

À QUEL RYTHME FAUT-IL CONTRÔLER PAR IRM LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES ?

par **Stefan Matei CONSTANTINESCU¹**, **Thierry DUPREZ²**,
Jean-François BONNEVILLE³ et **Dominique MAITER¹**
(Bruxelles, Liège, Belgique)

■ *L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la modalité de choix pour le diagnostic et le suivi des adénomes hypophysaires (encore appelés tumeurs neuroendocrines hypophysaires ou PitNETs), qu'ils soient traités ou non. Cependant, la répétition trop fréquente (et parfois inutile) de cet examen est coûteuse et des données préoccupantes sur l'accumulation tissulaire (cerveau, os, ...) d'atomes de gadolinium dissociés de leur molécule vectrice ('chélateur') ont amené les Autorités Européennes à interdire les produits de contraste basés sur des molécules chélatrices linéaires du gadolinium, particulièrement susceptibles de dissociation rapide, au profit de chélateurs cycliques chimiquement plus stables. Il est donc important de déterminer la fréquence optimale des contrôles par IRM hypophysaire pour évaluer en toute sécurité l'évolution naturelle et la réponse thérapeutique des adénomes hypophysaires. L'objectif de cet article est de résumer les données récentes sur les intervalles de suivi les plus adaptés en fonction du type de tumeur hypophysaire, de sa taille, de sa localisation et de la situation clinique du patient, afin de proposer des algorithmes de surveillance radiologique permettant de guider le clinicien.*

Mots-clés : adénome hypophysaire, imagerie par résonance magnétique, surveillance, gadolinium.

INTRODUCTION

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est un outil diagnostique essentiel pour le diagnostic et le suivi des adénomes hypophysaires (encore appelés tumeurs neuroendocrines hypophysaires ou PitNETs) (1, 2). Cette technique permet de mesurer la taille des lésions hypophysaires, d'évaluer leur vascularisation et leurs rapports avec les structures avoisinantes (chiasma optique, sinus caverneux, os et sinus sphénoïdal), de déterminer les principales caractéristiques de leur texture (inflammation, nécrose, hémorragie, kyste,...) et d'évoquer ainsi le diagnostic le plus probable. Cet article se focalisera sur les adénomes hypophysaires, qu'ils soient traités ou non.

Une IRM hypophysaire diagnostique de qualité sera centrée sur la région sellaire, utilisant (a) des coupes sagittales en pondération T1 (T1W), (b) des coupes coronales fines perpendiculaires à la tangente tracée au bord inférieur du corps calleux, en pondération T2 (T2W) et en pondération T1 avant et après injection de gadolinium, et dans certains cas (c) des coupes axiales T2W, notamment pour détecter une invasion de la paroi postérieure du sinus caverneux. Pour la détection des petites lésions ne déformant pas le contour glandulaire et/ou sans traduction sur les coupes T1W et T2W, le recours à une étude dynamique de la parenchymographie sera indispensable. Les images doivent idéalement être analysées par un neuroradiologue expert en pathologie hypophysaire, vu la rareté de ces affections et

Paris, 17-18 novembre 2023

les signes parfois subtils à l'imagerie (2). Pour le suivi radiologique ultérieur, le choix des coupes, des pondérations et l'utilisation ou non de produit de contraste sera réfléchi et déterminé par la nature initiale de la lésion et les caractéristiques radiologiques déterminées sur l'IRM diagnostique.

La littérature récente au sujet de la surveillance par IRM des lésions hypophysaires s'est notamment focalisée sur la possibilité de réduire la fréquence des contrôles, et l'intérêt de ne pas utiliser d'injection systématique de gadolinium (3). En effet, au-delà de la découverte fortuite de plus en plus fréquente d'adénomes hypophysaires (incidentalomes), des données récentes suggèrent que l'injection de gadolinium systématique pour le suivi des lésions hypophysaires doit être reconsidérée. En 2018, l'Agence Européenne des Médicaments a interdit l'utilisation dans l'U.E de produits de contraste au gadolinium basés sur des chélateurs linéaires, à cause d'inquiétudes liées à leur accumulation cérébrale (4), sans pour autant qu'il y ait eu de démonstration formelle de leur neurotoxicité. Les chélateurs macrocycliques du gadolinium sont toujours autorisés, car plus stables et moins sujets aux dépôts (5, 6), mais des dépôts d'atomes de gadolinium peuvent malgré tout être retrouvés dans le tissu cérébral des patients (7, 8), et les autorités continuent une surveillance active des effets du gadolinium à long terme. Signalons aussi le risque de réaction allergique, estimé à 16/10000, pour les chélateurs macrocycliques (9). Enfin, une séquence T2 de qualité, couplée à des coupes axiales, permet souvent de donner autant d'informations que l'injection de gadolinium (10, 11) (**Figure 1**).

Dans ce texte, nous tenterons de résumer les données les plus récentes sur la surveillance

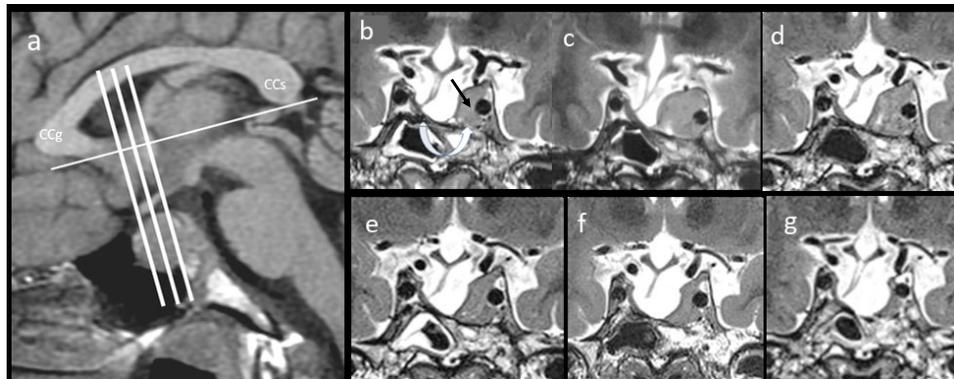


Figure 1. - **Surveillance radiologique sans injection de gadolinium d'un adénome non fonctionnel après chirurgie et radiothérapie.**

- a :** Coupe sagittale en pondération T1 montrant les projections des plans de coupes coronales utilisées pour la comparaison des images : perpendiculaires à la tangente tracée au bord inférieur du corps calleux (CCg : corpus callosum genu, CCs : corpus callosum splenium).
- b-g :** Évolution sur les coupes coronales en pondération T2.
- b :** IRM réalisée 12 mois après chirurgie ; on note la présence d'un résidu (flèche noire) invasif au niveau du sinus caverneux gauche (KnoSP 3) et d'une déviation de la tige pituitaire vers la droite aboutissant au niveau d'un résidu glandulaire, présumé sain.
- c :** IRM réalisée 24 mois après la chirurgie ; l'imagerie montre une augmentation significative des dimensions du résidu, constituant une indication de radiothérapie.
- d :** IRM réalisée 6 mois après la radiothérapie ; on observe déjà une légère diminution du résidu adénomateux gauche.
- e-f-g :** IRM réalisées 1, 2 et 5 ans après la radiothérapie ; une diminution progressive du volume du résidu tumoral est parfaitement visualisée, sans le recours à l'injection de produit de contraste.

par IRM des principaux types d'adénomes hypophysaires, et nous proposerons deux algorithmes pratiques pour guider le clinicien. Ceux-ci tiendront compte des modalités thérapeutiques utilisées et de leurs résultats.

PROLACTINOMES

Les prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes, avec une prévalence d'environ 1/2000, et une nette prédominance féminine (5 à 10 femmes/1 homme), avec 80 % de microadénomes chez les femmes, et au contraire 80 % de macroadénomes chez les hommes (12). Le traitement de première ligne, en cas de prolactinome symptomatique, consiste en l'administration d'agonistes dopaminergiques (AD), le plus souvent la cabergoline (12, 13).

Les microprolactinomes non traités par AD, petits et asymptomatiques, augmentent rarement de taille et si c'est le cas, cette augmentation est le plus souvent associée à une majoration concomitante des concentrations de prolactine (PRL) (14, 15) Après le diagnostic, une IRM de contrôle ne sera donc formellement indiquée qu'en cas de nouveaux symptômes et/ou signes cliniques ou biologiques faisant suspecter une progression tumorale (15). Il faut toutefois garder à l'esprit la possibilité que l'adénome ne soit pas un prolactinome (12) et il paraît raisonnable de contrôler systématiquement l'imagerie après un an, puis après 5 ans.

En cas de microprolactinome traité médicalement, une imagerie de contrôle est généralement réalisée après un an afin d'évaluer la réponse tumorale morphologique. Sa répétition dépendra de l'évolution clinique et biochimique. Pour les microadénomes répondant

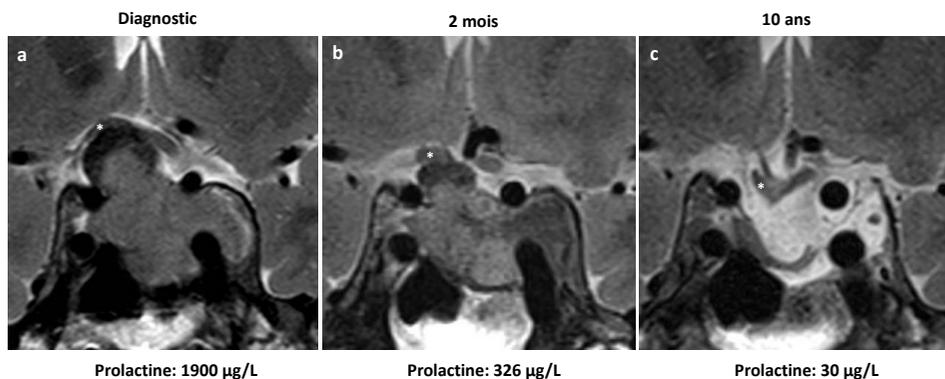


Figure 2. - **Évolution radiologique sous cabergoline d'un macroprolactinome compressif chez un patient de 34 ans (coupes coronales en pondération T2).**

- a :** IRM au diagnostic montrant un macroadénome hétérogène et invasif avec extension suprasellaire comprimant le chiasma optique du côté droit. Un traitement par cabergoline est instauré (0,5 mg 2 fois/semaine).
- b :** IRM réalisée après 2 mois de traitement montrant une régression du volume de l'adénome : la hauteur passe de 34 mm à 24 mm, le nerf optique droit indiqué par une astérisque est décomprimé et le champ visuel est normalisé; on note également des remaniements au sein de la tumeur qui devient légèrement plus hyperintense dans sa portion centrale et plus hypointense dans sa portion intra-caverneuse gauche.
- c :** IRM réalisée après 10 ans de traitement médical (cabergoline 0,25 mg 3 fois/semaine à la dernière visite) montrant une selle élargie, avec attraction du chiasma vers le bas, résidu glandulaire normal à droite et tissu adénomateux dévascularisé et liquéfié très hyperintense T2W occupant le sinus caverneux gauche.

bien au traitement, il n'est pas nécessaire de procéder à une imagerie en série au-delà d'un an (15). L'IRM ne sera répétée qu'en cas de nouveaux symptômes, d'élévation inattendue de la prolactinémie, de résistance au traitement par AD, avant une grossesse planifiée ou lorsque l'on envisage d'arrêter les AD (13). Une diminution de la taille de l'adénome de plus de 50% ou, mieux, la disparition de l'image de l'adénome à l'IRM est en effet un critère favorable de rémission prolongée (16, 17). Il est parfois difficile de distinguer une cicatrice d'un adénome résiduel actif, dans ce cas une fenêtre thérapeutique sans cabergoline peut apporter la réponse.

En cas de macroprolactinome, une expansion tumorale s'accompagne généralement de signes cliniques et/ou biologiques et les concentrations sériques de PRL sont le plus souvent en corrélation avec la taille de l'adénome, mais il y a des exceptions (15, 18). Sous traitement médical, l'IRM sera répétée 3 à 6 mois après le début du traitement par AD (13) (ou plus précocement si la tumeur comprimait les voies optiques). La réduction de la taille tumorale observée précocement à 2-3 mois a une valeur prédictive de la réponse à long terme (19) (**Figure 2**). Pour les macroprolactinomes répondant bien au traitement, il n'est pas non plus nécessaire de procéder à une imagerie en série au-delà d'un an (20). L'examen sera toutefois répété si l'on envisage un arrêt du traitement médical pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut.

Pour les macroprolactinomes répondant mal ou partiellement au traitement par AD ou pour ceux qui sont proches du chiasma optique, une imagerie périodique annuelle est recommandée pendant les 3 premières années et moins fréquemment par la suite (15). L'apparition de symptômes suggérant une apoplexie hypophysaire aiguë (céphalées violentes, signes méningés, troubles oculomoteurs) justifie évidemment une imagerie en urgence.

Des résultats discordants montrant une normalisation des concentrations en PRL sans diminution substantielle de la tumeur (ou plus rarement une diminution significative du volume tumoral sans normalisation complète de la PRL) peuvent être rencontrés. Bien que la concentration de PRL se normalise souvent au cours des 6 premiers mois sous traitement par cabergoline, et qu'une réduction significative de volume puisse également se produire rapidement (21) (avec souvent apparition précoce d'une hyperintensité en T2 (22)), certains prolactinomes ne diminuent que lentement en taille sur plusieurs années de traitement par AD. Toutefois, en cas de discordance entre une excellente réponse hormonale et l'absence de réponse tumorale, il faut aussi pouvoir reconsidérer le diagnostic de prolactinome, surtout si le niveau initial de PRL était compatible avec une hyperprolactinémie de déconnexion en rapport avec un macroadénome non fonctionnel (PRL inférieure à 150 µg/L chez la femme et à 60 µg/L chez l'homme) (23).

Lorsqu'une tentative d'interruption du traitement par AD est décidée, que ce soit pour un micro- ou un macroprolactinome, une IRM hypophysaire doit être effectuée si les niveaux de PRL ré-augmentent progressivement ou si des céphalées inhabituelles, des troubles visuels ou un dysfonctionnement de l'hypophyse apparaissent (16, 17). Il faut noter toutefois que même en cas de récurrence de l'hyperprolactinémie après arrêt du traitement médical, il est rare que la taille de la tumeur augmente de manière significative.

Après chirurgie d'un prolactinome, une IRM hypophysaire de contrôle sera réalisée 3 à 6 mois après l'opération pour établir un nouvel examen de référence. Cette imagerie sera répétée à des intervalles initiaux de 6 à 12 mois pour les adénomes résistants ou partiellement réséqués. Le risque de repousse ou récurrence tumorale dépend du score clinico-

pathologique de Trouillas et al. (24), prenant en compte l'invasion radiologique (dans un sinus caverneux - stade Knosp 3 ou plus - ou le sinus sphénoïdal) et la prolifération cellulaire estimée sur le plan histologique (Ki67 > 3 %, nombre élevé de mitoses et/ou p53 positif). Des tumeurs invasives et prolifératives ont un risque significativement plus élevé de progression et nécessitent un suivi plus régulier (24-26).

Les adénomes complètement réséqués ne doivent être réévalués que si les concentrations de PRL augmentent, ou si de nouveaux symptômes (céphalées, troubles visuels) ou un dysfonctionnement hypophysaire apparaissent (15). Si la chirurgie est pratiquée en première intention pour un microprolactinome et que la PRL se normalise après l'opération, une nouvelle imagerie n'est nécessaire que si l'on observe une récurrence de l'hyperprolactinémie.

La grossesse est un facteur de risque de croissance de l'adénome, surtout si le traitement par AD est arrêté en début de la grossesse, en particulier pour les macroadénomes et le risque est accru pour les patientes n'ayant pas bénéficié de chirurgie d'exérèse préalable (27). Une IRM sans contraste sera réalisée – le plus souvent au cours du 3^{ème} trimestre - si la patiente enceinte présente des céphalées sévères ou inhabituelles ou des troubles visuels évocateurs d'une croissance tumorale. Une apoplexie pituitaire peut également survenir durant la grossesse, même en cas de microprolactinome (27, 28), mais ceci est rarement observé.

En postpartum et après arrêt de l'allaitement, il est utile de contrôler les concentrations de prolactine et l'IRM hypophysaire, afin de détecter une éventuelle rémission du prolactinome (observée dans environ un tiers des cas), et en tout cas avant de recommencer éventuellement le traitement médical (27).

La **Figure 3** propose un algorithme de suivi par IRM des prolactinomes, selon le type de traitement utilisé et la réponse thérapeutique observée.

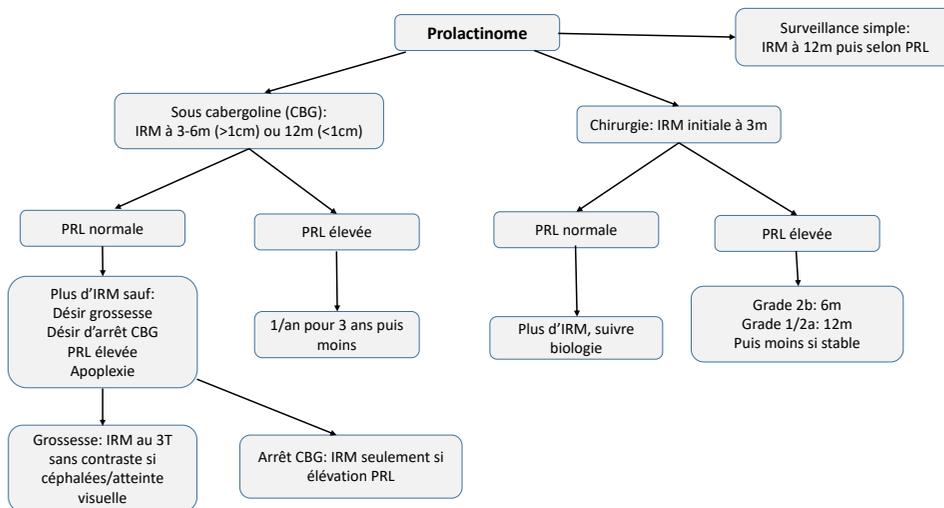


Figure 3. - **Algorithme proposé pour la surveillance par IRM des prolactinomes selon la modalité de traitement et la réponse thérapeutique** (pour les définitions des grades 1/2a et 2b, voir référence 24)

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES CLINIQUEMENT NON FONCTIONNELS

Les adénomes (ou PitNETs) cliniquement non fonctionnels sont les tumeurs hypophysaires les plus courantes après les prolactinomes. Correspondant le plus souvent à des adénomes de la lignée gonadotrope, ils sont caractérisés par l'absence de sécrétion hormonale symptomatique, objectivée après un bilan clinique et biologique exhaustif. En l'absence de compression chiasmatique ou de déficit des nerfs crâniens, une surveillance simple peut être proposée à ces patients, surtout si le patient est âgé, présente des comorbidités, et n'a pas de déficit endocrinien. Une résection chirurgicale en l'absence de déficit neurologique ou endocrinien est toutefois proposée aux patients plus jeunes avec un risque de croissance à long terme plus important.

Le risque de croissance des adénomes non fonctionnels non opérés varie surtout en fonction de la taille, avec un potentiel de croissance plus élevé pour les macroadénomes, de l'ordre de 20-50 %, alors qu'il est plutôt de 10-20 % pour les microadénomes. Cette croissance reste généralement lente, le risque cumulé augmente bien sûr avec la durée du suivi (29-32). Aucun autre facteur prédictif clinique, biologique ou radiologique n'avait à ce jour été identifié pour prédire le risque de croissance des adénomes non opérés (32). Toutefois, nous avons montré récemment que la présence initiale d'un déficit endocrinien était associée à une croissance précoce plus rapide au cours des deux premières années de suivi des macroadénomes (33).

Les recommandations sur le suivi radiologique datent d'il y a plusieurs années, de 2011 pour l'*Endocrine Society* (34) et de 2015 pour la Société Française d'Endocrinologie (35).

Pour les macroadénomes non fonctionnels non opérés, la nécessité d'un suivi initial rapproché, de 6 à 12 mois en fonction de la proximité du chiasma (<5 ou >5 mm) fait consensus, avec ensuite des intervalles de suivi de 1 an puis 2 et ensuite 3 ans en cas de stabilité radiologique. Le suivi devra néanmoins être poursuivi toute la vie du patient.

Pour les microadénomes non fonctionnels, aucune des deux Sociétés n'avait de recommandation forte, en l'absence de données épidémiologiques solides. De nombreuses difficultés existent: ces microlésions semblent très fréquentes dans la population normale, explosent en nombre à cause de l'augmentation de prescription d'IRM cérébrales, et certaines d'entre elles tendent à disparaître car elles sont en fait des artefacts techniques. Depuis 2015, deux études importantes sur le suivi de microadénomes non fonctionnels ont été publiées, toutes deux très rassurantes et conseillant d'élargir les périodes de suivi (36, 37). La première, portant sur un groupe de 347 patients, a montré un taux de croissance de 8 % après un suivi médian de 29 mois avec en général une croissance modeste et sans conséquence clinique. Un suivi initial à 3 ans était donc conseillé en l'absence de symptômes ou de proximité des voies optiques (36). L'autre étude, incluant 177 patients, a montré un taux de croissance plus important, de 28 %, après un suivi médian de 4,9 ans, mais avec une augmentation maximale de 6 mm. Les auteurs conseillaient un suivi à 1 an, puis à 3 ans, puis tous les 5 ans (37). Dans ces deux études, les petites tumeurs de <5 mm avaient tout autant de chances de croître que celles mesurant 6-9mm, soulignant l'importance du suivi quelle que soit la taille initiale de la tumeur.

Après résection chirurgicale d'un macroadénome non-fonctionnel, et en l'absence de complication sévère justifiant une imagerie précoce, la première IRM de contrôle sera en principe réalisée 3 à 6 mois après la chirurgie pour évaluer la présence et la taille d'un éventuel résidu et disposer d'un examen de référence. Ensuite les délais de suivi doivent être

d'abord guidés par la présence ou non d'un résidu tumoral post-opératoire. En l'absence de résidu, le risque de récurrence est faible, de l'ordre de 17 % à 5 ans et de 33 % à 10 ans, soulignant l'importance du suivi à long terme plutôt que de répéter les examens précoces après la chirurgie (38-41). Dans ce cas de figure, l'IRM peut être répétée tous les 3 ans.

Par contre, la présence d'un résidu tumoral (observée dans 50-70 % des cas selon les séries chirurgicales) entraîne un risque de progression significatif, estimé à 25-40 % à 5 ans et 50-60 % à 10 ans et dépendant également d'autres facteurs, tels la présence d'une invasion du sinus caverneux, le type immuno-histochimique et la réalisation préalable d'une radiothérapie complémentaire (38-41). La classification clinico-pathologique de Trouillas (24) est à nouveau très utile dans ce contexte, avec un risque croissant de progression en fonction du grade (allant de 1a à 2b). En fonction des études publiées, le risque de progression tumorale est de 3,5 à 5 fois plus important pour une tumeur de grade 2b (invasive et proliférative) par rapport à une tumeur 1a (26, 42, 43). Aucune recommandation spécifique n'existe à ce jour, mais un délai initial plus court de 6 mois semble raisonnable pour une tumeur de grade 2b, et de 12 mois pour les tumeurs de grade 1a, 1b ou 2a. En cas de stabilité du résidu après 24 mois, et en l'absence de menace compressive directe sur les voies optiques, le suivi peut être espacé à tous les 2 ans puis tous les 3-5 ans.

Il est important de noter ici que cette surveillance radiologique nécessite la comparaison des images les plus récentes non seulement avec le dernier contrôle en date, mais aussi avec les contrôles plus anciens, ce qui permet parfois de démasquer une croissance très lente mais significative, pouvant passer inaperçue sur la comparaison limitée à deux examens consécutifs (**Figure 4**). Il est aussi important de continuer le suivi toute la vie du patient, 20 % des récurrences post-opératoires survenant après plus de 10 ans de suivi (41).

Pendant la grossesse, le risque de croissance des macroadénomes non fonctionnels est de l'ordre de 25-35 % (27). Encore une fois un contrôle d'imagerie sans injection sera réalisé uniquement en cas céphalées ou troubles visuels, et la chirurgie sera le traitement de choix s'il est nécessaire de traiter. Elle sera idéalement réalisée en fin de 2^{ème} trimestre (27). Après la délivrance un contrôle à 3-6 mois est recommandé.

Pour ce qui est de l'utilisation du gadolinium dans le suivi des macroadénomes non-fonctionnels, il faut évaluer l'intérêt des séquences T1W après injection de produit de contraste lors de la première imagerie de contrôle. Si la tumeur est clairement visualisée sur les séquences T1W sans contraste et T2W (**Figures 1, 2, 4**), il ne faut plus réaliser d'injection

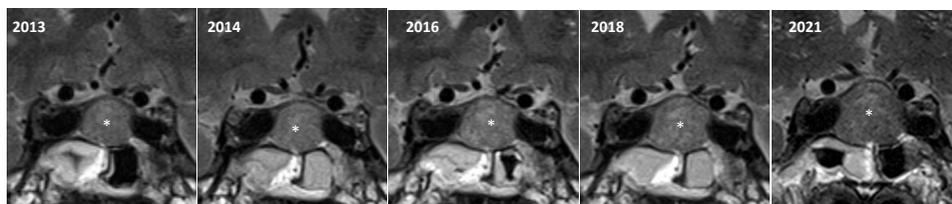


Figure 4. - **Surveillance par IRM** (coupes coronales en pondération T2) **d'un macroadénome cliniquement non fonctionnel non opéré** (indiqué par l'astérisque).

Entre 12/2013 (moment du diagnostic) et 12/2021 (dernier contrôle radiologique), la taille de l'adénome passe de 13 x 14 mm à 17 x 18 mm. Cette majoration des deux axes de 0,5 mm/an n'est pas signalée sur les protocoles des examens IRM réalisés en 2014, 2016 et 2018, qui se réfèrent uniquement à l'examen précédent et indiquent que le résidu est stable. Cette progression est enfin notée en 2021 lorsque la dernière imagerie est comparée à l'IRM initiale.

systématique de produit de contraste (10, 11). Une étude récente réalisée sur 580 IRM hypophysaires a montré, qu'au-delà du premier contrôle post-opératoire, et en l'absence de tumeur agressive, une IRM T2W de qualité sans injection produisait 93% de concordance avec les séquences T1W injectées (44). De plus, une étude sur le suivi des macroadénomes non opérés a montré des coefficients de concordance excellents entre les séquences T2W et T1W post-gadolinium, à la fois pour les dimensions et les relations au chiasma et sinus caverneux (7).

La **Figure 5** propose un algorithme de suivi par IRM des adénomes cliniquement non fonctionnels en fonction de leur taille initiale, du traitement et de l'évolution radiologique.

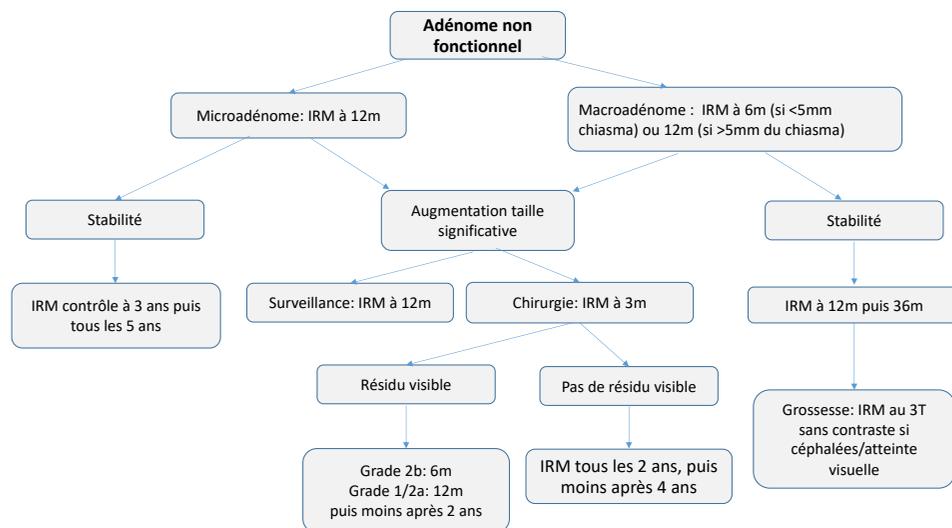


Figure 5. - **Algorithme proposé pour la surveillance par IRM des adénomes non-fonctionnels selon la taille initiale, leur traitement et leur évolution radiologique** (pour les définitions des grades 1/2a et 2b, voir référence 24).

ADÉNOMES À GH, ACTH ET TSH

Les adénomes à GH, ACTH et TSH bénéficient en général d'un traitement chirurgical en première intention, la surveillance concerne ici le plus souvent la période post-opératoire et le suivi radiologique est dicté par le suivi clinique et biologique du patient.

Après chirurgie à visée curative, un contrôle d'imagerie postopératoire initial est souvent demandé après 3-6 mois. En cas de persistance ou récidive de la maladie (acromégalie, maladie de Cushing, hyperthyroïdie centrale), la lésion responsable se situe le plus souvent du même côté que la tumeur initiale et présente le même signal. Lorsque l'IRM à 3 mois est encore affectée par des remaniements post-opératoires non résorbés, un contrôle à 6 mois est conseillé (45). Par la suite, une IRM hypophysaire ne sera réalisée qu'en cas de récidive biologique. Dans l'acromégalie par exemple, en cas de guérison biochimique après chirurgie, une étude avec un suivi moyen de plus de 8 ans a confirmé qu'une simple surveillance de la biologie était suffisante et l'IRM n'apportait aucune information supplémentaire (46). De plus, dans la situation où la chirurgie a été curative, une revue systématique de la littérature publiée en 2023 a montré des taux de récidive pour les adénomes somatotropes de

4% et 13% à 1,5 et 10 ans, montrant que la surveillance initiale donne un faible rendement mais que le suivi à long terme reste important (38). De même, dans la maladie de Cushing guérie après chirurgie, les taux de récurrence sont de 0,5% à 1 an, mais de 11% à 3 ans et de 26% à 5 ans, soulignant encore une fois l'importance du suivi clinique et biologique sur le long terme (47).

Si l'IRM ne permet pas de localiser clairement un résidu en cas de récurrence biochimique, l'utilisation d'IRM 3D co-registrée avec une tomographie à émission de positrons (PET) utilisant la 11-C méthionine comme traceur permet dans certains cas de mieux localiser les résidus tumoraux post-opératoires sécréteurs pour l'acromégalie, la maladie de Cushing, les prolactinomes et les thyrotropinomes (48-51). La méthionine étant un acide aminé utilisé pour la synthèse des protéines, cette modalité d'imagerie est d'autant plus performante que la sécrétion tumorale est active et il est donc conseillé de suspendre tout traitement médicamenteux à visée anti-sécrétoire pendant un mois (analogue de la somatostatine, cabergoline) afin d'obtenir une sécrétion hormonale au moins supérieure à 1,5 la limite supérieure de la norme au moment de l'acquisition des données du PET (50).

En cas de traitement médical au long cours par un analogue de la somatostatine dans l'acromégalie et les adénomes à TSH avec résidu post-opératoire, si le patient répond au niveau biochimique, et après un contrôle initial à 6-12 mois, il n'y aura pas d'augmentation du volume tumoral et la surveillance par IRM est donc inutile, sauf discussion d'une reprise chirurgicale éventuelle (52).

En cas de suivi d'un adénome à ACTH après surrénalectomie bilatérale, il y a un risque à long terme d'environ 40% de croissance tumorale symptomatique (encore appelée syndrome de Nelson) (53). Les recommandations sont de suivre l'IRM à 3 mois, puis annuellement pendant 3 ans, en espaçant ensuite le suivi à tous les 2-4 ans, selon certains indicateurs de croissance : concentration d'ACTH très élevée, hyperpigmentation cutanée, survenue de céphalées ou de troubles visuels (53). Aucun seuil précis d'ACTH ne permet toutefois de prédire l'augmentation tumorale, les concentrations observées variant de 200 à 700 pg/ml avec une moyenne à 396 pg/ml en cas de syndrome de Nelson (53). L'augmentation progressive des valeurs semble plus importante que la valeur absolue en elle-même, et il est important de mesurer l'ACTH le matin avant la prise d'hydrocortisone. Un âge < 35 ans, la présence d'une tumeur visible, et une augmentation progressive des concentrations d'ACTH sont des facteurs de risque de croissance (53). Cette croissance tumorale peut aussi survenir sous traitement médicamenteux inhibant la stéroïdogenèse. Ainsi, dans l'étude LINC 4 étudiant l'effet de l'osilodrostat sur la maladie de Cushing hypophysaire, 40% des patients avaient présenté une augmentation de >20% de leur tumeur hypophysaire après un suivi 48 semaines (54), illustrant la nécessité d'un suivi radiologique, comme après surrénalectomie bilatérale.

SUIVI APRÈS RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie, conventionnelle fractionnée ou la radiochirurgie stéréotaxique en dose unique est utilisée chez des patients avec un adénome hypophysaire non guéri par la chirurgie et présentant une progression tumorale inopérable et non contrôlable par un traitement médical. Il s'agit le plus souvent de tumeurs agressives. Quelle que soit la modalité d'irradiation utilisée, le taux de contrôle tumoral est excellent, de 90-95% à 5 ans (55), 80-94% à 10 ans et 75-90% à 20 ans (56). Il est classique d'observer une petite augmentation de taille dans les 3 premiers mois suivant la radiothérapie ('pseudo-progression tumorale')

consécutive aux remaniements inflammatoires post-thérapeutiques) avant de constater ensuite une diminution lente du volume de la tumeur (57). Un suivi radiologique à un an est classiquement recommandé, avec ensuite des intervalles plus espacés, de 2, 3 puis 5 ans. À nouveau, la surveillance par IRM doit être prolongée et devra ensuite couvrir tout l'encéphale, afin de détecter la survenue d'une éventuelle tumeur cérébrale radio-induite, dont le risque cumulé à 20 ans est de 4% en cas d'irradiation par rapport à 2% pour une population contrôlée (58).

1. Service d'Endocrinologie et Nutrition.

2. Service de Neuroradiologie.

**3. Services d'Imagerie Médicale et d'Endocrinologie
CHU de Liège, Belgique**

Adresse pour la correspondance : Pr Dominique MAITER - Service d'Endocrinologie et Nutrition - 10 Avenue Hippocrate, 1200, Bruxelles, Belgique - Tel +32-475-424281

Email : dominique.maiter@uclouvain.be

HOW OFTEN SHOULD PITUITARY ADENOMAS BE MONITORED BY MRI?

by **Stefan Matei CONSTANTINESCU¹, Thierry DUPREZ²,
Jean-François BONNEVILLE³ and Dominique MAITER¹**
(Bruxelles, Liège, Belgique)

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging (MRI) is the modality of choice for diagnosing and monitoring pituitary adenomas (also known as pituitary neuroendocrine tumours or PitNETs), whether they are treated or not. However, repeating this examination too often (and sometimes unnecessarily) is costly and ineffective. Moreover, concerning data on the tissue accumulation (brain, bone, etc.) of gadolinium atoms dissociated from their chelating agent have led the European authorities to ban contrast products based on linear gadolinium chelator molecules, which are particularly susceptible to rapid dissociation, in favor of chemically more stable cyclic chelators. It is therefore important to determine the optimal frequency of pituitary MRI monitoring, in order to safely and effectively assess the natural history and therapeutic response of pituitary adenomas. The aim of this article is to summarize recent data on the most appropriate follow-up intervals of pituitary MRI, depending on the individual clinical situation, the type of pituitary tumor, its size and location, in order to propose imaging surveillance algorithms to guide the clinician.

Key-words: pituitary adenoma, magnetic resonance imaging, monitoring, gadolinium.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Melmed S.** Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020; **382(10)**: 937-50. - 2. **Bonneville JF.** Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. *Front Horm Res.* 2016; **45**: 97-120. - 3. **Nachtigall LB, Karavitaki N, Kiseljak-Vassiliades K, Ghalib L, Fukuoka H, Syro LV, et al.** Physicians' awareness of gadolinium retention and MRI timing practices in the longitudinal management of pituitary tumors: a "Pituitary Society" survey. *Pituitary.* 2019; **22(1)**: 37-45. - 4. **Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ.** Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *Eur Radiol.* 2018; **28(4)**: 1579-84. - 5. **Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, Weberling LD, Kickingereder P, Wick W, et al.** No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after More than 20 Serial Injections of Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2017; **282(3)**: 699-707. - 6. **Moser FG, Watterson CT, Weiss S, Austin M, Mirocha J, Prasad R, et al.** High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted MR Images: Comparison between Gadobutrol and Linear Gadolinium-Based Contrast Agents. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; **39(3)**: 421-6. - 7. **Alali AA, Hanagandi PB, Maralani PJ.** Do We Need Gadolinium-Based Contrast Agents for Routine MRI Surveillance of Unoperated Pituitary Macroadenoma? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022; **43(7)**: 1024-8. - 8. **Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al.** Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016; **51(7)**: 447-53. - 9. **Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR.** Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2018; **286(2)**: 731. - 10. **Bonneville JF.** A plea for the T2W MR sequence for pituitary imaging. *Pituitary.* 2019; **22(2)**: 195-7. - 11. **Bonneville JF.** Long term MRI surveillance of pituitary macroadenomas: gadolinium is not obligatory. *Pituitary.* 2019; **22(1)**: 100-2. - 12. **Chanson P, Maiter D.** The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; **33(2)**: 101290. - 13. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96(2)**: 273-88. - 14. **Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A.** The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; **68(2)**: 412-8. - 15. **Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M.** Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary.* 2020; **23(1)**: 16-26. - 16. **Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB.** Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018; **59(1)**: 50-61. - 17. **Andersen IB, Sorensen MGR, Dogansen SC, Cheol Ryong K, Vilar L, Feldt-Rasmussen U, et al.** Withdrawal of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022; **97(5)**: 519-31. - 18. **Alkabbani AG, Mon SY, Hatipoglu B, Kennedy L, Faiman C, Weil RJ, et al.** Is a stable or decreasing prolactin level in a patient with prolactinoma a surrogate marker for lack of tumor growth? *Pituitary.* 2014; **17(2)**: 97-102. - 19. **Biagetti B, Sarria-Estrada S, Ng-Wong YK, Martinez-Saez E, Casteras A, Cordero Asanza E, et al.** Shrinkage by the third month predicts long-term response of macroprolactinoma after cabergoline. *Eur J Endocrinol.* 2021; **185(4)**: 587-95. - 20. **Eroukhanoff J, Tejedor I, Poterac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, et al.** MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017; **176(3)**: 323-8. - 21. **Akinduro OO, Lu VM, Izzo A, De Biase G, Vilanilam G, Van Gompel JJ, et al.** Radiographic and Hormonal Regression in Prolactinomas: An Analysis of Treatment Failure. *World Neurosurg.* 2019; **129**: e686-e94. - 22. **Bonneville JF.** Prolactinoma and dopamine agonists. MRI of the pituitary gland: Springer; 2016. p. 45. - 23. **Alexopoulou O, Everard V, Etoa M, Fomekong E, Gaillard S, Parker F, et al.** Outcome of pituitary hormone deficits after surgical treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Endocrine.* 2021; **73(1)**: 166-76. - 24. **Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C.** How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel).* 2020; **12(2)**. - 25. **Asioli S, Rigli A, Iommi M, Baldovini C, Ambrosi F, Guaraldi F, et al.** Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol.* 2019; **180(2)**: 127-34. - 26. **Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al.** Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; **102(9)**: 3368-74. - 27. **Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al.** ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2021; **185(3)**: G1-G33. - 28. **Kuhn E, Weinreich AA, Biermasz NR, Jorgensen JOL, Chanson P.** Apoplexy of microprolactinomas during pregnancy: report of five cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2021; **185(1)**: 99-108. - 29. **Constantinescu SM, Maiter D.** Pituitary incidentaloma. *Presse Med.* 2021; **50(4)**: 104081. - 30. **Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al.**

What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; **67**(6): 938-43. - **31. Molitch ME**. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; **23**(5): 667-75. - **32. Ayalon-Dangur I, Robenshtok E, Duskin-Bitan H, Tsvetov G, Gorshtein A, Akirov A, et al**. Natural history of nonfunctioning pituitary macroadenomas followed without intervention: A retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023; **98**(4): 559-66. - **33. Constantinescu SM AO, Duprez T, Furnica R, Fomekong E, Raftopoulos C, Maiter D**. Incidental pituitary macroadenoma: natural history and surgical results. *Endocrine abstracts*. 2023; **90**: P688. DOI: 10.1530/endoabs.90.P688 - **34. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al**. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; **96**(4): 894-904. - **35. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al**. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; **76**(3): 239-47. - **36. Han AJ, Varlamov EV, Flaseriu M**. Nonfunctioning Pituitary Microadenomas: Should Imaging Interval be Extended? A Large Single-center Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; **107**(3): e1231-e41. - **37. Hordejuk D, Cheung YM, Wang W, Smith T, Laws E, Kaiser UB, et al**. Long-Term Changes in the Size of Pituitary Microadenomas. *Ann Intern Med*. 2023; **176**(3): 298-302. - **38. Caulley L, Whelan J, Khouly M, Mavedatnia D, Sahlollbey N, Amrani L, et al**. Post-operative surveillance for somatotroph, lactotroph and non-functional pituitary adenomas after curative resection: a systematic review. *Pituitary*. 2023; **26**(1): 73-93. - **39. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al**. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol*. 2010; **163**(2): 193-200. - **40. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, et al**. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; **91**(5): 1796-801. - **41. Reddy R, Cudlip S, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JA**. Can we ever stop imaging in surgically treated and radiotherapy-naïve patients with non-functioning pituitary adenoma? *Eur J Endocrinol*. 2011; **165**(5): 739-44. - **42. Sahakian N, Appay R, Resseguier N, Graillon T, Piazzola C, Laure C, et al**. Real-life clinical impact of a five-tiered classification of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022; **187**(6): 893-904. - **43. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D**. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol*. 2018; **178**(3): 237-46. - **44. Villemaire A, Adam G, Fayolle H, Rques M, Darcourt J, Caron P, et al**. Is systematic Gadolinium injection relevant during MRI follow-up for non-functioning pituitary macroadenomas? *J Neuroradiol*. 2023; **50**(1): 3-8. - **45. Bonneville JF, Potorac I, Petrossians P, Tshibanda L, Beckers A**. Pituitary MRI in Cushing's disease - an update. *J Neuroendocrinol*. 2022; **34**(8): e13123. - **46. Zirkzee EJ, Corssmit EP, Biermasz NR, Brouwer PA, Wiggers-De Bruine FT, Kroft LJ, et al**. Pituitary magnetic resonance imaging is not required in the postoperative follow-up of acromegalic patients with long-term biochemical cure after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; **89**(9): 4320-4. - **47. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorne MO, Katznelson L, et al**. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**(2): 358-62. - **48. Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, Hoole AC, Powlson AS, Donnelly NA, et al**. A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015; **173**(4): M107-. - **49. Koulouri O, Kandasamy N, Hoole AC, Gillett D, Heard S, Powlson AS, et al**. Successful treatment of residual pituitary adenoma in persistent acromegaly following localisation by 11C-methionine PET co-registered with MRI. *Eur J Endocrinol*. 2016; **175**(5): 485-98. - **50. Bashari WA, van der Meulen M, MacFarlane J, Gillett D, Senanayake R, Serban L, et al**. (11)C-methionine PET aids localization of microprolactinomas in patients with intolerance or resistance to dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2022; **25**(4): 573-86. - **51. Gillett D, Senanayake R, MacFarlane J, van der Meulen M, Koulouri O, Powlson AS, et al**. Localization of TSH-secreting pituitary adenoma using 11C-methionine image subtraction. *EJNMMI Res*. 2022; **12**(1): 26. - **52. Grandgeorge N, Barchetti G, Grunenwald S, Bonneville F, Caron P**. Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary adenomas primarily treated and responsive to long-acting somatostatin analogues (SMSa)? *Eur J Endocrinol*. 2020; **182**(1): 123-30. - **53. Reincke M, Albani A, Assie G, Bancos I, Brue T, Buchfelder M, et al**. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2021; **184**(3): P1-P16. - **54. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszewska A, et al**. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; **107**(7): e2882-e95. - **55. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S**. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary*. 2018; **21**(2): 154-61. - **56. Minniti G, Flickinger J**. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; **33**(2): 101269. - **57. Tung GA, Noren G, Rogg JM, Jackson IM**. MR imaging of pituitary adenomas after gamma knife stereotactic radiosurgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; **177**(4): 919-24. - **58. Hamblin R, Vardon A, Akpalu J, Tampourlou M, Spiliotis I, Sbardella E, et al**. Risk of second brain tumour after radiotherapy for pituitary adenoma or craniopharyngioma: a retrospective, multicentre, cohort study of 3679 patients with long-term imaging surveillance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; **10**(8): 581-8.