

Effets secondaires tardifs extra-hypophysaires du GammaKnife dans l'acromégalie : LatER-Ac Study

F. Castinetti^a (Pr), P. Caron^b (Pr), I. Raingard^c (Dr), V. Amodru^a (Dr), F. Albarel^a (Dr), P. Chanson^d (Pr), J. Calvo^a (Mme), T. Graillon^e (Dr), K. Baumstarck^f (Dr), H. Dufour^e (Pr), J. Regis^g (Pr), T. Brue^a (Pr)

^a Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, MMG, Service d'endocrinologie, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, FRANCE

^b Endocrinologie, CHU de Toulouse

^c Endocrinologie, CHU de Montpellier

^d Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse and Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, Inserm, Signalisation Hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique, Le Kremlin-Bicêtre.

^e Neurochirurgie, CHU de Marseille

^f Biostatistiques, Aix Marseille Université, AP-HM

^g Neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle, CHU de Marseille

Conflicts d'intérêt: Néant

INTRODUCTION

La place de la radiothérapie et de la radiochirurgie reste discutée dans la prise en charge de l'acromégalie. Les données du registre français de l'acromégalie (Maione, JCEM, 2017) montrent un net recul des indications de ces modalités thérapeutiques, alors que leur efficacité antisécrétoire est de l'ordre de 50% de guérison, pouvant permettre d'éviter un traitement antisécrétoire prolongé. Cela est probablement dû à des inquiétudes sur le profil de tolérance de ces traitements. En effet, des effets secondaires tardifs extra-hypophysaires ont été décrits pour la radiothérapie conventionnelle. A l'inverse, à ce jour, il n'existe pas de données de tolérance extra-hypophysaire au long cours pour le Gamma Knife.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective comparant le profil cognitif de patients acromégales en rémission ou contrôlés médicalement depuis au moins 5 ans, traités (exposés) ou non (non exposés) par Gamma Knife. L'objectif principal était de déterminer si il existait des effets secondaires extra-hypophysaires chez les patients traités par Gamma Knife. Les différents tests effectués (Grober et Buschke, Paced Auditory Serial Test, Stroop and Trail making test) ont été réalisés par une neuropsychologue (Julie CALVO) au cours d'entretiens incluant les principaux facteurs confondants tels que les caractéristiques socio-démographiques. En critères secondaires, nous avons également déterminé le taux de déficits hypophysaires, de tumeurs radio-induites, d'AVC et la qualité de vie de ces patients.

RESULTATS

27 patients exposés et 37 patients non exposés ont été inclus. Le suivi moyen post Gamma Knife était supérieur à 10 ans pour 24 patients (13,3 ans).

- Concernant la cohorte globale, il existe un déficit cognitif chez 2 à 24% des patients (en fonction des tests) par rapport à la population générale chez les patients acromégales en rémission.
- Il n'existe par contre aucune différence significative sur le plan des performances cognitives selon que les patients ont été exposés au Gamma Knife ou non.
- Le nombre d'évènements extra-hypophysaires (tumeurs, AVC) est trop faible pour assurer des conclusions définitives. Il ne semble pas indiquer de sur-risque pour les patients exposés.

	Exposed (n=27)	Unexposed (n=37)	p
Sex ratio			0.01
• Females	21 (77.8%)	17 (45.9%)	
• Males	6 (22.2%)	20 (54.1%)	
BMI (kg/m ²) (mean +/- SD)	28 +/- 5.4	28 +/- 4.5	
Familial status			0.30
• Single	10 (37%)	9 (25%)	
• Couple	17 (63%)	27 (75%)	
Scholar status			0.75
• Up to high school	12 (44.4%)	17 (48.6%)	
• University	15 (55.6%)	18 (51.4%)	
Professional status			0.82
• Active	12 (44.4%)	15 (41.7%)	
• Non active	15 (55.6%)	21 (58.3%)	
Tobacco	5 (18.5%)	9 (25%)	0.54
Hypertension	11 (59.3%)	19 (51.4%)	0.40
Statins	6 (22.2%)	12 (32.4%)	0.37
Diabetes	5 (18.5%)	9 (24.3%)	0.58
Cardio-vascular history	3 (11.1%)	4 (10.8%)	1
Familial CV history	9 (34.6%)	15 (41.7%)	0.57

Main sociodemographic characteristics of patients exposed or unexposed to Gamma Knife radiosurgery.

	Exposed (n=27)	Unexposed (n=37)	p
Age at inclusion (mean +/- SD, years)	56.7 +/- 12.3	60.3 +/- 11.2	0.23
Age at diagnosis (mean +/- SD, years)	39.9 +/- 13.0	44.2 +/- 11.8	0.17
Pituitary adenoma			0.73
• Microadenoma	5 (18.5%)	5 (13.5%)	
• Macroadenoma	22 (81.5%)	32 (86.5%)	
Transsphenoidal surgery	17 (63%)	23 (62.2%)	0.95
Age at surgery	35.6 +/- 11.8	40.3 +/- 9.7	0.19
Age at GK	43.8 +/- 14.3	-	-
Follow-up since diagnosis	16.7 +/- 7.6	16.4 +/- 9.8	0.90
Follow-up since GK	13.3 +/- 6.1	-	-
Final secretory status			<0.0001
• Cured	16 (59.3%)	1 (2.7%)	
• Controlled on drugs	11 (40.7%)	36 (97.3%)	
Adenoma remnant on MRI			0.002
• Visualized	8 (21.6%)	23 (92%)	
• Not visualized	29 (78.4%)	2 (8%)	
Pituitary deficiencies			0.009
• TSH deficiency	9 (33.3%)	2 (6.5%)	
• ACTH deficiency	4 (14.8%)	1 (3.2%)	
• LH/FSH deficiency	2 (7.4%)	3 (9.7%)	

Main diagnostic, therapeutic and follow-up characteristics between patients exposed or unexposed to Gamma Knife radiosurgery. Age at surgery: 40 patients were operated.

	Exposed (n=27)	Unexposed (n=37)	p
Headaches	3 (11.1%)	7 (21.2%)	0.49
Cognitive complaints	4 (14.8%)	5 (14.3%)	1
Stroke	1 (3.7%)	1 (2.7%)	1
Secondary Brain tumor	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0.4
Mean age at last MRI (years)	55.5 +/- 12.5	60.2 +/- 11.4	0.13
Mean time between GK or Surgery and last MRI (years)	12 +/- 6.5	18.2 +/- 11.3	0.03
Grober and Buschke Test			
• Abnormal short free memory	4 (15.4%)	7 (20.0%)	0.74
• Abnormal short total memory	6 (23.1%)	9 (24.3%)	0.91
• Abnormal long free memory	2 (7.7%)	3 (8.6%)	1
• Abnormal long total memory	2 (7.7%)	3 (8.6%)	1
Stroop Test			
• Abnormal Stroop A	4 (14.8%)	5 (14.3%)	1
• Abnormal Stroop B	3 (11.1%)	5 (14.3%)	1
• Abnormal Stroop C	4 (14.8%)	2 (5.7%)	0.39
• Abnormal Stroop inter C-A	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0.19
Trail Making test			
• Abnormal TMT A	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0.44
• Abnormal TMT B	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1
• Abnormal TMT (B-A)	0 (0.0%)	2 (5.9%)	0.50
Paced Auditory Serial Attention Test			0.07
• Normal focus	95.2%	73.5%	
• Abnormal focus	4.8%	26.5%	
Beck score	6.8 +/- 8	5.1 +/- 4.2	0.005
Beck status			
• Normal	15 (55.6%)	13 (36.1%)	
• Mild	2 (7.4%)	17 (47.2%)	
• Moderate	6 (22.2%)	5 (13.9%)	
• Severe	4 (14.8%)	1 (2.8%)	
AcroQoL (mean +/- SD)	75.5 +/- 18.7	71.2 +/- 16.3	0.37
SF-36			
• Physical	72.2 +/- 25.2	71.8 +/- 21.8	0.95
• Social life	68.5 +/- 29.3	75 +/- 24.4	0.34
• Physical limitations	71.6 +/- 28.7	62.7 +/- 24.8	0.19
• Emotional limitations	59.2 +/- 13.1	59.1 +/- 12.6	0.94
• Mental health	55.8 +/- 26.9	60.2 +/- 20.9	0.46
• Vitality	44 +/- 23.1	45.8 +/- 20.6	0.74
• Physical pain	57.7 +/- 32.7	51.3 +/- 23.8	0.39
• Perceived health	49.5 +/- 27.6	51.3 +/- 16.2	0.76
• Physical score	45.2 +/- 11.4	43 +/- 8.5	0.38
• Psychical score	40.6 +/- 10.9	43.5 +/- 8.4	0.25
ASTA			
• State	39.7 +/- 15	36.4 +/- 10.9	0.3
• Trait	45.6 +/- 12.1	44.5 +/- 12.5	0.75
MFIS			
• Physical	15.3 +/- 10.5	17.6 +/- 8.1	0.34
• Cognitive	15.1 +/- 10.4	16.5 +/- 7.5	0.53
• Psychosocial	3 +/- 2.6	3.5 +/- 2.2	0.36
• Total	33.9 +/- 22.5	37.7 +/- 15.9	0.43

Comparison of cognitive and quality of life markers between patients exposed or unexposed to Gamma Knife radiosurgery. Stroke: clinical signs or MRI suggestive of history of stroke. TMT, Trail making test; Beck score (higher score = higher depression); ASTA (higher score = anxiety); MFIS (higher score = more severe fatigue).

CONCLUSIONS

Il s'agit de la 1^{ère} étude analysant le risque d'effets extra-hypophysaires tardifs du Gamma Knife dans l'acromégalie. Les résultats présentés sont rassurants, et devront faire l'objet d'études avec un nombre plus important de patients. L'autre point clé est l'existence de troubles cognitifs dans un grand nombre de cas de patientst acromégales contrôlé médicalement ou en rémission depuis de nombreuses années, ce qui devrait imposer une prise en charge spécifique de ces points dès le diagnostic et tout au long du suivi.

CONTACT

Pr Frédéric CASTINETTI
Hôpital de la Conception
AP-HM et AMU
Email: Frederic.castinetti@ap-hm.fr