

Adénome hypophysaire non sécrétant : faut-il traiter un résidu après chirurgie ?

Non-functioning pituitary adenoma : is there an interest to treat a residue after surgery ?

O. De Witte¹, S. Lonneville¹, D. Balériaux², F. Devuyst³ et N. Massager¹

¹Service de Neurochirurgie, ²Clinique de Neuro-Radiologie et ³Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme

RESUME

La résection chirurgicale des adénomes hypophysaires non sécrétants est souvent incomplète. Dès lors, faut-il traiter le résidu et quand ? Faut-il tenir compte de l'âge également ? Nous avons donc revu les adénomes hypophysaires non sécrétants du Service de Neurochirurgie depuis 1990.

Cette étude rétrospective concerne 111 patients ayant bénéficié d'une exérèse complète ou partielle d'un adénome hypophysaire non sécrétant. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM après la chirurgie afin de contrôler la qualité de l'exérèse. Une analyse statistique a permis le calcul du risque de récurrence selon le type d'exérèse, le calcul du temps moyen de récurrence, l'influence de l'âge sur la récurrence.

L'âge moyen des patients est de 53 ans. Une exérèse complète a été effectuée chez 45 patients et 11 d'entre eux ont présenté une récurrence. 39 des 66 patients ayant eu une exérèse partielle, ont eu une reprise évolutive de leur adénome hypophysaire. Le risque de récurrence est statistiquement plus important lors d'une résection partielle. Les patients de plus de 60 ans ont un risque moindre de récurrence après une résection partielle que les patients de moins de 60 ans.

En conclusion, le traitement de adénomes hypophysaires non sécrétants est chirurgical mais lorsqu'il persiste un résidu, il y a un intérêt à administrer un traitement complémentaire pour les patients de moins de 60 ans, de type radiothérapie ou radiochirurgie.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 509-12

ABSTRACT

Diagnosis of non-functioning pituitary adenoma is generally posted when there is a compression of the ophthalmic nerve or when a hypopituitarism occurred. Surgery will be the first treatment but complete removal can be achieved in less than 50 % of the patients. In the great majority of the patients, there is a recurrence and a new treatment is proposed. The question is when we must treat a residue after surgery.

We performed a retrospective study reviewing a series of 111 patients with a non-functioning pituitary adenoma. All patients had a pre- and post-operative MRI (1.5 T). A statistical analysis was done to determine the influence of the resection, the age of the patient on the recurrence.

A complete removal was achieved for 45 patients and 11 of these present a recurrence. 39 patients out of 66 patients who had a partial removal presented also a recurrence. The mean age of the population is 53 years. The statistical analysis demonstrates that patients with a complete removal had less recurrence. Patient with an age below 60 years had more frequently a recurrence compared with older than 60 years old.

In conclusion, treatment for non-functioning pituitary adenoma is a transsphenoidal approach surgery. A complete surgery must be the aim of the neurosurgeon. And when a residue is present, a secondary treatment must be given for patient with an age below 60 years old like radiosurgery or radiation therapy.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 509-12

Key words : non-functioning pituitary adenoma, surgery, elderly patient, residue

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires non sécrétants sont diagnostiqués suite à l'apparition d'un déficit visuel ou de troubles hormonaux, ou lors d'un examen d'imagerie médicale pour une autre mise au point. En effet, la symptomatologie de cette lésion n'apparaît que lorsqu'elle atteint une taille suffisante pour induire une compression du chiasma optique ou de la glande hypophysaire¹⁻³. Le traitement consiste en une résection de cette lésion mais le diagnostic tardif fait qu'une résection complète ne peut être effectuée que dans moins de la moitié des cas. La présence d'une infiltration d'un ou des sinus caverneux, une extension vers l'hypothalamus limitent l'acte chirurgical. Le résidu laissé en place continue d'évoluer et nécessite une nouvelle prise en charge (chirurgicale, radiothérapique, radiochirurgicale). Quelques observations cliniques, où des patients âgés ne présentaient pas de reprise évolutive malgré une résection partielle, nous ont poussés à cette étude rétrospective. Les questions posées sont les suivantes : existe-t-il une différence d'évolution entre les âges ? Faut-il traiter indifféremment les résidus des adénomes hypophysaires ? Peut-on écrire une prise en charge standard des résidus d'adénomes hypophysaires ?

MATERIEL ET METHODE

Nous avons revu les dossiers de tous les patients porteurs d'un adénome hypophysaire opérés dans le service de neurochirurgie de novembre 1990 à décembre 2007. 119 dossiers ont été revus. Les critères pris en compte sont la date de l'intervention, l'âge au moment de l'intervention, le type de résection et la durée du suivi.

Tous les patients ont été opérés par le même chirurgien. Depuis 2002, nous effectuons les interventions sous contrôle d'une résonance intra-opératoire (*Polestar* N10 en 2002 et N20 en 2004). L'endoscopie a été introduite en décembre 2006. Tous les patients ont une mise au point et un suivi standardisé avec une IRM préopératoire, une IRM postopératoire (3 mois) et un suivi annuel par IRM. Toute modification clinique entraîne une nouvelle imagerie. Nous avons pu faire une comparaison entre les différents examens. Une analyse statistique a été réalisée afin de déterminer l'âge qui donne la meilleure sensibilité et spécificité incluant les tests de Chi carré et de Mantel-Haenszel.

RESULTATS

Nous avons un dossier complet pour 111 patients (8 sur les 119 ont été perdus de vue). L'âge moyen est de 53 ans (de 15 à 85 ans). 66 patients ont eu une résection partielle et 45 une résection complète. Une récurrence a été observée chez 11 patients qui ont bénéficié d'une résection complète et 39 patients ont une reprise évolutive dans le suivi d'une résection partielle. L'intervalle libre moyen est de 54 mois après une résection complète et de 42 mois pour une

résection partielle.

Un test de Mantel-Haenszel (Chi²) a été réalisé afin de démontrer une différence significative avec $P = 0,0049$ du taux de "récidive" entre le groupe ayant été traité par exérèses totales et le groupe traité par exérèses partielles (évolutivité). Le taux de "récidive" est plus important dans le groupe de patients traités par exérèses partielles.

Un âge seuil de 60 ans a été défini sur base de la réalisation d'une courbe ROC, afin de pouvoir comparer au mieux les patients séparés en deux classes d'âge.

Un test de Chi² a été effectué sur l'ensemble des patients opérés en les séparant dans les deux classes d'âge déterminées ; il en ressort une différence significative ($P = 0,005$) entre les deux groupes d'âge, les récurrences étant plus fréquentes chez les patients de moins de 60 ans.

Afin de déterminer si cette différence significative prévalait également dans le groupe d'exérèses complètes et le groupe d'exérèses partielles pris séparément, un test de Chi² a été réalisé dans chacun de ces deux groupes en séparant à nouveau les patients selon l'âge seuil de 60 ans.

Dans le groupe d'exérèses totales, la différence est non significative ($P = 0,6237$), tandis que dans le groupe d'exérèses partielles, nous retrouvons une différence significative ($P = 0,0015$). Le taux de reprise évolutive après exérèse partielle est plus important dans le groupe des patients de moins de 60 ans.

DISCUSSION

La chirurgie représente le premier traitement pour les adénomes hypophysaires non sécrétants (AHNS). En effet, le diagnostic est posé tardivement, lorsque l'adénome provoque une compression du chiasma optique ou de l'hypophyse, provoquant un hypopituitarisme et/ou une atteinte visuelle^{1,3}. Du fait de son extension en dehors de la selle turcique, la chirurgie n'est que partielle dans un bon nombre de cas^{1,4}. Dans notre série, une résection complète a pu être effectuée dans près de 40,5 % des cas. Les résidus sont généralement localisés dans un des sinus caverneux ou en suprasellaire (l'adénome ne descendant pas au cours de l'intervention) ou il s'agit d'adénome géant infiltrant toute la base du crâne. Qu'en est-il de l'évolution de ces patients ? Une récurrence ou une reprise évolutive est observée chez 10 à 69 % des patients^{3,5}. C'est ainsi que, 10 ans après la chirurgie, on estime que 50 % des adénomes ont récidivé. Il faut distinguer les résections complètes (RC) et partielles (RP). Dans notre série, avec un suivi moyen de 54 mois RC et de 42 mois RP ; nous observons un taux de récurrence de 24,4 % pour les RC et de reprise évolutive de 59,1 % pour les RP, d'où l'importance d'effectuer une résection la plus large possible. L'apport de l'imagerie intra-opératoire et de l'endoscopie a réduit

le taux de résections partielles. En effet, l'endoscopie permet d'avoir une vue directe sur la selle turcique et l'imagerie intra-opératoire permet de mettre en évidence des résidus suprasellaires. Dans une étude non publiée, nous avons effectué une comparaison entre une série d'adénomes opérés sous contrôle de la fluoroscopie et une autre sous IRM intra-opératoire. Le nombre de RC est passé de 47,7 % à 62,8 %, le résidu suprasellaire de 11,3 % à 0 % et le nombre de résidu intrasellaire de 13,5 % à 6,9 % avec une analyse statistique qui donne un $P = 0,0327$.

Suite à un tel pourcentage de récurrence, n'y a-t-il pas intérêt à traiter dès le départ le résidu et de voir l'influence de l'âge sur la repousse de l'adénome ? Nous avons pu démontrer que lorsqu'une résection complète a été effectuée, l'âge n'a pas d'influence sur la récurrence et il n'existe pas de différence statistiquement significative. Par contre, si l'on considère les résections partielles, le risque d'avoir une reprise évolutive est plus important pour les patients de moins de 60 ans ($P = 0,0015$). Il y a peut-être lieu de traiter les patients dès qu'une résection partielle a été faite et qu'ils sont âgés de moins de 60 ans. En se basant sur une publication récente qui étudie l'évolution naturelle des AHNS non opérés⁶, il y a une croissance dans 50 % des AHNS sur une durée de plus ou moins une dizaine d'années. Par contre, il est également observé une régression de la taille de l'AHNS dans 29 % des cas. Mais il n'existe pas de facteur prédictif de croissance ou d'involution de l'AHNS. Dans le même sens, Cury et coll. décrivent que la chirurgie n'assure un contrôle de l'adénome que dans 37,5 % des cas, et que la grande majorité des patients nécessitent une seconde approche thérapeutique afin de stabiliser l'AHNS¹. Del Monte *et al.*⁷ ont revu et suivi une série de 27 patients de plus de 65 ans opérés d'un AHNS (dont un patient a refusé l'intervention). Une résection complète ($n = 9$) a été réalisée chez 31 % des patients et sur les résections partielles ($n = 18$) ; 12 patients ont dû avoir un traitement complémentaire suite à reprise évolutive. En mettant l'âge seuil à 60 ans, nous avons une série de 35 patients de plus de 60 ans. 42 % ont eu une résection complète et 58 % une résection partielle. 9 patients ont présenté une reprise évolutive (25 %). Notre pourcentage de reprise évolutive est moindre que celui de Del Monte et coll. (25 *versus* 66 %)⁷. Notre série est plus homogène avec un suivi plus long. Dès lors, lorsqu'un patient jeune présente un résidu, il est nécessaire qu'il bénéficie d'un traitement complémentaire. Tanaka et coll.⁸ ont publié une étude où il est démontré que le temps de doublement d'un résidu d'AHNS est plus rapide chez les patients de moins de 61 ans. Il n'existe pas non plus de marqueurs histologiques qui sont corrélés à la probabilité de récurrence de l'AHNS : Ki-67, PCNA, p53 Bcl-2⁸⁻¹⁰.

Pour les patients de plus de 60 ans, un traitement complémentaire devrait être donné lorsqu'un résidu présente une reprise évolutive ou lorsque le résidu est important. En effet, si l'on a un résidu de 0,5 cm³, il faudrait 20 années pour qu'il ait un volume de 4 cm³ et

devienne symptomatique. De même, pour un volume résiduel de 0,07 cm³, il faudrait 40 ans⁸. On pourrait donc envisager, pour tout résidu de plus de 1 cm³, un traitement complémentaire.

La radiothérapie et la radiochirurgie stéréotaxique représentent des traitements complémentaires efficaces avec peu d'effets secondaires¹¹. Le contrôle local est obtenu, en fonction des séries, de 87,5 % à 97 % pour la radiothérapie, de 88 à 100 % pour la radiochirurgie et enfin de 85,3 à 100 % pour la radiothérapie stéréotaxique fractionnée^{9,12-14}.

On ne traite pas une image mais bien un patient. Faut-il pour cela attendre que la récurrence devienne symptomatique ? Cela va dépendre de la localisation du résidu et de sa taille. Un petit résidu localisé à distance des voies optiques pourra être traité par la radiochirurgie par *Gamma Knife*. Pour les résidus beaucoup plus volumineux et non résécables chirurgicalement, un traitement par radiothérapie sera proposé. Il nous semble préférable de traiter un résidu avant qu'il ne soit symptomatique, afin d'éviter de cette façon une nouvelle chirurgie au patient (la probabilité de récurrence étant importante lors des résections partielles).

Dans notre analyse, nous n'avons pas tenu compte des modifications hormonales ni des traitements de substitution. En effet, on pourrait imaginer l'influence de l'administration d'une hormone de croissance sur la récurrence. Olsson et coll.¹⁵ démontrent que l'administration de GH n'influence pas la reprise évolutive ou la récurrence.

CONCLUSIONS

Le traitement chirurgical des adénomes hypophysaires non sécrétants donne des résultats mitigés. Bien que l'avènement de l'imagerie intra-opératoire et de l'endoscopie a permis de réduire la taille des résidus, il n'en reste pas moins un pourcentage élevé de résections partielles. La grande majorité des patients va dès lors présenter une repousse évolutive de leur AHNS. Nous avons montré que le risque de reprise évolutive est plus important pour les patients de moins de 60 ans et qu'il est impératif d'associer au geste chirurgical (non complet) un traitement complémentaire. Pour les patients de plus de 60 ans (résection partielle), le risque de reprise évolutive est moins grand et est sans doute lié à la taille du résidu. Pour tous les patients, un contrôle régulier par IRM s'impose afin de détecter précocement une évolution, avant que les signes cliniques ne redeviennent majeurs.

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr C. Mélot pour l'analyse statistique effectuée sur les données recueillies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreire AC, Castro M : Non-functioning pituitary adenomas : clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009 ; 53 : 31-9
2. Ferrante E, Ferraroni M, Gastrignano T *et al.* : Non-functioning pituitary adenoma database : a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 2006 ; 155 : 823-9
3. Jaffe CA : Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 2006 ; 9 : 317-21
4. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S : Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr relat Cancer* 2008 ; 15 : 905-15
5. Chanson P, Brochier : Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 2005 ; 28 : 93-9
6. Dekkers OM, Hammer S, de Keiser RJ, Roelfsema F *et al.* : The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 156 : 217-24
7. Del Monte P, Foppiani L, Ruelle A *et al.* : Clinically non-functioning pituitary macroadenomas in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2007 ; 19 : 34-40
8. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S : Growth pattern and rate residual nonfunctioning pituitary adenomas : correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 359-65
9. Kanner A, Corn B, Greenman Y : Radiotherapy of non-functioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary* 2009 ; 12 : 15-22
10. Mahta A, Haghpanah V, Lashkari A, Heshmat R, Larijani B, Tavangar SM : Non-functioning pituitary adenoma : immunohistochemical analysis of 85 cases. *Folia Neuropathol* 2007 ; 45 : 72-7
11. Ayuk J, Stewart PM : Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary* 2009 ; 12 : 35-9
12. Höybye C, Rähn T : Adjuvant gamma knife radiosurgery in non-functioning pituitary adenomas ; low risk of long-term complications in selected patients. *Pituitary* 2009 ; 12 : 211-6
13. Pamir MN, Kilic T, Belirgen M, Abacioglu U, Karabekiroglu N : Pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery : volumetric analysis of 100 cases with minimum 3 year follow-up. *Neurosurgery* 2007 ; 61 : 270-80
14. Schalin-Jääntti C, Valanne L, Tenhunen M *et al.* : Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments : a 5.25 yr follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 73 : 72-7
15. Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S *et al.* : Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without longterm GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2009 ; 16 : 663-9

Correspondance et tirés à part :

O. DE WITTE
Hôpital Erasme
Service de Neurochirurgie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : odewitte@ulb.ac.be

Travail reçu le 1^{er} juin 2011 ; accepté dans sa version définitive le 7 octobre 2011.