

TUMEURS HYPOPHYSAIRES AGRESSIVES ET CARCINOMES HYPOPHYSAIRES : ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

par **Gérald RAVEROT**⁽¹⁾, **Emmanuel JOUANNEAU**⁽²⁾, **Jacqueline TROUILLAS**⁽³⁾ (Lyon)

Les adénomes hypophysaires font partie des tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. Ces tumeurs, en majorité non invasives, sont considérées comme bénignes ; toutefois, 45 à 55 % de ces tumeurs sont invasives et certaines 10 à 20 % environ ont une vitesse de croissance rapide et des signes histologiques particuliers, les faisant considérer comme des « adénomes atypiques » ou agressifs. D'après la World Health Organization (WHO) classification de 2004, le terme de tumeurs malignes de l'hypophyse ou carcinomes hypophysaires est réservé aux rares tumeurs (0,2 %) avec une ou des métastases cérébro-spinales ou systémiques.

D'après des travaux récents combinant l'analyse de données cliniques, radiologiques, histologiques et de biologie moléculaire certains « adénomes atypiques » pourraient être des carcinomes non métastatiques nécessitant donc une prise en charge plus « agressive » pour retarder ou inhiber l'apparition des métastases. Une nouvelle chimiothérapie (témzolomide), habituellement utilisée dans le traitement des glioblastomes, semble apporter des résultats prometteurs pour un sous groupe de tumeurs. Une approche pluridisciplinaire et le développement de nouvelles thérapeutiques restent indispensables à la prise en charge de ces tumeurs rares.

Mots-clé : Tumeur hypophysaire, carcinome hypophysaire, témzolomide.

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires développés aux dépens des cellules antéhypophysaires font partie des tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. Leur incidence serait de 15,5 million/an, avec une prévalence estimée à 0,02, voire 0,1 %, selon certains auteurs (1, 2). Ces tumeurs sont classées d'après le type cellulaire d'origine en adénome somatotrope, à prolactine, corticotrope, thyrotrope, gonadotrope et non immunoréactif ; ces deux derniers types sont encore appelés non sécrétant ou non fonctionnel. Les tumeurs hypophysaires, en majorité non invasives, avec un développement limité à la selle turcique, sont considérées comme bénignes. Toutefois, 45 à 55 % de ces tumeurs, selon les critères utilisés, sont invasives et peuvent infiltrer le sinus sphénoïdal, les sinus caverneux, la dure-mère, l'os et/ou les tissus avoisinants (3). Certaines de ces tumeurs (10-20 % environ) ont une vitesse de croissance rapide et des signes histologiques particuliers, les faisant considérer comme des « adénomes bénins atypiques » ou agressifs.

D'après la définition de la *World Health Organization* (WHO) classification de 2004 (4), le terme de tumeur maligne de l'hypophyse ou carcinome hypophysaire est limité aux tumeurs développées à partir des cellules antéhypophysaires avec une ou des métastases cérébrospinales ou systémiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il n'y a aucune donnée dans la littérature concernant la fréquence des adénomes atypiques ou des tumeurs agressives. Dans notre série pathologique, ces tumeurs représentent environ 15 %, soit 15 patients opérés par an à Lyon.

Les tumeurs malignes de l'hypophyse sont très rares dans l'absolu, du fait de la définition de la malignité uniquement basée sur la présence de métastases. D'après les principales revues de la littérature sur ce sujet (5-9), l'incidence est de 0,2 % des adénomes hypophysaires (140 cas publiés dans la littérature en 2005; 6 cas sur 2500 tumeurs étudiées de 1975 à 2008 dans la série pathologique lyonnaise). Cette fréquence est certainement sous-estimée, car un très grand nombre de tumeurs hypophysaires métastatiques ne sont découvertes qu'à l'autopsie (7, 8). Grâce à l'amélioration des modalités diagnostiques et de l'imagerie, le nombre de cas publiés ces dernières années a augmenté, laissant supposer une fréquence plus élevée.

Le pronostic des tumeurs hypophysaires métastatiques est mauvais. Bien que les chiffres précis ne soient pas connus, la moyenne de survie des patients est de moins de 4 ans (7). Toutefois, il existe de très grandes variations selon le sous-type fonctionnel de ces tumeurs, le carcinome corticotrope donnant la plus courte survie (10).

La fréquence globale du carcinome hypophysaire est identique dans les deux sexes, mais le carcinome à prolactine semble plus fréquent chez l'homme (11). L'âge de survenue est en moyenne de 44 ans et la période de latence entre l'apparition des métastases et le diagnostic de la tumeur initiale est variable : 5 ans pour le carcinome à prolactine et 10 ans pour le carcinome corticotrope (8, 9).

Il n'existe pas de prédisposition génétique; en effet il n'a pas été décrit de carcinome hypophysaire dans le contexte des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1 (NEM1), syndrome dû à une mutation du gène de la ménine, associant un adénome hypophysaire, une hyperparathyroïdie et des tumeurs diverses, en particulier pancréatiques, ni de transformation maligne par un carcinogène ou une irradiation de la région sellaire.

PRÉSENTATION CLINIQUE

La présentation clinique initiale d'un carcinome est la même que celle de tout adénome hypophysaire. Il existe le plus souvent des signes d'hypersécrétion : hyperprolactinémie des tumeurs à PRL, hypercorticisme et maladie de Cushing des tumeurs corticotropes, plus rarement hypersécrétion de GH avec acromégalie des tumeurs somatotropes ou hypersécrétion de TSH avec hyperthyroïdie des exceptionnelles tumeurs thyrotropes. Les signes cliniques sont en relation avec la taille de la tumeur (troubles visuels, céphalées) dans les tumeurs gonadotropes ou non fonctionnelles. Le niveau d'hypersécrétion ne permet pas de prédire une éventuelle évolution métastatique. Par contre, la réapparition de signes d'hypersécrétion ou l'échappement au traitement médical, en l'absence de progression du reliquat tumoral, doit conduire à rechercher une métastase. Des symptômes inhabituels dans la pathologie hypophysaire tels que la surdité, l'ataxie ou des troubles moteurs, ont été décrits. La présence d'un diabète insipide associé doit plutôt faire évoquer une métastase d'une tumeur primitive extra-hypophysaire (12). À l'IRM hypophysaire, le carcinome se présente comme un adénome hypophysaire invasif avec occasionnellement une invasion des structures cérébrales avoisinantes. Aucun aspect radiologique ne permet de prédire son potentiel métastatique.

Les métastases siègent principalement au niveau du système nerveux central (cortex, cervelet, angle cérébro-pontique); des métastases à distance ont été observées dans diverses localisations, par ordre de fréquence décroissante : le foie, les ganglions lymphatiques cervicaux, le poumon et l'os, en particulier les vertèbres (13). Pour la plupart, ces métastases ne sont pas responsables de signes cliniques et doivent être recherchées par une imagerie complète (figure 1). La dissémination métastatique se fait par le liquide céphalorachidien des espaces sous-arachnoïdiens, probablement favorisée par les interventions souvent itératives ou par voie sanguine par le sinus pétreux supérieur à partir des sinus caverneux, souvent envahis par la tumeur initiale.



Figure 1. – IRM en T1, coupe sagittale, révélant un volumineux résidu tumoral intrasellaire (étoile) mais également un « chapelet » de métastases méningées cervicales (flèches).

HISTOPATHOLOGIE

Le diagnostic de carcinome hypophysaire est basé sur la présence d'une métastase, car jusqu'à ce jour, aucun signe histologique n'est caractéristique de la malignité d'une tumeur hypophysaire et ne permet de différencier une tumeur qui va métastaser d'un adénome bénin qui sera guéri par la chirurgie ou maîtrisé par le traitement médical.

En raison du petit nombre de cas publiés, l'histoire naturelle du carcinome hypophysaire n'est pas connue. Le plus souvent l'évolution est celle d'un adénome hypophysaire invasif avec cependant de nombreuses récurrences. Des patients à la survie relativement prolongée présenteraient une tumeur bénigne qui, par acquisition d'anomalies génétiques, évoluerait secondairement, vers le carcinome. D'autres patients, plus rares, présentent d'emblée une tumeur très agressive avec des récurrences précoces et des métastases. Ces tumeurs, évoquant cliniquement d'emblée un carcinome, ont le plus mauvais pronostic.

Il est important de trouver des marqueurs histologiques de malignité pour qu'un traitement agressif soit appliqué dès la première intervention et tenter d'inhiber le potentiel métastatique de la tumeur ou d'en minimiser les symptômes. De nombreux marqueurs

ont été proposés : des protéines nucléaires régulant le cycle cellulaire telles que le Ki-67 (14, 15) , le PCNA ou *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (16), les cyclines, en particulier D1 (17), le PTTG ou *Pituitary Tumor Transforming Gene* (18), une protéine apoptotique, la p53 (15), des métalloprotéases (MMP) qui détruisent la matrice extracellulaire telles que MMP9 (19) et des facteurs de croissance tels que FGF4 (*Fibroblast Growth Factor*) (20) et VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (21). À ce jour, aucun de ces marqueurs n'est pathognomonique, mais la malignité est suspectée sur l'association de certains d'entre-eux.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Comme pour toute tumeur hypophysaire, l'étude immunocytochimique complète permet de faire le diagnostic cytofonctionnel sur la positivité de la réaction immunocytochimique avec un anticorps antihormone, avec par ordre de fréquence décroissante, le carcinome à prolactine immunoréactif pour la prolactine, le carcinome corticotrope, parfois silencieux, pour l'ACTH (22) et le carcinome somatotrope pour la GH. Le carcinome gonadotrope immunoréactif pour FSH-LH est plus rare et le carcinome thyrotrope immunoréactif pour la TSH exceptionnel. Sur les six carcinomes de notre série, tous survenus chez des hommes, trois étaient des tumeurs à prolactine, deux des carcinomes corticotropes avec maladie de Cushing et le dernier un carcinome gonadotrope.

Actuellement, il faut évaluer systématiquement sur la tumeur initiale, les récidives opérées et, si possible, sur les métastases, ces trois éléments du cycle cellulaire : l'index mitotique, l'index de prolifération par le Ki-67 et la détection de la p53. L'association d'un index mitotique élevé (plus de 6 mitoses pour 10 champs au x 40), d'un Ki-67 également élevé (> 3 % et surtout > 10 %) et la détection, sans seuil, de la p53, mutée ou non, doit faire évoquer une probable malignité. La détection du PTTG (*Pituitary Tumor Transforming Gene*) est intéressante, mais encore en cours d'évaluation. Des atypies cellulaires, des mitoses anormales et une néoangiogenèse peuvent également être observées. Dans deux carcinomes à prolactine, nous avons observé des emboles vasculaires dans la tumeur initiale pour un cas et dans une des récidives pour l'autre. Tous ces signes peuvent néanmoins manquer (23).

Tableau 1. – **Critères radiologiques et histologiques différenciant le carcinome hypophysaire de l'adénome hypophysaire sans métastase.**

Caractères	Adénome hypophysaire	« Adénome atypique »	Carcinome hypophysaire
Taille (IRM)	Diamètre < ou > 10 mm	Diamètre > 10 mm	Diamètre > 10 mm
Invasion (IRM/histologie)	Variable	Constante	Constante
Atypies cellulaires	Variables	Variables	Variables
Mitoses (n/10 champs au x 40)	0-1	2-10	6-15
Index du Ki-67 (%)	< 1	> 3	> 10
Détection de la p53	0	Variable	Constante
Néo-angiogenèse	Absente	Fréquente	Variable

MARQUEURS GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES ET PERSPECTIVES

En raison de la rareté des carcinomes et de la nouveauté des outils génétiques et moléculaires, on a peu de données sur cet aspect du sujet. Il a été décrit une mutation du proto-oncogène ras dans un carcinome à prolactine (24), mais cette anomalie est exceptionnelle (25). Une surexpression de l'oncogène c-myc a été trouvée dans des tumeurs agressives

(26). Par CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), on a montré des déséquilibres chromosomiques, avec des gains fréquents des chromosomes 5, 7p, et 14q (27). Une perte d'hétérozygotie (LOH : *Loss Of Heterozygosity*) est souvent trouvée au locus 11q13, locus du gène AIP (*Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein*), muté dans certains adénomes hypophysaires familiaux (28) et du gène de la ménine, muté chez les patients porteurs d'une NEM1 (29). Par une étude transcriptomique utilisant les puces à ADN (*micro-arrays*) et la Q-RTPCR (*Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction*), appliquée à des adénomes à prolactine humains et à un modèle animal (tumeurs bénignes et malignes transplantées chez le rat), nous avons montré qu'une série de gènes (ADAMTS6, CRMP1, PTTG, ASK, CCNB1, AURKB, CENPE, PTX1) était différentiellement exprimée dans des tumeurs humaines agressive-invasives ou atypiques, incluant deux carcinomes et dans les tumeurs malignes du rat (30). Ces résultats ont ensuite été validés sur une cohorte de 94 patients présentant une tumeur hypophysaire à prolactine, confirmant la valeur pronostique de cette série de gènes (31).

Au total, si la distinction entre un adénome bénin non invasif et un carcinome est actuellement possible, la différence entre un « adénome atypique » ou agressif-invasif et un carcinome est très difficile (tableau 1). Nos études sur un modèle animal et nos résultats combinant données radiologiques, histologiques et de biologie moléculaire (30-32), nous conduisent à penser que certains « adénomes atypiques » sont en fait des carcinomes non métastatiques.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il faut exclure une métastase intra-hypophysaire d'un cancer métastatique du sein, du rein ou de la prostate (12, 33) par la négativité du marquage immunoréactif par les hormones hypophysaires, l'aspect histologique et/ou la positivité pour les marqueurs caractéristiques de la tumeur d'origine. Le diagnostic est très difficile lorsque cette métastase se développe dans un adénome hypophysaire préexistant (34).

TRAITEMENT

Le traitement du carcinome hypophysaire est le même que celui des volumineux adénomes hypophysaires récidivants. Il associe la chirurgie par voie trans-sphénoïdale ou rarement trans-crânienne, la radiothérapie, le traitement médical et la chimiothérapie. Ce traitement n'est que palliatif, mais des données rétrospectives montrent que les patients qui ont reçu un traitement agressif ont un meilleur taux de survie, d'où l'importance du diagnostic précoce (7).

La radiothérapie de la tumeur primaire et des métastases contrôle temporairement la croissance tumorale et peut induire une régression des métastases cérébrales et vertébrales. La plupart des carcinomes à prolactine sont résistants aux agonistes de la dopamine et la croissance tumorale continue sous traitement (35, 36). Les agonistes de la somatostatine se sont révélés inefficaces dans les rares carcinomes à GH et dans les carcinomes corticotropes (36, 37). La chimiothérapie par cisplatine et étoposide donne des résultats très variables (38), mais palliatifs. Plus récemment un espoir est né suite à la publication de résultats très encourageants du traitement par témozolomide dans un cas de carcinome hypophysaire à prolactine (39). Le témozolomide est un alkylant utilisé dans la chimiothérapie des glioblastomes. Dans le cadre de ces tumeurs il a été démontré que la réponse à ce traitement était conditionnée par l'absence d'expression de la O6-méthylguanine-DNA-méthyltransferase (MGMT) par méthylation de son promoteur. Suite à ce premier

résultat quelques cas cliniques isolés de réponse à ce traitement ont été publiés, laissant penser qu'un traitement par témozolomide pourrait être efficace sur la majorité des tumeurs hypophysaires agressives et des carcinomes hypophysaires (39-51). Notre étude collaborative française (48) nuance ces résultats : tout en confirmant que ce traitement pouvait contrôler certaines tumeurs mais pas toutes, elle a montré que la réponse au traitement n'était pas directement conditionnée par l'expression ou non de la MGMT, et que trois cycles permettaient d'identifier les tumeurs sensibles à ce traitement ; la poursuite des cycles en cas de tumeurs résistantes n'était pas bénéfique. Les résultats publiés sont colligés dans le tableau 2. Ce traitement, réalisable en ambulatoire, est en général bien supporté, en dehors de nausées, de thrombopénie, exceptionnellement de pancytopenie. Il doit donc être proposé aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible.

Tableau 2. – Revue de la littérature du traitement des tumeurs hypophysaires

Réf.	N°	Sexe	Age au diagnostique	Age au traitement	Type de tumeur		Nombre de chirurgie	Ki 67	p53
(48)	1	F	42	50	ACTH	adénome	2	0.5 %	négatif
(46)	2	F	64	70	ACTH	adénome	2	élevé	nd
(45)	3	F	43	45	ACTH	adénome	3	nd	nd
(48)	4	M	49	54	ACTH	adénome	1	20 %	60 %
(43)	5	M	nd	41	ACTH	adénome	nd	nd	nd
(48)	6	F	46	55	ACTH	carcinome	4	3	faible
(48)	7	M	31	37	ACTH	carcinome	3	20 %	10 %
(50)	8	M	48	52	ACTH	carcinome	4	10 %	1 %
(51)	9	M	50	52	ACTH	carcinome	1	31 %	nd
(45)	10	M	60	nd	ACTH	carcinome	2	nd	nd
(47)	11	F	20	52	PRL	adénome	1	< 5 %	nd
(48)	12	M	52	71	PRL	adénome	1	2 %	0.5 %
(42)	13	M	60	79	PRL	adénome	1	2	nd
(49)	14	M	46	61	PRL	adénome	5	40-60 %	15 %
(48)	15	F	30	47	PRL	carcinome	4	30 %	nd
(48)	16	M	32	43	PRL	carcinome	1	nd	nd
(48)	17	M	54	69	PRL	carcinome	4	7 %	1 %
(40)	18	M	55	64	PRL	carcinome	5	nd	nd
(44)	19	M	42	64	PRL	carcinome	6	nd	nd
(39)	20	M	72	81	PRL	carcinome	5	0	nd
(41)	21	M	26	nd	PRL	carcinome	2	10	nd
(42)	22	F	48	57	GH-PRL	carcinome	1	5 %	nd
(44)	23	M	48	55	GH	adénome	4	nd	nd
(41)	24	M	38	47	LH	carcinome	3	1	nd
(42)	25	M	20	35	NFA	adénome	6	2	nd
(45)	26	F	28	28	NFA	adénome	0	nd	nd

Pit : pituitaire, Méta : métastase ; ST : stéréotaxique, GK : gamma knife ; NFA : adénome non fonctionnel ; nd : absence de donnée

Certaines tumeurs restent résistantes à ce traitement, et en raison du risque évolutif de ces tumeurs, il est nécessaire d'améliorer leur dépistage afin d'en faciliter la prise en charge précoce. Le développement de nouvelles thérapeutiques dites « ciblées » dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des exceptionnelles tumeurs hypophysaires agressives et des carcinomes hypophysaires. Ainsi, des études *in vitro* ont montré qu'un traitement combiné associant un inhibiteur de mTOR, évérolimus, (*mammalian Target Of Rapamycine*) et un nouvel analogue de la somatostatine (pasiréotide) était capable d'inhiber la prolifération cellulaire et d'induire l'apoptose de culture primaire d'adénomes gonadotropes (52). Des résultats similaires avaient été obtenus sur des lignées cellulaires de tumeurs somatotropes GH-3 avec ces inhibiteurs de mTOR utilisés seuls (53) ou en association avec l'octréotide (54).

agressives et des carcinomes hypophysaires par témozolomide.

Mitoses	Radiothérapie	Nombre de cycles	Réponse hormonale	Réponse tumorale	MGMT	Méthylation	Tolérance
nd	ST et GK	4	oui	oui	0 %	oui	thrombopénie, fatigue
nd	Pit	4	oui	oui	négative	nd	nausée
nd	Pit	16	nd	oui	négative	nd	nd
8	ST	7	non	non	< 1 %	no	bonne
nd	nd	nd	non	non	positive	nd	nd
nd	Pit	18	oui	oui	< 5 %	nd	bonne
3	ST (x2)	14	non	non	50 %	oui	fatigue
7	ST	6	oui	oui	30 %	non	bonne
nd	Pit (x2)	4	oui	oui	nd	nd	bonne
nd	Pit	12	oui	oui	positive	nd	nd
nd	Pit	26	oui	oui	nd	nd	fatigue
5	ST (x2)	8	non	non	30 %	non	thrombopénie, fatigue
nd	no	12	oui	oui	négative	nd	thrombopénie
nd	Pit	7	oui	oui	négative	nd	nd
nd	ST (x2)	3	non	non	100 %	no	pancytoménie
nd	ST	24	oui	oui	nd	nd	fatigue
8	ST(x2) et GK	5	non	non	0 %	oui	fatigue
nd	Pit (x2)	12	oui	oui	nd	nd	bonne
peu	Pit (x2)	4	oui	oui	negative	oui	nd
rare	no	18	oui	oui	nd	nd	nausée
nombreuses	Pit and Méta	10	oui	partielle	nd	nd	fatigue
nd	Pit	23	oui	oui	négative	nd	nd
nd	Pit	3	non	non	Forte	nd	bonne
nd	Méta	12	ND	oui	nd	nd	lymphocytopénie
nd	Pit	15	nd	oui	faible	nd	nd
nd	no	10	non	oui	nd	nd	nd

CONCLUSION

Au total, une approche pluridisciplinaire et une étude histologique, génétique et moléculaire de ces tumeurs rares permettront de redéfinir la malignité des tumeurs hypophysaires et dans un avenir proche de faire le diagnostic de carcinome avant l'apparition des métastases. Ainsi, une mise route précoce d'un traitement agressif pourra améliorer le pronostic, comme dans les autres tumeurs endocrines à malignité modérée. La constitution d'un réseau national, qui aura comme objectif de référencer l'ensemble de ces tumeurs et de définir de nouveaux protocoles thérapeutiques, permettra d'identifier la réelle incidence des tumeurs hypophysaires agressives et des carcinomes hypophysaires et d'optimiser leur prise en charge.

- (1) Fédération d'Endocrinologie,
- (2) Service de Neurochirurgie,
- (3) Centre de Pathologie Est,
Groupement Hospitalier Est,
Hospices Civils de Lyon

Adresse pour la correspondance : Docteur Gérald Raverot, Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex.
Tél. : 04 72 11 93 25 - Fax : 04 72 11 93 07 – E-mail : gerald.raverot@chu-lyon.fr

PITUITARY AGGRESSIVE ADENOMAS AND CARCINOMAS: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND UPCOMING THERAPY

by **Gérald RAVEROT, Emmanuel JOUANNEAU**
and **Jacqueline TROUILLAS** (Lyon, France)

Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 69677 Bron cedex, France

ABSTRACT

Pituitary adenomas are one of the most common intracranial tumors in adults. These mostly non-invasive tumors are considered as benign; however, 45-55 % of these tumors are invasive and some (10-20 %) have a rapid growth rate and histological signs, being considered as "atypical" or aggressive adenomas. According to the definition of the World Health Organization (WHO) classification in 2004, only pituitary tumors associated with systemic metastases are considered as malignant tumors or pituitary carcinomas, representing only 0.2 % of the pituitary tumors.

Results from recent studies combining clinical, radiological, histological and molecular analysis lead to the conclusion that some «atypical adenomas» may be non-metastatic carcinomas, thus requiring a more «aggressive» strategy. Thus, a new chemotherapy (temozolomide), used in the treatment of glioblastomas, appears to provide promising results for a subgroup of tumors. The multidisciplinary management and development of new therapies are essential for the treatment of these rare tumors.

Key words : pituitary adenoma, pituitary carcinoma, temozolomide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Daly A.F, M Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M.A. Tichomirowa, A. Beckers : High Prevalence of Pituitary Adenomas : A Cross-Sectional Study in the Province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4769-4775. – 2. Ezzat S., S.L. Asa, W.T. Couldwell, C.E. Barr, W.E. Dodge, M.L. Vance, I.E. McCutcheon : The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer* 2004, **101** : 613-619. – 3. Meij B.P., M.B. Lopes, D.B. Ellegala, T.D. Alden, E.R. Laws Jr. : The long-term significance of microscopic

dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002, **96** : 195-208. – **4. Scheithauer B.W., K. Kovacs, E. Horvath** : Pituitary carcinoma. In : DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. (Eds). *World Health Organisation Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press, Lyon, 2004. – **5. Beauchesne P., J. Trouillas, F. Barral, J. Brunon** : Gonadotropic pituitary carcinoma : case report. *Neurosurgery* 1995, **37** : 810-815, discussion 815-816. – **6. Gurlek A., N. Karavitaki, O. Ansorge, J.A.H. Wass** : What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 2007, **156** : 143-153. – **7. Kaltsas G.A., P. Nomikos, G. Kontogeorgos, M. Buchfelder, A.B. Grossman** : Diagnosis and Management of Pituitary Carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 3089-3099. – **8. Pernicone P.J., B.W. Scheithauer, T.J. Sebo, K.T. Kovacs, E. Horvath, W.F. Young, Jr., R.V. Lloyd, D.H. Davis, B.L. Guthrie, W.C. Schoene** : Pituitary carcinoma : a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1997, **79** : 804-812. – **9. Ragel B.T., W.T. Couldwell** : Pituitary carcinoma : a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004, **16** : E7 – **10. Landman R.E., M. Horwith, R.E. Peterson, A.G. Khandji, S.L. Wardlaw** : Long-term survival with ACTH-secreting carcinoma of the pituitary : a case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 3084-3089. – **11. Delgrange E., J. Trouillas, D. Maïter, J. Donckier, J. Tourniaire** : Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas : A Clinical and Proliferation Marker Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 2102-2107. – **12. McCormick P.C., K.D. Post, A.D. Kandji, A.P. Hays** : Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg* 1989, **3** : 71-79. – **13. Kaltsas G.A., A.B. Grossman** : Malignant Pituitary Tumours. *Pituitary* 1998, **1** : 69-81. – **14. Knosp E., K. Kitz, A. Perneczky** : Proliferation activity in pituitary adenomas : measurement by monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1989, **25** : 927-930. – **15. Thapar K., K. Kovacs, B.W. Scheithauer, L. Stefaneanu, E. Horvath, P.J. Pernicone, D. Murray, E.R. Laws Jr.** : Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas : an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996, **38** : 99-107. – **16. Hsu D.W., F. Hakim, B.M. Biller, S. de la Monte, N.T. Zervas, A. Klibanski, E.T. Hedley-Whyte** : Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J Neurosurg* 1993, **78** : 753-761. – **17. Simpson D.J., A.A. Fryer, A.B. Grossman, J.A. Wass, M. Pfeifer, J.M. Kros, R.N. Clayton, W.E. Farrell** : Cyclin D1 (CCND1) genotype is associated with tumour grade in sporadic pituitary adenomas. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 1801-1807. – **18. Zhang X., G.A. Horwitz, A.P. Heaney, M. Nakashima, T.R. Prezant, M.D. Bronstein, S. Melmed** : Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 761-767. – **19. Turner H.E., Z. Nagy, M.M. Esiri, A.L. Harris, J.A.H. Wass** : Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Pituitary Tumor Behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 2931-2935. – **20. Shimon I., D.R. Hinton, M.H. Weiss, S. Melmed** : Prolactinomas express human heparin-binding secretory transforming gene (hst) protein product : marker of tumour invasiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, **48** : 23-29. – **21. Lloyd R.V., S. Vidal, E. Horvath, K. Kovacs, B. Scheithauer** : Angiogenesis in normal and neoplastic pituitary tissues. *Microsc Res Tech* 2003, **60** : 244-250. – **22. Raverot G., A. Wierinckx, E. Jouanneau, C. Auger, F. Borson-Chazot, J. Lachuer, M. Pugeat, J. Trouillas** : Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (Silent Corticotroph Adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010, **163** : 35-43. – **23. Saeger W., D. Lubke** : Pituitary Carcinomas. *Endocr Pathol* 1996, **7** : 21-35. – **24. Karga H.J., J.M. Alexander, E.T. Hedley-Whyte, A. Klibanski, J.L. Jameson** : Ras mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 914-919 – **25. Cai W.Y., J.M. Alexander, E.T. Hedley-Whyte, B.W. Scheithauer, J.L. Jameson, N.T. Zervas, A. Klibanski** : Ras mutations in human prolactinomas and pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 89-93. – **26. Woloschak M., J.L. Roberts, K. Post** : C-myc, c-fos, and c-myc gene expression in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 253-257. – **27. Rickert C.H., B. Dockhorn-Dworniczak, G. Busch, D. Moskopp, F.K. Albert, B. Rama, W. Paulus** : Increased chromosomal imbalances in recurrent pituitary adenomas. *Acta Neuropathol* 2001, **102** : 615-620. – **28. Vierimaa O., M. Georgitsi, R. Lehtonen, P. Vahteristo, A. Kokko, A. Raitila, K. Tuppurainen, T.M. Ebeling, P.I. Salmela, R. Paschke, S. Gundogdu, E. De Menis, M.J. Makinen, V. Launonen, A. Karhu, L.A. Aaltonen** : Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, **312** : 1228-1230. – **29. Lemmens I., W.J. Van de Ven, K. Kas et al.** : Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 1177-1183. – **30. Wierinckx A., C. Auger, P. Devauchelle, A. Reynaud, P. Chevallier, M. Jan, G. Perrin, M. Fevre-Montange, C. Rey, D. Figarella-Branger, G. Raverot, M.-F. Belin, J. Lachuer, J. Trouillas** : A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007, **14** : 887-900. – **31. Raverot G., A. Wierinckx, E. Dantony, C. Auger, G. Chapas, L. Villeneuve, T. Brue, D. Figarella-Branger, P. Roy, E. Jouanneau, M. Jan, J. Lachuer, J. Trouillas** : Prognostic factors in prolactin pituitary tumors : clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 1708-1716. – **32. Wierinckx A., G. Raverot, N. Nazaret, E. Jouanneau, C. Auger, J. Lachuer, J. Trouillas** : Proliferation markers of human pituitary tumors : Contribution of a genome-wide transcriptome approach. *Mol Cell Endocrinol* 2010, doi : 10.1016/j.mce.2010.02.043. – **33. Komninos J., V. Vlassopoulou, D. Protopapa, S. Korfiatis, G. Kontogeorgos, D.E. Sakas, N.C. Thalassinou** : Tumors metastatic to the pituitary gland : case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 574-580. – **34. Bret P., A. Jouvett, G. Madarassy, J. Guyotat, J. Trouillas** : Visceral cancer metastasis to pituitary adenoma : report of two cases. *Surg Neurol* 2001, **55** : 284-290. – **35.**

Delgrange E., G. Sassolas, G. Perrin, M. Jan, J. Trouillas : Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir (Wien)* 2005, **147** : 751-758.

– **36. Walker J.D., A. Grossman, J.V. Anderson et al.** : Malignant prolactinoma with extracranial metastases : a report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, **38** : 411-419. – **37. Stewart P.M., M.P. Carey, C.T. Graham, A.D. Wright, D.R. London** : Growth hormone secreting pituitary carcinoma : a case report and literature review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, **37** : 189-194. – **38. Kaltsas G.A., J.J. Mukherjee, P.N. Plowman, J.P. Monson, A.B. Grossman, G.M. Besser** : The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 4233-4238. – **39. Lim S., H. Shahinian, M.M. Maya, W. Yong, A.P. Heaney** : Temozolomide : a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 2006, **7** : 518-520. – **40. Byrne S., C. Karapetis, N. Vrodos** : A novel use of temozolomide in a patient with malignant prolactinoma. *J Clin Neurosci* 2009, **16** : 1694-1696. – **41. Fadul C.E., A.L. Kominsky, L.P. Meyer, L.S. Kingman, W.B. Kinlaw, C.H. Rhodes, C.J. Eskey, N.E. Simmons** : Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. *J Neurosurg* 2006, **105** : 621-626. – **42. Hagen C., H.D. Schroeder, S. Hansen, M. Andersen** : Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol* 2009, **161** : 631-637. – **43. Kovacs K., B. Scheithauer, M. Lombardero, R. McLendon, L. Syro, H. Uribe, L. Ortiz, L. Penagos** : MGMT immunoeexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathologica* 2008, **115** : 261-262. – **44. McCormack A.I., K.L. McDonald, A.J. Gill, S.J. Clark, M.G. Burt, K.A. Campbell, W.J. Braund, N.S. Little, R.J. Cook, A.B. Grossman, B.G. Robinson, R.J. Clifton-Bligh** : Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, **71** : 226-233. – **45. Mohammed S., K. Kovacs, W. Mason, H. Smyth, M.D. Cusimano** : Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors : case report. *Neurosurgery* 2009, **64** : E773-774. – **46. Moyes V.J., G. Alusi, H.I. Sabin, J. Evanson, D.M. Berney, K. Kovacs, J.P. Monson, P.N. Plowman, W.M. Drake** : Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *Eur J Endocrinol* 2009, **161** : 106-110. – **47. Weil, A. Cole, T. Hedges, W. Shucart, D. Lawrence, J.-J. Zhu, A. Tischler, R. Lechan** : Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary* 2007, **10** : 81-86. – **48. Raverot G., N. Sturm, F. De Fraipont, M. Muller, S. Salenave, P. Caron, O. Chabre, P. Chanson, C. Cortet-Rudelli, R. Assaker, H. Dufour, S. Gaillard, P. François, E. Jouanneau, J.-G. Passagia, M. Bernier, A. Cornélius, D. Figarella-Branger, J. Trouillas, F. Borson-Chazot, T. Brue** : Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas : a French multicenter experience. In press (accepted for publication in *J Clin Endocrinol Metab* 2010). – **49. Syro L.V., H. Uribe, L.C. Penagos, L.D. Ortiz, C.E. Fadul, E. Horvath, K. Kovacs** : Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **65** : 552-553. – **50. Takeshita A., N. Inoshita, M. Taguchi, C. Okuda, N. Fukuhara, K. Oyama, K. Ohashi, T. Sano, Y. Takeuchi, S. Yamada** : High incidence of low O6-methylguanine DNA methyltransferase expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009, **161** : 553-559. – **51. Thearle M., P. Freda, J. Bruce, S. Isaacson, Y. Lee, R. Fine** : Temozolomide (Temodar®) and capecitabine (Xeloda®) treatment of an aggressive corticotroph pituitary tumor. *Pituitary* 2009, doi : 10.1007/s11102-009-0211-1. – **52. Zatelli M.C., M. Minoia, C. Filieri, F. Tagliati, M. Buratto, M.R. Ambrosio, M. Lapparelli, M. Scanarini, E.C. Degli Uberti** : Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 968-976. – **53. Gorshtein A., H. Rubinfeld, E. Kender, M. Theodoropoulou, V. Cerovac, G.K. Stalla, Z.R. Cohen, M. Hadani, I. Shimon** : Mammalian target of rapamycin inhibitors rapamycin and RAD001 (everolimus) induce anti-proliferative effects in GH-secreting pituitary tumor cells in vitro. *Endocr Relat Cancer* 2009, **16** : 1017-1027. – **54. Cerovac V., J. Monteserin-Garcia, H. Rubinfeld, M. Buchfelder, M. Losa, T. Florio, M. Paez-Pereda, G.K. Stalla, M. Theodoropoulou** : The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer Res* 2010, **70** : 666-674.