

## EFFICACITE ANTITUMORALE DU TEMOZOLOMIDE SUR UN MACROPROLACTINOME PEDIATRIQUE INVASIF ET RESISTANT

F. A. YAKER, F. CHENTLI.

Service d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques,  
CHU Bab El Oued, Alger, Algérie.

**RÉSUMÉ:** Les prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires (TH) les plus fréquentes. Leur traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (AD). Les formes résistantes sont rares et leur prise en charge reste difficile. Notre but est de rapporter une réduction miraculeuse d'un prolactinome sous un agent alkylant : le Temozolomide chez une femme de 27 ans. Celle-ci a consulté pour la 1<sup>o</sup> fois à l'âge de 17ans pour aménorrhée primaire en rapport avec un prolactinome résistant de 23x30x17mm envahissant le sinus caverneux droit [Prolactine (PRL)=1350ng/ml (n<25ng/ml)]. Elle a été traitée pendant 8ans par bromocriptine, puis cabergoline, puis association avec des agonistes somatostatinerigiques (AS) avec stabilisation de la TH, mais sans effet sur la PRL. Par la suite la PRL avait augmenté et la TH devenue multidirectionnelle. Après deux chirurgies rhinoseptale inefficaces, suivies de plusieurs épisodes d'apoplexie, elle a bénéficié d'une cure de Temozolomide qui a entraîné une réduction miraculeuse de la TH et une amélioration de la vision. Les tumeurs géantes et résistantes aux AD sont rares mais difficiles à traiter. Le Temozolomide (agent alkylant) peut être une très bonne alternative comme dans le cas présenté.

**Mots clés :** *Prolactinome pédiatrique, Résistance au traitement médical, Temozolomide.*

**ABSTRACT:** Prolactinomas are the most frequent among pituitary adenomas. Resistant forms to dopamine agonists ± somatostatin agonists are relatively rare, and their treatment is challenging. Our aim was to report a miraculous shrinkage of an invasive and resistant pituitary adenomas after Temozolomide (alkylant agent) intake in the 27 year old woman. She consulted at the age of 17 for primary amenorrhea caused by a prolactinoma (PRL=1350ng/ml, tumour size=23x30x17mm) invading the right cavernous system. She was treated during 8 years by bromocriptine, cabergoline, then both. Then after, PRL increased and the tumour became giant and multidirectional. After an unsuccessful treatment by SA, she was operated on twice without any modification. Immuno-histochemistry was positive for Prolactin, ki67=5%, P53 negative. Post operative PRL=19984ng/ml, and tumor size =55X63X48mm. After several apoplectic episodes her vision decreased dramatically which pushed us to use Tomozolomide. That one leads to a miraculous shrinkage. Although rare in females, giant, and dopamine agonist resistant prolactinomas are difficult to manage, especially in young people. But, Temozolomide a cytostatic agent is apparently a good alternative for refractory prolactinomas as demonstrated in this case.

**Key words :** *Pediatric prolactinoma, Resistance to medical treatment, Temozolomide.*

### INTRODUCTION

Les prolactinomes sont plus fréquents chez la femme que dans le sexe masculin. Les formes pédiatriques sont exceptionnelles.

Les agonistes dopaminergiques sont en général des traitements efficaces. Les formes résistantes sont relativement rares et leur traitement reste difficile.

Notre objectif est de rapporter l'effet miraculeux et spectaculaire du Temozolomide (agent alkylant cytostatique) sur un prolactinome pédiatrique géant et

invasif ayant résisté tant aux agonistes dopami-nergiques qu'aux analogues de la somatostatine.

### OBSERVATION

Une jeune femme de 27 ans consulte pour la première fois à l'âge de 17 ans pour une aménorrhée primaire due à un prolactinome comme en témoigne le taux très élevé de la prolactine (PRL) qui est de 1350ng/ml et la présence d'une tumeur hypophysaire mesurant 23 mm de hauteur, 30 mm de diamètre transverse et 17 mm

de diamètre antero postérieur. Cette tumeur a envahi le système caverneux droit (Fig. 1a) et a retentit sur l'ante hypophyse sous forme d'un double déficit endocrinien : gonadrope et somatotrope.

Elle fut traitée pendant 8ans par bromocriptine, puis par la cabergoline et puis par l'association des deux. Le processus tumoral s'est initialement stabilisé mais sans normalisation de la prolactinémie. Puis, le taux de PRL n'a cessé d'augmenter et la tumeur est devenue géante, multidirectionnelle (Fig. 1b), mais sans aucune localisation secondaire évocatrice de métastase.

Après un échec du traitement par analogues de la somatostatine, 2 interventions chirurgicale sont tentées mais sans succès, vu le caractère très hémorragique de la tumeur. L'immunohistochimie était positive pour la PRL, le Ki 67 était à 5% et la réaction au P53 était négative.

En post-opératoire, la PRL était à 19 984 ng/ml et la tumeur atteignait 55 x

63 x 48 mm. Comme la radiothérapie a été refusée, elle fut maintenue sous traitement médical.

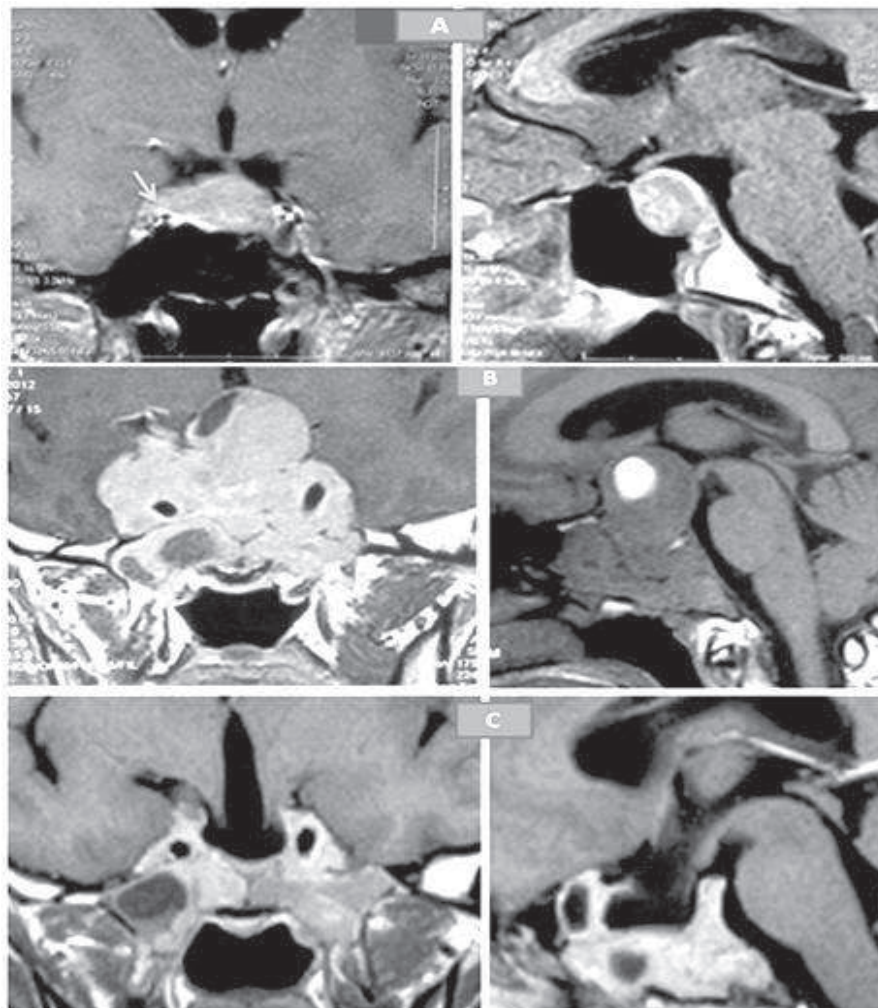
Après plusieurs épisodes d'apoplexie l'acuité visuelle avait énormément chuté malgré les corticoïdes qui sont restés sans effet sur le volume tumoral, ce qui nous a poussés à avoir recours au Temozolomide à raison de 5 mg par jour pendant 5 jours tous les 28 jours.

Après 4 cures, elle a bénéficié d'un dosage de la PRL et d'une IRM hypothalamo-hypophysaire de contrôle.

## RESULTATS

Sous Temozolomide, une nette amélioration de l'acuité visuelle a été observée, la PRL a diminué de 19984ng/ml à 11085ng/ml, mais ne s'est pas encore normalisée. La hauteur tumorale a diminué de 55 à 29 mm soit une réduction de 49 %.

Après 7 cures de Temozolomide, le volume tumoral a continué à diminuer (Fig. 1c) ainsi que la prolactine qui a atteint les 203ng/ml.



**Fig 1a :** IRM montrant une tumeur hypophysaire avec extension vers le sinus caverneux droit (flèche orange).  
**b :** Augmentation de la taille du processus avec hémorragie intra tumorale.  
**c:** importante réduction du volume tumoral sous Temozolomide.

### DISCUSSION

Le Temozolomide est un agent alkylant utilisé dans le traitement des glioblastomes, des oligodendrogliomes et des mélanomes [1]. Il semble donner de bons résultats dans certaines tumeurs de l'hypophyse résistantes aux traitements habituels. Il est également efficace dans les tumeurs agressives ou malignes.

Le premier cas de tumeur hypophysaire répondant au Temozolomide a été publié en 2004 et depuis, d'autres cas ont été rapportés. Un article récent a montré de bonnes réponses dans 51 tumeurs agressives dont 20 prolactinomes. Parmi ces derniers, 15 (75%) ont bien répondu à ce traitement [2].

Le Temozolomide peut donc être utilisé comme traitement de dernier recours dans certains prolactinomes résistants ou malins, lorsque le traitement médical et la chirurgie ont échoué comme chez notre patiente. Trois cures sont généralement nécessaires pour identifier les répondeurs au Temozolomide [3], mais une résistance acquise peut se voir [4] d'où la nécessité d'un suivi long cours.

### CONCLUSION

Bien que rare chez les femmes, les prolactinomes géants résistants aux agonistes dopaminergiques sont difficiles à prendre en charge, surtout chez les sujets jeunes et les enfants. Le Temozolomide, qui est un agent cytostatique est apparemment une bonne alternative pour les tumeurs réfractaires comme cela a été démontré chez notre patiente et dans quelques autres cas rapportés dans la littérature.

### RÉFÉRENCE

- 01] TATAR Z, THIVAT E, PLANCHAT E, GIMBERGUES P, GADEA E, ABRIAL C, DURANDO X. Temozolomide and unusual indications : review of literature. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39:125-35.
- 02] WHITELAW BC , DWORAKOWSKA D, THOMAS NW, BARAZI S, RIORDAN-EVA P : Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2012; 76 : 877–886.
- 03] RAVEROT G, STURM N, DE FRAIPONT F, MULLER M, SALENAVE S, CARON P ET AL. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas : A French multicenter experience. *J. Clin Endoc. Metab.* 2010 ; 95 : 4592-9.
- 04] MURAKAMI M, MIZUTANI A, ASANO S, KATAKAMI H, OZAWA Y, YAMAZAKI K ET AL A mechanism of acquiring Temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery.* 2011; 68 : E1761-7.