

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Découverte fortuite d'une métastase hypophysaire d'un cancer du sein

J. LANGRAND-ESQUIRE (1), A. VALLARD (1), J-PH. SUCHAUD (2), P. DIAO (1), N. MAGNÉ (3)

**RÉSUMÉ :** Les métastases hypophysaires surviennent chez 1 à 5 % des patients atteints de cancers. Nous rapportons ici la découverte fortuite d'une métastase hypophysaire d'un cancer du sein. Une patiente de 67 ans est prise en charge en 2003 pour un adénocarcinome mammaire localisé. Après une récurrence métastatique osseuse en 2008, elle présente une diplopie et un diabète insipide. L'IRM cérébrale décele une lésion hypophysaire dont l'origine métastatique est confirmée en anatomopathologie; une extension du bilan permet de diagnostiquer une insuffisance des multiples axes endocriniens. Les métastases hypophysaires sont des lésions relativement rares, mais qui restent probablement sous-diagnostiquées dans le contexte du cancer avancé avec altération majeure de l'état général. Ce diagnostic doit être évoqué en cas de découverte récente d'un diabète insipide, en particulier s'il est associé à des signes neurologiques (ophtalmoplégie ou céphalées).  
**MOTS-CLÉS :** Cancer du sein - Métastase - Hypophyse - Diabète insipide

### ATYPICAL PRESENTATION OF A BREAST CANCER PITUITARY METASTASIS

**SUMMARY :** Pituitary metastasis occur in 1-5 % of patients with cancer. We report the discovery of a unique pituitary metastasis of breast cancer. A 67 years old woman was treated in 2003 for local adenocarcinoma. After bone metastatic relapse in 2008, the patient developed diplopia and diabetes insipidus. An MRI revealed a histologically proven metastatic pituitary nodule. Further explorations revealed failure of multiple endocrine axes. Pituitary metastases are relatively rare, but are probably under-diagnosed in the presence of advanced cancers with impaired general condition. This diagnosis should be considered in the context of cancer patients, with a recent history of diabetes insipidus, especially if the latter is associated with other neurological signs (ophthalmoplegia, cephalalgia).  
**KEYWORDS :** Breast cancer - Metastasis - Pituitary gland - Diabetes insipidus

### INTRODUCTION

Les métastases hypophysaires surviennent chez 1 à 5 % des patients atteints de cancer (1-7) et représentent 1 % de l'ensemble des lésions tumorales hypophysaires (1-4, 8-10). Les sites carcinologiques primitifs les plus fréquemment en cause sont le cancer du sein pour la femme et le cancer du poumon pour l'homme (1-14). La prise en charge thérapeutique de ces patients est multimodale : le traitement étiologique est évidemment primordial, mais le traitement symptomatique est également d'importance puisque les troubles hormonaux induits peuvent engager le pronostic vital. Nous rapportons ici un cas clinique de découverte atypique d'une métastase hypophysaire d'un cancer du sein.

### OBSERVATION

Mme C, 67 ans, est prise en charge en 2003, pour un adénocarcinome canalaire infiltrant mammaire gauche, de grade SBR III, récepteurs hormonaux positifs, sans surexpression de HER-2, classé pT2 N0 M0, et initialement

traité par chirurgie conservatrice, chimiothérapie adjuvante (6 cures de FAC : 5-fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide), radiothérapie externe, puis hormonothérapie par anti-aromatases. L'évolution de la pathologie néoplasique a été marquée par la découverte, en 2008, de lésions secondaires osseuses confirmées par biopsie vertébrale et traitées symptomatiquement par radiothérapie externe. Le traitement étiologique a consisté en la succession de plusieurs lignes d'hormonothérapie, avant l'instauration d'une chimiothérapie par capécitabine fin 2012. Suite à la première cure de capécitabine, la patiente a présenté une toxicité hématologique de grade 4 selon la classification de l'OMS, avec aplasie fébrile prolongée. Étaient associées une toxicité digestive et buccale avec des diarrhées et une mucite de grade 4. Ces toxicités inhabituelles ont fait pratiquer un bilan, qui objectivait une activité plus faible que la normale en dihydropyrimidine déshydrogénase (ratio UH(2)/U à 3,5), enzyme responsable de la clairance du 5-fluorouracile. Sur le plan biologique, l'installation rapide d'une hypernatrémie à 160 mmol/l faisait craindre un diabète insipide. A la sortie d'aplasie, la patiente a présenté une symptomatologie ophtalmologique à type de diplopie binoculaire et myodésopsies. Une IRM cérébrale avec des coupes centrées sur l'hypophyse fut alors réalisée. Elle mit en évidence une hypertrophie de

(1) Assistant, (3) Chef de Service, Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez, 42271 France.  
(2) Chef de Service, Département de Radiothérapie, Centre Hospitalier de Roanne, 42300 France.

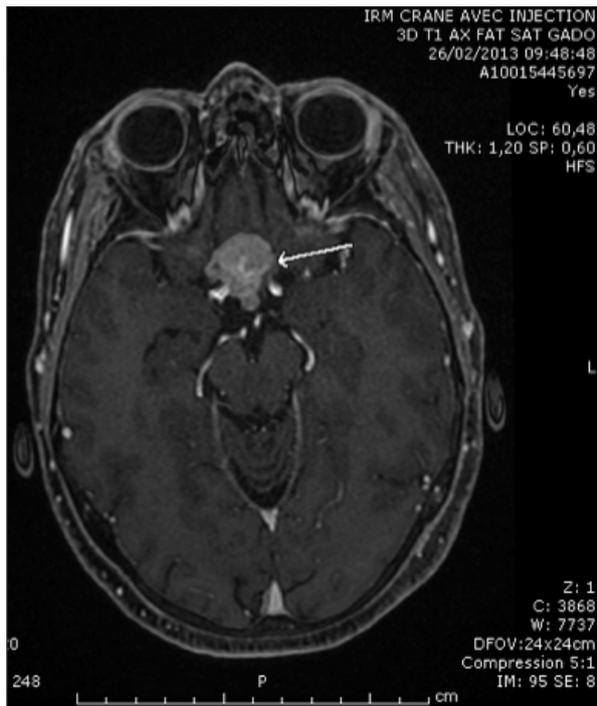


Figure 1a. IRM cérébrale avec injection de gadolinium en séquence T1 : coupe axiale passant par l'hypophyse.

la glande hypophyse (13 X 14 mm en coupe coronale, 20,5 X 14 mm dans le plan sagittal), en isosignal T1 et T2, avec un rehaussement du signal modéré après injection de gadolinium. Une extension supra-sellaire, avec déviation et épaississement de la tige pituitaire, était également visible (Figures 1a et 1b). On notait un envahissement du sinus caverneux droit et une discrète compression du chiasma optique sur sa partie latérale droite. Le bilan endocrinien réalisé alors (décembre 2012) était perturbé, avec la présence d'une insuffisance thyroïdienne, somatotrope, et gonadotrope (Tableau I) débutante. On diagnostiquait ainsi une baisse de la sécrétion hypophysaire de FSH et LH, ainsi qu'une sécrétion inadaptée de la TSH, «anormalement normale» alors que la T3 et la T4 étaient abaissées. La sécrétion hypophysaire de prolactine, de cortisol et d'ACTH étaient, par contre, conservées. Le dosage abaissé de l'IGF-1, hormone sous la dépendance directe de la GH, reflétait la défaillance hypophysaire au niveau de l'axe somatotrope. Une biopsie de la lésion hypophysaire suspecte a été réalisée en janvier 2013. L'anatomopathologie concluait à une lésion secondaire au cancer du sein. La patiente était finalement hospitalisée en février 2013 en raison d'une nette altération de l'état général. Un panhypopituitarisme était diagnostiqué (Tableau I). Les taux sériques d'hormones hypophysaires étaient effondrés

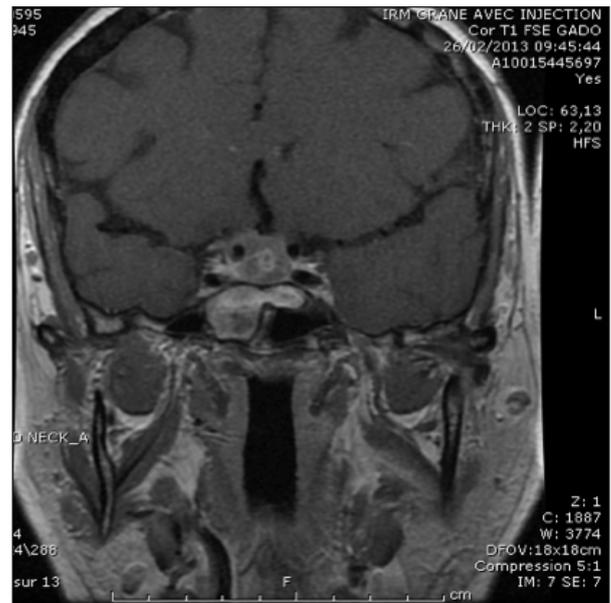


Figure 1b. IRM cérébrale avec injection de gadolinium en séquence T1 : coupe coronale passant par l'hypophyse.

(TSH, ACTH, FSH, LH, prolactine) et causaient une baisse des sécrétions hormonales périphériques (T3, T4, cortisolémie). Le cycle de GH sur 24 h ou l'IGF1 n'étaient pas dosés

TABLEAU I. COMPARAISON DE L'ÉVOLUTION DU BILAN ENDOCRINIEN ENTRE DÉCEMBRE 2012 ET FÉVRIER 2013

	Bilan décembre 2012	Bilan février 2013	Normes
TSH (mUI/l)	1,84	0,08	0,27-4,20
T3L (pmol/l)	3,1	3,6	4-8,3
T4L (pmol/l)	11,9	5,4	12-22
LH (UI/l)	0,7	< 0,1	7,7-59
FSH (UI/l)	2,4	0,7	25,8-134,8
IgF-1 (µg/l)	35	Non dosée	94-225
ACTH (pmol/l)	10	< 0,2	2-11,2
Cortisolémie (nmol/l)	491	170	100-400
Prolactine (µg/l)	13,8	6,2	6-29,9

à nouveau puisqu'un déficit en GH est présent la plupart du temps dès qu'une des autres hormones antéhypophysaires est déficitaire (15). Un traitement substitutif, thyroïdote et corticotrope, était instauré en urgence, avec pour résultat une amélioration rapide de l'état général. Le traitement étiologique a alors consisté en une radiothérapie conformationnelle 3D (50 Gy en 25 fractions) sur la lésion hypophysaire, puis en la reprise d'un traitement par chimiothérapie de type gemcitabine en juin 2013. Deux mois après la fin de la radiothérapie, la patiente avait totalement récupéré de ses symptômes neurologiques, et était en parfait état général, sous opothérapie substitutive. La patiente est décédée d'un choc septique en mai 2015 alors qu'elle débutait une nouvelle ligne d'hormonothérapie par tamoxifène. Le point d'appel du sepsis était urinaire, avec une ECBU retrouvée positive à *Klebsiella oxytoca*, multi-résistante, sans imputabilité du tamoxifène, ni des précédentes lignes de chimiothérapie (pas de cytopénie à la numération formule sanguine). Aucune récurrence au niveau hypophysaire n'était documentée à la date du décès.

## DISCUSSION

Ce cas relate une découverte de métastase hypophysaire initialement révélée par une symptomatologie de diabète insipide et d'ophtalmoplégie, se compliquant rapidement d'un panhypopituitarisme. La symptomatologie clinique liée aux métastases hypophysaires est variable en fonction de la localisation anatomique de ces dernières. Les lésions sont symptomatiques seulement dans 2,5 à 18,2 % des cas (5). Dans une série autopsique, Teears et Silverman rapportent 7 % de cas symptomatiques (14). Le symptôme le plus souvent décrit est l'apparition d'un diabète insipide central par atteinte de la post-hypophyse (1-5, 8-10, 14), comme ce fut le cas pour notre patiente. Ceci s'explique par les différences de vascularisation entre anté- et post-hypophyse. La post-hypophyse bénéficie d'une vascularisation artérielle systémique directe, tandis que l'anté-hypophyse reçoit sa vascularisation par l'intermédiaire d'un système porte (1, 3-5, 7, 8, 12, 13). Les autres symptômes les plus fréquents sont l'atteinte du champ visuel par compression locale du chiasma optique, l'insuffisance antéhypophysaire partielle ou complète, les céphalées liées au syndrome tumoral, et l'ophtalmoplégie par atteinte des paires crâniennes au niveau des sinus caverneux (1, 3-5, 8, 10).

La survenue de métastases hypophysaires au cours de l'évolution d'un carcinome mammaire métastatique, reste certes relativement rare, mais des séries d'examen anatomopathologiques sur pièces d'hypophysectomie ou au cours de séries d'autopsie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, rapportent tout de même la présence de ce type de lésions dans 6 à 29 % des cas (1). Cette incidence plus élevée dans les cas de cancer du sein s'explique notamment par un environnement riche en prolactine au niveau de la glande hypophysaire, favorisant la prolifération des cellules malignes issues d'une tumeur d'origine mammaire (1, 5, 8, 10). De ces données en termes d'incidence des atteintes secondaires hypophysaires, il apparaît que celles-ci sont probablement en partie sous-diagnostiquées; en effet, les symptômes, notamment du panhypopituitarisme (asthénie, amaigrissement) et du syndrome tumoral (nausée, vomissements), peuvent être assimilés à des atteintes secondaires à l'évolution du cancer lui-même ou à des effets secondaires des chimiothérapies (10). Ainsi, dans notre cas, le déficit partiel en dihydropyrimidine-déshydrogénase, anomalie rare (3-5 % des patients), a constitué un événement intercurrent qui a retardé le diagnostic de l'atteinte hypophysaire (16, 17). En effet, la patiente présentait une altération de l'état général sévère, associée à une déshydratation majeure possiblement induite par des diarrhées et mucite de grade 4. Nous avons, dans un premier temps, expliqué l'hypernatrémie initiale par cette déshydratation, puis mis les symptômes neurologiques ophtalmologiques sur le compte des troubles ioniques. Ce n'est que après correction de la toxicité digestive et devant la persistance des symptômes cliniques et biologiques, que fut réalisée l'IRM cérébrale. *A contrario*, il est possible que l'atteinte hypophysaire soit restée latente jusqu'à la survenue de l'aplasie fébrile, et qu'elle ait été décompensée par le syndrome septique sous-jacent, permettant un diagnostic plus précoce de la métastase hypophysaire. Sur le plan de l'imagerie, il n'existe pas de signes spécifiques en faveur d'une lésion hypophysaire secondaire. Toutefois, l'aspect IRM caractéristique correspond à un iso- ou hyposignal T1 avec une perte de l'hyposignal du lobe postérieur en T1, un hypersignal T2 et une prise de contraste homogène de la masse après injection de produit de contraste (5, 8). Ici, aucune perte de l'hyposignal T1 de la post-hypophyse n'était rapporté, ce qui a initialement fait discuter un possible

adénome hypophysaire. Pour autant, la présence d'un diabète insipide n'est signalée que dans 1 % des cas d'adénome hypophysaire (5). On aurait pu, dans ce contexte, discuter la réalisation d'un PET-scan, qui aurait pu permettre d'orienter le diagnostic. Concernant la prise en charge thérapeutique étiologique, notre patiente a bénéficié du traitement standard, à savoir une radiothérapie externe conformationnelle 3D ciblant la lésion hypophysaire. Ce type d'irradiation a montré un bénéfice sur les symptômes dans 50 à 78 % des cas (4, 8).

## CONCLUSION

Les métastases hypophysaires sont des lésions relativement rares, mais qui restent probablement sous-diagnostiquées dans les cas de cancers avancés avec altération majeure de l'état général. Ce diagnostic doit être évoqué dans un contexte de cancer, avec découverte récente d'un diabète insipide, d'autant plus qu'il est associé à d'autres signes de type ophtalmoplégie et céphalées. Dans ces cas, la mise en place d'une hormonothérapie substitutive adaptée peut permettre une très nette amélioration de l'état général du patient, surtout si on y associe un traitement étiologique par radiothérapie externe.

## BIBLIOGRAPHIE

- Fassett DR, Couldwell WT.— Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*, 2004, **16**, E8.
- Leães CGS, Silva LAD, Pereira-Lima JFS, et al.— Pituitary metastasis from adenocarcinoma. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, **69**, 845-846.
- Spinelli GP, Lo Russo G, Miele E, et al.— Breast cancer metastatic to the pituitary gland : a case report. *World J Surg Oncol*, 2012, **10**, 137-140.
- Tchenio X, Mornex F, Sassolas G, Cordier JF.— Métastase hypothalamo-hypophysaire symptomatique révélatrice d'un carcinome bronchique à petites cellules. Etude de deux cas. *Rev Mal Respir*, 2000, **17**, 1107-1109.
- Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al.— Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 574-580.
- Kim YH, Lee BJ, Lee KJ, Cho JH.— A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, **51**, 94-97.
- Lau G, Tan SY, Chiang G, Poh WT.— Bronchioalveolar carcinoma with metastasis to the pituitary gland : a case report. *J Clin Pathol*, 1998, **51**, 931-934.
- Altay T, Krisht KM, Couldwell WT.— Sellar and parasellar metastatic tumors. *Int J Surg Oncol*, 2012, **10**, 1155-1164.
- Kramer CK, Ferreira N, Silveiro SP, Gross JL, et al.— Pituitary gland metastasis from renal cell carcinoma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2010, **54**, 498-501.
- Ozkan C, Arslan C, Kilic MK, et al.— Pituitary gland metastasis of breast cancer: a case report. *Int J Hematol*, 2012, **22**, 42-45.
- Aung TH, Po YC, Wong WK.— Hepatocellular carcinoma with metastasis to the skull base, pituitary gland, sphenoid sinus, and cavernous sinus. *HKMJ*, 2002, **8**, 48-51.
- Fard MP, Haghghi AB, Bagheri MH.— Breast cancer metastasis to pituitary infundibulum. *Iran J Med Sci*, 2011, **36**, 141-144.
- Naqi R, Azeemuddin M.— Solitary metastasis of breast carcinoma in the infundibulum. *J Pak Med Assoc*, 2012, **62**, 169-170.
- Teears RJ, Silverman EM.— Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer*, 1975, **36**, 216-220.
- Société Française d'Endocrinologie. Adénome Hypophysaire. En ligne : <http://www.s fendocrino.org/article/391/item-220-ndash-adenome-hypophysaire> - Page visitée le 15/07/2015.
- Magné N, Etienne-Grimaldi MC, Cals L, et al.— Dihydropyrimidine deshydrogenase activity and the IVS14+1G > A mutation in patients developing 5FU-related toxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **64**, 237-240.
- Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E.— Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and toxicity to fluoropyrimidine. *Ann Biol Clin*, 2010, **68**, 27-32.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Magné, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 108 bis, avenue Albert Raimond, BP60008, 42270 Saint Priest en Jarez, France.  
Email : nicolas.magne@icloire.fr