

# Prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels après la chirurgie

**Christine Cortet-Rudelli, Jean-François Bonneville, Françoise Borson-Chazot, Lorraine Clavier, Bernard Coche Dequéant, Rachel Desailoud, Dominique Maiter, Vincent Rohmer, Jean Louis Sadoul, Emmanuel Sonnet, Patrick Toussaint, Philippe Chanson**

**Mots clés :** Adénomes hypophysaires non fonctionnels, adénomes gonadotropes, adénomes hypophysaires silencieux, adénomes hypophysaires non sécrétants, chirurgie hypophysaire, radiothérapie.

Malgré les progrès récents des techniques neurochirurgicales, la chirurgie des macroadénomes hypophysaires non fonctionnels (AHNF) ne permet souvent qu'une résection partielle de la tumeur et, sans traitement adjuvant, les récurrences sont fréquentes [1-11] (Tableau 1).

## Facteurs de récurrence des adénomes non fonctionnels

De nombreuses études ont été consacrées aux facteurs de récurrence des AHNF. Elles sont souvent rétrospectives, incluant un nombre limité de sujets, avec des durées et des méthodes de suivi variables. Les critères de récurrence ne sont pas homogènes et la distinction entre la reprise évolutive d'un résidu tumoral post-opératoire (progression) et une authentique récurrence (réapparition de la tumeur après exérèse complète) n'est pas toujours faite. On dispose cependant de plusieurs méta-analyses récentes [12, 13] indiquant que le taux de récurrence des AHNF est supérieur à celui des adénomes sécrétants et a peu varié depuis 30 ans [14, 15].

## Facteurs cliniques

Le facteur de récurrence le mieux identifié est la présence d'un résidu adénomateux

identifiable en post-opératoire (Tableau 1). En cas d'exérèse apparemment complète (imagerie par résonance magnétique [IRM] post opératoire interprétée comme normale), le risque de récurrence est de l'ordre de 10-20 % à 5 ans et de 30 % à 10 ans [2, 5, 8, 10, 16-18]. En présence d'un résidu tumoral postopératoire, le taux de récurrence varie de 25 à 40 % à 5 ans et est supérieur à 50 % à 10 ans, selon les études récentes [2, 5, 7-11, 16-18]. Dans la méta-analyse de Chen *et al.* [12] qui regroupe 19 études présentant des critères de qualité suffisants (imagerie moderne, suivi prolongé), le taux de récurrence chez les patients sans résidu post-opératoire identifiable (n = 371) est de 12 % avec une rémission dans 96 % des cas à 5 ans et dans 82 % des cas à 10 ans. En cas de résidu adénomateux post-opératoire (n = 600), le taux de récurrence est de 46 % avec des taux de survie sans progression de 56 % à 5 ans et de 40 % à 10 ans. Le temps de doublement moyen du résidu adénomateux est de 3,4 ans.

Le jeune âge, le sexe, la taille de la tumeur initiale sont des facteurs de récurrence trouvés de manière inconstante [4, 11, 19, 20]. L'apoplexie n'est pas un gage de rémission définitive. Le risque de récurrence est majoré en cas de tumeur inva-

sive à développement extra-sellaire (sinus caverneux, clivus) mais il s'agit aussi d'un facteur de risque de chirurgie incomplète [4, 10, 21].

## Facteurs histologiques

L'évolution pourrait dépendre du type histologique de l'adénome. Le pronostic est classiquement plus péjoratif en cas d'adénome corticotrope silencieux (ACS, 4-10 % des AHNF). Dans la série de Yamada *et al.* [22], le sinus caverneux est envahi dans 85 % des cas d'ACS, dans seulement 38 % des cas d'adénomes non immuno-réactifs et dans 11 % des cas d'adénomes gonadotropes. Si le taux de récurrence des ACS paraît comparable à celui des autres AHNF, la récurrence, lorsqu'elle survient, est plus précoce et plus agressive [23-26]. Le pronostic des adénomes mixtes GH-PRL silencieux serait également plus défavorable [10].

Comme dans les autres types d'adénomes hypophysaires, l'expression de marqueurs tumoraux pourrait être utile à la détermination du pronostic [27] [28] [29]. Les résultats concernant la valeur prédictive de ces marqueurs sont toutefois contradictoires [15, 19-21, 30]. Plusieurs études n'ont pas trouvé de corrélation entre l'expression de Ki67 et/

**Tableau 1. Résultats de la chirurgie dans les adénomes hypophysaires non fonctionnels et risque de récurrence en fonction de la présence ou non d'un reliquat tumoral post-opératoire**

Auteurs	Ref	NbTotal/ RXT-	Suivi (ans)	Type d'étude	Récidive en l'absence de reliquat	Récidive en cas de reliquat
Turner (1999)	[1]	65/65	6,3	rétrospective	9/31 (20 %)	12/34 (35 %)
Woolons (2000)	[2]	72/22	5,3	rétrospective	2/11 (18 %)	8/11 (73 %)
Soto ares (2002)	[3]	51/51	5,6	prospective	0/17 (0 %)	13/34 (38 %)
Greenman (2003)	[4]	122/108	4,2	prospective	6/30 (20 %)	41/78 (53 %)
Ferrante (2006)	[5]	226/150	8,1	rétrospective	14/73 (19 %)	45/77 (58 %)
Dekkers (2006)	[6]	97/91	6	rétrospective	1/27 (4 %)	9/64 (14 %)
Van den Bergh (2007)	[7]	122/46	8	rétrospective	1/18 (6 %)	16/28 (57 %)
Losa (2008)	[8]	436/355	4,5	prospective	PFS 5 ans : 87,1 %	PFS 5 ans : 39,2 %
O'Sullivan (2009)	[9]	126/126	5,7	rétrospective	0/26 (0 %)	53/100 (53 %)
Brochier (2010)	[10]	142/127	6,9	rétrospective	10/42 (24 %)	46/85 (54 %)
Reddy (2011)	[11]	144/144	6,1	rétrospective	2/29 (7 %)	49/115 (43 %)
Total		1603/1285			45/304 (15 %)	292/626 (47 %)

ou p53 et le risque de récurrence à 10 ans [15, 20]. La relation entre expression du Ki67 et invasion est, par ailleurs, inconsistante [15]. Cependant, dans l'étude récente de Ramirez *et al.*, analysant, dans 74 adénomes gonadotropes et non immuno-réactifs, l'expression de Ki67, PTTG, FGFR4, sst2 et 5, le Ki-67 (en moyenne à 1,49) était le seul marqueur dont l'expression était liée au comportement tumoral [30]. En analyse multivariée, son expression était corrélée au diamètre des tumeurs (> 3 cm) et au risque de récurrence tumorale (odds ratio: 1,4). De même, dans le travail de Righi *et al.*, portant sur 75 AHNF suivis en moyenne pendant 6 ans, une expression de Ki67 > 3 % était trouvée dans 5 % des tumeurs non récidivantes et dans 30 % des tumeurs récidivantes, alors que l'index mitotique et l'expression de p53 étaient similaires. Le Ki-67 prédisait la récurrence avec une forte spécificité (89 %) mais une faible sensibilité (54 %), suggérant la nécessité d'individualiser de nouveaux seuils dans ce type d'adénome [21]. Enfin, plusieurs études récentes ont trouvé une relation entre l'expression de Ki67 et le temps de doublement tumoral [19, 31, 32]. Ces données suggèrent que le Ki67 n'est pas prédictif du risque de récurrence et instamment lié à l'invasion tumorale

mais pourrait constituer un bon index du risque de progression d'un résidu adénomateux post-opératoire. Récemment a été proposée une nouvelle classification des adénomes intégrant des marqueurs d'invasivité (radiologique et/ou histologique) et des marqueurs de prolifération (Ki67, p53, nombre de mitoses ; la tumeur étant considérée comme proliférative si deux de ces critères étaient anormaux), permettant de mieux identifier les reliquats susceptibles d'évoluer à terme [29].

D'autres marqueurs sont à l'étude. L'expression de PTTG est constante et non discriminante [30]. L'expression des sous-types 2 et 5 des récepteurs de la somatostatine serait plus faible dans les adénomes récidivants [33]. La cycline D1 est un proto-oncogène impliqué dans la tumorigénèse et l'invasion hypophysaire. Deux études récentes suggèrent que l'étude de son expression n'a pas d'intérêt pratique pour la détermination du pronostic [34, 35]. Certaines études portent enfin sur l'expression des marqueurs de l'angiogénèse et notamment des récepteurs du VEGF et de FGFR4 [30, 36]. Très récemment, il a été montré qu'endocan, un protéoglycane sécrété par les cellules endothéliales était exprimé dans les adénomes hypophysaires. Dans une série de 107 cas

et après un suivi de 8 ans, l'expression de ce marqueur était associée significativement au nombre de mitoses, à la taille de la tumeur et au risque de progression [37]. Les travaux s'orientent à présent vers l'identification de marqueurs moléculaires du pronostic (ENC1, CLDN9 ...) dont on ne dispose pas encore en pratique clinique [38-41].

### Suivi post-opératoire des adénomes hypophysaires non fonctionnels

#### Suivi en imagerie

Le suivi radiologique des AHNF après chirurgie est essentiel, en raison de l'absence fréquente de symptôme clinique en cas d'évolutivité tumorale. Il est réalisé au mieux par l'IRM, la tomographie par émission de positons (TDM) hypophysaire étant réservée aux contre-indications de l'IRM. La bonne reproductibilité des IRM est nécessaire à l'obtention d'un suivi de qualité. Idéalement, une acquisition volumique avec reconstruction tridimensionnelle permettra d'atteindre cet objectif. A défaut, les IRM doivent être réalisées dans les mêmes conditions techniques avec obtention d'un même plan de référence (par exemple coupes coronales perpendiculaires au plan sous-calleux). Il est impor-

tant de transmettre au neuroradiologue l'IRM préopératoire et le compte rendu opératoire, dont il tiendra compte pour l'interprétation, ainsi que l'IRM de référence réalisée 3 à 6 mois après l'intervention chirurgicale. Le protocole d'imagerie comporte la réalisation de coupes fines (2 à 3 mm), sagittale T1, coronale T1 avant et après injection de gadolinium, coronale T2, voire axiale T1.

L'IRM post-opératoire immédiate n'est pas systématique. Elle peut être demandée lorsque se pose la question d'une complication post-opératoire ou d'une reprise chirurgicale rapide, les jours suivant l'intervention [42]. En dehors de ces circonstances particulières, la première IRM sera réalisée 3 voire 6 mois après l'intervention chirurgicale [3, 43]. Le délai de 6 mois permet de réduire la fréquence des remaniements post-opératoires pouvant gêner l'interprétation de l'examen mais l'existence d'éléments faisant craindre la persistance d'un reliquat volumineux potentiellement dangereux pour les voies optiques conduira à réaliser l'IRM à 3 mois. Une seconde IRM sera réalisée dans tous les cas un an après la chirurgie. Ces deux IRMs serviront de référence pour le suivi ultérieur [3, 43].

L'interprétation précise de l'IRM post-opératoire de référence est primordiale, pour déterminer la présence d'un reliquat, et donc le risque d'évolution tumorale. En l'absence de reliquat adénomateux décelable ou de doute sur l'existence d'un reliquat, l'IRM sera répétée tous les ans pendant 5 ans, puis 7 ans, 10 ans et 15 ans après la chirurgie. Le suivi radiologique systématique pourra ensuite être interrompu en l'absence de signes cliniques, de récurrence tumorale ou d'image douteuse. En présence d'un reliquat adénomateux, les récurrences surviennent le plus souvent dans un délai de 1 à 5 ans [14] mais parfois plus tardivement, plus de 10 ans après la chirurgie initiale (20 % des récurrences dans l'expérience de Reddy *et al.* [11]). En cas de reliquat adénomateux ou d'une image douteuse, une IRM sera réalisée tous les ans pendant 5 ans puis tous les deux à trois ans en l'absence d'évolutivité, la fréquence du suivi pouvant être redéfinie au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de la distance entre le reliquat et les

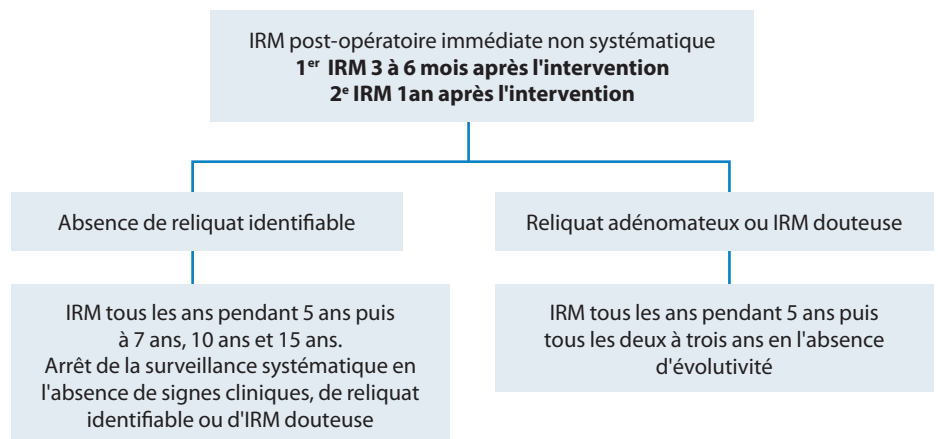


Figure 1. Surveillance IRM après traitement chirurgical d'un adénome hypophysaire non fonctionnel.

voies visuelles ou de doute sur une évolutivité du reliquat... L'espacement des IRM successives exposant à une perte de suivi du patient, une vigilance particulière est nécessaire (Figure 1).

Il est essentiel de veiller, lors de chaque contrôle, à comparer l'IRM récente avec l'imagerie post-opératoire de référence [6, 15, 42, 44]; en effet, l'augmentation progressive d'un reliquat risque de passer inaperçue si l'on compare l'IRM uniquement à la précédente, sans se référer à l'imagerie post-opératoire de référence, compte tenu de la croissance souvent lente des adénomes.

#### Suivi ophtalmologique

En cas d'anomalie ophtalmologique en pré-opératoire, un contrôle est proposé 3 mois après l'intervention chirurgicale avec étude de l'acuité visuelle, du champ visuel, du FO et recherche d'une diplopie. L'examen ophtalmologique est surveillé tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une amélioration maximale en particulier lorsque des troubles visuels initialement sévères ont contre-indiqué la conduite automobile, interdiction à réévaluer régulièrement au cours du suivi. La surveillance peut ensuite être espacée. En l'absence de toute atteinte visuelle à la première visite post-opératoire, le suivi peut s'interrompre en l'absence de reliquat supra-sellaire proche des voies optiques. Si une radiothérapie a été réalisée, un suivi annuel prolongé est nécessaire en particulier après radiothérapie hypofractionnée

ou en dose unique à la recherche de complications radiques qui peuvent survenir plusieurs années après la radiothérapie.

#### Suivi biologique

Le bilan hormonal biologique réalisé 3 mois après l'intervention chirurgicale évalue la récupération de déficits hypophysaires diagnostiqués en pré-opératoire et le caractère définitif ou non de déficits hypophysaires constatés au décours de la chirurgie. Les explorations hormonales seront ensuite répétées pour adaptation, le cas échéant, des traitements hormonaux substitutifs, en cas d'apparition de signes fonctionnels d'appel ou d'augmentation de volume d'un éventuel reliquat tumoral. La fréquence des déficits hypophysaires au décours d'une radiothérapie, quelles que soient ses modalités, justifie une surveillance bi-annuelle du bilan hormonal hypophysaire telle que rappelée précédemment.

#### Que peut-on proposer en cas de reliquat ou de récurrence ?

##### Reprise chirurgicale

Entre 30 et 48 % des AHNF sont réopérés par voie trans-sphénoïdale [8] [9], soit précocement en raison d'un reliquat tumoral de gros volume, soit plus tardivement lors de la ré-évolution, du fait d'une compression récidivante et symptomatique des voies optiques ou dans le but de permettre de retrouver des conditions anatomiques permettant une irradiation stéréotaxique

**Tableau 2. Efficacité de la radiothérapie multifractionnée conformationnelle sur le risque de progression/récidive dans les adénomes hypophysaires non fonctionnels**

Auteurs	Ref	Nb	Suivi (ans)	RTX+/RTX-	% sans récidive à 5 ans		% sans récidive à 10 ans	
					RTX +	RXT -	RTX +	RXT -
Jaffrain-Rea (1993)	[46]	57	7,1	24/33	100 %	70 %	96 %	55 %
Gittoes (1998)	[48]	126	9	81/355	93 %	68 %	93 %	47 %
Woollons (2000)	[2]	72	5,3	50/22	72 %	34 %	-	-
Park (2004)	[49]	176	4,3	44/132	98 %	85 %	98 %	50 %
Van den Bergh (2007)	[7]	122	8	76/46	95 %	49 %	95 %	22 %
Olsson (2009)	[50]	235	10	62/173	-	-	94 %	62 %
Brochier (2010)	[10]	142	6,9	15/127	100 %	70 %	91 %	52 %

(distance de sécurité entre l'adénome et les voies optiques).

Cette seconde chirurgie ne semble pas apporter d'amélioration du contrôle tumoral (reliquat persistant dans 72 % des cas). Le bénéfice est moindre que celui d'une radiothérapie. L'efficacité en terme de récupération visuelle semble également plus faible que lors de la première intervention (58 % vs 90 %). Le taux de complications chirurgicales est un peu plus élevé [45].

L'indication d'une ré-intervention pour récidive d'un AHNF doit tenir compte des données du premier compte-rendu opératoire, de la taille et de la localisation du reliquat adénomateux. Elle est justifiée a) en cas de reliquat évolutif accessible à une exérèse complète, les limites de la reprise chirurgicale étant la conséquence de l'envahissement par le reliquat du ou des sinus caverneux, b) lors d'une compression persistante ou récidivante, symptomatique des voies optiques ou dans le but d'obtenir la distance de sécurité (3 à 5 mm) entre le dôme tumoral supérieur et les voies optiques en vue d'une irradiation complémentaire, c) en cas de progression tumorale après radiothérapie. Le geste chirurgical peut également être délibérément organisé en 2 temps (1<sup>er</sup> temps d'exérèse intra-sellaire, puis reprise chirurgicale après chute du contingent supra-sellaire)

Les remaniements potentiels des repères anatomiques classiques (rostre sphénoïdal, cloisons de refend du sinus sphénoïdal) et une discrimination moins

nette des différents tissus en intra-sellaire peuvent gêner le geste chirurgical. Pour certains, l'aide de la neuronavigation peropératoire peut être intéressante dans de telles conditions mais cela reste discuté.

### Radiothérapie

Après radiothérapie postopératoire, le risque de récidive des adénomes non fonctionnels paraît nettement réduit, le taux de suivi sans progression tumorale à 10 ans étant supérieur à 90 % dans la plupart des études [7, 10, 12, 45-50] (Tableau 2). Dans une méta analyse récente [13] le risque relatif de récidive en l'absence de radiothérapie est de 1,97 par comparaison au groupe radiothérapie.

Il n'est donc pas étonnant que le recours à la radiothérapie post-opératoire ait été envisagé comme traitement complémentaire à la chirurgie depuis plusieurs décennies, suscitant toutefois toujours la controverse concernant ses indications et le meilleur moment de l'administrer, du fait de ses complications. Cette controverse persiste, notamment en raison de l'absence d'études prospectives randomisées sur l'efficacité de la radiothérapie postopératoire dans les AHNF. La plupart des études sont rétrospectives et observationnelles, et leur analyse systématique est rendue difficile par de nombreux biais inhérents à la sélection des patients et aux caractéristiques des études : définition inconstante de la récidive, fréquence variable de patients avec absence de tout résidu tumoral visible après chirurgie, longueur variable et souvent insuffisante

du suivi des patients, sélection préférentielle de patients à haut risque de récidive dans les groupes irradiés. En effet, si dans quelques rares études, la radiothérapie a été utilisée systématiquement après chirurgie d'un AHNF, dans la plupart des centres, l'irradiation a été plutôt réservée aux tumeurs d'emblée plus agressives, aux patients porteurs d'un résidu tumoral important (supra-sellaire ou extra-sellaire) ou en cas de récidive avérée. Notons que ces biais ont tendance à défavoriser la radiothérapie lors de l'étude de son efficacité.

### Les différents types de radiothérapie

Les premières radiothérapies (dites classiques ou conventionnelles) utilisaient un petit nombre de faisceaux, l'étude dosimétrique était réalisée en deux dimensions et les marges autour de la tumeur, parfois mal limitée, étaient relativement larges. Les doses parfois élevées d'irradiation totale et par fraction expliquaient la relative fréquence de complications sévères telles que les nécroses cérébrales ou les atteintes ophtalmologiques. Secondairement l'utilisation d'accélérateurs de particules délivrant des photons X de haute énergie plutôt que du cobalt, a permis une amélioration du rendement en profondeur, une diminution de la zone de pénombre en bordure du champ d'irradiation. La multiplication du nombre de faisceaux, l'utilisation de doses totales comprises entre 45 et 50 Grays et de doses fractionnées de 1,8 à 2 Grays, l'utilisations de simulateurs repérant le volume cible

**Tableau 3. Efficacité de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur le risque de récurrence dans les AHNF**

Auteurs	Réf	Nb de patients	récidives (%)	Suivi médian (ans)	PFS 5 ans %
Milker-Zabel et al (2001)	[53]	68*	5	3,2	93
Paek et al (2005)	[54]	65	2	2,5	98
Colin et al (2005)	[55]	110*	1	4	99
Minniti et al (2006)	[56]	91*	3	2,8	98
Schallin-Jantti et al (2010)	[57]	20	0	4,5	100

PFS : taux de suivi sans récurrence  
\* Etudes incluant des tumeurs fonctionnelles

**Tableau 4. Efficacité de la radiochirurgie sur le risque de récurrence dans les AHNF**

Auteurs	Réf	Nb de patients	récidives (%)	Suivi médian (ans)	PFS 5 ans %
Wowra et al (2002)	[58]	45	7	4,5	93 <sup>§</sup>
Sheehan et al (2002)	[59]	42	2	2,5	NA
Petrovich et al (2003)	[60]	56	0	3	100 <sup>§</sup>
Iwai et al (2005)	[61]	31	13		93
Picozzi et al (2005)	[62]				
Gamma-Knife +		51	ND	5	51
Gamma-Knife -		68	ND	5	90
Mingione et al (2006)	[63]	90	8	3,75	NA
Liscak et al (2007)	[64]	79	0	5	100
Pollock et al (2008)	[65]	62	3	5,4	95
Höybye et (2009)	[66]	168	5	3,5	94
Losa et al (2011)	[67]	23	4	6,5	
Sheehan et al (2013)	[69]	512	6,6	3	95
Etude mixte					
Wilson et al (2012)	[68]				
SRS (LINAC)		51	0	4,2	100
FRST (LINAC)		67	9	5,1	93
C-RXT		53	13	4,4	87

PFS : taux de suivi sans récurrence ; FSRT : radiothérapie stéréotaxique multifractionnée ; SRS : radiochirurgie stéréotaxique ; LINAC : accélérateur linéaire ; C-RXT : radiothérapie conventionnelle ; <sup>§</sup> : Taux de suivi sans récurrence à 3 ans.

selon les données de l'imagerie et directement reliés à la dosimétrie ont représenté des améliorations notables. La technique dite « conformationnelle » utilise un repérage et une dosimétrie tridimensionnelle, des collimateurs multi-lames permettant de mieux superposer le volume irradié à des volumes-cibles complexes. Enfin l'augmentation du nombre de faisceaux non coplanaires, la possibilité de modula-

tion d'intensité permet encore de diminuer l'irradiation des tissus sains avoisinants.

La radiochirurgie est une irradiation en une séance. L'objectif est de superposer les limites de la cible à l'isodose de référence choisie. La dose diminue rapidement en dehors de la cible afin d'épargner au maximum les structures saines avoisinantes. Elle nécessite l'utilisation d'un cadre stéréotaxique invasif afin d'obtenir une pré-

cision de positionnement de  $\pm 1$  mm, un système d'imagerie de haute résolution, une dosimétrie tridimensionnelle. Les appareils utilisés sont le Gamma-Knife (201 sources de Cobalt<sup>60</sup> sur une hémisphère) et l'accélérateur linéaire (LINAC). La dose marginale est habituellement de 13-16 Grays pour les AHNF. Ce type de radiothérapie n'est envisageable que si le volume-cible est bien visible, de petite

Tableau 5. Efficacité et complications des différentes modalités de radiothérapie

	Conventionnelle/ Conformationnelle	Stéréotaxique multifractionnée	CyberKnife	LINAC	Gamma Knife
Contrôle tumoral	5 ans: 72-100 % 10 ans: 93-98 % 20 ans: 70-90 %	93-100 %	93-98 %	93-98 %	89,9-100 %
Déficit hypophysaire	↗ avec le tps 50-80 % > 10 ans	5-35 %	0-20 %	0-9,8 %	7-40 %
Complications ophtalmologiques	< 1 %	< 1 %	0-1 %	< 2 %	0-13,7 %
Tumeurs secondaires	1,3-2 % à 10 ans 1,9-2,7 % à 20 ans	?	?	?	Rares cas de Glioblastomes, sarcome
Radionécrose	↘↘↘	↘↘↘	?	Décrite	?
Vasculaires	Conventionnelle : RR 1.5 à 4 (dose, femme, chirurgie)	Non rapporté	Non rapporté	Sténoses de la carotide intra caverneuse AVC	Sténoses de la carotide intra caverneuse
Autres	?	?	?	?	Névralgie trijumeau

taille (< 2-3 cm de plus grand axe) et à une distance des voies optiques suffisante pour permettre une irradiation au chiasma et aux nerfs optiques inférieure à 8 Grays.

La radiothérapie stéréotaxique fractionnée associe la précision balistique et la multiplication des portes d'entrée des faisceaux de la radiochirurgie au principe de radioprotection des tissus sains par le fractionnement. La dose délivrée est de 45 à 50 Gys par fractions de 1,8 à 2 Gys.

Le Cyberknife est un accélérateur miniaturisé avec bras robotisé qui permet de réaliser une irradiation stéréotaxique hypo-fractionnée (3 à 9 séances selon les équipes) avec système de contention non invasif selon les principes techniques et dosimétriques de la radiochirurgie.

La proton-thérapie, difficilement accessible, est très peu utilisée pour le traitement des adénomes hypophysaires

### Les résultats de la radiothérapie

- La radiothérapie conformationnelle multifractionnée (Tableau 2)

De nombreuses études ont maintenant bien démontré l'efficacité de la radiothérapie multifractionnée pour prévenir les récurrences postopératoires en cas d'AHNF. Dans un souci de simplification, nous n'avons repris, dans le Tableau II que les études les plus récentes (1991-2010), ana-

lysant le risque de récurrence sur une période de suivi suffisante, et incluant à la fois des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie postopératoire et des patients traités par chirurgie seule.

On constate que presque toutes ces études montrent un bénéfice très significatif de la radiothérapie sur le taux moyen de patients sans récurrence suivis à 5 ans (RXT- : 66±19 % ; RXT+ : 94±9%) et à 10 ans (RXT- : 52±16 % ; RXT+ : 92±6%). Le taux global de rechutes observées est diminué d'environ 3 fois : 321 patients sur 986 non irradiés (32 %) vs. 55 patients sur 468 irradiés (12 %).

Deux facteurs influencent les bénéfices observés après radiothérapie : (a) la longueur du suivi qui accentue, même après 10 ans, la différence entre les taux de récurrence des patients irradiés et non irradiés ; (b) la présence d'un résidu tumoral postopératoire : dans ces cas, le bénéfice de la radiothérapie est encore plus évident avec un taux moyen global de rechutes diminué de 62 à 17 % [2, 5, 10]. D'autres facteurs pourraient également influencer l'efficacité du traitement comme la nature de la tumeur (les tumeurs oncocytaires sont plus radio-résistantes [51]) ou l'étendue du champ d'irradiation [52], mais ces données n'ont pas été confirmées formellement.

L'administration retardée de la radiothérapie semble tout aussi efficace sur le contrôle tumoral que son application postopératoire immédiate [49].

- La radiothérapie stéréotaxique multifractionnée (Tableau 3)

Les études sur l'efficacité de la radiothérapie multifractionnée stéréotaxique concernent un plus petit nombre de patients, avec une durée de suivi moyenne qui ne dépasse habituellement pas 5 ans [53-57]. Les résultats obtenus sont globalement similaires à ceux obtenus avec la radiothérapie classique, un contrôle tumoral étant obtenu dans plus de 95 % des cas à 5 ans.

- La radiochirurgie (Tableau 4)

Elle est le plus souvent réalisée en postopératoire, réservée généralement à des résidus de petite taille, bien individualisés et situés à distance des voies optiques.

La plupart des études concernent un plus petit nombre de patients, avec une durée de suivi comprise entre 2,5 et 6,5 ans [58-68]. Les résultats obtenus sont globalement similaires à ceux obtenus avec la radiothérapie classique, le contrôle tumoral étant obtenu dans 90 % à 100 % des cas à 5 ans. Les données obtenues chez 512 patients traités dans 9 centres Nord-

Américains confirment un contrôle tumoral de 95 % et 85 % à 5 et 10 ans [69]. L'efficacité est comparable si le traitement est proposé en première intention [70]. Une méta-analyse récente montre un meilleur contrôle tumoral lorsque le volume tumoral est inférieur à 4 ml [71]. On ne dispose pas d'études contrôlées comparant les effets de la radiochirurgie à un groupe de patients non irradiés.

- La radiothérapie Cyberknife

Un contrôle tumoral est observé dans 98 % des cas chez 100 patients 33 mois en moyenne (18-118,5) après radiothérapie Cyberknife pour le reliquat (94 %) évolutif ou non d'un adénome hypophysaire non fonctionnel [72].

Dans une étude récente, Wilson *et al.* [68] ont comparé les effets de la radiothérapie conventionnelle fractionnée (C-RXT), de la radiochirurgie stéréotaxique de type LINAC (SRS) et de la radiothérapie multifractionnée stéréotaxique (FSRT). En tenant compte de divers biais d'inclusion (série C-RXT historique, tumeurs traitées par SRS plus petites et à distance des voies optiques,...), les auteurs concluent à une efficacité similaire de ces diverses modalités de radiothérapie sur le contrôle tumoral (Tableau 4).

### Les complications de la radiothérapie (Tableau 5)

- La radiothérapie conformationnelle multifractionnée

L'installation d'un déficit anté-hypophysaire est la complication la plus fréquente de la radiothérapie multifractionnée. L'atteinte, parfois retardée de plusieurs années, se constitue progressivement au cours du temps. Elle est hypophysaire et surtout hypothalamique expliquant la présence fréquente d'une hyperprolactinémie modérée associée. Sa fréquence varie de 50 % à 80 % chez les patients suivis plus de 10 ans [45], justifiant un suivi régulier et prolongé chez les patients ayant eu une radiothérapie. La diminution de la dose totale d'irradiation à moins de 50 Grays, et de la dose par fraction à 1,8-2 Grays, l'augmentation du nombre de faisceaux d'irradiation, la dosimétrie tridimensionnelle ont permis la disparition des radionécroses [73].

Les complications ophtalmologiques sont rares (< 1 %), parfois retardées [73], favorisées par une souffrance préalable des voies optiques.

L'apparition d'une tumeur cérébrale radio-induite après radiothérapie conventionnelle d'un adénome hypophysaire, bien que rare, est un risque bien établi. Il s'agit d'astrocytomes [45][74], de gliomes ou glioblastomes [47, 73], de sarcomes [45, 74, 75], ou de méningiomes [45, 74] (les plus tardivement observés, parfois 20 ans après la radiothérapie). L'analyse d'une série de 426 adénomes irradiés entre 1962 et 1994 estime ce risque à 2 % à 10 ans, 2,4 % à 20 ans et 8,5 % à 30 ans [74].

Des troubles cognitifs, variables d'un individu à l'autre, sont décrits chez des patients suivis pour adénome de l'hypophyse sans démonstration évidente du rôle propre de la radiothérapie [76] en l'absence d'étude prospective. La physiopathologie de ces troubles est probablement multifactorielle (conséquences anatomiques d'un adénome volumineux, déficits hormonaux non reconnus ou mal compensés, séquelles chirurgicales...). Le retentissement éventuel de la radiothérapie sur la qualité de vie est controversé [77] et paraît également multifactoriel, dépendant de l'âge et du sexe, du traitement chirurgical, d'éventuels déficits hypophysaires et de leur traitement.

Les radiations ionisantes peuvent conduire à une cascade de réactions au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes (expression de molécules d'adhésion, cytokines et chemokines...) induisant un état pro-thrombotique et une réaction inflammatoire vasculaire. Cet état d'inflammation vasculaire post-radique pourrait à moyen ou long terme amener ou aggraver une athérosclérose [78]. L'hypopituitarisme secondaire ou non à la radiothérapie peut également entraîner une augmentation du risque vasculaire [79]. Stewart *et al.* ont montré, chez la souris, que la radiothérapie était un facteur indépendant d'atteinte des artères irradiées pouvant agir en synergie avec les facteurs de risque cardiovasculaire connus [80]. Les premières études chez l'homme ont été conduites en raison d'un excès de mortalité non expliqué par l'évolutivité de l'adénome ou de tumeurs radio-induites.

chez des patients ayant eu une radiothérapie. Le risque vasculaire est augmenté chez la femme et chez les patients ayant une chirurgie hypophysaire préalable à la radiothérapie [81]. Les accidents cérébraux ont surtout été rapportés avec la radiothérapie externe classique ou dite conventionnelle [73, 79, 81, 82]. La technique utilisée peut être incriminée, en particulier l'utilisation de deux faisceaux latéraux, l'importance des marges autour de la tumeur, l'étude dosimétrique en deux dimensions. Il n'a pas été rapporté d'atteinte vasculaire après radiothérapie stéréotaxique fractionnée mais peu d'études rapportent de manière précise ces complications vasculaires [83].

- La radiochirurgie

A court terme, des céphalées (< 5 %), des nausées, une asthénie, des douleurs aux points d'ancrage du cadre de stéréotaxie sont décrits après Gamma-Knife et radiochirurgie LINAC.

Après Gamma-Knife, le risque d'aggravation de la fonction visuelle est, selon les séries, compris entre 0 et 13,7 %. L'aggravation visuelle peut être très précoce, dès les premiers jours mais elle est volontiers plus tardive avec un délai maximum publié de 93 mois. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : un antécédent de radiothérapie conventionnelle, la répétition de la radiochirurgie, une souffrance préalable des voies optiques, de nombreux isocentres [84], un volume tumoral important [69] et surtout une distance au chiasma < 3-5 mm et une dose d'irradiation prévue pour le chiasma > 8 [85] voire pour certains 10 Grays [86]. Des altérations radio-induites de l'oculomotricité ont été décrites après Gamma-Knife [84] parfois transitoires. Néanmoins, les nerfs crâniens qui transitent dans le sinus caverneux semblent plus résistants aux radiations que le nerf optique et le chiasma [87], des doses de 19 à 23 Gy ayant pu être administrées sans dommage clinique important [88, 89]. Un suivi ophtalmologique systématique semestriel pendant les 4 premières années, puis annuel jusqu'à 10 ans après la radiochirurgie doit être organisé. Un tableau clinique rare de neuromyotomie oculaire a été rapporté après Gamma-Knife [90].

Après radiothérapie Gamma-Knife, l'apparition de déficits hypophysaires n'est pas toujours cherchée de façon optimale et systématique. La durée de suivi des patients est hétérogène et surtout trop courte pour de nombreuses séries. Pour toutes ces raisons, il est difficile de proposer une épidémiologie fiable de ces complications. Dans la littérature, l'incidence d'un hypopituitarisme radio-induit varie, selon les séries, de 7 à 40 %. Son apparition peut être très décalée dans le temps. Les facteurs de risque identifiés sont le volume cible (> 4 ml) [71], les rapports étroits du reliquat adénomateux avec l'hypophyse et la tige pituitaire, la dose maximale reçue à l'hypophyse (>15 Gy) et à la partie distale de l'infundibulum (>17 Gy) [69, 91-93], l'absence de visualisation de l'hypophyse saine sur l'IRM [92], l'existence d'un déficit hypophysaire partiel préexistant [93], une radiothérapie antérieure [69].

Il n'a pas été décrit de radionécrose après radiothérapie Gamma-Knife dans les AHNF. De rares observations ont été décrites après radiochirurgie par LINAC (< 3 %). De rares cas de névralgie du trijumeau et de thrombose de la carotide interne [94] intra-caverneuse ont été rapportés chez des patients traités par Gamma-Knife ou Linac. Il n'existe pas actuellement de données suffisantes dans la littérature permettant d'évaluer le risque de survenue de troubles cognitifs. Trois cas de tumeur radio-induite après traitement par Gamma-Knife d'une lésion hypophysaire ont été rapportés [95, 96].

- La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (Cyberknife)

Les données sont encore très préliminaires avec le Cyberknife, alors même que l'on attend, du fait d'un hypo-fractionnement, une diminution significative des effets secondaires. Le traitement est bien toléré sur le plan ophtalmologique à condition de ne pas administrer au chiasma et/ou aux nerfs optiques une dose d'irradiation trop élevée. Un seul cas d'atteinte oculomotrice [97] transitoire, a été noté. Une prévalence de déficits hypophysaires de 0 à 20 % a été rapportée. Il n'y a pas d'observation de radionécrose ou de tumeur secondaire mais le recul reste faible.

### En résumé

L'efficacité du traitement par radiothérapie postopératoire des AHNF paraît aujourd'hui incontestable, quelle que soit la modalité utilisée, que le traitement soit appliqué d'emblée ou de manière retardée par rapport à l'intervention neurochirurgicale. Les bénéfices de la radiothérapie sont d'autant plus nets que la durée du suivi est longue et que le résidu tumoral postopératoire est important. Ces effets positifs doivent cependant être mis en balance avec les effets secondaires connus de ce traitement, notamment l'hypopituitarisme radio-induit et les tumeurs cérébrales secondaires. L'impact des différents types de radiothérapie sur les fonctions cognitives et la qualité de vie des patients reste très mal connu.

Aujourd'hui, la plupart des experts s'accordent sur l'absence d'indication d'une radiothérapie postopératoire immédiate en cas d'exérèse complète, du fait du faible risque de récurrence. Le traitement peut être différé sans perte d'efficacité, mais une surveillance radiologique régulière doit être maintenue pendant de nombreuses années.

En présence d'un résidu tumoral significatif (*a fortiori* invasif), la radiothérapie doit être discutée en tenant compte des facteurs de risque de nouvelle croissance tumorale, de l'âge et des antécédents du patient, de l'existence ou non de déficits hypophysaires. Dans la plupart des cas, il est justifié de proposer, dans un premier temps, une surveillance régulière et de différer la décision de recourir à ce traitement au moment où le reliquat évolue et/ou devient menaçant. Il est licite de l'envisager d'emblée si la tumeur manifeste un potentiel de croissance élevé et si le risque d'insuffisance hypophysaire ne constitue plus un problème majeur.

L'efficacité des différents types de radiothérapie étant comparable en terme de contrôle du volume tumoral (Tableau 5), le choix du type de radiothérapie dépendra de la taille du reliquat, de ses limites, de sa situation par rapport aux structures nerveuses voisines et de la maîtrise relative des diverses techniques utilisées dans le centre. Avant de proposer une radiothérapie en dose unique, il convient de bien évaluer la balance béné-

fice/risque et au prétexte de minimiser le risque de complications, ne pas s'orienter vers une dose plus faible qui augmentera le risque d'un contrôle tumoral insuffisant.

### Les traitements médicamenteux

Les traitements par agonistes ou antagonistes du Gn-RH ont montré l'absence d'efficacité sur la diminution du volume tumoral des AHNF.

La mise en évidence de récepteurs dopaminergiques (de type D2 surtout [98-100] mais aussi D4) et de récepteurs à la somatostatine (SST3 et SST2) [30, 101] au sein des adénomes non fonctionnels, ainsi que des données *in vitro* ont conduit à utiliser les agonistes dopaminergiques et les analogues de la somatostatine en cas d'AHNF. Les études concernent peu de patients et sont hétérogènes (critères d'inclusion, traitement donné en première intention ou non, systématique après chirurgie ou en cas de récurrence, critères d'évaluation de l'efficacité, présence ou non de signes visuels, groupe témoin ou non...). Aucune étude prospective à long terme et contre placebo n'a été faite. Les agonistes dopaminergiques utilisés (bromocriptine, quinagolide et surtout cabergoline), les doses prescrites (jusqu'à 3 mg/j pour la cabergoline) et les durées de traitement (de 1 à 93 mois) sont variables. Il est difficile d'évaluer l'efficacité en terme de réduction du volume tumoral de ce traitement à partir des données de la littérature en l'absence d'étude contrôlée. Une diminution du volume de l'adénome a été décrite [98, 100, 102] et serait favorisée par l'expression de récepteurs D2 (surtout l'isoforme courte) au sein de la tumeur. Le traitement peut permettre une amélioration des troubles ophtalmologiques, pas toujours expliquée par un effet antitumoral.

Les analogues de la somatostatine utilisés, la durée de traitement (de 1 à 37 mois) sont, là aussi, variables [103]. L'obtention d'une diminution du volume de l'adénome est décrite dans un faible pourcentage de cas. Le traitement peut permettre une amélioration rapide des céphalées et des altérations du champ visuel, parfois ici aussi indépendamment d'une efficacité anti-tumorale. La scinti-



graphie aux récepteurs de la somatostatine n'a pas de caractère prédictif de l'action des analogues [103, 104]. Aucune donnée sur l'évolution tumorale après l'arrêt de ces médicaments n'est disponible. L'association d'agonistes dopaminergiques et d'analogues de la somatostatine a été proposée sans amélioration de l'efficacité [105]. L'intérêt potentiel du pasiréotide, nouvel analogue de la somatostatine, ayant une affinité pour tous les SST, excepté le sous type 4, est évoqué par les résultats d'une étude *in vitro* [106]. On ne dispose pas encore de données *in vivo*. Au total, à la lumière des données actuellement disponibles, aucune de ces thérapeutiques médicamenteuses n'a fait la preuve d'une efficacité suffisamment fréquente et significative sur la diminution du volume tumoral pour être proposée dans le cadre de l'échec du traitement chirurgical des AHNF.

Le temozolomide est un agent alkylant administré *per os* qui a fait la preuve de son efficacité en cas de carcinome hypophysaire ou d'adénome agressif lactotrope ou corticotrope essentiellement [107]. Une faible expression au sein des tumeurs de la O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) est associée à une réponse positive au temozolomide. Un travail récent [31] a montré que l'expression faible du MGMT était davantage rencontrée en cas d'AHNF récidivants par rapport aux AHNF non récidivants suggérant l'intérêt possible du temozolomide chez les patients présentant des AHNF agressifs.

Des données récentes suggèrent que des anomalies de régulation des voies Raf/MEK/ERK et PI3K/Akt/mTOR (*mammalian target of rapamycin*) sont impliquées dans la prolifération cellulaire des adénomes hypophysaires [108]. L'action de la rapamycine est régulée négativement par la phosphorylation d'Akt. Or, la stimulation de SST2 diminue cette phosphorylation [109]. Ainsi, il a été mis en évidence *in vitro* une sensibilisation au traitement par rapamycine sur des cellules adénomateuses par l'ajout d'octréotide [110] suggérant l'intérêt théorique d'un traitement concomitant par analogue de la somatostatine et inhibiteur de la voie mTOR.

## Conclusion

Au décours de la chirurgie, en l'absence de reliquat adénomateux identifiable ou en cas d'image douteuse il est recommandé de proposer une surveillance régulière et prolongée, le risque de complications secondaires à un traitement de seconde intention étant supérieur au risque de récidive et/ou de complications liées à une récidive.

En cas de reliquat adénomateux a) ses caractéristiques morphologiques (taille, limites, rapport avec les voies optiques, invasivité vis-à-vis des sinus caverneux) b) les résultats de l'examen anatomopathologique (immunohistochimie, Ki67, P53, nombre de mitoses) c) l'évolutivité du reliquat d) l'âge et les antécédents du patient, son aptitude à réaliser une surveillance régulière et prolongée e) l'existence ou non de déficits hypophysaires f) la disponibilité et la maîtrise relative des différents traitements secondaires dans le centre seront autant d'éléments nécessaires à la réflexion pour une décision prise en accord avec le patient lors d'une réunion multidisciplinaire à laquelle participeront neuroradiologue, neurochirurgien, radiothérapeute et endocrinologue.

**Christine Cortet-Rudelli<sup>1</sup>, Jean-François Bonneville<sup>2</sup>, Françoise Borson-Chazot<sup>3</sup>, Lorraine Clavier<sup>4</sup>, Bernard Coche Dequénat<sup>5</sup>, Rachel Desailoud<sup>6</sup>, Dominique Maïter<sup>7</sup>, Vincent Rohmer<sup>8</sup>, Jean Louis Sadoul<sup>9</sup>, Emmanuel Sonnet<sup>10</sup>, Patrick Toussaint<sup>11</sup>, Philippe Chanson<sup>12,13,14</sup>**

<sup>1</sup> Service de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, 59037 Lille Cedex 2

<sup>3</sup> Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices civils de Lyon et Université Lyon 1, Lyon F-69372

<sup>4</sup> Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Unité d'Endocrinologie Diabétologie Médecine interne, Centre Hospitalier et Universitaire Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex

<sup>5</sup> Service de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, 59020 Lille Cedex

<sup>6</sup> Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, Hôpital Sud, Centre Hospitalier et Universitaire d'Amiens, 80054 Amiens Cedex 1

<sup>7</sup> Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

<sup>8</sup> Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers, LUNAM Université, 49000 Angers

<sup>9</sup> Service de Diabétologie et Endocrinologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Nice

<sup>10</sup> Service Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Cavale Blanche, Centre Hospitalier et Universitaire de Brest, 29609 Brest Cedex

<sup>11</sup> Service de Neurochirurgie, Hôpital Sud, Centre Hospitalier et Universitaire d'Amiens, 80054 Amiens Cedex 1

<sup>12</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre, F-94275 Le Kremlin Bicêtre, France

<sup>13</sup> Univ Paris-Sud, UMR S1185, Faculté de Médecine Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

<sup>14</sup> INSERM U1185, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

## Correspondance :

Christine Cortet-Rudelli  
Service de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Hôpital Huriez, rue Polonowski  
Centre Hospitalier et Universitaire de Lille  
59037 Lille Cedex  
Tel: 33 3 20 44 68 17 - Fax: 33 3 20 44 41 84  
c.cortet@gmail.com

## Références

1. Turner HE et al, Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51 : 281.
2. Woollons AC et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53 : 713.
3. Soto-Ares G et al, Eur J Endocrinol 2002; 146 : 179.
4. Greenman Y et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58 : 763.
5. Ferrante E et al, Eur J Endocrinol 2006; 155 : 823.
6. Dekkers OM et al, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 : 1796.
7. van den Bergh ACM et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67 : 863.
8. Losa M et al, J Neurosurg 2008; 108 : 525.
9. O'Sullivan EP et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71 : 709.
10. Brochier S et al, Eur J Endocrinol 2010; 163 : 193.
11. Reddy R et al, Eur J Endocrinol 2011; 165 : 739.
12. Chen Y et al, Neuroendocrinology 2012; 96 : 333.
13. Murad MH et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 73 : 777.
14. Roelfsema F et al, Pituitary 2012; 15 : 71.
15. Pereira AM & Biermasz NR, Ann Endocrinol (Paris) 2012; 73 : 111.
16. Boelaert K & Gittoes NJ, Eur J Endocrinol 2001; 144 : 569.
17. Gittoes NJL, Pituitary 2003; 6 : 103.
18. Greenman Y & Stern N, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23 : 625.
19. Tanaka Y et al, J Neurosurg 2003; 98 : 359.
20. Dubois S et al, Eur J Endocrinol 2007; 157 : 141.
21. Righi A et al, Hum Pathol 2012; 43 : 1627.
22. Yamada S et al, Neurosurgery 2007; 61 : 580; discussion 584.
23. Bradley KJ et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58 : 59.
24. Scheithauer BW et al, Neurosurgery 2000; 47 : 723; discussion 729.
25. Webb KM et al, Neurosurgery 2003; 53 : 1076; discussion 1084.
26. Cooper O et al, Horm Cancer 2010; 1 : 80.

27. Trouillas J et al, *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 1084.
28. Mete O & Asa SL, *Brain Pathol* 2012 ; 22 : 443.
29. Trouillas J et al, *Acta Neuropathol* 2013 ; 126 : 123.
30. Ramírez C et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 1745.
31. Widhalm G et al, *J Neurosurg* 2009 ; 111 : 563.
32. Hsu C-Y et al, *Eur J Endocrinol* 2010 ; 162 : 1027.
33. Pisarek H et al, *Neuro Endocrinol Lett* 2011 ; 32 : 96.
34. Formosa R et al, *Endocr Pathol* 2012 ; 23 : 123.
35. Gazioglu NM et al, *Med Sci Monit* 2007 ; 13 : CR457.
36. Onofri C et al, *J Endocrinol* 2006 ; 191 : 249.
37. Cornelius A et al, *Brain Pathol* 2012 ; 22 : 757.
38. Galland F et al, *Endocr Relat Cancer* 2010 ; 17 : 361.
39. Wierinckx A et al, *Mol Cell Endocrinol* 2010 ; 326 : 30.
40. Feng J et al, *J Neurooncol* 2014 ; 119 : 307.
41. Hong L et al, *Hum Pathol* 2014 ; 45 : 2423.
42. Bonneville J-F et al, *Presse Med* 2009 ; 38 : 84.
43. Kremer P et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2002 ; 144 : 433.
44. Dekkers OM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 3717.
45. Brada M et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 ; 38 : 571.
46. Jaffrain-Rea ML et al, *Eur J Med* 1993 ; 2 : 398.
47. Tsang RW et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 30 : 557.
48. Gittoes NJ et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 ; 48 : 331.
49. Park P et al, *Neurosurgery* 2004 ; 55 : 100 ; discussion 106.
50. Olsson DS et al, *Eur J Endocrinol* 2009 ; 161 : 663.
51. Breen P et al, *J Neurosurg* 1998 ; 89 : 933.
52. Flickinger JC et al, *Cancer* 1989 ; 63 : 2409.
53. Milker-Zabel S et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 1279.
54. Paek SH et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 795.
55. Colin P et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 333.
56. Minniti G et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 ; 64 : 542.
57. Schalin-Jääntti C et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 73 : 72.
58. Wowra B et al, *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 429–432.
59. Sheehan JP et al, *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 408–414.
60. Petrovich Z et al, *Neurosurgery* 2003 ; 53 : 51 ; discussion 59.
61. Iwai Y et al, *No Shinkei Geka* 2005 ; 33 : 777.
62. Picozzi P et al, *J Neurosurg* 2005 ; 102 Suppl : 71.
63. Mingione V et al, *J Neurosurg* 2006 ; 104 : 876.
64. Liscák R et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2007 ; 149 : 999 ; discussion 1006.
65. Pollock BE et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 1325.
66. Höybye C & Rähn T, *Pituitary* 2009 ; 12 : 211.
67. Losa M et al, *J Endocrinol Invest* 2011 ; 34 : 623.
68. Wilson PJ et al, *J Clin Neurosci* 2012 ; 19 : 370.
69. Sheehan JP et al, *J Neurosurg* 2013 ; 119 : 446.
70. Lee C-C et al, *J Neurosurg* 2014 ; 120 : 647.
71. Chen Y et al, *Eur J Endocrinol* 2013 ; 169 : 487.
72. Iwata H et al, *Neuro-oncology* 2011 ; 13 : 916.
73. Erridge SC et al, *Radiother Oncol* 2009 ; 93 : 597.
74. Minniti G et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 800.
75. Berkmann S et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2010 ; 152 : 1725.
76. Tooze A et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 70 : 503.
77. van Beek AP et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 986.
78. Schultz-Hector S & Trott K-R, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 67 : 10.
79. Ayuk J, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 ; 76 : 328.
80. Stewart FA et al, *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 649.
81. Brada M et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 693.
82. Rim CH et al, *Radiat Oncol J* 2011 ; 29 : 156.
83. Chand-Fouché M-E et al, *Cancer Radiother* 2012 ; 16 Suppl : S90.
84. Cifarelli CP et al, *J Neurosurg* 2012 ; 116 : 1304.
85. Stafford SL et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 1177.
86. Pollock BE et al, *Neurosurgery* 2014 ; 75 : 456 ; discussion 460.
87. Tishler RB et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 215.
88. Kuo JS et al, *Neurosurgery* 2004 ; 54 : 1385 ; discussion 1393.
89. Liu A-L et al, *Stereotact Funct Neurosurg* 2005 ; 83 : 45.
90. Much JW et al, *J Neuroophthalmol* 2009 ; 29 : 136.
91. Feigl GC et al, *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 415.
92. Leenstra JL et al, *Neurosurgery* 2010 ; 67 : 27 ; discussion 32.
93. Marek J et al, *Eur J Endocrinol* 2011 ; 164 : 169.
94. Lim YJ et al, *Stereotact Funct Neurosurg* 1999 ; 72 Suppl 1 : 132.
95. Loeffler JS et al, *Neurosurgery* 2003 ; 52 : 1436 ; discussion 1440.
96. Sasagawa Y et al, *J Clin Neurosci* 2013 ; 20 : 1152.
97. Killory BD et al, *Neurosurgery* 2009 ; 64 : A19.
98. Pivonello R et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1674.
99. Gabalec F et al, *Pituitary* 2012 ; 15 : 222.
100. Vieira Neto L et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 ; 82 : 739.
101. Taboada GF et al, *Eur J Endocrinol* 2007 ; 156 : 65.
102. Greenman Y et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 ; 63 : 39.
103. Colao A et al, *Endocr Relat Cancer* 2008 ; 15 : 905.
104. Plöckinger U et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1416.
105. Broson-Chazot F et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 47 : 589.
106. Andersen M et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 ; 54 : 23.
107. Zatelli MC et al, *Endocr Relat Cancer* 2007 ; 14 : 91.
108. Dworakowska D et al, *Endocr Relat Cancer* 2009 ; 16 : 1329.
109. Bousquet C et al, *EMBO J* 2006 ; 25 : 3943.
110. Cerovac V et al, *Cancer Res* 2010 ; 70 : 666.