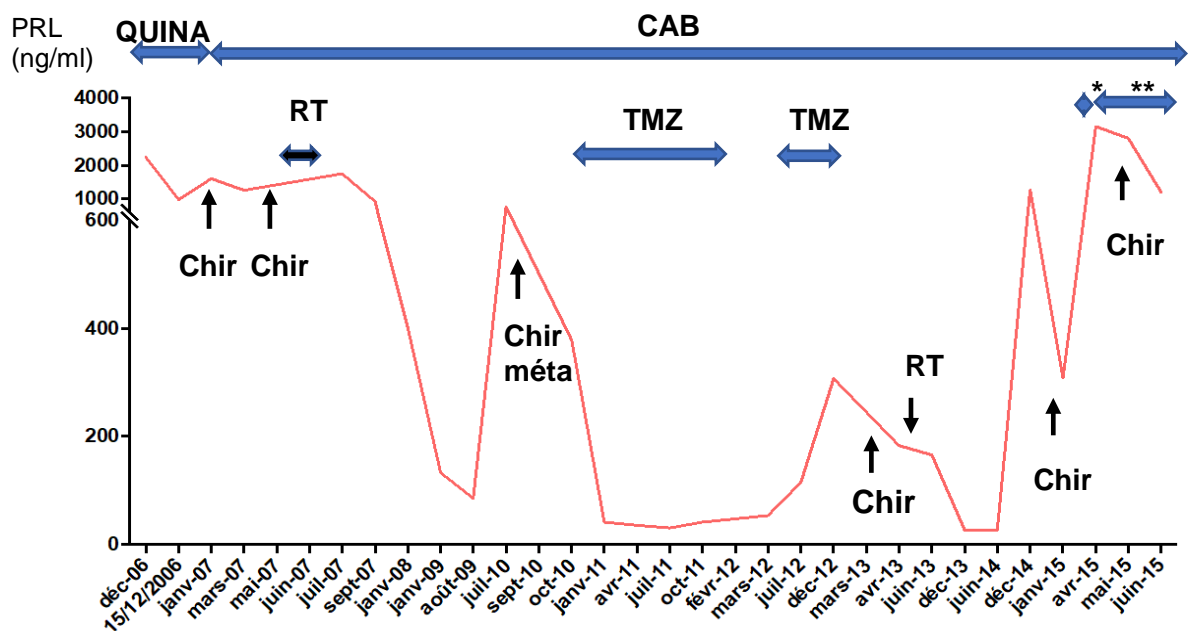
Cependant, en juin 2012, 4 mois après arrêt du TMZ, le patient présentait de nouveau une progression tumorale hypophysaire ainsi que biologique avec une prolactine à 115ng/ml. Le TMZ était repris sans efficacité avec progression biologique et tumorale après 4 cycles, confirmé après 6 cycles conduisant à l'arrêt du TMZ.

En mars 2013, une 4^e chirurgie était réalisée (marquage intense pour la prolactine, ki-67 30%, p53 entre 5-10%, plusieurs mitoses) suivie d'une radiothérapie cyberknife multifractionnée de la lésion hypophysaire (36 Gy en 9 fractions de 4 Gy).

En décembre 2014, le patient présentait une diplopie associée à des douleurs rétro oculaires gauches confirmant la progression tumorale et conduisant à la réalisation d'une 5^{ème} puis d'une 6^{ème} chirurgie en janvier et mai 2015 (ki-67 30%, p53 7%, 7 mitoses CFG). Une analyse de biologie moléculaire avait été réalisée retrouvant une absence de mutation d'EGFR ou de BRAF, absence de réarrangement ou d'amplification d'ALK et absence de surexpression d'HER2. Un traitement par

LAPATINIB puis CRIZOTINIB a été mis en place sans effet. La masse tumorale hypophysaire avait continué sa progression rapide avec extension jusqu'au sein des fosses nasales.

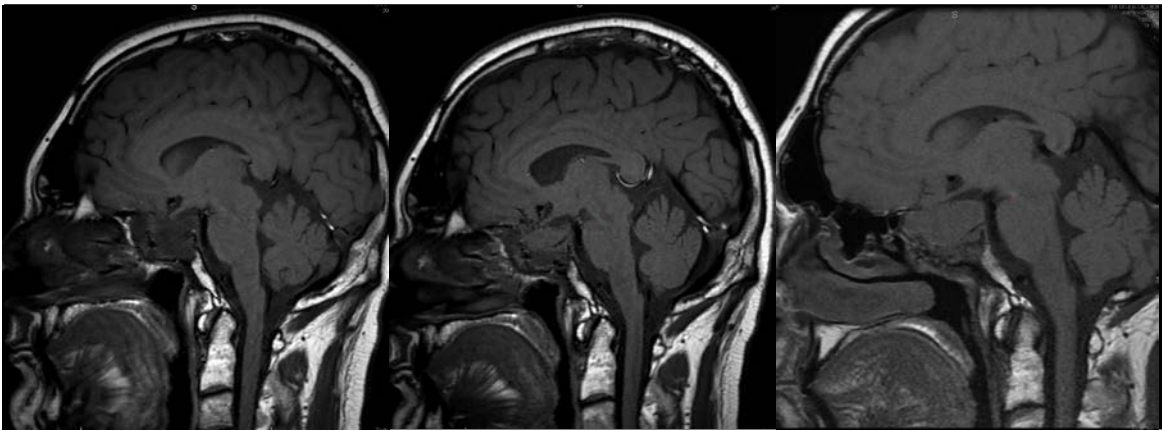
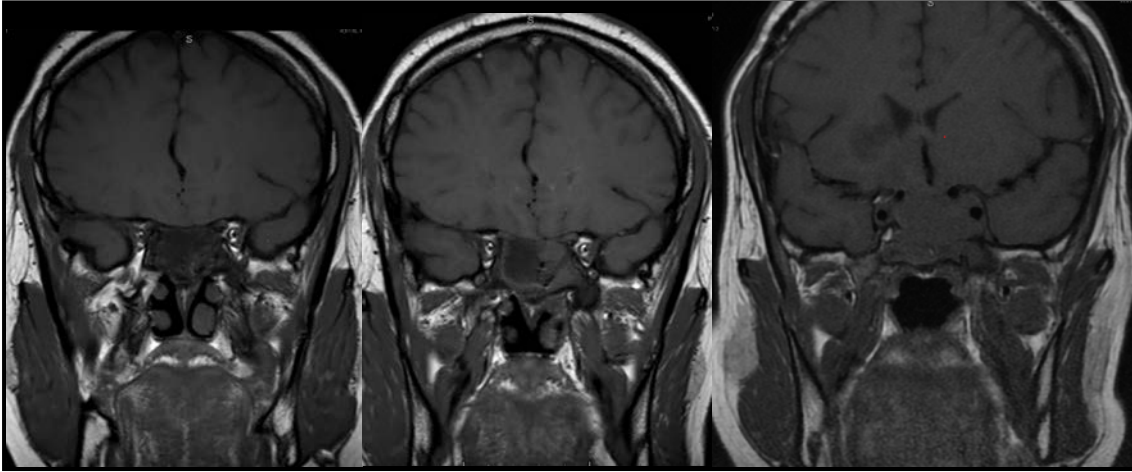
Le patient décéda en octobre 2015 à l'âge de 47 ans soit 9 ans après la découverte de la pathologie hypophysaire et 5 ans après l'apparition de métastases.



Évolution de la prolactine en parallèle des traitements

(Abréviations : Chir-chirurgie, méta-métastase, RT-radiothérapie, QUINA-quinagolide)

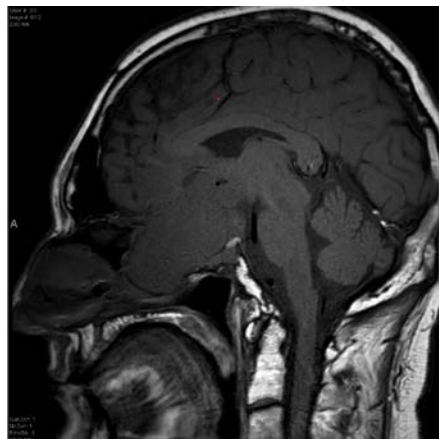
*Lapatinib, **Crizotinib



Jun 2012 : Avant le 2^{ème}
traitement par TMZ

Décembre 2012 : Après
4 cycles

Mars 2013 : Après 6
cycles



Mars 2020 : 6 mois avant le
décès

2.3.3. Patient #3

En octobre 1999, était découvert chez un patient de 17 ans, un macroprolactinome révélé par une gynécomastie, une galactorrhée, des céphalées et une HBT. L'IRM objectivait une volumineuse lésion intra sellaire à extension supra sellaire, invasive vers le sinus caverneux gauche. La prolactine était augmentée à 760ng/ml (N<22). Un traitement par quinagolide à 150microg par jour puis cabergoline à 2mg/semaine avait permis l'amélioration du champ visuel mais sans diminution tumorale témoignant d'une résistance aux agonistes dopaminergiques.

En novembre 2000, une première exérèse chirurgicale par voie basse était réalisée avec une prolactine post opératoire à 38ng/ml.

En mars 2002, il bénéficiait d'une radiochirurgie gamma-knife (25 Gy) devant la persistance d'un reliquat au sein du sinus caverneux gauche.

Après une normalisation initiale de la prolactine, celle-ci s'était secondairement élevée progressivement à partir d'octobre 2006 malgré la majoration de la cabergoline jusqu'à 1mg par jour.

En octobre 2008, dans un contexte d'arrêt de la CABERGOLINE par le patient, il avait présenté une baisse de l'acuité visuelle gauche à 6/10 révélant une récurrence tumorale avec envahissement du sinus caverneux gauche et compression des voies optiques. La prolactine était à 118ng/ml. La reprise du traitement avait permis une amélioration de l'acuité visuelle gauche à 9/10 et une diminution de la PRL à 87ng/ml en 1 mois. Néanmoins, le suivi retrouvait une discrète majoration du reliquat avec absence de contrôle biologique.

En mars 2009, une 2^{ème} chirurgie était réalisée par voie basse (anatomopathologie non réalisable), puis une 3^{ème} en septembre 2010 par voie haute, compte tenu de la persistance d'un effet de masse sur le chiasma optique, permettant une exérèse incomplète (immunoréactivité faible pour la prolactine, ki-67 25%, p53 20%).

Devant les signes d'agressivité cliniques et anatomopathologiques, un bilan d'extension (TDM TAP, TEP ¹⁸FDG, scintigraphie osseuse) était réalisé et ne retrouvait pas de lésions secondaires (deux micronodules pulmonaires inférieurs à 5

mm non significatif). L'indication d'un traitement par TMZ était retenue. La prolactine avant TMZ était à 63ng/ml.

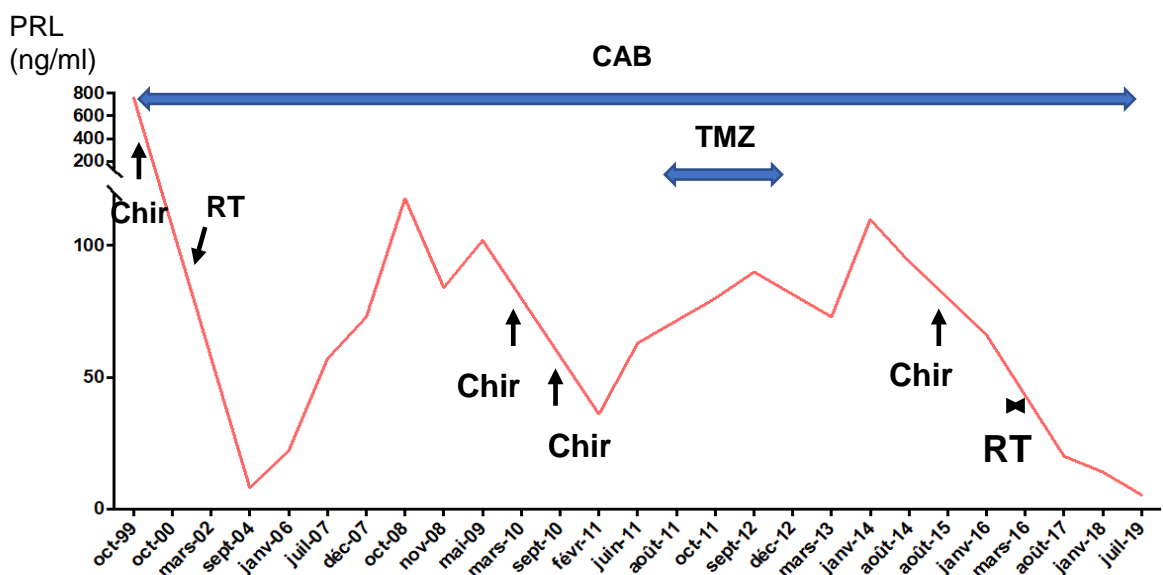
De août 2011 à janvier 2013, le patient recevait 12 cycles de TMZ (150mg/m² lors du premier cycle puis 200mg/m², asthénie de grade 1).

Le traitement avait permis l'obtention d'une stabilité tumorale et biologique.

En août 2015, trente-deux mois après l'arrêt du TMZ, on assistait de nouveau à une progression tumorale révélée par une HBT, sans lésions secondaires à distance. Une 3^{ème} exérèse chirurgicale par voie basse était donc réalisée en aout 2015 suivie en mars/avril 2016 d'une radiothérapie conformationnelle (45 Gy en 25 fractions de 1,8 Gy). La prolactine post opératoire était à 45ng/ml et le champ visuel s'était amélioré. Par la suite, la prolactine s'était progressivement améliorée avec une normalisation à partir d'août 2017.

En juillet 2019, l'IRM retrouvait une stabilité du reliquat intra sellaire gauche au contact des voies optiques, envahissant le sinus caverneux gauche et la prolactine était normale sous 1mg de CABERGOLINE.

En février 2021, la prolactine était normale sous CABERGOLINE 1mg par jour. L'examen ophtalmologique retrouvait une AV à 12/10^e et une quadransopie supérotemporale gauche. L'IRM montrait une stabilité du reliquat intra sellaire gauche.



Évolution de la prolactine en parallèle des traitements
(Abréviations : Chir-chirurgie, Cab-cabergoline, RT-radiothérapie)

2.3.4. Patient #4

En janvier 2013, une patiente de 61 ans, aux antécédents de néoplasie mammaire opérée en 2012, présentait des troubles de la marche sévères avec chutes itératives nécessitant un déplacement en fauteuil roulant. Elle se plaignait également d'une diplopie binoculaire avec baisse de l'acuité visuelle droite et d'une hypoacousie droite.

En février 2013, était réalisé un scanner cérébral objectivant une volumineuse masse centrée sur le sinus caverneux droit partiellement nécrotique, mesurée à 40*60*40mm avec extension au sinus sphénoïdal droit, aux cellules ethmoïdales postérieures avec lyse osseuse de leur paroi latérale, au canal optique, à la fissure orbitaire supérieure droite avec lyse du processus clinoidien antérieur et à la partie supérieure de l'orbite avec refoulement des muscles orbitaires. La masse refoulait également le tronc cérébral et le 4^{ème} ventricule responsable d'une dilatation tri ventriculaire sus-jacente. La patiente était reçue par nos confrères ORL et une métastase de son cancer du sein était suspectée. Le bilan d'extension (TDM TAP, TEP ¹⁸FDG) retrouvait 3 micronodules pulmonaires (6, 4, 4mm) sans hyper métabolisme suspect. Devant l'antécédent néoplasique, une métastase de son cancer du sein était suspectée et une biopsie de la masse avait été réalisée, se compliquant d'un saignement abondant de 1 500ml. L'anatomopathologie concluait en un adénome hypophysaire immunoréactif pour la prolactine avec un KI-67 élevé à 23% et un marquage de p53 à 1%. La PRL était à 14 810ng/ml (N<22).

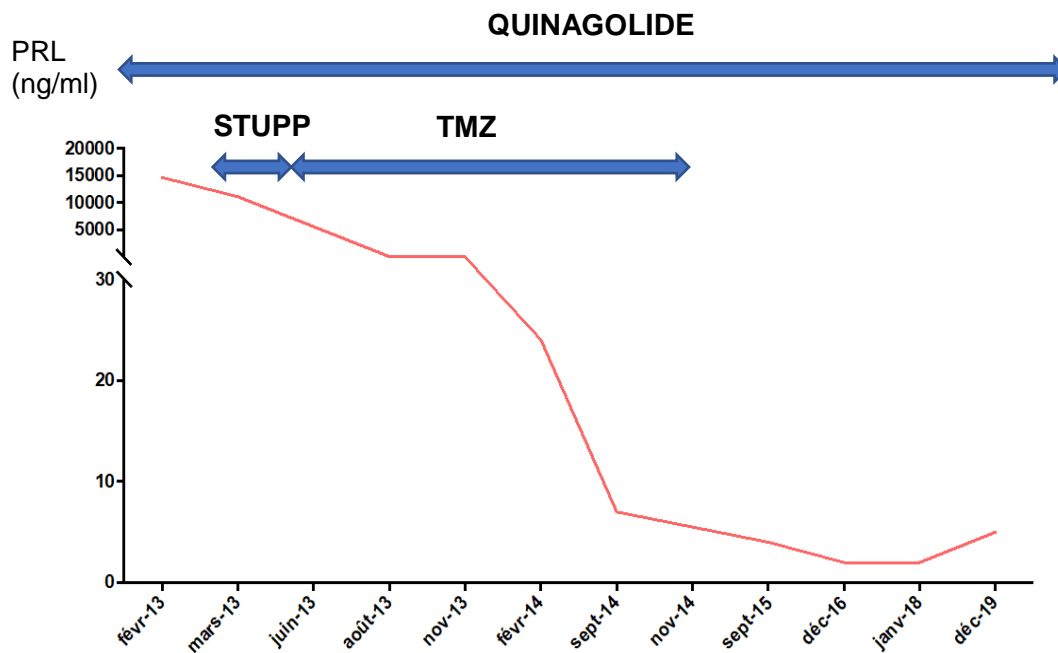
Un traitement par QUINAGOLIDE à 75microg/j puis 150microg/j était introduit en urgence, avec diminution modérée du taux de prolactine mais sans efficacité sur le volume tumoral avec effet de masse sur le tronc cérébral responsable d'un début d'hydrocéphalie.

Compte tenu des complications hémorragiques au décours de la biopsie et de l'invasivité de la tumeur, il n'était pas retenu d'indication à un geste chirurgical.

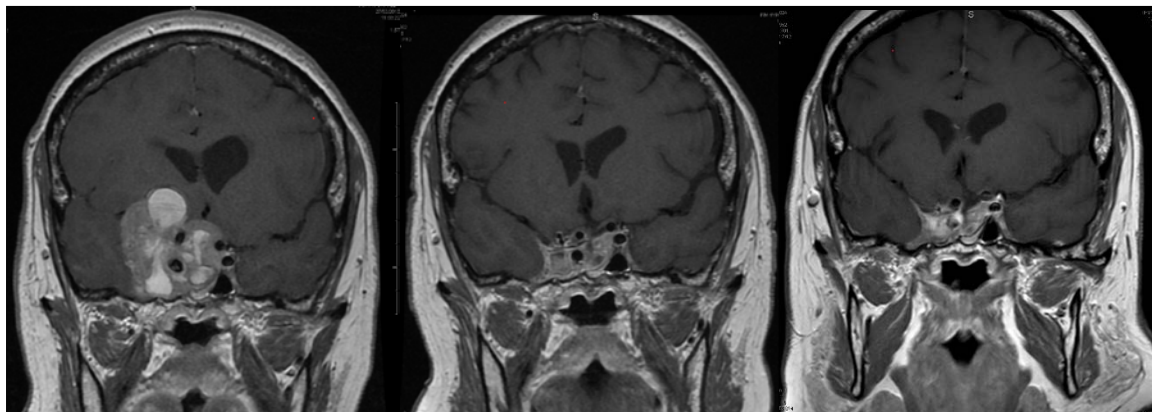
En avril 2013, une radio-chimiothérapie concomitante était débutée dans le cadre du protocole STUPP (54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy + TMZ 75mg/m²). Puis, à partir de juin 2013, était poursuivi le TMZ seul jusque novembre 2014 avec 18 cycles réalisés (150mg/m² pour le 1^{er} cycle puis 200mg/m²). Le traitement par quinagolide était poursuivi à 75microg/j.

Après la radio-chimiothérapie et 2 cycles de TMZ, on assistait à une réponse biologique marquée avec une prolactine à 87ng/ml contre 11 130ng/ml avant radio-chimiothérapie et à une réponse tumorale avec une régression tumorale supérieure à 50%. A partir du 8^{ème} cycle, le taux de prolactine était normal et le reliquat stable.

Lors de la dernière évaluation en décembre 2019, soit 5 ans après l'arrêt du TMZ, la lésion hypophysaire était inchangée et la prolactine normale sous quinagolide 75microg/j. La patiente ne s'est pas présentée à ses derniers rendez-vous de suivi. La patiente avait présenté comme seul effet secondaire du TMZ une réaction allergique de type urticaire après la 7^{ème} cure d'évolution favorable sous antihistaminiques.



Évolution de la prolactine (PRL) en parallèle des traitements



Février 2013 : Avant TMZ

Juillet 2013 : Après 3 cycles de TMZ

Décembre 2015 : 3 mois après arrêt du TMZ

2.3.5. Patient #5

En septembre 2008, était découvert chez un patient de 26 ans une volumineuse masse supérieure à 40mm, intra sellaire à extension supra et infra sellaire venant au contact du tronc cérébral et basilaire, envahissant les cellules éthmoïdales postérieures, les grandes et petites ailes sphénoïdales. Celle-ci avait été révélée par une obstruction nasale qui évoluait depuis 6 mois associée à une baisse de l'acuité visuelle gauche à 1/10 et une HBT. Devant une suspicion de chordome, une biopsie avait été réalisée par nos confrères ORL, en faveur d'un macroprolactinome, diagnostic confirmé par le taux de prolactine très élevée à 17 000ng/ml (N<22).

Un traitement par QUINAGOLIDE (non toléré) puis CABERGOLINE (0,25mg 1j/2) était instauré en urgence. Après une semaine de traitement, l'examen ophtalmologique s'était amélioré avec une normalisation de l'AV et une diminution de la prolactine à 13720ng/ml. A 1 mois de traitement, la prolactine était à 16 000ng/ml, l'AC à 10/10^e mais le volume tumoral était resté stable. La CABERGOLINE avait alors été majorée progressivement jusqu'à 0,75mg/j permettant une diminution des taux de prolactine jusqu'au minimum de 448ng/ml en juin 2009, une normalisation du CV et une diminution du volume de la lésion hypophysaire avec apparition de remaniements nécrotico-hémorragiques.

En octobre 2009, le bilan retrouvait une réascension des taux de prolactine (5840ng/ml), une dégradation du CV avec augmentation du volume de la lésion

hypophysaire conduisant à une 1^{ère} exérèse chirurgicale partielle par voie trans-sphénoïdale (Ki-67 5-6%, p53 négatif, 12/10 mitoses par CFG) suivie d'une 2^{ème} intervention par voie haute en janvier 2010 du fait d'un volumineux reliquat menaçant les voies optiques (immunoréactivité faible pour la prolactine, Ki-67 5-6%, p53 négatif, index mitotique 12/10 CFG). En post opératoire, la prolactine restait élevée à 4025 ng/ml.

En avril/mai 2010, une radiothérapie conformationnelle multi fractionnée était réalisée (54 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy).

La surveillance réalisée au décours montrait une diminution progressive des taux de prolactine (721ng/ml en août 2010, 63ng/ml en juillet 2014). Le reliquat tumoral était resté stable sous CABERGOLINE 1,5cp/jour.

En janvier 2015, la prolactine s'était majorée à 196ng/ml sans modification du reliquat hypophysaire mais avec apparition d'une lésion temporale droite. Une exérèse complète de celle-ci confirmait le diagnostic de métastase hypophysaire avec une immunoréactivité forte pour la prolactine (ki-67 20%, p53 2%, mitoses très rares). Une radiothérapie était réalisée sur la zone opérée devant la suspicion d'invasion osseuse (50,4 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy).

Le bilan d'extension ne retrouvait pas d'autres lésions secondaires.

Devant l'évolution métastatique, était décidée la mise en place d'une chimiothérapie par TMZ. La prolactine pré TMZ était à 91ng/ml.

Entre juillet 2015 et juin 2016, 12 cures étaient réalisées (150mg/m² lors du 1^{er} cycle puis 200mg/m², diminué à 150mg/m à partir du 8^{ème} cycle devant une leuconeutropénie et lymphopénie).

La 1^{ère} évaluation, après 3 cycles, retrouvait une prolactine à 26ng/ml associée à une stabilité de la lésion hypophysaire.

En aout 2017, soit 14 mois après l'arrêt du TMZ, la prolactine s'élevait de nouveau à 63ng/ml sans progression du reliquat hypophysaire. La TEP ¹⁸FDG retrouvait un hypermétabolisme occipital gauche (SUVmax 6,1) sans lésion objectivée initialement. Secondairement, était apparue une lésion au scanner évolutive (30mm en juin 2018) avec majoration de la fixation (SUVmax 15,2), parallèlement à l'augmentation de la

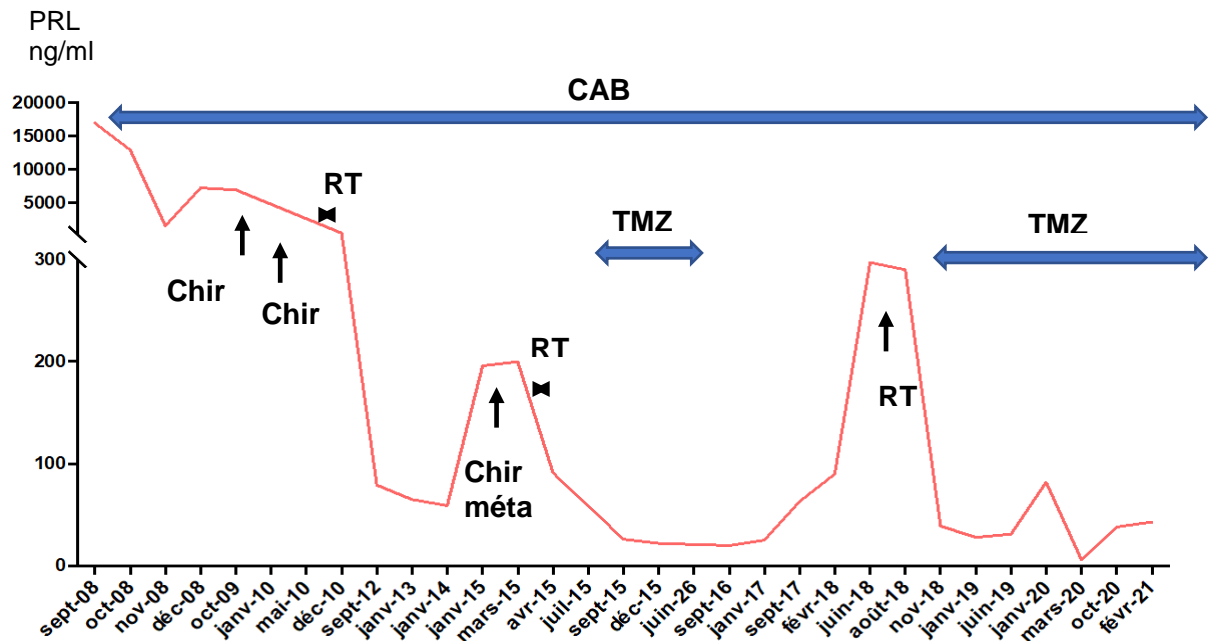
prolactine à 297ng/ml conduisant à la réalisation d'une radiothérapie cyberknife en août 2018 (36 Gy en 12 fractions de 3 gy).

En octobre 2018, le TMZ était repris à la dose de 150mg/m².

En mars 2020, après 19 cycles de TMZ, était constatée une progression d'une lésion occipitale droite mesurée à 35mm de plus grand axe (infra-centimétrique en août 2018) avant la reprise du TMZ. Par ailleurs, la TEP ¹⁸FDG retrouvait en regard l'apparition d'un hypermétabolisme (SUV max 10) et la TEP ⁶⁸GA-DOTATOC montrait une faible hyperfixation occipitale droite (SUV max 2,7). Un traitement par PASIREOTIDE était alors mis en place en janvier 2021.

En février 2021, après 29 cures de TMZ et une injection de PASIREOTIDE, la prolactine était stable à 38ng/ml mais la TEP ¹⁸FDG retrouvait une majoration de la fixation occipitale droite. Par ailleurs, était décrit un hypermétabolisme en regard des tissus mous en avant du massif latéral droit de la vertèbre C1 ainsi qu'un hypermétabolisme modéré intramédullaire en regard de la vertèbre T7 non spécifique. En avril 2021 : L'IRM du rachis mettait en évidence des lésions osseuses avec prise de contraste hétérogène de la région sphéno-occipitale droite. L'IRM encéphalique montrait une majoration de la lésion occipitale droite (25mm contre 22mm) avec suspicion d'envahissement tumoral du sinus veineux sigmoïde et du golfe jugulaire droits, apparition de deux ganglions rétro pharyngés para-médian droit à hauteur du corps vertébral de C1 (5mm) et gauche à hauteur du corps vertébral de C2

Le dossier a été présenté en RCP nationale, une radiothérapie a été retenue en 1^{ère} intention et en cas d'impossibilité d'associer du BEVACIZUMAB au TMZ.



Évolution de la prolactine en parallèle des différents traitements
(Abréviations : CAB-cabergoline, Chir-chirurgie, méta-métastase, RT-radiothérapie)

2.3.6. Patient #6

En juillet 2010, une acromégalie était diagnostiquée chez une patiente de 62 ans révélée par une paralysie du III gauche. L'IRM retrouvait une volumineuse masse avec extension supra sellaire, invasion du sinus caverneux gauche, du sinus sphénoïdal et effet de masse sur le lobe temporal gauche. L'IGF1 initiale était à 734ng/ml (N<204). Un traitement par analogues de la somatostatine de 1^{ère} génération (LANREOTIDE 120mg tous les 28 jours) avait alors été mis en place peu efficace sur l'hypersécrétion somatotrope.

Une exérèse chirurgicale en 2 temps avait alors été réalisée avec une première exérèse par voie trans-sphénoïdale en mars 2011 (marquage 5-10% pour la GH, Ki 67 8%, p53 2%) puis une 2^{ème} par voie ptériale en juin 2011 (marquage 2 à 20% pour la GH, Ki 67 3-8%, p53 2%).

En avril 2011, l'IGF1 était à 946ng/ml et une radiothérapie conformationnelle multi fractionnée était réalisée (60 Gy en 30 séances de 2 Gy).

Entre décembre 2011 et juin 2012, devant l'absence de contrôle biologique, un traitement par CABERGOLINE était associé, sans efficacité.

En janvier 2013, du PEGVISOMANT était débuté, progressivement majoré jusqu'à 25mg/jour permettant l'obtention d'une normalisation de l'IgF1 en février 2015.

En juin 2017, alors que le volume tumoral était resté stable depuis avril 2011, l'IRM retrouvait une progression du reliquat au niveau supra sellaire et de l'invasion des sinus caverneux. En octobre 2017, la progression se poursuivait, responsable d'un effet de masse sur le chiasma optique et le 3^{ème} ventricule. L'examen ophtalmologique objectivait une paralysie partielle du III gauche.

En novembre 2017, une 3^{ème} chirurgie était réalisée (marquage faible et hétérogène pour la GH, Ki 67 10%, p53 2%). En post opératoire, le LANREOTIDE était remplacé par du PASIREOTIDE (60mg tous les 28 jours).

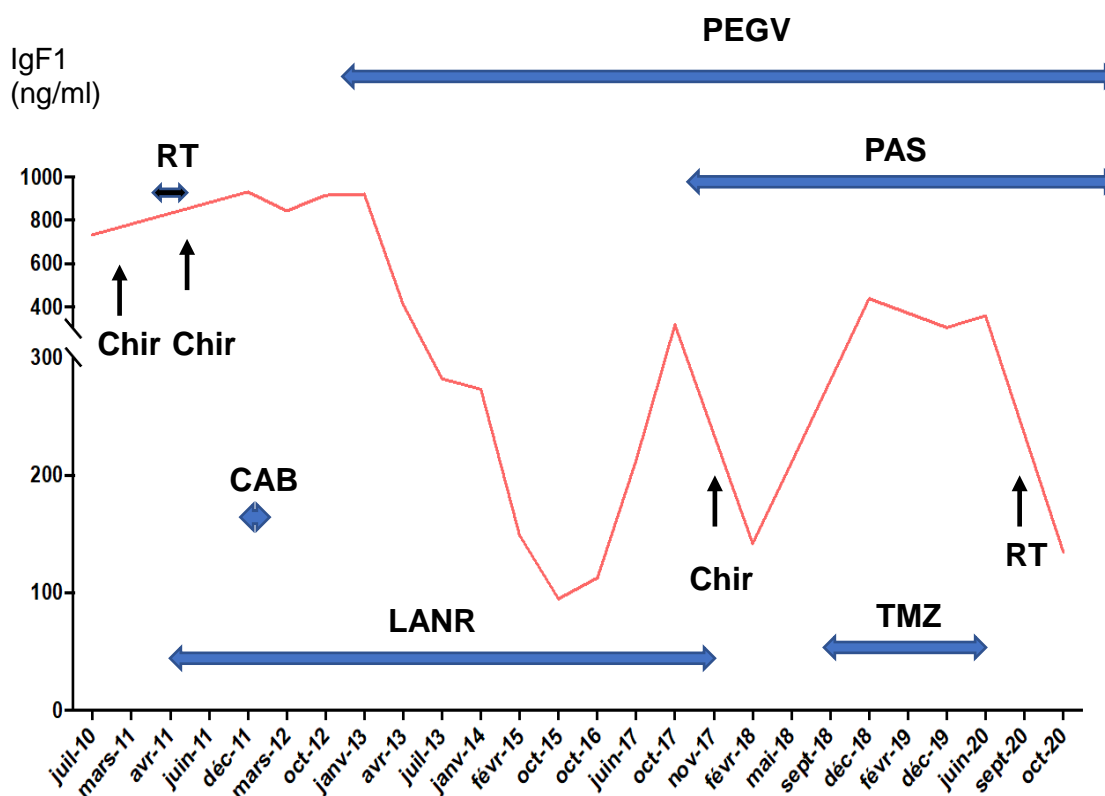
En mai 2018, apparaissait de nouveau une progression tumorale du reliquat dans sa portion supra sellaire et une chimiothérapie par TMZ était retenue. Celle-ci était débutée en septembre 2018 (150mg/m² lors du 1^{er} cycle puis 200mg/m² puis diminuée à 150mg/m² à partir du 4^{ème} cycle devant une thrombopénie de grade 3).

La première évaluation à 3 cures retrouvait une majoration de l'IgF1 (438ng/ml contre 211ng/ml en pré TMZ) et une discrète majoration tumorale en comparaison à l'IRM réalisée 4 mois avant l'initiation du TMZ. Le TMZ avait été continué et avait permis l'obtention d'une stabilité tumorale et biologique jusque juin 2020, soit pendant 18 mois.

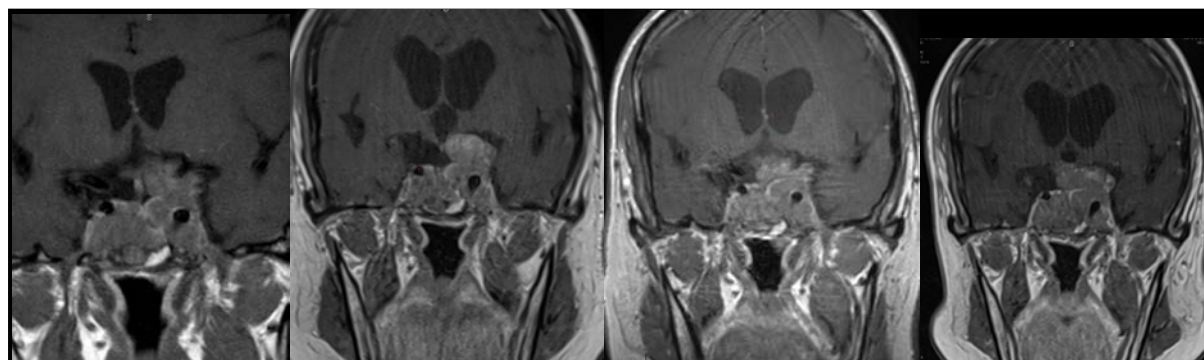
Après 22 cures, la patiente avait présenté un échappement au TMZ avec progression biologique et tumorale et le TMZ était arrêté. La patiente avait présenté pour seul effet secondaire du TMZ une thrombopénie de grade 2 après la 3^{ème} cure ayant conduit à la diminution du TMZ à 150mg/m².

En septembre 2020, une radiothérapie cyberknife était réalisée (25 Gy en 5 fractions de 5 Gy).

Moins d'un mois après la radiothérapie, la patiente avait présenté une hydrocéphalie tri-ventriculaire ayant nécessité la réalisation d'une dérivation ventriculaire. L'igf1 était diminuée à 135ng/ml.



Évolution de l'IgF1 en parallèle des traitements
(Abréviations : CAB-cabergoline, Chir-chirurgie, LANR-lanréotide, PAS-pasiréotide, PEGV-pegvisomant, RT-radiothérapie)



Mai 2018 :
Avant TMZ

Décembre 2018 :
Evaluation après
3 cycles

Septembre 2019 :
Après 12 cycles

Juin 2020 :
Echappement

2.3.7. Patient #7

En novembre 2018, une patiente de 57 ans était hospitalisée en urgence pour confusion aiguë sur hyponatrémie sévère dans un contexte d'altération de l'état général évoluant depuis 3 mois révélant une insuffisance corticotrope. L'IRM hypophysaire retrouvait une volumineuse lésion intrasellaire mesurée à 29*40*36 mm avec extension suprasellaire refoulant les voies optiques, invasion des deux sinus caverneux, s'étendant au récessus infundibulaire du V3, en temporal gauche et rétroclivale avec effet de masse sur le tronc cérébral et venant au contact du tronc basilaire. Cette masse était responsable d'une baisse de l'acuité visuelle (5/10 à droite et 6/10 à gauche) avec hémianopsie bitemporale et parésie du III. La PRL était à 1045ng/ml (N<22).

Un traitement par BROMOCRIPTINE était donc instauré en urgence, majoré progressivement jusqu'à 3,75mg matin et soir.

A 9 jours de traitement, l'examen ophtalmologique s'était amélioré (AV 8/10 à droite et 10/10 à gauche) et la prolactine avait diminué à 403ng/ml.

A 1 mois de traitement, la patiente était de nouveau hospitalisée pour convulsions sur hyponatrémie sévère. La prolactine était à 122ng/ml. Cependant, l'IRM objectivait une progression tumorale dans sa partie supra sellaire et caverneuse gauche avec remaniement nécortico-hémorragique.

En novembre 2019, une exérèse chirurgicale par voie basse était réalisée (adénome à prolactine, Ki 67 80%, index mitotique à 23 mitoses pour 10 champs, pit1 +). Compte tenu des données anatomopathologiques, des explorations complémentaires (TEP-scan et TDM TAP) étaient réalisées permettant d'éliminer des lésions secondaires.

En post opératoire, la PRL restait élevée à 437ng/ml et il persistait un volumineux reliquat de 46*52*33mm mais l'examen ophtalmologique s'était amélioré avec persistance d'une hémianopsie latérale homonyme inférieure droite et d'une atteinte du III gauche extrinsèque.

En mars/avril 2019, la patiente bénéficiait d'une radiothérapie conformationnelle multi fractionnée (54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy). En parallèle, la BROMOCRIPTINE était majorée progressivement jusqu'à 15mg/jour.

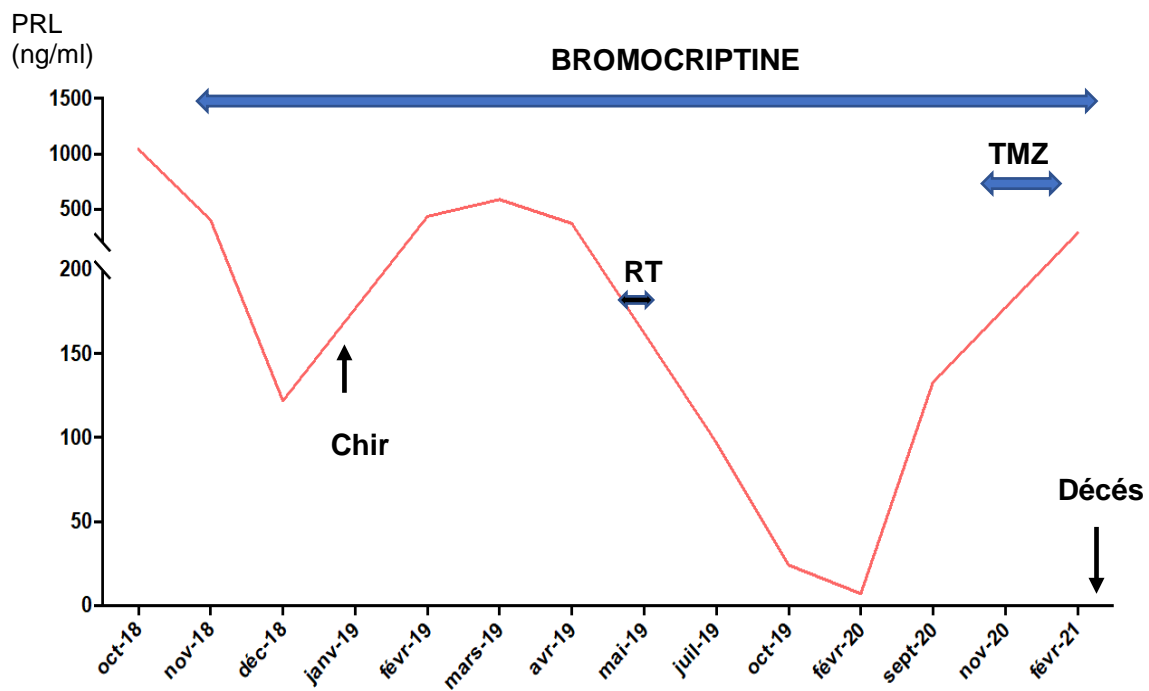
L'évolution des taux de prolactine témoignait d'une diminution progressive des valeurs (588ng/ml en mars 2019, 97ng/ml en juillet 2019) avec sur l'IRM de juillet 2019 une diminution de la taille de la lésion (32*42*23mm) avec diminution de l'effet de masse sur le chiasma optique, le lobe temporal gauche et sur la protubérance et remaniement de la portion temporale gauche.

En février 2020, la prolactine était normale à 6,6ng/ml et le reliquat était mesuré à 35*18*21mm.

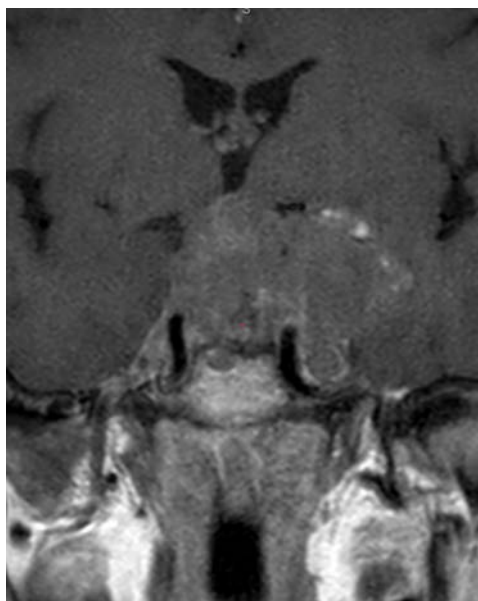
En juin 2020, alors que la prolactine restait stable à 8,5ng/ml, était constatée l'augmentation de la portion intra-caverneuse du reliquat.

En septembre 2020, la prolactine était augmentée à 133ng/ml et l'augmentation de la taille de la lésion hypophysaire était confirmée à l'IRM (28*23*19mm) notamment dans sa partie supra sellaire gauche venant au contact du chiasma, des nerfs optiques, du tronc basilaire. L'examen ophtalmologique n'était pas modifié. Une TEP FDG était réalisée en novembre 2020 montrant l'absence de lésions secondaires.

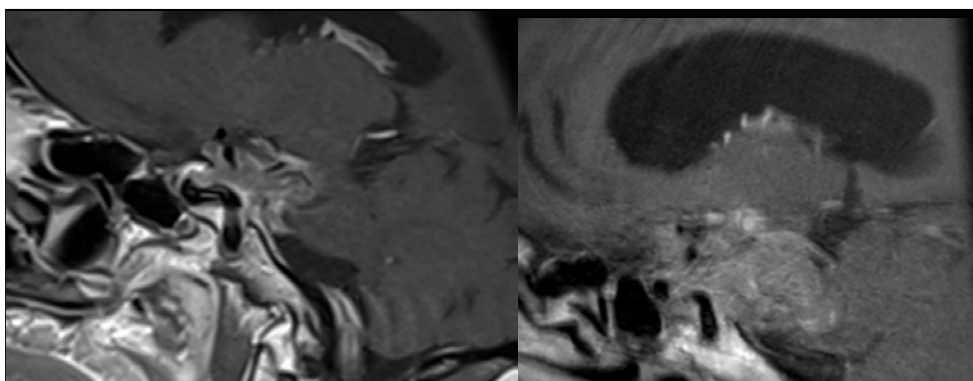
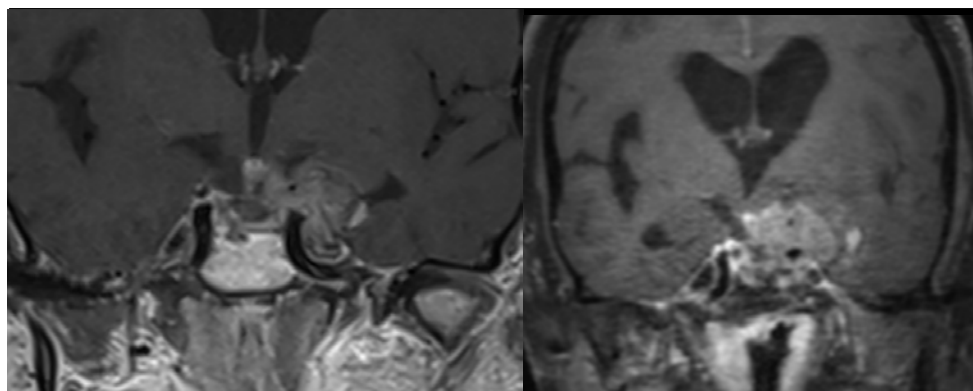
En novembre 2020, un traitement par TMZ était débuté. Trois cycles ont été réalisés, bien tolérés (150mg/m² puis 200mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours). La patiente a malheureusement présenté la réapparition de céphalées après le troisième cycle avec ptosis gauche complet (paralysie complète du III gauche) et chute de l'AV à 0,5 dixième. La prolactine était à 285ng/ml. L'IRM retrouvait une franche majoration du volume tumoral mesuré à 39*33*24mm responsable d'un effet de masse sur le 3^e ventricule avec hydrocéphalie mais également une extension infra sellaire avec effet de masse sur le mésencéphale, le pédoncule cérébelleux supérieur gauche et le pont avec remaniement hémorragique étendu au sein du tronc cérébral. La patiente avait bénéficié en urgence d'une dérivation ventriculaire le 26/02/21. Quelques jours plus tard, elle avait présenté des troubles de la conscience secondaire à un saignement intra tumoral avec saignement intra ventriculaire ayant conduit à son décès en mars 2021.



*Évolution du taux de prolactine en parallèle des traitements
(Abréviations : Chir-chirurgie, RT-radiothérapie, PRL-prolactine)*



Décembre 2018 : Au diagnostic



*Septembre 2020:
Avant TMZ*

*Février 2021:
Après 3 cycles*

2.3.8. Patient #8

En octobre 2018, lors d'un bilan étiologique pour découverte d'un diabète, une acromégalie était diagnostiquée chez une patiente de 57 ans. L'IGF1 initiale était à 801 ng/mL (<204). Un traitement par LANREOTIDE 120mg tous les 28 jours était mis en place permettant une diminution minimale de l'IgF1 jusqu'à 599ng/ml en mai 2019 puis échappement avec majoration à 843ng/ml en août 2019 ayant conduit à l'arrêt du traitement. L'examen ophtalmologique réalisé en février 2019 retrouvait une AV 4/10^e à gauche avec amblyopie.

En décembre 2019, la patiente avait présenté des troubles ophtalmologiques à type de diplopie et ptosis droit en rapport avec une atteinte intrinsèque et extrinsèque du III. Une IRM réalisée en urgence révélait une importante majoration du reliquat tumoral mesuré à 22*38*25mm avec extension supra sellaire au contact du chiasma optique, aux deux sinus caverneux, au sinus sphénoïdal et à la citerne opto-chiasmatique.

L'IGF1 était à 640ng/ml et les GH très élevées entre 144 et 181ng/ml avec une moyenne à 166,5ng/ml.

Un traitement par analogue retard de la somatostatine de 2^{ème} génération, PASIREOTIDE 60mg tous les 28 jours était mis en place sans amélioration biologique (IgF1 à 761ng/ml et 856ng/ml à respectivement 1 et 2 mois de traitement).

En mars 2020, une exérèse chirurgicale partielle par voie basse était réalisée (marquage 100% pour la GH, Ki 67 30%, p53 30% et index mitotique à 4/10, PIT1 +).

En post opératoire, l'IGF1 était toujours élevée à 604 ng/ml. L'imagerie confirmait la diminution de l'effet de masse sur le chiasma optique avec toutefois la persistance d'un volumineux reliquat invasif mesuré à 46*35*22mm.

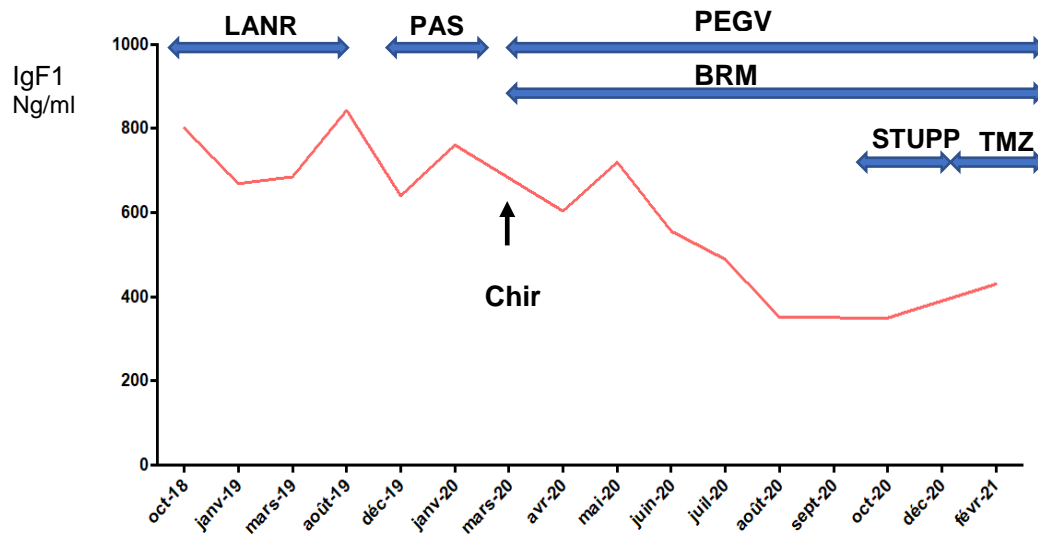
Un traitement par PEGVISOMANT en association avec de la BROMOCRIPTINE était introduit, et majoré progressivement.

En juillet 2020, à 4 mois de la prise en charge chirurgicale, le scanner (IRM impossible en raison d'un défibrillateur) retrouvait une petite progression du reliquat dans sa portion intra et supra sellaire sans anomalie ophtalmologique. L'IgF1 était à 351ng/ml. La BROMOCRIPTINE avait alors été augmentée à 15mg/j et le PEGVISOMANT à 35mg/jour.

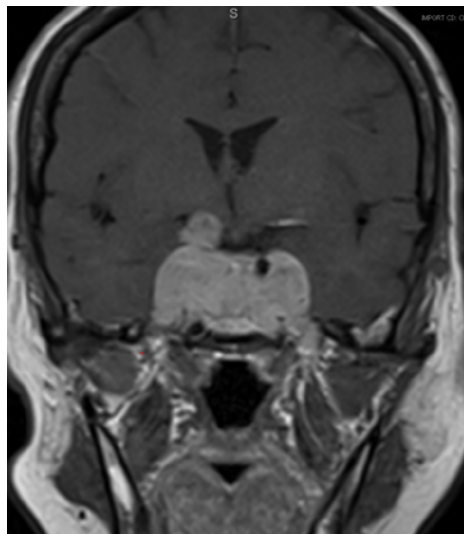
En août 2020, la patiente avait présenté des céphalées hyperalgiques révélant une progression tumorale rapide.

En septembre 2020, une radio-chimiothérapie dans le cadre du protocole STUPP était mise en place (54 Gy en 30 fractions de 1,8Gy et TMZ 75mg/m² par jour) suivie par du TMZ seul à compter de décembre 2020 (150mg/m² au 1^{er} cycle puis 200mg/m²).

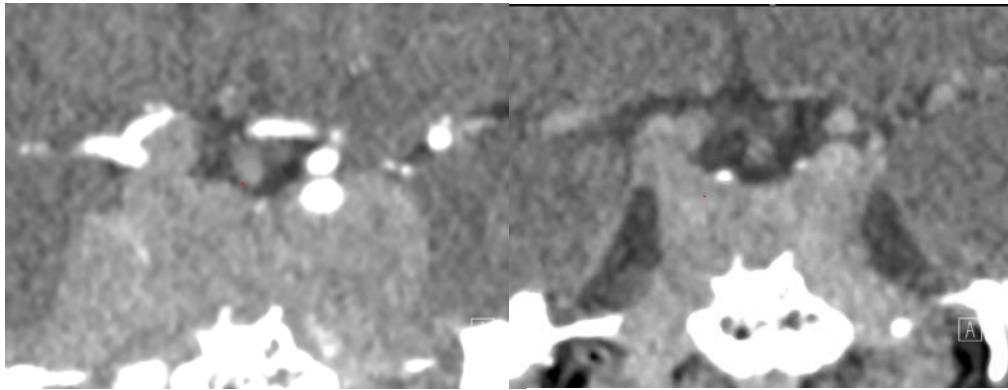
Après 3 cycles, il était observé une diminution tumorale (20*27mm contre contre 30*43) sans amélioration biologique avec une IgF1 à 430ng/ml contre 351ng/ml avant TMZ. Elle n'a pas présenté d'effets secondaires pour le moment.



Évolution du taux d'IgF1 en parallèle des traitements
 (Abréviations : BRM-bromocriptine, Chir-chirurgie, LANR-lanreotide, PAS-pasireotide, PEGV-pegvisomant)



Août 2020 : avant TMZ



Juillet 2020 : avant TMZ

Février 2021 : après 3 cycles

2.3.9. Patient #9

En juillet 2010, était diagnostiqué chez une patiente de 62 ans sur un bilan de céphalées un macroadénome de 30*22*21mm invasif vers les sinus caverneux droits et gauche avec discret hyper signal T2. Il n'y avait pas d'hypersécrétion biologique associée. L'examen ophtalmologique était normal.

En novembre 2010, une première exérèse chirurgicale partielle par voie basse était réalisée (absence de marquage pour les hormones ante hypophysaires, ki-67 6,5%, p53 1%, PIT 1 +).

A 3 mois post opératoire, l'IRM objectivait une importante majoration du reliquat tumoral avec des dimensions supérieures à celles en pré opératoire.

En avril 2011, au vu de la progression tumorale rapide, une radiothérapie stéréotaxique multi fractionnée (36 Gy en 6 fractions de 6 Gy) était réalisée.

Par ailleurs, un scanner TAP était réalisé ne retrouvant pas de lésions secondaires.

Pendant 7 ans, la surveillance IRM avait montré un reliquat tumoral stable.

En octobre 2018, la patiente avait présenté une adénopathie sous mandibulaire droite de 23mm. L'examen anatomopathologique confirmait la métastase ganglionnaire de la lésion hypophysaire (ki-67 30%, p53 1%, index mitotique 1/10CFG et expression de PIT-1 +). Les explorations morphologiques (TDM TAP, TEP ¹⁸FDG) ne retrouvaient pas d'autres lésions secondaires.

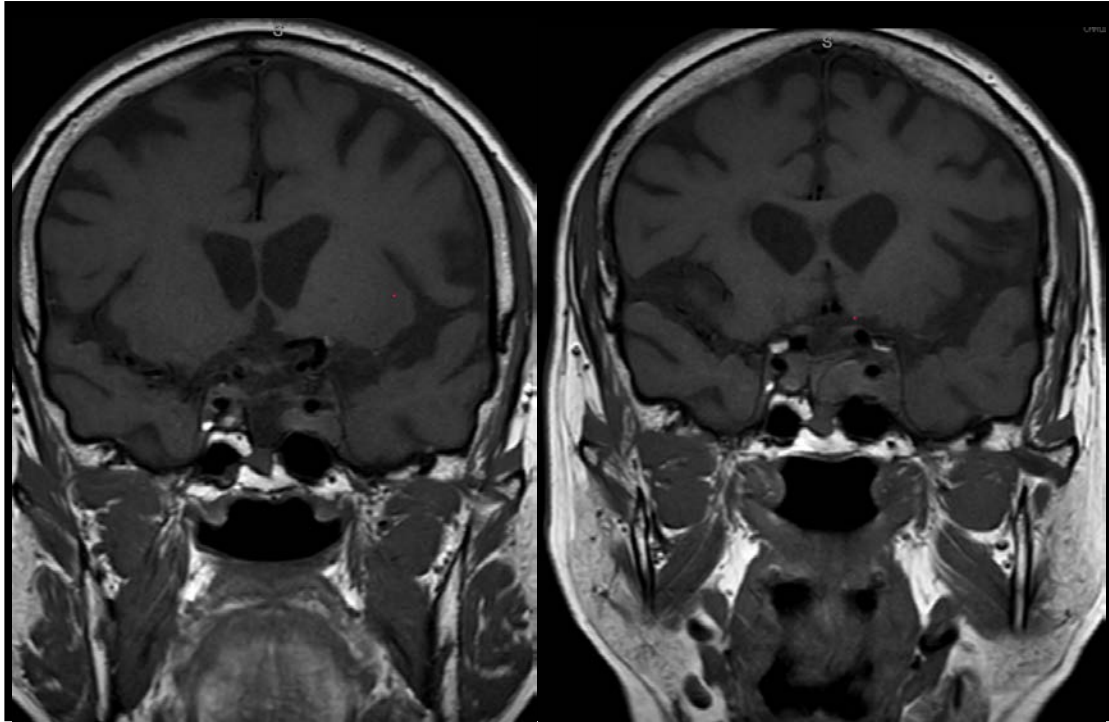
En juin 2019, on constatait une majoration de la taille du reliquat hypophysaire dans sa portion intra caverneuse gauche (13*17mm contre 14*11mm) et supra sellaie gauche (13*5mm contre 14*11mm) conduisant à la prescription de TMZ.

En novembre 2019, le TMZ était débuté (150mg/m² au 1^{er} cycle puis 200mg/m², absence d'effets secondaires).

En février 2020, après 4 cycles, le TMZ était interrompu devant une progression du reliquat tumoral dans sa portion intra caverneuse gauche (22*11mm contre 16*7mm en pré TMZ), dans sa portion supra sellaie gauche (16*8mm contre 13*5mm) et stabilité en intra caverneux droit (11*7mm). De plus, l'examen ophtalmologique confirmait le retentissement visuel (AV 6/10 à gauche et 8/10 à droite, hémianopsie latérale homonyme droite et altération supérieure bilatérale).

En avril 2020, une 2^{ème} chirurgie hypophysaire était réalisée (ki-67 10%, p53 1%, marquage PIT-1 100%). Cette chirurgie s'était compliquée d'une brèche ostéoméningée avec pneumencéphalie, méningite bactérienne et hydrocéphalie, avec réalisation de 2 plasties sphénoïdales ainsi que d'une dérivation ventriculaire en décembre 2020.

En parallèle, de la pathologie hypophysaire, la patiente avait présenté fin 2018 une rechute vaginale d'un carcinome du col utérin datant de 1997, traitée par radiothérapie (36 Gy) en juin 2019 avec nouvelle récurrence en novembre 2020 pour laquelle la patiente est en attente d'une prise en charge.



Jun 2019 : Avant TMZ

Mars 2020 : Après 4 cures

3. RÉSULTATS

3.1. Description de la population

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population (n = 9)

	Total (n = 9)	Adénomes agressifs (n = 5)	Carcinomes (n = 4)
Age médian au diagnostic*	57 (17-62)	57 (17-62)	40 (26-62)
Genre			
<i>Femmes</i>	6 (67%)	4 (80%)	2 (50%)
<i>Hommes</i>	3 (33%)	1 (20%)	2 (50%)
Latence médiane métastases (mois)*		X	140 (43-208)
Sous type tumoral			
<i>Adénome Sécrétant</i>	8 (89%)	5 (100%)	3 (75%)
<i>Lactotrope</i>	5 (56%)	3 (60%)	2 (50%)
<i>Corticotrope</i>	1 (11%)	0	1 (25%)
<i>Somatotrope</i>	2 (22%)	2 (40%)	
<i>Adénome non sécrétant</i>	1 (11%)	0	1 (25%)
Nombre moyen de chirurgies hypophysaires	2,3	1,8	3
Nombre moyen de radiothérapie hypophysaires	1,6	1,4	1,75
Décès	3 (33%)	1 (20%)	2 (50%)
<i>*médiane exprimée avec les valeurs extrêmes</i>			

Notre cohorte comprend neuf patients dont cinq présentant un adénome agressif et quatre un carcinome hypophysaire.

L'âge médian au diagnostic de tumeur hypophysaire était de 57 ans (variant entre 17 et 62 ans).

Au diagnostic, 89% des patients (8/9) présentaient une atteinte visuelle en lien avec l'invasion tumorale. 33% (3/9) présentaient des signes atypiques avec obstruction nasale (n=1), AEG (n=2), confusion (n=1), trouble de la marche (n=1) et hypoacousie (n=1).

Pour les carcinomes hypophysaires : le temps de latence entre le diagnostic de tumeur hypophysaire et l'évolution métastatique était de 43 mois, 75 mois, 205mois et 208

mois, soit plus de 17 ans avec un âge au diagnostic de métastases variant de 42 à 73 ans.

Les métastases étaient localisées au niveau : Hépatique (n=1), osseux (n=2), ganglionnaire (n=1), pulmonaire (n=1), cérébral (n=2).

Au moment de l'écriture de ce rapport, les patients avaient bénéficié au total de :

- Zéro chirurgie (n=1), une chirurgie (n=2), deux chirurgies (n=2), trois chirurgies (n=3), cinq chirurgies (n=1)
- Une radiothérapie (n=5), deux radiothérapies (n=3), trois radiothérapies (n=1) dont neuf radiothérapies conformationnelles, trois radiothérapie stéréotaxique cyberknife, deux radiochirurgies gamma-knife. La dose cumulée moyenne totale était de 68,9 Gy.

3.2. Temozolomide

3.2.1. Description de la population au moment de l'initiation du TMZ

Tableau 2: Description de la population avant initiation du TMZ

Chirurgie pré TMZ (n)	8 (89%)
Radiothérapie pré TMZ (n)	7 (78%)
Dose de radiothérapie cumulée médiane pré TMZ (Gy)	54
Age médian au TMZ*	59 (29-71)
Délai médian diagnostic/TMZ* (mois)	82 (2-219)
Nombre de cycle médian*	12 (3-22)
Protocole STUPP (n)	2 (22%)
Reprise du TMZ (n)	3 (33%)
<i>*médiane exprimée avec les valeurs extrêmes</i>	

Le TMZ était utilisé en 1^{ère} ligne de chimiothérapie chez tous nos patients. Aucun autre agent cytotoxique n'avait été associé.

Un traitement médical était maintenu en association avec le TMZ chez les 8 patients présentant une hypersécrétion hormonale.

Avant initiation du TEMOZOLOMIDE, 8/9 patients avaient bénéficié d'au moins une exérèse chirurgicale hypophysaire avec : une chirurgie (n=4), deux chirurgies (n=2), trois chirurgies (n=2).

7 sur 9 patients avaient bénéficié d'au moins une radiothérapie hypophysaire avec soit une radiothérapie conformationnelle (n=5) soit une radiochirurgie gammaknife (n=2) soit une radiothérapie cyberknife (n=1).

3 patients étaient métastatiques avant l'initiation du TMZ et avaient bénéficié d'une exérèse de la métastase complétée dans un cas par une radiothérapie.

3.2.2. Premier traitement par TMZ

Sept patients avaient reçu du TMZ seul avec une prise orale 5 jours consécutifs tous les 28 jours, à la dose de 150mg/m² lors de la première cure puis majorée à 200mg/m² en cas de bonne tolérance.

Deux patients avaient bénéficié du protocole STUPP, une radiothérapie avec chimiothérapie par TMZ concomitante (1 prise quotidienne de TMZ à la posologie de 75mg/m² pendant toute la durée de la radiothérapie) suivi du TMZ selon le protocole ci-dessus.

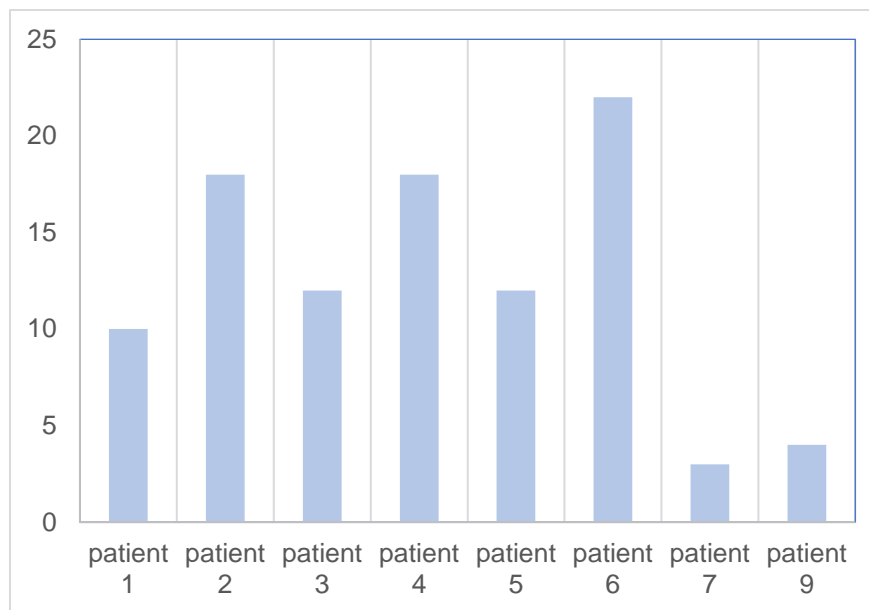
Un traitement anti émétique était donné en systématique les jours de prise du traitement.

Une patiente est actuellement en cours de son premier traitement par TMZ au moment de l'écriture de ce rapport.

Trois patients ont présenté une réponse tumorale partielle et une stabilité tumorale a été obtenue chez quatre. Aucun patient n'a présenté une réponse tumorale complète.

Trois patients ont présenté une normalisation biologique, un patient une réponse biologique partielle, trois patient une stabilité biologique et un patient une progression biologique.

Deux patients étaient non répondeurs avec une progression tumorale franche lors de la première évaluation, réalisée après 3 et 4 cycles, conduisant à l'arrêt du TMZ.



Graphique 1: Nombre de cycles par patient

Le nombre de cycle réalisé chez les 8 patients ayant fini leur premier traitement est présenté dans le graphique 1 : entre 3 et 22 cycles réalisés.

Pour les patients répondeurs, le TMZ a été arrêté dans un cas pour un échappement tardif observé après 22 cycles de TMZ (en juin 2020). Dans tous les autres cas, il a été interrompu arbitrairement :

- Après 10 cycles chez 1 patient (fin du traitement en 2010)
- Après 12 cycles chez 2 patients (fin du traitement en janvier 2013 et juin 2016)
- Après 18 cycles chez 2 patients (fin du traitement en février 2012 et novembre 2014)

3.2.3. Statut tumoral après arrêt du TMZ

Un patient est toujours en cours de son premier traitement par TMZ (protocole STUPP).

Une patiente a présenté un échappement tumoral diagnostiqué au 22^{ème} cycle de TMZ.

Parmi les 5 patients répondeurs initialement ayant terminé le premier traitement par TMZ :

- Une seule patiente est toujours en réponse partielle 5 ans après l'arrêt du TMZ (protocole STUPP).
- Quatre patients ont présenté une progression tumorale après arrêt du TMZ avec un délai de survenue de 4 mois, 14 mois, 30 mois et 32 mois.

Chez 3 des 5 patients ayant présenté une rechute, un 2^{ème} traitement par TMZ avait été réalisé avec arrêt pour progression tumorale chez 2 d'entre eux, après 3 et 6 cycles. Le troisième patient est toujours en cours de traitement (31 cycles réalisés) avec mise en évidence d'une lésion métastatique évolutive intra cérébrale pour laquelle est actuellement discutée une radiothérapie ou si elle est impossible l'association de BEVACIZUMAB au TMZ.

3.2.4. Thérapeutiques après TMZ

Après arrêt du TMZ, 4 patients ont bénéficié d'au moins une exérèse chirurgicale de la lésion hypophysaire devant la progression tumorale (1 chirurgie (n=3), 3 chirurgies (n=1) et 4 patients d'une radiothérapie à visée hypophysaire (conventionnelle multifractionnées (n=2), cyberknife (n=2)).

A visée métastatique, un patient a bénéficié d'une radiothérapie cyberknife et un patient d'une radiofréquence.

Un patient a bénéficié d'un traitement par inhibiteur tyrosine kinase (LAPATINIB et CRIZOTINIB) sans efficacité.

Une patiente a bénéficié d'une immunothérapie après validation en RCP nationale, (5 cycles d'IPILIMUMAB (1mg/kg) et de NIVOLUMAB (3mg/kg) puis NIVOLUMAB seul) permettant une réponse biologique et morphologique (diminution de la lésion hypophysaire et des lésions secondaires) significative et rapide mais avec échappement secondaire.

Trois patients (2 carcinomes et 1 adénome agressif) sont décédés, deux du fait de la progression de la lésion hypophysaire, le troisième de cause non déterminée dans un contexte de progression de la lésion hypophysaire. Le délai de survenue du décès après le diagnostic d'adénome hypophysaire était de 2 ans, 8 ans et 18 ans ; et de 3 mois, 5 ans et 10,8 ans après l'initiation du TMZ.

3.2.5. Effets secondaires

6 des 9 patients ont présenté des effets secondaires sous TMZ à type de cytopénies (n=3, thrombopénie (n=2), leuco-neutropénie et lymphopénie(n=1)), asthénie (n=2), urticaire (n=1), nausées (n=1).

Une réduction de dose à 150mg/m² a été réalisée chez trois patients et un espacement de dose à 5 semaines chez un.

3.3. Marqueurs de prolifération

Tableau 3: Evolution des marqueurs de prolifération au cours des chirurgies pour les carcinomes hypophysaires

		Chir #1	Chir #2	Chir #3	Chir #4	Chir #5
Carcinomes						
Patient #1	Ki-67	2	nf	5*	10**	X
	p53	0	nf	2*	7**	X
	Index mitotique	0	Rares	5*	nf	X
Patient #2	Ki-67	13	12	27**	30*	30*
	p53	nf	nf	1**	5 à 10*	7*
	Index mitotique	Nombreuses	0	7**	Nombreuses*	7*
Patient #5	Ki-67	nf	5 à 6	20**	X	X
	p53	nf	0	2**	X	X
	Index mitotique	12	12	Rares**	X	X
Patient #9	Ki-67	5 à 6	20**	10*	X	X
	p53	1	nf	1*	X	X
	Index mitotique	Rares	nf	nf	X	X
* post TMZ ** Métastase nf : non fait						

Lors de la première chirurgie, un seul sur les neuf patients ne présentait pas de marqueurs d'agressivité (patient #1). Seuls 4 sur 8 des patients répondaient aux critères de tumeur proliférative définie par Trouillas et al (2 parmi les éléments

suivants : Ki-67>3%, plus de 2 mitoses pour 10 champs et/ou plus de 10 noyaux p53 positifs pour 10 champs).

3 patients présentaient de rares mitoses mais avaient un Ki-67 augmenté (5-6%, 8% et 23%).

Chez nos patients le p53 était peu informatif car pathologique chez uniquement deux d'entre eux lors de la première chirurgie mais le ki-67 et l'index mitotique apportaient déjà l'information.

On constate chez les patients avec carcinomes une progression des marqueurs de prolifération au cours des différentes chirurgies (cf tableau 3).

Parmi les patients avec un adénome agressif, 2 ont eu plus d'une chirurgie. Chez un patient, les marqueurs de proliférations sont restés globalement stables au cours des chirurgies (ki-67 à 8% puis 3-8% puis 10%, avec un p53 stable à 2%).

3.4. Taux de méthylation du promoteur de MGMT

Tableau 4: Taux de méthylation du promoteur de MGMT et réponse tumorale

	Taux de méthylation	Réponse tumorale 1 ^{ère} traitement
Patient #1	27,60%	Réponse partielle
Patient #2	8%	Stabilité, réponse pulmonaire
Patient #3	5,40%	Stabilité
Patient #4	nr	Réponse partielle
Patient #5	4,80%	Stabilité
Patient #6	3%	Stabilité puis échappement
Patient #7	1,40%	Progression
Patient #8	1,60%	Réponse partielle
Patient #9	1,20%	Progression
<i>nr = non réalisable</i>		

Le taux de méthylation du promoteur de MGMT est renseigné dans le tableau 4. Les données étaient disponibles chez 8 patients.

Les deux patients ayant progressé lors du premier traitement par TMZ présentaient un taux de méthylation inférieur à 2%.

Parmi les trois patients ayant eu une réponse partielle lors du premier traitement par TMZ, les données étaient disponibles chez deux. Seul un patient présentait une méthylation du promoteur de MGMT (27,6%).

3.5. Expression de MSH6

Tableau 5: Expression de MSH6

	Avant TMZ	Après TMZ	Réponse lors du 1 ^{er} traitement	Réponse lors du 2 ^{ème} traitement
Patient #1	ni	Perte d'expression	Réponse partielle	Progression
Patient #2	Conservée	Perte non homogène	Stabilité, réponse pulmonaire	Progression
Patient #3	Conservée	X	Stabilité	X
Patient #7	Conservée	X	Progression	X
Patient #8	Conservée	X	Réponse partielle	X
Patient #9	Conservée	Conservée	Progression	Non réalisé
<i>ni : non interprétable</i>				

Les résultats de l'expression de MSH6 sont présentés dans le tableau 5.

Sur la pièce opératoire obtenue avant traitement par TMZ, l'expression de MSH6 était conservée chez 5 des 5 patients étudiés. Il n'y avait pas de perte d'expression chez les deux patients non répondeurs au premier traitement par TMZ (patient #7 et #9).

Seuls trois patients ont eu une nouvelle intervention chirurgicale après traitement par TMZ. Dans un cas (patient #1), il existait une perte d'expression totale de MSH6 (données non disponibles en pré TMZ) et celle-ci était associée à un échec d'un deuxième traitement par TMZ. Dans un deuxième cas (patient #2), il existait une perte d'expression sur la moitié des cellules (expression conservée avant TMZ) avec échec d'un deuxième traitement par TMZ.

Pour le dernier patient (patient #9), résistant d'emblée au TMZ, l'expression de MSH6 était conservée.

4. DISCUSSION

Tableau 6: Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature

	Notre étude	ESE McCormack (13)	Elbelt et al (39)	Lasolle et al (38)	Bengtsoon et al (36)	Losa et al (37)
		2018	nov-19	mars-17	avr-15	nov-15
n	9	166	46	43	24	31
Carcinomes	4 (44%)	40 (24%)	15 (33%)	14 (33%)	8 (33%)	6 (19%)
Âge médian au diagnostic*	57 (17-62)	43 (4-79)	45 (10-74)	43 (13-76)	48 (13-71)	48,5
Durée d'évolution avant TMZ (années)*	6,8 (2-9,3)		8 (0-36)	6 (0-23)	6 (1-23)	10 (1-35)
Délai métastases (années)*	11,6 (2,6-17,2)		9 (0-31)	7 (2-17)	7 (1-22)	
Protocole Stupp	2	6	7	6		
Nombre de cycle médian (mois)*	12 (4-22)	9 (1-36)	6 (1-26)	6,5 (2-24)	6 (1-23)	
Répondeurs	7 (78%)	110 (70%)	32 (70%)	43 (74%)	10/21 (48%)	80,6
Délai de suivi après arrêt du TMZ (mois)*	58,5 (2-130)	21 (0-102)	32 (2-137)	16 (0-72)	32,5 (4-91)	
Rechute	5/6 (83%)	38/148 (25,7%)	15/28 (53%)	14 (44%)	3/9 (33%)	13 (52%)
Délai médian rechute (mois)*	22 (4-32)	12 (1-60)	16 (1-69)			
2^{ème} traitement par TMZ	3/6	24/38	8	7	3/3	
Échec du 2^{ème} traitement	2/3	11/18 (61%)	4/5	7 (100%)	100%	
<i>*médiane présentée avec les valeurs extrêmes</i>						

4.1. Les patients

Contrairement aux séries de la littérature, l'adénome corticotrope était peu représenté dans notre population (45% dans la série européenne) et l'adénome lactotrope représentait la moitié de nos patients (24% dans la série européenne). L'adénome somatotrope est présent dans une proportion un peu plus importante dans cette petite série, qu'habituellement retrouvé (11% dans la série européenne).

La présentation clinique initiale était bruyante chez 89% de nos patients (8/9). Des signes d'agressivité clinique étaient présents à un stade précoce de la prise en charge. Les symptômes tumoraux dominaient le tableau clinique et témoignaient de tumeurs volumineuses et invasives avec des céphalées, des troubles visuels mais également des signes peu décrits habituellement comme une hypoacousie ou une obstruction nasale. L'atteinte visuelle était fréquente dans notre étude (89%). Ces résultats sont similaires avec ceux retrouvés dans les autres études avec des symptômes tumoraux dominant le tableau clinique. Dans son étude, Bengtson et al retrouvaient 66% d'atteinte visuelle.

D'autres signes cliniques d'agressivité étaient présents. Les 8 patients avec un adénome sécrétant présentaient une résistance au traitement médical. Sous agonistes dopaminergiques, 4 sur 5 des patients avec macroprolactinomes n'avaient pas présenté de diminution du volume tumoral. Un patient avait eu une diminution initiale de la tumeur avec échappement rapide.

3 patients avaient présenté une augmentation du volume du reliquat, objectivé dans les 3 à 6 mois après la première exérèse chirurgicale.

Au diagnostic, seuls 4 sur 8 des patients répondaient aux critères actuels de tumeur proliférative (2 caractéristiques parmi : Ki-67>3%, >10 noyaux fortement positifs pour p53 sur 10 HPF index mitotique >2).

Lors de la première chirurgie, le ki-67 était supérieur à 5% chez 6 des 7 patients pour lesquels cette valeur était disponible.

Le p53 au diagnostic était peu informatif dans notre groupe de patient car pathologique chez uniquement deux d'entre eux lors de la première chirurgie mais le ki-67 et l'index mitotique apportaient déjà l'information.

Le Ki-67 était plus élevé dans le groupe des adénomes agressifs que chez les patients avec carcinomes. Ces résultats tendent à confirmer les données de l'ESE, à savoir qu'un Ki-67 élevé oriente vers une agressivité tumorale mais ne préjuge pas d'une évolutivité ultérieure métastatique. On confirme chez les patients avec carcinome une progression des marqueurs de prolifération au cours des différentes chirurgies. Néanmoins, comme cela avait déjà été retrouvé, un de nos cas de carcinome n'avait aucun marqueur histologique d'agressivité lors de la première chirurgie.

Parmi les 3 patients avec un carcinome sécrétant, c'est l'augmentation de la sécrétion hormonale sans modification du volume hypophysaire qui a permis la découverte de métastase. Dans 3 cas sur 4, les patients étaient asymptomatiques. Seule une patiente présentait une altération de l'état général.

Le délai de survenue de métastases était tardif chez nos patients (43 mois, 75 mois, 205 mois et 208 mois, soit plus de 17 ans). Dans la littérature, Elbelt et al retrouvaient un délai médian de 9 ans (entre 0-31) et Lassolle et al de 7 ans (entre 2-17) (39)(38).

4.2. Le Temozolomide

78% (7/9) de nos patients étaient répondeurs au TMZ dont une était encore sous traitement.

Aucune réponse tumorale complète n'a été observée chez nos patients contre 6% dans l'étude européenne et 9,5% dans l'étude de Bengtson (13)(36).

En comparaison à l'étude européenne, une réponse partielle a été observée chez 33% de nos patients (3/9) contre 31% et 44% (4/9) ont présenté une stabilité tumorale contre 33%.

Notre étude confirme la bonne tolérance du TMZ. Seul un patient a présenté un effet secondaire de grade 3 lors d'un deuxième traitement par TMZ.

Parmi les patients répondeurs ayant terminé leur premier traitement de TMZ, 83% ont présenté un échappement ou une rechute. Le délai de survenue de la rechute après arrêt du TMZ était compris entre 4 et 32 mois. On constate que notre taux de rechute est plus élevé que dans les autres études, pouvant être expliqué par un suivi plus long (médiane de suivi après arrêt du TMZ de 58,5 mois (2-130) contre 21 mois dans la série de l'ESE et 32,5 mois dans celle de Bengtson) (cf tableau 6) (13)(36).

Nos résultats confirment la moindre efficacité d'un deuxième traitement par TMZ avec absence de réponse tumorale pour 2 de nos 3 patients.

4.3 Mécanismes de résistance

Dans les tumeurs cérébrales, le promoteur de MGMT est considéré comme non méthylé si inférieur à 9%, intermédiaire entre 10 et 29% et méthylée si supérieur ou égal à 30%. Cependant, le seuil est débattu.

Une étude réalisée chez 105 patients avec glioblastomes retrouvait une augmentation de la survie pour les patients ayant un taux de méthylation du promoteur de MGMT supérieur à 30% avec une survie à 25,2 mois contre 15,2 mois chez le reste des patients. Le seuil de 9% n'était pas significatif (110). Dans une autre étude, en revanche, réalisée chez 109 glioblastomes, le seuil de 9% était discriminatif et la survie augmentait avec le degré de méthylation (survie de 13,3 mois dans le groupe avec promoteur de MGMT non méthylé (inférieur à 9%), 15,8 mois dans le groupe avec méthylation intermédiaire (entre 9 et 29%) du promoteur de MGMT et 19,5 mois dans le groupe avec méthylation forte du promoteur de MGMT (>29%) (111).

Dans les adénomes hypophysaires, quelques études se sont intéressées au taux de méthylation du promoteur de MGMT.

Elbelt et al rapportaient une méthylation du promoteur de MGMT chez 43% des patients (9/21) et Lasolle et al chez 30% (3/10) (39)(38). Cependant, ni le taux de méthylation ni le seuil au delà duquel le promoteur de MGMT était considéré comme méthylé n'étaient précisés malgré une technique quantitative de pyroséquençage utilisée.

Raverot et al décrivaient trois patients considérés comme méthylés avec une méthylation du promoteur de MGMT, mesurée respectivement à 2,6%, 8,5% et 9,8%, avec une réponse tumorale uniquement chez ce dernier (51). Si on reprend, les seuils utilisés pour les glioblastomes, seul un des 3 patients (9,8%) serait considéré comme ayant un promoteur de MGMT méthylé.

Aucune étude n'a évalué le seuil d'intérêt de méthylation du promoteur de MGMT dans la pathologie hypophysaire.

Dans notre série, seul 1 patient présentait une franche méthylation du promoteur de MGMT (27%) et a présenté une réponse tumorale partielle au TMZ. Malheureusement, la quantité d'ADN était insuffisante pour la seule patiente avec une réponse partielle persistante. La 3^{ème} patiente avec réponse partielle ne présentait pas

de méthylation du promoteur de MGMT (1,6%). Les 4 patients avec stabilité tumorale sous TMZ présentaient un taux de méthylation du promoteur de MGMT compris entre 3 et 8%.

Les deux patients non répondeurs au TMZ ne présentaient pas de méthylation du promoteur de MGMT (< 2%).

Nos résultats sont donc peu contributifs et tendent à confirmer les données de la littérature, à savoir la faible valeur prédictive sur la réponse tumorale au TMZ. Par ailleurs, comme vu précédemment plusieurs études retrouvaient une faible corrélation entre la méthylation du promoteur de MGMT et l'expression en immuno-histochimie de MGMT, suggérant d'autres mécanismes de régulation (38)(37) (51).

La recherche de méthylation ne concernait que 5 ilots de CpG du promoteur de MGMT, étiquetés zones d'intérêt pour les glioblastomes.

Dans notre étude, 63% des analyses étaient réalisées sur des prélèvements datant de plus de 5 ans. Or avec les années, la qualité de l'ADN se dégrade et cela pourrait fausser les résultats. De plus, elles étaient réalisées sur des pièces précédant de 4 mois à 9 ans l'introduction de TMZ et on pourrait supposer que cela ne soit pas représentatif de la tumeur au moment de l'introduction du TMZ.

Des mutations de MSH6 se traduisant par une absence d'expression tumorale ont été mises en évidence après exposition au TMZ.

Dans notre étude, dans les pièces opératoires obtenues après traitement par TMZ, une perte d'expression de MSH6 a été mise en évidence chez deux patients (homogène chez un et hétérogène chez un). Ces deux patients avaient présenté un échec du deuxième traitement par TMZ.

L'expression était en revanche conservée chez le patient #9 non répondeur au TMZ ayant reçu un traitement bref de TMZ (4 cycles).

Aucune perte d'expression de MSH6 n'a été constatée sur les pièces pré TMZ suggérant l'acquisition de mutations somatiques sous TMZ (59).

La résistance au TMZ est donc complexe et mal comprise. L'ESE recommande de ne pas exclure les patients avec un statut de MGMT défavorable (expression élevée en immunohistochimie ou absence de méthylation du promoteur) (44).

4.3. Mauvais pronostic

33% de nos patients sont décédés. Le décès est survenu entre 2 et 18 ans après le diagnostic de pathologie hypophysaire et entre 3 mois et 10,7 ans après l'initiation du TMZ. Le délai de survenue est un peu plus court que celui retrouvé dans la série européenne (délai médian de 11 ans (2-31)). Parmi les 3 patients décédés, un n'était pas répondeur au TMZ.

Deux patients sont actuellement en prise en charge palliative (1 carcinome et 1 adénome agressif). Ces résultats confirment le mauvais pronostic de ces tumeurs agressives.

4.4. Comment améliorer le pronostic ?

4.4.1. Initiation plus précoce du TMZ

Actuellement, le TMZ est le plus souvent utilisé tardivement dans la prise en charge des patients après échec des thérapeutiques conventionnelles (chirurgies, traitement médical optimisé lorsqu'il est possible et radiothérapie) ou en cas de progression métastatique.

Chez nos patients, le délai médian d'initiation était de 82 mois (entre 2 mois et 18 ans) soit plus de 6 ans après la découverte de l'adénome.

Ce résultat concorde avec les données de la littérature avec en moyenne un délai compris entre 6 et 10 ans entre le diagnostic d'adénome et l'introduction de TMZ (cf tableau 6).

Sept de nos patients (78%) avaient reçu au moins une séance de radiothérapie avec une dose cumulée médiane de 54 Gy. Ces résultats étaient similaires dans d'autres études avec au moins une séance de radiothérapie dans 91% des cas dans la série de l'ESE.

En analyse univariée, Lasolle et al retrouvaient une association entre le délai précoce d'initiation du TMZ et la réponse tumorale (38).

Une utilisation plus précoce du TMZ, couplée à la radiothérapie fait actuellement l'objet de discussions. Comme cela a été rapporté précédemment, le caractère radio-

sensibilisant du TMZ a été prouvé in vitro sur des cellules de gliomes humaines (40) et la supériorité de l'association TMZ et radiothérapie en comparaison à la radiothérapie seule a été prouvée lors de la prise en charge thérapeutique des glioblastomes.

Dans notre expérience, la seule patiente avec une réponse partielle persistante après 5 ans de suivi avait bénéficié du protocole STUPP. La deuxième ayant bénéficié de ce protocole est actuellement traitée par TMZ seul. Trois mois après la fin de la radiothérapie, la première évaluation témoignait d'une diminution significative du volume de la lésion hypophysaire.

Dans la cohorte ESE, la réponse tumorale était meilleure dans le groupe ayant bénéficié d'une radiothérapie associée à la prise concomitante de TMZ (14 patients dont 6 selon le protocole STUPP) avec 71% de patients avec réponse tumorale contre 34% dans le reste de la population. Ces résultats suggèrent donc un effet supérieur du protocole STUPP au TMZ en monothérapie pour les pTNETs mais restent à confirmer par de plus larges séries (13).

L'ESE suggère ainsi de privilégier un protocole STUPP en cas de dose maximale de radiothérapie non dépassée (42).

De rares observations ont été rapportées avec utilisation du TMZ avant la radiothérapie : Whitelaw et al rapportaient le cas de deux patients ayant bénéficié du TMZ avant radiothérapie : pour limiter les effets secondaires de celle-ci chez un patient jeune avec obtention d'une réponse biologique partielle et d'une stabilité tumorale et chez un deuxième patient du fait de la compression chiasmatique avec la réalisation de la radiothérapie en troisième ligne après le TMZ avec obtention d'une réduction du volume tumoral et d'une réponse biologique partielle (112).

4.4.2. Allongement du traitement par TMZ

La durée du traitement du TMZ chez les patients répondeurs reste indéterminée. Si la durée initialement recommandée était de 6 à 12 mois, dans l'étude européenne, une plus longue durée de traitement était associée à une meilleure réponse antitumorale (13). Une durée de traitement supérieure à 1 an semble associée à une meilleure réponse anti-tumorale (38).

Le peu d'autres options thérapeutiques et la faible efficacité d'un deuxième traitement par TMZ suggèrent de prolonger le traitement tant que la réponse persiste notamment en cas de réponse partielle ou de stabilité tumorale en l'absence d'effets secondaires.

Depuis les recommandations ESE publiées en 2018, nos pratiques ont évolué dans ce sens : une patiente a bénéficié d'un traitement prolongé (22 cycles) maintenu en l'absence d'autres options thérapeutiques jusqu'à l'apparition d'un échappement tumoral, un autre patient a reçu plus de 30 cures de TMZ en 2^{ème} ligne.

4.5. Perspectives thérapeutiques

Après échec du TMZ, l'ESE suggère la possibilité d'utiliser en seconde ligne une autre chimiothérapie sans préciser de protocole au vu du peu de données disponibles (44). Cependant, aucune d'entre elles n'a démontré pour le moment des résultats concluants.

A ce jour, les autres thérapeutiques testées dans le cadre des adénomes hypophysaires agressifs reposent chacune sur un nombre de cas limité.

Un seul de nos patients avait reçu en seconde ligne un inhibiteur TK sans efficacité. Dans la littérature, uniquement quatre cas de stabilité ont été décrits à ce jour avec un délai de suivi court à six mois.

Le développement des inhibiteurs de checkpoints immunitaires visant à restaurer une immunité anti tumorale, a constitué une révolution dans le domaine de l'oncologie et les indications sont de plus en plus nombreuses. Depuis la première expérience rapportée pour un carcinome corticotrope en 2018, 10 cas ont été publiés. Notre patiente avait présenté initialement une réponse biologique très rapide sous IPILIMUMAB et NIVOLUMAB avec diminution des métastases hépatiques et disparition de la lésion osseuse vertébrale. Cependant la réponse était dissociée avec apparition sous cette association d'une nouvelle lésion secondaire hépatique. Secondairement, sous NIVOLUMAB seul, avait été constaté l'augmentation progressive des taux d'ACTH, de la taille de la métastase hépatique puis

secondairement de la lésion hypophysaire conduisant au décès de la patiente après 14 mois de traitement. Avant l'initiation de l'immunothérapie, la progression tumorale hypophysaire et métastatique était rapide et l'immunothérapie a permis sans doute une augmentation de sa survie de quelques mois.

Les essais cliniques en cours permettront de mieux préciser l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires et leur place dans la pathologie hypophysaire.

Les thérapies anti-angiogéniques sont une des thérapeutiques prometteuses à ce jour avec 11 cas de réponse ou stabilité sur 15. Dans la moitié des cas rapportés dans la littérature, les traitements anti VEGF sont associés au TMZ. La supériorité d'une association TMZ-BEVACIZUMAB par rapport au TMZ seul ou au BEVACIZUMAB seul reste à démontrer.

Les études nécessaires pour préciser l'efficacité de ces différents traitements sont malheureusement difficiles à réaliser du fait de la rareté de ces affections.

4.6. Avantages et limites de notre étude

Tous les patients ayant reçu du TMZ dans le cadre de leur pathologie hypophysaire ont été inclus dans notre étude qui est donc représentative de la population lilloise. Par ailleurs, notre suivi était plus long que dans les autres études disponibles permettant de révéler un taux de rechute au TMZ plus élevé que celui habituellement rapporté.

Les principales limites de notre étude sont le faible effectif des patients permettant uniquement une analyse descriptive, mais également son caractère rétrospectif. Certains paramètres, notamment des IRM hypophysaires n'étaient pas disponibles.

5. CONCLUSION

L'identification précoce de l'agressivité tumorale, reposant sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques, est nécessaire pour permettre la mise en place d'un suivi et d'un traitement adapté.

Le temozolomide a révolutionné la prise en charge et permis d'augmenter la survie des adénomes agressifs et des carcinomes hypophysaires. La supériorité de l'association concomitante de la radiothérapie au temozolomide sous la forme du protocole STUPP doit être confirmée. Néanmoins, les rechutes au temozolomide sont fréquentes et un deuxième traitement peu efficace. Les mécanismes de résistance restent mal compris.

Les expériences rapportées dans la littérature sont en faveur d'une initiation plus précoce et d'un traitement prolongé dont les modalités d'arrêt sont à préciser. Le développement de nouvelles thérapeutiques est indispensable mais reste difficile du fait de la faible prévalence. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ainsi que les traitements anti VEGF semblent constituer une voie d'avenir potentielle dans le traitement des pathologies hypophysaires agressives mais cela reste à confirmer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kumar K, Macaulay RJ, Kelly M, Pirlot T. Absent p53 immunohistochemical staining in a pituitary carcinoma. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mai 2001;28(2):174-8.
2. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. févr 2007;156(2):203-16.
3. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg*. févr 2011;114(2):336-44.
4. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl)*. juill 2013;126(1):123-35.
5. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 2017;102(9):3368-74.
6. Asioli S, Righi A, Iommi M, Baldovini C, Ambrosi F, Guaraldi F, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol*. 1 févr 2019;180(2):127-34.
7. Guaraldi F, Zoli M, Righi A, Gibertoni D, Picciola VM, Faustini-Fustini M, et al. A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(1):36-43.
8. De Sousa SM, McCormack AI. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534881/>
9. Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. *Neurosurg Focus*. 15 avr 2004;16(4):E7.
10. Guastamacchia E, Triggiani V, Tafaro E, De Tommasi A, De Tommasi C, Luzzi S, et al. Evolution of a prolactin-secreting pituitary microadenoma into a fatal carcinoma: a case report. *Minerva Endocrinol*. sept 2007;32(3):231-6.
11. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 15 févr 1997;79(4):804-12.
12. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary*. avr 2018;21(2):217-29.
13. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):265-76.
14. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2011;96(7):1992-2003.
15. Kong D-S, Lee J-I, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam D-H, et al. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Cancer*. 2007;110(4):854-60.
16. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su Y-H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2017;102(11):4284-91.
17. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et

- al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2011;96(2):273-88.
18. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* mai 2009;160(5):747-52.
19. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2014;99(5):1825-33.
20. Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2005;90(3):1856-63.
21. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1327-35.
22. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;99(3):791-9.
23. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2014;2(11):875-84.
24. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* mars 2015;21(3):264-74.
25. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Álvarez-Escolá C, Aller J, Lucas T, de Miguel P, et al. Long-term treatment with pegvisomant for acromegaly: a 10-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2016;84(4):540-50.
26. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2009;71(1):86-91.
27. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):914-24.
28. Broersen L, Jha M, Biermasz N, Pereira A, Dekkers O. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 1 déc 2018;21.
29. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Plowman PN, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1998;83(12):4233-8.
30. L H, Ja F, K C, H HN, A U, P M, et al. Response of silent corticotroph pituitary carcinoma to chemotherapy: case report. *J Neurosurg Sci.* 1 juin 2016;60(2):272-80.
31. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, Feuerstein IM, Taubenberger JK, Colandrea JM, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1993;76(2):529-33.
32. Petterson T, MacFarlane IA, MacKenzie JM, Shaw MD. Prolactin secreting pituitary carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 1992;55(12):1205-6.
33. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* sept 2000;83(5):588-93.
34. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic

- endocrine carcinomas. *Cancer*. 15 janv 2011;117(2):268-75.
35. Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Uribe H, Penagos LC, Ortiz LD, et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol*. 1 janv 2007;38(1):185-9.
 36. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2015;100(4):1689-98.
 37. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol*. févr 2016;126(3):519-25.
 38. Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, Cloix L, Caron P, Delemer B, et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol*. juin 2017;176(6):769-77.
 39. Elbelt U, Schlaffer SM, Buchfelder M, Knappe UJ, Vila G, Micko A, et al. Efficacy of Temozolomide Therapy in Patients With Aggressive Pituitary Adenomas and Carcinomas-A German Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2020;105(3).
 40. Ji Y, Vogel RI, Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neuro-Oncol Pract*. sept 2016;3(3):188-95.
 41. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane JA, Vance ML, et al. Temozolomide Treatment for Aggressive Pituitary Tumors: Correlation of Clinical Outcome with O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2010;95(11):E280-90.
 42. van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2000;47(3):779-84.
 43. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
 44. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. janv 2018;178(1):G1-24.
 45. Lizzul L, Lombardi G, Barbot M, Ceccato F, Gardiman MP, Regazzo D, et al. Long-course temozolomide in aggressive pituitary adenoma: real-life experience in two tertiary care centers and review of the literature. *Pituitary*. août 2020;23(4):359-66.
 46. Morokuma H, Ando T, Hayashida T, Horie I, Inoshita N, Murata F, et al. A Case of Nonfunctioning Pituitary Carcinoma That Responded to Temozolomide Treatment [Internet]. Vol. 2012, Case Reports in Endocrinology. Hindawi; 2012 [cité 28 déc 2020]. p. e645914. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/crie/2012/645914/>
 47. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. mai 2009;10(5):459-66.
 48. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):997-1003.
 49. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):769-75.
 50. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, et al. Low

- O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2009;71(2):226-33.
51. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide Treatment in Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: A French Multicenter Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2010;95(10):4592-9.
 52. Ai M, Ja W, Ab G. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status [Internet]. Vol. 41, *European journal of clinical investigation*. *Eur J Clin Invest*; 2011 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496012/>
 53. Jordan JT, Miller JJ, Cushing T, Seijo M, Batchelor TT, Arrillaga-Romany IC, et al. Temozolomide therapy for aggressive functioning pituitary adenomas refractory to surgery and radiation: a case series. *Neuro-Oncol Pract*. mars 2018;5(1):64-8.
 54. Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M, Woehrer A, Kotter MR, Czech T, et al. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunoexpression in nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? *Cancer*. 1 mars 2009;115(5):1070-80.
 55. Yip S, Miao J, Cahill DP, Iafrate AJ, Aldape K, Nutt CL, et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juill 2009;15(14):4622-9.
 56. Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA, Reavie LB, et al. Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2007;13(7):2038.
 57. Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, Takano S, Amano K, Isozaki O, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2013;98(3):1130-6.
 58. Murakami M, Mizutani A, Asano S, Katakami H, Ozawa Y, Yamazaki K, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery*. juin 2011;68(6):E1761-1767; discussion E1767.
 59. Lin AL, Jonsson P, Tabar V, Yang TJ, Cuaron J, Beal K, et al. Marked Response of a Hypermutated ACTH-Secreting Pituitary Carcinoma to Ipilimumab and Nivolumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 2018;103(10):3925-30.
 60. Nakano-Tateno T, Satou M, Inoshita N, van Landeghem FKH, Easaw J, Mehta V, et al. Effects of CAPTEM (Capecitabine and Temozolomide) on a Corticotroph Carcinoma and an Aggressive Corticotroph Tumor. *Endocr Pathol*. 24 août 2020;
 61. Zacharia BE, Gulati AP, Bruce JN, Carminucci AS, Wardlaw SL, Siegelin M, et al. High response rates and prolonged survival in patients with corticotroph pituitary tumors and refractory Cushing disease from capecitabine and temozolomide (CAPTEM): a case series. *Neurosurgery*. avr 2014;74(4):E447-455; discussion E455.
 62. Donovan LE, Arnal AV, Wang S-H, Odia Y. Widely metastatic atypical pituitary adenoma with mTOR pathway STK11(F298L) mutation treated with everolimus therapy. *CNS Oncol*. oct 2016;5(4):203-9.
 63. Thearle MS, Freda PU, Bruce JN, Isaacson SR, Lee Y, Fine RL. Temozolomide (Temodar®) and capecitabine (Xeloda®) treatment of an aggressive corticotroph pituitary tumor. *Pituitary*. déc 2011;14(4):418-24.
 64. Lloyd RV, Scheithauer BW, Kuroki T, Vidal S, Kovacs K, Stefanescu L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Human Pituitary Adenomas and Carcinomas. *Endocr Pathol*. 1999;10(3):229-35.

65. Wang Y, Li J, Tohti M, Hu Y, Wang S, Li W, et al. The expression profile of Dopamine D2 receptor, MGMT and VEGF in different histological subtypes of pituitary adenomas: a study of 197 cases and indications for the medical therapy. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 16 juill 2014;33:56.
66. Sánchez-Ortiga R, Sánchez-Tejada L, Moreno-Perez O, Riesgo P, Niveiro M, Picó Alfonso AM. Over-expression of vascular endothelial growth factor in pituitary adenomas is associated with extrasellar growth and recurrence. *Pituitary*. sept 2013;16(3):370-7.
67. Luque GM, Perez-Millán MI, Ornstein AM, Cristina C, Becu-Villalobos D. Inhibitory effects of antivascular endothelial growth factor strategies in experimental dopamine-resistant prolactinomas. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 2011;337(3):766-74.
68. Zatelli MC, Piccin D, Vignali C, Tagliati F, Ambrosio M, Bondanelli M, et al. Pasireotide, a multiple somatostatin receptor subtypes ligand, reduces cell viability in non-functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion. *Endocr Relat Cancer*. 1 mars 2007;14:91-102.
69. Osterhage K, Rotermund R, Droste M, Dierlamm J, Saeger W, Petersenn S, et al. Bevacizumab in Aggressive Pituitary Adenomas – Experience with 3 Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 7 déc 2020;a-1260-3975.
70. Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW, Ersen A, Uribe H, Fadul CE, et al. Anti-VEGF therapy in pituitary carcinoma. *Pituitary*. sept 2012;15(3):445-9.
71. Kurowska M, Nowakowski A, Zieliński G, Malicka J, Tarach JS, Maksymowicz M, et al. Temozolomide-Induced Shrinkage of Invasive Pituitary Adenoma in Patient with Nelson's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:623092.
72. Wang Y, He Q, Meng X, Zhou S, Zhu Y, Xu J, et al. Apatinib (YN968D1) and temozolomide in recurrent invasive pituitary adenoma: case report and literature review. *World Neurosurg*. 10 janv 2019;
73. Rotman LE, Vaughan TB, Hackney JR, Riley KO. Long-Term Survival After Transformation of an Adrenocorticotrophic Hormone-Secreting Pituitary Macroadenoma to a Silent Corticotroph Pituitary Carcinoma. *World Neurosurg*. févr 2019;122:417-23.
74. Touma W, Hoostal S, Peterson RA, Wiernik A, SantaCruz KS, Lou E. Successful treatment of pituitary carcinoma with concurrent radiation, temozolomide, and bevacizumab after resection. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. juill 2017;41:75-7.
75. O'Riordan LM, Grealley M, Coleman N, Breathnach OS, Hennessy B, Thompson CJ, et al. Metastatic ACTH-producing pituitary carcinoma managed with combination pasireotide and bevacizumab following failure of temozolamide therapy: A case report. *J Clin Oncol*. 20 mai 2013;31(15_suppl):e13022-e13022.
76. Liu X, Feng M, Dai C, Bao X, Deng K, Yao Y, et al. Expression of EGFR in Pituitary Corticotroph Adenomas and Its Relationship With Tumor Behavior. *Front Endocrinol [Internet]*. 14 nov 2019 [cité 31 janv 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867968/>
77. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren S-G, Bruyette D, et al. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest*. 1 déc 2011;121(12):4712-21.
78. Asari Y, Kageyama K, Sugiyama A, Kogawa H, Niioka K, Daimon M. Lapatinib decreases the ACTH production and proliferation of corticotroph tumor cells. *Endocr J*. 28 juin 2019;66(6):515-22.
79. Liu X, Kano M, Araki T, Cooper O, Fukuoka H, Tone Y, et al. ErbB Receptor-Driven Prolactinomas Respond to Targeted Lapatinib Treatment in Female Transgenic Mice. *Endocrinology*. janv 2015;156(1):71-9.
80. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, Tong Y, Ren S-G, Bannykh S, et al. HER2/ErbB2

receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. *Mol Endocrinol Baltim Md.* janv 2011;25(1):92-103.

81. Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, Carmichael J, Bonert V, Lim S, et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. *Endocrine.* juin 2014;46(2):318-27.

82. Cooper O, Bonert V, Rudnick J, Pressman B, Melmed S. SUN-442 EGFR/ErbB2 Targeted Therapy for Aggressive Prolactinomas. *J Endocr Soc [Internet].* 30 avr 2019 [cité 6 févr 2021];3(Suppl 1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6553305/>

83. Rubinfeld H, Shimon I. PI3K/Akt/mTOR and Raf/MEK/ERK signaling pathways perturbations in non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine.* oct 2012;42(2):285-91.

84. Monsalves E, Juraschka K, Tateno T, Agnihotri S, Asa SL, Ezzat S, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway in the pathophysiology and treatment of pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* août 2014;21(4):R331-344.

85. Musat M, Korbonits M, Kola B, Borboli N, Hanson MR, Nanzer AM, et al. Enhanced protein kinase B/Akt signalling in pituitary tumours. *Endocr Relat Cancer.* juin 2005;12(2):423-33.

86. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514-23.

87. Zatelli MC, Minoia M, Filieri C, Tagliati F, Buratto M, Ambrosio MR, et al. Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):968-76.

88. Zhang D, Way JS, Zhang X, Sergey M, Bergsneider M, Wang MB, et al. Effect of Everolimus in Treatment of Aggressive Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2019;104(6):1929-36.

89. Jouanneau E, Wierinckx A, Ducray F, Favrel V, Borson-Chazot F, Honnorat J, et al. New targeted therapies in pituitary carcinoma resistant to temozolomide. *Pituitary.* mars 2012;15(1):37-43.

90. Cerovac V, Monteserin-Garcia J, Rubinfeld H, Buchfelder M, Losa M, Florio T, et al. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer Res.* 15 janv 2010;70(2):666-74.

91. Taza F, Shahda S. Everolimus and Octreotide in a Patient with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma. *JOP J Pancreas [Internet].* 29 sept 2017 [cité 1 févr 2021];18(5). Disponible sur: <https://pancreas.imedpub.com/abstract/everolimus-and-octreotide-in-a-patient-with-highgrade-pancreatic-neuroendocrine-carcinoma-20655.html>

92. Sukumari-Ramesh S, Singh N, Dhandapani KM, Vender JR. mTOR inhibition reduces cellular proliferation and sensitizes pituitary adenoma cells to ionizing radiation. *Surg Neurol Int.* 23 févr 2011;2:22.

93. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):125-35.

94. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Redmann-Bischofs A, Unger N, Jentzen W, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2011;38(7):1224-36.

95. Kovács GL, Góth M, Rotondo F, Scheithauer BW, Carlsen E, Saadia A, et al. ACTH-secreting Crouse cell carcinoma of the pituitary. *Eur J Clin Invest.* janv 2013;43(1):20-6.

96. Priola SM, Esposito F, Cannavò S, Conti A, Abbritti RV, Barresi V, et al. Aggressive Pituitary Adenomas: The Dark Side of the Moon. *World Neurosurg.* janv 2017;97:140-55.

97. Baldari S, Ferraù F, Alafaci C, Herberg A, Granata F, Militano V, et al. First

demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹¹¹In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment. *Pituitary*. déc 2012;15 Suppl 1:S57-60.

98. Waligórska-Stachura J, Gut P, Sawicka-Gutaj N, Liebert W, Gryczyńska M, Baszko-Błaszyk D, et al. Growth hormone-secreting macroadenoma of the pituitary gland successfully treated with the radiolabeled somatostatin analog (90)Y-DOTATATE: case report. *J Neurosurg*. août 2016;125(2):346-9.

99. Komor J, Reubi JC, Christ ER. Peptide receptor radionuclide therapy in a patient with disabling non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. juin 2014;17(3):227-31.

100. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, Short S, Fersht N. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/carcinoma: variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary*. déc 2014;17(6):530-8.

101. Wang P-F, Wang T-J, Yang Y-K, Yao K, Li Z, Li YM, et al. The expression profile of PD-L1 and CD8+ lymphocyte in pituitary adenomas indicating for immunotherapy. *J Neurooncol*. août 2018;139(1):89-95.

102. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, Du Z, Agar NYR, Kaiser UB, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget*. 22 nov 2016;7(47):76565-76.

103. Duhamel C, Ilie MD, Salle H, Nassouri AS, Gaillard S, Deluche E, et al. Immunotherapy in Corticotroph and Lactotroph Aggressive Tumors and Carcinomas: Two Case Reports and a Review of the Literature. *J Pers Med*. 13 août 2020;10(3).

104. Lamb LS, Sim H-W, McCormack AI. Case Report: A Case of Pituitary Carcinoma Treated With Sequential Dual Immunotherapy and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition Therapy. *Front Endocrinol [Internet]*. 2020 [cité 31 janv 2021];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.576027/full>

105. Caccese M, Barbot M, Ceccato F, Padovan M, Gardiman MP, Fassan M, et al. Rapid disease progression in patient with mismatch-repair deficiency pituitary ACTH-secreting adenoma treated with checkpoint inhibitor pembrolizumab. *Anticancer Drugs*. févr 2020;31(2):199-204.

106. Majd NK, Waguespack SG, Janku F, Fu S, Penas-Prado M, Xu M, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with pituitary carcinoma: Report of four cases from a phase II study. *J Immunother Cancer*. 22 déc 2020;8(2):e001532.

107. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 juill 2017;357(6349):409-13.

108. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest*. 3 févr 2014;124(2):687-95.

109. Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, Carpentier C, Labussière M, Lesimple T, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. *Cancer*. 1 sept 2012;118(17):4201-11.

110. Brigladori G, Foca F, Dall'Agata M, Rengucci C, Melegari E, Cerasoli S, et al. Defining the cutoff value of MGMT gene promoter methylation and its predictive capacity in glioblastoma. *J Neurooncol [Internet]*. 2016 [cité 30 mars 2021];128(2). Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s11060-016-2116-y>

111. Gurrieri L, De Carlo E, Gerratana L, De Maglio G, Macerelli M, Pisa FE, et al. MGMT pyrosequencing-based cut-off methylation level and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Future Oncol Lond Engl*. avr 2018;14(8):699-707.

112. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP, et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2012;76(6):877-86.

AUTEUR : Nom : DUHAMEL

Prénom : Camille

Date de soutenance : 20/04/2021

Titre de la thèse : Place du Temozolomide dans le traitement des adénomes hypophysaires agressifs et des carcinomes hypophysaires. Une expérience Lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques

Mots-clés : Adénomes Hypophysaires agressifs, Carcinomes hypophysaires, Temozolomide

Résumé :

Contexte : Les adénomes hypophysaires, en majorité bénins, peuvent présenter des caractéristiques agressives (cliniques, radiologiques, histologiques) avec résistance aux traitements conventionnels et plus rarement développer des lésions métastatiques. Le Temozolomide (TMZ) est le seul traitement ayant fait preuve d'efficacité dans leur prise en charge. L'objectif était de rapporter l'efficacité du TMZ, discuter des protocoles thérapeutiques, de sa place au sein de l'arsenal thérapeutique et des facteurs pronostics de réponses en comparant nos données à celles de la littérature.

Matériels et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique menée au sein du CHU de Lille. Tous les patients ayant bénéficié du TMZ dans le cadre de leur pathologie hypophysaire ont été inclus.

Résultats : 9 patients ont été inclus dont 4 présentant un carcinome hypophysaire. Le délai entre le diagnostic de pathologie hypophysaire et l'introduction de TMZ était compris entre 2 et 219 mois. 7 patients ont reçu du TMZ seul (150mg/m² ou 200mg/m² 5jours/28) et 2 un protocole STUPP (association radiothérapie et TMZ 75mg/m²/j) suivi du TMZ seul. 3/9 ont présenté une réponse partielle, 4/9 une stabilité, 2/9 une progression tumorale. Le nombre de cycle médian reçu était de 12 (entre 3 et 22). 1 patient a présenté un échappement sous TMZ (22 cycles) et 4, une rechute entre 4 et 32 mois après arrêt du TMZ. Parmi les 2 patients ayant bénéficié du protocole STUPP : une est en réponse partielle persistante à 5 ans de l'arrêt du TMZ, la deuxième, en cours de traitement, est en réponse partielle trois mois après la fin de la radiothérapie. Un 2^{ème} traitement par TMZ a été réalisé chez 3/5 des patients avec progression tumorale hypophysaire chez 2.

1 seul patient présentait une forte méthylation du promoteur de MGMT (27%), associée à une réponse partielle. Une absence de méthylation était constatée chez 2 non répondeurs et 1 patient en réponse partielle.

Avant exposition au TMZ, l'expression de MSH6 était conservée chez 5/5 des patients dont 2 ayant présenté une progression sous TMZ. Après exposition au TMZ, une perte d'expression était observée chez 2/3 des patients (homogène chez un et hétérogène chez un) et s'accompagnait d'un échec de réponse à un 2^{ème} traitement. Elle était conservée avant et après exposition au TMZ chez un patient non répondeur.

Conclusion : Le TMZ a permis d'augmenter la survie des adénomes hypophysaires agressifs et des carcinomes hypophysaires. Néanmoins, notre étude confirme les rechutes fréquentes et la faible efficacité d'un 2^{ème} traitement. Les mécanismes de résistance restent mal compris. L'association concomitante à la radiothérapie, une initiation plus précoce et un délai de traitement prolongé du TMZ pourraient améliorer la réponse au TMZ. Le développement de nouvelles thérapeutiques est indispensable.

Composition du Jury :

Présidente : Pr Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Pr Claude-Alain MAURAGE, Pr Gérald RAVEROT, Dr DUBOIS François

Directrice de thèse : Dr Christine CORTET