



# **CORTICOSURRENALOME**



## **THESAURUS**

### **(Recommandations)**

Rédigé sous l'égide du  
Réseau COMETE Cancers de la surrénale  
Programme Cancers Rares INCa

# PLAN

## **I - INTRODUCTION**

## **II - BILAN INITIAL**

### **A. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE**

### **B. TUMEUR PRIMITIVE DE LA CORTICO-SURRENALE SUSPECTE OU MALIGNNE**

- 1- CLINIQUE
- 2 - BIOLOGIE
- 3 – IMAGERIE ET RESECABILITE
- 4 - ANATOMO-PATHOLOGIE

### **C. EVALUATION PRONOSTIQUE**

#### 1 - TROIS CRITERES PRINCIPAUX

**a– Stadification (stade tumoral TNM)**

**b- Statut de résection (« R »)**

**c - Les Index de prolifération : « Grade » (Ki-67, nombre de mitoses)**

#### 2 - DES CRITERES A VALIDER

3-STRATIFICATION DU RISQUE DE RECHUTE DES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEES OPEREES

4 - STRATIFICATION PRONOSTIQUE (SURVIE GLOBALE) DES CORTICOSURRENALOMES AVANCEES (Y COMPRIS LES RECHUTES)

## **III - CONTROLE ANTI-SECRETOIRE**

### **A - CONTROLE DE L’HYPERSECRETION DE CORTISOL**

- 1 - DANS LES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEES
- 2 - DANS LES CORTICOSURRENALOMES AVANCEES

### **B – CONTROLE/ANTICIPATION DES COMPLICATIONS DE L’HYPERCORTISOLISME**

## **IV - CORTICOSURRÉNALOMES « LOCALISEES, A PRIORI RESECABLES ».**

### **A – DEFINITION**

### **B - EXERERE DANS UN CENTRE EXPERT EN CHIRURGIE SURRENALIENNE**

- 1 -PRINCIPES ET INDICATIONS
- 2 - MODE OPERATOIRE

### **C - TRAITEMENTS ADJUVANTS**

- 1- LE MITOTANE

2 - LA RADIOTHERAPIE

## **D – SURVEILLANCE**

1 - RYTHME

2 - BILANS DE SUIVI

## **V - RECHUTE DES CORTICOSURRÉNALOMES LOCALISEES OPEREES**

### **A - DEFINITION**

### **B- PRISE EN CHARGE**

1-INTERVALLE LIBRE DE LA MALADIE > 12 MOIS.

2-INTERVALLE LIBRE DE LA MALADIE < 6-12 MOIS

## **VI - CORTICOSURRENALOMES AVANCEES «A PRIORI NON RESECABLES»**

### **A-DEFINITION**

### **B- CORTICOSURRENALOMES DE PRONOSTIC «MEILLEUR OU INTERMEDIAIRE»**

1- MITOTANE

2- CHIRURGIE

3- APPROCHES LOCO-REGIONALES NON CHIRURGICALES

4- CHIMIOETHERAPIE SYSTEMIQUE D'EMBLEE

5 - EVOLUTION

### **C –CORTICOSURRENALOMES DE PRONOSTIC «SEVERE»**

1- CHIMIOETHERAPIES SYSTEMIQUES D'EMBLEE, ASSOCIEES OU NON AU MITOTANE

2- EVOLUTION

### **D- SURVEILLANCE**

1 - RYTHME

2 - BILANS DE SUIVI

## **VII - PERSPECTIVES**

## **VIII - RECOMMANDATIONS (En bref)**

## **IX - LISTE DES ANNEXES**

## **X – LISTE DES FIGURES**

## **XI - BIBLIOGRAPHIE**

## I - INTRODUCTION

Le corticosurréalome est une tumeur maligne primitive développée aux dépens de la corticosurrénale, défini par un **score de Weiss  $\geq 3$** .

C'est une tumeur rare (1 ou 2 cas par million et par an), avec deux pics de survenue, dans la première décennie et entre 40 et 50 ans.

Les meilleures chances de guérison sont obtenues par une exérèse « complète » dans les corticosurréalomes encore « localisées », (stade ENS@T 1 et 2, rares stades 3) par un chirurgien expérimenté.

Les corticosurréalomes « avancées », localement et/ou métastatiques, le plus souvent « non-résécables », ont un pronostic sévère. Cependant des survies prolongées peuvent être observées, mettant en avant le caractère hétérogène de « cette maladie ».

La gravité de ce cancer tient aussi à sa rareté. Sa prise en charge optimale passe par des Equipes pluridisciplinaires expérimentées, au sein du réseau national COMETE «Cancers de la Surrénale ».

Ce document traite de la prise en charge du corticosurréalome **chez l'adulte**.

Le faible niveau de preuve global doit être souligné

*Ce document propose des « recommandations » afin d'harmoniser et d'optimiser la prise en charge de ces patients sur tout le territoire national. C'est un des éléments du vaste projet mené par le Réseau National COMETE « Cancer de la Surrénale » dans le cadre du programme « Cancers rares » de l'Institut National du Cancer (INCa)*

*Ces recommandations sont le fruit d'une réflexion collective menée par les expert(e)s du Réseau, listé(e)s en Annexe I.*

## II - BILAN INITIAL

### A - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Le corticosurréalome est pratiquement toujours sporadique, exceptionnellement congénital (Beckwith-Wiedemann) et/ou héréditaire (syndrome de Li-Fraumeni, MEN1, Syndrome de Gardner, Syndrome de Lynch) (Else et al. 2012)

Les principales circonstances de découvertes sont l'hypersécrétion hormonale, le syndrome tumoral, la découverte d'un « incidentalome surrénalien », plus rarement un syndrome paranéoplasique, exceptionnellement l'évaluation d'une maladie génétique.

Le bilan à proposer devant une masse surrénalienne a fait l'objet de recommandations spécifiques et ne sera pas retraité dans le présent document (voir « Incidentalome surrénalien – Consensus de la Société Française d'Endocrinologie- SFE ») (Tabarin et al. 2008)

### B-TUMEUR PRIMITIVE DE LA CORTICOSURRENALE SUSPECTE OU MALIGNE

Le bilan initial participe au diagnostic et à l'évaluation pronostique.

#### 1 - CLINIQUE

On recherchera :

- Des signes d'hypersécrétion hormonale stéroïdienne : Syndrome de Cushing, hyperandrogénie chez la femme, hyperestrogénie chez l'homme, hypertension artérielle avec hypokaliémie.
- Un syndrome tumoral (masse palpable, métastase à distance).
- Des arguments d'évolutivité rapide : Date des premiers symptômes, analyse des précédentes imageries éventuellement disponibles.
- Un contexte génétique parlant
- L'absence d'arguments pour un autre cancer, éventuellement métastatique, ou un phéochromocytome.

On appréciera les comorbidités et l'état général (statut OMS).

#### 2 - BIOLOGIE

On recherchera une hypersécrétion de stéroïdes et/ou de précurseurs (voir Annexe 2)

On éliminera systématiquement le phéochromocytome (Méтанéphrines urinaires, CgA) (voir « Incidentalome surrénalien – Consensus de la Société Française d'Endocrinologie- SFE ») (Tabarin et al. 2008).

Un bilan général appréciera : Glycémie, numération formule sanguine, ionogramme sanguin (kaliémie), fonctions rénale et hépatique.

### 3 - IMAGERIE ET RESECABILITE

L’Imagerie du bilan « initial », pré-opératoire, permet une première stadification, ou « cTNM », qui sera affinée, en cas de chirurgie, avec les données anatomo-pathologiques.

Elle évaluera la « **résécabilité** » pré-opératoire : la possibilité d’une chirurgie dite « complète », sur le primitif, son voisinage (organes et ganglions), une éventuelle métastase...ne laissant aucun indice de rémanence tumorale, appréciée par les données de l’acte opératoire, de l’anatomopathologie (Statut R), et du bilan d’imagerie post-opératoire.

Son impact est majeur sur le pronostic et la prise en charge (FIGURE 1).

#### **a - Deux examens indispensables: TDM-TAP et TEP-FDG**

##### **- Le TDM thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection du produit de contraste.**

Ce scanner donne des arguments en faveur de la malignité (voir « Incidentalome surrénalien – Consensus de la Société Française d’Endocrinologie- SFE ») (Tabarin et al. 2008) et permet aussi d’évaluer la présence d’une **invasion loco-régionale** (tissu adipeux, ganglions abdominaux, veine cave, veine rénale) ou des **métastases à distance** (foie, poumon, ganglions médiastinaux et sus-claviculaire le plus souvent, os, péritoine, plus rarement). Il existe un risque de sous-stadification des corticosurrénales stade 2 en préopératoire reclassé en postopératoire en stade 3.

##### **- La TEP au FDG.**

Elle doit être systématique avant chirurgie d’une tumeur surrénalienne suspecte de malignité. Elle donne des arguments en faveur de la malignité (voir « Incidentalome surrénalien – Consensus de la Société Française d’Endocrinologie- SFE ») (Tabarin et al. 2008) et précise le champ de l’évaluation métastatique.

#### **b – Examens optionnels :**

##### **- L’IRM abdominale.**

En alternative au - ou complément du - scanner abdominal pour mieux évaluer l’éventuelle extension loco-régionale, métastatique hépatique, vasculaire ou ganglionnaire.

##### **- La scintigraphie osseuse.**

Elle est à discuter en cas de suspicion de métastases osseuses ou de douleurs osseuses sans fixation FDG correspondante. A noter son manque de spécificité et le fait que l'hyperfixation peut être en relation avec des lésions bénignes, des complications de l'hypercortisolisme.

- **D'autres examens** (ex. IRM cérébrale) en fonction des points d'appel cliniques.

-**La biopsie per-cutanée**, avec immunohistochimie anti-SF1, est exceptionnellement nécessaire, sur la lésion *a priori* surrénalienne ou sur une métastase, en l'absence d'hypersécrétion hormonale ou de précurseurs.

#### 4 - ANATOMO-PATHOLOGIE

Dans les corticosurrénales localisées, **l'examen anatomo-pathologique (avec le score de Weiss) est la pierre angulaire** du diagnostic de corticosurrénales.

Les index de prolifération, l'appréciation de la qualité de la résection, le statut ganglionnaire, apportent de plus des informations sur le pronostic.

Elle permet l'établissement final du stade pTNM et du statut de résection « R ».

##### **a - Le diagnostic de corticosurrénales repose sur le score de Weiss**

Le compte-rendu anatomo-pathologique précisera chacun des neuf items du score de Weiss : trois sont liés aux caractéristiques architecturales de la tumeur, trois aux caractéristiques nucléaires, et trois aux caractéristiques invasives de la tumeur elle-même (capsulaire, veineuse, sinusoïdale).

Un diagnostic de malignité est retenu quand une tumeur localisée présente un score de Weiss  $\geq 3$  (Weiss et al. 1989) et/ou en cas d'envahissement local ou de métastases à distance

A l'intérieur du Réseau COMETE-Cancer, ce diagnostic repose sur la double lecture dans le cadre du Réseau Weiss (Voir Annexe 3) (Tissier et al. 2012)

##### **b - Le compte rendu anatomopathologique précise de plus :**

- Le poids, la taille (les trois dimensions) de la tumeur (« T »)
- Le compte mitotique exact sur 50 champs à fort grandissement (un des items du score de Weiss)
- L'index de prolifération Ki-67, en précisant le nombre de champs (ou la surface correspondante) et/ou le nombre de cellules examinées. Il est recommandé d'utiliser l'anticorps monoclonal MIB-1, dirigé contre la même cible protéique nucléaire que

l'anticorps prototype Ki-67, mais qui, contrairement à ce dernier, est adapté à l'étude de tissus fixés et inclus en paraffine

- La présence éventuelle d'une rupture capsulaire

- Le statut de résection « R » :

- R0 : résection « complète »
- R1 : résection incomplète « microscopiquement »
- R2 : résection incomplète « macroscopiquement »
- Rx : résection « inconnue »

- Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions tumoraux (« N »)

- La présence d'éventuelles métastases à distances (si réséquées) (« M »)

### **c - Conservation de fragments tumoraux :**

Une fois le consentement du patient obtenu, il est recommandé de prélever des fragments multiples de la tumeur (correspondant au « T », au « N », et au « M » le cas échéant), de les congeler rapidement (azote liquide) en vue d'une conservation en biothèque au CRB (Centre de Ressources Biologiques) local (fragments congelés associés à des blocs miroir de tissu fixé et inclus en paraffine). La conservation de tissus normaux et fluides biologiques sera systématiquement envisagée.

De nouveaux marqueurs moléculaires diagnostiques et pronostiques sont en effet en cours de développement et de validation (Assié et al. 2014, De Martino et al. 2013).

## **C. EVALUATION PRONOSTIQUE**

### **1 - TROIS CRITERES PRINCIPAUX :**

Trois critères principaux participent à l'évaluation du risque de récurrence après chirurgie "complète" des corticosurrénales localisées *a priori* résécables, et, de la survie globale des corticosurrénales "avancées" *a priori* non-résécables.

#### **a - Stadification (stade tumoral TNM)**

Il est évalué en préopératoire, ou définitivement fixé en post-opératoire le cas échéant, en fonction des constatations opératoires, et de l'analyse anatomopathologique.

#### **Classification "European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T)"**

Stade 1 : Tumeur  $\leq$  5cm (T1)

Stade 2 : Tumeur >5 cm (T2)

Stade 3: Tumeur infiltrant le tissu adipeux (T3), les organes adjacents (T4), la veine



rénale et/ou la veine cave (T4) ;

Tumeur, quelle que soit la taille (T1-T4), et invasion des ganglions locorégionaux (N1)

Stade 4 : Tumeur, quelle que soit la taille (T1-T4), quelque soit le statut ganglionnaire (N0-N1) présentant des métastases à distance (M1)

C'est un facteur pronostique majeur des corticosurrénales.

Il est recommandé d'utiliser la nouvelle classification ENS@T (voir plus haut), car ce système semble supérieur à celui publié par l'Union Internationale contre le cancer (UICC) (Fassnacht et al. 2009). Sa valeur pronostique a été récemment confirmée dans une cohorte indépendante (database SEER, Lunghezzani et al. 2010). Des données récentes supposent que l'envahissement ganglionnaire a un pronostique défavorable identique au stade IV (Libé et al. 2014)

La survie à 5 ans est différente selon les stades :

Stade 1 : 66- 82%

Stade 2 : 58-64%

Stade 3 : 24-50%

Stade 4 : 0-17%

#### **b – Statut de résection (« R »)**

Le statut R est défini en post-opératoire (voir paragraphe « **4-b-Le compte rendu anatomopathologique, page 7** »)

Le statut R0 présente une meilleure survie globale à 5 ans par rapport au statut R1, R2 ou Rx (50% vs 20% vs 15%) (Bilimoria et al. 2008)

La notion de rupture ou de l'effraction capsulaire per-opératoire n'a pas donné lieu à des études d'impact, même si intuitivement on lui attribue un effet très péjoratif.

#### **c - Les Index de prolifération : « Grade » (Ki-67, nombre de mitoses)**

Dans les corticosurrénales localisées (stades 1 et 2 et 3, voir Fig. 1), un Ki-67% > 10 %, quelque soit le stade ou le statut R, présente un risque de récurrence élevé de 70%. Une étude concernant l'impact sur les corticosurrénales « localisées » de ce paramètre est en cours de publication (Beuschlein et al. 2014) et suggère un impact pronostique supérieur au stade.

Un nombre de mitoses > 20/50 grand champs (GC) est péjoratif dans quelques études sur les corticosurrénales « avancées » (Assié et al. 2007)

## **2 - DES CRITERES A VALIDER:**

Sont- le plus souvent mais inconstamment - considérés comme des facteurs pronostique péjoratifs :

- L'âge > 50 ans,
- La présence de co-morbidités,
- Une hypersécrétion de glucocorticoïdes ou la présence de symptômes en rapport avec l'extension tumorale

### **3 – STRATIFICATION DU RISQUE DE RECHUTE DES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEES OPEREES**

**a - Corticosurrénales à « risque modéré » en cas de :**

- Stade 1-2
- Et exérèse R0
- Et Ki-67 ≤10 %

**b - Corticosurrénales à « risque intermédiaire » :**

- Stade 3
- Et R0
- Et Ki-67 ≤10 %
- Et N0

**c - Corticosurrénales à « risque élevé » (>70% de rechutes) en cas de :**

- Stade 3
- Et/ou exérèse ≥R1
- Et/ou Ki-67 >10 %

### **4 – STRATIFICATION PRONOSTIQUE (SURVIE GLOBALE) DES CORTICOSURRENALOMES AVANCEES (y compris les rechutes)**

**a - Corticosurrénales de « pronostic meilleur » (survie estimée à 5 ans, 40-60%) en cas de :**

- Stade 3, R0, N0

**b - Corticosurrénales de « pronostic intermédiaire » (survie estimée à 5 ans, 15-40%) en cas de :**

- Stade 3, R1-2 ou N1
- Stade 4 et

- Nombre d'organes atteints  $\leq 2$  (1er organe=surrénale, 2ème organe : 1 méta à distance ou N)
- Et R0, le cas échéant
- Et Ki67<20%, le cas échéant
- Et Weiss  $\leq 6$ , le cas échéant
- Et corticosurrénalome asymptomatique (« incidentalome »)
- Et Age < 50 ans

**c - Corticosurrénalomes de « pronostic sévère » (survie estimée à 5 ans, 0-15%) en cas de :**

- Stade 4 et
- Nombre d'organes atteints  $\geq 3$
- Et/ou Ki67 $\geq 20\%$ , le cas échéant
- Et/ou Weiss >6, le cas échéant
- Corticosurrénalome symptomatique (hypersécrétion hormonale ou syndrome tumoral)
- Age >50 ans

## III-TRAITEMENT HORMONAL

### A - CONTROLE DE L'HYPERSECRETION DE CORTISOL

#### 1 - DANS LES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEES

##### **a - Hypercortisolisme non sévère**

Le contrôle sera obtenu par la chirurgie sans attendre.

##### **b - Hypercortisolisme sévère**

Un hypercortisolisme sévère, avec ses complications (infectieuses, métaboliques, vasculaires, ...) peut comporter un risque vital propre, immédiat, et/ou péri-opératoire.

Le contrôle rapide peut nécessiter l'administration d'inhibiteur de la stéroïdogénèse à action immédiate (Métopirone et/ou Kétonazole), pour réduire le risque opératoire d'une chirurgie qui, de toute façon, ne doit pas trop attendre.

#### 2 - DANS LES CORTICOSURRENALOMES AVANCEES

##### **a - Hypercortisolisme non sévère**

Le contrôle sera obtenu le plus souvent par le Mitotane donné, aussi, pour son effet anti-tumoral.

##### **b - Hypercortisolisme sévère ou résistant au Mitotane**

Maintenir le Mitotane en association à la Métopirone et/ou Kétonazole (Kamenický et al. 2011)

En dernier recours, un traitement loco-régional (chirurgical ou chimioembolisation hépatique, Radiofréquence) afin de réduire le volume tumoral et donc, l'hypersécrétion, peut être proposé.

### B – CONTROLE/ANTICIPATION DES COMPLICATIONS DE L'HYPERCORTISOLISME

L'hypercortisolisme peut augmenter le risque de complications péri-opératoires.

On recherchera – au-delà des troubles métaboliques classiques - systématiquement :

- Une thrombose veineuse profonde
- Voir une embolie pulmonaire
- Une infection profonde
- Une insuffisance coronarienne

On préviendra une insuffisance surrénalienne post-opératoire.

On organisera une prise en charge péri-opératoire multidisciplinaire.

## IV-CORTICOSURRENALOMES LOCALISES « A PRIORI RESECABLES »

### A – DEFINITION (FIGURE 1)

Il s'agit des formes de corticosurrénales pour lesquelles une chirurgie « complète » paraît envisageable avec succès :

- Stades 1, et 2
- Certains Stade 3 si :
  - Objectif R0 envisageable
  - Et risque de mortalité inférieure à 5%
  - Et risque de morbidité ne grève pas un traitement adjuvant (Mitotane) rapide en post-op (< trois mois).
- (*Exceptionnellement quelques stades 4 peuvent subir une exérèse complète*)

### B - EXERERE DANS UN CENTRE EXPERT EN CHIRURGIE SURRENALIENNE (FIGURE 2)

#### 1 -PRINCIPES ET INDICATIONS

**La résection chirurgicale « complète » est le standard** et le seul traitement potentiellement curatif des corticosurrénales. Elle doit être systématiquement proposée dans les « corticosurrénales localisés *a priori* résecables », qui représentent près de la moitié des patients.

**La chirurgie doit être réalisée dans un centre expert** (défini par un nombre de surrénalectomies >10/an) possédant un CRB.

**Dans les corticosurrénales localisées restreintes à la glande surrénale (stades 1 et 2), la chirurgie s'effectue sur la base d'un « soupçon diagnostique »** (voir bilan initial) puisque, en l'absence d'envahissement local ou de métastases à distance, le diagnostic ne sera définitivement porté qu'*a posteriori*, par l'anatomo-pathologie et le suivi. L'enjeu est d'effectuer – de toute façon - une chirurgie, carcinologique, car le statut R0, sans essaimage par rupture capsulaire ou autre événement per-opératoire, participe fortement au pronostic favorable.

#### 2 - MODE OPERATOIRE

**La chirurgie par laparotomie est le traitement standard** pour tous les patients ayant un corticosurrénales « localisé *a priori* résecable ».

**La chirurgie par laparoscopie reste à discuter en milieu spécialisé.** Elle n'est envisageable que dans des cas sélectionnés (tumeurs présentant – *a priori* (voir Bilan Initial) - un faible

risque de malignité (taille < 6 cm, SUV au TEP au FDG basse) et/ou des conditions opératoires jugées par les chirurgiens plus favorables en perspective d'une chirurgie R0. Elle ne peut être envisagée que dans des centres experts qui ont une expérience reconnue en chirurgie laparoscopique avec le respect des principes de chirurgie carcinologique endocrinienne (définition : chirurgie qui permet l'exérèse complète de la tumeur surrénalienne avec le tissu adipeux adjacent-Gaujoux et al. 2012, Carnaille et al. 2012). De plus, les exérèses R0 laparoscopiques sont envisageables uniquement dans le cadre de protocole d'évaluation et/ou de surveillance (Leboulleux et al. 2010, Gaujoux et al. 2012). On rappellera l'importance de l'analyse soignée du bilan d'imagerie préopératoire et le risque de sous stadification des corticosurrénales stade 2 en préopératoire reclassé en postopératoire en stade 3 étant une cause potentielle d'échec de chirurgie R0 (Miller et al. 2010, Docao et al. 2014)

**Le statut de résection R** (R0, R1, R2) doit être précisé dans le Compte Rendu Opératoire (CRO) et anatomo-pathologique. Les données issues des registres font apparaître au moins 50% d'exérèses initiales non R0 (Bilimoria et al. 2008, Brix et al. 2010, Hermsen et al. 2012, Icard et al. 2001)

**La lymphadénectomie locorégionale** améliore la stadification tumorale et pourrait être associée à un meilleur pronostic. Elle est systématiquement discutée, bien que sa définition ne soit pas encore consensuelle.

**Une exérèse élargie aux organes de voisinage (rein, veine cave, rate, foie, pancréas et/ou estomac)** peut être nécessaire pour obtenir une résection complète, de type R0 sans effraction. Son bénéfice n'est pas prouvé.

**La néphrectomie concomitante**, pour les corticosurrénales sans envahissement rénal évident, ne semble pas améliorer le pronostic en termes de survie sans progression et de survie globale.

**La Radiothérapie** peut constituer une alternative à la chirurgie dans les rares corticosurrénales inopérables (comorbidité importantes...).

## **C - TRAITEMENT ADJUVANT (FIGURE 2)**

### **1 - LE MITOTANE (STANDARD)**

#### **a - Indication**

Il est considéré comme le standard :

- Il est systématiquement recommandé pour les patients à « risque élevé » de récurrence (voir paragraphe « **STRATIFICATION DU RISQUE DE RECHUTE DES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEES APRES CHIRURGIE, page 9** )
- En cas de « risque modéré » de rechute (Stades 1/2, et R0, et Ki-67 <10 %), le protocole prospectif, multicentrique, international ADIUVO est systématiquement proposé à tous les patients (voir paragraphe « stratification du risque de rechute des corticosurrénales

localisées après chirurgie). En cas de refus, une simple surveillance est recommandée lorsque le Ki67 est <5% Sinon le traitement par mitotane sera discuté cas par cas.

Dans de rares stades 3, et R0 et Ki-67 <10 %, et N0 (« risque intermédiaire »), le protocole ADIUVO peut être discuté au cas par cas.

Dans une étude rétrospective concernant 177 patients, la survie globale dans le groupe de patients traité systématiquement par Mitotane en adjuvant après résection complète était significativement plus importante que dans celui des patients non traités (Terzolo et al. 2007).

## **b- Modalités :**

**La surveillance de la Mitotanémie** est essentielle. Le Mitotane est un médicament avec une demi-vie très longue, une toxicité importante et une fenêtre thérapeutique très étroite. La posologie du Mitotane doit être guidée par le dosage de la Mitotanémie au minimum mensuel. A l'heure actuelle il est conseillé d'obtenir une Mitotanémie entre 8 et 25 mg/ml, en tout cas le plus élevé possible tant qu'il est toléré.

**Tolérance et substitution glucocorticoïde et mineralocorticoïde.** Différents paramètres biologiques doivent être monitorés pendant le traitement (fonction hépatique, ionogramme sanguin, numération formule sanguine) et compte tenu de l'activité adrénolytique du Mitotane, un traitement par glucocorticoïdes (hydrocortisone) doit être administré pour éviter l'insuffisance surrénalienne aigue. Compte tenu du fait que le Mitotane est un puissant inducteur enzymatique et qu'il augmente la clairance des glucocorticoïdes, les doses substitutives d'hydrocortisone nécessaires peuvent être plus élevées que dans d'autres situations d'insuffisances surrénaliennes : 50 mg par jour environ, éventuellement plus. Une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses (voir Annexe 4). Egalement il peut être nécessaire la substitution de la fonction mineralocorticoïde (fludrocortisone).

**Durée du traitement.** Il n'y a pas des données ayant un niveau de preuve suffisant concernant la durée recommandée du traitement par Mitotane. La plupart des auteurs suggèrent que le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 ans (entre 2-5 ans), car la fréquence des récurrences est très importante pendant cette période. Compte tenu de la mauvaise tolérance du traitement chez un nombre important de patients, la durée du traitement dépend aussi du rapport bénéfice-risque qui doit être évalué au cas par cas et sur la base des Mitotanémies obtenues et de la tolérance.

## 2 - LA RADIOTHERAPIE (OPTION)

- Les données actuelles concernant le bénéfice de la radiothérapie sur le risque de rechute locale sont contradictoires (Fassnacht et al. 2006, Habra et al. 2013). Aucun bénéfice sur la survie n'a été démontré.

- La radiothérapie adjuvante du lit opératoire, incluant la radiothérapie conformationnelle, est discutée chez les patients :

- Stade 3, quel que soit le statut R.
- Stades 1 et 2 ayant eu une résection incomplète (R1).

## D – SURVEILLANCE

Tout corticosurréalome opéré réclame un suivi à vie, selon un rythme et des modalités adaptées à l'estimation du risque pronostique.

### 1 - RYTHME

Aucune donnée n'est validée.

- Premier bilan post-opératoire
  - A deux-trois mois.
- Pendant les deux premières années post-op :
  - Tous les trois-quatre mois.
- Après deux ans de suivi négatif,
  - " Risque modéré" : Tous les six-douze mois
  - " Risque intermédiaire/élevé" : Tous les trois-quatre mois
- Après cinq ans de suivi négatif :
  - " Risque modéré" : Tous les 24-36 mois
  - "Risque intermédiaire/élevé" Tous les 6-12 mois.
- Après 10 ans de suivi négatif :
  - Tous les deux à cinq ans.

### 2 - BILANS DE SUIVI

#### ***EXAMENS "STANDARD"***

- TDM TAP (ou IRM abdominale plus TDM thoracique)
- Mitotanémiés pour les patients sous Mitotane
- Statut hormonal : tumeurs sécrétantes et/ou risque de déséquilibre hormonal.

#### ***EXAMENS "OPTIONNELS "***

- PET FDG
- Statut hormonal : tumeurs non-sécrétantes et pas de risque de déséquilibre hormonal.



## V - RECHUTES DES CORTICOSURRENALOMES LOCALISES OPERES

### A - DEFINITION

Le bilan post-opératoire (2- 3 mois) ne montre pas de signe de maladie résiduelle après chirurgie « dite » complète.

Les bilans successifs – à quelque moment - montrent l'apparition d'une récurrence locorégionale et/ou de métastases à distance.

### B- PRISE EN CHARGE (FIGURE 3)

La prise en charge sera effectuée en fonction de l'intervalle libre de la maladie , du type de rechute, notamment de sa résecabilité, des facteurs pronostiques de survie globale lors de la rechute et du risque opératoire.

#### 1 - INTERVALLE LIBRE DE LA MALADIE >12 MOIS

##### a - Reprise chirurgicale (*STANDARD*)

Elle constitue le standard dans les rechutes « résecables » :

- R0 possible
- et  $\leq 2$  organes tumoraux
- et  $< 5\%$  mortalité

##### b - Mitotane (*STANDARD*)

- Le Mitotane est introduit chez les patients sans Mitotane ou adapté chez les patients à Mitotanémies inefficace ( $< 14$  mg/L) dans les mois qui précèdent la rechute.
- Son maintien est discuté chez les patients à Mitotanémies efficaces lors de la rechute ( $> 14$  mg/L, 2 Mitotanémies consécutives pendant 3 mois), en fonction de la tolérance.

##### c- Approches loco-regionales non chirurgicales (*OPTIONS*)

Elles sont discutées comme alternative à la chirurgie dans les corticosurrénales non résecables ou en cas de contre-indication opératoire

- **La chimio-embolisation hépatique** (oxaliplatine ou doxorubicine + lipiodol) ou embolisation simple est indiquée en cas de métastases hépatiques non accessibles à une ablation complète locale (chirurgie ou destructions thermiques percutanées) afin de contrôler précocement le volume tumoral.
- **Les techniques de destruction thermiques percutanées** (radiofréquence, micro-ondes) sont indiquées dans les métastases hépatiques et pulmonaires, osseuses stables/lentement évolutive, faisant moins de 3 cm de diamètre.
- **Radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique** sur les cibles osseuses, pulmonaires ou intra-abdominales.

#### **d - Chimiothérapie systémique (OPTIONS)**

Elle est discutée comme alternative dans tous les cas de récurrence sous Mitotane efficace, de rechutes multiples, ou lorsque les approches loco-régionales ne sont pas envisageables :

- Etoposide/doxorubicine/cisplatine (EDP)
- ou Etoposide/cisplatine (EP)
- ou Cisplatine (P)

#### **2 - INTERVALLE LIBRE DE LA MALADIE < 6-12 MOIS**

Il faudra distinguer deux types de corticosurrénales en fonction des facteurs pronostiques (voir paragraphe **STRATIFICATION PRONOSTIQUE (SURVIE GLOBALE) DES CORTICOSURRENALOMES AVANCEES** :

- Pronostic « meilleur/intermédiaire »
- Pronostic « sévère »

#### **a. Corticosurrénales à pronostic « meilleur/intermédiaire »**

##### **STANDARD :**

- Approches loco-régionales non chirurgicales (voir paragraphe « 1-C- APPROCHES LOCO-REGIONALES NON CHIRURGICALES », PAGE 16)
- La chirurgie sera discutée secondairement en cas de contrôle de la maladie, voir d'emblée, au cas par cas
- Ajustement du Mitotane (voir paragraphe « B- MODALITES », PAGE 14)

##### **OPTIONS :**

- Chimiothérapie systémique. Elle est discutée comme alternative dans tous les cas de progression de la maladie après les options thérapeutiques citées plus haut

#### **b. Corticosurrénales pronostic « sévère »**

Compte tenu du caractère agressif du corticosurréalome il faudra le considérer comme une forme avancée de pronostic « sévère » (voir chapitre IV « FORME AVANCEES « A PRIORI NON RESECABLES », PAGE 18 ET FIGURE 4).

## VI-CORTICOSURRENALOMES AVANCÉS « A PRIORI NON RÉSECABLES »

### A – DEFINITION (FIGURE 1)

Avec une survie globale à 5 ans <15%, le pronostic des corticosurrénales avancées, *a priori* non résecables, est le plus souvent sévère.

Il s'agit de :

- Certains Stade 3 (« localement » avancés)
- la plupart des Stade 4

Cependant, l'hétérogénéité de la maladie est importante et des survies prolongées au delà de 5 ans existent notamment chez les patients de pronostic « meilleur/intermédiaire » (voir plus haut : "Bilan initial,C-4 : Stratification survie globale des corticosurrénales avancées.") et/ou répondeurs au Mitotane (5-15% des patients).

### B –CORTICOSURRENALOMES DE PRONOSTIC "MEILLEUR OU INTERMEDIAIRE » (FIGURE 4)

#### 1 –LE MITOTANE (STANDARD)

Le Mitotane est le standard, il sera administré dans tous les cas.

Le Mitotane est la seule drogue qui bénéficie d'une AMM pour le traitement des corticosurrénales localement avancés et/ou métastatiques, *a priori* non résecables, sur la base d'études rétrospectives et de quelques phases II. Le taux de réponse varie entre 13 et 35%. Il a été suggéré dans plusieurs études rétrospectives que les patients qui présentent une Mitotanémie comprise dans la fenêtre thérapeutique (14-20 mg/ml) ont une survie plus prolongée (Baudin et al. 2011, Hermsen et al. 2011)

- a. La posologie envisagée est celle à « fortes doses » (6 gr/jour) à adapter en fonction de la tolérance et des Mitotanémies.
- b. Compte tenu de la latence du Mitotane pour atteindre son taux thérapeutique, ce médicament est souvent associé aux approches loco-régionales (en cas de pronostic favorable) ou à la chimiothérapie systémique (en cas de pronostic défavorable)
- c. L'arrêt du Mitotane est discuté en cas d'effets secondaires sévères, de progression morphologique malgré l'obtention de deux taux de Mitotanémies dans la zone thérapeutique à 3 mois d'intervalle ou à la posologie maximum tolérée ou en l'absence de Mitotanémies >8mg/L après 1 an de suivi. En cas de sécrétion hormonale, la dose pourra être diminuée et non supprimée, à voir au cas par cas.

## 2. LA CHIRURGIE (*STANDARD*)

La chirurgie du primitif et des métastases est d'emblée envisagée si :

- le primitif représente  $\geq 80$  % de la masse tumorale.
- et/ou(?) l'objectif R0 (du primitif et/ou des métastases) est envisageable.
- et le risque de mortalité est  $<$  à 5 %
- et le risque de morbidité ne grève pas la possibilité de la chimiothérapie rapide ( $\leq 3$  mois) en post op.

## 3 - APPROCHES LOCO-REGIONALES NON CHIRURGICALES (*OPTIONS*)

Couplées au Mitotane, elles permettent d'attendre sa « mise en action ».

## 4 - CHIMIOETHERAPIES SYSTEMIQUES D'EMBLEE (*OPTIONS*)

Notamment, en cas d'impossibilité d'utiliser le Mitotane.

## 5 –EVOLUTION :

- En cas de réponse de la maladie (réponse objective ou stabilisation de la maladie) au Mitotane et/ou aux traitements loco-régionaux, la chirurgie est reconsidérée (primitif et/ou métastases), dans un deuxième temps, selon les critères précédemment décrits.

- En cas de progression,

si les Mitotanémies ( $\leq 14$  mg/L, deux mitotanémies consécutives pendant 3 mois)  
adapter le Mitotane (voir paragraphe « modalités »)

si Mitotanémies entre 14-20 mg/l, indication à une chimiothérapie voir paragraphe  
C « **CORTICOSURRENALOMES DE PRONOSTIC SEVERE**», PLUS BAS)

## **C –CORTICOSURRENALOMES DE PRONOSTIC «SEVERE»**

### 1. CHIMIOETHERAPIES SYSTEMIQUES D'EMBLEE

#### **a –EDP-M** (*STANDARD*)

- Récemment les résultats du premier essai thérapeutique international randomisé de phase III dans le corticosurrénalome avancé et/ou métastatique (FIRM ACT) ont été publiés. Il comparait deux types d'association : etoposide/doxorubicine/cisplatine+Mitotane (EDP-M) et streptozotocine+Mitotane (Sz-M), chez 304 patients avec corticosurrénalomes avancés et/ou métastatiques. Les résultats montrent que l'EDP-M est significativement associé à un meilleur taux de réponse et à une meilleure survie sans progression par rapport à Sz-M, même si il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale. EDP-M est donc considéré, à l'heure actuelle, comme traitement chimiothérapeutique systémique standard de 1ère ligne. (Fassnacht et al. 2012)
- Le carboplatine remplacera le cisplatine en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque ou après 6 cycles de cisplatine chez les patients en réponse persistante.

#### **b- Alternatives :**

- En l'absence de preuves du bénéfice de l'ajout de la doxorubicine ou etoposide, EP-M ou P-M constituent des alternatives.
- Protocoles de recherche

#### **2. EVOLUTION :**

- En cas de réponse de la maladie (réponse objective ou stabilisation de la maladie) rediscuter la chirurgie du primitif et/ou des métastases et les approches loco-régionales (voir page 19).
- En cas de progression, en dehors du Mitotane, et au-delà des données de FIRMACT, il n'existe pas de traitement standard mais des options, à choisir en fonction du délai d'évolution après la chimiothérapie systémique de 1ère ligne :
  - En cas de résistance aux sels de platine (rechute ou évolution < 6 mois après EDP-M), une association Gemcitabine-Capecitabine peut être proposée (Sperone et al. 2010)
  - En cas de maladie sensible aux sels de platine (réponse initiale et reprise évolutive ≥ 6 mois après l'arrêt de EDP-M), la reprise d'une chimiothérapie à base de sels de platine doit être discutée.
  - En cas de maladie sensible au Mitotane (réponse tumorale après le pic de Mitotanémies), la réaugmentation du Mitotane sera discutée
  - Du fait d'une survie globale médiane médiocre (entre 12 et 14,8 mois dans l'essai FIRM ACT) de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires. Des études prospectives évaluant certaines nouvelles thérapies ciblées (i.e. OSI-906) n'ont pas démontré une réelle efficacité de ces drogues. En 2010, une nouvelle étude multicentrique randomisée contrôlée contre placebo, testant l'inhibiteur du récepteur de l'IGF-1 comme 2ème /3ème ligne thérapeutique chez les patients

avec corticosurrénales localement avancés ou métastatiques a été lancée. Les résultats présentés à l'ASCO en juin 2014 sont négatifs.

- De plus, l'association du Mitotane peut augmenter la clairance de ces drogues (via le CYP3A4), en diminuant leur pouvoir thérapeutique.
- Une phase I sera toujours envisagée.
- Sunitinib : une étude suggère une stabilisation dans quelques cas des corticosurrénales avancés .

## **D- SURVEILLANCE**

Aucune donnée n'est validée ou recommandée.

### 1 - RYTHME

Tous les deux mois

### 2 - BILANS DE SUIVI

#### ***EXAMENS "STANDARD"***

- TDM TAP (ou IRM abdominale plus TDM thoracique)
- Mitotanémies pour les patients sous Mitotane
- Statut hormonal : tumeurs sécrétantes et/ou risque de déséquilibre hormonal.

#### ***EXAMENS OPTIONNELS***

- PET FDG
- Statut hormonal : tumeurs non-sécrétantes et pas de risque de déséquilibre hormonal.

## VII - PERSPECTIVES

Pour améliorer la prise en charge des corticosurrénales, les progrès suivants sont attendus

- l'émergence de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs ;
- le choix du meilleur traitement et l'enchaînement des séquences thérapeutiques guidé par la signature moléculaire de la tumeur primitives (médecine personnalisée), ce qui rend essentiel la conservation en biothèque d'échantillons de la tumeur initiale ;
- la validation de la meilleure stratégie de surveillance au long cours afin d'homogénéiser dans les différents centres la prise en charge des patients atteints ;
- le développement de lignes supplémentaires de chimiothérapie et de nouveaux protocoles de recherche thérapeutiques.



## VIII - RECOMMANDATIONS (en bref)

- Le corticosurréalome est une tumeur primitive maligne de la corticosurrénale.
- Pour les tumeurs purement localisées, non invasives, en l'absence de métastase ou de récurrence locorégionale, la malignité est retenue sur la base d'un score de Weiss  $\geq 3$ .
- En cas de suspicion de malignité, un bilan biologique et d'imagerie standardisé est recommandé : dosages des corticostéroïdes et leurs précurseurs, scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou IRM abdominale et scanner thoracique). Le PET au FDG est aujourd'hui recommandé en cas de suspicion de malignité.
- La classification ENS@T doit être utilisée pour la stadification.
- Le diagnostic histologique réclame un anatomo-pathologiste expérimenté, formé au score de Weiss. Il analyse aussi les paramètres morphologiques (invasion, rupture capsulaire, statut R), le stade pTNM et la prolifération (nombre de mitoses et du Ki67).
- Les patients opérés d'un corticosurréalome doivent être suivis à vie avec un bilan hormonal, morphologique complet.
- Le suivi des patients avec corticosurréalomes métastatiques, inopérable doit être réalisé tous les deux mois.
- Le stockage des prélèvements tumoraux, après information et consentement du patient, doit être systématique.
- Prise en charge thérapeutique résumée : voir page suivante

### Corticosurrénales localisées *a priori* résecables

- *Standard* :
  - Chirurgie complète (R0)
  - Traitement adjuvant :
    - ✓ Mitotane : risque « élevé » de récurrence
    - ✓ ADIUVO ou surveillance simple : risque « modéré » de récurrence
- *Option* :
  - Radiothérapie
    - ✓ Stade 3, quel que soit le statut R
    - ✓ Stade 1 et 2 (exérèse  $\geq$ R1)

### Rechutes des corticosurrénales localisées opérées

#### Intervalle libre de maladie >12 mois

- *Standard* :
  - Reprise chirurgicale : si R0 possible
  - Mitotane : Introduire ou adapter
- *Options* :
  - Approches loco-régionales non chirurgicales
  - Chimiothérapie systémique (EDP ou EP ou P)

#### Intervalle libre de maladie < 6-12 mois

- Pronostic « meilleur/ intermédiaire »
  - *Standard* :
    - Approches loco-régionales non chirurgicales
    - La chirurgie secondairement en cas de contrôle de la maladie
    - Ajustement du Mitotane
  - *Option* :
    - Chimiothérapie systémique (EDP ou EP ou P)
- Pronostic « sévère » : voir « corticosurrénales avancées de pronostic sévère »

### Corticosurrénales avancées *a priori* non résecables

- Pronostic « meilleur/ intermédiaire »
  - *Standard* :
    - Mitotane
    - Chirurgie du primitif/métastases
  - *Options* :
    - Approches loco-régionales non chirurgicales
    - Chimiothérapie systémique (EDP ou EP ou P)
  - *Si réponse* :
    - Chirurgie seconde du primitif/métastases (à discuter)
  - *Si progression* :
    - Ajustement du Mitotane, si Mitotanémie  $< 14$  mg/l
    - Chimiothérapie systémique (EDP ou EP ou P), si Mitotanémie entre 14-20 mg/l
- Pronostic « sévère »
  - *Standard* :
    - Mitotane plus chimiothérapie systémique (EDP ou EP ou P)
  - *Si réponse* :
    - Chirurgie primitif/métastases (à discuter)
    - Approches loco-régionales non chirurgicales
  - *Si progression* :
    - Chimiothérapie systémique (Gemcitabine+capecitabine)
    - Reprise des sels de platine ou réaugmentation du Mitotane si réponse initiale
    - Protocole de phase I

## **IX – LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1 : Experts impliqués**

**Annexe 2 : Bilan hormonal initial**

**Annexe 3 : Correspondants du Réseau COMETE « Weiss »**

**Annexe 4 : Cibles de l'induction enzymatique du Mitotane (Lysodren)**

## **X - LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 : LES FORMES DE CORTICOSURRENALOMES.**

**Figure 2 : CORTICOSURRENALOMES « LOCALISES » : A PRIORI RESECABLES.**

**Figure 3 : RECHUTES DES CORTICOSURRENALOMES LOCALISEE OPEREES**

**Figure 4 : CORTICOSURRENALOMES « AVANCES » : A PRIORI NON RESECABLES.**

## XI - BIBLIOGRAPHIE

Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Leboulleux S, Travagli JP, Dromain C, Bertagna X, Bertherat J, Schlumberger M, Baudin E. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):148-54.

Assié G, Jouinot A, Bertherat J. The 'omics' of adrenocortical tumours for personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2014

Baudin E, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Chougnat C, Young J, Deandreis D, Dumont F, Dechamps F, Caramella C, Chanson P, Lanoy E, Borget I, Schlumberger M. Therapeutic management of advanced adrenocortical carcinoma: what do we know in 2011? *Horm Cancer.* 2011 Dec;2(6):363-71. doi: 10.1007/s12672-011-0094-2

Beuschlein F, Jens Weigel, Wolfgang Saeger, Matthias Kroiss, Vanessa Wild, Fulvia Daffara, Rossella Libe, Marcus Quinkler, Andrea Oßwald, Cristina L. Ronchi, Ronald de Krijger, Richard Felders, Jens Waldmann, Holger S. Willenberg, Timo Deutschbein, Anthony Stell, Martin Reincke1, Barbara Zaggia, Eric Baudin, Jérôme Bertherat, Harm R. Haak, Paola Loli, Massimo Terzolo, Bruno Allolio, Hans-Helge Müller1, Martin Fassnacht1, Prognostic value of histological markers in localized adrenocortical carcinoma after complete resection - proposal of a prognostic score *submitted*

Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008 Dec 1;113(11):3130-6.

Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group.

Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):609-15

Carnaille B. Adrenocortical carcinoma: which surgical approach? *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2):195-9.

De Martino MC, Al Ghuzlan A, Aubert S, Assié G, Scoazec JY, Leboulleux S, Do Cao C, Libè R, Nozières C, Lombès M, Pattou F, Borson-Chazot F, Hescot S, Mazoyer C, Young J, Borget I, Colao A, Pivonello R, Soria JC, Bertherat J, Schlumberger M, Lacroix L, Baudin E. Molecular screening for a personalized treatment approach in advanced adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):4080-8.

Do Cao C, Leboulleux S, Libe R, Bertherat J, Aubert S, Borget I, Hecart AC, De la Fouchardiere C, Borson-Chazot F, Caron P, Tabarin A, Niccoli P, Rohmer V, Al Ghuzlan A, Druil D, Schillo F, Young J, Raingeard I, Pattou P, Wemeau JL, Bertagna X, Schlumberger M, Baudin E. Prognosis of Stage III adrenocortical carcinoma after radical resection: a French retrospective multicentric study from the COMETE Network *submitted*

Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Mar 31;351(1):66-70. doi: 10.1016/j.mce.2011.12.008.

Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4501-4.

Fassnacht M, Johansen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009 Jan 15;115(2):243-50.

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmlink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2189-97.

Gaujoux S, Bertherat J, Dousset B, Groussin L. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a medico-surgical perspective. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012 Nov;73(5):441-7

Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, Phan A, Waguespack SG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Perrier ND, Lee JE, Vassilopoulou-Sellin R. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):192-7.

Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, Daffara F, Berruti A, Chadarevian R, Schlumberger M, Allolio B, Haak HR, Baudin E. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1844-51.

Hermsen IG, Kerkhofs TM, den Butter G, Kievit J, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ, Haak HR; Dutch Adrenal Network. Surgery in adrenocortical carcinoma: Importance of national cooperation and centralized surgery. *Surgery.* 2012 Jul;152(1):50-6.

Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF, Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001 Jul;25(7):891-7.

Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, Brailly-Tabard S, Leboulleux S, Schlumberger M, Baudin E, Chanson P, Young J. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2796-804.

Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):585-91.

Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Aupérin A, Goéré D, Dromain C, Elias D, Caillou B, Travagli JP, De Baere T, Lumbroso J, Young J, Schlumberger M, Baudin E. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162(6):1147-53

Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. 2010 *Eur J Cancer* 46:713–719

Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Sep;395(7):955-61.

Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H, Valli N, Rohmer V; French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008 Dec;69(6):487-500.

Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, Santini D, Vincenzi B, Badalamenti G, Intrivici C, Del Buono S, De Francia S, Kalomirakis E, Ratti R, Angeli A, Dogliotti L, Papotti M, Terzolo M, Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21;17(2):445-53.

Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2372-80.

Tissier F, Aubert S, Leteurtre E, Al Ghuzlan A, Patey M, Decaussin M, Doucet L, Gobet F, Hoang C, Mazerolles C, Monges G, Renaudin K, Sturm N, Trouette H, Vacher-Lavenu MC, Viallon V, Baudin E, Bertagna X, Coste J, Libe R. Adrenocortical tumors: improving the practice of the Weiss system through virtual microscopy: a National Program of the French Network INCa-COMETE. *Am J Surg Pathol*. 2012 Aug;36(8):1194-201.

Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:202–206.

## Annexe 1

### Experts impliqués

#### Groupe de pilotage-Centre Experts National-COMETE

E Baudin,	Cancérologie endocrine	Institut Gustave Roussy
X Bertagna	Endocrinologie	Hôpital Cochin
J Bertherat	Endocrinologie	Hôpital Cochin
AP Gimenez-Roqueplo	Génétique	HEGP Pomicidou
S Leboulleux	Cancérologie endocrine	Institut Gustave Roussy
R Libé	Endocrinologie	COMETE-Cancers de la surrenale
PF Plouin	Médecine vasculaire	HEGP

#### Groupe de lecture

S Aubert	Anatomo-pathologie	CHU de Lille
A Barlier	Génétique	CHU Marseille
L Brunaud	Chirurgie Endocrine	CHU de Nancy
O Chabre	Endocrinologie	CHU Grenoble
F Borson-Chazot	Endocr, Méd Nucléaire	Hospices civils de Lyon
F Deschamps	Radio Interventionnelle	Institut Gustave Roussy
C De la Fouchiardière	Cancérologie	Centre Léon Bérard-Lyon
C Do Cao	Endocr-Cancérologie	CHU de Lille
B Dupas	Radiologie	CHU de Nantes
M d'Herbomez	Pathologie-biologie	CHU Lille
S Giraud	Génétique	CHU de Lyon
A Hernigou	Radiologie	HEGP
N Lahlou	Hormonologie	Hôpital Cochin
J Lumbroso	Médecine Nucléaire	Institut Gustave Roussy
E Mirailié	Chirurgie Endocrine	CHU de Nantes
JY Scoazec	Anatomo-pathologie	Institut Gustave Roussy
V Rohmer	Endocrinologie	CHU Angers
A Tabarin	Endocrinologie	CHU Bordeaux
F Tissier	Anatomo-pathologie	Hôpital La Pitié Salpêtrière
F Zinzindohoue	Chirurgie digestive	HEGP



## Annexe 2 : Bilan hormonal initial (à partir du consensus ENS@T)

<b>Bilan hormonal</b>	
Hypersécrétion de glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cortisol basal (plasmatique) à 0h</li> <li>• ACTH basal (plasmatique)</li> <li>• freinage dexaméthasone 1 mg à 23h (doit être considéré comme pathologique un taux de cortisol plasmatique, prélevé le lendemain matin à 8h, supérieur à 50 nmol/L)</li> <li>• cortisol urinaire des 24 h (avec créatininurie)</li> </ul>
<b>Hypersécrétion d'androgènes ou de précurseurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DHEA-S (sérum)</li> <li>• 17-OH-progesterone, composé S (sérum)</li> <li>• Androstenedione (sérum)</li> <li>• Testostérone (sérum)</li> <li>• 17β-estradiol (sérum), uniquement chez les hommes et les femmes ménopausées</li> <li>• DOC</li> <li>• Métabolites urinaires sur les urines de 24 heures</li> </ul>
<b>Hypersécrétion de minéralocorticoïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaliémie</li> <li>• Aldostérone et rénine plasmatique (si hypertension artérielle et/ou hypokaliémie)</li> </ul>

### **Annexe 3 : Correspondants du Réseau anatomo-pathologique COMETE « Weiss »**

<b>Ville</b>	<b>Anatomo-pathologiste référent</b>
<b>Brest</b>	<b>Laurent Doucet</b>
<b>Bordeaux</b>	<b>Helene Trouette</b>
<b>Grenoble</b>	<b>Nathalie Sturm</b>
<b>Lille</b>	<b>Emmanuelle Leteurtre</b>
<b>Lille</b>	<b>Sebastien Aubert</b>
<b>Lyon</b>	<b>Myriam. Decaussin</b>
<b>Marseille</b>	<b>Genevieve Monges</b>
<b>Nantes</b>	<b>Karine Renaudin</b>
<b>Paris-La Pitié</b>	<b>Frédérique Tissier</b>
<b>Villejuif</b>	<b>Abir Alghuzlan</b>
<b>Reims</b>	<b>Martine Patey</b>
<b>Rouen</b>	<b>Françoise Gobet</b>
<b>Toulouse</b>	<b>Catherine Mazerolles</b>

## Annexe 4 : Cibles de l'induction enzymatique du Lysodren (courtesy from Kroiss et al. 2011)

Indication	Substrates of CYP3A4*	Alternatives with lesser likelihood of drug interaction with mitotane
Insomnia	Benzodiazepines Alprazolam <sup>70</sup> Diazepam Midazolam <sup>71</sup> <i>And others</i>	Titration of the drug to a clinically desirable effect TDM during long-term use or if ineffective
Insomnia	Z-Drugs (Benzodiazepine-related drugs) Zopiclone ( <i>PI</i> : Lunesta; Sunovion Pharmaceuticals, Marlborough, MA, USA, 2011) Zolpidem ( <i>PI</i> : Ambien, sanofi-aventis, Bridgewater, NJ, USA, 2010)	Titration of the drug to a clinically desirable effect
Contraception Steroid hormones (see text for details)	Oral contraceptives Glucocorticoids Hydrocortisone Prednisone Prednisolone Dexamethasone  Testosterone Oestradiol	Mechanical contraception Titration to a clinically desirable effect in the setting of hormone replacement Titration according to surrogate laboratory parameters as an antiphlogistic TDM in case of critical indication (intracranial pressure, e.g.) Dose adjustment following hormone measurement
Antiemetics	5HT <sub>3</sub> -receptor antagonists Ondansetron ( <i>PI</i> : Zofran; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA, 2011) Granisetron ( <i>PI</i> : Kytril; Roche Laboratories, Nutley, NJ, USA, 2010)	Metoclopramide Diphenhydramine
Analgesia	Certain opioids Fentanyl <sup>72</sup> Methadone ( <i>PI</i> : Oxycontin; Purdue Pharma LP, Stamford, CT, USA, 2010) Oxycodone ( <i>PI</i> : Methadone; Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA, 2009) Tramadol ( <i>PI</i> : Tramadol ER; Par Pharmaceutical Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA, 2011)	Morphine Oxymorphone Hydromorphone
Hypertension	Dihydropyridines <sup>35,36</sup> Amlodipine Nifedipine Nitrendipine <i>And others</i>	ACE inhibitors $\alpha$ -adrenoreceptor antagonists $\beta$ -adrenoreceptor antagonists Angiotensin 2 antagonists Loop diuretics Thiazide diuretics
Hypertension, class I antiarrhythmics Antipsychotic Hypercholesterolaemia	Verapamil Diltiazem Haloperidol Certain HMG-CoA-reductase inhibitors <sup>39</sup> Atorvastatin Cerivastatin Lovastatin Simvastatin	ACE inhibitors $\beta$ -adrenoreceptor antagonists Elevate the dose based on therapeutic drug monitoring Pravastatin Rosuvastatin
Antibiotic (atypical pathogens)	Macrolide antibiotics Erythromycin <sup>77</sup> Clarithromycin <sup>73</sup>	Azithromycin Moxifloxacin Ciprofloxacin

Figure 1 : LES FORMES DE CORTICOSURRENALOMES

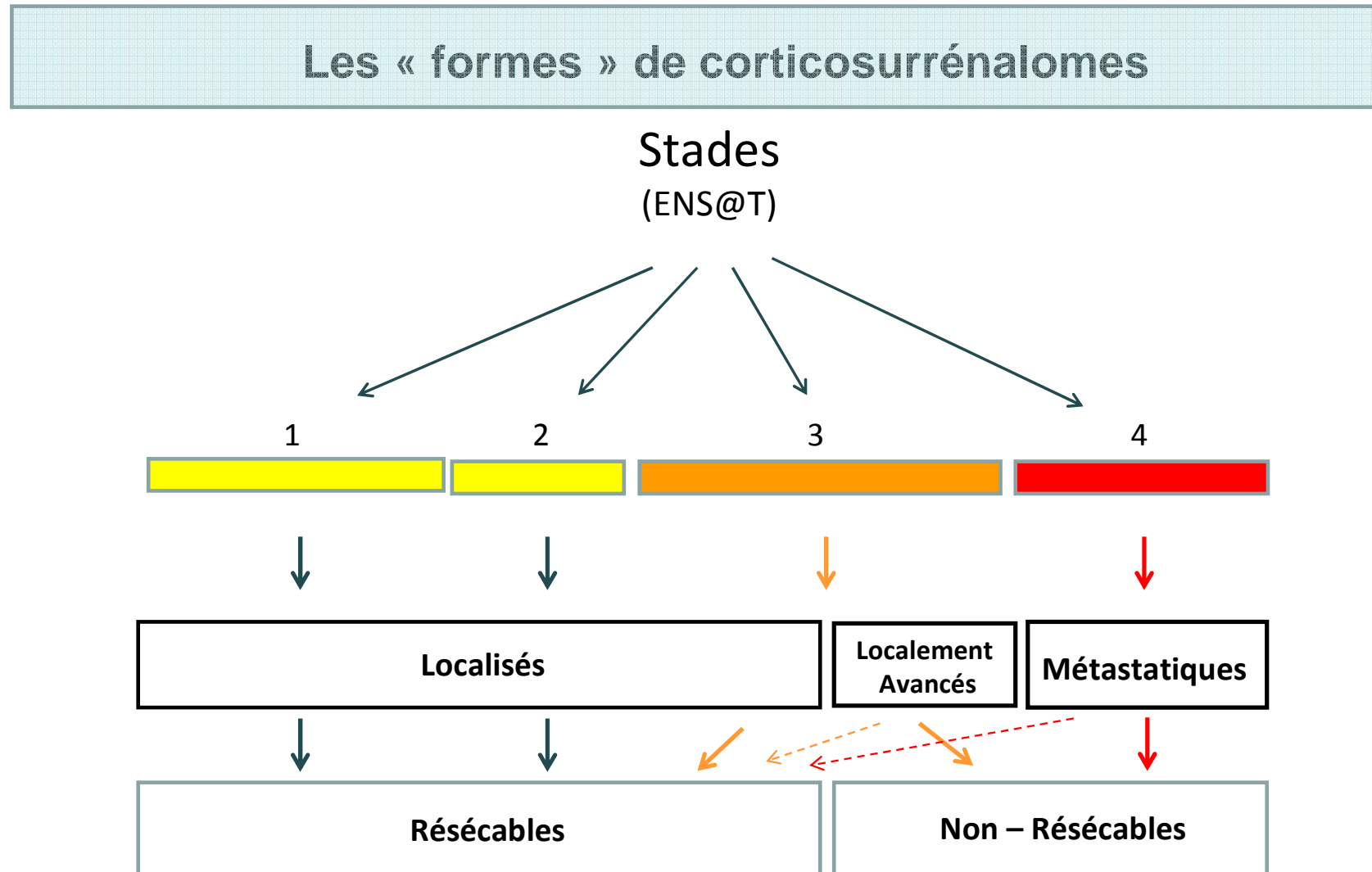
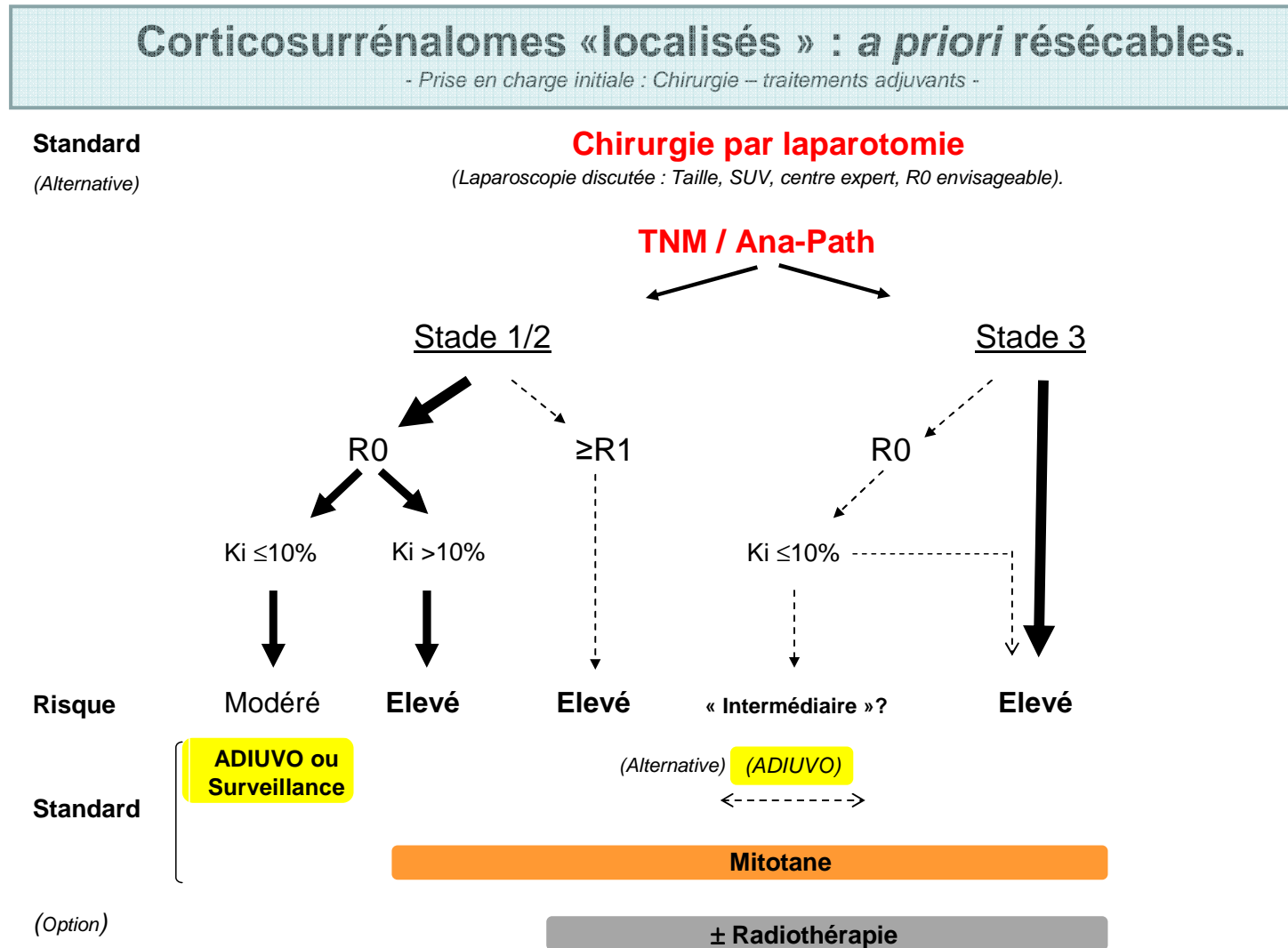
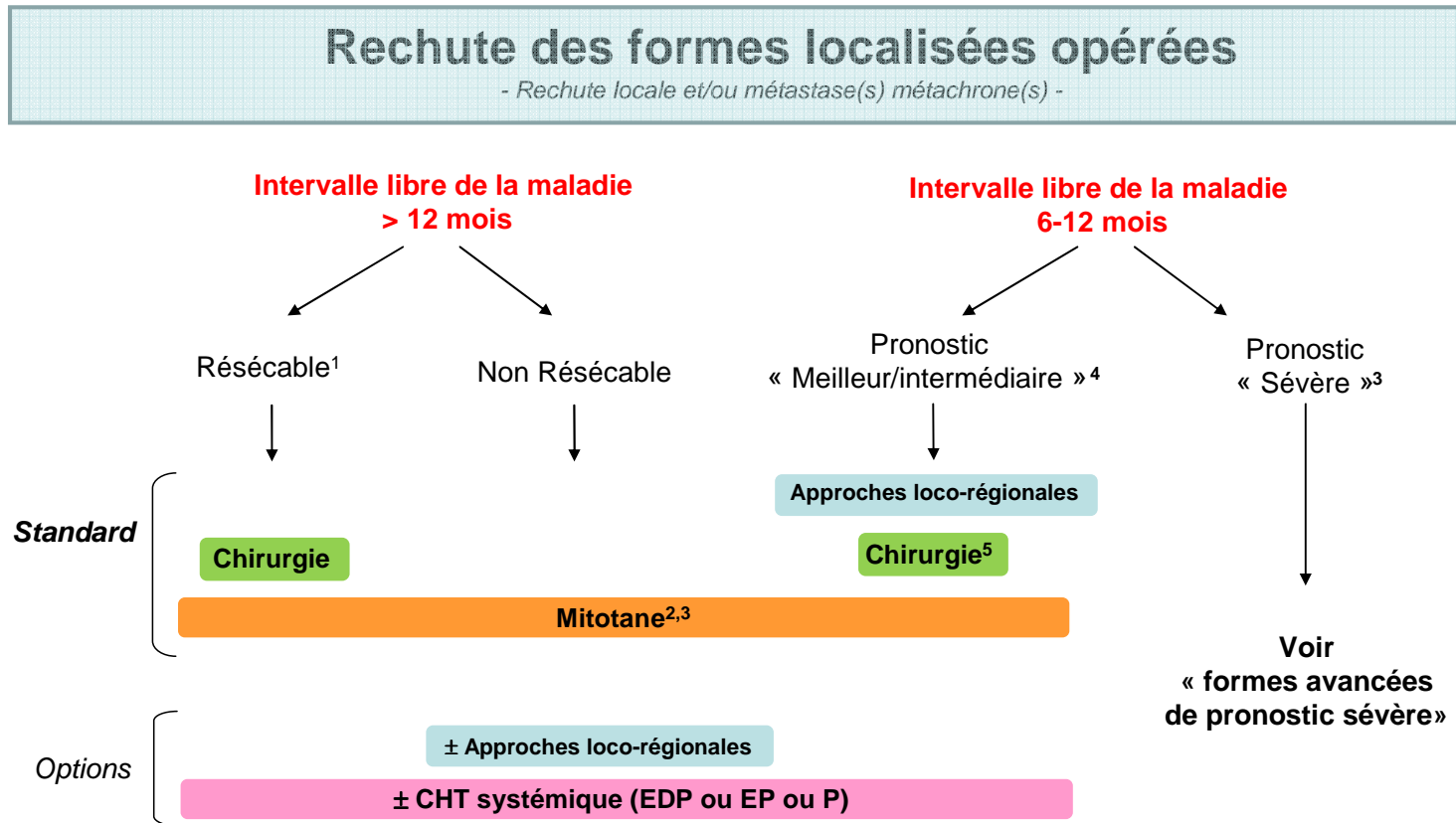


Figure 2 : CORTICOSURRENALOMES « LOCALISES » : A PRIORI RESECABLES.



**Figure 3 : RECHUTES DES CORTICOSURRÉNALOMES LOCALISEE OPEREES**



<sup>1</sup> Résécable : R0 possible, ≤ 2 organes tumoraux, < 5 % mortalité

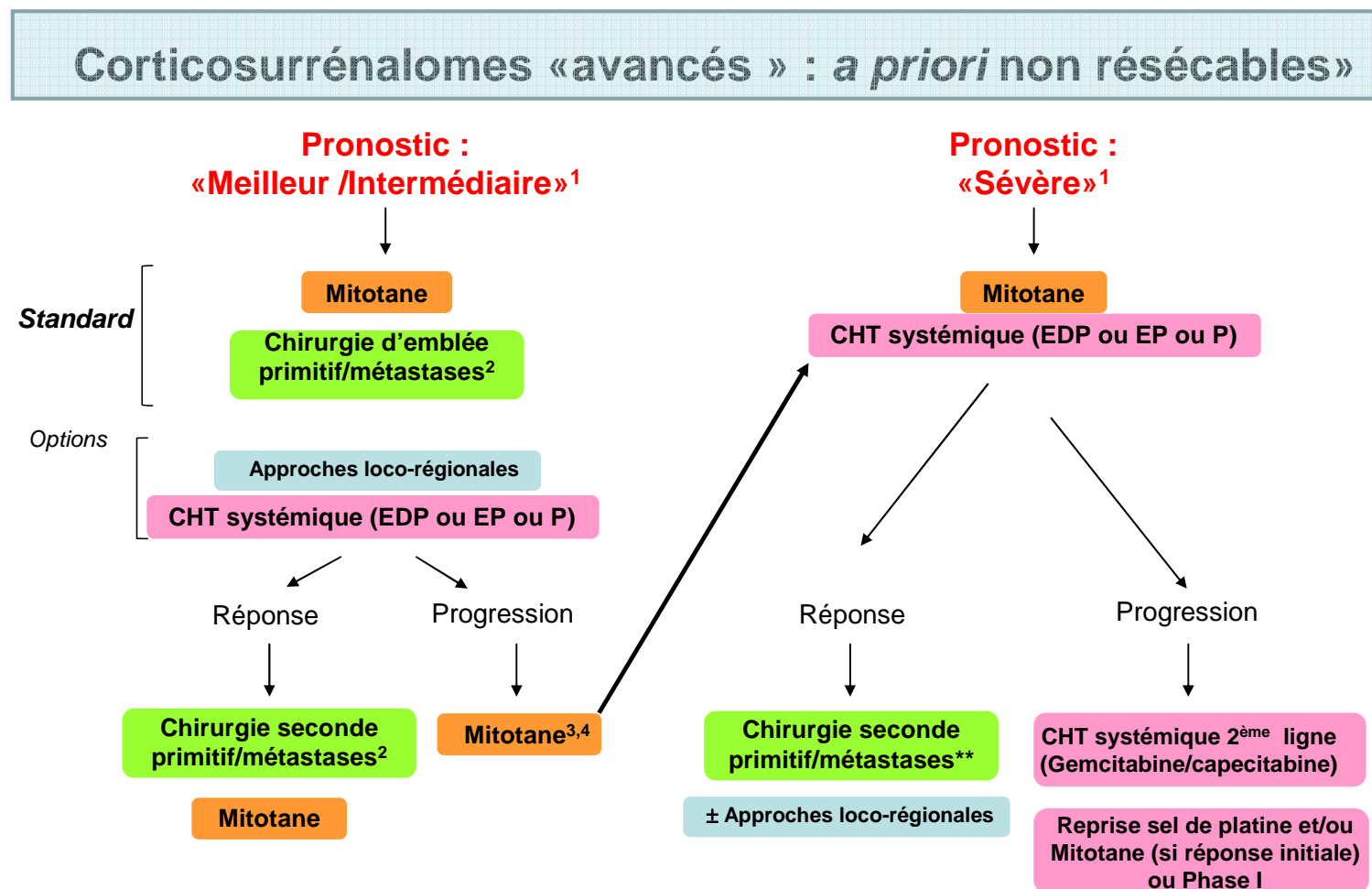
<sup>2</sup> Introduction ou adaptation du mitotane, si absent ou mitotanémies inadaptées

<sup>3</sup> Discuter le maintien du mitotane si mitotanémies adaptées depuis > 3 mois, et selon tolérance,

<sup>4</sup> Voir « Bilan initial, C-4 : Stratification survie globale formes avancées »

<sup>5</sup> A discuter au cas par cas

Figure 4 : CORTICOSURRENALOMES « AVANCES » : A PRIORI NON RESECABLES.



<sup>1</sup> Voir « Bilan initial, paragraphe C-4 : Stratification survie globale formes avancées »

<sup>2</sup> Chirurgie du primitif : R0 possible du primitif, ≥ 80 % masse tumorale, < 5 % mortalité

<sup>3</sup> Adaptation du Mitotane si inférieur à 14 mg/L.

<sup>4</sup> Mitotanémies adaptées depuis > 3 mois : CHT systémique; discuter maintien du Mitotane selon tolérance.